



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

Année 2020

Thèse N° 165

**La maladie de behçet : Expérience du service de  
médecine Interne de l'hôpital Militaire Avicenne  
Marrakech**

**THÈSE**

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 28/09/2020

PAR

**Mme. Meriem BOURHARBAL**

Née le 10 Février 1994 à Marrakech

**POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE**

**MOTS-CLÉS**

Maladie de behçet – Aftose buccale – Manifestation systémique – Traitement  
immunosuppresseur

**JURY**

<b>M.</b>	<b>M.ZYANI</b> Professeur de Médecine Interne	<b>PRESIDENT</b>
<b>M.</b>	<b>H. QACIF</b> Professeur de Médecine Interne	<b>RAPPORTEUR</b>
<b>M.</b>	<b>S.KADDOURI</b> Professeur de Médecine Interne	} <b>JUGES</b>
<b>M.</b>	<b>M.KRIET</b> Professeur d'ophtalmologie	

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



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

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

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

**Déclaration Genève, 1948**



**LISTE DES  
PROFESSEURS**



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

Doyens Honoraires

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

**ADMINISTRATION**

Doyen

: Pr. Mohammed BOUSKRAOUI

Vice doyen à la Recherche et la Coopération

: Pr. Mohamed AMINE

Vice doyen aux Affaires Pédagogiques

: Pr. Redouane EL FEZZAZI

Secrétaire Générale

: Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

**Professeurs de l'enseignement supérieur**

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato- orthopédie	FAKHIR Bouchra	Gynécologie- obstétrique
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie- réanimation	FINECH Benasser	Chirurgie - générale
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chir maxillo faciale	FOURAJI Karima	Chirurgie pédiatrique
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie- obstétrique	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	GHOUNDALE Omar	Urologie
ADALI Imane	Psychiatrie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
ADERDOUR Lahcen	Oto- rhino- laryngologie	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
ADMOU Brahim	Immunologie	HAROU Karam	Gynécologie- obstétrique
AGHOUTANE EI Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	JALAL Hicham	Radiologie
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	KAMILI EI Ouafi EI Aouni	Chirurgie pédiatrique
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie- obstétrique	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie- réanimation
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KHATOURI Ali	Cardiologie
AKHDARI Nadia	Dermatologie	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
ALAOUI Mustapha	Chirurgie- vasculaire péripherique	KISSANI Najib	Neurologie
AMAL Said	Dermatologie	KOULALI IDRISSE Khalid	Traumato- orthopédie
AMINE Mohamed	Epidémiologie- clinique	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
AMMAR Haddou	Oto-rhino-laryngologie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
AMRO Lamyae	Pneumo- phtisiologie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	LAKMICH I Mohamed Amine	Urologie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie -Virologie	LAOUAD Inass	Néphrologie

ASMOUKI Hamid	Gynécologie- obstétrique	LOUHAB Nistrine	Neurologie
ASRI Fatima	Psychiatrie	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie - générale
BASRAOUI Dounia	Radiologie	MADHAR Si Mohamed	Traumato- orthopédie
BASSIR Ahlam	Gynécologie- obstétrique	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BELKHOUE Ahlam	Rhumatologie	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chiru maxillo faciale
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie (Neonatalogie)
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et Plastique	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BENELKHAÏAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie - générale	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie - réanimation
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie - orthopédie	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BENJILALI Laila	Médecine interne	MOUFID Kamal	Urologie
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
BOUAITY Brahim	Oto-rhino- laryngologie	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo- phtisiologie	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BOUGHALEM Mohamed	Anesthésie - réanimation	NAJEB Youssef	Traumato- orthopédie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie- obstétrique	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie - chimie	NEJMI Hicham	Anesthésie- réanimation
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio- Vasculaire	NIAMANE Radouane	Rhumatologie
BOURRAHOUE Aïcha	Pédiatrie	NOURI Hassan	Oto rhino laryngologie
BOURROUS Monir	Pédiatrie	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHAFIK Rachid	Traumato- orthopédie	QACIF Hassan	Médecine interne
CHAKOUR Mohamed	Hématologie Biologique	QAMOUSS Youssef	Anesthésie- réanimation
CHELLAK Saliha	Biochimie- chimie	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	RADA Nouredine	Pédiatrie
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
DAHAMI Zakaria	Urologie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino-laryngologie

DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	ROCHDI Youssef	Oto-rhino- laryngologie
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie- réanimation	SAIDI Halim	Traumato- orthopédie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie- réanimation
EL BARNI Rachid	Chirurgie- générale	SAMLANI Zouhour	Gastro- entérologie
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	SARF Ismail	Urologie
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chir maxillo faciale	SORAA Nabila	Microbiologie – Virologie
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie- obstétrique
EL HAOURY Hanane	Traumato- orthopédie	TASSI Noura	Maladies infectieuses
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	TAZI Mohamed Illias	Hématologie- clinique
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie	YOUNOUS Said	Anesthésie- réanimation
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie – virologie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies	ZIADI Amra	Anesthésie – réanimation
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	ZOUHAIR Said	Microbiologie
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne	ZYANI Mohammed	Médecine interne
FADILI Wafaa	Néphrologie		

#### Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo facial	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie – Embryologie – Cytogénétique
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
AISSAOUI Younes	Anesthésie – réanimation	KADDOURI Said	Médecine interne
AIT BATAHAR Salma	Pneumo- phtisiologie	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
ALJ Soumaya	Radiologie	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
ATMANE El Mehdi	Radiologie	MARGAD Omar	Traumatologie – orthopédie
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	MEJDANE Abdelhadi	Chirurgie Générale

BELBACHIR Anass	Anatomie- pathologique	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-Rhino - Laryngologie
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo- phtisiologie	NADER Youssef	Traumatologie - orthopédie
BENALI Abdeslam	Psychiatrie	OUBAHA Sofia	Physiologie
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	RBAIBI Aziz	Cardiologie
CHRAA Mohamed	Physiologie	SAJIAI Hafsa	Pneumo- phtisiologie
DAROUASSI Youssef	Oto-Rhino - Laryngologie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	SEDDIKI Rachid	Anesthésie - Réanimation
EL HAOUATI Rachid	Chirurgie Cardiovasculaire	SERGHINI Issam	Anesthésie - Réanimation
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
EL MEZOUARI EI Moustafa	Parasitologie Mycologie	ZARROUKI Youssef	Anesthésie - Réanimation
EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie
FAKHRI Anass	Histologie- embyologie cytogénétique	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie Thoracique
GHAZI Mirieme	Rhumatologie		

#### Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABDELFETTAH Youness	Rééducation et Réhabilitation Fonctionnelle	ELOUARDI Youssef	Anesthésie réanimation
ABDOU Abdessamad	Chiru Cardio vasculaire	ELQATNI Mohamed	Médecine interne
AIT ERRAMI Adil	Gastro-entérologie	ESSADI Ismail	Oncologie Médicale
AKKA Rachid	Gastro - entérologie	FDIL Naima	Chimie de Coordination Bioorganique
ALAOUI Hassan	Anesthésie - Réanimation	FENNANE Hicham	Chirurgie Thoracique
AMINE Abdellah	Cardiologie	GHOZLANI Imad	Rhumatologie
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	HAJJI Fouad	Urologie
ARSALANE Adil	Chirurgie Thoracique	HAMMI Salah Eddine	Médecine interne
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	Hammoune Nabil	Radiologie
AZIZ Zakaria	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	JALLAL Hamid	Cardiologie

BAALLAL Hassan	Neurochirurgie	JANAH Hicham	Pneumo- phtisiologie
BABA Hicham	Chirurgie générale	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
BELARBI Marouane	Néphrologie	LAHLIMI Fatima Ezzahra	Hématologie clinique
BELFQUIH Hatim	Neurochirurgie	LAHMINE Widad	Pédiatrie
BELGHMAIDI Sarah	OPhtalmologie	LALYA Issam	Radiothérapie
BELHADJ Ayoub	Anesthésie – Réanimation	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
BELLASRI Salah	Radiologie	MAHFOUD Tarik	Oncologie médicale
BENANTAR Lamia	Neurochirurgie	MILOUDI Mohcine	Microbiologie – Virologie
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie	MOUNACH Aziza	Rhumatologie
BOUCHENTOUF Sidi Mohammed	Chirurgie générale	NAOUI Hafida	Parasitologie Mycologie
BOUKHRIS Jalal	Traumatologie – Orthopédie	NASSIH Houda	Pédiatrie
BOUTAKIOUTE Badr	Radiologie	NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie Réparatrice et Plastique
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	NYA Fouad	Chirurgie Cardio – Vasculaire
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	OUERIAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie
CHETTATI Mariam	Néphrologie	OUMERZOUK Jawad	Neurologie
DAMI Abdallah	Médecine Légale	RAISSI Abderrahim	Hématologie clinique
DOUIREK Fouzia	Anesthésie–réanimation	REBAHI Houssam	Anesthésie – Réanimation
EL- AKHIRI Mohammed	Oto- rhino- laryngologie	RHARRASSI Isam	Anatomie–patologique
EL AMIRI My Ahmed	Chimie de Coordination bio–organnique	SAOUAB Rachida	Radiologie
EL FADLI Mohammed	Oncologie médicale	SAYAGH Sanae	Hématologie
EL FAKIRI Karima	Pédiatrie	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
EL HAKKOUNI Awatif	Parasitologie mycologie	TAMZAOURTE Mouna	Gastro – entérologie
EL HAMZAOUI Hamza	Anesthésie réanimation	WARDA Karima	Microbiologie
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	ZBITOU Mohamed Anas	Cardiologie
ELBAZ Meriem	Pédiatrie	ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio-vasculaire

LISTE ARRÊTÉE LE 24/09/2019



# **DÉDICACES**



*«Soyons reconnaissants aux personnes qui nous donnent du bonheur,  
elles sont les charmants jardiniers par qui nos âmes sont fleuries»*

*Marcel Proust.*



*Je me dois d'avouer pleinement ma reconnaissance à toutes les personnes  
qui m'ont soutenue durant mon parcours et qui ont su me hisser vers le  
haut pour atteindre mon objectif. C'est avec amour, respect et gratitude  
que je leur dédie cette thèse ...*

الله

{اللهم لك الحمد كما ينبغي لجلال وجهك وعظيم  
سلطانك}

***A MA TRÈS CHÈRE MÈRE MADAME NAJFISSA ALAOUI HAROUNI :***

*C'est un moment de plaisir de vous dédier cet œuvre, vous qui ravivez dans mon esprit un sentiment profond d'une vie sûre et correcte*

*Je vous remercie pour tout le soutien, les sacrifices et l'amour que tu me portes depuis mon enfance et j'espère que votre bénédiction m'accompagne toujours*

*Je suis très fière d'être votre fille et pouvoir enfin réaliser ce que vous avez tant espéré et attendu pour moi. Puisse dieu, le tout puissant, vous protéger, vous accorder santé, bonheur et longue vie et faire en sorte que jamais je ne vous déçoive.*

*Je t'aime maman*

***A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE MOULAY DRISS BOURHARBAL***

*Je dédie cet événement marquant de ma vie à la mémoire de mon père disparu trop tôt*

*Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours eu pour vous.*

***A MA TANTE RAJA JABRANE :***

*Ma très chère tante, permettez-moi de vous exprimer mon grand amour mon attachement et ma plus haute considération pour votre personne, j'aimerais toujours te remercier pour tout ce que vous avez fait jusqu'à notre jours-là j'espère pouvoir enfin réaliser ce que vous avez tant espéré et attendu de moi.*

*Vous n'avez jamais cessé de déployer tous vos efforts afin de nous encourager et nous aider à choisir le chemin de la réussite.*

*Je vous dédie ce travail en témoignage de mon profond amour*

***A MON MARI EZZEMMOURI NAZIH :***

*Aucun mot ne saurait t'exprimer mon profond attachement et ma reconnaissance pour l'amour et la tendresse dont tu m'as toujours entouré j'aimerais vous remercier pour votre soutien et surtout ton amour qui m'a été essentiel durant ces années*

*J'aimerais bien que tu trouves 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 voir le jour.*

*Que dieu le tout puissant nous accorde un avenir meilleur, je t'aime.*

***A MA PETITE PRINCESSE YASMINA EZZEMMOURI :***

*C'est à toi mon adorable ange, ma joie, mon petit trésor que maman dédie ce travail pour te dire que tu resteras pour toujours le rayon de soleil qui égaye ma vie, Tu as partagé avec moi cette aventure avant même ta naissance et tu continues à la vivre avec moi chaque instant*

*Je t'aime mon bébé d'amour et je te souhaite tous le bonheur du monde.*

***A MES ADORABLES SŒURS IMANE CHEGRA et ASMA BOURHARBAL***

*Je vous remercie pour m'avoir fait partager votre joie de vivre et m'avoir ainsi soutenu dans mes efforts et m'encourager Je ne peux exprimer à travers ces lignes tous mes sentiments d'amour et de tendresse envers vous deux mes chers sœurs. Puisse l'amour et la fraternité nous unissent à jamais.*

*A vous mes sœurs je dédie cette thèse.*

***A MA CHÈRE GRAND MÈRE LALLA HACHOUMA ALAOUI BANOUI :***

*Que ce modeste travail, , soit l'expression des vœux que vous n'avez cessé de formuler dans vos prières. Que Dieu vous préserve santé et longue vie.*

***A MA CHÈRE AMIE : Dr lamhani meriem***

*Merci d'avoir toujours été présente, et de m'avoir toujours aidée à faire face à toutes les épreuves imposées par la vie. Ce lien si spécial que nous avons tissé au fil du temps est éternellement incassable. Je te remercie pour tout ce que tu m'as apporté, et je te souhaite tout le bonheur du monde et le meilleur dans ta vie. Amie pour toujours, je t'iiiiiiiiime... !*

***A LA FAMILLE LAMHANI***

*Je vous remercie de m'avoir accueillie comme votre fille, merci pour ces moments de joie qu'on a pu partager ensemble. Tous mes vœux de bonheur et de santé.*

*Je vous dédie cette thèse.*

*À Mes ONCLES MOULLAY MUSTAPHA, MOULLAY ALI, MOULLAY MOHAMED ALAOUI HAROUNI, MES COUSINS ET COUSINES : HASNA, ABLA, DINA, RAYAN, MALAK, AYA, EMILY, SABRINA ,MOULLAY OMAR ET LEUR CONJOINTÉ*

*Veillez accepter l'expression de ma profonde gratitude pour votre soutien, encouragements, et affection. J'espère que vous retrouvez dans la dédicace de ce travail, le témoignage de mes sentiments sincères et de mes vœux de santé et de bonheur.*

*A MES ONCLES ET TANTÉ MOULLAY AHMED, MOULLAY ABDELAZIZ, HALIMA ET FATIMAEZZEHRA BOURHARBAL ET MES COUSINS ET COUSINES : REDA AITTAMA, MOHAMED, KHALID, YOUSSEF, AYA FELGHASS, HIND, MONCEF, ABDELILLAH FELGHASS ET A LA MEMOIRE DE MA TANTÉ KHADIJA BOURHARBAL.*

*J'aurais aimé vous rendre hommage un par un en témoignage de mon attachement et de ma grande considération. J'espère que vous trouverez à travers ce travail l'expression de mes sentiments les plus chaleureux. Que ce travail vous apporte l'estime et le respect que je porte à votre égard, et soit la preuve du désir que j'aie depuis toujours pour vous honorer. Tous mes vœux de bonheur et de santé...*

*A MON ONCLE SIDI MOHAMMED BOURHARBAL ET SON EPOUSE SONIA ET SES ENFANT SANA, ANAS, SOFIA ET LE CHARMANT SOULLAYMANE*

*Que cette thèse soit pour vous le témoignage de mes sentiments d'amour les plus sincères et les plus affectueux. Je vous souhaite à tous longue vie pleine de bonheur et de prospérité.*

*A MES BEAU PARENTS EZZEMMOURI THAMI ET TAIH OUMHANI*

*Vous avez toujours été présents pour les bons conseils. Votre affection et votre soutien m'ont été d'un grand secours au long de ma vie professionnelle. Je vous dédie ce travail en témoignage de mon grand respect et mon estime envers vous. J'implore dieu qu'il vous apporte bonheur et santé*

***A MA BELLE SŒUR OUAFA EZZEMMOURI ET SON CONJOINT  
MOULAY MUSTAPHA ICHAHANE***

*Je vous dédie ce travail en témoignage de mon grand respect et mon estime envers vous. Pour vos conseils et votre soutien moral. Merci pour chaque moment passé ensemble*

*A vous je dédie ce travail*

***A MON BEAU FRÈRE MOHAMED EZZEMMOURI ET SON EPOUSE  
KENZA ALAOU***

*Merci pour ces moments de joie quand a pu partager ensemble .tous mes vœux de réussite et de santé*

***A MA TRÈS CHÈRE PETITE NIECE RADIA ICHAHANE ET MON  
NEVEU YAZID ICHAHANE***

*En témoignage de l'attachement, de l'affection et de l'amour illimité que je vous porte mes petits anges, je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de réussite, et surtout de santé. Je remercie DIEU de vous avoir dans ma vie*

***A TOUTE MA FAMILLE BOURHARBAL, ALAOU HAROUNI ET  
EZZEMMOURI, MES COUSINS ET MES COUSINE***

*Je vous dédie ce travail en témoignage de mes sentiments de fraternité. Merci pour votre soutien et vos encouragements. Que Dieu vous préserve santé, réussite, et longue vie.*

***A SAFIA BENGHAZALA, GHITA CHAOUKI, FZ MOUTAMASSIK,  
KARIMA BERREZOUK ET OMAR ETTARBI***

*En témoignage de l'amitié qui nous unit et des souvenirs, les heures de fous rires, de joie et de folie que nous avons passés ensemble, Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.*

