

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

ANNEE: 2015

THESE N°: 137

LA MALADIE DE BEHÇET

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mr. El Mustapha HALIM

Né le 06 Janvier 1988 à Bine El Ouidane

De L'Ecole Royale du Service de Santé Militaire - Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : Aftoses buccales – Behçet – Colchicine – Uvéite – Vascularite.

JURY

Mr. M. ZOUHDI

Professeur de Microbiologie

PRESIDENT

Mme. S. EL HAMZAOU

Professeur de Microbiologie

RAPPORTEUR

Mr. A. GAOUZI

Professeur de Pédiatrie

Mr. Y. SEKHSOKH

Professeur de Microbiologie

JUGES

Mme. S. TELLAL

Professeur de Biochimie

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إنك أنت العليم الحكيم

سورة البقرة الآية 31

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمَ



**UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
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 étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS
ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Mai et Octobre 1981

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. TAOBANE Hamid*	Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

Pr. BENOSMAN Abdellatif	Chirurgie Thoracique
-------------------------	----------------------

Novembre 1983

Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI	Rhumatologie
-------------------------------	--------------

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <i>Clinique Royale</i>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENJELLOUN Halima	Cardiologie
Pr. BENSALD Younes	Pathologie Chirurgicale
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa	Neurologie

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. AJANA Ali
Pr. CHAHED OUZZANI Houria
Pr. EL YAACOUBI Moradh
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Radiologie
Gastro-Entérologie
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida
Pr. HERMAS Mohamed

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Traumatologie Orthopédie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali*
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – **Doyen de la FMPR**
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation – **Doyen de la FMPO**
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – **Dir. du Centre National PV**
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DAOUDI Rajae
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*

Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne

Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL AOUAD Rajae
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. MOUDENE Ahmed*
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Traumatologie- Orthopédie **Inspecteur du SS**
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BRAHMI Rida Slimane
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. EL ABBADI Najia
Pr. HANINE Ahmed*
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Neurochirurgie
Radiologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation – **Dir. HMIM**
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - **Directeur ERSM**
Urologie
Ophtalmologie

Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. MOHAMMADI Mohamed
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. CHAQUIR Souad*
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. OUAHABI Hamid*
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Radiologie
Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Neurologie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. EZZAITOUNI Fatima
Pr. LAZRAK Khalid *
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*
Pr. LABRAIMI Ahmed*

Gastro-Entérologie
Neurologie – *Doyen Abulcassis*
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Traumatologie Orthopédie
Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR 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. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie
Anesthésie-Réanimation

Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AIT OURHROUI Mohamed
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. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. HSSAIDA Rachid*
Pr. LAHLOU Abdou
Pr. MAFTAH Mohamed*
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. NASSIH Mohamed*
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

Pr. ABABOU Adil
Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSI Sidi Mourad*
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. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil

Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale

Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. BICHA Mohamed Zakariya*
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
Pr. EL HAOURI Mohamed *
Pr. EL MANSARI Omar*
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. IKEN Ali
Pr. JAAFAR Abdeloihab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. LAGHMARI Mina
Pr. MABROUK Hfid*
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
Pr. NAITLHO Abdelhamid*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RACHID Khalid *
Pr. RAISS Mohamed
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOU Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Médecine Interne
Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOUGHALEM Mohamed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie

Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHABOUZE Samira
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. LEZREK Mohammed*
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Gynécologie Obstétrique
Traumatologie Orthopédie
Urologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENHALIMA Hanane
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZA OUI Sakina*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Cardiologie
Ophtalmologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique

Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
 Pr. BOULAHYA Abdellatif*
 Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 Pr. DOGHMI Nawal
 Pr. ESSAMRI Wafaa
 Pr. FELLAT Ibtissam
 Pr. FAROUDY Mamoun
 Pr. GHADOUANE Mohammed*
 Pr. HARMOUCHE Hicham
 Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
 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. SEKKAT Fatima Zahra
 Pr. SOUALHI Mouna
 Pr. TELLAL Saïda*
 Pr. ZAHRAOUI Rachida

Chirurgie - Pédiatrique
 Chirurgie Cardio – Vasculaire
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Gastro-entérologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Urologie
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
 Pr. ACHACHI Leïla
 Pr. ACHOUR Abdessamad*
 Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
 Pr. AMHAJJI Larbi*
 Pr. AMMAR Haddou*
 Pr. AOUI Sarra
 Pr. BAITE Abdelouahed*
 Pr. BALOUCH Lhousaine*
 Pr. BENZIANE Hamid*
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHARKAOUI Naoual*
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
 Pr. ELABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GANA Rachid
 Pr. GHARIB Noureddine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia

Réanimation médicale
 Pneumo phtisiologie
 Chirurgie générale
 Chirurgie cardio vasculaire
 Traumatologie orthopédie
 ORL
 Parasitologie
 Anesthésie réanimation
 Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Neuro chirurgie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie

Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed*
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MOUTAJ Redouane *
 Pr. MRABET Mustapha*
 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

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
 Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. AGDR Aomar*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMAHZOUNE Brahim*
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. AZENDOUR Hicham*
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BIIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*

Radiothérapie
 Anesthésie réanimation
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologique
 Parasitologie
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale

Médecine interne
 Pédiatre
 Chirurgie Générale
 Neurologie
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Hématologie biologique
 Chirurgie vasculaire périphérique

Pr. DOGHMI Kamal*
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid*
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. L'KASSIMI Hachemi*
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 *
Pr. ZOUHAIR Said*

Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Microbiologie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-phtisiologie
Microbiologie

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. BOUAITY Brahim*
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
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. LEZREK Mounir
Pr. MALIH Mohamed*
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie réanimation
Médecine interne
Physiologie
ORL
Microbiologie
Médecine aéronautique
Biochimie chimie
Radiologie
Chirurgie pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie plastique et réparatrice
Urologie
Gastro entérologie
Anatomie pathologique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie générale
Hématologie
Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Driss*

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique

Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSEFFAJ Nadia
Pr. BENSghIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjoub
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JOUDI Rachid*
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir
Pr. EL KORAICHI Alae
Pr. EN-NOUALI Hassane*
Pr. ERRGUIG Laila
Pr. FIKRI Meryim
Pr. GHANIMI Zineb
Pr. GHFIR Imade
Pr. IMANE Zineb
Pr. IRAQI Hind
Pr. KABBAJ Hakima
Pr. KADIRI Mohamed*
Pr. LATIB Rachida

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique
Immunologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologie
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Pédiatrie
Médecine Nucléaire
Pédiatrie
Endocrinologie et maladies métaboliques
Microbiologie
Psychiatrie
Radiologie

Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed*
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua*
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali*

Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
 Pr. GHOUNDALE Omar*
 Pr. ZYANI Mohammad*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Urologie
 Médecine Interne

**Enseignants Militaires*

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia
 Pr. ALAMI OUHABI Naima
 Pr. ALAOUI KATIM
 Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
 Pr. ANSAR M'hammed
 Pr. BOUHOUCHE Ahmed
 Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
 Pr. BOURJOUANE Mohamed
 Pr. BARKYOU Malika
 Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia
 Pr. DAKKA Taoufiq
 Pr. DRAOUI Mustapha
 Pr. EL GUESSABI Lahcen

Physiologie
 Biochimie – chimie
 Pharmacologie
 Histologie-Embryologie
 Chimie Organique et Pharmacie Chimique
 Génétique Humaine
 Applications Pharmaceutiques
 Microbiologie
 Histologie-Embryologie
 Biochimie – chimie
 Physiologie
 Chimie Analytique
 Pharmacognosie

Pr. ETTAIB Abdelkader
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas
Pr. HAMZAOUI Laila
Pr. HMAMOUCHE Mohamed
Pr. IBRAHIMI Azeddine
Pr. KHANFRI Jamal Eddine
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med
Pr. REDHA Ahlam
Pr. TOUATI Driss
Pr. ZAHIDI Ahmed
Pr. ZELLOU Amina

Zootchnie
Pharmacologie
Biophysique
Chimie Organique
Biologie moléculaire
Biologie
Chimie Organique
Chimie
Pharmacognosie
Pharmacologie
Chimie Organique

*Mise à jour le 09/01/2015 par le
Service des Ressources Humaines*

- 9 JAN 2015





Dédicaces



A Allah
Tout puissant
Qui m'a inspiré
Qui ma guidé dans le bon chemin
Je vous dois ce qui je suis devenu
Louanges et remerciements
Pour votre clémence et miséricorde

A Feu sa Majesté le Roi HASSAN II



Que dieu l'accueille en sa sainte miséricorde.

A sa Majesté le Roi MOHAMMED VI



*Chef d'Etat-major Général des Forces Armées Royales.
Roi du MAROC et garant de son intégrité territoriale.
Que dieu glorifie son règne et le préserve.*



A

Son Altesse Royale le Prince Héritier Moulay HASSAN,

Que dieu le préserve.



A

Son Altesse Royale le Prince Moulay RACHID,

Que dieu le protège



A

Toute la Famille Royale

A

Monsieur le Général de Corps d'Armée

ARROUB BOUCHAIB

Inspecteur général des Forces Armées Royales

*En témoignage de notre grand respect, notre profonde
considération et sincère admiration*

A

Monsieur le Médecin Général de brigade

A.EL MOUDEN

Professeur de traumatologie.

Inspecteur du service de santé des forces armées royales.

En témoignage de notre grand respect

et notre profonde considération

A

Monsieur le Général de brigade

***ELBACHAR AHMED chef de service central des
transmissions de la gendarmerie royale***

*En témoignage de notre grand respect
et notre profonde considération*

A

Monsieur le Médecin Colonel Major

M. Abdelkarim MAHMOUDI

Professeur de d'Anesthésie-Réanimation

Directeur de l'HMIMV-Rabat.

En témoignant de notre grand respect

et notre profonde considération

A

Monsieur le Médecin Colonel Major

Hachemi L'Kassmi

Professeur en biologie

Directeur de l'HMMI-Meknès.

En témoignant de notre grand respect

et notre profonde considération

A

Monsieur le Médecin Colonel Major

ISMAILI Hassan

Professeur de traumatologie Orthopédie

Directeur de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

En témoignant de notre grand respect

et notre profonde considération

A

Monsieur le Médecin Colonel Major

HDA ABDELHAMID

Professeur de cardiologie.

Directeur de l'E.R.S.S.M et de l'E.R.M.I.M

En témoignant de notre grand respect

et notre profonde considération

Toutes les lettres

Ne sauraient trouver les mots qu'il faut ...

*Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour, le
respect, la reconnaissance...*

Aussi, c'est tout simplement que...

✿ Je dédie cette thèse à ... ✍

A MON CHER PERE

Le grand militant, qui a toujours été un exemple pour ses enfants, qui m'a toujours poussé à me surpasser dans tout ce que j'entreprends, qui m'a transmis cette rage de vaincre et la faim de savoir.

Celui qui a été ma source de motivation, le moteur de mes ambitions, qui m'a appris que le savoir est une richesse que nul ne peut voler.

Je te serai cher père reconnaissant toute ma vie, pour tout le mal que tu t'es donné pour moi à chaque étape de ma vie, pour ta patience et ton amour.

J'espère être l'homme et le fils que tu as voulu que je sois, et je m'efforcerai d'être digne de ce que tu aurais souhaité que je sois. Ce titre de Docteur en Médecine je le porterai fièrement et je te le dédie tout particulièrement.

A ma très chère mère

Votre patience, votre bienveillance, votre dévouement et votre courage sont admirables.

Vous étiez toujours présente pour nous écouter, nous reconforter et nous montrer le droit chemin.

Vous avez déployé énormément d'efforts pour que nous ne manquions de rien.

Vous êtes une mère formidable.

Je t'aime et je te souhaite longue vie dans la bonne santé et le bonheur.

A ma très chère fiancée Sara DOUGHMI

Aucun mot ne saurait t'exprimer mon profond attachement et ma reconnaissance pour l'amour, la tendresse et la gentillesse dont tu m'as toujours entourée.

Ma chère chocolove, j'aimerais bien que tu trouve dans ce travail l'expression de mes sentiments de reconnaissance les plus sincères car grâce à ton aide et à ta patience avec moi que ce travail a pu avoir le jour

Que dieu le tout puissant te protège pour moi et nous accorde un avenir meilleur.

A Mon très cher frere Jawad

En témoignage de toute l'affection et des profonds sentiments fraternels que je vous porte et de l'attachement nous unit.

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

A mes chères sœurs Hassania, Hanane, Hakima

Et leurs maris Mohamed, Hadou, Rachid

Pour votre soutien et vos encouragements, puisse ce travail être le témoignage de ma profonde affection.

Que dieu vous comble de bonheur, de santé, de succès et de prospérité dans votre vie et vous protège.

A tous les oncles, tantes, cousins et cousines

Puisse ce travail témoigne de l'estimation que je vous porte

A toute la famille HALIM

A tous mes proches et mes amis,

Rahali mohamed, Hakim, prof Sadik,

Fadili aziz, oussama elgouat, Jalal, Azami, Zolati, Tamdi,

N'aitabou abdelilah, Ajal mehdi, Habib, Charaf, Mehdi,

Youness, Mokit, Adraoui, Bada ahmed, Aziz, Faisel, Hamza,

Brahim, Toubi, Jwabri, Jihad, Kamal, Tbouda, Kassou,

Mustapha, Tores, Omar, Toumi, Nouafel, Siham, Sara, Nadia,

Bibich, Salaheddine, Tawfik, Ayoub, Chalach, Youssef

***A tout ceux qui ont contribué de près ou de loin à la
réalisation de ce travail.***



Remerciements

A Notre Maître et Rapporteur de thèse :

Madame. S.EL HAMZAOUI

Professeur Agrégé de Microbiologie

Vous nous avez inspiré le sujet de thèse, vous nous avez guidé tout au long de son élaboration, avec bienveillance et compréhension, flexibilité et disponibilité ont été les qualités les plus marquantes au cours de cette collaboration. Votre accueil si simple, pour l'un de vos élèves, vos qualités humaines rares, vos qualités professionnelles ont été un enseignant complémentaire pour notre vie professionnelle et privée.

Veillez accepter ici, cher maître, l'expression de notre gratitude et l'expression de notre profonde reconnaissance.

A Notre Maître et Président de Thèse

Monsieur M.ZOUHDI

Professeur DE Microbiologie

Vous nous faites l'insigne honneur d'accepter la présidence de notre thèse.

Nous avons pu apprécier vos qualités humaines et professionnelles.

Veillez cher président et maitre, croire à l'expression de notre plus profond respect et notre sincère admiration.

A Notre Maître et Juge de Thèse

Madame S.TELLAL

Professeur Agrégé de Biochimie HMIMV

Vous avez aimablement accepté de juger notre thèse.

Nous avons pu apprécier vos qualités professionnelles et humaines.

Veillez trouver ici cher maitre, le témoignage de notre reconnaissance et de nos sincères remerciements

A Notre Maître et Juge de Thèse :

Monsieur Y.SEKHSOKH ?

Professeur de HMIMV

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger cette thèse.

Nous avons apprécié vos qualités d'enseignant et de médecin, votre dynamisme et votre extrême sympathie.

Veillez trouver ici, cher maître, l'expression de notre vive reconnaissance et notre gratitude.

A Notre Maître de Thèse

Monsieur A. GAOUZI

Professeur Agrégé de pédiatrie

Nous sommes très sensibles par l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger notre travail. Je vous suis très reconnaissant de la spontanéité et de l'amabilité avec lesquelles vous avez accepté de juger ce travail. Veuillez trouver, cher maître, à travers ce modeste travail la manifestation de notre plus haute estime et de nos sentiments les plus respectueux



Sommaire

I.	Introduction	1
II.	Historique	4
III.	Epidemiologie	7
	III-1- Prévalence de la maladie de Behçet :	8
	III-2- Age :	12
	III-3- Sexe :	12
	III-4- Mortalité et Morbidité :	13
IV.	Physiopathologie	14
	IV-1 Facteurs génétiques :	15
	IV-1-1. Gènes HLA et gènes proches du locus HLA :	15
	IV-1-1-1. Maladie de Behçet et HLAB51 :	15
	IV-1-1-2. Autres molécules HLAB :	16
	IV-1-1-3. Gènes proches de HLAB :	17
	IV-1-1-4. Autres gènes	17
	IV-2- Facteurs environnementaux :	18
	IV-2-1. Infection virale :	18
	IV-2-2. Infections bactériennes :	18
	IV-3- Anormalité de la réponse inflammatoire :	19
	IV-3-1. Rôle des protéines du choc thermique :	19
	IV-3-2. Rôle de l'oxyde nitrique :	20
	IV-3-3. Stress et radicaux libres :	20
	IV-4- Anomalies de l'immunité :	21
	IV-4-1. Hyperactivité des monocytes et polynucléaires neutrophiles :	21
	IV- 4-2. Rôle des lymphocytes T :	22
	IV- 4-3. Antigène S rétinien :	22
	IV- 4-4. Immunité humorale :	23
V.	Manifestations cliniques	27
	V-1- Symptômes constitutionnels :	28
	V-2- Manifestations cutanéomuqueuses :	28
	V-2-1. aphtose buccale :	28
	V-2-2. Aphtose génitale :	31
	V- 2-3. Autres aphtoses :	32

V- 2-4. Lésions cutanées :	32
V-2.4.1. Pseudofolliculite :	32
V- 2.4.2. Folliculite :	33
V-2.4.3. Aphte cutané :	33
V-2.4.4. Nodules dermohypodermiques :	33
V-2.4.5. Phlébite sous cutanée :	34
V-2.5. Autres manifestations cutanées:	34
V-2-6. Phénomène pathergique cutané:	35
V- 3-Manifestations oculaires :	35
V- 4-Manifestations articulaires :	40
V- 5-Manifestations neurologiques :	41
V-5-1. Manifestations liées à l'atteinte parenchymateuse cérébrale :	42
V-5.2. Vasculo-Behçet cérébrale :	43
V- 5.2.1. Thromboses veineuses cérébrales (TVC) :	43
V- 5.2.2. Atteintes artérielles :	44
V- 5-3 Autres aspects de l'atteinte neurologique au cours de la maladie de Behçet :	44
V- 5-3-1 Manifestations psychiatriques et troubles cognitifs :	44
V-5-3-2 Neuropathies périphériques :	44
V- 6- manifestations vasculaires : Angio-Behçet	47
V-6-1. Manifestation veineuse :	47
V- 6-1-1 Phlébites superficielles :	48
V-6-1-2 Thromboses profondes :	48
V- 6-2. Manifestations artérielles :	49
V- 6-2-1 Anévrismes artériels :	49
V-6-2-2 Occlusions artérielles	52
V- 7.Manifestations digestives :	53
VI. Diagnostic positif	55
VI-1- Critères diagnostics de la maladie de Behçet :	56
VI- 1-1 .Critères de MASON et BARNES (1969).	56
VI-1-2. Critères du comité de recherche Japonais sur la maladie de Behçet (1972)	57
VI-1-3. Critères de O'DUFFY (1974-USA):	59
VI-1-4. Critères de Cheng & Zhang (1980-Chine):	60

VI-1-5. Critères de HAMZA (1985-Tunisie):.....	61
VI-1-6- Critères cliniques de l'International Study Group for Behçet's Disease :.....	61
VI- 2- Pathergy test :	63
VI-3- Examens paracliniques:	65
VII. Diagnostics différentiels	67
VIII. Traitements	70
VIII-1- Traitements systémiques :	72
VIII-1-1. Colchicine :	73
VIII-1-2. Thalidomide :	73
VIII-1-3.Dapsone :	73
VIII-1-4.Corticostéroïdes :	74
VIII-1-5. Immunosuppresseurs :	74
VIII- 1-5-1. Azathioprine (Aza) :	75
VIII-1-5-2. Ciclosporine A (CsA) :	75
VIII-1-5-3. Methotrexate (Mtx) :	76
VIII-1-5-4 Cyclophosphamide (Cyc) :	76
VIII-1-6. Traitements immunomodulateurs :	78
VIII-1-6-1. Interféron- α :	78
VIII-1-6-2. Inhibition des cytokines pro-inflammatoires :	80
VIII-1-6-2-1. Anti-TNF α :	80
VIII-1-6-2-2. Anti-IL-1 :	83
VIII-1-6-2-3. Anti-IL-6.....	83
VIII-1-6-3. Thérapies ciblant les lymphocytes :	83
VIII-1-6-3-1. Anti-CD20 :	83
VIII-1-6-3-2. Anti-CD52 :	84
VIII-1-6-3-3. Anti-CD25 :	84
VIII-1-6-3-4. Autogreffe de cellules souches hématopoïétiques :	84
VIII-1-7. Autres traitements :	84
VIII-1-7-1. Antiagrégants plaquettaires :	84
VIII-1-7-2 .Anticoagulants :	85
VIII-1-7-3. Traitements topiques :	85
VIII-1-7-4. Traitement chirurgical :	85

VIII-2. Stratégies thérapeutiques :	85
IX. Pronostic	88
X. Conclusion.....	90
XI. Résumés.....	92
XII. Bibliographie	96



I. Introduction

La maladie de Behçet (MB) est une maladie inflammatoire chronique caractérisée cliniquement par une aphtose buccale ou le plus souvent buccogénitale associée à des manifestations systémiques dont les plus fréquentes sont cutanées, oculaires et articulaires et les plus graves sont neurologiques, cardiovasculaires et intestinales^{1;2;3}.

Etant donné que cette affection peut toucher de multiples organes, des médecins de plusieurs spécialités (généralistes, internistes, immunologues, rhumatologues, ophtalmologues, dermatologues, neurologues, gastroentérologues) peuvent y être confrontés.

Le diagnostic de certitude est particulièrement difficile à établir car les signes sont peu spécifiques et parce que la maladie ne comporte aucun marqueur biologique ou anatomopathologique pathognomonique.

Le diagnostic de la maladie de Behçet (maladie de Behçet) est clinique et repose sur des critères internationaux^{4;5}.

La physiopathologie, bien que non encore élucidée, a nettement progressé ces dernières années. Plusieurs éléments semblent intervenir dans l'apparition des lésions organiques: une susceptibilité génétique, des facteurs environnementaux, des anomalies de la réponse inflammatoire et un dysfonctionnement du système immunitaire. La maladie de Behçet est décrite dans tous les pays du monde, cependant sa répartition géographique est inégale, la plupart des cas étant observés chez les sujets originaires du moyen orient, du japon et des pays situés autour du bassin méditerranéen.

Notre étude n'a d'autres objectifs que:

- De déterminer la fréquence de la maladie de Behçet au Maroc et dans le monde;
- D'étudier son retentissement à court, moyen et long terme;
- Assurer une prise en charge adéquate



II. Historique

La première description de la maladie de Behçet a été attribuée à Hippocrate qui avait décrit une atteinte oculaire dans le chapitre VII du livre III de l'Épidémion : « mais il y avait d'autres fièvres comme elles seront décrites : beaucoup avaient leur bouche affectée d'ulcérations aphteuses, il y avait beaucoup de fluxions dans les régions des parties génitales et des ulcérations, des furoncles externes et internes autour des aines, des ophtalmies humides de caractère chronique avec des douleurs, excréctions fongueuses des paupières externes et internes qui détruisent la vue de beaucoup de personnes⁶.

Au début de XX^{ème} siècle, apparaissaient des publications dispersées, que l'avenir devait rapprocher :

- Gilbert, en 1920, décrit l'ophtalmie lente.
- Lipshutz, en 1923, décrit l'ulcère aigu de la vulve.
- Shigeta, en 1924, décrit la première observation japonaise.
- Adamantiades décrit en 1931 une observation associant une iritis à hypopion, accompagnée d'ulcérations bucco-génitales, d'une phlébite, d'une hydarthrose bilatérale des genoux.

Ce n'est qu'en 1937, que Hulusi Behçet, dermatologue turc, acquiert la certitude de l'individualité de cette affection après avoir observé chez trois patients l'association d'une aphtose bucco génitale et d'une atteinte oculaire de type uvéite à hypopion.



- En 1941, TOURAINE élargit le cadre de la maladie en introduisant le concept de grande aphtose à caractère symétrique, après avoir revu 343 cas dans la littérature ⁷.
- En 1969, ZINI rapporte, sous forme de thèse, la première série marocaine de patients atteints de la maladie de Behçet⁸.
- En 1973, OHNO et coll. décrivent pour la première fois l'association entre maladie de Behçet et le gène HLA-B59.
- En 1990, le diagnostic de la maladie de Behçet est reconnu comme étant clinique, reposant sur des critères internationaux établis par le groupe international d'études sur la maladie de Behçet^{10;11}.

Depuis, les observations de cette affection intrigante n'ont cessé de se multiplier, et sa description clinique a été complétée au fur et à mesure.



III. Epidemiologie

La maladie de Behçet a une distribution mondiale. La plupart des cas sont observés le long de « la route de la soie », qui s'étend depuis le bassin méditerranéen jusqu'à l'Extrême-Orient (Figure 2).

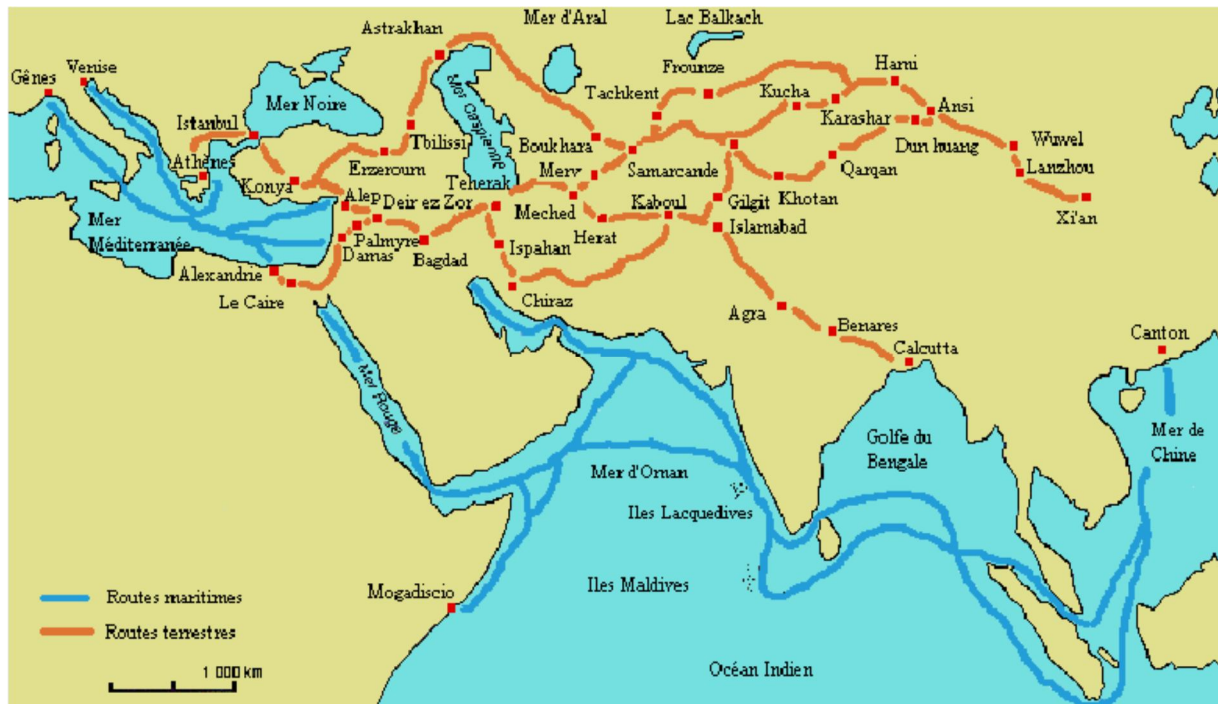


Figure 1 : La propagation de la maladie de Behçet lors des mouvements de population, le long de la chaîne de la soie, entre l'Asie et la Méditerranée¹².

III-1- Prévalence de la maladie de Behçet¹³ :

Il y a plus de 30 estimations de prévalence de la maladie de Behçet publiées dans la littérature^{14 ;15}. Ces études couvrent des régions en Europe, en Asie, au Moyen-Orient et en Amérique du Nord et ont été publiées entre 1974 et 2013 (Tableau I¹⁶).

Tableau I: Taux de prévalence (pour 100 000 habitants) de la maladie de Behçet, et rapportés pour différentes régions du monde. Les études sont regroupées par continents et triées par ordre chronologique de publication. 17

Auteurs (référence)	Année de publication	Méthode d'étude	Pays d'étude (zone)	Critères de classification	Nombre de cas	Prévalence
<i>Europe du Nord</i>						
Chamberlain	1977	Recensement (multiples sources)	Angleterre (région de Yorkshire)	Spécifiques de l'étude	32	0,64
Jankowski et al.	1992	Recensement (multiples sources)	Écosse (nationale)	ISG	15	0,27
Ek et Hedfors	1993	Recensement (source unique)	Suède (Stockholm)	ISG	8	2,32
Zouboulis et al.	1997	Recensement (registre)	Allemagne (ville de Berlin-Ouest)	NR	49/10 ^a	2,26/0,55 ^a
Papoutsis et al.	2006	Recensement (registre)	Allemagne (ville de Berlin-Ouest)	NR	165/43 ^a	4,87/1,47 ^a
Mohammad et al.	2013	Recensement (source unique)	Suède (région de Skåne)	ISG	40	4,9 ^b
<i>Europe du Sud</i>						
Crespo et al.	1993	Recensement (source unique)	Portugal (ville de Coimbra)	ISG	29	1,53
Sanchez-Burson et al.	1998	Recensement (source unique)	Espagne (NR)	NR	30	7,5
Salvarani et al.	2007	Recensement (multiples sources)	Italie (province de Reggio Emilia)	ISG	18	3,8
Mahr et al.	2008	Recensement (multiples sources)	France (département de Seine-Saint-Denis)	ISG	79/19 ^a	7,1/2,4 ^{ab}
Olivieri et al.	2013	Recensement (multiples sources)	Italie (ville de Potenza)	ISG	11	15,9
<i>Turquie</i>						
Demirhindi et al.	1981	Échantillonnage	Turquie (district de Silivri/Istanbul)	O'Duffy	4	80
Idil et al.	2002	Échantillonnage	Turquie (région d'Ankara)	ISG	16	110 ^b
Azizlerli et al.	2003	Échantillonnage	Turquie (ville d'Istanbul)	ISG	101	420 ^b
Cakir et al.	2004	Échantillonnage	Turquie (région de Havsa)	ISG	1	20
Seyahi et al.	2010	Échantillonnage	Turquie (ville d'Istanbul)	NR	4	90 ^b
Cakir et al.	2012	Échantillonnage	Turquie (région de Havsa)	ISG	3	19,6 ^b
<i>Asie</i>						
Yamamoto et al.	1974	Recensement (multiples sources)	Japon (nationale)	JBDR 1974	7000–8500	7,0–8,5
Mousa et al.	1986	Recensement (source unique)	Koweït (nationale)	O'Duffy	29	2,1
Yurdakul et al.	1988	Échantillonnage	Turquie (province Ordu)	O'Duffy	19	370
Nakae et al.	1993	Recensement (multiples sources)	Japon (nationale)	JBDR 1987	16750	13,5
Davatchi et al.	1997	Recensement (source unique)	Iran (nationale)	Multiples critères	3443	16,7
Al-Dalaan et al.	1997	Échantillonnage	Arabie Saoudite (région d'Al Quassim)	NR	2	19,5
Jaber et al.	2002	Échantillonnage	Israël (ville de Taibé)	ISG	6	120
Al-Rawi et al.	2003	Échantillonnage	Irak (ville de Saglawia)	ISG	6	17
Krause et al.	2007	Recensement (source unique)	Israël (région Galilée)	ISG	112	15,2 ^b
Davatchi et al.	2007	Échantillonnage	Iran (ville de Téhéran)	ISG	7	68
Klein et al.	2010	Échantillonnage	Israël (ville de Dalyat El-Carmel)	ISG	2	50
<i>Afrique</i>						
Assaad-Khalil et al.	1997	Recensement (registre)	Égypte (région d'Alexandrie)	ISG	274	7,6
<i>Amérique et Caraïbes</i>						
O'Duffy	1978	NR	États-Unis (comté d'Olmsted)	NR	NR	0,33
Calamia et al.	2009	Recensement (source unique)	États-Unis (comté d'Olmsted)	ISG	5	5,2
Deligny et al.	2012	Recensement (multiples sources)	France (île de la Martinique)	ISG	28	7,04

ISG : critères de l'International Study Group ; JBDR : critères du Japanese Behçet's Disease Research Committee ; NR : non renseigné.
^a Nombres de cas et estimations de prévalence se rapportant à la population non immigrée seule.
^b Estimations pour les populations adultes définies par un âge > 10 [3], ≥ 10 [4,6,8,9], > 12 [5], ≥ 15 [11,15,21,28] ou ≥ 18 ans [18].

Ces données suggèrent une très grande variabilité avec des taux de prévalence rapportés, variant du simple à plusieurs centuples (Figure 2). Les différences méthodologiques ont, dans une certaine mesure, part dans ces disparités. Une importante source de variabilité peut survenir du fait que les estimations rapportées proviennent autant d'études de recensement que d'études d'échantillonnage dont les résultats ne sont peut-être pas directement comparables. D'autres facteurs de variabilité sont la diversité des critères de classification utilisés et le fait que certaines études se sont limitées à la population adulte alors que d'autres se rapportaient à la population totale. De plus, il est probable qu'il y a des différences dans la qualité méthodologique des études, certaines estimations se basant sur des approches méthodologiques décrites de manière très sommaire. Il est aujourd'hui clair que la population touchée par la maladie de Behçet est bien plus étendue que celle délimitée par la route de la soie.

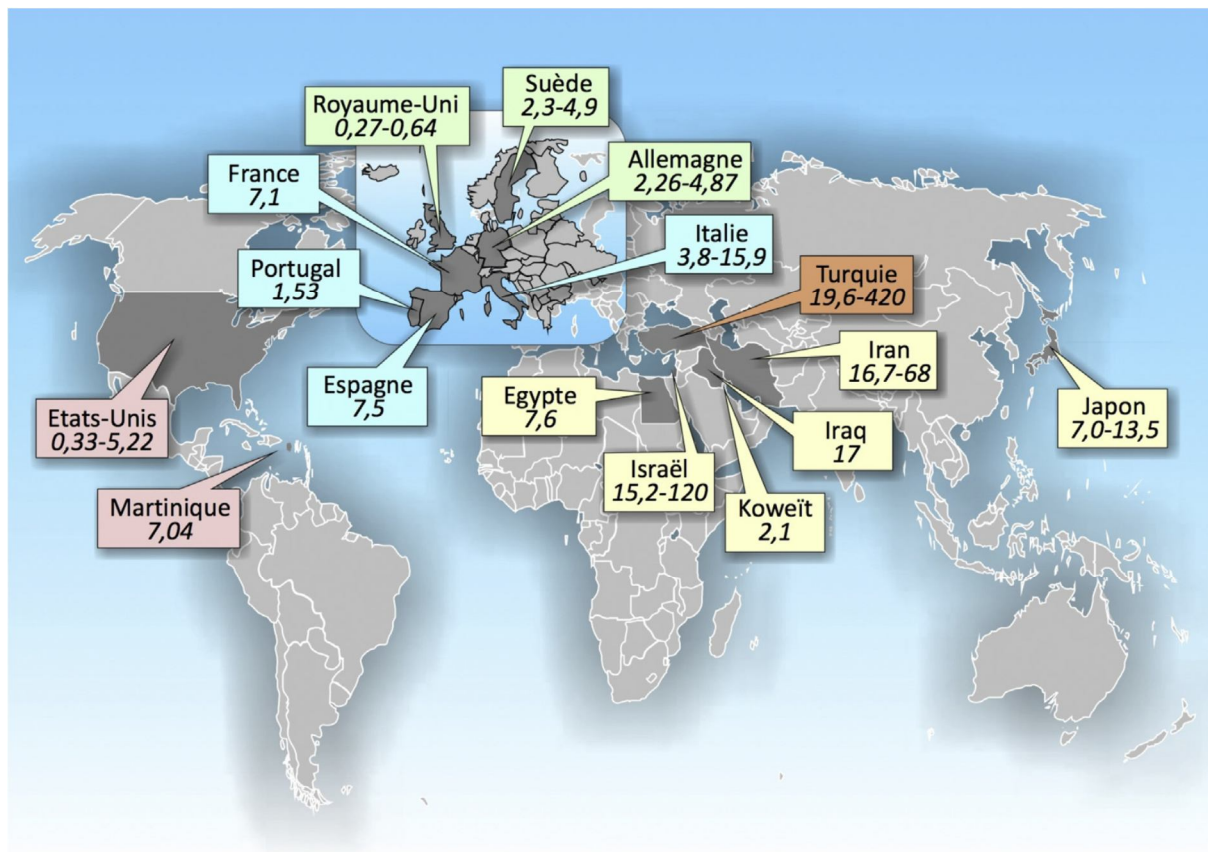


Figure. 2. Répartition de la prévalence la maladie de Behcet dans le monde. Les chiffres représentent des taux de prévalence pour 100 000 habitants.

La prévalence la plus élevée a été rapportée chez les turcs vivants à Istanbul avec 421 patients par 100 000 habitants¹⁸.

- En Turquie : 20 à 421 / 100 000 habitants ;
- Au Japon, la maladie de BEHÇET semble toujours en expansion avec une prévalence arrivant à 13,5 /100 000 habitants.
- En Europe : 1,47 à 7,6/ 100 000 habitants¹⁹.
- Aux Etats Unis : 0,33 à 5,22/ 100 000 habitants.
- Au Maroc :

- 162 cas de maladie de Behçet ont été colligés au service de médecine interne « A » à l'Hôpital Avicenne de Rabat entre janvier 1983 et juin 1996²⁰.
- 316 cas ont été colligés au service de médecine interne Ibnou-Rochd de Casablanca entre 1981 et 1989²¹.

III-2- Age :

La maladie de Behçet survient généralement entre 18 et 40 ans, des rares cas infantiles ont cependant été décrits. Après l'âge de 50 ans, le diagnostic des premières poussées doit être retenu comme exceptionnel et recouvre souvent une erreur diagnostique. L'âge intervient dans l'expression clinique de la maladie, les formes des sujets jeunes sont plus sévères que les formes tardives²².

Au Maroc :

Dans la série Filali Ansary²³, l'âge moyen au moment de la première hospitalisation était de 32 ans avec des extrêmes de 16 et de 58 ans.

Dans la série de Benamour²⁴, l'âge moyen était de 31 ans avec des extrêmes de 17 et 56 ans.

III-3- Sexe :^{25;26;27}

La maladie de Behçet connaît une prédominance masculine. Dans notre pays, le sexe ratio est de 2,43 à 3,26, en Tunisie, il est de 2,75 et 3, et de 3 à 5 dans les pays du moyen orient. La prédominance masculine semble stable au fil des années dans les pays du Maghreb, contrairement au Japon et à la Turquie où le sexe ratio est en train de baisser avec une tendance à l'égalisation des sexes ces 20 dernières années. Les formes féminines surviennent plus tardivement et sont moins sévères avec une fréquence moindre des thromboses veineuses, des

manifestations intestinales, neurologiques et des formes mortelles. L'interférence hormonale pourrait expliquer ce fait sans qu'aucune explication spécifique ne soit retenue

III-4- Mortalité et Morbidité :

En général, les symptômes de la maladie de Behçet sont limités aux premières années. Les aphtoses buccales graves affaiblissent le patient par une réduction de la consommation d'aliments du fait des douleurs lors de la prise alimentaire.

Le risque de perte visuelle augmente progressivement pour atteindre un quart des cas à 10 ans²⁸.

La mortalité est relativement faible et est la conséquence :

- d'une atteinte du système nerveux central
- d'une participation pulmonaire
- d'une hémorragie de gros vaisseaux
- d'une perforation intestinale
- d'une complication du traitement immunosuppresseur.

Ces issues graves sont retrouvées plus fréquemment chez l'homme. Environ un dixième des patients sont décédés à cause d'atteinte du système nerveux central et du système cardiovasculaire.

Le taux de mortalité diminue de manière significative avec le temps. Le pronostic après les premières années est bon. Cela souligne l'importance de la reconnaissance rapide de la maladie et d'un traitement approprié²⁹.



IV. Physiopathologie

L'étiologie de la maladie de Behçet reste inconnue et les mécanismes physiopathologiques ne sont pas clairement élucidés. C'est une pathologie multifactorielle au cours de laquelle sont intriqués des mécanismes intrinsèques (prédisposition génétique, anomalies de la réponse immunitaires et dysfonction du système immunitaire) ainsi que des mécanismes extrinsèques (infections virales et /ou bactériennes).

IV-1 Facteurs génétiques :

La maladie de Behçet apparaît souvent comme une maladie sporadique. Cependant, l'existence de cas familiaux (1/10 des cas), la prévalence élevée de la maladie de Behçet chez les jumeaux et leur parents (surtout pour les cas pédiatriques)³⁰, la distribution géographique particulière de la maladie le long de l'ancienne route du commerce de la soie et la variation de la nature et de la fréquence des manifestations cliniques de la maladie en fonction du groupe ethnique³¹ suggèrent que des facteurs génétiques ont un rôle important dans l'étiopathogénie de la maladie.

IV-1-1. Gènes HLA et gènes proches du locus HLA :

IV-1-1-1. Maladie de Behçet et HLAB51 :

La forte association entre la maladie de Behçet et cet allèle du CMH de classe 1 a été décrite pour la première fois par Ohno et al. en 1982 . Elle a été confirmée depuis dans de nombreuses autres populations d'origine géographiques et ethniques différentes. Une méta-analyse récente, colligeant 78 études incluant 4800 patients atteints de maladie de Behçet et 16 289 témoins, a évalué le risque relatif chez les porteurs de HLA-B51 à développer la maladie à 5,78 % (IC95 % :5,0–6,67)³². Récemment, plusieurs études d'associations

pangénomiques (GWAS : genome-wide association study) ont été menées^{33 ;34 ;35 ;36}. Certaines d'entre elles ont confirmé la forte association entre HLA-B51 et la maladie de Behçet^{37 ;38 ;39}. Dans la plus large étude analysant 311 459 polymorphismes nucléotidiques chez 1215 patients et 1278 contrôles turcs, la fréquence du HLA-B51 était de 59 % chez les patients contre 29,3 % chez les contrôles (OR : 3,49 ; IC95 % : 2,95–4,12 ; P : $5,47 \times 10^{-50}$)⁴⁰. Le fait que la maladie de Behçet soit associée au même allèle HLA dans les différentes ethnies étudiées est en faveur d'une hypothèse séduisante selon laquelle cette maladie se serait développée dans les pays du pourtour méditerranéen et à travers l'Asie jusqu'au Japon, suivant la route de la soie qu'empruntaient les tribus nomades ou turques porteuses de l'antigène HLAB51, qui auraient ainsi diffusé la maladie (effet fondateur)^{41 ;42}. L'Ag HLAB51 joue un rôle potentiel dans le dysfonctionnement des neutrophiles observé au cours de la maladie de Behçet, mais il a été noté que sa présence est un facteur insuffisant pour expliquer la prédisposition à la maladie de Behçet puisqu'une population HLAB51 ne fera pas forcément une maladie de Behçet et toutes les maladie de Behçet authentiques n'ont pas toutes un type HLAB51.

IV-1-1-2. Autres molécules HLAB :

D'autres molécules HLA-B ont été impliquées dans la susceptibilité génétique à la maladie de Behçet. La fréquence du HLA-B5701 était significativement augmentée dans une étude anglaise portant sur des patients caucasiens^{43 ;44}. Dans une étude marocaine^{45 ;46}, l'allèle HLA-B15 était plus fréquemment retrouvé chez les femmes, et chez les hommes avec un début tardif de la maladie. Cette étude suggérerait l'intervention de facteurs liés au sexe interagissant avec les molécules HLA dans la susceptibilité à la maladie. Enfin,

une étude turque⁴⁷ a montré l'existence d'une faible association de la maladie de Behçet avec l'allèle HLA-B2702.

IV-1-1-3. Gènes proches de HLAB :

En 1994, une nouvelle famille de gènes nommée macrophage inhibitory cytokin (MIC) pour « MHC Class I (major histocompatibility complex) Chain related gene » a été identifiée⁴⁸. Parmi les cinq gènes MIC (MICA à MICE), seule MICA ET MICB qui sont bien caractérisés. Et seule MICA qui semble, d'après plusieurs études, associé à la maladie de Behçet^{49 ;50}.

A l'état basal, les molécules MIC ne sont exprimées qu'à la surface des cellules épithéliales intestinales et thymique, et sont intracellulaires dans les kératocytes, les cellules endothéliales et les fibroblastes. Lorsqu'il y a un stress cellulaire, comme une infection, elles peuvent être induites à la surface de nombreux types cellulaires. Ce phénomène est lié à la présence dans la région promotrice des gènes MIC d'éléments régulés par le choc thermique (heat shock responsive elements).

IV-1-1-4. Autres gènes⁵¹:

❖ Gène TNF (tumor necrosis factor) :

Le polymorphisme du gène TNF pourrait influencer la production de TNF qui est augmentée au cours de la maladie de Behçet. La cytokine TNF α semble avoir un rôle majeur dans la maladie de Behçet.

❖ Gènes de l'IL-1 (Interleukin-1) :

La production d'Il-1 est accrue lors de la maladie de Behçet. Il-1 induit :

- des réponses immunes pro-inflammatoires

- active les cellules endothéliales
- induit l'expression des molécules d'adhésion.

❖ **Gène ICAM (intercellular adhesion molecule):**

La molécule ICAM est une glycoprotéine de surface appartenant à la superfamille des immunoglobulines. C'est une molécule d'adhérence intercellulaire et permet l'adhésion lymphocytaire et macrophagique à l'endothélium vasculaire, leur migration et leur activation.

IV-2- Facteurs environnementaux :

IV-2-1. Infection virale :

Dès 1937, Behçet avait mis en évidence des inclusions intra- et extranucléaires dans les frottis d'aphtes et d'hypopion suggérant une origine virale. Plusieurs virus ont été incriminés dans la genèse des lésions muqueuses de la maladie de Behçet : herpes simplex virus 1^{52 ;53 ;54}, cytomégalovirus⁵⁵, virus Epstein-Barr⁵⁶ et virus de la varicelle⁵⁷. Cependant, l'absence d'efficacité des thérapeutiques antiherpétique sur l'évolutivité de la maladie rend cette hypothèse peu plausible.

IV-2-2. Infections bactériennes :

Plusieurs agents infectieux ont été étudiés, dont les bactéries telles que le Streptocoque, les mycobactéries, *Borrelia burgdorferi*, *Helicobacter pylori*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, ou *Mycoplasma*. Le streptocoque, en particulier sanguis, a été le plus incriminé⁵⁸. Plusieurs études l'ont fortement impliqué dans le déclenchement, l'entretien et les poussées de la maladie de Behçet. Cette hypothèse est basée sur plusieurs constatations. L'induction d'aphtes buccaux par des angines ou par les soins dentaires a été notée depuis

longtemps⁵⁹. De plus l'injection d'antigènes streptococciques provoque une réaction d'hypersensibilité voire des signes de la maladie de Behçet ⁶⁰. Des améliorations de la maladie après un traitement antistreptococcique ont également été rapportées ^{61 ; 62}.

IV-3- Anormalité de la réponse inflammatoire :

IV-3-1. Rôle des protéines du choc thermique :

Heat shock proteins (HSP) serait un antigène candidat potentiel comme initiateur de l'apparition de la maladie de Behçet ou de ses poussées^{63 ;64 ;65 ;66 ;67}. Les HSP jouent le rôle de protéines transporteuses pour les autres protéines

intracellulaires quand la cellule est soumise à des conditions de stress comme l'infection, l'hypoxie, les traumatismes, les irradiations par les UV et les drogues toxiques^{68 ;69 ;70 ;71 ;72 ;73 ;74}.

La protéine HSP-60 (pour 60 kDa) est principalement exprimée au sein des mitochondries. Lorsqu'il y a un stress, il y a une redistribution tissulaire de HSP, qui se localise alors à la surface cellulaire . HSP-60 est surexprimée dans les lésions cutanées actives de la maladie de Behçet (érythème noueux, papulopustules) et par les leucocytes des patients.

L'homologie de séquence, qui est de l'ordre de 60 %, entre HSP-60 humain et HSP-65 d'origine bactérienne (notamment le *Streptococcus sanguis*) pourrait expliquer cette lymphoprolifération. La réponse des cellules T vis-à-vis des HSP bactériens pourrait entraîner secondairement, par réactivité croisée, la prolifération de cellules T autoréactives vis-à-vis des HSP humaines. Cette réponse T anti-HSP paraît cependant peu spécifique, car elle est retrouvée également chez le sujet sain.

L'hypothèse du rôle des HSP dans la physiopathologie de la maladie de Behçet pose un problème, particulièrement celui qui concerne la sélectivité des tissus. En effet, les molécules HSP sont exprimées par tous les tissus dans des conditions de stress, alors que la maladie de Behçet ne touche qu'un nombre limité de tissus. Cette sélectivité pourrait s'expliquer par des différences dans l'expression, préférentielle au niveau de la rétine ou de la peau⁷⁵.

IV-3-2. Rôle de l'oxyde nitrique :

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

La synthèse de NO se fait en réponse à :

- ✓ des infections ;
- ✓ une stimulation par les cytokines (IFN γ) ;
- ✓ une stimulation par les lipopolysaccharides.

Il existe une augmentation de la concentration de NO chez les patients atteints de la maladie de Behçet, dans le sérum, les érythrocytes, le liquide synovial et l'humeur aqueuse, en corrélation avec l'activité de la maladie⁷⁶.

IV-3-3. Stress et radicaux libres :

Lorsque la maladie de Behçet est active, il y a une production excessive de l'anion superoxyde O₂⁻ et de l'eau oxygénée H₂O₂ provoquant l'augmentation des radicaux libres et du stress oxydant. L'activité des enzymes chargées de lutter contre le stress oxydatif comme la superoxyde dismutase, le glutathion peroxidase et la catalase est diminuée.

IV-4- Anomalies de l'immunité :

IV-4-1. Hyperactivité des monocytes et polynucléaires neutrophiles :

L'augmentation de la réponse inflammatoire non spécifique est l'une des principales caractéristiques de la maladie de Behçet, l'exemple classique est le pathergy test ou la réponse initiale est médiée par les monocytes et les neutrophiles, avec une accumulation rapide de neutrophiles au point de ponction de l'aiguille.

Par la suite, au bout de 48 heures, le derme est infiltré majoritairement par des cellules mononuclées [Lymphocytes T, monocytes et macrophages, les neutrophiles ne constituant que moins de 5 % de l'infiltrat cellulaire]. Les monocytes sont actives et secrètent des cytokines pro-inflammatoires, IL-1, IL-6, TNF α , GMCSF (Granulocyte macrophage colony-stimulating factor) et IL-8, capables d'attirer et d'activer les polynucléaires au sein des tissus^{77 ;78}.

Une étude turque⁷⁹ a montré, en étudiant les marqueurs d'activation à la surface des polynucléaires, qu'il existe chez les patients atteints de maladie de Behçet, un état de préactivation in vivo des polynucléaires, qui pourrait expliquer la rapidité avec laquelle s'installent les lésions. Ils secrètent notamment de l'IL-8 qui attire les polynucléaires neutrophiles. Les cellules endothéliales produisent également de l'IL-8. Cette sécrétion de cytokines par les lymphocytes T et les cellules endothéliales serait déclenchée par des souches particulières de *Streptococcus sanguis*⁸⁰. D'autres agents bactériens que le streptococoque pourraient cependant avoir des effets similaires. La présence du HLA-B51 prédisposerait les patients à l'hyperactivité des polynucléaires par un mécanisme qui n'est pas encore élucidé. Les patients porteurs du HLA-B51 et les souris exprimant le transgene HLA-B51 ont une hyper activation des

polynucléaires neutrophiles⁸¹.

L'hyperproduction de NO favorise également l'activation des polynucléaires neutrophiles.

Cette hyperactivité est en effet, diminuée en présence d'inhibiteurs de la production de NO⁸².

IV- 4-2. Rôle des lymphocytes T :

Au cours de la maladie de BEHÇET, les lymphocytes T expriment des marqueurs d'activation comme CD29 et CD69 dans le sang périphérique et dans les tissus. Les lymphocytes CD4+ et CD8+ produisent des cytokines pro-inflammatoires comme l'IL2, l'IFN γ , l'IL-6, l'IL-8, l'IL12 et le TNF. Les concentrations sériques de ces cytokines sont augmentées au cours de la maladie.

IV- 4-3. Antigène S rétinien :

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

Dans des conditions inflammatoires, il y aurait une augmentation de l'expression des molécules HLA à la surface cellulaire, et donc une dégradation accrue de ces antigènes. Les peptides dérivés du HLA classe I seraient alors présentés aux lymphocytes T et activeraient les lymphocytes T dirigés contre ces peptides HLA.