*A MES COLLEGES SAAD BOUNHAR, MOHAMED BOULATAR,  
BOUTA NOUREDDINE, SALMA BOUJNANE, NADA BIRGACH,  
MARIA JAIMI, IBTISSAM BOUNOUAR, HIBA BOUMAIZI, KHADIJA  
AIT ABDELALI ET AOUROUD MERYEM*

*En souvenir des moments merveilleux que nous avons passés ensemble, les  
heures de fous rires, de folie, de joie et aux liens solides qui nous unissent.  
Un grand merci pour votre soutien, vos encouragements, votre aide. Je  
vous souhaite santé, bonheur et réussite. Que Dieu vous garde.*

*A MES TRÈS CHÈRES AMIS ET COLLEGUIES,*

*A tous ceux qui me sont chers et que j'ai involontairement omis de citer.  
À tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce  
travail*

*A NOTRE MAÎTRE PROFESSEUR DE MALADIE INFECTIEUSE  
CHAHBI ZAKARIA*

*Vous m'avez beaucoup aidé dans l'élaboration de ce travail.. Je vous  
remercie infiniment pour votre sympathie et votre bienveillance. Il m'est  
particulièrement agréable de vous exprimer ma profonde gratitude et ma  
grande estime.*

*A tous le personnel du service de Médecine Interne à l'hôpital militaire  
avicenne de marrakech Merci pour votre aide et votre soutien lors de la  
réalisation de ce travail. Puisse dieu, tout puissant, vous comble de santé,  
de bonheur et de prospérité.*



# **REMERCIEMENTS**



**A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE MONSIEUR LE  
PROFESSEUR MOHAMMED ZYANI  
Professeur de médecine interne, Chef de pôle de médecine interne à  
l'hôpital militaire Avicenne  
de Marrakech.**

*Vous nous avez fait un grand honneur en acceptant aimablement la présidence de notre jury. Vos qualités humaine et professionnelles nous ont beaucoup marqué mais encore plus votre gentillesse et votre sympathie. Veuillez accepter, cher maître, dans ce travail nos sincères remerciements et toute la reconnaissance que nous vous témoignons.*

**A NOTRE CHER MAITRE ET RAPPORTEUR DE THESE MONSIEUR  
LE PROFESSEUR HASSAN QACIF  
PROFESSEUR DE MEDECINE INTERNE A L'HOPITAL MILITAIRE  
AVICENNE DE MARRAKECH.**

*Je suis très sensible à l'honneur que vous m'aviez fait en acceptant aimablement de diriger notre travail. J'ai eu le grand privilège de vous avoir comme enseignant et encadrant de stages. Votre compétence, grand savoir, dynamisme et amabilité ont tjrs suscité en nous grande estime. Veuillez cher maître, trouver dans ce travail, le témoignage de ma gratitude, ma haute considération et mon profond respect.*

**A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE MONSIEUR LE PROFESSEUR  
SAÏD KADDOURI  
PROFESSEUR DE MEDECINE INTERNE A L'HOPITAL MILITAIRE  
AVICENNE DE MARRAKECH.**

*Vous avez accepté de juger ce travail avec une spontanéité et une simplicité émouvante. C'est pour nous un immense honneur de vous voir siéger parmi le jury de cette thèse. On a eu l'énorme privilège de profiter de votre savoir, enseignement, et compétence.. Puisse ce travail témoigne de la reconnaissance et l'estime que je porte à votre personne. Veuillez accepter, Professeur, nos sincères remerciements et notre profond respect.*

*A NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE MONSIEUR LE PROFESSEUR*  
*KRIET Mohamed*  
*PROFESSEUR D'OPHTALMOLOGIE ET CHÉF DE SERVICE*  
*D'OPHTALMOLOGIE A L'HOPITAL*  
*MILITAIRE AVICENNE DE MARRAKECH.*

*Veillez accepter Professeur, mes vifs remerciements pour l'intérêt que vous avez porté à ce travail en acceptant de faire partie de mon jury de thèse. Veillez trouver ici, chère Maître, l'assurance de mes sentiments respectueux et dévoués.*



# **ABRÉVIATIONS**



## Liste des abréviations

AAP : anévrisme de l'artère pulmonaire

Ac : anticorps

AG : antigène

AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens

ANCA: antineutrophil cytoplasmic antibody

anti-IL1 : inhibiteur de l'interleukine 1

anti-IL6 : inhibiteur de l'interleukine 6

AVK : anti vitamine k

AZA : azathioprine

BAV : baisse de l'acuité visuelle

CMV : cytomégalovirus

CRP : protéine C réactive

EBV : Epstein bar virus

ECG : électrocardiogramme

EN : Erythème noueux

FMF : fièvre méditerranéenne familiale

Hb : hémoglobine

HLA : human leukocyte antigen

HSP : protéines de choc thermiques

Ht : hématocrite

HTA : hypertension artérielle

HSV : herpès simplex virus

ICAM-1: intercellular adhesion molecule-1

Ig : immunoglobuline

IL : Interleukine

INF : interferon

IFNa : interféron alpha

INF $\gamma$  : interferon gamma

IRM : imagerie par résonance magnétique

ISG : international study group

JBDRC: Japanese Behçet's disease research committee

LB : lymphocytes B

LCR : liquide céphalorachidien

LED: lupus érythémateux disséminé

LT : lymphocytes T

MAGIC: mouth and genital ulcers with inflamed cartilage

MB : maladie de Behçet

MEFV : Mediterranean fever

MHC II: molécule du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II

MIC : major histocompatibility complex

MTX : methotrexate

NFS : numération de formule sanguine

NKT : natural killer des lymphocytes T

NO: oxyde nitrique

OCT : tomographie par cohérence optique

PNN : polynucléaires neutrophiles

SAP: syndrome des antiphospholipides

SAPHO: synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis

SBC : syndrome de budd-chiarri

SNP : single nucleotide polymorphism

TCA : temps de céphaline activée

TCR: T cell receptor

TDM : tomodensitométrie

Th : lymphocytes T helpers

TNF : tumor necrosed factor

TNF  $\alpha$  : tumor necrosis factor alpha

TP : taux de prothrombine

TPHA : Treponema Pallidum Hemagglutinins Assay

TVP : thrombose veineuse profonde

VCS : veine cave supérieure

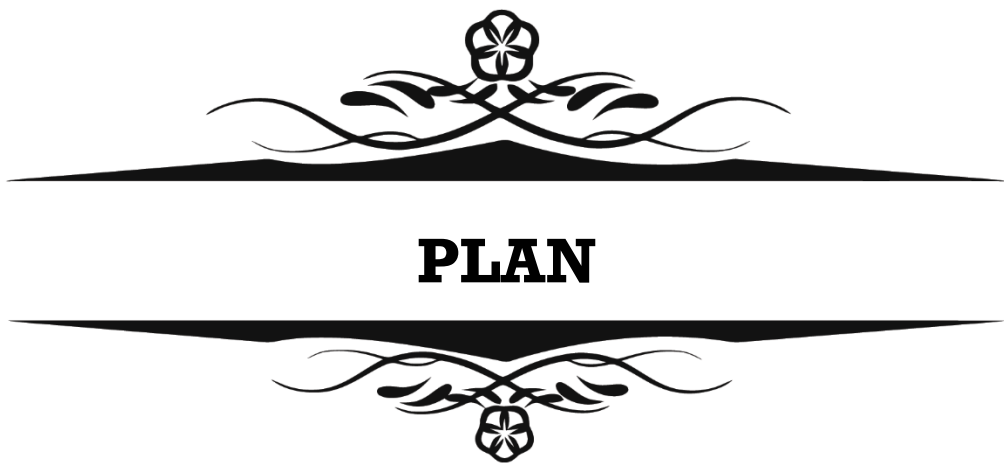
VCI : veine cave inférieure

VDRL : Venereal Disease Research Laboratory

VIH: virus d'immunodéficience humaine

VS : vitesse de sédimentation

$\gamma\delta$  T cells : lymphocytes T gamma-delta



<b>INTRODUCTION</b>	<b>1</b>
<b>MATERIEL ET METHODES</b>	<b>5</b>
<b>RESULTATS</b>	<b>8</b>
<b>I. LES DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES</b>	<b>9</b>
1. Répartition des patients selon les années :	9
2. Age au moment du diagnostic	9
3. Répartition des patients selon le sexe	10
4. Les cas familiaux	11
5. Répartition géographique :	12
<b>II. LES DONNEES CLINIQUES DE LA MALADIE DE BEHÇET</b>	<b>12</b>
1. Les antécédents personnels des patients de notre série	12
2. Les signes généraux	13
3. L'atteinte cutanéomuqueuse.	13
4. Atteinte articulaire	17
5. L'atteinte oculaire	20
6. L'atteinte vasculaire	24
7. L'atteinte neurologique	32
8. Les autres atteintes	35
<b>III. Les données biologiques</b>	<b>35</b>
1. NFS	35
2. VS	35
3. CRP :	35
4. Typage HLA	35
5. Etude du LCR	36
6. PONCTION ARTICULAIRE	36
<b>IV. TRAITEMENT</b>	<b>36</b>
<b>V. EVOLUTION ET COMPLICATION DE LA MALADIE DE BEHÇET</b>	<b>38</b>
<b>DISCUSSION</b>	<b>39</b>
<b>I. HISTORIQUE</b>	<b>41</b>
<b>II. ÉPIDEMIOLOGIE</b>	<b>44</b>
1. La répartition géographique	44
2. La prévalence	44
3. Incidence	47
4. L'âge et le sexe	47
<b>III. Physiopathologie de la maladie de Behcet</b>	<b>48</b>
1. Prédisposition génétique	48
2. Les facteurs environnementaux	51
3. Anomalies de la réponse inflammatoire	55
4. Anomalies immunitaires	57

<b>IV. ÉTUDE CLINIQUE DE LA MALADIE DE BEHÇET</b>	<b>59</b>
1. Atteinte cutanéomuqueuse	60
2. Atteinte oculaire	64
3. Atteinte articulaire	70
4. Atteinte vasculaire	71
5. Atteinte neurologique	79
6. L'atteinte gastro-intestinale	63
7. L'atteinte cardiaque	85
8. L'atteinte pleuro-pulmonaire	87
9. L'atteinte rénale	87
10. Atteinte testiculaire ou épидидymaire	87
11. L'atteinte musculaire	88
12. Les autres atteintes	88
<b>V. LES PARTICULARITES DE LA MB CHEZ LA FEMME</b>	<b>89</b>
<b>VI. LES PARTICULARITES DE LA MB CHEZ L'ENFANT</b>	<b>90</b>
1. Fièvre :	90
2. Manifestations cutanéomuqueuses Chez l'enfant	91
3. Manifestations articulaires Manifestations articulaires	92
4. Manifestations articulaires	92
5. Manifestations vasculaires	93
6. Manifestations digestives	94
7. Manifestations neurologiques et psychiatriques :	94
8. Manifestations diverses	95
<b>VII. Critères de classification et diagnostic positif</b>	<b>96</b>
<b>VIII. LES EXAMENS PARA-CLINIQUES</b>	<b>98</b>
<b>IX. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL DE LA MB</b>	<b>99</b>
<b>X. TRAITEMENT DE LA MALADIE DE BEHÇET</b>	<b>100</b>
1. LES OBJECTIFS DU TRAITEMENT	100
2. Professionnels impliqués et modalités de coordination	101
3. Prise en charge thérapeutique	101
4. Algorithme de traitement	113
5. Éducation thérapeutique et modification du mode de vie (au cas par cas)	116
6. Aspects socio-professionnel, scolaire et renouvellement ALD	116
7. Suivi	117
<b>XI. EVOLUTION</b>	<b>120</b>
<b>DISCUSSION DE NOS RESULTATS</b>	<b>120</b>
<b>I. EPIDEMIOLOGIE</b>	<b>121</b>
1. L'âge	121

2. Le sexe	122
3. Les formes familiales	123
4. Répartition géographique	124
<b>II. LES ASPECTS CLINIQUES DE LA MALADIE DE BEHÇET</b>	<b>124</b>
1. MANIFESTATIONS CUTANEO-MUQUEUSES	124
2. Les manifestations articulaires	125
3. Atteinte oculaire	126
4. Atteinte vasculaire	131
5. L'atteinte neurologique	134
6. Atteinte digestive	136
7. L'atteinte rénale	136
<b>III. Les données biologiques</b>	<b>136</b>
<b>IV. Traitement</b>	<b>137</b>
<b>V. Evolution</b>	<b>139</b>
<b>CONCLUSION</b>	<b>141</b>
<b>ANNEXE</b>	<b>143</b>
<b>RESUME</b>	<b>151</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	<b>157</b>



---

# **INTRODUCTION**

---



La maladie de Behçet est une vascularite des vaisseaux de tous calibres, touchant les territoires artériels et veineux. Elle atteint préférentiellement les sujets d'âge jeune, de 10 à 45 ans le plus souvent, et touche aussi bien les hommes que les femmes. Une première poussée après 50 ans est rare.

La maladie de Behçet est ubiquitaire mais plus fréquente chez les patients issus du bassin méditerranéen, du moyen orient et d'Asie. Les causes de la maladie sont inconnues.

Le diagnostic est essentiellement clinique, du fait de l'absence de critère biologique spécifique. Les critères diagnostiques permettent de porter le diagnostic avec une bonne sensibilité et spécificité. (1)

La maladie de Behçet (MB) se caractérise par la survenue d'aphtes buccaux et génitaux parfois associés à d'autres complications viscérales. C'est une maladie chronique qui évolue par poussées.

Les principales manifestations sont :

 **Atteinte cutanéomuqueuse**

**Aphtes buccaux**

Ils sont presque constants. Les aphtes buccaux de la maladie de Behçet ne sont pas différents des aphtes vulgaires rencontrés dans la population générale. Ce sont des lésions muqueuses arrondies, douloureuses, à fond « beurre frais » qui peuvent siéger sur la langue, les lèvres, l'intérieur des joues ou le palais. Par contre, ils sont volontiers multiples, récidivants et sévères. Leur survenue peut être influencée par la fatigue ou le stress.

**Aphtes génitaux**

Ils sont similaires aux aphtes buccaux, le plus souvent localisés sur les grandes lèvres chez la femme et sur le scrotum chez l'homme. Ils surviennent chez 1/3 à 2/3 des patients. L'association d'aphtes buccaux et génitaux constitue l'aphtose bipolaire.

### **Atteinte cutanée**

- ✓ Pseudofolliculites : petites lésions pustuleuses mais non microbiennes, non centrées par un poil, situées le plus souvent sur le tronc ou les membres.
- ✓ Erythème noueux : lésions nodulaires, douloureuses, situées le plus souvent sur la face antérieure des membres, évoluant selon les teintes de la biligénie.
- ✓ Phénomène de pathergie : survenue d'une réaction papuleuse voire pustuleuse après une effraction cutanée (injection intraveineuse par exemple).

### **✚ Atteinte articulaire**

Elle est fréquente au cours de la maladie, permettant parfois de la révéler. Elle se manifeste par des arthrites touchant plutôt les grosses articulations périphériques comme les genoux. Plus rarement, une atteinte axiale est constatée, mimant parfois une spondylarthropathie.

#### ○ **Atteinte oculaire**

L'atteinte de l'œil est présente dans 60% des cas ; elle se manifeste par une uvéite (œil rouge, douloureux) parfois associée à une vascularite rétinienne.

L'atteinte ophtalmologique, si elle n'est pas prise en charge, peut évoluer vers la cécité.

### **✚ Atteinte neurologique**

Elle survient dans environ 15% des cas et touche plus souvent les hommes que les femmes. Elle peut prendre la forme d'une méningite, d'une myélite transverse, d'une encéphalite et plus rarement d'une neuropathie périphérique.

### **✚ Atteinte digestive**

L'atteinte digestive est due à la présence d'aphtes sur la muqueuse digestive ce qui peut entraîner des douleurs abdominales et des diarrhées parfois sanglantes.

### **✚ Atteinte vasculaire**

La paroi des vaisseaux peut être le siège de phénomènes inflammatoires au cours de la maladie de Behçet. Les veines peuvent alors se thromboser (thrombophlébites ou embolie

pulmonaire) ; au niveau artériel, on observe des anévrismes (avec un risque de rupture) et plus rarement, des thromboses.

Le pronostic de la maladie de Behçet est variable d'un patient à l'autre mais peut-être potentiellement grave. La prise en charge pluridisciplinaire spécialisée dans un centre expert est nécessaire pour cette maladie rare à expression très polymorphe et nécessitant des traitements et un suivi prolongé.

Les traitements médicamenteux de la maladie de Behçet dépendent essentiellement des manifestations cliniques.

Le traitement des atteintes cutanéomuqueuses et articulaires repose en première intention sur la colchicine. Les atteintes plus graves, oculaires, vasculaires ou neurologiques, relèvent d'un traitement immunomodulateur, associant le plus souvent une corticothérapie systémique aux immunosuppresseurs ou à une biothérapie (anti-TNF $\alpha$ ) selon les indications.

La prescription d'aspirine à dose antiagrégante est envisagée dans les atteintes artérielles sténosantes.

Dans ses formes graves et/ou compliquées, la maladie de Behçet rentre dans le cadre des affections de longue durée.

L'éducation thérapeutique est indispensable afin d'optimiser la prise en charge et l'adhésion du patient au projet thérapeutique.(1)

L'objectif de notre étude est de mettre le point sur le profil épidémiologique des aspects cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutifs de la maladie de Behçet : à travers une étude rétrospective descriptive portant sur une série de 168 patients atteints de le MB suivis en consultation et hospitalisés au service de médecine interne de l'HMA de Marrakech, sur une période de 10 ans allant de Janvier 2009 au Décembre 2019.