IV- 4-4. Immunité humorale :

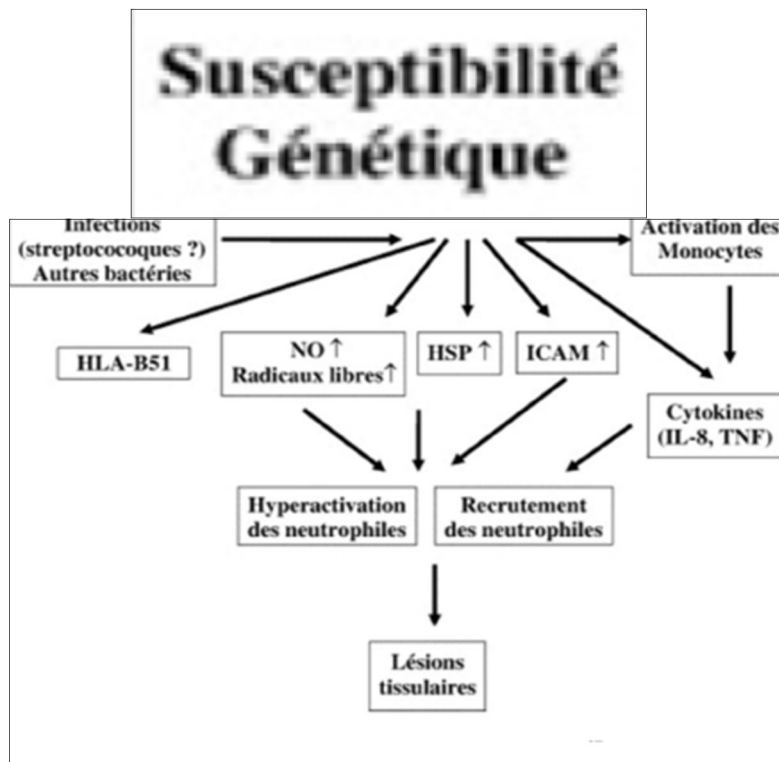
Bien que le nombre de lymphocytes B de patients atteints de maladie de Behçet soit normal, plusieurs arguments suggèrent que l'immunité humorale participe à la physiopathologie de la maladie. Les Lymphocytes B des patients avec maladie de Behçet expriment des niveaux élevés de marqueurs d'activation tels que le CD13, CD33, CD80 et CD45.

Des anticorps anticellules endothéliales ont été retrouvés au cours de la maladie de Behçet⁸³. Leur présence est associée à l'existence d'une atteinte ophtalmologique active ou de lésions de thrombose vasculaire aiguë. Ces anticorps pourraient favoriser la réponse inflammatoire, en augmentant l'expression des molécules d'adhésion à la surface de l'endothélium vasculaire. La cible antigénique des anticorps anticellules endothéliales de la maladie de Behçet a été identifiée en 2003⁸⁴. Il s'agit d'une protéine nommée α -énolase qui intervient dans la fibrinolyse. Des anticorps anti- α -énolase ont également été retrouvés chez des malades ayant une autre pathologie inflammatoire, mais la présence d'Ig M paraît spécifique de la maladie de Behçet. L'alpha-tropomyosine est un antigène reconnu par les immunoglobulines des patients atteints de maladie de Behçet⁸⁵.

En somme, un modèle physiopathologique a progressivement émergé

(Figure 3, Figure 4) permettant de mieux comprendre les étapes successives qui président à l'apparition des lésions tissulaires de la maladie.

Ce schéma met en exergue le rôle effecteur majeur joué par les polynucléaires neutrophiles et les lymphocytes T cytotoxiques. Ces cellules constituent les cibles cellulaires visées par les nouvelles thérapeutiques.



NO : monoxyde d'azote ; HSP : protéine de choc thermique, ICAM : molécule d'adhésion intercellulaire, TNF : facteur de nécrose tumorale

Figure 3 : Physiopathologie de la maladie de Behçet⁸⁶.

Première étape : les cellules effectrices sont les monocytes et les polynucléaires neutrophiles :

1 - infection par une bactérie (streptocoques) sur un terrain génétique particulier (HLA-B51, MICA) .

2 - activation excessive des monocytes et stimulation de l'expression des HSP et de MICA par des cellules épithéliales et endothéliales (tube digestif, oeil, peau, vaisseaux), sécrétion de cytokines par les monocytes, notamment l'IL-8 qui engendrerait un recrutement des polynucléaires neutrophiles intra-tissulaires.

3 - hyperactivation des neutrophiles sous la dépendance notamment de la susceptibilité génétique (hyper expression des protéines d'adhésion, ICAM, et production accrue de radicaux libres, production du monoxyde d'azote (NO)).

4 - premières lésions tissulaires par les neutrophiles hyperactifs.

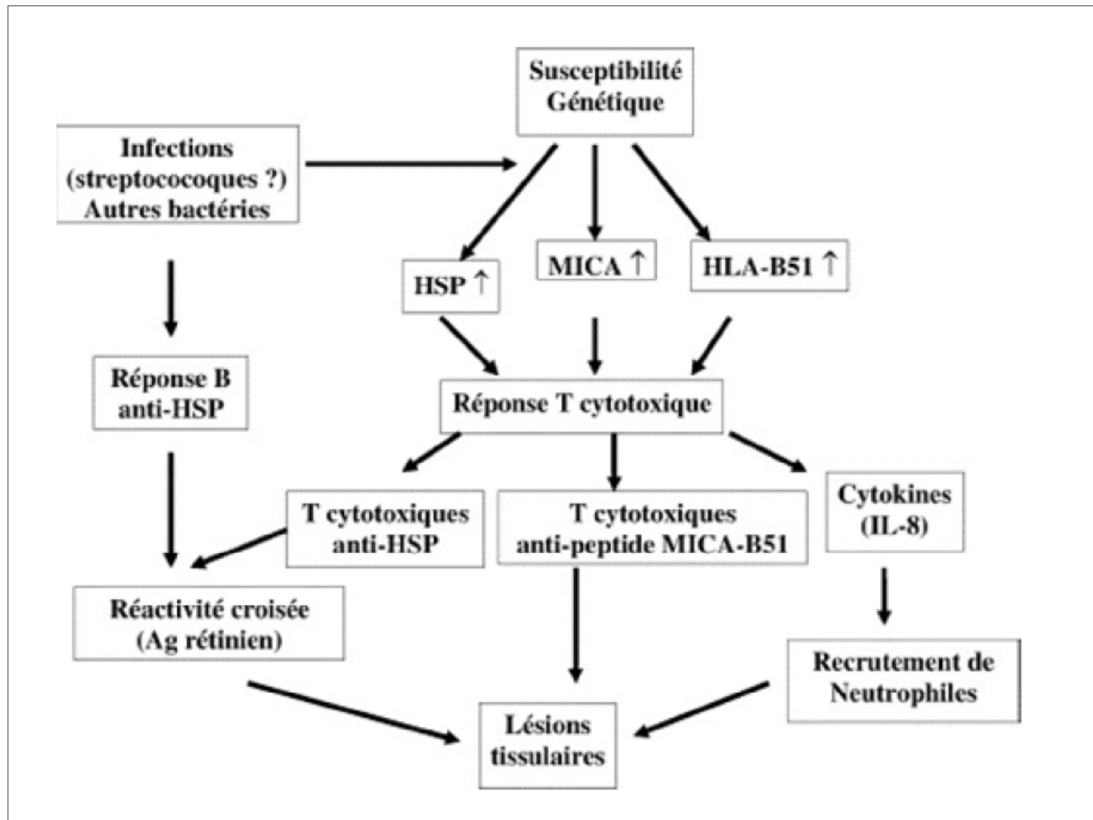


Figure 4 : Physiopathologie de la maladie de Behçet (Seconde étape)⁸⁷.

Seconde étape : les cellules effectrices sont les lymphocytes.

1-développement d'une réponse T cytotoxique dirigée contre les cellules exprimant les HSP, le peptide formé par l'association HLA-B51-MICA (susceptibilité génétique) ou l'Ag-S .

2-lésions tissulaires liées à la lyse dépendante des lymphocytes T cytotoxiques dirigés contre les HSP, le peptide formé par l'association HLA–B51–MICA (susceptibilité génétique) ou l'Ag-S (réactivité croisée) .

3-recrutement des neutrophiles lié à la sécrétion de cytokines par les lymphocytes T.

4- pérennisation et amplification de la réponse inflammatoire et immunitaire.

5- production d'auto-anticorps dont certains (antitropomyosine) pourrait avoir un effet pathogène.



***V. Manifestations
cliniques***

V-1- Symptômes constitutionnels :

En plus de l'atteinte spécifique des différents organes cités ci-dessous, beaucoup de patients présentent des symptômes non spécifiques, particulièrement une fatigue et un malaise généralisé, avec ou sans fièvre et perte pondérale. La maladie de Behçet peut aussi se présenter initialement comme une fièvre périodique isolée. Les manifestations de la maladie de Behçet sont très variées (figure 5). Elles peuvent ne concerner que quelques organes ou être diffuse.

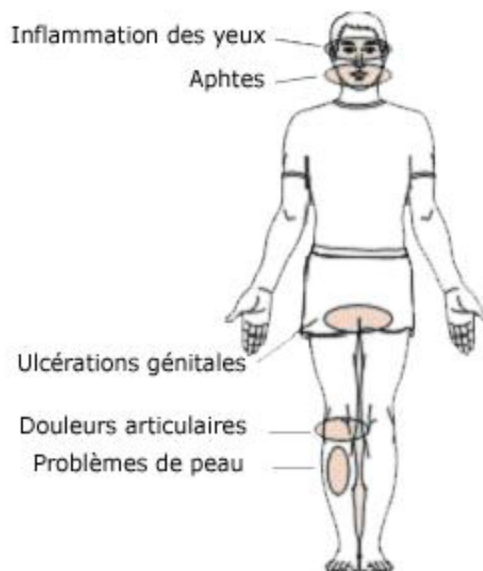


Figure 5 : les organes touchés dans la maladie de Behçet

V-2- Manifestations cutanéomuqueuses :

V-2-1. aphtose buccale :

L'aphtose, quel que soit son siège, est une lésion élémentaire bien définie.

C'est une ulcération dont les bords sont taillés à pic, entourée d'un halo érythémateux et dont le fond est jaune beurre. La taille de cette ulcération est variable: quelques millimètres à 1centimètre de diamètre en moyenne, parfois

ce sont des lésions géantes de 3 à 4 centimètres de diamètre. Leur nombre est variable allant de un à quelques ou plusieurs éléments.

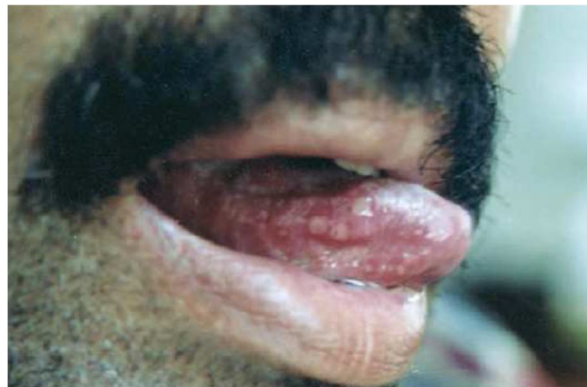


Figure 6 : Apthose miliaire linguale

Les aphtes buccaux siègent habituellement sur la face interne des lèvres, la face interne des joues, les bords de la langue, le plancher buccal, la muqueuse gingivale, quelquefois sur la voûte du palais, les amygdales et le pharynx. C'est un critère majeur de diagnostic puisque cette manifestation est requise pour le diagnostic de la maladie de Behçet selon la table diagnostique établie par «l'International Study Group for Behçet's disease»⁸⁸. C'est très souvent le premier signe de la maladie (81,4 %). Il peut précéder de plusieurs années les autres signes cliniques.



Figure 7 : Aphte géant sur la lèvre inférieure

Les aphtes sont similaires à ceux rencontrés dans l'aphtose buccale chronique récidivante et peuvent s'observer sous les trois formes suivantes: mineure, majeure ou miliaire.

Leur évolution est similaire aux aphtes de l'aphtose banale et peut se résumer en quatre phases :

1) Stade prodromique : une impression de brûlure, piquûre, hyperesthésie, pouvant précéder de 24 heures l'apparition de la lésion. Elle dure généralement 24 heures.

2) Stade érythémateux caractérisé par la survenue d'une plage érythémateuse dans sa partie centrale puis persistant sous forme d'un halo érythémateux. Sa durée varie de 1 à 3 jours en fonction du type d'aphte.

3) Stade d'ulcération : une ulcération centrale douloureuse apparaît présentant un fond recouvert d'un exsudat fibrineux blanc jaunâtre ou grisâtre. Sa durée varie de 4 à 16 jours en fonction du type d'aphte.

4) Stade de cicatrisation : La durée de guérison est variable (4 à 35 jours) laissant des cicatrices dans 8 %, 64 % et 32 % respectivement en fonction du type de l'aphte : mineur, majeur, miliaire.

Les lésions aphteuses récidivent fréquemment surtout dans les premières années de la maladie.



Figure 8 : Ulcères génitaux sur le scrotum et le pénis

V-2-2. Aптоse génitale :

L'aphtose génitale se voit dans 80%-90% des cas ^{89 ;90}; son aspect est identique à celui de l'aphtose buccale, le plus souvent associée à l'aphtose buccale réalisant une aphtose bipolaire très évocatrice du diagnostic. Cependant, ses rechutes sont en général peu fréquentes. Les aphtes génitaux siègent chez l'homme sur le scrotum, plus rarement sur la verge ou dans l'urètre; chez la femme sur la vulve, le vagin et le col. Ils peuvent être soit disséminés et douloureux, soit totalement latents. Ils laissent des cicatrices dépigmentées permettant un diagnostic rétrospectif.



Figure 9 : ulcères génitaux sur la vulve

L'ulcération génitale guérie en quelques semaines laisse souvent une cicatrice ⁹¹. L'ulcération vulvaire peut poser des problèmes mictionnels, une dyspareunie et peut entraver la marche⁹².

V- 2-3. Autres aphtoses :

L'aphtose buccale peut diffuser à la muqueuse pharyngée. L'aphtose périanale est possible dans la maladie de Behçet surtout chez l'enfant, mais c'est très rare.

D'autres localisations sont possibles mais très rares : muqueuse nasale, muqueuse conjonctivale, larynx, urètre et oesophage ⁹³.

V- 2-4. Lésions cutanées :

Ces lésions représentent 85% des lésions cutanées :

V-2.4.1. Pseudofolliculite :

Ces lésions papulo-vésiculo-pustuleuses à contenu stérile, siègent essentiellement au niveau du dos, de la face antérieure des cuisses, du visage, des membres inférieurs, des fesses et des bourses⁹⁴ (Figure 10).



Figure 10 : pseudofolliculite siégeant au niveau de la cuisse

V- 2.4.2. Folliculite :

A côté des lésions de pseudofolliculite, peuvent exister de véritables folliculites réalisant une éruption acnéiforme. Ces deux types de lésions sont regroupés sous le terme de « nodules acnéiformes » dans les critères diagnostiques du groupe international d'étude sur la maladie de Behçet.

V-2.4.3. Aphte cutané :

L'aphte cutané « vrai » est rare et se voit surtout dans les zones des plis: Aisselles, espaces interdigitaux des pieds et les doigts (Figure 11).



Figure 11 :Apthose cutanée au niveau du doigt

V-2.4.4. Nodules dermohypodermiques :

Ils se voient dans 30 à 40% des cas, ils sont très douloureux et siègent surtout aux membres inférieurs. Classiquement, ils ne passent pas par les teintes de la biligénèse. En fait, ils peuvent régresser en subissant les variations chromatiques de l'érythème noueux .

Cliniquement, il existe deux types de nodules:

L'érythème noueux de coloration rouge vif, qui disparaît rapidement en quelques jours et s'accompagne volontiers d'arthrite.

▪ Des lésions de consistance dure, de couleur sombre, rouge violacé, d'évolution torpide durant quelques semaines, s'associant fréquemment à une phlébite (Figure 12).



Figure 12 : Nodules dermohypodermiques sur les membres inférieurs d'un patient atteint d'une maladie de Behçet⁹⁵.

V-2.4.5. Phlébite sous cutanée :

Ces lésions se présentent sous forme d'induration linéaire le long d'une veine sous cutanée du réseau superficiel, accompagnant souvent une phlébite du réseau profond.

Difficile à différencier des nodules dermohypodermiques, elles sont provoquées par les injections intraveineuses.

V-2.5. Autres manifestations cutanées:

Le syndrome de Sweet se présente sous forme de placards oedémateux localisés sur le visage, le cou et le dos, parfois fébriles lors des poussées évolutives de la maladie.

D'autres lésions rares ont été décrites: livedo, ecchymoses spontanées, purpura infiltré, infarctus sous-unguéaux, érythème polymorphe et des papules des paumes et des doigts à type d'engelures.

V-2-6. Phénomène pathergique cutané:

Il s'agit d'une hypersensibilité cutanée aux points de piqûre qui se traduit par une lésion papuleuse, qui devient papulovésiculeuse puis papulopustuleuse.

La lésion apparaît 12 à 24h après la piqûre et devient maximale à 48h.

La piqûre se fait avec une aiguille stérile G21 à la face antérieure de l'avant-bras en intraveineux et en sous-cutané après désinfection à l'alcool, et la lecture de la réaction se fait à la 48ème heure.

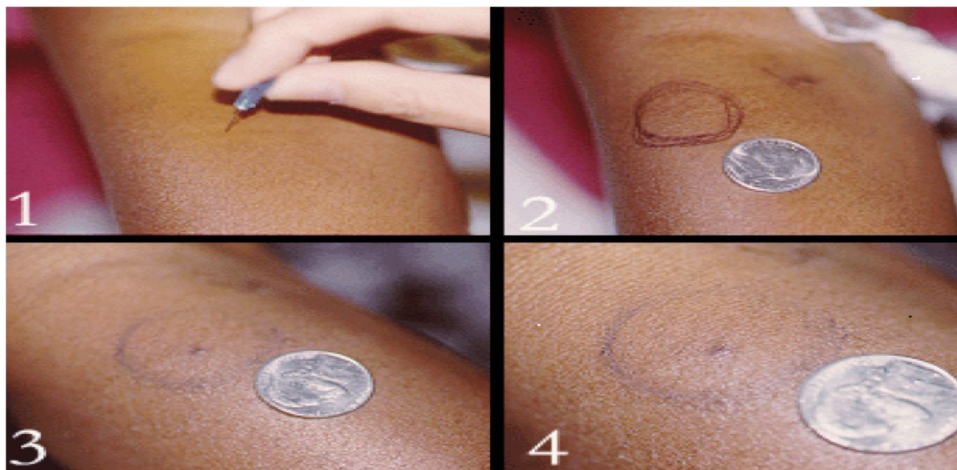


Figure 13⁹⁶ : les quatre phases du pathergy test

V- 3-Manifestations oculaires :

L'atteinte oculaire est une manifestation majeure de la maladie de Behçet . Elle se produit généralement dans les 2 à 4 ans après le début de l'apparition de la maladie. Dans un cinquième des cas, elle est la première manifestation de la

maladie de Behçet^{97 ;98 ;99 ;100 ;101 ;102 ;103 ;104 ;105}.

En fait, le déficit visuel est quasiment la règle au cours de son évolution, ce qui incite à une grande vigilance et à la mise en œuvre précoce d'un traitement agressif à base d'immunosuppresseurs. Elle est plus courante et plus sévère chez les japonais et les turcs¹⁰⁶. Sa fréquence dans la maladie de Behçet est entre 70 à 85%¹⁰⁷. Les symptômes ophtalmologiques sont plus fréquents chez l'homme que chez la femme (1,51 pour 1)¹⁰⁸. Elle se présente comme une inflammation récidivante de l'oeil, suraigüe, décrite sous le terme d'uvéïte. On distingue trois présentations majeures selon le site atteint (figure 14) :

- 1) Uvéïte antérieure : concerne l'iris et le corps ciliaire
- 2) Uvéïte postérieure : concerne la choroïde et la rétine
- 3) Uvéïte intermédiaire : concerne la rétine périphérique et la pars plana du corps ciliaire.

L'inflammation de l'ensemble de ces parties est appelée panuvéïte¹⁰⁹.

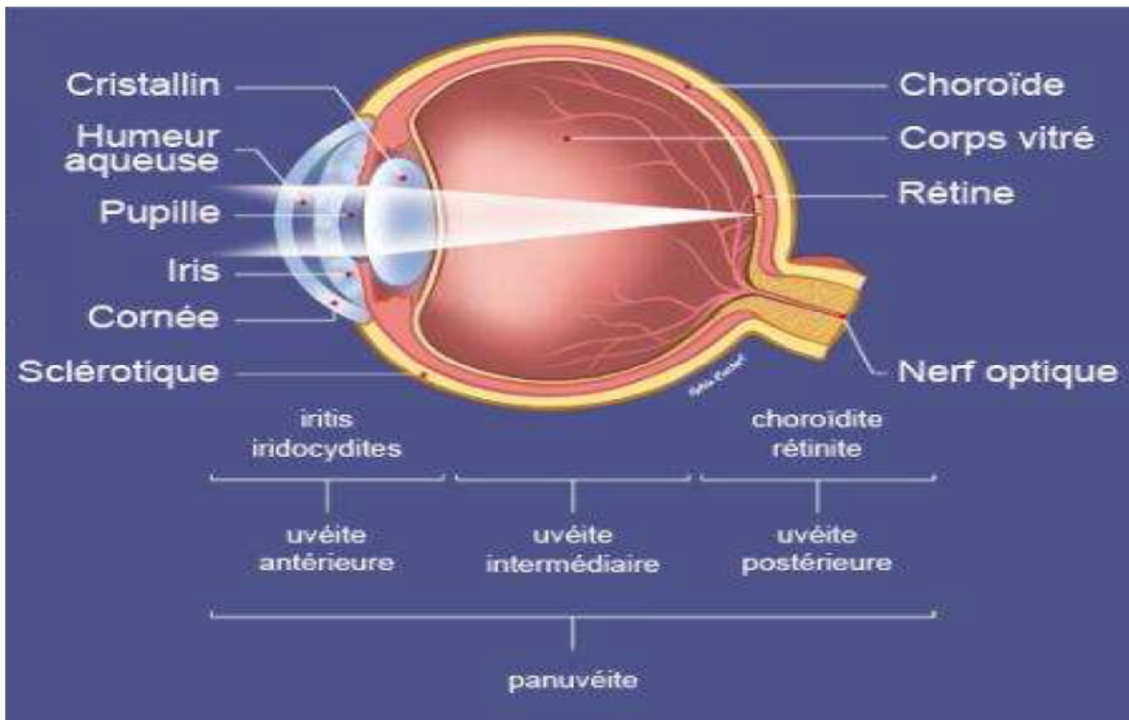


Figure14 : Anatomie de l'oeil et uvéite¹¹⁰

Les manifestations sont unilatérales dans 21,9% des cas et bilatérales dans 78,1%.

L'uvéite de la maladie de Behçet commence le plus souvent à la fin de la troisième décennie. L'uvéite antérieure à hypopion en représente le modèle le plus classique, l'hypopion étant un épanchement purulent de la chambre antérieure de l'oeil, de couleur jaune-crème, aseptique et mobile avec les mouvements céphaliques. Sa disparition survient au bout de quelques jours et est accélérée par l'instillation d'une corticothérapie locale¹¹¹.



Figure 15 : Uvéite avec hypopion

La panuvéite est le type d'uvéite la plus fréquente (60,2%)¹¹².

En général, les symptômes initiaux sont antérieurs et unilatéraux puis entraînent la participation du segment postérieur de l'œil, devenant bilatéraux¹¹³. Les poussées peuvent s'étaler sur quelques semaines à plusieurs mois, et sont entrecoupées de rémissions. Elles ont tendance à s'espacer au cours de l'évolution de la maladie¹¹⁴.

Les vascularites rétiniennes et l'hyalite sont les signes les plus fréquents de l'uvéite (89% chacune) et sont observées chez tous les patients ayant une uvéite postérieure ou une panuvéite(Figure 15). La vascularite rétinienne est grave car responsable dans 90% des cas de cécité et précède ou accompagne l'uvéite généralement.

Elle se traduit par des atteintes veineuses dont les plus caractéristiques sont les lésions de périphlébite (51% selon Ouazzani [104] et 32% selon Janati ¹¹⁵). Les autres lésions sont beaucoup plus rares et comprennent les hémorragies, les exsudats, les thromboses veineuses et les néo-vaisseaux ¹¹⁶. La périphlébite se manifeste sous forme d'un engainement blanchâtre avec perte de la transparence de la paroi vasculaire. Parfois, c'est un fin liseré soulignant les bords. Il est à

noter qu'elle peut intéresser aussi bien le pôle postérieur que la périphérie rétinienne. La bilatéralité est la règle .

Les thromboses veineuses peuvent être partielles ou complètes et intéressent les branches veineuses et le tronc de la veine centrale de la rétine.

Les atteintes artérielles sont beaucoup plus rarement observées. Elles se manifestent sous la forme de périartérites, et sont toujours associées à une périphlébite réalisant de ce fait une panvascularite .

A un stade tardif, il y a un rétrécissement généralisé de tous les vaisseaux rétiniens qui deviennent filiformes et exsangues. L'angiographie rétinienne, indispensable même en cas d'examen ophtalmoscopique normal, peut dévoiler une augmentation de la perméabilité capillaire ¹¹⁷.



Figure 16 : Aspect de vascularite

D'autres manifestations oculaires peuvent se voir mais sont plus rares :

- Les neuropathies optiques d'origine inflammatoire, ischémique ou secondaire à une hypertension intra-crânienne.
- la conjonctivite, la kératite, la sclérite ou l'épisclérite.

Ainsi, la cécité peut survenir par atrophie optique, dégénérescence maculaire, disparition du corps vitré, envahissement du tissu rétinien par un tissu glial, glaucome et cataracte.

V- 4-Manifestations articulaires :

Elles sont retrouvées dans près de la moitié des cas de maladie de Behçet. Selon AIT BADI elles représentent 45%. Elles varient entre 50 et 70% des cas selon les séries ¹¹⁸; ¹¹⁹; ¹²⁰

Elles peuvent être inaugurales ou le plus souvent postérieures à d'autres manifestations de la maladie de Behçet ¹²¹. On retrouve surtout des polyarthralgies d'allure inflammatoire, mais aussi une atteinte des grosses jointures sous forme de monoarthrite ou d'oligoarthrite subaiguë, non déformante et non destructrice. Plus rarement, il s'agit d'une authentique polyarthrite. Ce sont surtout les genoux et les chevilles qui sont touchées; l'atteinte des coudes et des poignets est aussi relativement fréquente. Celle des mains et des pieds est plutôt rare, celle des autres articulations est exceptionnelle ¹²²; ¹²³; ¹²⁴. Plus rarement, il s'agit d'une authentique polyarthrite et les atteintes déformantes, voire destructrices, rentrant dans le cadre d'une maladie de Behçet sont exceptionnelles. L'intensité de ces arthrites est variable. Le plus souvent, elles sont discrètes. Elles ont un caractère aigu ou subaigu beaucoup plus que chronique, et le liquide synovial est type inflammatoire. L'histologie de la synoviale est peu spécifique, et montre un œdème du chorion avec dilatation des veinules et un infiltrat inflammatoire mononucléé. Des microthromboses sont parfois notés. Il a été signalé en immunofluorescence directe la présence de dépôts d'immunoglobulines et de complément dans la paroi des vaisseaux ¹²⁵.

Il est à noter que la maladie de Behçet peut s'accompagner d'une atteinte du rachis axial¹²⁶. Si pour certains auteurs, cette association est fortuite avec une incidence égale aussi bien dans la population générale que chez les patients atteints de maladie de Behçet¹²⁷.

Tableau II¹²⁸ : Fréquence des différents types d'atteintes articulaires au cours de la maladie de Behçet dans quatre séries de la littérature

Atteinte articulaire	Ben taarit n=309	B'chir Hamzaoui n=288	Filali n=73	Ait Badi n=79
Arthralgies	65,4	50,9	89	81
Oligoarthrite	13,5	-	13,7	7,5
Monoarthrite	12	14	15,1	6,5
Polyarthrite	19,8	-	-	5
Sacro-iliite isolée	6	1,4	2,7	7,5
SPA	0,6	0,4	1,4	5

SPA : spondylarthropathie ankylosante

Dans la littérature, des cas d'ostéo-nécrose aseptique des articulations de charge (tête et condyles fémoraux) secondaire à une corticothérapie sont rapportés. En effet, la corticodépendance, particulièrement fréquente au cours de la maladie de Behçet, expose à cette complication handicapante. La vascularite de la maladie de Behçet y joue un rôle significatif également¹²⁹.

V- 5-Manifestations neurologiques :

Différents types de manifestations neurologiques peuvent se voir au cours de la maladie de Behçet. Ainsi, on distingue les manifestations en rapport avec la maladie de Behçet elle-même et celles secondaires aux complications

infectieuses ou thérapeutiques. Les manifestations neurologiques propres à la maladie de Behçet intéressent beaucoup plus fréquemment le système nerveux centrale (SNC) que périphérique

(SNP). L'atteinte du SNC peut être elle-même divisée en deux formes majeures :

- l'atteinte du parenchyme cérébrale, en rapport avec une vascularite des vaisseaux de petit calibres avec une prédominance veineuse, elle est appelée neuro-Behçet. Elle inclut l'atteinte des hémisphères, du tronc cérébral, de la moelle épinière et des méninges.

- l'atteinte des gros vaisseaux cérébraux dominés par les thromboses veineuses cérébrales (TVC) de loin plus fréquentes que les atteintes artérielles sous forme d'anévrismes ou de thromboses; et peut être qualifiée de vasculo-Behçet cérébral ou d'angio-Behçet cérébral.

V-5-1. Manifestations liées à l'atteinte parenchymateuse cérébrale :

Elles représentent 70 à 80% des cas des atteintes neurologiques de la maladie de Behçet. Il s'agit dans les trois quarts des cas d'une méningoencéphalite subaiguë qui réalise une symptomatologie diverse, en fonction de la topographie des lésions. L'installation des signes est dans la majorité des cas aiguë ou subaiguë. Plus rarement, le début est chronique et occasionnellement il ne peut pas être déterminé de façon certaine ; c'est le cas des formes asymptomatiques ou silencieuses ¹³⁰. L'atteinte du SNC est diffuse, mais dans la quasi-totalité des séries rapportées dans la littérature, elle prédomine au niveau du tronc cérébral ; cependant, elle y est rarement isolée.

L'atteinte médullaire est rare et exceptionnellement isolée.

Cliniquement, il n'y a pas de présentation neurologique particulièrement évocatrice ; différents syndromes peuvent se voir au cours de l'atteinte neurologique parenchymateuse de la maladie de Behçet selon la topographie et la dissémination des lésions ¹³¹. En fait, fréquemment l'atteinte du SNC est diffuse et se manifeste par des céphalées, un syndrome pyramidal quasi constant uni ou bilatéral, plus ou moins associés à une hémiparésie, une ataxie, des troubles sphinctériens et souvent des troubles du comportement évoluant parfois vers une démence¹³².

V-5.2. Vasculo-Behçet cérébrale :

V- 5.2.1. Thromboses veineuses cérébrales (TVC) :

Elles ont été rapportées dans approximativement 18 à 33% des cas des atteintes neurologiques de la maladie de Behçet dans les principales grandes séries, plus fréquemment dans certaines séries du Moyen Orient et de la France¹³³.

Le sinus longitudinal supérieur est le plus fréquemment touché, suivi, par ordre de fréquence décroissante, par le sinus transverse, les veines cérébrales profondes et le sinus caverneux¹³⁴.

Les manifestations cliniques sont généralement celles d'une hypertension intracrânienne (HTIC) d'installation subaiguë ou chronique dans la majorité des cas.

Malgré les progrès de l'imagerie, un certain nombre de patients continue à se présenter avec des signes d'HTIC sans aucun signe de thrombose veineuse visible ni sur le scanner ni sur l'angio-IRM ; ils sont considérés atteints d'HTIC

idiopathique sans éliminer formellement une TVC posant ainsi un problème thérapeutique.

V- 5.2.2. Atteintes artérielles :

L'atteinte des artères cérébrales est exceptionnelle au cours de la maladie de Behçet, elle y a été rapportée dans 1 à 2% des cas et constitue environ un dixième des cas d'atteintes neurologiques¹³⁵.

Les anévrismes peuvent être asymptomatiques ou se compliquer d'accidents hémorragiques méningés ou intracérébraux.

Les thromboses artérielles cérébrales se traduisent par de véritables tableaux d'accidents vasculaires cérébraux ischémiques d'installation brutales.

V- 5-3 Autres aspects de l'atteinte neurologique au cours de la maladie de Behçet :

V- 5-3-1 Manifestations psychiatriques et troubles cognitifs :

Les syndromes psychosomatiques, telles que l'anxiété et la dépression, sont les manifestations psychiatriques les plus fréquemment rencontrées au cours de la maladie de Behçet.

Des troubles cognitifs sont de plus en plus rapportés¹³⁶.

V-5-3-2 Neuropathies périphériques :

La constatation d'une neuropathie périphérique (NP) cliniquement patente est extrêmement rare au cours de la maladie de Behçet, avec une fréquence d'environ 1% des cas de neuro-Behçet . Il s'agit essentiellement de cas de mononeuropathies multiples, de neuropathies périphériques sensitivomotrices de neuropathies dysautonomiques et même de véritable

syndrome de Guillain-Barré ^{137 ;138} .

Sur le plan radiologique, l'angiographie peut montrer des signes de thrombose veineuse essentiellement, d'occlusion ou d'anévrisme artériel ¹³⁹ .

La TDM cérébrale, normale dans près de la moitié des cas de neuro-Behçet,

peut montrer des zones d'hypodensité correspondant à une ischémie et/ou des signes d'atrophie pouvant intéresser n'importe quelle région du cerveau, avec une prédilection pour les noyaux gris centraux, la substance blanche, le cervelet et le tronc cérébral ¹⁴⁰ . Elle permet en particulier d'éliminer une autre lésion et surtout une tuberculose cérébrale, pathologie fréquente dans notre contexte. La scintigraphie peut montrer des zones d'hypofixation secondaire à l'ischémie.

En outre, l'IRM cérébrale faite chez les patients atteints de maladie de Behçet présentant des signes neurologiques avec TDM normale, permet de visualiser des lésions que cette dernière ne fait pas soupçonner. Dans une étude faite par DI BIAZZI et coll., dont les résultats ont été communiqués au cours de la 6ème conférence sur la maladie de Behçet en 1993, l'IRM cérébrale aurait montré des anomalies même chez les sujets porteurs de maladie de Behçet sans signes neurologiques. Pour l'imagerie du neuro-behçet, l'IRM montre 2 types de lésions :

- Lésions de la substance blanche souvent asymptomatiques ; on a plutôt des hypersignaux T2 de la substance blanche périventriculaires larges, mal limités, extensifs sans tendance à l'extension et à la confluence.

▪ dans le Thalamus, noyaux gris centraux, noyaux de la base, tronc cérébral, cordons médullaires et cervelet ; souvent symptomatiques ; on trouve des hypersignaux T2, à limite nette, parfois pseudotumoraux déterminant un effet de masse avec une prise de gadolinium; et on note une régression et une atrophie sous traitement immunosuppresseur.

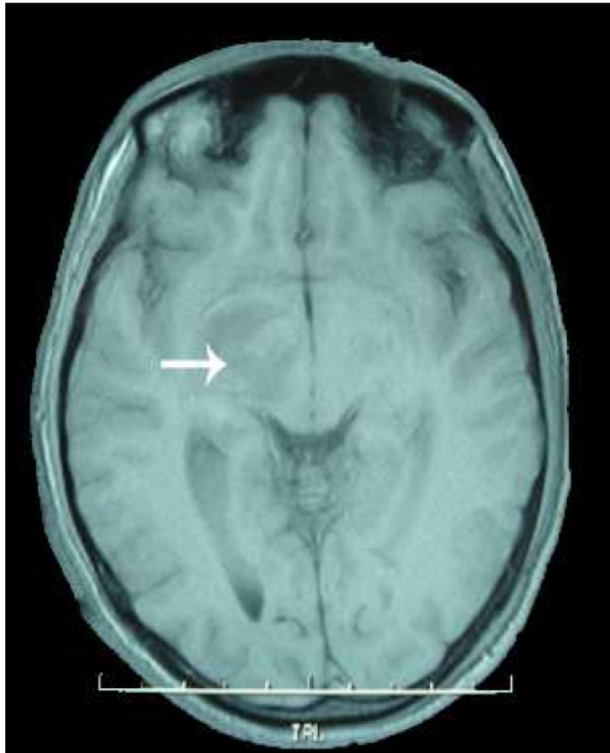


Figure 17

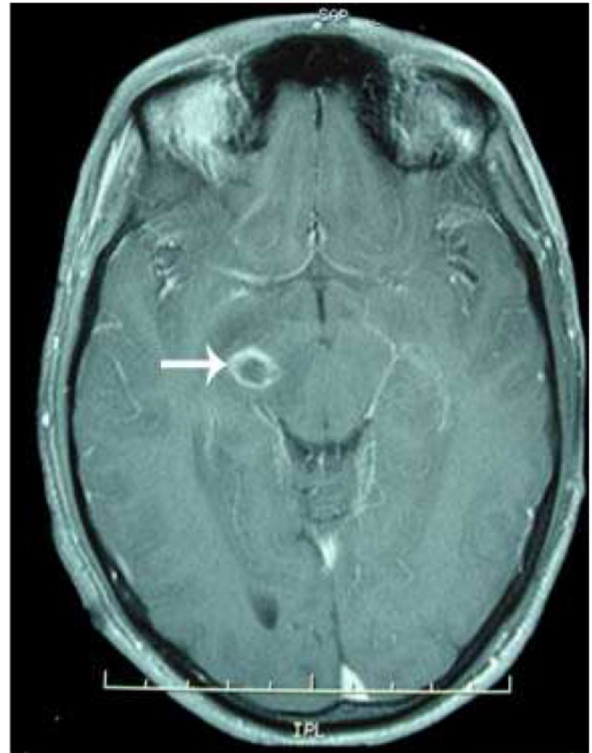


figure 18

Figures 17,18 : IRM encéphalique en séquence T1 montrant une lésion en hypo signal au niveau de la région pédonculaire droite se rehaussant de manière annulaire après l'injection de gadolinium

V- 6- manifestations vasculaires : Angio-Behçet

Le tropisme vasculaire de la maladie de Behçet est connu depuis longtemps et fait toute l'originalité de cette affection dont le mécanisme de base est une vascularite. En effet, elle atteint surtout les vaisseaux de moyen et petit calibre, mais peut aussi intéresser les gros vaisseaux. La capillaroscopie retrouve un aspect de microvascularite non spécifique ¹⁴¹.

La maladie de Behçet associée à une atteinte des vaisseaux de gros calibre est individualisée dans un cadre nommé angio BEHCET qui est divisée en trois sous groupes

- Groupe I : thromboses veineuses.
- Groupe II : thromboses artérielles.
- Groupe III : anévrismes artériels.

V-6-1. Manifestation veineuse :

C'est la plus fréquente des atteintes vasculaires de la maladie de Behçet. Elle varie de 11 à 50% des cas, et pour KOC et coll. existe jusqu'à 88% des patients souffrant de manifestations veineuses ^{142 ;143 ;144}. Elle survient plus souvent chez l'homme vers la troisième ou la quatrième décennie, et ceci une fois sur deux au cours des 4 premières années de la maladie . Dans quelques observations cependant, elle est simultanée à l'aphtose, voire même la précède de quelques années et pose ainsi le problème de diagnostic étiologique d'une thrombose veineuse chez le jeune.

L'atteinte veineuse intéresse aussi bien les veines superficielles que profondes.

V- 6-1-1 Phlébites superficielles :

Elles sont les plus fréquentes, siègent surtout aux membres inférieurs dans le territoire des veines saphènes. Rarement, elles intéressent le membre supérieur ; elles surviennent au niveau des points de ponction veineuse. Leur aspect peut être confondu avec celui d'un érythème noueux.

V-6-1-2 Thromboses profondes :

Toutes les grosses veines de l'organisme peuvent être intéressées avec une nette prédilection pour les territoires veineux des membres inférieurs : sural, poplité, fémoral et iliaque. Si les thromboses surales sont cliniquement parlantes, les thromboses proximales peuvent se manifester par un simple œdème de la jambe correspondante.

Il faut savoir qu'elles présentent un risque d'extension à la veine cave inférieure mais qu'en contre-partie, elles sont dotées d'un faible risque emboligène.

Ainsi, la survenue d'une phlébite récidivante ou à bascule, d'un œdème des membres inférieurs chez un patient porteur d'une maladie de Behçet doit faire rechercher une thrombose cave inférieure. L'extension de celle-ci aux veines rénales est rare, et peut donner lieu à un syndrome néphrotique¹⁴⁵.

Les thromboses des veines du membre supérieur sont bien connues ; la thrombose de la veine cave supérieure est également rapportée, mais avec une moindre fréquence que celle de la veine cave inférieure. Elle se manifeste par un syndrome cave supérieur avec circulation veineuse collatérale thoracique ou cervicofaciale et œdème en pèlerine. Elle peut même donner lieu à une hypertension intracrânienne, à un œdème papillaire bilatéral, des douleurs

thoraciques, une fièvre, un épanchement pleural, un chylothorax ou un chylopéricarde et peut se compliquer d'une hémoptysie par rupture des veines bronchiques.

La thrombose des veines sus-hépatiques donne lieu à un syndrome de BUDD CHIARI dont toute la gravité réside dans le degré de déchéance hépatique et la possibilité de saignement par rupture de varices oesophagiennes¹⁴⁶. D'autres localisations abdominales sont décrites, mais restent exceptionnelles ; on ne cite que le tronc porte, veine splénique ou veines mésentériques. L'existence d'une splénomégalie chez un patient porteur d'une maladie de Behçet doit inciter à la recherche minutieuse de l'une de ces localisations thrombotiques¹⁴⁷.

V- 6-2. Manifestations artérielles :

Beaucoup plus rares que les atteintes veineuses de la maladie de Behçet, elles surviennent chez 2.5% de ces patients avec une égale fréquence chez les sujets des deux sexes, mais plus tardivement, en moyenne 8 à 10 ans par rapport au début de la maladie. Cette atteinte artérielle se subdivise en deux catégories : les anévrismes des troncs artériels et les occlusions vasculaires artérielles¹⁴⁸.

V- 6-2-1 Anévrismes artériels :

L'aorte et les artères pulmonaires sont incontestablement les localisations les plus fréquentes des anévrismes de la maladie de Behçet et méritent une attention particulière du fait de l'inflammation et la fragilité de leur paroi et donc du risque accru de rupture.

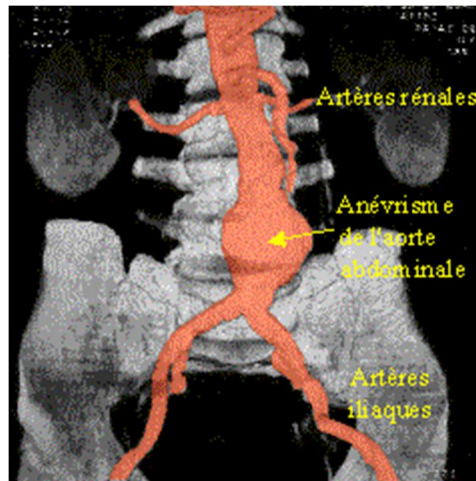


Figure 19 : schéma anatomique d'un anévrisme de l'aorte abdominale sous rénal

L'anévrisme aortique de la maladie de Behçet ne présente pas de caractères cliniques ni radiologiques spécifiques pouvant le différencier des autres anévrismes aortiques et c'est la présence des autres signes de la maladie qui oriente le diagnostic. Il peut intéresser aussi bien la portion abdominale que thoracique de l'aorte.

L'anévrisme de l'artère pulmonaire peut être unique ou multiple, survenir de façon uni ou bilatérale. Il se manifeste le plus souvent par une toux irritative et des hémoptysies à répétition. Le risque majeur est celui d'une rupture de l'anévrisme dans les branches avec hémorragie foudroyante. Sur la radiographie pulmonaire, il apparaît comme une opacité justa-hilaire arrondie, de densité hydrique, homogène avec des connexions vasculaires sur toutes les incidences. L'angiographie La présence d'une thrombose intravasculaire nécessite le recours à l'angio-tomodensitométrie.



Figure 20 : anévrismes des artères pulmonaires au cours de la maladie de Behçet

Les anévrismes des artères des membres sont relativement moins fréquentes, et intéressent surtout l'artère fémorale et l'artère poplitée. Leur constitution au décours d'une ponction ou d'un traumatisme artériel (chirurgie) est maintenant bien connue.

L'anévrisme de l'artère rénale est une cause d'hypertension artérielle chez le jeune ; 5 cas entrant dans le cadre d'une maladie de Behçet sont répertoriés à travers le monde¹⁴⁹.

Les autres localisations anévrismales sont exceptionnelles. En effet, l'atteinte des coronaires peut être asymptomatique ou se traduire par des signes d'ischémie voire d'infarctus myocardique. Ainsi, la survenue d'un infarctus du myocarde chez un sujet jeune sans facteurs de risque cardiovasculaires doit faire penser à la maladie de Behçet entre autres causes

rare. Les anévrismes des artères cérébrales ou viscérales peuvent être rattachés à la maladie de Behçet en présence des autres signes de cette affection .

V-6-2-2 Occlusions artérielles ¹⁵⁰

Elles sont plus rares que les anévrismes artériels au cours de la maladie de Behçet, et représentent 1/3 des cas des complications artérielles. Les lésions occlusives sont constituées par les thromboses et les sténoses. Les thromboses intéressent les artères de tout calibre et peuvent siéger n'importe où. Les sténoses sont exceptionnelles, et intéressent surtout les carotides et les anastomoses.

L'association thrombose et anévrisme est loin d'être rare, et intéresse surtout les artères pulmonaires et sous-clavières.

L'association à une atteinte veineuse est fréquente ; le syndrome de HUGUESSTOVIN regroupant thrombose veineuse et anévrisme de l'artère pulmonaire en est une illustration.

Ainsi, l'atteinte des gros troncs artériels des membres réalise un aspect simulant une maladie de TAKAYASU, avec des signes d'ischémie relative, et absence de pouls.

Les artères distales par contre, lorsqu'elles sont atteintes, se manifestent par des gangrènes sèches sous unguéales et des extrémités simulant une maladie de LEO BURGER.

Les artères viscérales semblent moins concernées que les artères périphériques ; cependant, les thromboses des artères coronaires peuvent donner lieu à un infarctus du myocarde chez un sujet jeune apparemment sans facteur de risque .

V- 7. Manifestations digestives :

Survenant chez près de 40% des patients Japonais atteints de la maladie de Behçet, cette localisation particulièrement redoutable a été rarement rapportée au Maghreb.

HAMZAOUI¹⁵¹ rapporte 3 cas de perforation iléale, et BENAMOUR¹⁵² rapporte sur une série de 316 malades des aphtes œsophagiens deux fois, des aphtes du rectum 4 fois, de l'anus 3 fois, et une colite ulcéreuse 2 fois.

Les ulcérations iléo-caecales sont décrites au premier plan. En effet, c'est devant un tableau de péritonite aiguë généralisée par perforation que leur diagnostic est le plus souvent posé. Elles réalisent l'aspect d'ulcérations rondes ou polycycliques avec atteinte de toute la paroi intestinale.

Les ulcérations coliques sont également bien connues et intéressent surtout le côlon droit, le transverse, alors que le côlon gauche est exceptionnellement atteint.

L'atteinte oesophagienne, gastrique ou recto anale est beaucoup plus rare.

Ce tableau particulier pose parfois des problèmes diagnostiques et nosologiques avec les entérocolites inflammatoires que sont la rectocolite hémorragique et la maladie de CROHN, surtout quand ces dernières comportent une aphtose buccale, une uvéite, des arthrites, un érythème noueux, ou même parfois une thrombophlébite.

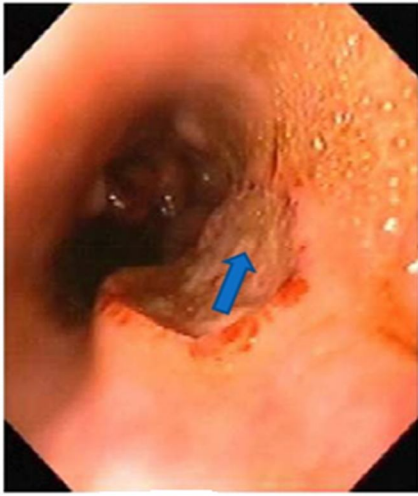


Figure 21 : Aphtose oesophagienne



Figure 22 : Aphtose iléale



VI. Diagnostic positif

VI-1- Critères diagnostics de la maladie de Behçet :

Le diagnostic de la maladie de behçet repose sur des signes cliniques caractéristiques et sur le jugement et l'expérience du médecin. Avant l'introduction des critères établis par l'International Study Group (IGS) (tableau III), plusieurs ensembles de classifications et de critères diagnostics ont largement été employés, dont les critères de Mason et Barnes , les critères JAPONAIS , les critères O'DUFFY (1974-USA)¹⁵³ , critères CHINOIS ou encore les critères de HAMZA. Cela interférait dans la comparaison et la collaboration des études cliniques entre centres et pays. Pour cette raison, les critères de l'International Study Group ont été développés afin d'assurer une uniformité entre les patients dans les études cliniques¹⁵⁴.

VI- 1-1 .Critères de MASON et BARNES (1969)¹⁵⁶.

Quatre critères majeurs :

- Apathose buccale.
- Apathose génitale.
- Lésions oculaires.

Cinq critères mineurs :

- Lésions gastro-intestinales.
- Lésions cardio-vasculaires.
- Lésions neurologiques.
- Antécédents familiaux.

Les lésions cutanées peuvent être : une pustule, une ulcération, un érythème noueux, un érythème polymorphe, une thrombophlébite sous-cutanée, une hypersensibilité aux points de ponction, une pseudo-folliculite ou des lésions acnéiformes.

Les lésions oculaires peuvent être : une uvéite avec ou sans hypopion, une iridocyclite, une vascularite rétinienne (périphlébite+++), une chorioretinite, une ulcération cornéenne ou une névrite rétrobulbaire.

La maladie de Behçet est affirmée s'il y a trois critères majeurs ou deux critères majeurs et deux critères mineurs.

VI-1-2. Critères du comité de recherche Japonais sur la maladie de Behçet (1972) ¹⁵⁶:

Quatre critères majeurs :

- Aftose buccale
- Lésions cutanées.
- Lésions oculaires.
- Ulcérations génitales.

Les lésions cutanées comprennent : l'érythème noueux, la phlébite sous-cutanée, la folliculite ou les lésions acnéiformes, l'hypersensibilité cutanée. Les lésions oculaires comprennent l'iridocyclite et la chorioretinite.

Cinq critères mineurs :

- Arthrite sans déformation ni ankylose.
- Ulcérations iléo-caecales.
- Epididymite
- Atteinte vasculaire.
- Atteinte neurologique.

L'atteinte vasculaire comprend la thrombophlébite veineuse, la thrombose artérielle et l'anévrisme artériel. On parle de maladie de Behçet de type complet quand quatre critères majeurs sont réunis, et de type incomplet quand trois ou deux critères majeurs et deux mineurs sont associés avec une sensibilité de 80 % et une spécificité de 90 %. En fait, il aurait été plus juste de parler de la maladie de Behçet certaine et de maladie de Behçet probable respectivement pour la forme complète et la forme incomplète.

VI-1-3. Critères de O'DUFFY (1974-USA)¹⁵⁶ :

Six critères majeurs :

- Aphthose buccale.
- Aphthose génitale
- Uvéite.
- Vascularite cutanée.
- Arthrite.
- Méningo-encéphalite.

Le diagnostic est affirmé si l'aphthose buccale et/ou génitale s'associe à deux autres critères.

Quatre critères majeurs :

- Ulcération buccale
- Ulcération générale
- Atteinte oculaire
- Signes cutanés

VI-1-4. Critères de Cheng & Zhang (1980-Chine)¹⁵⁶:

Sept critères mineurs :

- Arthrite ou arthralgie
- ulcération gastro-intestinale
- Thrombophlébite / Artérite
- Atteinte neurologique.
- Epididymite
- Atteinte pulmonaire
- Atteinte rénale

L'atteinte oculaire se manifeste par une uvéite avec ou sans hypopion, iridocyclite, chorioretinite, ulcération cornéenne ou névrite rétro-bulbaire.