**MATÉRIEL ET  
MÉTHODES**



## **I. Période et type d'étude :**

Notre travail est une étude rétrospective de type descriptive portant sur tous les malades atteints de la Maladie de Behcet, hospitalisés au sein du service de médecine interne à l'HMA Marrakech et à la consultation sur une période de 10 ans : allant de Janvier 2009 jusqu' au Décembre 2019 sur un total de 168 patients, et dont le diagnostic a été retenu selon les critères diagnostiques du groupe international d'étude sur la MB.

## **II. Les critères d'inclusion**

Nous avons retenu :

Les patients répondant aux critères diagnostiques du groupe international d'étude sur la MB, suivis en consultation, hospitalisés et traités au service de médecine interne à l'HMA de Marrakech.

## **III. Les critères d'exclusion :**

Les patients ne répondant pas aux critères diagnostiques du groupe international d'étude sur la MB, ont été exclus de notre étude.

Les malades pris en charge dans d'autres services ont également été exclus.

## **IV. Méthodologie :**

- Les données épidémiologiques cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutives ont été recueillies des dossiers des patients en se fondant sur une fiche d'exploitation (voir annexe).
- Chez tous les patients hospitalisés, il a été réalisé en plus d'un examen clinique complet les explorations suivantes de manière systématique :

- ✚ Bilan inflammatoire comportant au moins 1 des paramètres suivants: Vitesse de sédimentation (VS), Protéine C Réactive (CRP) .
- ✚ Numération formule sanguine (NFS).
- ✚ Un dosage de l'urée et de la créatinine.
- ✚ Un bilan d'hémostase : TP, TCA
- ✚ Une radiographie thoracique.
- ✚ Un examen ophtalmologique : examen à la lampe à fente et du fond d'œil systématiques, angiographie rétinienne à la fluorescéine selon les résultats de ces derniers.
- ✚ D'autres examens ont été demandés en fonction du contexte clinique (Echo- doppler veineux, TDM, IRM et fibroscopie ...).
- ✚ Le typage de la spécificité HLA n'a pas été réalisé chez tous nos patients.

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

## **V. Analyse descriptive :**

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

Nos données ont été saisies à l'aide du logiciel Microsoft Office Word 2010.

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel Microsoft Office Excel 2010

Les résultats sont exprimés en pourcentage et en moyenne

## **VI. Considération éthiques :**

Le recueil des données a été fait en prenant en considération les règles globales d'éthique relatives au respect de la confidentialité et la protection des données propres aux patients.

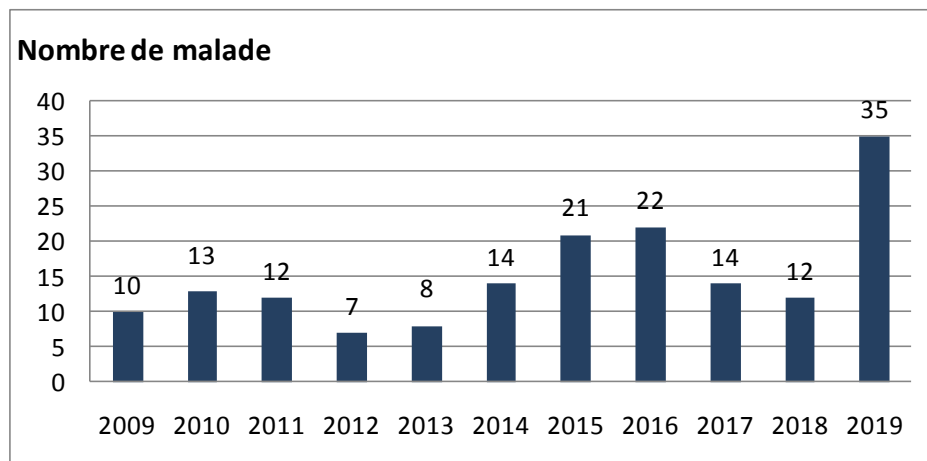


**RESULTATS**

## I. LES DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES

### 1. Répartition des patients selon les années :

Nous avons colligé 168 cas de Behçet, entre Janvier 2009 et Décembre 2019. La répartition selon les années est illustrée dans la figure 1



**figure 1 : Répartition des cas selon les années**

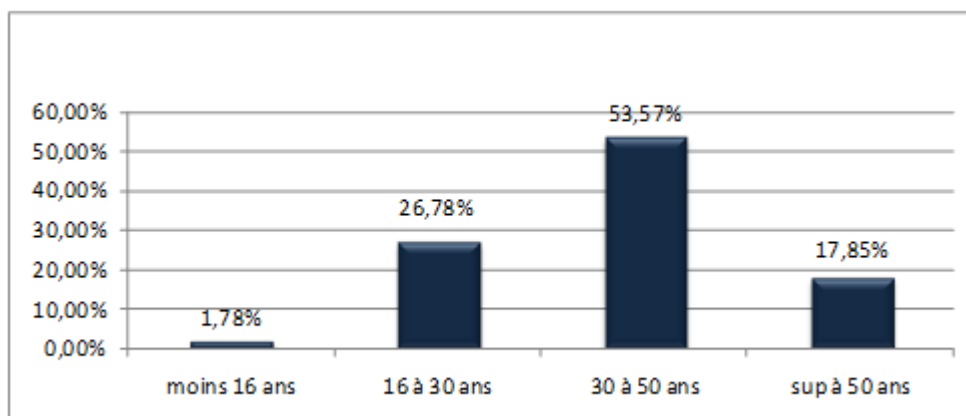
### 2. Age au moment du diagnostic :

La moyenne d'âge : 37 ans

Extrêmes d'âge : 14 ans à 65 ans

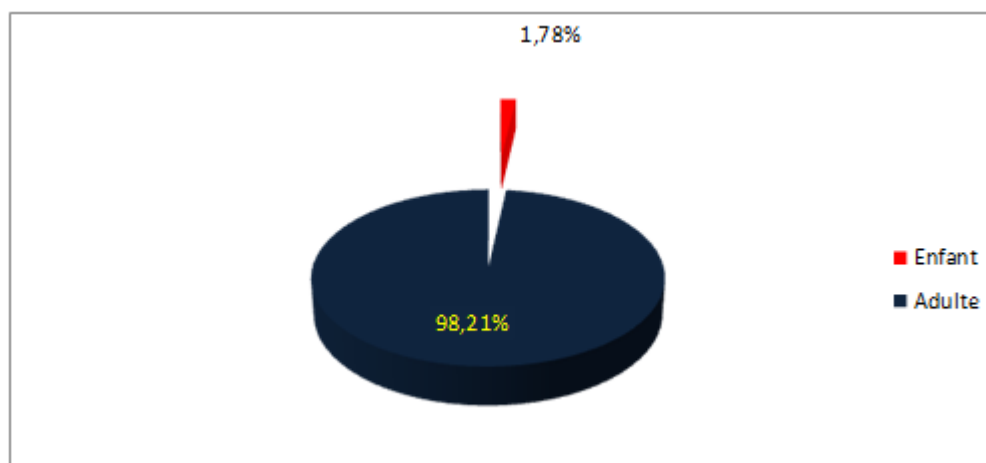
Les tranches d'âge les plus touchées : 30 à 50 ans

- 90 de nos patients sont d'âge entre 30 et 50 ans soit 53.57 % des cas
- 3 sont d'âge moins de 16 ans soit 1.78%
- 45 sont d'âge entre 16 et 30 ans soit 26.78 % des cas
- 30 patients sont âgés de plus de 50 ans soit 17.85% des cas



**figure 2 : Répartition des patients par tranche d'âge**

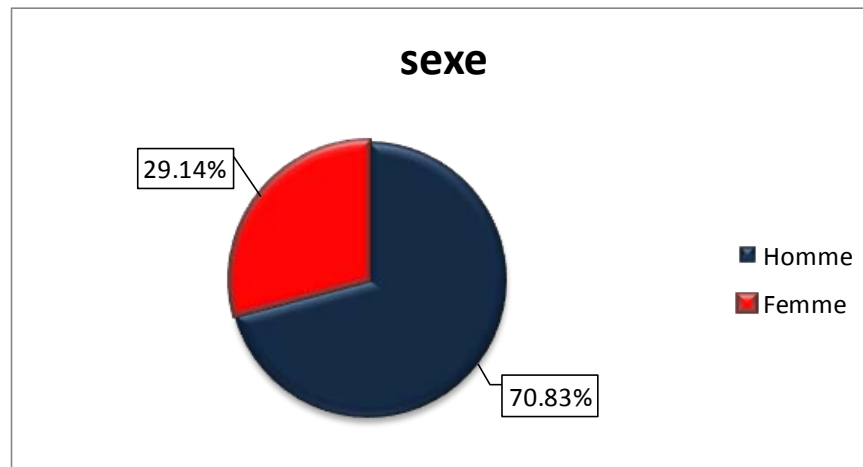
Dans notre série la forme juvénile de la maladie est retrouvée chez 3 patients, soit dans 1.78 % des cas. Dans les 3 cas, le diagnostic de la MB est retenu avant l'âge de 16 ans.



**figure 3 : la fréquence des formes pédiatriques et adultes.**

### **3. Répartition des patients selon le sexe :**

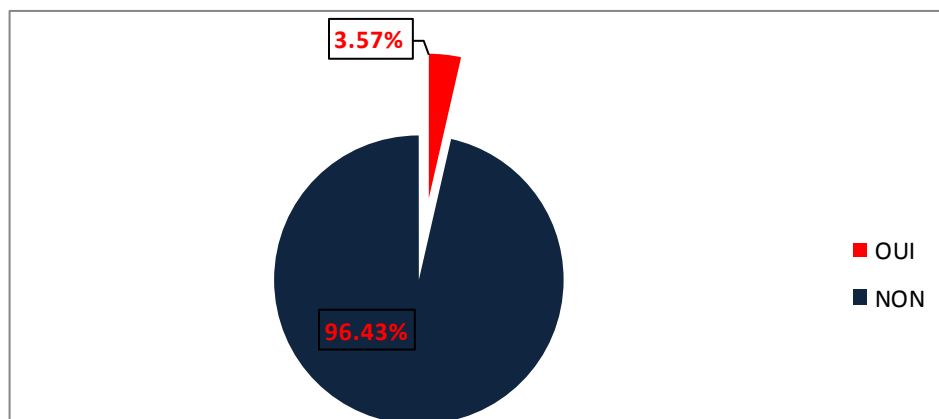
- 119 hommes (70.83%) / 49 femmes (29.14%).
- Sex-ratio H/F : 2.42



**figure 4 : répartition des patients en fonction du sexe**

#### **4. Les cas familiaux**

Dans notre série on a noté 6 cas de la même famille soit 3.57%. Il s'agissait d'un père dans la 1<sup>ère</sup> famille; et d'un frère dans la deuxième et troisième famille. Tandis que 3 autres familles présentaient une notion d'aphtose buccale récidivante non documentée.



**Figure 5 : Fréquence des formes familiales**

## 5. Répartition géographique :

Dans notre série les patients résident en majorité dans la région MARRAKECH-SAFI 36.31 % suivie de la région Béni-Mellal-Khnifra 15.45 % puis de la région de GUELMIM-OUED NOUN 10.72 % et DRAA-TAFILALET 7.15 %.

La répartition géographique est illustrée dans le tableau I suivant :

**Tableau I : Répartition géographique des patients.**

Région	Le nombre de cas	Pourcentage %
Marrakech-Safi	61	36.31
Béni-Mellal-Khnifra	26	15.45
GUELMIM-OUED NOUN	18	10.72
DRAA-TAFILALET	12	7.15
SOUSS-MASSA	10	5.96
LAAYOUN-SAKIA EL HAMRA	8	4.77
DAKHLA-OUED ED DAHAB	8	4.77
FES-MEKNES	1	0.59
Casablanca-Settat	1	0.59
Rabat-Salé-Kenitra	1	0.59
INCONNUE	22	13.10

## II. LES DONNEES CLINIQUES DE LA MALADIE DE BEHÇET

### 1. Les antécédents personnels des patients de notre série

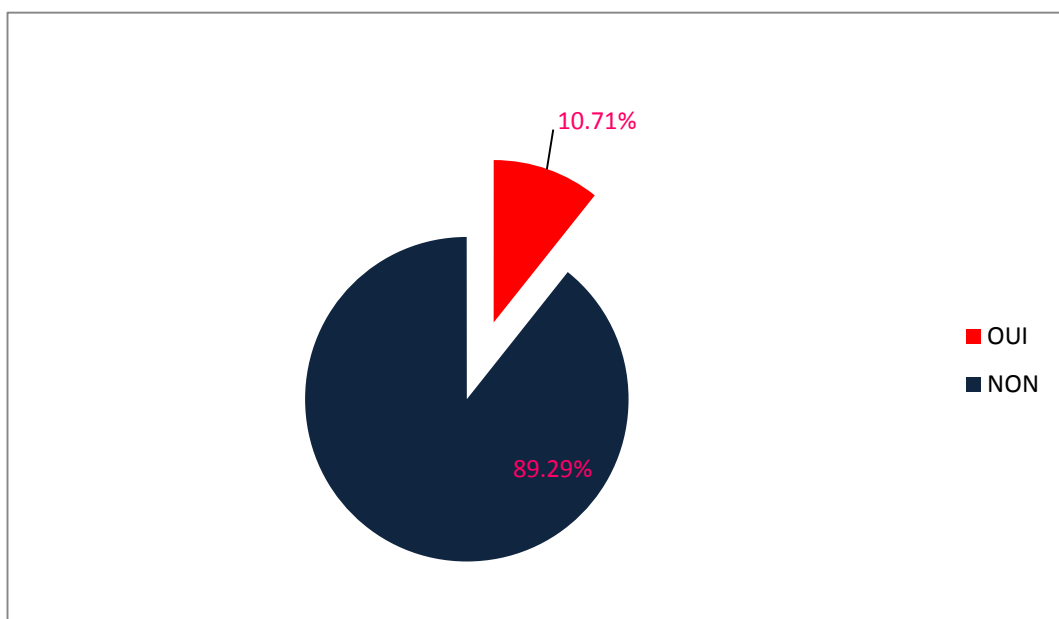
**TABLEAU II: Les antécédents personnels des patients de notre série**

Antécédents	Nombre des cas
Infectieux	15
Diabète	10
HTA	6
Toxique	11
Chirurgicaux	16

## 2. Les signes généraux

Les signes généraux sont retrouvés chez 18 patients, soit 10.71%.

- La fièvre est retrouvée chez 7 patients, l'amaigrissement chez 10 patients
- l'asthénie est rapportée chez 8 patients,
- Plusieurs signes peuvent être présents chez le même patient.



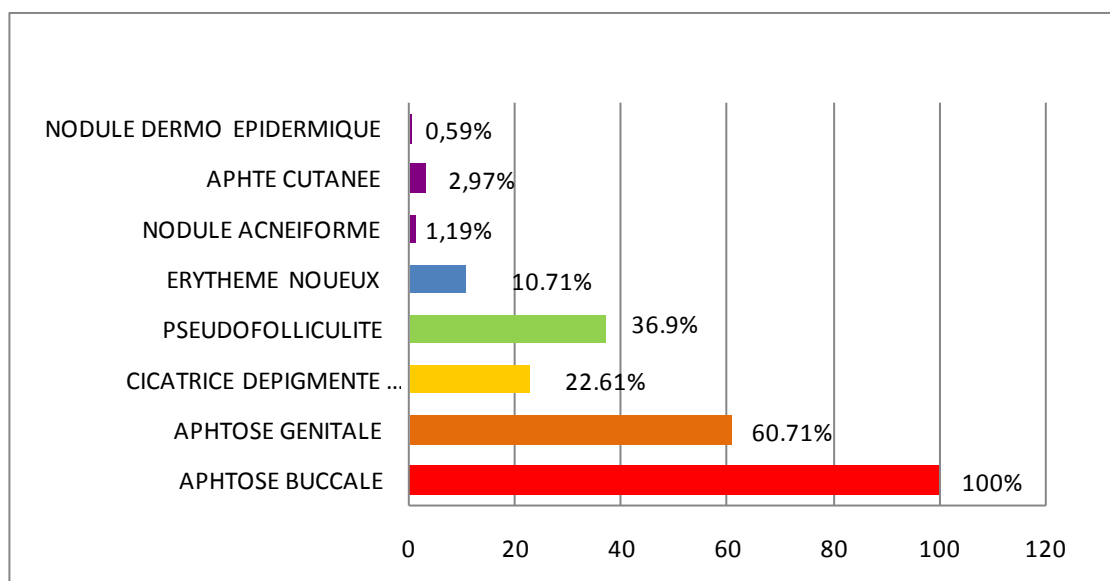
**Figure6 : La fréquence des signes généraux**

## 3. L'atteinte cutané-muqueuse.

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

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

Les signes cutanéomuqueux	Nombre de patient	Pourcentage %
APHTOSE BUCCALE	168	100
APHTOSE GENITALE	102	60.71
CICATRICES DEPIGMENTE GENITAL	38	22.61
PSEUDOFOLLICULITE	62	36.90
ERYTHEME NOUEUX	18	10.71
NODULE ACNEIFORME	2	1.19
APHTE CUTANEE	5	2.97
NODULE DERMO EPIDERMIQUE	1	0.59