L'atteinte cutanée peut être sous forme de pustule, ulcération, érythème noueux, phlébite superficielle, hyperergie, pseudofolliculite ou lésion acnéiforme.

La maladie de Behçet est dite complète si s'associent 3 critères majeurs ou 2 critères majeurs et 2 mineurs. Elle est dite incomplète s'il n'y a que 2 critères majeurs ou bien 1 critère majeur et 2 critères mineurs.

VI-1-5. Critères de HAMZA (1985-Tunisie):

Quatre critères majeurs :

- Aphthose buccale
- Aphthose génitale
- Uvéite ou vascularité rétinienne
- Hypersensibilité cutanée.

Trois critères mineurs :

- phlébite.
- Arthrite
- Pseudofolliculite

Le diagnostic de maladie de Behçet est posé si l'on retrouve la triade de

Behçet, ou si l'aphthose buccale s'associe à :

- ✓ Une aphthose génitale et une hypersensibilité cutanée.
- ✓ Une uvéite et une hypersensibilité cutanée.
- ✓ Un critère mineur et une hypersensibilité cutanée.

VI-1-6- Critères cliniques de l'International Study Group for Behçet's Disease :

Le groupe international d'étude sur la maladie de Behçet s'est constitué en 1985 à LONDRES lors de la troisième conférence internationale sur la

maladie de Behçet.

Devant la difficulté de conformation des résultats des différentes études et dans un but de standardisation, il s'est déterminé à réviser les critères de diagnostic de la maladie de Behçet qui était alors utilisés de façon courante un peu partout dans le monde, afin de développer une classification internationale qui ferait l'accord de tous.

Ainsi, ont été revues les observations de 914 patients diagnostiqués comme ayant une maladie de Behçet par les différents critères en cours, et elles ont été comparées à un groupe témoin de 308 patients, porteurs de maladies inflammatoires diverses pouvant ressembler à la maladie de Behçet, donnant à l'occasion des ulcérations buccales. Ces patients provenaient de sept pays différents, comprenant aussi bien les zones de prédilection de l'affection, que les régions où elle est peu fréquente.

Tableau III: Les critères cliniques de l'International Study Group for Behçet's Disease (1990)¹⁵⁵

Critère majeur
<u>Ulcérations buccales récidivantes</u> : aптоse mineure, majeure ou herpétiforme, observée par le médecin ou rapportée de manière fiable par le patient, avec une récurrence d'au moins trois fois en 12 mois.
Critères mineurs
1) <u>Ulcération génitale récidivante ou cicatrice</u> de celle-ci, spécialement chez l'homme, observée par le médecin ou rapportée de manière fiable par le patient
2) <u>Lésions oculaires</u> : -uvéite antérieure ou postérieure, et cellules dans le vitré à l'examen par lampe à fente, ou -vascularite rétinienne observée par l'ophtalmologiste
3) <u>Lésions cutanées</u> : -érythème noueux observé par le médecin ou le patient, pseudo-folliculite, ou lésions papulo-pustuleuses, ou -nodules acnéiformes observés par le médecin chez des patients postadolescents sans traitements par corticostéroïde
4) <u>Pathergy-test positif</u> : -lu par le médecin à 24-48 heures
Diagnostic = le critère majeur et deux des quatre critères mineurs

Ces critères ont l'avantage d'être faciles à retenir, mais 3% des malades atteints d'une maladie de Behçet authentique n'ont jamais présenté d'aphtose buccale sont exclus d'après ces mêmes critères.

D'autre part, la comparaison de la sensibilité et de la spécificité des différents groupes de critères montre que cette classification a une sensibilité de 86% avec une spécificité de 97%.

Ainsi, DAVATCHI et coll. ont proposé des modifications des critères internationaux pour améliorer leur sensibilité sans trop altérer leur spécificité. D'une part, l'aphtose buccale n'est plus considérée comme condition au diagnostic, et d'autre part, les manifestations oculaires sont cotées à deux points au lieu d'un.

Les critères internationaux modifiés sont donc:

- ✓ Aphtose buccale : 1 point
- ✓ Aphtose génitale : 1 point
- ✓ Manifestations cutanées : 1 point
- ✓ Test pathergique : 1 point
- ✓ Manifestations oculaires : 2 points.

Les diagnostics de la maladie de Behçet est posé si trois points ou davantage sont totalisés.

Cette modification a permis un gain de sensibilité de 10%, mais au dépend d'une perte de spécificité de 3%.

VI- 2- Pathergy test :

Le pathergy-test constitue un des critères internationaux de diagnostic de la maladie de Behçet, du fait de sa sensibilité et de sa spécificité élevée.

Ce test est une réaction cutanée non spécifique d'hyper-réactivité induite par une piqûre d'aiguille intradermique. La réaction est une réaction d'hypersensibilité de type retardé (figure 23). Il est réalisé par deux piqûres sous cutanées avec une aiguille mousse stérile de calibre 20 Gauge au niveau d'un bras, et deux autres par une aiguille tranchante au niveau de l'autre bras.



Figure 23 : Pathergy-test positif : la réaction est nettement plus marquée où l'aiguille mousse a été appliquée.

Les résultats sont lus après 48 heures et sont considérés positifs en présence d'une papule érythémateuse stérile de plus de 2 mm.

Cependant, la positivité de ce test est influencée par d'autres facteurs :

- l'activité de la maladie au moment du test
- la population étudiée (plus forte fréquence dans les groupes de patients issu de « la route de la soie »)
- le sexe (plus forte fréquence chez les hommes)
- la taille des aiguilles
- d'autres affections peuvent positiver ce test : spondylarthropathie, leucémie chronique myéloïde traitée par interféron alpha.

VI-3- Examens paracliniques:

A ce jour, aucun marqueur biologique pathognomonique de la maladie de Behçet n'est connu.

Un syndrome inflammatoire non spécifique est retrouvé dans la plupart des cas, et permet le suivi de la maladie.

En effet, on peut avoir une accélération de la vitesse de sédimentation, une hyperfibrinémie pouvant atteindre jusqu'à 12g/l, une hyperleucocytose à PNN, une hyper-alpha 1 et une hyper-alpha 2 globulinémie et une perturbation du métabolisme du fer.

Les complexes immuns circulants ainsi que les anticorps anti-muqueuse buccale, anti-cellules endothéliales, et anti-cardiolipine sont retrouvés de façon inconstante. Leur présence n'a pas plus de valeur qu'un syndrome inflammatoire classique, notamment pour les anticardiolipine dont la présence n'est pas corrélée significativement aux phénomènes de thrombose¹⁵⁶.

La recherche de l'antigène HLA B51 est un argument diagnostique de plus dans les formes douteuses ou frontières avec les autres maladies inflammatoires, mais n'a qu'une valeur épidémiologique ; tous les HLAB51 ne font pas la

maladie de Behçet, Une augmentation du taux de plaquettes peut être constatée chez certains patients.

En cas d'atteinte neurologique l'IRM est d'un grand secours et montre des lésions parfois non visibles au scanner comme dit précédemment et les potentiels évoqués moteurs (PEM) ont un intérêt dans le suivi des patients asymptomatiques.

En outre dans l'angio-behçet, l'angio TDM ainsi que l'échodoppler veineux et artériel jouent un rôle primordial pour objectiver les lésions.

Enfin pour l'atteinte oculaire un examen ophtalmologique doit être fait de manière systématique même en absence de signes cliniques avec fond d'oeil et angiographie en cas de présence de signes de vascularite.

De même, la radiographie thoracique est obligatoire dès le début afin de dépister les anévrysmes pulmonaires.



***VII. Diagnostics
différentiels***

Tableau IV : Principaux diagnostics différentiels de la maladie de Behçet¹⁵⁷

Pathologies	Manifestations communes avec la maladie de Behçet	Manifestations ou examens discriminants
Syndrome de Reiter	-Ulcérations buccales -Ulcérations génitales	-Urétrite -Lésions papuleuses palmo-plantaires
Sarcoïdose	-Érythème noueux -Uvéite -Arthralgies	-Absence d'aphte -Nodules pulmonaires -Adénopathies -Granulome à l'histologie
Syndrome de Stevens-Johnson	-Lésions cutanées -Lésions muqueuses -Lésions oculaires	-Contexte immuno-allergique -Lésions cutanées profuses
Maladie de Crohn	-Ulcérations buccales -Ulcérations ano-génitales -Tableau de pseudo-entéro-Behçet	-Fistules péri-anales et digestives vers d'autres organes -Pyoderma -Granulome à l'histologie digestive
Sclérose en plaques	-Tableau de pseudo-neuro-Behçet	-Absence de tout signe extra-neurologique -Ponction lombaire -IRM du névraxe
Lupus érythémateux	-Aphtes buccaux -Tableau de maladie de système	-Anticorps spécifiques
Maladie cœliaque	-Aphthose buccales -Manifestations systémiques	-Anticorps spécifiques -Atrophie villositaire endoscopique et histologique
Herpès récidivant	-Ulcérations buccales -Ulcérations génitales -Possible altération de l'état général -Fièvre	-Sérologie de l'herpès positive en Ig-M -Identification du virus sur un prélèvement muqueux
Infection par le VIH	-Aphthose persistante -Contexte général (fièvre, douleurs diffuses, diarrhée...)	-Sérologie positive pour le VIH
Spondylarthrite ankylosante	-Uvéite -Douleurs articulaires -Lésions cutanées -Possible association avec la maladie de Crohn	-Signes radiographiques articulaires
Aphthose idiopathique	-Aphthose possiblement bipolaire	-Aphthose isolée
Maladies bulleuses de la peau	-Ulcérations buccales -Ulcération génitales -Rougeur conjonctivale	-Lésions cutanées uniquement bulleuses -Anticorps spécifiques
Neuro-Sweet	-Lésions cutanées -Aphtes bipolaires possibles -Réaction pathergique -Manifestations neurologiques de pseudo-neuro-Behçet -Épisclérite -Conjonctivite	-Absence de toute vascularite à l'histologie -Absence d'uvéite -HLA-B54 très fréquent
Fièvres héréditaires périodiques (fièvre méditerranéenne familiale, syndrome hyper-Ig-D...) chez les enfants	-Fièvre -Manifestations articulaires -Lésions cutanées -Aphthose buccale -Parfois aphthose génitale -Signes digestifs pour syndrome hyper-IgD	-Diagnostic génétique et moléculaire

Tableau V : Principes généraux concernant le diagnostic différentiel entre maladie de Behçet et affections auto-immunes¹⁵⁸.

Manifestations communes entre maladies de Behçet et autres affections auto-immunes	<ul style="list-style-type: none"> -Arthrites -Ulcérations aphteuses -Atteinte du SNC
Manifestations fréquentes dans les autres affections auto-immunes mais exceptionnelles dans la maladie de Behçet	<ul style="list-style-type: none"> -Sérosités pleurales ou péricardiques -Glomérulonéphrites -Phénomènes de Raynaud -Neuropathie périphérique -Anémie hémolytique auto-immunes -Thrombocytopénie
Manifestations propres à la maladie de Behçet	<ul style="list-style-type: none"> -Potentiel de cécité des atteintes rétinienes -Ulcérations génitales -Anévrismes artériels pulmonaires -Pathergy-test (manifestation quasiment pathognomonique)



VIII. Traitements

La prise en charge thérapeutique de la maladie de Behçet dépend de sa sévérité, des facteurs pronostiques, et du type d'organes atteints^{159;160}. Le traitement vise à :

- éviter la survenue de lésions irréversibles, notamment oculaires ou neurologiques ;
- à réduire ou à supprimer les poussées ;
- à contrôler les lésions cutanéomuqueuses et articulaires retentissant sur la qualité de vie ;
- à permettre une épargne cortisonique.

Bien que la colchicine, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et les traitements topiques corticoïdes soient souvent suffisants pour contrôler les manifestations cutanéomuqueuses et articulaires, une stratégie d'emblée plus agressive avec des immunosuppresseurs est justifiée pour traiter les manifestations sévères qui mettent en jeu le pronostic vital ou fonctionnel, telles que l'uvéite postérieure, la vascularite rétinienne, les atteintes vasculaire, neurologique et gastro-intestinale.(Figure 24)

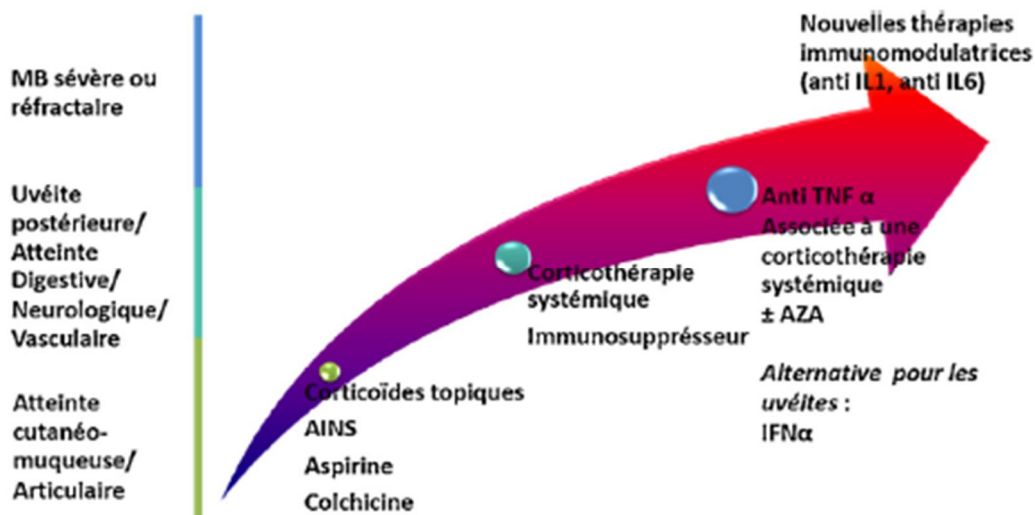


Figure 24: Stratégie thérapeutique graduée dans la maladie de Behçet. AZA : azathioprine; IFN α : interféron-alpha ; anti-IL-1 : inhibiteur de l'interleukine 1 ; anti-IL-6 :inhibiteur de l'interleukine 6 ; AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens ; TNF α :tumor necrosis factor alpha.

De récents travaux fondamentaux ont permis une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques de la maladie de Behçet, et conduit à l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques. Contrairement aux agents immunosuppresseurs actuels, l'émergence de nouveaux médicaments biologiques offre la possibilité d'interférer spécifiquement avec les voies pathogènes de la maladie de Behçet. Ces traitements immuno-modulateurs ciblés ouvrent de nouvelles perspectives thérapeutiques pour la maladie de Behçet, notamment dans les formes sévères ou réfractaires.

VIII-1- Traitements systémiques :

L'analyse de différents articles^{161;162;163;164;165;166;167} a permis de mettre en évidence les traitements systémiques ayant un impact sur les manifestations de la maladie de Behçet.

VIII-1-1. Colchicine :

La colchicine inhibe à la fois la migration des polynucléaires neutrophiles, la phagocytose et réduit le cycle inflammatoire.

1 à 2 mg par jour de colchicine permet une action sur les aphtoses buccales et génitales, les érythèmes noueux et l'arthrite, particulièrement chez la femme.

Les effets secondaires sont fréquents mais sont rarement la cause de l'arrêt du traitement : il s'agit essentiellement d'une intolérance digestive, présente dans 20 % des cas^{164;165;166}.

VIII-1-2. Thalidomide :

La thalidomide module l'expression des molécules de surfaces des cellules sur les leucocytes et les cellules épithéliales. Elle a également une activité anti-angiogénique.

A une dose de 200 mg par jour, la thalidomide entraîne la rémission des aphtes buccaux et génitaux, mais entraînerait l'exacerbation des érythèmes noueux.

Les principaux effets indésirables sont la tératogénicité et la neurotoxicité. C'est pour cette raison qu'elle est contre indiquée chez la femme en âge de procréer. La neurotoxicité qu'elle entraîne justifie des examens neurologiques cliniques mensuels et électromyographiques tous les 3 mois. Elle est également contre indiquée si le patient exprime des érythèmes noueux^{164;166;167;169;170}.

VIII-1-3.Dapsone :

La Dapsone a un effet anti-neutrophilique, mais le mécanisme d'action exact reste inconnu.

Une dose de 100 mg par jour permet de diminuer le nombre, la durée et la fréquence des ulcères buccaux et génitaux. Une diminution de la fréquence des érythèmes noueux et des lésions papulo-pustulaires a également pu être constatée^{165;167}.

VIII-1-4.Corticostéroïdes :

Les corticostéroïdes entraînent une atténuation de la composante inflammatoire par action directe sur les lymphocytes T ou par action indirecte sur les cellules inflammatoires stimulées par les cofacteurs.

La Prednisone est utilisée à une dose d'1mg par kg par jour lors des poussées aiguës.

Elle est utilisée pour toutes les lésions de la maladie de Behçet, mais elle est particulièrement efficace contre les lésions cutanéomuqueuses, l'uvéite aiguë et la maladie neurologique.

Les effets indésirables de la corticothérapie au long cours sont nombreux, fréquents et parfois très graves. Outre l'effet immunosuppresseur, la corticothérapie entraîne entre autre une rétention de sodium, une faiblesse musculaire, des troubles du rythme cardiaque, une hyperglycémie et une ostéoporose. C'est pour cette raison que son utilisation à long terme est limitée^{165;166;167}.

VIII-1-5. Immunosuppresseurs :

Les traitements immunosuppresseurs préviennent les rechutes et facilitent le sevrage cortisonique (Tableau VI). Du fait de leur délai d'action, ils doivent être associés à une corticothérapie. Ils comportent tous un risque de myélosuppression avec ses conséquences infectieuses et d'oncogénicité à long terme

VIII- 1-5-1. Azathioprine (Aza) :

L'azathioprine (Aza) est recommandée en traitement initial dans les atteintes oculaires, elle a un effet bénéfique sur le pronostic à long terme de la maladie de Behçet^{168,169,170}.

En 1990, Yazici et al. ont démontré dans un essai contrôlé contre placebo que l'Aza à la dose de 2,5 mg/kg/j permettait de limiter la progression de l'atteinte oculaire dans la maladie de Behçet¹⁷¹. L'association de l'Aza (2,5 mg/kg/j) et de la prednisone à une dose initiale de 0,5–1 mg/kg/j chez 157 patients avec une uvéite postérieure ou une panuvéite active, améliorait significativement l'acuité visuelle et diminuait le nombre de patients avec une baisse de l'acuité visuelle. L'azathioprine représente un traitement efficace dans le cadre d'atteinte oculaire de la maladie de Behçet sans critère de gravité, c'est-à-dire sans vascularite rétinienne et sans baisse de l'acuité visuelle sévère. Dans les atteintes oculaires les plus sévères, il est recommandé d'associer à l'Aza, un anti-TNF α . En revanche, l'Aza ne doit pas être combiné à l'IFN α à cause du risque élevé de myélosuppression¹⁷¹.

VIII-1-5-2. Ciclosporine A (CsA) :

La CsA à la dose de 5–10 mg/kg diminue significativement le nombre de rechute et améliore plus rapidement l'acuité visuelle¹⁷². L'utilisation de la CsA est cependant limitée par sa néphrotoxicité responsable d'une diminution de la filtration glomérulaire, du flux plasmatique rénal, d'une hypertension artérielle, de lésions tubulaires proximales et en cas d'administration prolongée de lésions artériolaires et de fibrose interstitielle. Elle pouvait augmenter l'expression neurologique de la maladie de Behçet¹⁷³.

VIII-1-5-3. Methotrexate (Mtx) :

Une dose de 7,5 à 20 mg par semaine de Methotrexate permet une efficacité sur les lésions cutanéomuqueuses sévères.

Une surveillance médicale est nécessaire afin de guetter l'apparition d'une cirrhose et d'une insuffisance rénale¹⁷⁴.

Quelques études rapportent le bénéfice du Mtx dans les formes de neuroBehçet sévère [23,86]. Comme dans la polyarthrite rhumatoïde, l'utilisation concomitante du MTX et d'un anti-TNF α pourrait potentialiser l'efficacité du traitement en inhibant la production d'anticorps dirigés contre les molécules anti-TNF α ^{175,176}.

VIII-1-5-4 Cyclophosphamide (Cyc) :

Le cyclophosphamide (Cyc) apparaît efficace dans des cas réfractaires et pour différentes lésions qu'elles soient cutanées, oculaires, gastro-intestinales, neurologiques ou cardiovasculaires^{177, 178, 179}. Ozyazgan et al. ont mené une étude comparant la ciclosporine au cyclophosphamide chez 23 patients atteints d'une maladie de Behçet et souffrant d'une uvéite¹⁸⁰. À 6 mois, l'amélioration visuelle était supérieure dans le groupe ciclosporine mais elle n'a pas dépassé 12 mois.

Tableau VI: Traitements utilisés dans la maladie de Behçet: indications et effets secondaires.

Médicaments	Doses	Cibles moléculaires et cellulaires	Mécanismes d'action	Indications	Toxicité
<i>Colchicine</i>	1 à 2 mg/j	Neutrophiles (PNN) Microtubules	\ Chimiotactisme \ Mitoses	Cutanéo-muqueux, articulation	Diarrhée, neutropénie
<i>Pentoxifylline</i>	800 à 1200 mg/j	Phosphodiesterase, AMPc	\ Chimiotactisme des PNN \ Production de superoxyde	Cutanéo-muqueux	Hépatite, thrombopénie
<i>Thalidomide</i>	25 à 100 mg/j	TNF α (\, stabilité des ARN messagers du TNF α)	\ Production de TNF α \ Prolifération lymphocytaire \ Angiogénèse	Cutanéo-muqueux	Teratogénicité, neurotoxicité, thrombose, constipation
<i>Dapsone</i>	100 mg/j	Neutrophiles	\ Activité de la myéloperoxydase \ Stress oxydatif	Cutanéo-muqueux, articulation	Hémolyse
<i>Prednisone</i>	0,5-1 mg/kg/j	Récepteur des glucocorticoïdes	Modification au niveau transcriptomique	Uvéite, SNC, vasculaire, digestif, arthrite réfractaire	Diabète, infections, syndrome de Cushing, ostéoporose, cataracte
<i>Interféron-α2a</i>	3 à 9 \times 10 ⁶ UI, 3 fois par semaine	NK, T ^H 5	∕ Fonctions des NK \ Phagocytose des PNN \ Adhésion des LT \ Production des radicaux libres	Uvéite	Syndrôme grippal : fièvre, frissons, céphalées, asthénie, arthralgies, dépression, leucopénie
<i>Ciclosporine A</i>	3 à 5 mg/kg/j	Lymphocytes T (LT)	\ Apoptose	Uvéite	Néphrotoxicité
<i>Méthotrexate</i>	7,5 à 15 mg/semaine	Antagoniste de l'acide folique	\ Prolifération lymphocytaire	SNC, Arthrites réfractaires	Hépatite, insuffisance rénale
<i>Azathioprine</i>	2 to 3 mg/kg/j	ADN	\ Prolifération lymphocytaire	Uvéite, digestif, vasculaire, SNC, arthrite réfractaire	Anémie, Neutropénie, Hépatite, Pancréatite
<i>Cyclophosphamide</i>	600-750 mg/m ² /mois	Alkylant	\ Prolifération lymphocytaire	SNC ; formes sévères	Infertilité, cancer de vessie, leucémie, infections
<i>Autogreffe de cellules souches hématopoïétiques</i>	Mobilisation avec CYC (2-4 g/m ²) + G-CSF, conditionnement avec melphalan (200 mg/m ²)	Myéloblastive	Reconstitution des LT	Formes sévères engageant le pronostic vital	Fièvre, infections
<i>Anti-cytokines</i>					
Anti-TNF α (infliximab) (adalimumab)	Doses variables	TNF α	Inhibition des voies de signalisation cytokiniques	Uvéite, digestif, SNC, forme réfractaire	Infections, réactivation tuberculeuse et du VHB, réactions d'hypersensibilité
Anti-IL1 (gevokizumab)	0,3 mg/kg (1 seule injection)	IL-1 β		Uvéite	Réactions d'hypersensibilité, infections
Anti-IL-6 (tocilizumab)	8 mg/kg (injection mensuelle)	Récepteurs soluble et membranaire de l'IL-6		Uvéite, SNC	Infections, cytopénie
<i>Thérapies ciblant les lymphocytes</i>					
Anti-CD20 (rituximab)	1000 mg (jour 0 et jour 15)	Lymphocyte B	Déplétion LB	Uvéite	Réaction à l'injection, Infections
Anti-CD52 (alemtuzumab)	134 mg (1 seule injection)	Lymphocytes Macrophages	Déplétion LT	Uvéite, SNC	Réaction à l'injection, infections

CYC : cyclophosphamide ; G-CSF : granulocyte-colony-stimulated factor (facteur de croissance des granulocytes) ; LB : lymphocytes B ; LT : lymphocytes T ; Ref. : références ; SNC : système nerveux central.

VIII-1-6. Traitements immunomodulateurs :

Les cytokines pro-inflammatoires, et les lymphocytes T ont un rôle important dans la physiopathologie de la maladie de Behçet. Ainsi, les approches immunomodulatrices comme l'inhibition des voies de signalisation du TNF α , de l'IL-1 ou de l'IL-6, ou la déplétion en lymphocytes T sont des options thérapeutiques intéressantes dans la maladie de Behçet.

VIII-1-6-1. Interféron- α :

Depuis la publication en 1986 des 3 premiers cas de maladie de Behçet traités par interféron- α (IFN α), son efficacité est maintenant bien établie dans la maladie de Behçet, notamment dans les atteintes oculaires sévères^{181,182,183} (Tableau VII). En 2004, Kötter et al. rapportent dans une revue de la littérature que 94 % des Behçet avec atteinte oculaire sont mis en rémission partielle ou complète dans les 2 à 4 semaines qui suivent le début du traitement par IFN α 2a¹⁸⁴. L'IFN α à doses modérées ou élevées (18 à 126 \times 10⁶UI/semaine) était plus efficace qu'à faibles doses (5 à 9 \times 10⁶UI/semaine] et permettait d'atteindre jusqu'à 56 % de remissions à long terme après l'arrêt de l'IFN α 2a. L'IFN α a considérablement amélioré le pronostic visuel à long terme des atteintes oculaires sévère de la maladie de Behçet^{184,185,186}. Chez 53 patients avec atteinte oculaire suivis pendant une durée médiane de 6 ans, 89 % étaient en rémission après 2 ans d'IFN α 2a et 50 % étaient toujours en rémission 46 mois après l'arrêt de l'IFN α ¹⁸⁵.