**Figure 7 : fréquence des atteintes cutanéomuqueuses**



**Figure 8 : Aphtes buccaux - service de médecine interne de l'HMA de Marrakech**

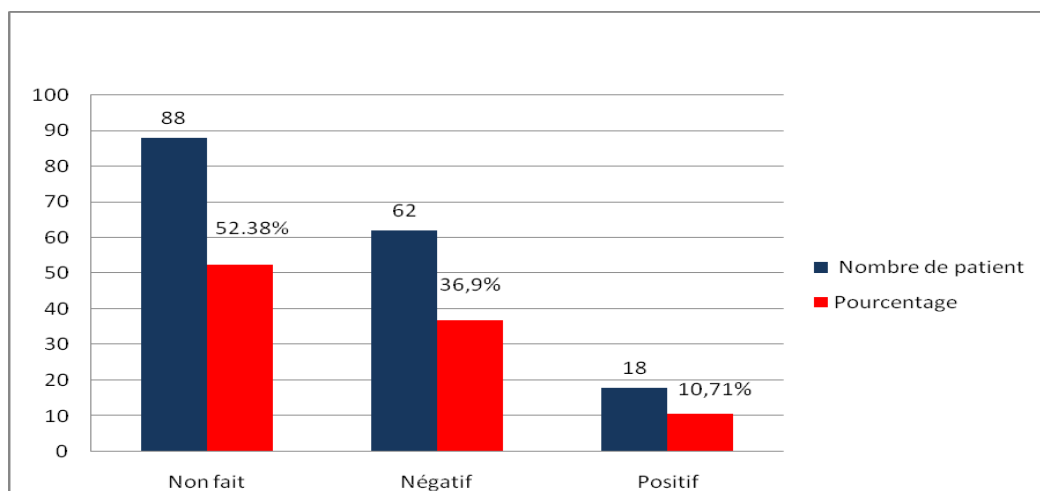


**Figure 9 : Aphtes génitaux - service de médecine interne de l'HMA de Marrakech**



**Figure 10 : pseudo-folliculite- service de médecine interne de l'HMA de Marrakech**

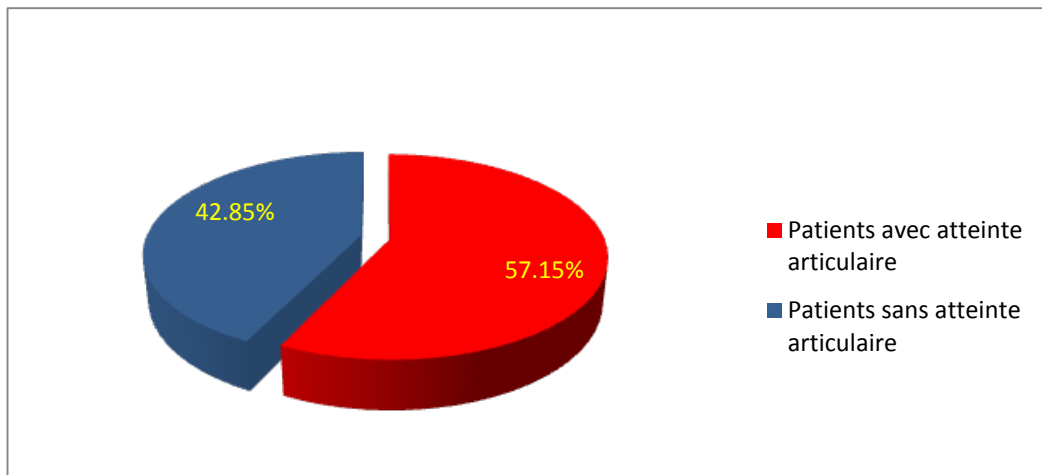
Le pathergie test était fait chez 80 patients soit 47.61%, il était positif chez 18 patients soit 10.71 % et négatif chez 62 patients soit 36.90%.



**Figure 11 : résultat du pathergie test**

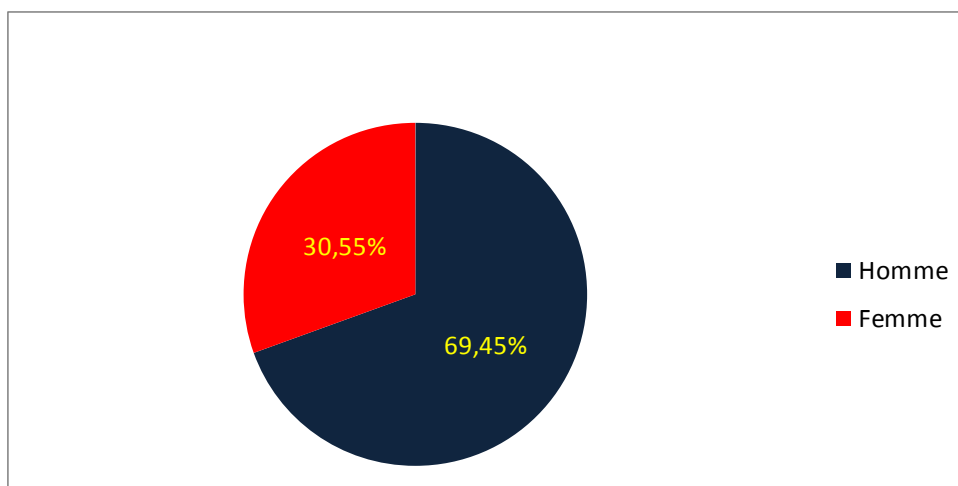
#### 4. Atteinte articulaire

Dans notre série l'atteinte articulaire est retrouvée chez 72 de nos patients soit 42.85%.



**Figure 12: Fréquence d'atteinte articulaire**

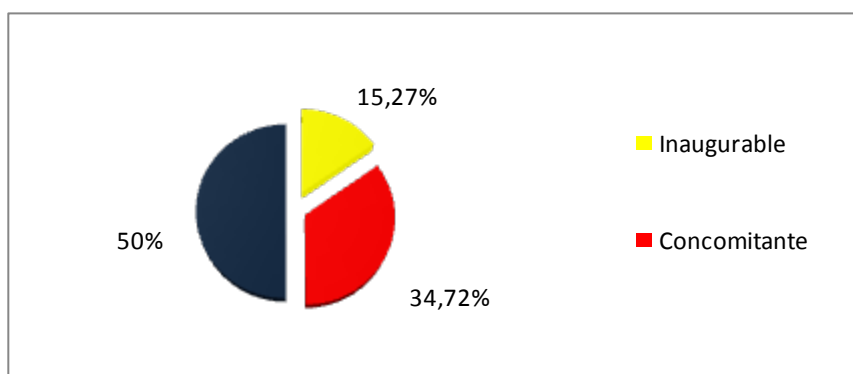
Nous avons noté une prédominance masculine (69.45%) avec 50 hommes et 22 femmes (30.55%) soit une sex-ratio H/F 2.27



**Figure 13 : Répartition des patients selon le sexe**

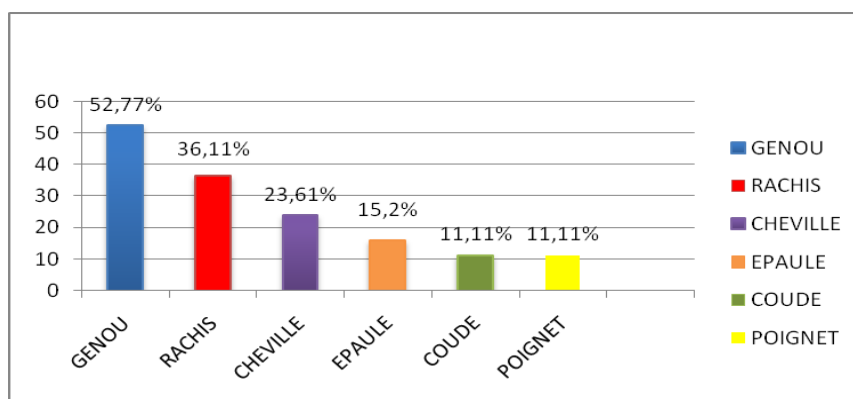
L'atteinte articulaire était inaugurale chez 11 patients soit 15.27 % des cas.

Elle étaient concomitantes d'une poussée cutanéomuqueuse ou d'une autre localisation chez 25 patients (34.72%) et étaient survenues après les autres manifestations systémiques de la maladie chez 36 patients (50%), avec un délai moyen de 4 ans et demi et des extrêmes allant de 1 mois à 12 ans.



**Figure 14 : Chronologie de l'installation de l'atteinte articulaire**

- Cette atteinte est dominée par l'arthralgie d'allure inflammatoire 73,9 %.
- Arthralgie de type inflammatoire est la manifestation la plus fréquente dans notre série.
- Les articulations les plus touchées sont essentiellement les genoux, les chevilles.



**Figure 15 : fréquence des articulations atteintes**

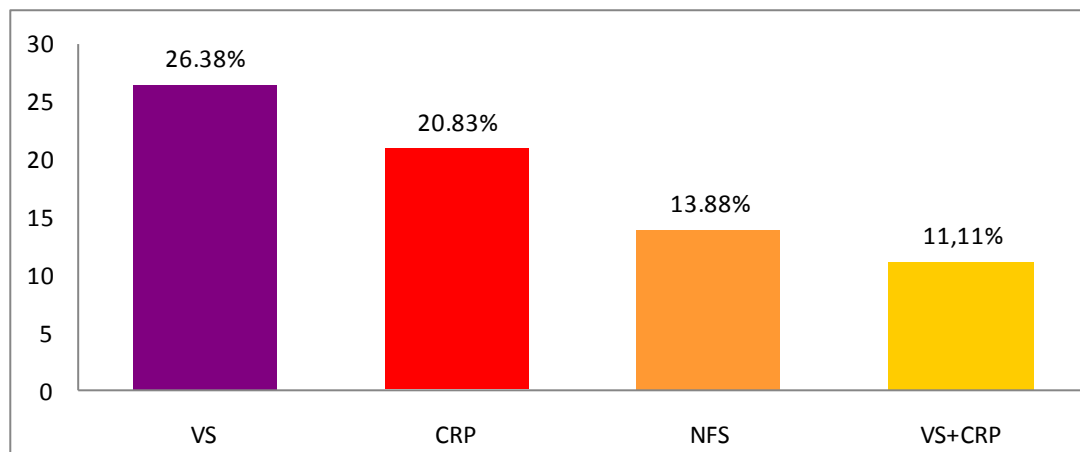
## La maladie de behçet : Expérience du service de médecine Interne de l'hôpital Militaire Avicenne Marrakech

---

- L'atteinte axiale se traduisait essentiellement par des rachialgies chez 26 patients, de caractère inflammatoire et siège surtout au niveau du rachis lombaire chez 16 patients soit 61.53%, rachis dorsal chez 6 patients soit 23.07% et le rachis cervical chez 4 patients soit 15.38%.

Parmi les 72 patients ayant une atteinte articulaire, la NFS avait montré une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles chez 10 patients soit (13.88%), la VS était accélérée chez 19 patients soit 26.38 %, la CRP était augmentée chez 15 patients soit 20.83%.

La VS et la CRP étaient à la fois augmentées chez 8 patients soit 11.11%



**Figure 16 : les anomalies biologiques chez les patients ayant une atteinte articulaire.**

### Autre observation :

- Une spondylarthrite ankylosante était constatée chez 5 patients (6.94%).
- Une synovite bilatérale du poignet était présente chez un seul patient (0.59%)
- Un kyste poplité et une ostéochondromatose étaient présents chez le même patient (0.59%).

5. L'atteinte oculaire :

a) Fréquence :

L'atteinte oculaire a été observée chez 36 patients parmi 168 malades, soit 21.42%.

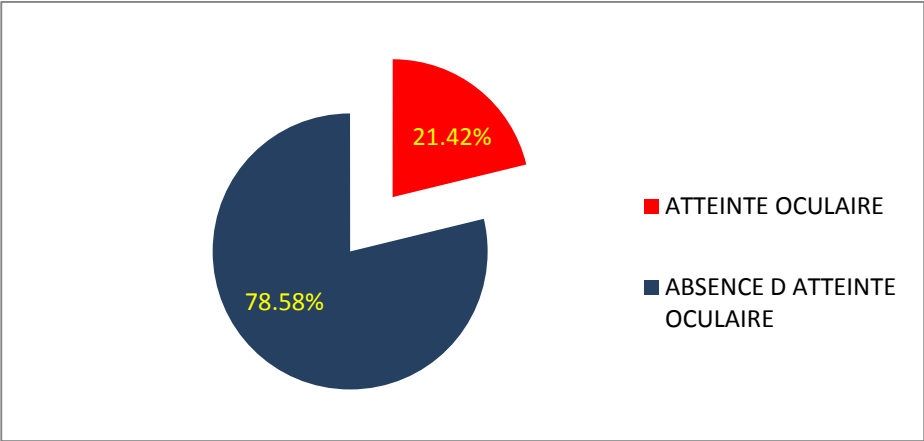


Figure 17 : fréquence de l'atteinte oculaire

b) La répartition selon le sexe chez les patients ayant une atteinte oculaire :

L'atteinte oculaire est retrouvée chez 15 femmes soit (41.66) et 21 hommes soit (58.33%). Sex-ratio H/F est de 1.4

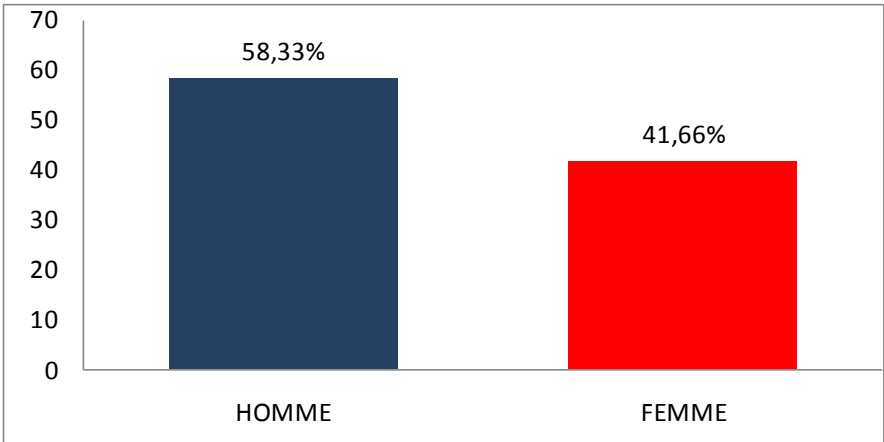
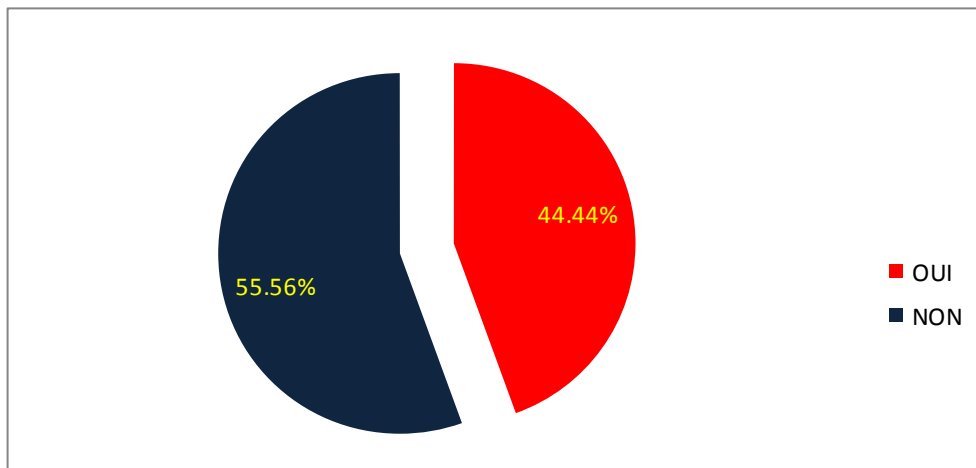


Figure 17 : Pourcentage de l'atteinte oculaire en fonction du sex

c) L'inauguralité :

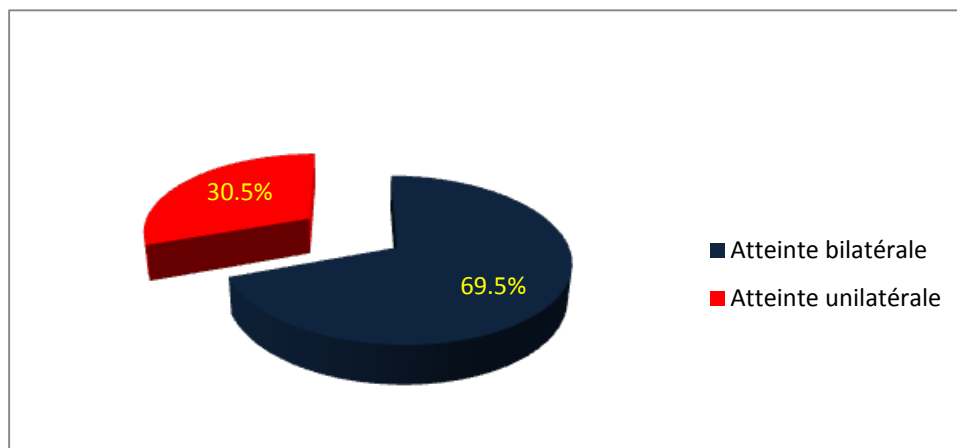
- La MB a été inaugurée chez 16 patients de cette série par une atteinte ophtalmique soit 44.44% des atteintes oculaires.



**Figure 18 : répartition des cas selon l'inauguralité de l'atteinte oculaire**

d) La bilatéralité

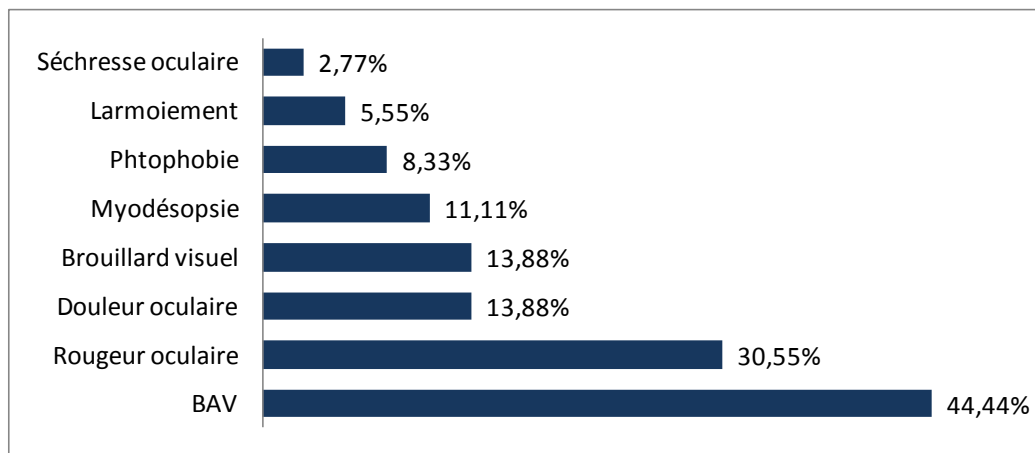
L'atteinte oculaire était bilatérale chez 25 patients 69.5% , et unilatérale chez 11 patients 30.5%



**GRAPHIQUE 16 : la latéralité de l'atteinte oculaire**

e) **Signes oculaires :**

Le motif de consultation principal est la baisse de l'acuité visuelle, rencontrée chez 16 patients (44.44%), suivie de la rougeur oculaire, qui est retrouvée chez 11 patients (30.55%), la douleur péri-oculaire et le brouillard visuel dans 05 cas (13.88%) et les myodésopsies chez 04 patients (11.11%), photophobie chez 3 patients (8.33%) , larmoiement chez 2 patient (5.55%)et la sécheresse oculaire a été décrite une seule fois(2.77%).



**Figure 19 : Répartition des patients en fonction des signes d'appel fonctionnels**

f) **les différentes manifestations oculaires :**

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

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

Manifestations oculaires	Le nombre de cas	Pourcentage %
UVEITE ANT	4	11.11
UVEITE INTERMEDIAIRE	2	5.55
UVEITE POSTERIEURE	9	25
UVEITE TOTALE	6	16.66
NEUROPATHIE OPTIQUE	3	8.33
TROU MACULAIRE	1	2.77
OEDEME MACULAIRE	5	13.88
HEMORRAGIE MACULAIRE	1	2.77
VASCULARITE RETINIENE	6	16.66

✓ L'uvéite était présente chez 21 patients soit 58.33% dont l'uvéite antérieure chez 4 patients, intermédiaire chez 2 patients, postérieure chez 9 patients et totale chez 6 patients.

✓ Une vascularite rétinienne a été noté chez 6 patients.

Une atteinte maculaire a été notée chez 7 patients soit 19.44%

✓ 3 cas de neuropathie optique chez 8.33%

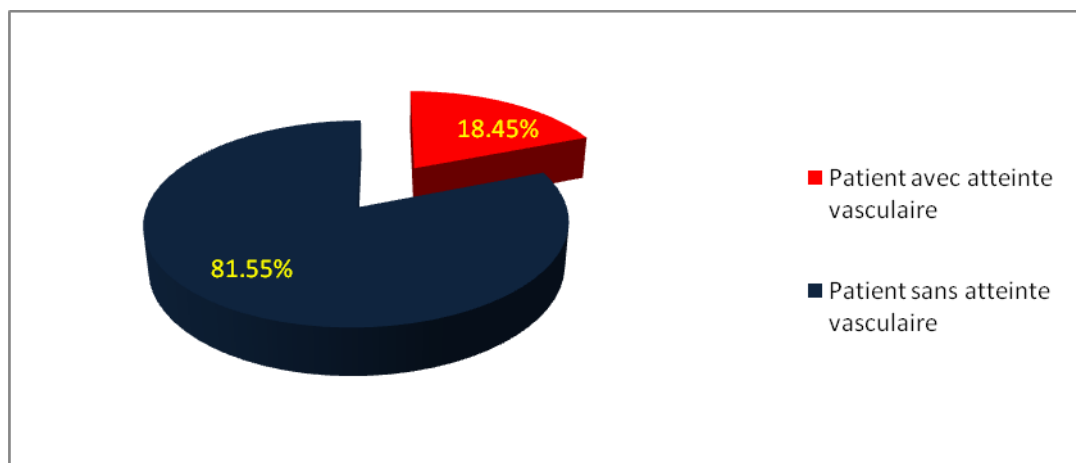
g) Aspect paraclinique de l'atteinte ophtalmologique :

**TABLEAU V : aspect paraclinique de l'atteinte ophtalmologique**

Examen paraclinique	Nombre de cas	Résultat
<u>L'angiographie à la fluorescéine</u>	16	<ul style="list-style-type: none"><li>• Normale dans 3 cas.</li><li>• Des foyers chorioretiniens dans 2 cas</li><li>• Des signes de vascularite dont 1 présentaient des signes d'occlusion artérielle</li><li>• Des hémorragies rétiniennes dans 3 cas</li><li>• Périphlébite dans 1 cas</li><li>• Un œdème maculaire dans 3 cas</li><li>• Un trou maculaire dans 3 cas</li><li>• Atrophie optique dans 1 cas</li><li>• Pâleur papillaire dans 1 cas.</li></ul>
<u>OCT</u>	8	<ul style="list-style-type: none"><li>• 3 cas d'œdème maculaire</li><li>• 3 cas de pseudo trou maculaire</li><li>• 2 cas normal</li></ul>
<u>Champ visuel</u>	1	Normal

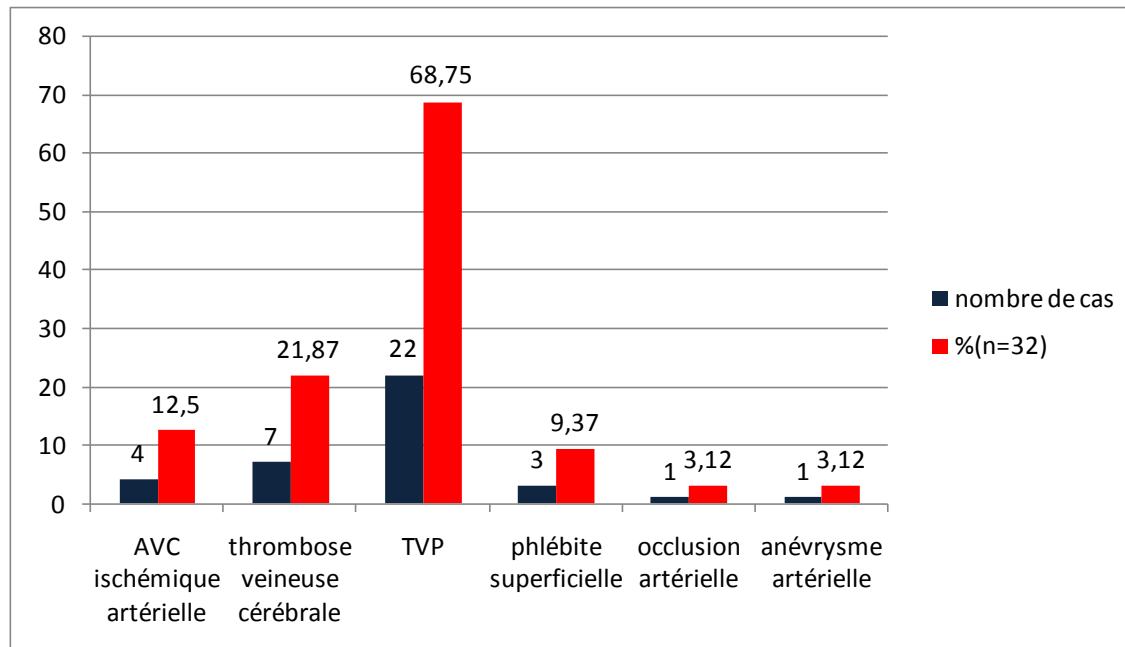
**6. L'atteinte vasculaire :**

L'atteinte vasculaire a été retrouvée chez 32 patients dans notre série, soit 19.04% de l'ensemble des patients ayant la MB



**Figure 20 : Fréquence de l'atteinte vasculaire**

- 5 femmes (15.62%) et 27 hommes (84.37%)
- L'atteinte veineuse était le mode de révélation de la MB chez 3 patients dans notre série
- 3 patients avaient présentés une phlébite superficielle soit 9.4%
- 22 patients (68.75%) avaient présentés une thrombose veineuse profonde dont le siège le plus fréquent est le membre inférieure ( 86.36%)
- La thrombose veineuse cérébrale était présente chez 7 patients soit 21.87%
- 1 cas d'occlusion artérielle de MS 3.12%
- Avc ischémique artérielle était présente chez 4 patients soit 12.5%
- Un patient de 23 ans a présenté **Le syndrome de Hughes Stovin fait d'anévrismes artérielles pulmonaires,un faux anévrisme de l'artère tibiale,un thrombus intracavitaire(oreillette gauche) et une thrombophlébite du membre inférieur droit.**



**Figure 21 : Répartition des patients selon le type d'atteinte vasculaire**

**TABLEAU VI : Siège des thromboses veineuses**

Siège des thromboses veineuses	Nombre de cas	Pourcentage %
Membre inférieur	19	86.36
Veine cave inférieure	2	9.09
Veine cave supérieure	2	9.09
Veines sus hépatiques	0	0

Voici une observation du patient qui a présenté **Le syndrome de Hughes Stovin**

**Observation :**

✚ **Identité :**

Il s'agit d'un patient âgé de 23 ans, célibataire, étudiant et mutualiste.

✚ **Motif d'hospitalisation :**

Bilan étiologique d'un anévrisme artériel

✚ **Antécédents :**

**Personnels :**

✓ **Médicaux :**

- Non connue diabétique ni hypertendue
- Non connue porteur d'une cardiopathie
- Non connue porteur d'une neuropathie
- Non connue porteur d'une endocrinopathie.
- Non connue porteur d'une maladie métabolique.
- Pas d'allergie connue.
- Pas de notion de prise médicamenteuse.

✓ **Chirurgicaux :**

- Patient opéré pour un faux anévrisme de l'artère tibiale postérieure gauche

**Familiaux :**

Pas de cas similaire dans la famille

✚ **Histoire de la maladie :**

Patient présente un faux anévrisme de l'artère tibial postérieure gauche, au décours d'un AVP qui remonte au Novembre 2016 , avec un traumatisme minime de la jambe gauche qui a été pris en charge chirurgicalement avec une bonne évolution et transféré au service de médecine interne pour bilan étiologique .

✚ **Examen clinique :**

- ❖ une Aphotose bipolaire
- ❖ Syndrome anémique

- ❖ L'examen ophtalmologique : Baisse de l'acuité visuelle
- ❖ Cyanose du pied gauche avec pouls pédieux homolatéral aboli
- ❖ Pathergy test positif

✚ Les examens complémentaires :

Nfs :

Hbg : 8.3 g/l      VGM:83.6      TCMH : 25.4      CCMH:30.3      HT:27.4%

GB: 5660      PLQ: 316000/ml

Fer sérique:4.2umol/l

Ferritine : 309mg/ml

CRP : 30.68

Cholesterol total :3.07 mmol

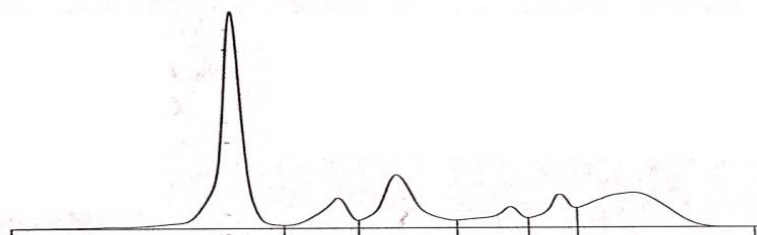
LDH :122

Albuminémie: 30.68 mg/l

Électrophorèse des protéines sérique: profile en faveur d'une inflammation chronique

HOPITAL MILITAIRE AVICENNE MARRAKECH  
SERVICE DE BIOCHIMIE-TOXICOLOGIE  
TEL 05-24-43-10-01 POSTE 122

**Electrophorèse des protéines sériques**  
Réalisé par technique capillaire sur MINICAP FLEX PIERCING - SEBIA



Nom	%		Normales %	g/L	Normales g/L
Albumine	40,9	<	55,8 - 66,1	30,3	35,5 - 47,6
Alpha 1	7,5	>>	2,9 - 4,9	5,6	2,1 - 4,0
Alpha 2	16,6	>	7,1 - 11,8	12,3	5,1 - 9,0
Beta 1	6,3	>	4,7 - 7,2	4,7	3,4 - 5,2
Beta 2	7,4	>	3,2 - 6,5	5,5	2,3 - 4,7
Gamma	21,3	>	11,1 - 18,8	15,8	7,0 - 14,0

Rapp. A/G : 0,69

P. T. : 74 g/L

**Figure 22 : Électrophorèse des protéines sérique**

AG HBS : Négatif

AC ANTI HBS : Positif

AC ANTI HBC : Positif

TPHA/VDRL : Négatif

AC ANTI VIH(1+2) : Négatif

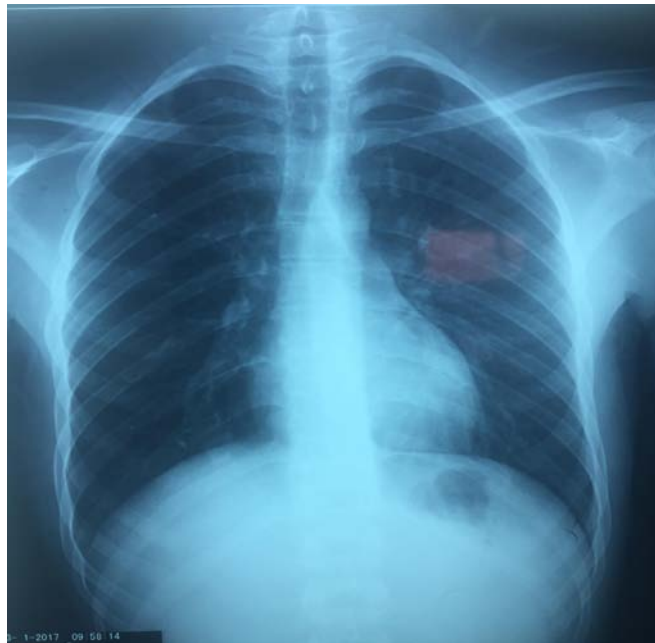
Angiographie rétinienne : vascularite rétinienne

Angiographie des membres inférieures : un faux anévrysme de l'artère tibial postérieure gauche



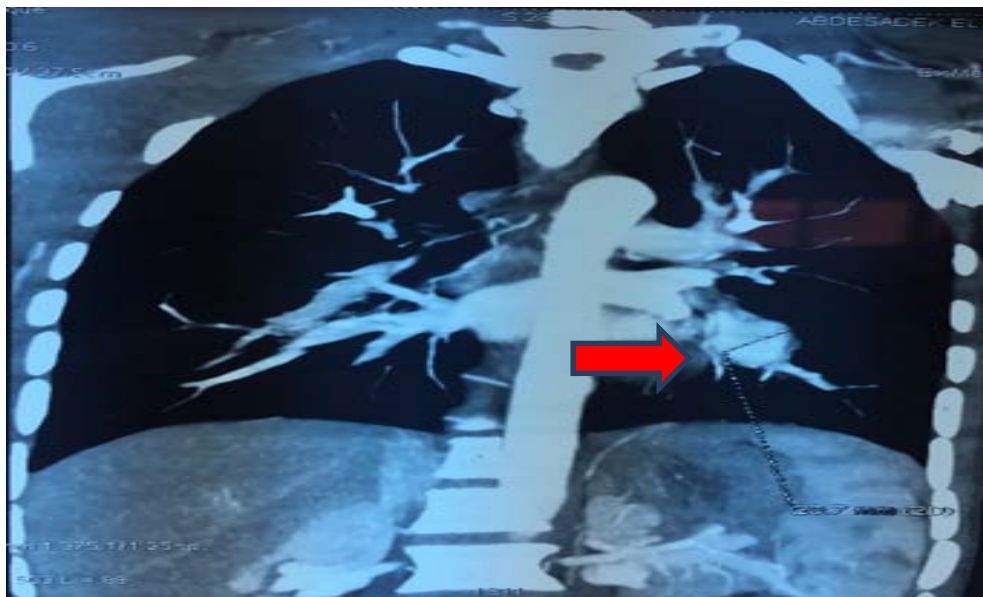
**Figure 23 :Angiographie du membre inférieure**

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

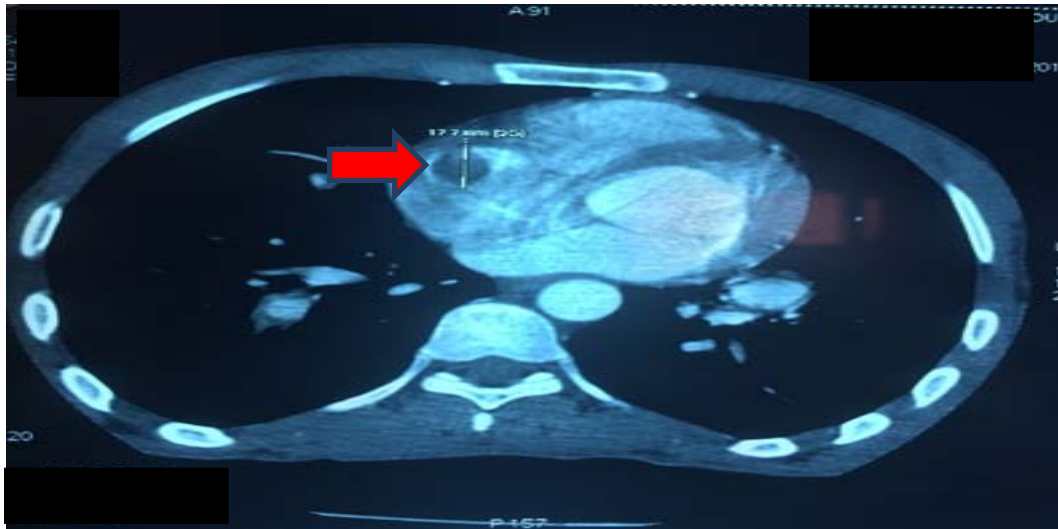


**Figure 24 :Radio thorax**

Angio TDM thoracique montre des anévrysmes des branches de divisions segmentaires des artères pulmonaires lobaires inférieurs droite et gauche et un thrombus de l'oreillette droite.