En comparaison aux anti-TNF α , l'IFN α offre l'avantage que même après l'arrêt du traitement, une grande partie des patients reste en rémission. Dans la littérature, la rémission était obtenue chez 18 des 20 patients traités par

infliximab pour une atteinte oculaire résistante à l'IFN- α ^{186,187,188,189}.

L'IFN α est généralement administré en sous-cutané, à des doses comprises entre 3 à 6 millions d'unités (doses utilisés en France), 3 fois par semaine. Les effets secondaires sont fréquents, surtout le syndrome grippal qui touche la majorité des patients mais qui est facilement prévenu par l'adjonction de paracétamol. Par ailleurs, la dépression, l'asthénie, les cytopénies (leuconéutropénie et thrombopénie) et moins souvent, le psoriasis et la sarcoïdose, peuvent être aggravés ou même induites par ce traitement. Cependant, l'IFN α reste un des seuls traitements qui permet de maintenir les patients avec une atteinte oculaire de la maladie de Behçet en rémission prolongée à l'arrêt.

Tableau VII: Efficacité et tolérance de l' IFN α dans l'uvéïte réfractaire de la maladie de Behçet

	Kötter et al., 2003	Tugal-Tutkun et al., 2006	Gueudry et al., 2008	Krause et al., 2008	Sobaci et al., 2010	Deuter et al., 2010	Onal et al., 2011
Type d'étude	Prospective	Prospective	Prospective	Prospective	Prospective	Rétrospective	Prospective
n	50	44	32	45	53	53	37
Doses initiales d'IFN α	6 MUl/j	6 MUl/j	3 MUl x 3/semaine	6 à 9 MUl x 3/semaine	4,5 MUl x 3/semaine	6 MUl/j	3 MUl/j
Rémissions complètes n (%)	46 (92%)	40 (91%)	28 (88%)	62/79 (78%)	45 (85%)	52 (98%)	35 (95%)
Rechutes n (%) pendant le traitement par IFN α	41 (82%)	16 (36%)	23 (72%)	-	-	48 (90%)	13 (35%)
Rechutes n (%) après arrêt de l'IFN α	20 (40%)	9 (23%)	19 (60%)	-	-	47 (89%)	17 (49%)
Durée moyenne du suivi (mois)	29,5 (7-58)	≥ 24	43 (11-64)	6,7 ans	65 (12-130)	6 ans (2-12,6)	17 (5-24)
Rémission n (%) à long terme après arrêt de l'IFN α	20/50 (40%)	8/40 (20%)	13/28 (46%)	9/45 (20%)	15/3 (28%)	39/53 (75%)	10/37 (27%)
Sevrage en CS	81%	40 à 60%	Non	-	100%	-	9/17 (53%)
Effets secondaires	50 (100%)	44 (100%)	17 (53%)	43 (96%)	53 (100%)	53 (100%)	37 (100%)
Syndrome grippal	4 (8%)	0	3 (9%)	13 (29%)	3 (6%)	4 (8%)	0
Dépression	20 (40%)	6 (14%)	6 (19%)	-	3 (6%)	53 (100%)	2 (5%)
Leucopénie							

CS: corticoïdes.

VIII-1-6-2. Inhibition des cytokines pro-inflammatoires :

VIII-1-6-2-1. Anti-TNF α :

Les anti-TNF α sont de plus en plus utilisés dans la maladie de Behçet, principalement l'infliximab et dans une moindre mesure l'adalimumab (Tableaux 7 et 8)^{190;191;192}. Nous n'avons pas retrouvé de maladie de Behçet traitée par certolizumab mais le 1^{er} cas d'uvéite réfractaire guérie sous golimumab a été récemment rapporté¹⁹³. Une seule étude contrôlée, randomisée, en double insu, a montré l'efficacité de l'éta nercept sur les manifestations cutané-articulaires de la maladie de Behçet¹⁹⁴. Parmi les anti-TNF α , l'infliximab a été utilisé dans plus de 300 cas publiés à ce jour, principalement dans les atteintes oculaires réfractaires, et améliore les patients qui étaient résistants aux immunosuppresseurs conventionnels dans 89 % des cas (Tableau 7)^{195;196;197;198;199;200;201}. Le taux de rechute des uvéites et la dose quotidienne de corticoïdes étaient significativement plus faibles pendant le traitement par infliximab chez des patients qui avaient une uvéite résistante à l'association corticoïdes, azathioprine, et cyclosporine^{202;203}. En 2004, Giasanti et al. ont décrit un cas de maladie de Behçet avec une néovascularisation rétinienne secondaire à une panuvéite qui régressa complètement après 6 perfusions d'infliximab administrées en 8 mois²⁰⁴. La rémission complète sous anti-TNF α était observée chez 83 % des patients avec une atteinte digestive et 82 % des patients avec une atteinte neurologique²⁰⁵. L'efficacité des anti-TNF α est caractérisée par un délai d'action rapide et une importante épargne cortisonique. Son utilisation dans la littérature intervenait principalement chez des patients résistants aux immunosuppresseurs conventionnels^{206;207;208;209;210}. Les anti-TNF α sont des traitements suspensifs qui nécessitent des perfusions

répétées à long terme pour maintenir la rémission(habituellement à j0, j15, j30, puis à intervalle de 6 à 8 semaines).L'association d'immunosuppresseurs (CsA, Aza or Mtx) aux anti-TNF α est utile non seulement pour prévenir la production d'anticorps dirigés contre les agents anti-TNF α , mais pourrait également s'avérer plus efficace qu'une monothérapie ²¹¹. Le tableau VIII résume les différentes atteintes extra-oculaires de la maladie de Behçet dans lesquelles un traitement par anti-TNF α a été utilisé.

Tableau VIII: Efficacité des anti-TNF dans les formes extra-oculaires de la maladie de Behçet.

		n	Symptômes	Type d'anti-TNF et traitements associés	Résultats
Neuro-Behçet	Licata et al., 2003	1	Syndrome pyramidal, hémiplégié	IFX 5 mg/kg	Rémission complète
	Ribi et al., 2005	1	Hémi-parésie, aphasie	IFX 5 mg/kg + bolus MP + poursuite CYC	Rémission complète, rechute à l'arrêt de l'IFX à nouveau en rémission à la reprise de l'IFX
	Sarwar et al., 2005	1	Désorientation, trouble cognitif, vasculite cérébrale	IFX 3 mg/kg + pred. 60 mg/j	Rémission clinique (manifestation neurologique et aptose bipolaire) et radiologique (disparition des lésions multifocales de la SB à l'IRM)
	Fujikawa et al., 2007	1	Syndrome pyramidal, ataxie cérébelleuse	IFX 3 mg/kg	Rémission
	Tognon et al., 2007	1	Méningo-encéphalite, uvéite postérieure	IFX 3-5 mg/kg/6-8 sem. + AZA 100-150 mg/j + pred. 5-15 mg/j	Rémission de l'uvéite postérieure et disparition de tous les symptômes extra-oculaires dont SNC, aptose orale, EN, folliculite, arthrites
	Kikuchi et al., 2008	5	Démence, trouble psychotique, ataxie, myoclonie, spasticité, incontinence urinaire	IFX 5 mg/kg (4 injections) + MTX 10-17,5 mg/kg + pred. 0-10 mg/j	Rémission clinique et amélioration des lésions parenchymateuses à l'IRM
	Piptone et al., 2008	8	Hémi-parésie, épilepsie, signes cérébelleux, céphalées, vertiges	IFX 5 mg/kg + MTX 20 mg/sem. (n=2) + CsA 2,5 mg/kg/j (n=1) + pred. 5-50 mg/j (n=6) + MP 1 g pendant 3j (n=1)	Amélioration clinique (n=8, 100%) et radiologique à l'IRM (n=7, 87,5%)
	Giardina et al., 2011	5	Vasculite cérébrale	IFX 5 mg/kg/8 sem.	Rémission complète (n=5, 100%)
	van Laar et al., 2007	2	SNC	IFX puis ADA 40 mg/2 sem. + CsA (n=1) + AZA (n=1) + pred. (n=2)	Rémission complète (n=2, 100%)
	Belzunequi et al., 2008	1	Paraparésie spastique	IFX 3 mg/kg (4 injections) puis AZA en maintenance (2,5 mg/kg/j) puis ADA 40 mg/sem.	Amélioration clinique et radiologique (IRM)
Alty et al., 2007	1	Céphalées, diplopie, hémi-parésie, dysarthrie, méningite aseptique	IFX 3 mg/kg + MTX 10 mg/sem. puis ETA 25 mg x 2/sem.	Rémission complète, rechute à l'arrêt de l'ETA à nouveau en rémission à la reprise de l'ETA	
Entéro-Behçet	Travis et al., 2001	2	Diarrhées sanglantes, ulcérations coliques	IFX 3 et 5 mg/kg	Rémission complète
	Aeberli et al., 2002	1	Perforation intestin grêle	IFX 3 mg/kg/8 sem. + MTX 12,5 mg/sem.	Rémission complète
	Ju et al., 2007	1	Ulcérations iléales, saignements digestifs avec état de choc	IFX 3-5 mg/kg	Rémission de l'état de choc
	Lee et al., 2007	1	Ulcérations intestinales, saignements (hémicolectomie), douleurs abdominales	IFX 5 mg/kg	Rémission complète
	Iwata et al., 2009	10	Douleurs abdominales, diarrhées, saignements et ulcérations digestifs	IFX 3-5 mg/kg/6-8 sem.	Amélioration digestive mais aussi uvéite, manifestations cutanée et articulaire, aptose orale et génitale
	Iwata et al., 2011	10 3H/7F	Ulcérations iléocœcales	IFX 3-5 mg/kg/6-8 sem. + MTX	Amélioration digestive et diminution des corticoïdes
Behçet cutanéomuqueux et/ou articulaire	Robertson et Hickling, 2001	1	Aptose buccale et génitale	IFX 5 mg/kg	Rémission complète
	Haugeberg et al., 2004	1	Aptose génitale	IFX 5 mg/kg	Rémission complète
	Melikoglu et al., 2005	20 versus 20 placebo	Manifestations cutanéomuqueuses et/ou articulaires	ETA 25 mg x 2/sem. versus placebo	Amélioration aptose orale et lésions nodulaires, inefficace sur les papulo-pustules, l'atteinte articulaire et aptose génitale
	Connolly et al., 2005	1	Aptose buccale et génitale	IFX 3 mg/kg + pred 30-60 mg/j + MTX 15 mg/sem.	Rémission
	Almozni et Ben-Chetrit, 2007	1	Aptose buccale et génitale, amaigrissement (réfractaire sous pred. 20-30 mg/j + AZA 50 mg x 2/j + colchicine 1,5 mg/j)	IFX 5 mg/kg + pred. 20 mg/j + AZA	Rémission complète
Behçet et anévrismes pulmonaires (AAP)	Baki et al., 2006	1	Hémoptysie	IFX 5 mg/kg	Rémission complète (diminution taille des anévrismes pulmonaires après 6 mois)
	Lee et al., 2010	1	Hémoptysie, dyspnée, douleur thoracique	ADA 40 mg/2 semaines	Rémission complète (diminution de la taille des AAP)
	Schreiber et al., 2011	1	Hémoptysie (réfractaire sous pred. + CYC)	IFX 5 mg/kg + MTX 20 mg/semaine	Rémission complète (disparition des anévrismes des artères fémorale et pulmonaire)
	Tolosa-Vilella et al., 2011	1	Fièvre, toux, dyspnée, douleur thoracique	IFX 5 mg/kg + MP 0,5 g/j pendant 3j. puis pred. + AZA	Rémission clinique et radiologique (amincissement des parois des artères pulmonaires, diminution du diamètre des AAP multiples et thrombosés) Échec (n=2, décès, et n=1 régression du thrombus dans la VCI mais développement concomitant d'une thrombose veineuse cérébrale, puis rémission complète sous CYC)
Behçet et Budd-Chiari	Seyahi et al., 2007	3	Thromboses veineuses hépatiques à veine cave inférieure (VCI); douleurs abdominales, ascite, hépatosplénomégalie, insuffisance hépatoocellulaire	IFX 3-5 mg/kg + MP puis pred 1 mg/kg	Échec (n=2, décès, et n=1 régression du thrombus dans la VCI mais développement concomitant d'une thrombose veineuse cérébrale, puis rémission complète sous CYC)

AAP: anévrismes des artères pulmonaires; ADA: adalimumab; AZA: azathioprine; CsA: ciclosporine A; CYC: cyclophosphamide; ETA: etanercept; IFX: infliximab; MP: méthylprednisolone; MTX: méthotrexate; pred.: prednisone; SB: substance blanche; sem.: semaine; VCI: veine cave inférieure.

VIII-1-6-2-2. Anti-IL-1 :

Le taux d'IL-1 sérique est élevé dans la maladie de Behçet ²¹². L'anakinra est un antagoniste des récepteurs à l'IL-1 qui s'est avéré efficace dans un cas de maladie de Behçet réfractaire aux traitements conventionnels²¹³. Plus récemment, une étude ouverte a montré que le gevokizumab, un anticorps humain recombinant anti-interleukine-1 β , était bien toléré et diminuait rapidement et de façon prolongée l'inflammation intraoculaire chez 7 patients avec une uvéite réfractaire et une vascularite rétinienne.

VIII-1-6-2-3. Anti-IL-6

Le taux d'IL-6 est corrélé à l'activité de la maladie de Behçet ^{214,215}. Le tocilizumab, un anticorps humanisé anti-récepteur à l'IL-6, n'a actuellement l'AMM que dans les formes modérées à sévères de polyarthrite rhumatoïde active réfractaire à un ou plusieurs anti-TNF α . ou dans les arthrites juvéniles idiopathiques systémiques actives et réfractaires chez les enfants âgés de 2 ans et plus. Il pourrait constituer une option thérapeutique dans la maladie de Behçet réfractaire. Trois cas de maladie de Behçet avec méningoencéphalites ou uvéites réfractaires ont été traité avec succès par le tocilizumab ^{216,217}.

VIII-1-6-3. Thérapies ciblant les lymphocytes :

VIII-1-6-3-1. Anti-CD20 :

Le rituximab est un anticorps anti-CD20 qui déplete les lymphocytes B. Il est habituellement administré en 2 perfusions de 1000 mg, à 15 jours d'intervalle. Son efficacité a été observée dans quelques cas de maladie de Behçet avec lésions oculaires sévères et vascularite rétinienne, résistantes aux corticoïdes, à l'azathioprine et à l'éta nercept^{218,219}.

VIII-1-6-3-2. Anti-CD52 :

L'alemtuzumab est un anticorps anti-CD52 dont l'action principale est la déplétion en lymphocytes T. Il peut mettre en rémission des maladie de Behçet peu contrôlées sous traitement conventionnels ^{220,221}. Parmi les 18 patients avec une aphtose orogénitale (100 %), une atteinte neurologique (72 %), ou une atteinte oculaire (66,7 %), 72 % entraient en rémission et 33 % pouvaient interrompre leur traitement.

VIII-1-6-3-3. Anti-CD25 :

Le daclizumab est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre le CD25. Dans un essai randomisé en double insu, contrôlé contre placebo, incluant 17 patients avec une atteinte oculaire sévère de la maladie de Behçet, le daclizumab n'était pas supérieur au placebo²²².

VIII-1-6-3-4. Autogreffe de cellules souches hématopoïétiques :

Il existe quelques cas de maladie de Behçet traitée par chimiothérapie myéloablatrice suivie d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques déplétées en lymphocytes T ^{223,224}. Trois patients avaient une atteinte du système nerveux central et 3 autres avaient des anévrysmes des artères pulmonaires. Excepté un des patients avec une atteinte neurovasculaire, tous ont interrompus leur traitement immunosuppresseur dont 4 réponses complètes et 2 réponses partielles (aphtose récurrente)^{226, 225}

VIII-1-7. Autres traitements :

VIII-1-7-1. Antiagrégants plaquettaires :

Ils sont utilisés en prévention primaire ou secondaire des complications thrombotiques.

VIII-1-7-2 .Anticoagulants :

Les anticoagulants sont utilisés pour inhiber la formation de thromboses veineuses et artérielles chez les patients présentant des manifestations vasculaires. Avant toute prescription, il faudra s'assurer que le patient ne souffre pas d'anévrisme artériel pulmonaire.

VIII-1-7-3. Traitements topiques :

Les traitements topiques sont utilisés pour certaines manifestations :

- En cas de mono-arthrite, sous forme d'injection intra-articulaire de corticoïdes.
- En cas d'atteinte oculaire, on pourra utiliser des mydriatiques et des agents cycloplégiques.

VIII-1-7-4. Traitement chirurgical :

Certaines complications oculaires, vasculaires, gastro-intestinales ou thoraciques peuvent nécessiter un traitement chirurgical.

VIII-2. Stratégies thérapeutiques :

Durant les dernières décennies, la stratégie thérapeutique dans la maladie de Behçet est devenue plus agressive en termes d'utilisation d'immunosuppresseurs (Tableau X et Fig. 24). De nouvelles thérapies immunomodulatrices se développent et semblent très efficaces, avec un délai d'action rapide, sur des manifestations cliniques diverses de la maladie de Behçet mais dans des études non contrôlées. Différentes manifestations sévères ou réfractaires peuvent nécessiter des traitements immunomodulateurs, dont l'atteinte oculaire sévère, l'atteinte du SNC, l'atteinte vasculaire, l'atteinte gastro-intestinale et plus rarement les atteintes cutanéomuqueuse et articulaire.

Aucun consensus clair n'existe sur leur utilisation dans la maladie de Behçet. Dans notre pratique quotidienne, la colchicine est le médicament le plus fréquemment et largement utilisé pour traiter l'aphtose orale ou génitale, les lésions papulopustuleuses et les arthralgies. La colchicine, les AINS et les corticoïdes topiques sont le plus souvent suffisants pour traiter les manifestations cutanéomuqueuses et articulaires. Chez les patients présentant des manifestations cutanéomuqueuses réfractaires à un traitement par colchicine, on peut proposer la pentoxifylline, la dapsonne, ou du thalidomide voire des anti-TNF α dans les formes les plus sévères. Dans les atteintes articulaires réfractaires on propose du méthotrexate ou plus rarement des anti-TNF α . Dans les atteintes plus graves de la maladie de Behçet mettant en jeu le pronostic fonctionnel (uvéïte postérieure et atteinte digestive ou neurologique) ou vital (atteinte cardiovasculaire), il est nécessaire d'associer un immunosuppresseur à la corticothérapie systémique à forte dose. La stratégie thérapeutique, en fonction du type d'organe atteint, est résumée dans le Tableau X. Les anti-TNF α sont le plus souvent associés à d'autres immunosuppresseurs (azathioprine ou méthotrexate), tandis que l'IFN α doit être prescrit en monothérapie et associé aux corticoïdes.

Dans les atteintes oculaires et neurologiques parenchymateuses très sévères, les anti-TNF α ayant une efficacité très rapide sont maintenant utilisés en 1^{re} ligne thérapeutique. Les autres indications des anti-TNF α concernent les atteintes d'organe réfractaires aux corticoïdes et aux immunosuppresseurs conventionnels.

Tableau IX: stratégies thérapeutiques dans la maladie de Behçet

	Atteinte oculaire sévère (BAV ou vascularite rétinienne)	Atteinte vasculaire grave artérielle et/ou veineuse	Atteinte du SNC	Thrombophlébite cérébrale	Atteinte cutanéomuqueuse (CM) ou articulaire (A)
1 ^{re} ligne thérapeutique	Bolus corticoïdes (IV) puis relais oral Plus anti-TNF α (IFX ou ADA) associé à AZA Ou plus IFN α	Bolus corticoïdes (IV) puis relais oral Plus AZA ou CYC (IV) Plus anticoagulation efficace si atteinte veineuse ou antiagrégant si atteinte artérielle Chirurgie vasculaire si nécessaire	Bolus corticoïdes (iv) puis relais oral Plus AZA (ou MTX) si formes peu sévères Plus CYC ou anti-TNF si formes sévères	Corticoïdes (PO) Plus anticoagulation efficace	Colchicine Bains de bouche corticoïdes (CM) Infiltration (A)
2 ^e ligne thérapeutique	Changement d'anti-TNF α	Anti-TNF α	Anti-TNF α ou CYC		Torental, dapsone (CM) AINS, MTX (A)
3 ^e ligne thérapeutique	anti-IL-1 CYC, anti-IL-6				Thalidomide (CM) anti-TNF α

ADA : adalimumab ; AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens ; AZA : azathioprine ; BAV : baisse de l'acuité visuelle ; CYC : cyclophosphamide ; IFN α : interféron- α ; IFX : infliximab ; IL : interleukine ; IV : intraveineux ; PO : per os ; MTX : méthotrexate ; SNC : système nerveux central ; TNF α : tumor necrosis factor alpha.



IX. Pronostic

La maladie de Behçet évolue le plus souvent par rémissions et exacerbations. Le pronostic est généralement bon tant que les organes vitaux ne sont pas affectés, avec une espérance de vie souvent normale. Pour ces patients-là, le pronostic est surtout grave sur le plan fonctionnel, avec un risque important de cécité.

Les complications vasculaires et neurologiques ont un mauvais pronostic :

- En cas d'atteinte neurologique, la mortalité est d'environ 20 % dans les 7 ans.
- En cas d'anévrisme, le taux de décès peut atteindre 60 %²²⁶.

D. Saasoun et coll. ont étudiés la mortalité dans une cohorte de 817 patients atteints de la maladie de Behçet. La mortalité globale chez ces patients était de 5% (41 patients) après un suivi médian de 7,7 ans. Le taux de mortalité à 1 an et 5 ans était respectivement de 1,2 % et 3,3 %. Le sexe masculin, la participation artérielle et un haut nombre de poussées sont indépendamment associé à la mortalité de la maladie de Behçet. Comparé à l'âge et au sexe du groupe contrôle, le taux de mortalité est 3 fois supérieur chez les patients atteints de la maladie de Behçet ayant moins de 35 ans.

Les principales causes de décès étaient la conséquence de complications :

- artérielles (26,8 %)
- veineuses (17,1 %)
- cancéreuse (17,6 %)
- du système nerveux central (12,2 %)
- de septicémie (12,2 %)
- d'autres causes (17,1 %).



X. Conclusion

La maladie de Behçet est une maladie inflammatoire chronique caractérisée cliniquement par une aphtose buccale récidivante, des ulcères génitaux et des manifestations systémiques dont les plus fréquentes sont cutanées, oculaires, articulaires, neurologiques et cardiovasculaires.

L'étiologie de cette affection est inconnue, mais l'hypothèse pathogénique la plus répandue est celle d'une réponse inflammatoire importante déclenchée par un agent infectieux chez un hôte avec une prédisposition génétique.

Puisqu'il n'existe ni signe pathognomonique, ni test biologique spécifique, le diagnostic de la maladie est souvent difficile et repose sur des signes cliniques caractéristiques et sur le jugement et l'expérience du médecin. Le traitement de cette affection, qui dépend de l'atteinte clinique, s'est enrichi ces dernières années par l'apport des traitements immuno-modulateurs ciblés constituant sans doute un progrès dans la prise en charge de cette affection.



XI. Résumés

Résumé

Titre : Maladie de Behçet

Auteur : HALIM EL MUSTAPHA

Les mots clés : Aphthose buccale, behçet, colchicine, uvéite, vascularite.

La maladie de Behçet , décrite en 1937 par le dermatologue turc Hulusi Behçet, est une vascularite systémique d'étiologie inconnue.elle a une prédominance masculine et une répartition géographique inégale intéressant surtout les sujets originaires du moyen orient, du japon et des pays situés autour du bassin méditerranéen. Sa physiopathologie est mal élucidée mais l'hypothèse pathogénique la plus répandue est celle d'une réponse inflammatoire importante déclenchée par un agent infectieux chez un hôte ayant une prédisposition génétique. Elle est caractérisée par un spectre clinique large incluant des ulcérations buccales et génitales récidivantes, des uvéites, des manifestations vasculaires, neurologiques, articulaires et gastro-intestinales. Son diagnostic est clinique reposant sur les critères de l'International Study Group puisqu'il n'existe aucun marqueur biologique ou anatomopathologique pathognomonique. L'évolution de la maladie de Behçet se fait par poussées et Les handicaps qui peuvent en résulter sont surtout dus à l'atteinte oculaire et neurologique , dont le pronostic est sévère. La prise en charge thérapeutique de la MB dépend de sa sévérité, des facteurs pronostiques, et du type d'organes atteints. Le traitement vise à éviter la survenue de lésions irréversibles, notamment oculaires ou neurologiques, à réduire ou supprimer le nombre des poussées et à contrôler les lésions cutanéomuqueuses et articulaires retentissant sur la qualité de vie.la decouverte des traitements immuno-modulateurs ciblés ouvrent de nouvelles perspectives thérapeutiques pour la maladie de Behçet.

Abstract

Title : Behçet's disease

Author : HALIM EL MUSTAPHA

Keywords : oral ulceration, Behçet, colchicine, uvéitis, vasculitis

Behçet's disease was first discovered in 1937 by Hulusi Behçet .It is a systemic vasculitis and the the cause is not well-defined and more males are affected than females.Its uneven geographical distrubution interesting especially people from middle east ,japan and the countries around the mediterranean.The exact cause of Behçet is unknown,but it may be an auto immune disorder caused by infectious agent in a host having a genetic predisposition.

Behçet's disease is a multisystem disorder with a wide variety of clinical manifesations including oral and genital ulcerations,uveitis,vascular symptoms,neurologic,articular,and gastrointestinal.There is not one specific test to diagnostic Behçet's.Rather the diagnosis is based on the occurrence of symptoms and signs that are compatible with the disease.

ملخص

العنوان: داء بهجت

الكاتب: حليم المصطفى

الكلمات الأساسية: تقرحات الفم، بهجت، كولشييسين، التهاب قزحية العين، التهاب الاوعية الدموية.

مرض بهجت الذي اكتشف سنة 1937 من قبل طبيب الامراض الجلدية التركي "خلوصي بهجت"، هو التهاب يصيب الاوعية الدموية ذو سبب غير معلوم. يتوزع هذا المرض بطريقة غير متجانسة و يرتكز خاصة في الشرق الاوسط و اليابان و الدول المطلة على البحر المتوسط. لا تزال اسباب المرض غير معروفة، و يعتقد البعض ان هناك استجابة التهابية ناجمة عن عوامل انتانية عند شخص له استعداد وراثي للمرض. اعراض و علامات المرض متنوعة اهمها تقرحات الفم و الاعضاء التناسلية المتكررة، التهاب قزحية العين، اصابة الاوعية الدموية و الجهاز العصبي.