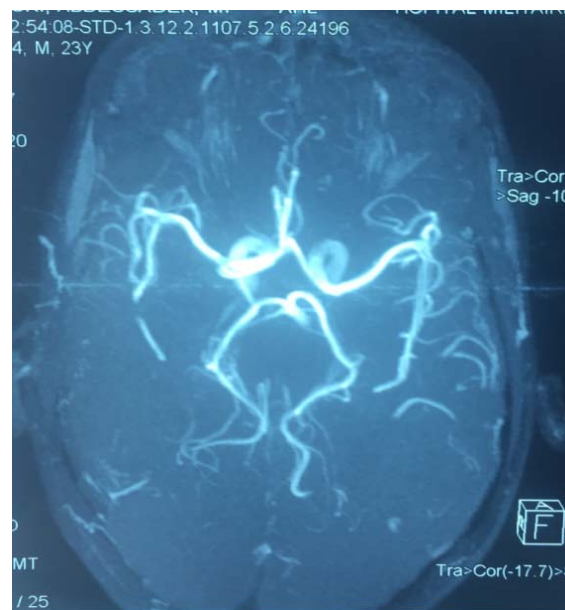
**Figure 25 : angioTDM montrant des anévrysmes des branches de divisions segmentaires des artères pulmonaires lobaires inférieurs droite et gauche**



**Figure 26 : angioTDM montrant un thrombus de l'oreillette droite.**

Echodoppler Aorte: normale

Angio IRM cérébrale : normale



**Figure 27 : angio IRM cérébrale**

**Au cours de l'hospitalisation:**

Le patient a présenté une grosse jambe aigue droite: diagnostic d'une thrombophlébite des 2/3 supérieurs de la cuisse étendue à l'iliaque droite.

**✚ CONCLUSION**

Patient de 23 ans sans antécédents particuliers, qui présente une maladie de Behçet avec Atteinte cutanéomuqueuse, ophtalmologique et cardiovasculaire:

Faite d'anévrismes artérielles pulmonaires, un faux anévrisme de l'artère tibiale opéré, un thrombus intracavitaire et une thrombophlébite du membre inférieur droit.

Cette association d'anévrismes des artères pulmonaires (AAP) et de thromboses veineuses systémiques définit une forme de la maladie de Behçet : Le syndrome de Hughes Stovin

**✚ Traitement :**

- Colchicine
- Bolus de Solumédrol 15mg/kg pdt 3 jours
- Relais per os à 1 mg/kg/j
- Endoxan 500mg/m<sup>2</sup> (6 bolus au total), protocole de vascularites nécrosantes.
- Traitement anticoagulant: innohep dose intermédiaire (0.5)
- Relais par Sintrom (INR= 2-3)
- Contention élastique
- Acide folique

**✚ Evolution :**

Après 4 bolus d'Endoxan, 2 mois et demi de traitement anticoagulants:

Le patient est asymptomatique

- ETT: régression du thrombus intracavitaire

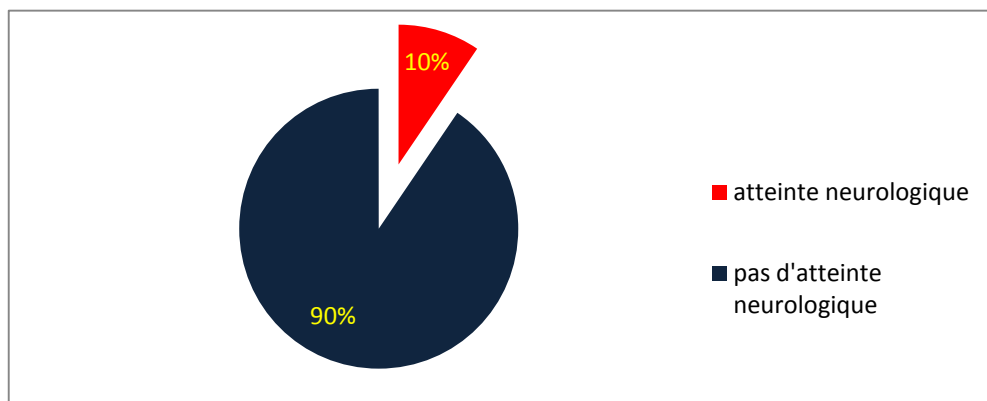
- Angioscanner et contrôle ophtalmologique à la fin des bolus d'Endoxan
- Hb passée à 12.8g/dl, CRP négative, charge virale HVB programmée

Patient a été perdu de vue.

## **7. L'atteinte neurologique**

L'atteinte neurologique était notée chez 16 patients soit 10% des cas.

11 Hommes, 5 Femmes, sex ratio H/F 2.2



**Figure 28 : Pourcentage des atteintes neurologiques**

Les manifestations cliniques se présentent comme suit :

- Un cas de céphalée, syndrome pyramidal sans déficit, hémiplégie, SYNDROME CEREBELLEUX et APHASIE chez qui la TDM a démontré un AVCI transitoire + une atrophie cortico corticale
- Un cas de céphalée, trouble sensitif, dysarthrie chez qui l'IRM cérébrale était normale
- 2 cas de trouble psychiatrique et céphalée non en rapport avec une corticothérapie chez qui l'IRM cérébrale était normale
- un cas de syndrome pyramidal sans déficit et dysarthrie avec une IRM normal

- Un cas de céphalée isolée chez qui l'IRM a objectivé un foyer d'hypersignaux punctiforme T2 et flair cortico sous-cortico rolandrique et péri-rolandrique droit ainsi que de la substance blanche sans retentissement sur la structure voisine ; foyer de dégénérescence vasculaire de la substance blanche avec probables foyer d'infarctissement corticaux rolandrique droit séquellaire dû probablement a des thromboses périphériques cortical dans le cadre de sa vascularite.
- Un deuxième cas de Céphalée isolée avec une thrombophlébite cérébrale chez qui la TDM montre une thrombose du sinus transverse sans lésion vasculaire cérébrale parenchymateuse associés à une atteinte de l'occulomoteur commun : diplopie binoculaire
- 9 patients avaient présenté des céphalées isolées et chez qui l'exploration radiologique était sans anomalie

**TABLEAU VII : Tableau récapitulatif des patients ayant une atteinte neurologique**

Cas	Sexe	Age	Clinique	Paraclinique
1	M	50	de céphalée, syndrome pyramidal sans deficit, hémiplégie, SYNDROME CEREBELLEUX et APHASIE	TDM a démontré un AVCI transitoire + une atrophie cortico corticale
1	M	32	céphalée, trouble sensitif, dysarthrie	IRM CEREBRALE : NORMALE
2	F	63 18	2 cas de trouble psychiatrique et céphalée	IRM CEREBRALE : NORMALE
1	M	27	un cas de syndrome pyramidal sans deficit et dysarthrie	IRM CEREBRALE : NORMALE
2	M	47 17	céphalée isolée	1 er cas :L'IRM a objectivé un foyer d'hypersignaux punctiforme T2 et flair cortico sous-cortico rolandrique et peri-rolandrique droit ainsi que de la substance blanche sans retentissement sur la structure voisine ; foyer de dégénérescence vasculaire de la substance blanche avec probables foyer d'infarcissement corticaux rolandrique droit séquellaire dû probablement a des thromboses périphériques cortical dans le cadre de sa vascularite LCR : normal 2 ème cas : la tdm montre une thrombose du sinus transverse sans lésion vasculaire cérébrale parenchymateuse associés à une atteinte de l oculomoteur commun : dipopie binoculaire LCR :normal
9	6H 3F	48 47 45 27 25 32 20 31 19	céphalée isolée	Normal

## 8. Les autres atteintes

Aucun cas d'atteinte digestive ni d'atteinte rénale ni cardio-pulmonaire n'a été trouvé dans notre série.

## III. Les données biologiques :

### 1. NFS

Dans notre série, la numération formule sanguine a montré une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles chez 35 patients soit [20.83%].

10 cas d'anémie hypochrome microcytaire, 3 cas avaient une anémie inflammatoire et un cas avait une thalassémie mineur.

La NFS était normale dans 133 cas soit [79.17%].

### 2. VS :

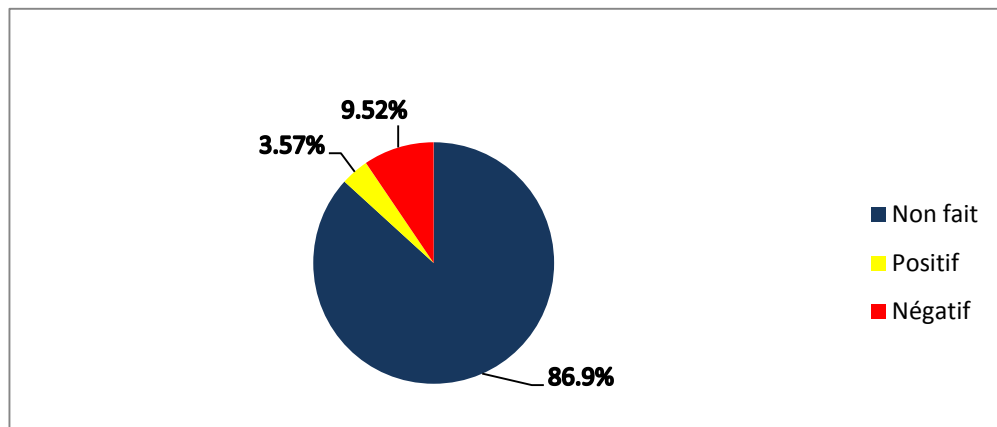
La VS était accélérée chez 27 malades (16.07%), normale chez 91 (54.16) et non faite chez 50 malades (29.76%).

### 3. CRP :

La CRP était élevée chez 23 malades (13.7%) et normale dans 145 cas (86.30%).

### 4. Typage HLA

HLA B51 a été fait chez 22 patients soit 13.09% , il était positif chez 6 patients soit 3.57% et négatif chez 16 patients soit 9.52%



**Figure 29 : résultat du typage HLA**

#### **5. Etude du LCR :**

Le LCR a été réalisé chez 6 patients, il était normal dans tous les cas.

#### **6. PONCTION ARTICULAIRE :**

La ponction articulaire a été réalisée chez un patient et chez qui on trouve un liquide trouble .

leucocyte : 1100, hématies : 500, culture : stérile

### **IV. TRAITEMENT**

- Le traitement dépendait du type de l'atteinte et de sa sévérité.
- Plusieurs protocoles ont été instauré pour traiter les diverses manifestations de la maladie de Behçet.
- La colchicine a été administrée chez 155 les patients soit 92.26 % , pour couvrir essentiellement les manifestations cutané-muqueuses et articulaires.
- 18 patients ont reçu un bolus de Méthylprednisolone en IV pendant 3 jours de suite à raison de 15mg/kg/j dont 14 patients ayant une atteinte ophtalmologique, 4 ayant une atteinte vasculaire et neurologique associées relayés par la Corticothérapie orale
- La corticothérapie orale a été administrée à raison de 1mg/Kg/jr chez 68 patients

**Tableau IX : la prise de la corticothérapie dans notre série**

Corticothérapie	Nombre de patient	Pourcentage%
Méthylprednisolone	18	10.71
Prednisone orale	68	40.47

- L'association de la corticothérapie aux immunosuppresseurs était chez 40 patients.
- Les antalgiques à base des AINS et du paracétamol ont été administrés chez 65 patients ayant une atteinte articulaire, soit 38.7 % de patients.
- Le recours à l'anticoagulation à base d'héparine à dose curative relayée par les antivitamines K (AVK) a eu lieu chez 32 patients présentant une atteinte vasculaire, après évaluation du risque hémorragique et vérification d'éventuelles lésions anévrysmales artérielles
- L'administration des immunosuppresseurs a été préconisée chez 40 patients.

**Tableau X : La prise des immunosuppresseurs dans notre série**

Immunosuppresseur	Nombre de cas	Pourcentage %
Cyclophosphamide	15	8.92
Azathioprine	24	14.28
Methotrexate	1	0.59

- Après échec de l'association corticoïdes et immunosuppresseurs, 1 patient a été traité par infliximab et 4 sous adalimumab pour atteinte oculaire avec une amélioration

**Tableau XI : la prise de la biothérapie dans notre série:**

Biothérapie:	Nombre de patients	Pourcentage (%)
Adalimumab	4	2.38
Infliximab	1	0.59

- D'autres traitements adjuvants ont été associés : traitements des lésions cutanéomuqueuses , veinotropes, vitamine D ,le potassium, bas de contentions, antibiotiques ou autres en fonction des situations cliniques.
- Tous les patients qui ont été candidats à un traitement Immunosuppresseur ou à la Biothérapie ont bénéficié d'un bilan Près-Bolus complet

## **V. EVOLUTION ET COMPLICATION DE LA MALADIE DE BEHÇET**

L'évolution a été favorable pour la majorité des patients (67.26%).

L'évolution par poussées a été l'apanage des manifestations cutanéomuqueuses et articulaires.(12.50%)

84.37% des atteintes vasculaires ont bien évolué sous traitement.

3 cas de récurrence des thromboses ont été noté au même territoire veineux et apparition de nouvelles localisations thrombotiques chez 1 patient et une thrombophlébite des 2 membre inférieure compliqué de maladie post phlébitique avec ulcère de la jambe trainant chez 1 patient.

Le cas du syndrome de Hughes Stovin a présenté une régression du thrombus intracavitaire après traitement après il est perdu de vue.

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

Les complications oculaires dans notre série sont : la cataracte dans 6 cas,SYNECHIE IRIDO CRISTALLIENNE dans 5 cas,la cécité a été notée dans 3 cas et le glaucome dans 1 cas décollement rétinien chez 1 patient.

23 patients étaient perdus de vue (13.69%)

Aucun décès n'a été signalé dans notre série.

  
**DISCUSSION**  


**Etude théorique et les données de la littératures :**

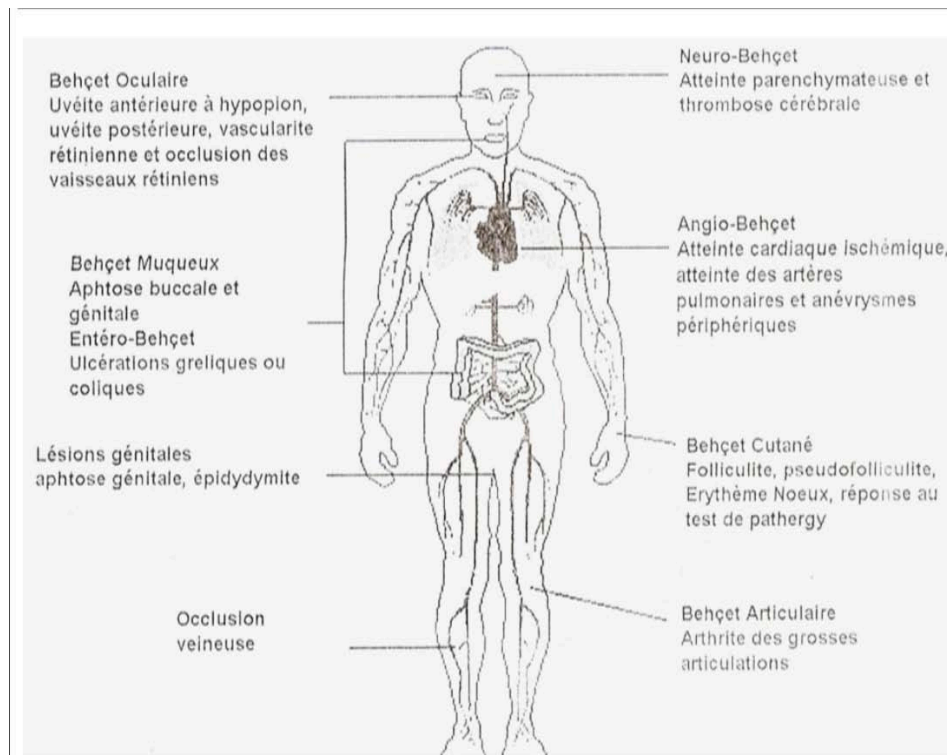
**Introduction :**

La maladie de Behçet (MB) est une maladie inflammatoire chronique d'étiologie indéterminée, évoluant par poussées, touchant surtout l'adulte jeune.

C'est une maladie relativement rare, ubiquitaire mais qui touche avec prédilection les populations de l'Asie centrale et de l'Est et du pourtour méditerranéen.

Cliniquement elle est caractérisée par une aphtose buccale ou le plus souvent buccogénitale associée à des manifestations systémiques dont les plus fréquentes sont cutanées, oculaires, articulaires et les plus graves sont neurologiques, cardio -vasculaires et digestives.

Son diagnostic est clinique et repose sur des critères internationaux.



**Figure 30 : L'ensemble des atteintes au cours de la maladie de Behçet**

## **I. HISTORIQUE :**

La maladie de Behçet est connue depuis l'antiquité où elle a été décrite par Hippocrate dans le chapitre 7 du livre 3 de l'épidémion.

- *En 1920*, Gilbert a décrit l'ophtalmie lente.
- *En 1923*, Lipshutz a décrit l'ulcère aigu de la vulve.
- *En 1924*, Shigeta a décrit la première observation japonaise.
- *En 1931*, Adamantiades a décrit un cas d'iritis à hypopion accompagné d'ulcérations bucco-génitales, d'une phlébite et d'une hydarthrose bilatérale des genoux.
- *En 1937*, Hulusi Behçet, dermatologue turc, acquiert la certitude de l'individualité clinique de cette affection, en insistant sur les trois manifestations les plus fréquentes celles qui réalisent la triade de Behçet : aftose buccale, aftose génitale et uvéite.

## La maladie de behçet : Expérience du service de médecine Interne de l'hôpital Militaire Avicenne Marrakech

---

- *En 1941* puis en 1955, A.Touraine intégra la MB dans le cadre nosologique général de la grande aphotose avec des manifestations systémiques.
- *En 1969*, Zini rapporte sous forme d'une thèse, la première série marocaine de patients atteints de MB.

Depuis, de nombreux travaux dans le monde entier ont complété la description clinique et étudié la base immunogénétique de la maladie [2].

- En 1973, Ohno et coll. décrivent pour la première fois l'association entre la MB et le gène HLA B5 . [3].
- 1977 à Istanbul : a eu lieu le 2ème symposium qui étudie les manifestations articulaires et les antigènes d'histocompatibilité type I.
- 1985 à Tokyo : l'étude portait sur l'apport de l'immunité cellulaire et humorale en matière d'étiopathogénie de la maladie. 1986 à Londres : la recherche s'est focalisée sur le rôle étiopathogénique des antigènes HLA type II et de quelques virus [4,5].
- 1988 à Istanbul : une mise au point a été faite sur les manifestations veineuses et artérielles de la maladie [5,6].
- 1990 à Paris : élaboration des critères diagnostiques de l' «International Study Group for Behçet's disease» [5,7].
- 1993: a eu lieu la 6ème conférence internationale pour étudier les aspects pédiatriques de la MB.
- Au cours de cette conférence, les critères de Davatchi et al ainsi que les nouveautés thérapeutiques dont l'interféron ont été avancés [5,8].
- 1997: 7ème congrès international de la maladie, où les recherches étaient focalisées sur l'atteinte articulaire et spécifiquement la MB et les spondylarthropathies.
- 1998: a eu lieu le 8ème congrès international de la maladie où Silman a soulevé l'intérêt des critères diagnostiques pour les études et essais cliniques. Les recherches ont surtout porté sur l'immunopathogénie de la maladie.

- Mai 2000 à Séoul: 9ème conférence internationale de la MB. Zouboulis a mis l'accent sur l'étiopathogénie et le rôle des chémokines surtout l'IL8 [5,9,10].
- 2006 à Lisbonne : élaboration de "the International Criteria for Behçet's Disease" [5].
- Les recommandations de l'EULAR (European League Against Rheumatism) ont été présentées lors de la 13ème conférence internationale sur la MB qui a eu lieu en Mai 2008 en Autriche. [7]

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



**Figure 31 :Pr Hulusi Behçet**

## II. ÉPIDEMIOLOGIE :

La maladie de Behcet

### 1. La répartition géographique :

La maladie de la route de la soie La répartition géographique de la MB est très particulière. La majorité des cas est rapportée dans les pays méditerranéens, le Proche-Orient (Liban, Syrie, Israël, Jordanie), le Moyen Orient (Irak, Iran, Arabie Saoudite), et l'Extrême-Orient (Corée, Chine, Japon). Les pays méditerranéens intéressés par la MB sont le Maroc, l'Algérie, la Tunisie, la Turquie, la Grèce, un peu moins l'Espagne et l'Italie. En Israël, la majorité des cas sont rapportés chez les arabes et les juifs sépharades. Il est à noter que dans la communauté japonaise vivant aux États-Unis, aucun cas de MB n'a été recensé après enquête. La répartition de la maladie dans le monde retrace l'itinéraire de la soie, ce qui a valu à la MB le nom de « maladie de la route de la soie » par Ohno (1986). [11]

### 2. La prévalence :

La prévalence de la MB est de 19,6 à 420 par 100000 habitants en Turquie. [12 ,13]

Au Japon, la MB semble toujours en augmentation où 18 000 cas sont recensés avec une prévalence de 30,5/100 000 (14), ce qui en a fait un problème de santé publique, du fait de la cécité qu'elle entraîne (15, 16).

En Arabie saoudite, 20 cas pour 100 000 habitants sont rapportés (15, 17). En Iran par contre, l'incidence diminuerait avec une plus grande fréquence des formes bénignes, peut-être du fait d'un diagnostic plus précoce (26), avec une prévalence de 16.7 cas pour 100 000 habitants (17).

En chine 14 cas pour 100000 habitants sont rapportés (18, 17). Elle est de 0.1 à 7.5 par 100000 habitants en Europe et aux Etats unis [18].

## La maladie de behçet : Expérience du service de médecine Interne de l'hôpital Militaire Avicenne Marrakech

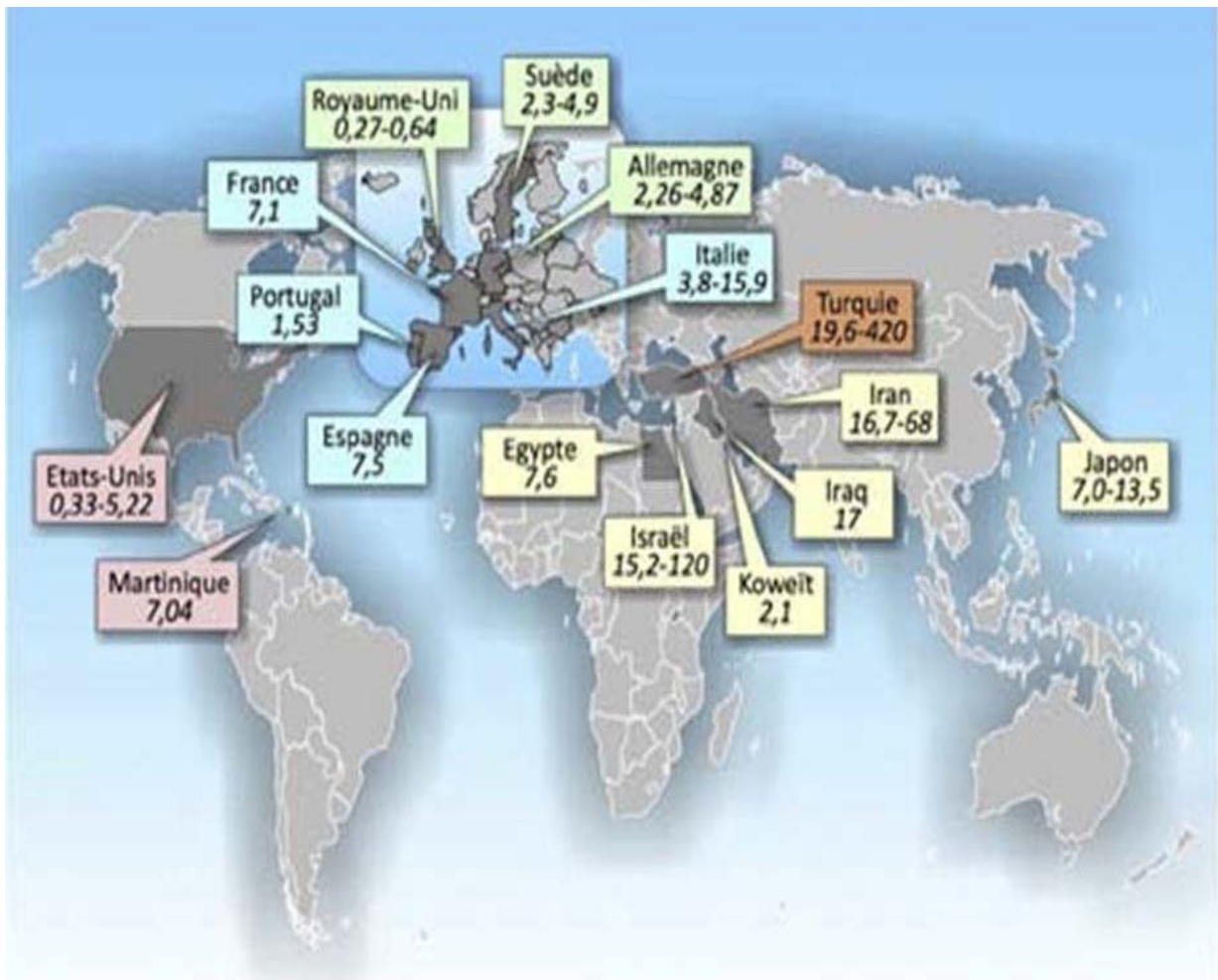
---

Au Maghreb, elle est de 110 par 100000 habitants en Tunisie(15) et elle est fréquente au Maroc ; plus de 900 cas entre 1977 et 2002 [19,20,21].

Les formes familiales sont plus fréquentes chez les coréens (15,4%) que les chinois et les japonais (2,2-2,6%). Elles sont également plus fréquentes chez les patients d'origine arabe, israélienne ou turque (18,2%) que les patients d'origine européenne (4,5%)[18]. En Tunisie, les données sont hétérogènes ; puisque cette fréquence est de 7,7% dans la série de Hamzaoui ; 2% dans celle de Hamza et de 11,9% dans celle de Makni[22].

L'environnement semble jouer un rôle important dans son déclenchement: les populations immigrées issues des pays où la maladie est fréquente ne sont pas touchées aussi fortement que dans leur pays d'origine.

À Berlin, sa prévalence chez les populations d'origine turque n'est que de 21 cas pour 100.000, bien en dessous des chiffres relevés en Turquie. La même observation a pu être faite chez les Japonais installés à Hawaï. Les données épidémiologiques montrent également que sa fréquence, très élevée au Japon en 1945 qui connaissait alors de mauvaises conditions d'hygiène et une grande pauvreté, a brutalement chuté dès que les conditions de vie se sont améliorées.(23)



**Figure 32 : répartition de la prévalence de la maladie de Behçet dans le monde. Les chiffres représentent des taux de prévalence pour 100 000 habitants et sont issus de 30 estimations publiées dans la littérature entre 1974 et 2013. (24)**

### **3. Incidence :**

L'incidence de la maladie de Behçet est compliquée à étudier car le début de l'affection est difficile à situer. Le délai diagnostique de la maladie est long et peut entraîner des imprécisions dans les mesures d'incidence. (25) Les rares études concernant l'incidence annuelle de la maladie de Behçet ont abouti à des résultats proches compris entre 0,20 et 0,80/100 000 habitants. (25)(26) (27) (28) (29)

### **4. L'âge et le sexe :**

La MB touche plus d'hommes que de femmes autour du bassin méditerranéen, mais le contraire s'observe en Asie de l'Est.(23)

La prédominance masculine semble stable au fil des années en Tunisie et au Maroc contrairement au Japon et à la Turquie, où le sex-ratio est entrain de baisser avec une tendance à l'égalisation des sexes ces 20 dernières années (19)

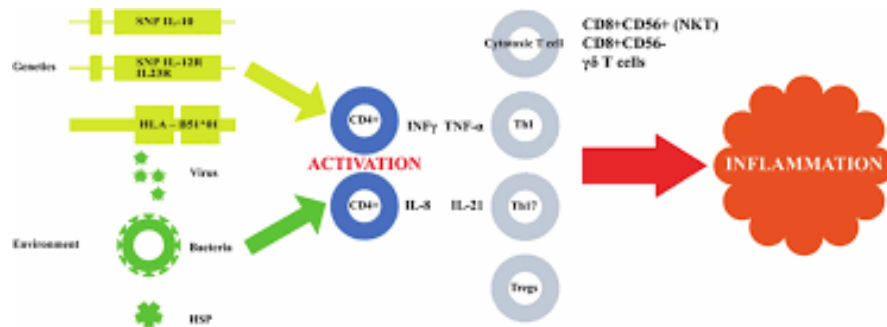
En effet, quelle que soit la population étudiée, la MB s'installe généralement à la troisième décennie de la vie. Un âge moyen de début de 31,7 ans est rapporté dans les séries de l'Asie de l'Est, de 26,5 ans dans les pays arabes et de 25,6 ans en Turquie [18]. En Israël, la MB semble survenir plus précocement avec une moyenne d'âge de début de 19,9 ans [30]

Le syndrome s'est très rarement développé avant la puberté ou après 50 ans. (31)

La fréquence des formes juvéniles varie de 7% à 44% selon les séries ; d'ailleurs le diagnostic de Behçet juvénile est porté lorsqu'au moins deux critères majeurs de diagnostic sont apparus avant l'âge de 16 ans [32].

### III. Physiopathologie de la maladie de Behçet :

La cause exacte de la maladie de Behçet est inconnue. Il semblerait qu'une combinaison de facteurs génétiques et environnementaux joue un rôle important dans le déclenchement de la maladie. S'ensuivraient alors des anomalies de la réponse inflammatoire et un dysfonctionnement du système immunitaire que l'organisme n'arriverait pas à réguler. (33)



**Figure 33 : Schéma résumant la pathogénicité lors de la maladie de Behçet. (34)**

Des facteurs environnementaux pourraient déclencher une activation des lymphocytes CD4+ chez des personnes prédisposées génétiquement. De cette activation, découlerait une sécrétion de cytokines. Celles-ci stimuleraient alors d'autres cellules de l'immunité et s'ensuivrait une cascade inflammatoire non contrôlée par l'organisme (20). Récemment, plusieurs études d'association pangénomique (GWAS en anglais, pour « Genome-Wide Association Studies ») ont été menées. Elles ont permis de faire un lien entre des loci et la maladie de Behçet. (35) (36) (37)

#### 1. Prédisposition génétique :

Plusieurs faits permettent de penser que la maladie de Behçet aurait une étiologie d'origine génétique. D'une part, le fait que la prévalence de la maladie de Behçet chez les migrants turcs résidants en Allemagne soit plus importante que chez les allemands ayant des ancêtres allemands (0,30 pour 100 000) permet de penser qu'il existe une susceptibilité génétique. (38) De plus, un antécédent familial (essentiellement mère et fratrie) serait présent dans 2 à 10% des personnes ayant déclarées la maladie de Behçet. (39)

Cet antécédent familial serait davantage présent dans certaines régions (Turquie, Corée) plutôt que d'autres (Chine, Japon) et serait d'autant plus important chez les enfants que chez les adultes. (40) (41) Le facteur génétique de la maladie de Behçet semble fortement incriminé chez l'enfant car dans 9 à 30% des cas, il existerait une personne de la famille ayant présenté cette maladie. (47)

**a) Gènes HLA (Human Leukocyte Antigen) :**

Le système HLA, présent sur le chromosome 6, code pour des molécules qui assurent la fonction de présentation de l'antigène et l'histocompatibilité. La région du CMH de classe I (complexe majeur d'histocompatibilité) comprend les gènes HLA-A, HLA-B et HLA-C. (47) (48) HLA-B51 est le principal allèle incriminé dans la pathogénicité de la maladie de Behçet. (48) (50) Il augmenterait le risque de développer la maladie d'un facteur 5 à 6. Il n'y a cependant pas d'association faite entre la présence de cet allèle et la sévérité de la maladie. (51) (52)

Une étude publiée en 2009 a montré que le risque relatif de développer la maladie de Behçet pour les porteurs de HLA-B51 serait de 5,78%. (51) HLA-B51 aurait un rôle dans l'hyperactivité des polynucléaires neutrophiles. (53)

Il existe d'autres allèles du HLA pouvant avoir un lien avec la maladie de Behçet. Selon Ombrello et al., le fait de porter les allèles HLA-B51,-B27,-B57,-A26 pourrait être un facteur de risque de développer la maladie de Behçet tandis que le fait de porter HLA-B49 et A03 serait un facteur protecteur. (46)

Certaines études ont essayé de mettre en évidence un lien entre des manifestations cliniques de la maladie de Behçet et la présence d'allèles du CMH I. Par exemple, Kang et al. ont montré une association entre l'expression du HLA-A26 et la probabilité de développer une uvéite postérieure. (54)

**b) Gène codant pour l'IL-6 :**

Il y aurait une association entre le polymorphisme du gène codant pour l'IL-6 et la maladie de Behçet. (55)

**c) Gène codant pour l'IL-10 :**

Le locus IL10 présent sur le chromosome 1 encode l'interleukine -10 (IL-10). (18) Les IL-10 seraient moins présentes dans le sérum de personnes témoins que dans le sérum des patients atteints de la maladie de Behçet. Cela pourrait être dû à un polymorphisme du locus. (56) Cette baisse de production d'IL-10 pourrait avoir un rôle dans la dysrégulation de l'immunité au cours de la maladie de Behçet. (56) (42)

**d) Gène codant pour l'IL-23R/IL-12RB2 :**

La partie du gène correspondant à IL23R est à l'origine d'une partie du récepteur de l'interleukine -23 (IL-23R) exprimé à la surface membranaire des lymphocytes Th17 et des macrophages. L'IL-23 est une cytokine pro-inflammatoire. Elle induit le développement des lymphocytes Th17 et stimule la sécrétion des IL-1, IL-6, IL-17 et du TNF. On rappelle que les lymphocytes Th17 sont connus pour avoir un rôle dans le processus inflammatoire joué par les neutrophiles ainsi que dans les maladies auto-immunes via la production d'interleukine 17. (40) (42)

La partie du gène correspondant à IL12RB2 encode la partie  $\beta$ 2 du récepteur de l'interleukine -12 (IL12RB2). Ce récepteur a pour ligand l'interleukine 12, qui joue un rôle dans la réponse des lymphocytes Th1, dans la cytotoxicité des lymphocytes T et des NK, dans la production de IFN $\gamma$  par les LT et les NK. (40)