يعتمد تشخيص المرض على الاعراض السريرية مرتكزا على معايير مجموعة الدراسة الدولية نظرا لعدم وجود فحوص مخبرية نوعية. يمر المرض بحالتي الخمود و النشاط و يعتمد علاجه على مكان و شدة الاصابة، هادفا الى منع وقوع اضرار لارجعية خاصة البصرية و العصبية و للحد و القضاء على عدد الحالات الحادة.



XII. Bibliographie

-
- ¹ Zouboulis C., Epidemiology of Adamantiades-Behçet's disease, *Ann. Med. Interne (Paris) 150 (1999), pp. 498.*
- ² Krause I., Uziel Y., Guedj D., Mukamel M., Molad Y. and Amit M. et al., Mode of presentation and multisystem involvement in Behçet's disease: the influence of sex and age of disease onset, *Rheumatol J.* 25 (1998), pp. 1566–1569).
- ³ HAMZA M. juvenile BEHCET's disease in Tunisia. 6ieme conference internationale sur la maladie de Behçet, paris 1993).
- ⁴ International Study Group for Behçet's disease : Criteria for diagnosis of Behçet's disease. *Lacet* 1990;335:1078-80.).
- ⁵ B'chir Hamzaoui S., Harmel A., Bouslama K., Abdallah M., Ennafaa M., M'rad S., Ben Dridi M. et le groupe tunisien d'étude sur la maladie de Behçet ;Reçu le 2 mai 2006; accepté le 21 juillet 2006. Available online 18 August 2006.).
- ⁶ Benamour S., Zeroual B., Bennis R., Amraoui A. and Bettal S., Maladie de Behçet : 316 cas, *Press Med.* 19 (1990), pp. 1485–1489.
- ⁷ Filali Ansary N., Tazi Mezalek Z., Mohattane A., Adnaoui M., Aouini M. and Maaouni A. et al., La maladie de Behçet: 162 observations, *Ann. Med. Interne (Paris) 150 (1999), pp. 178–188*
- ⁸ Filali Ansary N., Tazi Mezalek Z., Mohattane A., Adnaoui M., Aouini M. and Maaouni A. et al., *Ibid.*
- ⁹ Filali Ansary N., Tazi Mezalek Z., Mohattane A., Adnaoui M., Aouini M. and Maaouni A. et al., *Ibid.*

-
- ¹⁰ International Study Group for Behçet's disease. Op. cit.
- ¹¹ Hamza M . AYED K. ;ZRIBI A. :maladie de Behçet:maladies systemique KAHNPELETIER. medecine sciences.flammarion ed.1990;9.
- ¹² Sebahattin Yurdakul, Hasan Yazici. BEHÇET'S syndrome. Best Practice & Research Clinical Rheumatology, 2008; 22(5): pp. 793-809.
- ¹³ Filali Ansary N, Tazi-Mezalek Z, Mohattane M, Adnaoui M, Aouni M, Maaouni A, Berbich A. La Maladie de BEHÇET. Ann Med Interne 1999; 150 (3): 178-188.
- ¹⁴ Demirhindi O, Yazici H, Binyildiz P, Dayioglu N, Tuzun Y, Altac M, et al. The prevalence of Behçet's disease in Fener village (Silivri, Istanbul) and its surroundings. Cerrahpasa Tip Fak Derg 1981;12:509-14 [in Turkish].
- ¹⁵ O'Duffy JD. Summary of International Symposium on Behçet's Disease. Istanbul, September 29-30, 1977. J Rheumatol 1978;5:229-33.
- ¹⁶ A. Mahr, C. Maldini . La Revue de médecine interne 35 (2014) 81-89.
- ¹⁷ A.Maha, C.Maldini. La revue de médecine interne 35 (2014) .p 81-89.
- ¹⁸ Sebahattin Yurdakul, Hasan Yazici.Op.cit
- ¹⁹ Daniela Mendes, Margarida Correia, Marta Barbedo, Teresa Vaio. BEHÇET's disease - a contemporary review. Journal of Autoimmunity 2009; 32: 178-188

-
- ²⁰ Filali Ansary N, Tazi-Mezalek Z, Mohattane M, Adnaoui M, Aouni M, Maaouni A, Berbich A. La Maladie de BEHÇET. *Ann Med Interne* 1999; 150 (3): 178-188.
- ²¹ Benamour S, Zeroual B, Bennis B, Amraoui A, Bettal S. Maladie de BEHÇET (316 cas). *Presse Méd* 1990; 19 (32): 1485-1489
- ²² Nelly Ziadé , Hassane Awada. Service de rhumatologie de l'hôpital Hôtel-dieu-de-France, Liban. Formes tardives de la maladie de BEHÇET. *Revue du rhumatisme*, octobre 2006: 73 (9) : 957-959
- ²³ Filali Ansary N, Tazi-Mezalek Z, Mohattane M, Adnaoui M, Aouni M, Maaouni A, Berbich A. Op.cit
- ²⁴ Benamour S, Zeroual B, Bennis B, Amraoui A, Bettal S. op cit
- ²⁵ Sebahattin Yurdakul, Hasan Yazici.op.cit
- ²⁶ Benamour S, Zeroual B, Bennis B, Amraoui A, Bettal S. Op.cit
- ²⁷ C. Ben Taarit, S Turki & H. Ben Maiz. Rheumatologic manifestations of BEHÇET'S disease: 309 cases. Service de nephrology et de medicine interne, Hôpital Charles-Nicolle, Tunisie .
- ²⁸ FORT Antoine, la maladie de Behçet, thèse pour l'obtention du doctorat en chirurgie dentaire, Université de Nantes.
- ²⁹ EVEREKLIOGLU C.Current concepts in the etiology and treatment of Behçet disease. *Surv Ophthalmol* 2005;50(4):297-350.
- ³⁰ Masatlioglu S, Seyahi E, Tahir-Turanli E, et al. A twin study in Behçet's syndromes. *Clin Exp Rheumatol* 2010;28(Suppl. 60):S62–6.

-
- ³¹ Yazici H, Ugurlu S, Seyahi E. Behçet's syndrome: is it one condition? *Clin RevAllergy immunol* 2012;43:275–80.
- ³² Menthon M, Lavalley MP, Maldini C, Guillevin L, Mahr A. HLA-B51/B5 and the risk of Behçet's disease: a systematic review and meta-analysis of case-control genetic association studies. *Arthritis Rheum* 2009;61:1287–96.
- ³³ Remmers EF, Cosan F, Kirino Y, Ombrello MJ, Abaci N, Satorius C, et al. Genome-wide association study identifies variants in the MHC class I, IL10 and IL-23R-IL12RB2 regions associated with Behçet's disease. *Nat Genet* 2010;42:698–702.
- ³⁴ Mizuki N, Meguro A, Ota M, Ohno S, Shiota T, Kawagoe T, et al. Genome-wide association studies identify IL23R-IL12RB2 and IL10 as Behçet's disease susceptibility loci. *Nat Genet* 2010;42:703–6.
- ³⁵ Meguro A, Inoko H, Ota M, Katsuyama Y, Oka A, Okada E, et al. Genetics of Behçet disease inside and outside the MHC. *Ann Rheum Dis* 2010;69:747–54.
- ³⁶ Hughes T, Coit P, Adler A, Yilmaz V, Aksu K, Düzgün N, et al. Identification of multiple independent susceptibility loci in the HLA region in Behçet's disease. *Nat Genet* 2013;45:319–24.
- ³⁷ Remmers EF, Cosan F, Kirino Y, Ombrello MJ, Abaci N, Satorius C, et al. Genome-wide association study identifies variants in the MHC class I, IL10 and IL-23R-IL12RB2 regions associated with Behçet's disease. *Nat Genet* 2010;42:698–702.

-
- ³⁸ Mizuki N, Meguro A, Ota M, Ohno S, Shiota T, Kawagoe T, et al. Genome-wide association studies identify IL23R-IL12RB2 and IL10 as Behçet's disease susceptibility loci. *Nat Genet* 2010;42:703–6.
- ³⁹ Hughes T, Coit P, Adler A, Yilmaz V, Aksu K, Düzgün N, et al. Identification of multiple independent susceptibility loci in the HLA region in Behçet's disease. *Nat Genet* 2013;45:319–24.
- ⁴⁰ Remmers EF, Cosan F, Kirino Y, Ombrello MJ, Abaci N, Satorius C, et al. Genome-wide association study identifies variants in the MHC class I, IL10 and IL-23R-IL12RB2 regions associated with Behçet's disease. *Nat Genet* 2010;42:698–702.
- ⁴¹ Z. Amoura , M. Guillaume, S. Caillat-Zucman, B. Wechsler and J.-C. Piette: *Physiopathologie de la maladie de behçet*. Paris, France .Reçu le 9 janvier 2006; accepté le 22 fevrier 2006. Available online 6 June 2006.
- ⁴² D.H. Verity, J.E. Marr, S. Ohno, G.R. Wallace and M.R. Stanford, Behcet's disease, the Silk Road and HLA-B51: historical and geographical perspectives, *Tissue Antigens* 54 (1999), pp. 213–220.
- ⁴³ Z. Amoura , M. Guillaume, S. Caillat-Zucman, B. Wechsler and J.-C. Piette: *Physiopathologie de la maladie de behçet*. Paris, France .Reçu le 9 janvier 2006; accepté le 22 fevrier 2006. Available online 6 June 2006.
- ⁴⁴ T. Ahmad, G.R. Wallace, T. James, M. Neville, M. Bunce and K. Mulcahy-Hawes et al., Mapping the HLA association in Behçet's disease: a role for tumor necrosis factor polymorphisms, *Arthritis Rheum.* 48 (2003), pp. 807–813.

-
- ⁴⁵ Z. Amoura , M. Guillaume, S. Caillat-Zucman, B. Wechsler and J.-C. Piette: Physiopathologie de la maladie de behçet. Paris, France .Reçu le 9 janvier 2006; accepté le 22 fevrier 2006. Available online 6 June 2006.
- ⁴⁶ F. Choukri, A. Chakib, H. Himmich, L. Marih and S. Caillat-Zucman, HLA-B phenotype modifies the course of Behcet's disease in Moroccan patients, *Tissue Antigens* 61 (2003), pp. 92–96.
- 47 A. Gul, F.A. Uyar, M. Inanc, L. Ocal, J.H. Barrett and O. Aral et al., A weak association of HLA-B*2702 with Behcet's disease, *Genes Immun.* 3 (2002), pp. 368–372.
- 48 S. Bahram, M. Bresnahan, D.E. Geraghty and T. Spies, A second lineage of mammalian major histocompatibility complex class I genes, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 91 (1994), pp. 6259–6263.
- 49 E.H. Hughes, R.W. Collins, E. Kondeatis, G.R. Wallace, E.M. Graham and R.W. Vaughan et al., Associations of major histocompatibility complex class I chain-related molecule polymorphisms with Behcet's disease in Caucasian patients, *Tissue Antigens* 66 (2005), pp. 195–199.
- 50 H. Yasuoka, Y. Okazaki, Y. Kawakami, M. Hirakata, H. Inoko and Y. Ikeda et al., Autoreactive CD8+ cytotoxic T lymphocytes to major histocompatibility complex class I chain-related gene A in patients with Behcet's disease, *Arthritis Rheum.* 50 (2004), pp. 3658–3662.

-
- 51 AMOURA Z, GUILLAUME M, CAILLAT-ZUCMAN S et coll. Physiopathologie de la maladie de Behçet. *Rev Med Interne* 2006;27(11):843-853.
- 52 Z. Amoura , M. Guillaume, S. Caillat-Zucman, B. Wechsler and J.-C. Piette: Physiopathologie de la maladie de behçet. Paris, France .Reçu le 9 janvier 2006; accepté le 22 fevrier 2006. Available online 6 June 2006
- 53 Lee S, Bang D, Cho YH, Lee ES, Sohn S. Polymerase chain reaction reveals herpes simplex virus DNA in saliva of patients with Behcet's disease. *Arch Dermatol Res* 1996;288:179–83.
- 54 Tojo M, Zheng X, Yanagihori H, Oyama N, Takahashi K, Nakamura K, et al. Detection of herpes virus genomes in skin lesions from patients with Behcet's disease and other related inflammatory diseases. *Acta Derm Venereol*2003;83:124–7.
- 55 Sun A, Chang JG, Kao CL, Liu BY, Wang JT, Chu CT, et al. Human cytomegalovirus as a potential etiologic agent in recurrent aphthous ulcers and Behcet's disease. *J Oral Pathol Med* 1996;25:2128.
- 56 Sun A, Chang JG, Chu CT, Liu BY, Yuan JH, Chiang CP. Preliminary evidence for an association of Epstein-Barr virus with pre-ulcerative oral lesions in patients with recurrent aphthous ulcers or Behcet's disease. *J Oral Pathol Med* 1998;27:168–75.
- 57 Akdeniz S, Harman M, Atmaca S, Akpolat N. The seroprevalence of varicella zoster antibodies in Behcet's and other skin diseases. *Eur J Epidemiol*2003;18:91–3.

-
- 58 Mumcu G, Inanc N, Yavuz S, Direskeneli H. The role of infectious agents in the pathogenesis, clinical manifestations and treatment strategies in Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol* 2007;25:27–33.
- 59 Mizushima Y, Matsuda T, Hoshi K, Ohno S. Induction of Behçet's disease symptoms after dental treatment and streptococcal antigen skin test. *J Rheumatol* 1988;15:1029–30.
- 60 Yoshikawa K, Kotake S, Sasamoto Y, Ohno S, Matsuda H. Close association of *Streptococcus sanguis* and Behçet's disease. *Nihon Ganka Gakkai Zasshi* 1991;95:1261–7.
- 61 Amoura Z, Guillaume M, Caillat-Zucman S, Wechsler B, Piette. Physiopathologie de la maladie de Behçet. *Rev Med Interne*, 2006 27(11) : 843-53.
- 62 Claudia Mendoza-Pinto , Mario García-Carrasco , Mario Jiménez-Hernández .Cesar Jiménez Hernández et al; Etiopathogenesis of Behçet's disease. *Autoimmunity Reviews* .9 (2010) 241–245
- 63 Ergun T, Ince U, Eksioğlu-Demiralp E, Direskeneli H, Gurbuz O, Gurses L, et al. HSP 60 expression in mucocutaneous lesions of Behçet's disease. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:904–9.
- 64 Direskeneli H, Eksioğlu-Demiralp E, Yavuz S, Ergun T, Shinnick T, Lehner T, et al. T cell responses to 60/65 kDa heat shock protein derived peptides in Turkish patients with Behçet's disease. *J Rheumatol* 2000;27:708–13.
- 65 Saruhan-Direskeneli G, Celet B, Eksioğlu-Demiralp E, Direskeneli H. Human HSP 60 peptide responsive T cell lines are similarly present in

-
- both Behcet's disease patients and healthy controls. *Immunol Lett* 2001; 79:203–8.
- 66 Lehner T, Lavery E, Smith R, van der Zee R, Mizushima Y, Shinnick T. Association between the 65-kilodalton-heat shock protein, *Streptococcus sanguis*, and the corresponding antibodies in Behcet's syndrome. *Infect Immun* 1991;59:1434–41.
- 67 Uchio E, Stanford M, Hasan A, Satoh S, Ohno S, Shinnick T, et al. HSPderived peptides inducing uveitis and IgG and IgA antibodies. *Exp Eye Res* 1998;67:719–27.
- 68 Hu W, Hasan A, Wilson A, Stanford MR, Li-Yang Y, Todryk S, et al. Experimental mucosal induction of uveitis with the 60-kDa heat shock proteinderived peptide 336-351. *Eur J Immunol* 1998;28:2444–55.
- 69 Stanford M, Whittall T, Bergmeier LA, Lindblad M, Lundin S, Shinnick T, et al. Oral tolerization with peptide 336-351 linked to cholera toxin B subunit in preventing relapses of uveitis in Behcet's disease. *Clin Exp Immunol* 2004;137:201–8.
- 70 Tanaka T, Yamakawa N, Yamaguchi H, Okada AA, Konoeda Y, Ogawa T, et al. Common antigenicity between *Yersinia enterocolitica* derived heat shock protein and the retina, and its role in uveitis. *Ophthalmic Res* 1996;28:284–8.
- 71 Direskeneli H, Saruhan-Direskeneli G. The role of heat shock proteins in Behcet's disease. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21:S44–8

-
- 72 Imamura Y, Kurokawa MS, Yoshikawa H, Nara K, Takada E, Masuda C, et al. Involvement of Th1 cells and heat-shock protein 60 in the pathogenesis of intestinal Behcet's disease. *Clin Exp Immunol* 2005; 139:371–8.
- 73 Groh V, Bahram S, Bauer S, Herman A, Beauchamp M, Spies T. Cell stress-regulated human major histocompatibility complex class I gene expressed in gastrointestinal epithelium. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:12445–50.
- 74 Celet B, Akman-Demir G, Serdaroglu P, Yentur SP, Tasci B, van Noort JM, et al. Anti- $\alpha\beta$ -crystallin immunoreactivity in inflammatory nervous system diseases. *J Neurol* 2000; 247:935–9.
- 75 AMOURA Z, GUILLAUME M, CAILLAT-ZUCMAN S et coll. Physiopathologie de la maladie de Behçet. *Rev Med Interne* 2006;27(11):843-853.
- 76 AMOURA Z, GUILLAUME M, CAILLAT-ZUCMAN S et coll, opcit.
- 77 SAHIN S, LAWRENCE R, Direskeneli H, Hamuryudan V, Yazici H, Akoglu T. Monocyte activity in Behcet's disease. *Br J Rheumatol* 1996;35:424–9.
- 78 SAHIN S, AKOGLU T, Direskeneli H, Sen LS, Lawrence R. Neutrophil adhesion to endothelial cells and factors affecting adhesion in patients with Behcet's disease. *Ann Rheum Dis* 1996;55:128–33.
- 79 EKSI OGLU-DEMIRALP E, Direskeneli H, Kibaroglu A, Yavuz S, Ergun T, Akoglu T. Neutrophil activation in Behcet's disease. *Clin Exp Rheumatol* 2001;19:S19–24.

-
- 80 KURAUCHI T, YOKOTA K, MATSUO T, FUJINAMI Y, ISOGAI E, ISOGAI H, ET AL. Neutrophil and lymphocyte responses to oral Streptococcus in Adamantiades- Behcet's disease. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2005;43:125–31.
- 81 H DIRESKENELI. Behcet's disease: infectious aetiology, new autoantigens, and HLA-B51 *Ann Rheum Dis* 2001;60:996–1002.
- 82 ATALAY G, EKSIUGLU-DEMIRALP E, AKOGLU T, DIRESKENELI H. The effects of nitric oxide donors and inhibitors on neutrophil functions in Behcet's disease. *Clin Exp Rheumatol* 2002;20:S17–20.
- 83 Dinc A, Takafuta T, Jiang D, Melikoglu M, Saruhan-Direskeneli G, Shapiro SS, Anti-endothelial cell antibodies in Behçet's disease, *Clin Exp Rheumatol*.2003; 21(4 Suppl 30):S27–30.
- 84 Lee KH, Chung HS, Kim HS, Oh SH, Ha MK, Baik JH et al., Human alpha-enolase from endothelial cells as a target antigen of antiendothelial cell antibody in Behçet's disease, *Arthritis Rheum*.2003; 48(7):2025–35.
- 85 Mor F, Weinberger A, Cohen IR, Identification of alpha-tropomyosin as a target self-antigen in Behçet's syndrome, *Eur. J. Immunol*.2002;32(2):356–65.
- 86 Amoura Z, Guillaume M, Caillat-Zucman S, Wechsler B, Piette J-C, Physiopathologie de la maladie de Behçet *Rev. Med. Interne* 2006;27(11):843-53.
- 87 Amoura Z, Guillaume M, Caillat-Zucman S, Wechsler B, Piette J-C, *Ibidem*.

-
- 88 INTERNATIONAL STUDY GROUP FOR BEHCET'S DISEASE. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. *Lancet* 1990;335(8697):1078-1080.
- 89 Alpsy E, Donmez L, Bacanlı A, Apaydin C, Butun B, Review of the chronology of clinical manifestations in 60 patients with Behçet's disease. *Dermatology*. 2003;207(4):354–6.
- 90 Önder M, Gürer MA, The multiple faces of Behçet's disease and its aetiological factors. *J Eur Acad Dermatol Venereol*.2000;15(2):126–36.
- 91 AL-OTAIBI LM, PORTER SR, POATE TW. Behçets disease: a review. *J Dent Res* 2005;84:209–22
- 92 MAAOUNI A., MOUHATTANE A., ADNAOUI M. et coll. :manifestations neurologique de la maladie de behçet.IXème congrès maghrébin,Casablanca 1983.
- 93 Dr C. Pagnoux :Maladie de Behçet et Cours d d'Odontologie ;11 Janvier 2006.
- 94 Alpsy E, Aktekin M, Er H, Durusoy C, Yilmaz E, A randomized, controlled and blinded study of papulopustular lesions in Turkish Behçet's patients *Int J Dermatol*.1998;37(11):839-42
- 95 Evereklioglu Cem,Current Concepts in the etioly and treatment of Behçet Disease, *Surv Ophtalmol*.2005;50(4):297-350.
- 96 AL-DALAN A.N.,SULAIMAN R .,AL JANADI M.A.:Behcet's disease in Saudi Arabia.the journal of rheumatology 1994,21,4,658-661.
- 97 BENAMOUR S.;BENMIMOUN M.,MOHIEDDINE M . et coll.:la maladie de Behçet à propos

-
- de 60 cas .Sem Hop Paris ,1986,62,n°19,1317-1321.
- 98 BENAMOUR S.,ZEROUAL B.,BETTAL S. et coll:maladie de Behçet a propos de 316cas ;la presse médicale,6octobre 1990,19;n°32,1485-1489.
- 99 DAGHFOUS M.T.,AMAR M.,KAMOUN M.,TRIKI F.: les manifestations oculaires de la maladie de Behçet,à propos de 42cas . la tunisie medicale n°3/80,494-498.
- 100 GHARIBDOOST F.,DAVATCHI F.,SHAHRAN F. et coll:clinical manifestations of behcet's disease in Iran.Analysis of 2068 cases .6ième conference internationale sur la maladie de behçet ,Paris 1993.
- 101 GHAYAD E.,THOME A.:la maladie de Behçet au Liban.revue de rhumatisme.Avril 1994,287-288
- 102 HAMZA M.,AYED K ;ELEUCH M .et coll :système HLA et maladie de behçet .Sem Hop Paris,1986,62 ;n°19 ;1314-1316.
- 103 JACYK W.K. :Behcet's disease in S outh African blacks :report of five cases.Journal of the African Academy of Dermatology.Volume 30,N°5,Part 2, 869-873.
- 104 MAAOUNI A., MOUHATTANE A., ADNAOUI M. et coll. :manifestations neurologique de la maladie de behçet.IXème congrès maghrébin ,Casablanca 1983.
- 105 OUAZZANI B.,BENCHEKROUN N.,BERRAHO A.et coll :devenir de la maladie de Behçet en milieu ophtalmologique marocain ;fr.Ophtalm.,1995,18,5,373-375.

-
- 106 EVEREKLIOGLU C. Current concepts in the etiology and treatment of Behçet disease.
Surv Ophthalmol 2005;50(4):297-350.
- 107 GHATE JV et JORIZZO JL. Behçet's disease and complex aphthosis. J Am Acad Dermatol 1999;40(1):1-18.
- 108 DAVATCHI F, SHAHRAM F, SHAMS H et coll. Gender influence on ocular manifestations and their outcome in Behçet's Disease. A long-term follow-up of up to 20 years. Clin Rheumatol 2011;30(4):541-547.
- 109 KAKLAMANI VG, VAIPOULOS G et KALKLAMANIS PG. Behçet's Disease. Semin Arthritis Rheum 1998;27(4):197-217.
- 110 GUILLEVIN L, MEYER O et SIBILIA J. Traité des maladies et syndromes systémiques. 5e ed. Paris: Flammarion Médecine-sciences, 2008.
- 111 DAGHFOUS M.T., AMAR M., KAMOUN M., TRIKI F.: les manifestations oculaires de la maladie de Behçet, à propos de 42 cas. la tunisie medicale n°3/80, 494-498.
- 112 TUGAL-TUTKUN I, ONAL S, ALTAN-YAYCIOGLU R et coll. Uveitis in Behçet Disease: An Analysis of 880 Patients. Am J Ophthalmol 2004;138(3):373-380.
- 113 EVEREKLIOGLU C. Current concepts in the etiology and treatment of Behçet disease.
Surv Ophthalmol 2005;50(4):297-350.
- 114 GHATE JV et JORIZZO JL. Behçet's disease and complex aphthosis. J Am Acad Dermatol 1999;40(1):1-18.

-
- 115 K. Janati , K. EL Omari , H. Benchiki , M. Hamdani , H. Lakhdar :Les manifestations oculaires de la maladie de Behçet (étude de 50 patients consultant en dermatologie) ;Service de dermatologie vénéréologie, CHU Ibn-Rochd, quartier des hôpitaux, Casablanca, Maroc ;Service d'ophtalmologie,
hôpital 20-Août, Casablanca, Maroc;revue de medecine interne ; accepté le 20 juin 2005
- 116 DAGHFOUS M.T.,AMAR M.,KAMOUN M.,TRIKI F.: les manifestations oculaires de la maladie de Behçet,à propos de 42cas . la tunisie medicale n°3/80,494-498.
- 117 DAGHFOUS M.T.,AMAR M.,KAMOUN M.,TRIKI F, ibidem
- 118 N. Filali Ansary, Z. Tazi Mezalek, A. Mohattane, M. Adnaoui, M. Aouini and A. Maaouni et al., La maladie de Behçet : 162 observations, Ann. Med. Interne (Paris) 150 (1999), pp. 178–188.
- 119 MAAOUNI A., MOUHATTANE A., ADNAOUI M. et coll.:manifestations neurologique de la maladie de behçet.IXème congrès maghrébin, Casablanca 1983.
- 120 OUAZZANI B.,BENCHEKROUN N.,BERRAHO A.et coll :devenir de la maladie de Behçet en milieu ophtalmologique marocain ;fr.Ophtalm.,1995,18,5,373-375.

-
- 121 M.A. Ait Badi , M. Zyani , S. Kaddouri , R. Niamane, A. Hda, J.-P. Algayres : Les manifestations articulaires de la maladie de Behçet. À propos de 79 cas ; ARTICLE IN PRESS ;REV MED-3205; No. of Pages 6
- 122 BENNIS R. :les manifestations articulaires de la maladie de Behçet a propos de 60cas ;thèse de med n°56,année 1986,Rabat
- 123 FASSI FEHRI M. :les manifestations articulaires de la maladie de Behçet ;mémoire ;Paris 1980.
- 124 YURDAKUL S.,YAZICI H.,TUZUN Y. et coll :the joint involvment in behcet's disease .J.Rheumatol.1980,7:206
- 125 WECHSLER J.:lesions anatomo-pathologiques observées au cours de la maladie de Behçet.Sem Hop Paris,1986,62,n°19,1337-1340.
- 126 K. Janati , K. EL Omari , H. Benchiki , M. Hamdani , H. Lakhdar :Les manifestations oculaires de la maladie de Behçet (étude de 50 patients consultant en dermatologie) ;Service de dermatologie vénéréologie, CHU Ibn- Rochd, quartier des hôpitaux, Casablanca, Maroc ;Service d'ophtalmologie, hôpital 20-Août, Casablanca, Maroc;revue de medecine interne ; accepté le 20 juin 2005
- 127 KAHAN A.,AMOR B.,BENHAMOU C.L.,SAPORTA L. :association du syndrome de behçet et de spondylarthrite ankylosante. Ann;Med.Interne,1982,133,N°8,pp.573-575

-
- 128 M.A. Ait Badi et al. / *La Revue de médecine interne* 29 (2008) 277–282
- 129 M.A. Ait Badi et al. / *La Revue de médecine interne* 29 (2008) 277–282
- 130 Akman-Demir G, Serdaroglu P, Tasci B. Clinical patterns of neurological involvement in Behçet's disease: evaluation of 200 patients. *Brain* 1999;122:2171–82.
- 131 Adnan Al-Araji, Desmond P Kidd. Neuro-Behçet's disease: Epidemiology, clinical characteristics, and management. *Lancet Neurol* 2009;8:192–204.
- 132 Wechsler B, Sbaï A, Du-Boutin lymphocytes T, Duhaut P, Dormont D, Piette JC. Manifestations neurologiques de la maladie de Behçet. *Rev Neurol (Paris)* 2002;158:926–33.
- 133 Adnan Al-Araji, Desmond P Kidd. Neuro-Behçet's disease: Epidemiology, clinical characteristics, and management. *Lancet Neurol* 2009;8:192–204.
- 134 Houman MH, Hamzaoui-B'Chir S, Ben Ghorbel I, Lamloom M, Ben Ahmed M, Abdelhak S, et al. Neurologic manifestations of Behçet's disease: analysis of a series of 27 patients. *Rev Med Int* 2002;23:592–606.
- [135 Adnan Al-Araji, Desmond P Kidd, *opcit.*
- 136 Oktem-Tanor O, Baykan-Kurt B, Gurvit IH, Akman-Demir G, Serdaroglu P. Neuropsychological follow-up of 12 patients with neuro-Behçet disease. *J Neurol* 1999;246:113–9.
- 137 Ben Ghorbel I, Ibnelhadj Z, Zouari M, Nagi S, Khanfir M, Hentati F, et al. Behçet's disease associated with peripheral neuropathy. *Rev Neurol (Paris)* 2005;161:218–20.

-
- 138 Namer IJ, Karabudak R, Zileli T, Ruacan S, Küçükali T, Kansu E. Peripheral nervous system involvement in Behçet's disease. Case report and review of the literature. *Eur Neurol* 1987;26:235–40.
- 139 Houman MH, Hamzaoui-B'Chir S, Ben Ghorbel I, Lamloom M, Ben Ahmed M, Abdelhak S, et al. Neurologic manifestations of Behçet's disease: analysis of a series of 27 patients. *Rev Med Int* 2002;23:592–606.
- 140 S. Benamour, T. Naji, F.-Z. Alaoui, H. El Kabli and S. El Aidouni. Manifestations neurologiques de la maladie de Behçet. *Revue Neurologique*, Volume 162, Issue 11, November 2006, Pages 1084-1090
- 141 M. Baba-Ahmed, S. Ayoub, L. Bressollette, G. Le Gal, D. Talbi and M. :Prévalence, caractéristiques et intérêt diagnostique de la maladie veineuse thromboembolique au cours de la maladie de behçet ;*Journal des Maladies Vasculaires*, Volume 31, Issue 4, Part 2, September 2006, Page 25
- 142 A. Zidi, K. Ben Miled Mrad, S. Hantous, K. Nouira, I Mestiri and S. Mrad :Angio-Behçet à localisation thoracique *Journal de Radiologie*, Volume 87, Issue 3, March 2006, Pages 285-289.
- 143 M. Basaran, K. Sever, E. Kafali, M. Ugurlucan, U. Alpagut and E. Dayioglu :Les manifestations vasculaires de la Maladie de Behçet : à propos d'un cas ;*Annales de Cardiologie et d'Angéiologie*, Volume 54, Issue 2, March 2005, Pages 86-88.
- 144 S. Blaise, C. Seinturier, B. Imbert and P.H. Carpentier Une thrombose isolée de la veine cave inférieure d'évolution atypique ;*Journal des Maladies Vasculaires*, Volume 30, Supplement 1, March 2005, Pages 36-37.

-
- 145 M. Basaran, K. Sever, E. Kafali, M. Ugurlucan, U. Alpagut and E. Dayıoglu :Les manifestations vasculaires de la Maladie de Behçet : à propos d'un cas ;Annales de Cardiologie et d'Angéiologie, Volume 54, Issue 2, March 2005, Pages 86-88
- 146 Cengiz Korkmaz, Timuçin Kasifoglu and Mahmut Kebapçı :Syndrome de Budd-Chiari au cours de la maladie de Behçet : signes cliniques et biologiques dans quatre observations ;Revue du Rhumatisme, Volume 74, Issue 5, May 2007, Pages 461-464.
- 147 S. Blaise, C. Seinturier, B. Imbert and P.H. Carpentier Une thrombose isolée de la veine cave inférieure d'évolution atypique ;Journal des Maladies Vasculaires, Volume 30, Supplement 1, March 2005, Pages 36-37.
- 148 C. Hafsa, S. Kriaa, M. Zbidi, A. Laifi, F. Noomene, M. Golli and A. Gannouni Anévrisme de l'artère mésentérique supérieure révélateur de la maladie de Behçet : à propos d'un cas
Annales de Cardiologie et d'Angéiologie, Volume 55, Issue 5, October 2006, Pages 291-293.
- 149 N. Ech-Cherif El Kettani and R. Dafiri Hémoptysie révélant un anévrisme artériel pulmonaire sur maladie de Behçet chez un enfant : rôle de la tomodensitométrie Journal de Radiologie, Volume 87, Issue 9, September 2006, Pages 1093-1095

-
- 150 M. Nassaf, A. Aichane, B. El Bied, H. Afif, N. Trombati and Z. Bouayad : Anévrismes artériels au cours de la maladie de Behçet; *Revue des Maladies Respiratoires*, Volume 23, Issue 4, Part 2, September 2006, Page 122
- 151 S. B'chir Hamzaoui, A. Harmel, K. Bouslama, M. Abdallah, M. Ennafaa, S. M'rad, M. Ben Dridi and le groupe tunisien d'étude sur la maladie de Behçet ;Reçu le 2 mai 2006; accepté le 21 juillet 2006. Available online 18 August 2006.
- 152 S. Benamour, B. Zeroual, R. Bennis, A. Amraoui and S. Bettal, Maladie de Behçet : 316 cas, *Press Med.* 19 (1990), pp. 1485–1489.
- 153 N. Filali Ansary, Z. Tazi Mezalek, A. Mohattane, M. Adnaoui, M. Aouini and A. Maaouni et al., La maladie de Behçet : 162 observations, *Ann. Med. Interne (Paris)* 150 (1999), pp. 178–188.
- 154 AL-MUTAWA SA et HEGAB SM. Behçet's disease. *Clin Exp Med* 2004;4(3):103-131.
- 155 INTERNATIONAL STUDY GROUP FOR BEHCET'S DISEASE.Criteria for diagnosis of Behçet's disease.*Lancet* 1990;335(8697):1078-1080.
- 156 HAMZA M.:juvenile Behçet's disease in Tunisia.6ieme conference internationale sur maladie de Behçet,paris1993.
- 157 AOUBA A. Behçet's disease. *Rev Prat* 2008;58(5):533-540.
- 158 COULON JP et PIETTE E. Aphtes banals, aphtose buccale récidivante et maladie de Behçet. *Encycl Méd Chir (Paris), Stomatologie*, 22-050-N-10, 2007, 21.

-
- 159 Hatemi G, Silman A, Bang D, Bodaghi B, Chamberlain AM, Gul A, et al. EULAR recommendations for the management of Behçet disease. *Ann Rheum Dis* 2008;67(12):1656–62.
- 160 Hatemi G, Silman A, Bang D, Bodaghi B, Chamberlain AM, Gul A, et al. Management of Behçet disease: a systematic literature review for the European League Against Rheumatism evidence-based recommendations for the management of Behçet disease. *Ann Rheum Dis* 2009;68(10):1528–34.
- 161 ALEXOUDI I, KAPSIMALI V,VAIOPOULOS A et coll. Evaluation of current therapeutic strategies in Behçet's disease. *Clin Rheumatol* 2011;30(2):157-163.
- 162 ALPSOY E et AKMAN A. Behçet's disease: an algorithmic approach to its treatment. *Arch Dermatol Res* 2009;301(10):693-702.
- 163 COULON JP et PIETTE E. Aphthes banals, aphtose buccale récidivante et maladie de Behçet. *Encycl Méd Chir (Paris), Stomatologie*, 22-050-N-10, 2007, 21.
- 164 GHATE JV et JORIZZO JL. Behçet's disease and complex aphthosis. *J Am Acad Dermatol* 1999;40(1):1-18.
- 165 HOUMAN MH, SMITI-KHANFIR M et HAMZAOUI K. Current and upcoming treatments for Behçet disease. *Presse Med* 2008;37(2 Pt 2):e25-e35.

-
- 166 KAKLAMANI VG et KAKLAMANIS PG. Treatment of Behçet's disease-- an update. *Semin Arthritis Rheum* 2001;30(5):299-312.
- 167 WECHSLER B, DU-BOUTIN LTH, et AMOURA Z. Behçet's disease. *Rev Prat* 2005;55(3):239-246.
- 168 Hatemi G, Silman A, Bang D, Bodaghi B, Chamberlain AM, Gul A, et al. EULAR recommendations for the management of Behçet disease. *Ann Rheum Dis* 2008;67(12):1656–62.
- 169 Saadoun D, Wechsler B, Terrada C, Hajage D, Le Thi Huong D, Resche-Rigon M, et al. Azathioprine in severe uveitis of Behçet's disease. *Arthritis Care Res(Hoboken)* 2010;62(12):1733–8.
- 170 Hamuryudan V, Ozyazgan Y, Hizli N, Mat C, Yurdakul S, Tüzün Y, et al. Azathio-prine in Behcet's syndrome: effects on long-term prognosis. *Arthritis Rheum* 1997;40(4):769–74.
- 171 Yazici H, Pazarli H, Barnes CG, Tüzün Y, Ozyazgan Y, Silman A, et al. A controlled trial of azathioprine in Behçet's syndrome. *N Engl J Med* 1990;322(5):281–5.
- 172 BenEzra D, Cohen E, Chajek T, Friedman G, Pizanti S, de Courten C, et al. Evaluation of conventional therapy versus cyclosporine A in Behçet's syndrome. *Transplant Proc* 1988;20(3 Suppl. 4):136–43.
- 173 Kotake S, Higashi K, Yoshikawa K, Sasamoto Y, Okamoto T, Matsuda H. Central nervous system symptoms in patients with Behçet disease receiving cyclosporine therapy. *Ophthalmology* 1999;106(3):586–9.

-
- 174 Saadoun D, Wechsler B, Resche-Rigon M, Trad S, Le Thi Huong D, Sbai A, et al. Cerebral venous thrombosis in Behçet's disease. *Arthritis Rheum* 2009;61(4):518–26.
- 175 Chan WP, Lee H-S. Combination therapy with infliximab and methotrexate in recalcitrant mucocutaneous Behçet disease. *Cutis* 2012;89(4):185–90.
- 176 Atzeni F, Leccese P, D'Angelo S, Sarzi-Puttini P, Olivieri I. Successful treatment of leg ulcers in Behçet's disease using adalimumab plus methotrexate after the failure of infliximab. *Clin Exp Rheumatol* 2010;28(4 Suppl. 60):S94.
- 177 Ait Ben Haddou EH, Imounan F, Regragui W, Mouti O, Benchakroune N, Abouqal R, et al. Neurological manifestations of Behçet's disease: evaluation of 40 patients treated by cyclophosphamide. *Rev Neurol (Paris)* 2012;168(4):344–9.
- 178 Henderson CF, Brodsky RA, Jones RJ, Levine SM. High-dose cyclophosphamide without stem cell rescue for the treatment of refractory Behçet's disease. *Semin Arthritis Rheum* 2011;41(2):301–4.
- 179 Aktoğuş S, Erer OF, Urpek G, Soy O, Tibet G. Multiple pulmonary arterial aneurysms in Behçet's disease: clinical and radiologic remission after cyclophosphamide and corticosteroid therapy. *Respiration* 2002;69(2):178–81.
- 180 Ozyazgan Y, Yurdakul S, Yazici H, Tüzün B, İsmailoğlu A, Tüzün Y, et al. Low-dose cyclosporin A versus pulsed cyclophosphamide in Behçet's syndrome: a single masked trial. *Br J Ophthalmol* 1992;76(4):241–3.

-
- 181 Gueudry J, Wechsler B, Terrada C, Gendron G, Cassoux N, Fardeau C, et al. Long-term efficacy and safety of low-dose interferon alpha2a therapy in severe uveitis associated with Behçet disease. *Am J Ophthalmol* 2008;146(6):837–44, e1.
- 182 Krause L, Altenburg A, Pleyer U, Köhler A-K, Zouboulis CC, Foerster MH. Longterm visual prognosis of patients with ocular Adamantiades-Behçet's disease treated with interferon alpha-2a. *J Rheumatol* 2008;35(5):896–903.
- 183 Tsambaos D, Eichelberg D, Goos M. Behçet's syndrome: treatment with recombinant leukocyte alpha-interferon. *Arch Dermatol Res* 1986;278(4):335–6
- 184 Kötter I, Günaydin I, Zierhut M, Stübiger N. The use of interferon alpha in Behçet disease: review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 2004;33(5):320–35.
- 185 Deuter CME, Zierhut M, Möhle A, Vonthein R, Stübiger N, Kötter I. Long-term remission after cessation of interferon- α treatment in patients with severe uveitis due to Behçet's disease. *Arthritis Rheum* 2010;62(9):2796–805.
- 186 Giardina A, Ferrante A, Ciccia F, Vadalà M, Giardina E, Triolo G. One year study of efficacy and safety of infliximab in the treatment of patients with ocular and neurological Behçet's disease refractory to standard immunosuppressive drugs. *Rheumatol Int* 2011;31(1):33–7.
- 187 Accorinti M, Pirraglia MP, Paroli MP, Priori R, Conti F, Pivetti-Pezzi P. Infliximab treatment for ocular and extraocular manifestations of Behçet's disease. *Jpn J Ophthalmol* 2007;51(3):191–6.

-
- 188 Lindstedt EW, Baarsma GS, Kuijpers RWAM, van Hagen PM. Anti-TNF-alpha therapy for sight threatening uveitis. *Br J Ophthalmol* 2005;89(5):533–6.
- 189 Mancini G, Erario L, Gianfreda R, Oliva A, Massetti AP, Mastroianni CM, et al. Tuberculosis and Legionella pneumophila pneumonia in a patient receiving anti-tumour necrosis factor-alpha (anti-TNF-alpha) treatment. *Clin Microbiol Infect* 2007;13(10):1036–7.
- 190 Arida A, Fragiadaki K, Giavri E, Sfrikakis PP. Anti-TNF agents for Behçet's disease: analysis of published data on 369 patients. *Semin Arthritis Rheum* 2011;41(1):61–70.
- 191 Mushtaq B, Saeed T, Situnayake RD, Murray PI. Adalimumab for sight-threatening uveitis in Behçet's disease. *Eye (Lond)* 2007;21(6):824–5.
- 192 Ariyachaipanich A, Berkelhammer C, Nicola H. Intestinal Behçet's disease: maintenance of remission with adalimumab monotherapy. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15(12):1769–71.
- 193 Mesquida M, Victoria Hernández M, Llorens V, Pelegrín L, Espinosa G, Dick AD, et al. Behçet disease-associated uveitis successfully treated with golimumab. *Ocul Immunol Inflamm* 2012
- 194 Melikoglu M, Fresko I, Mat C, Ozyazgan Y, Gogus F, Yurdakul S, et al. Short-term trial of etanercept in Behçet's disease: a double-blind, placebo controlled study. *J Rheumatol* 2005;32(1):98–105

-
- 195 Tugal-Tutkun I, Mudun A, Urgancioglu M, Kamali S, Kasapoglu E, Inanc M, et al. Efficacy of infliximab in the treatment of uveitis that is resistant to treatment with the combination of azathioprine, cyclosporine, and corticosteroids in Behçet's disease: an open-label trial. *Arthritis Rheum* 2005;52(8):2478–84.
- 196 Yamada Y, Sugita S, Tanaka H, Kamoi K, Kawaguchi T, Mochizuki M. Comparison of infliximab versus ciclosporin during the initial 6-month treatment period in Behçet disease. *Br J Ophthalmol* 2010;94(3):284–8.
- 197 Accorinti M, Pirraglia MP, Paroli MP, Priori R, Conti F, Pivetti-Pezzi P. Infliximab treatment for ocular and extraocular manifestations of Behçet's disease. *JpnJ Ophthalmol* 2007;51(3):191–6.
- 198 Tabbara KF, Al-Hemidan AI. Infliximab effects compared to conventional therapy in the management of retinal vasculitis in Behçet disease. *Am J Ophthalmol* 2008;146(6):845–50, e1.
- 199 Lindstedt EW, Baarsma GS, Kuijpers RWAM, van Hagen PM. Anti-TNF-alpha therapy for sight threatening uveitis. *Br J Ophthalmol* 2005;89(5):533–6.
- 200 Sfikakis PP, Kaklamanis PH, Elezoglou A, Katsilambros N, Theodossiadis PG, Papaefthimiou S, et al. Infliximab for recurrent, sight-threatening ocular inflammation in Adamantiades-Behçet disease. *Ann Intern Med* 2004;140(5):404–6.
- 201 Tognon S, Graziani G, Marcolongo R. Anti-TNF-alpha therapy in seven patients with Behçet's uveitis: advantages and controversial aspects. *Ann N Y Acad Sci* 2007;1110:474–84.

-
- 202 Abu El-Asrar AM, Abboud EB, Aldibhi H, Al-Arfaj A. Long-term safety and efficacy of infliximab therapy in refractory uveitis due to Behçet's disease. *IntOphthalmol* 2005;26(3):83–92.
- 203 Tugal-Tutkun I, Mudun A, Urgancioglu M, Kamali S, Kasapoglu E, Inanc M, et al. Efficacy of infliximab in the treatment of uveitis that is resistant to treatment with the combination of azathioprine, cyclosporine, and corticosteroids in Behçet's disease: an open-label trial. *Arthritis Rheum* 2005;52(8):2478–84.
- 204 Giansanti F, Barbera ML, Virgili G, Pieri B, Emmi L, Menchini U. Infliximab for the treatment of posterior uveitis with retinal neovascularization in Behçet disease. *Eur J Ophthalmol* 2004;14(5):445–8.
- 205 Giardina A, Ferrante A, Ciccia F, Vadalà M, Giardina E, Triolo G. One year study of efficacy and safety of infliximab in the treatment of patients with ocular and neurological Behçet's disease refractory to standard immunosuppressive drugs. *Rheumatol Int* 2011;31(1):33–7.
- 206 Sfikakis PP, Theodossiadis PG, Katsiari CG, Kaklamanis P, Markomichelakis NN. Effect of infliximab on sight-threatening panuveitis in Behçet's disease. *Lancet* 2001;358(9278):295–6.
- 207 Yamada Y, Sugita S, Tanaka H, Kamoi K, Kawaguchi T, Mochizuki M. Comparison of infliximab versus ciclosporin during the initial 6-month treatment period in Behçet disease. *Br J Ophthalmol* 2010;94(3):284–8.

-
- 208 Accorinti M, Pirraglia MP, Paroli MP, Priori R, Conti F, Pivetti-Pezzi P. Infliximab treatment for ocular and extraocular manifestations of Behçet's disease. *JpnJ Ophthalmol* 2007;51(3):191–6.
- 209] Tabbara KF, Al-Hemidan AI. Infliximab effects compared to conventional therapy in the management of retinal vasculitis in Behçet disease. *Am J Ophthalmol* 2008;146(6):845–50, e1.
- 210 Okada AA, Goto H, Ohno S, Mochizuki M. Multicenter study of infliximab for refractory uveoretinitis in Behçet disease. *Arch Ophthalmol* 2012;130(5):592–8.
- 211 Cobo-Ibáñez T, Muñoz-Fernández S, Hidalgo-Barrero V, Martín-Mola E. [Medium-long term treatment with infliximab and methotrexate in posterior and/or chronic uveitis refractory to conventional treatment]. *Med Clin(Barc)* 2006;126(1):34–5.
- 212 Hamzaoui K, Hamza M, Ayed K. Production of TNF-alpha and IL-1 in active Behçet's disease. *J Rheumatol* 1990;17(10):1428–9. [134] Ugurlu S, Ucar D, Seyahi E, Hatemi G, Yurdakul S. Canakinumab in a patient with juvenile Behçet's syndrome with refractory eye disease. *Ann Rheum Dis* 2012;71(9):1589–91.
- 213 Botsios C, Sfriso P, Furlan A, Punzi L, Dinarello CA. Resistant Behçet disease responsive to anakinra. *Ann Intern Med* 2008;149(4):284–6.

-
- 214 Hamzaoui K, Hamzaoui A, Guemira F, Bessioud M, Hamza M, Ayed K. Cytokine profile in Behçet's disease patients. Relationship with disease activity. *ScandJ Rheumatol* 2002;31(4):205-10.
- 215 Akman-Demir G, Tüzün E, İçöz S, Yesilöztürk N, Yentür SP, Kürtüncü M, et al. Interleukin-6 in neuro-Behçet's disease: association with disease subsets and long-term outcome. *Cytokine* 2008;44(3):373-6.
- 216 Shapiro LS, Farrell J, Haghghi AB. Tocilizumab treatment for neuro-Behçet's disease, the first report. *Clin Neurol Neurosurg* 2012;114(3):297-8.
- 217 Hirano T, Ohguro N, Hohki S, Hagihara K, Shima Y, Narazaki M, et al. A case of Behçet's disease treated with a humanized anti-interleukin-6 receptor antibody, tocilizumab. *Mod Rheumatol* 2012;22(2):298-302.
- 218 Davatchi F, Shams H, Rezaipoor M, Sadeghi-Abdollahi B, Shahram F, Nadji A, et al. Rituximab in intractable ocular lesions of Behçet's disease; randomized single-blind control study (pilot study). *Int J Rheum Dis* 2010;13(3):246-52.
- 219 Sadreddini S, Noshad H, Molaefard M, Noshad R. Treatment of retinal vasculitis in Behçet's disease with rituximab. *Mod Rheumatol* 2008;18(3):306-8.
- 220 Perez-Pampin E, Campos-Franco J, Blanco J, Mera A. Remission induction in a case of refractory Behçet disease with alemtuzumab. *J Clin Rheumatol* 2013;19(2):101-3.

-
- 221 Lockwood CM, Hale G, Waldman H, Jayne DRW. Remission induction in Behçet's disease following lymphocyte depletion by the anti-CD52 antibody CAMPATH 1-H. *Rheumatology (Oxford)* 2003;42(12):1539–44 .
- 222 Buggage RR, Levy-Clarke G, Sen HN, Ursea R, Srivastava SK, Suhler EB, et al. A double-masked, randomized study to investigate the safety and efficacy of daclizumab to treat the ocular complications related to Behçet's disease. *Ocul Immunol Inflamm* 2007;15(2):63–70.
- 223 Maurer B, Hensel M, Max R, Fiehn C, Ho AD, Lorenz HM. Autologous haematopoietic stem cell transplantation for Behçet's disease with pulmonary involvement: analysis after 5 years of follow-up. *Ann Rheum Dis* 2006;65(1):127–9.
- 224 Daikeler T, Kötter I, Bocelli Tyndall C, Apperley J, Attarbaschi A, Guardiola P, et al. Haematopoietic stem cell transplantation for vasculitis including Behçet's disease and polycondritis: a retrospective analysis of patients recorded in the European Bone Marrow Transplantation and European League Against Rheumatism databases and a review of the literature. *Ann Rheum Dis* 2007;66(2):202–7.
- 225 Statkute L, Oyama Y, Barr WG, Sufit R, Ho S, Verda L, et al. Autologous non-myeloablative haematopoietic stem cell transplantation for refractory systemic vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2008;67(7):991–7.
- 226 KAKLAMANI VG, VAIPOULOS G et KALKLAMANIS PG. Behçet's Disease. *Semin Arthritis Rheum* 1998;27(4):197-217.

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'usurai 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

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

أقسم بالله العظيم

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

- < بأن أعكرس حياتي بخدمة الإنسانية .
- < وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجهد الذي يستحقونه .
- < وأن أمارس مهنتي وانزعج من ضميري وشرفي جاعلاً صحة مريض هدي في الأول .
- < وأن لا أفتسي الأسرار المعبودة إلي .
- < وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
- < وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
- < وأن أقوم واجبي 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 لاقبت من تهديد .
- < بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقصد شرعي .

جامعة محمد الخامس - الرباط
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم 137

سنة : 2015

مرض بهجت

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرفه

السيد: المصطفى حليم

المزاد في: 06 يناير 1988 بين الويدان

من المدرسة الملكية لمصلحة الصحة العسكرية - الرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية : تقرحات الفم - بهجت - كولشسين - التهاب قزحية العين - التهاب الأوعية الدموية.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: ميمون زوهدي

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

مشرف

السيدة: سكيينة الحمزاوي

أستاذة في علم الأحياء الدقيقة

السيد: أحمد كوزي

أستاذ في طب الأطفال

أعضاء

السيد: ياسين سخسوخ

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

السيدة: سعيدة طلال

أستاذة في علم الكيمياء الحيوية