**e) Gène codant pour IL-18 :**

Une association significative entre le SNP 607 du gène codant pour l'IL-18 et la prédisposition pour la maladie de Behçet a été montrée. (57)

**f) Gène codant pour la cytokine TNF- $\alpha$  :**

Récemment, des études génétiques essayent de mettre en association une partie du gène codant pour le TNF- $\alpha$  et la maladie de Behçet. (56) (58) Les résultats sont contradictoires. (59)

**g) Gène codant pour STAT4 :**

La protéine STAT4 (Transducteur de signal et activateur de transcription 4) est activée par des cytokines pro inflammatoires telles que IL-12 et IL-23, et est impliquée dans la différenciation de lymphocytes T naïfs en lymphocytes Th1 et Th17. Le fait de posséder un allèle à risque de développer la maladie de Behçet pourrait contribuer à une différenciation excessive des lymphocytes T naïfs en lymphocytes Th17 et par la suite, à une surproduction de IL-17. (40)

**h) Gène MEFV :**

Une association entre la présence du gène MEFV (lié à la fièvre méditerranéenne familiale) et la maladie de Behçet a été proposée. (60)

**i) Gènes TNFAIP3, KLRC4, ERAP1, FUT2, IL12A :**

Le polymorphisme des gènes TNFAIP3, KLRC4, ERAP1, FUT2, IL12A pourrait avoir un rôle dans la pathogénicité de la maladie de Behçet : l'expression d'allèles à risque augmenterait la susceptibilité de développer cette maladie. (40)

**j) Gènes codant pour ICAM, le récepteur TLR, MMP-2 et MMP-9, les protéines du stress oxydatif, CCR1 et CCR3 :**

Plusieurs études ont étudié les gènes codant pour l'ICAM, le récepteur TLR, les MMP-2 et MMP-9, les protéines du stress oxydatif et les CCR1 et CCR3. Elles aboutissent à des résultats contradictoires. (56)

**k) Gènes MICA :**

Certains allèles de MICA tels que MICA-A6 et MICA A-9 semblent être associés à une augmentation du risque de développer une maladie de Behçet. Mais ceci serait la conséquence d'un déséquilibre de liaison entre les MICA-A6 et MICA-A9 et l'HLA-B 51.(56)

**2. Les facteurs environnementaux :**

**a) Les infections virales :**

Plusieurs facteurs viraux ont été étudiés. Le virus de l'herpès semble être le virus le plus fréquemment incriminé. (56)

❖ **Human Herpes virus (HHV-1 et HHV-2)**

Il existe différentes études mettant en relation le virus HHV avec la maladie de Behçet. (56) Deux études cas-témoin ont trouvé davantage de séquences génomiques du virus herpès simplex dans les leucocytes circulant chez les patients atteints de la maladie de Behçet que chez les patients sains. (57) (52)

Une autre étude a montré que le fait d'administrer des antiviraux contre le HHV-1 n'empêcherait pas l'apparition de la maladie et ne réduirait pas les lésions provoquées par celle-ci. (53) On peut donc se demander si ce virus déclenche réellement un processus à l'origine de la maladie de Behçet. (56)

❖ **Varicella zoster virus (HHV-3)**

Le fait d'administrer des antiviraux contre le virus varicelle zona n'empêcherait pas l'apparition de la maladie et ne réduirait pas les lésions provoquées par celle-ci. (53) On peut donc se demander si ce virus déclenche réellement un processus à l'origine de la maladie de Behçet. (56)

❖ **Epstein-Barr virus**

Du génome du virus Epstein-Barr a été trouvé par PCR dans des biopsies d'aphtose buccale chez des patients atteints de la maladie de Behçet. (61)

❖ **Erythrovirus B19**

Il se pourrait qu'il y ait une association de la maladie de Behçet avec ce virus. (62)

❖ **Virus des hépatites A, B, C, E**

Il n'y aurait pas de lien entre la maladie de Behçet et ces virus. Une étude montrerait même une association négative avec le virus de l'hépatite B. (63) Le fait d'administrer des antiviraux contre les virus de l'hépatite B et C n'empêcherait pas l'apparition de la maladie et ne réduirait pas les lésions provoquées par celle-ci. (53) On peut donc se demander si ce virus déclenche réellement un processus à l'origine de la maladie de Behçet. (56)

❖ **Cytomégalovirus**

Ce virus a déjà été proposé comme facteur étiologique de la maladie de Behçet. (56)

b) **Les infections bactériennes :**

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

Le Streptococcus Sanguis est la bactérie ayant été le plus souvent incriminée dans la maladie de Behçet. (56)

❖ **Streptococcus Sanguis :**

Selon une étude de 1990, cette bactérie serait présente dans la cavité buccale dans une proportion significativement plus élevée chez les personnes atteintes de la maladie de Behçet que chez des sujets sains. Le sérotype de cette bactérie ne serait pas le même que celui des sujets témoins. (64)

Cette bactérie exprime la HSP (protéine de chocs thermiques) 65, qui est similaire à 60% à la HSP 60 exprimée par l'Homme. (65) Ces deux HSP font partie de la famille des HSP 60. Ces dernières sont exprimées en temps normal par l'individu à la suite d'un stress tel que la chaleur, l'hypoxie ou encore une infection. (56)

On retrouve des taux élevés d'anticorps anti-HSP 60/65 dans le sérum et dans le liquide céphalorachidien de patients ayant une neuro-Behçet (66) ainsi qu'au niveau des lésions muqueuses actives de patients atteints de la maladie de Behçet. (67)

En pénétrant dans l'organisme, l'HSP 65 provoquerait une réponse inflammatoire par mimétisme moléculaire. Cet antigène stimulerait les lymphocytes  $T\gamma\delta$ , permettrait l'expression de molécules telles que ICAM, VCAM, et la E-selectine et induirait une réponse immune par la voie des lymphocytes Th1. Une prolifération de lymphocytes T dirigés contre des HSP60 humaines serait alors déclenchée, provoquant une réaction auto-immune. Les HSP65 pourraient ainsi être des initiateurs de la maladie de Behçet. (56)

Sous l'influence d'antigènes viraux et bactéries, et dans le cadre d'une prédisposition génétique, il y a une stimulation Th1 qui aboutit à une activation des neutrophiles et des cellules endothéliales, aboutissant à des lésions tissulaires. (68)

❖ **Saccharomyces cerevisiae et Helicobacter :**

Des études ont essayé de mettre en évidence un lien entre ces bactéries et la maladie de Behçet. Les résultats retrouvés dans la littérature ne convergent pas vers une conclusion unanime. (69)

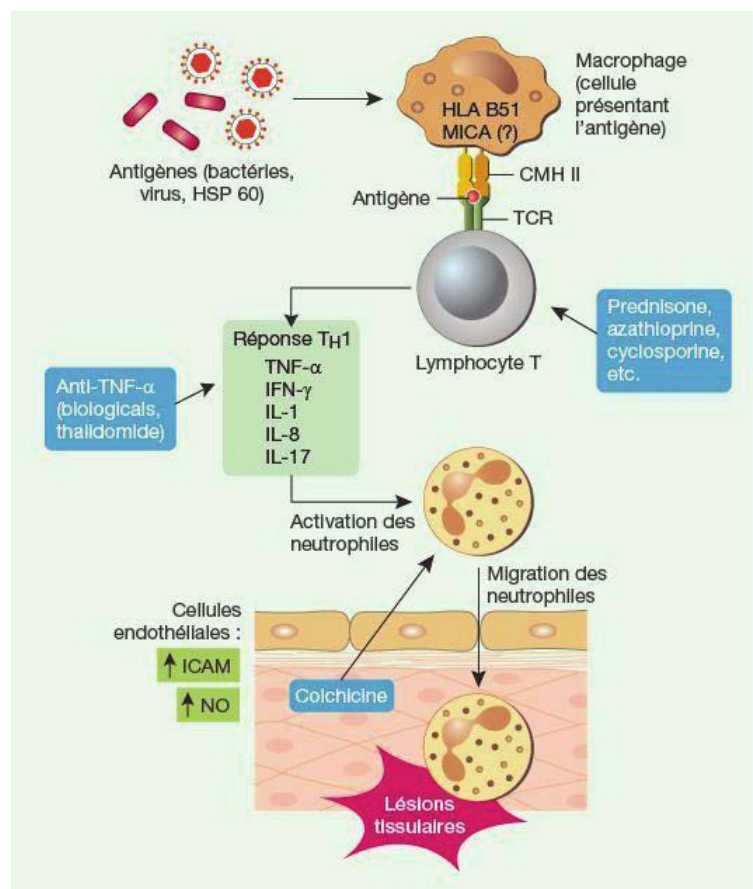


Figure 34 : Modèle hypothétique de la pathogénèse de la maladie de Behçet..(68)

c) **Les facteurs de risque environnementaux non infectieux :**

Les données en faveur de cette hypothèse sont rares car ces facteurs sont peu étudiés. (70)

❖ **Hypovitaminose D**

Une étude suggère que l'hypovitaminose D pourrait être un facteur étiologique de la maladie de Behçet. (71) Mais cette hypothèse semble difficile à croire car les zones géographiques où prédomine la maladie de Behçet sont des pays à fort ensoleillement. (69)

Une autre étude de 2017 montre qu'il n'y a pas de lien entre le niveau de vitamine D et l'activité de la maladie de Behçet. (72)

❖ **Sélénium**

Il existe différentes études montrant des taux sériques de sélénium moins élevés chez les patients atteints par la maladie de Behçet que chez des sujets sains. (73) (74) (75)

❖ **Tabac**

Des études ont montré que le tabagisme pourrait moduler l'expression phénotypique d'une maladie de Behçet. (76) (77) Mais cela n'est pas suffisant pour conclure que le tabac a une réelle implication dans cette maladie. (69)

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

a) **Rôle des protéines du choc thermique :**

Les protéines du choc thermique (en anglais heat shock proteins : HSP) sont des antigènes candidats potentiels comme initiateurs de l'apparition de la maladie de Behçet ou des poussées.

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. La protéine HSP 60 (60 kDa) est principalement exprimée au sein des mitochondries. Sous l'effet du stress, elle subit une redistribution tissulaire et se localise à la surface cellulaire. HSP 60 est surexprimée dans les lésions cutanées actives de la maladie de Behçet, comme l'érythème noueux ou les papulopustules, et également par les leucocytes des patients. La réponse des cellules T vis-à-vis

des HSP bactériennes pourrait entraîner secondairement, par réactivité croisée, la prolifération de cellules T autoréactives vis-à-vis des HSP humaines. [78]

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

**b) Rôle du monoxyde d'azote (NO) :**

L'oxyde nitrique (NO) est produit à partir de la L-arginine par la nitrite oxyde synthétase endothéliale (eNOS), qui est exprimée à la surface des cellules endothéliales. Le monoxyde d'azote est un médiateur important dans l'inflammation de l'uvéa. L'augmentation de l'oxyde nitrique a été rapportée au cours de la maladie de Behçet, dans le sérum, [79] les érythrocytes [80] le liquide synovial [81] et l'humeur aqueuse. [82]

Cette augmentation est corrélée avec l'activité de la maladie. L'augmentation du monoxyde d'azote intra-tissulaire inhiberait la migration des polynucléaires neutrophiles présents au sein des lésions de la maladie de Behçet, entraînant la persistance in situ de ces cellules activées.

**c) Stress et radicaux libres :**

Au cours de la maladie de Behçet, notamment active, il existe une production excessive de l'anion superoxyde ( $O_2^-$ ) et de l'eau oxygénée ( $H_2O_2$ ) provoquant une augmentation des radicaux libres et du stress oxydant. L'activité des enzymes chargées de lutter contre le stress oxydatif est diminuée [83].

Cette diminution est corrélée à une augmentation de l'activité de l'adénosine désaminase (ADA), marqueur d'activation des polynucléaires neutrophiles. Les polynucléaires neutrophiles seraient de ce fait moins bien régulés, hyper réactifs et capables de produire des dommages tissulaires.

#### 4. Anomalies immunitaires :

##### a) Immunité non spécifique :

##### ❖ **Hyperactivité des polynucléaires neutrophiles (PNN).**

Depuis 1975, il est bien établi que l'augmentation du chimiotactisme des PNN joue un rôle important dans la pathogénie de la MB [84]. Depuis, plusieurs études ont été menées pour clarifier ce rôle. Au plan histologique, suite à un test pathergique les lésions cutanées se caractérisent initialement (24 premières heures) par une inflammation aiguë au point de ponction de l'aiguille, majoritairement constituée d'un infiltrat de PNN. Au bout de 24 à 48 heures, l'infiltrat cellulaire devient constitué de façon prédominante de cellules mononuclées (macrophages, monocytes et lymphocytes T). Cette modification de la composition de l'infiltrat cellulaire caractérise histologiquement le passage de l'inflammation aiguë à l'inflammation chronique et les neutrophiles ne constituent alors que moins de 5 % de l'infiltrat cellulaire.

L'infiltration par les PNN et les cellules mononuclées a été aussi observée au niveau des biopsies synoviales, des ulcérations conjonctivales et intestinales ainsi que dans les lésions neurologiques de la MB [85]. En plus de leur chimiotactisme accru, l'hyperactivité des PNN se manifeste sous la forme d'une production augmentée de radicaux libres oxygénés, d'une majoration de l'adhésion endothéliale et d'une activité phagocytaire accrue. Les mécanismes précis à l'origine de cette hyperactivité ne sont pas bien élucidés. On sait que les monocytes sont activés et sécrètent des cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-6, TNF-, GM-CSF et IL-8) capables d'attirer et d'activer les polynucléaires.

Il a été aussi démontré qu'in vitro, le sérum de patients atteints de MB augmentait l'adhésion des PNN aux cellules endothéliales via la stimulation des cellules CD11a et CD18 sur les PNN et l'ICAM-1 et les CD54 sur les cellules endothéliales [86]. À travers la forte induction de chémokines et des molécules d'adhésion, ainsi que de la sécrétion d'IL-17, les lymphocytes Th17 jouent très probablement aussi un rôle dans le recrutement et l'hyperactivité des PNN [87]. L'hyperproduction du monoxyde d'azote (NO) favoriserait l'activation des PNN, et l'augmentation

du NO en intra-tissulaire inhiberait la migration des polynucléaires neutrophiles présents au sein des lésions de la MB, entraînant ainsi la persistance in situ de ces cellules activées.

**b) Les lymphocytes T cytotoxiques :**

**❖ Rôle des lymphocytes NK (cellules tueuses naturelles).**

Les cellules NK constituent un composant essentiel de l'immunité innée. Elles ont une activité cytotoxique non spécifique contre les cellules tumorales et celles infectées par les virus. Leur mécanisme d'action consiste en la libération de perforine et de granzyme B. Par ailleurs, elles participent à la régulation de l'immunité adaptative par la sécrétion de facteurs solubles ou facteurs contact « cellule-cellule ». Ainsi on considère maintenant que les NK occupent une position clé à l'interface entre immunité innée et immunité adaptative [88]. À l'instar des lymphocytes T (Th1 et Th2), on reconnaît deux sous-types de NK selon le profil cytokinique sécrété et les récepteurs exprimés [89].

Les NK de type 1 (NK-1) produisent principalement l'IFN- et l'IL-10 et expriment un taux élevé d'IL12 receptor 2 (IL-12R2); alors que lesNK2 produisent de l'IL-5 ou de l'IL-13 et expriment des taux bas d'IL-12R2. Il a été démontré que ce paradigme NK1/NK2 contrôle la différenciation en Th1 ou Th2 de la réponse immune pathogène dans plusieurs maladies dysimmunitaires [90]. Au cours de la MB, les données sont plutôt contradictoires. Une augmentation des taux de NKa été observée dans l'humeur aqueuse des patients ayant une uvéite et dans le LCR de patients ayant une MB active avec une atteinte neurologique alors que dans une autre étude, ce taux était diminué dans le liquide de lavage alvéolaire de patients avec atteinte pulmonaire [91]. Par ailleurs, les résultats de l'étude de Yamaguchi et al. suggèrent que le rapport NK-1/NK-2 contrôle l'expression de la MB (poussé/rémission) à travers la modulation de la réponse Th1 par les NK2. En effet, lorsque la maladie était inactive, ces auteurs ont retrouvé une inhibition de l'expression du gène de IL-12R2, une activation du gène de IL13 ainsi une inhibition des gènes de la perforine et de la granzyme B, compatibles avec un phénotype NK2 [90].

c) **Immunité humorale :**

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

Les lymphocytes B des patients avec MB expriment des niveaux élevés de marqueurs d'activation tels que le CD13, CD33, CD80 et CD45RO.

Des anticorps anti-cellules endothéliales ont été retrouvés au cours de la maladie de Behçet. Leur présence est associée à l'existence d'une atteinte ophtalmologique active ou de lésions de thrombose vasculaire aigue. Ces anticorps pourraient favoriser la réponse inflammatoire, en augmentant l'expression des molécules d'adhésion à la surface de l'endothélium vasculaire.

La cible antigénique des anticorps anti-cellules endothéliales de la MB a été identifiée en 2003. Il s'agit d'une protéine nommée  $\alpha$ -enolase qui intervient dans la fibrinolyse. Des anticorps anti  $\alpha$ -enolase ont également été retrouvés chez des malades ayant une autre pathologie inflammatoire, mais la présence d'Ig M paraît spécifique de la MB.

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

En conclusion, un modèle physiopathologique a progressivement émergé permettant de mieux comprendre les étapes successives qui président à l'apparition des lésions tissulaires de la maladie.(32)

#### **IV.ÉTUDE CLINIQUE DE LA MALADIE DE BEHÇET**

Depuis que Behçet a décrit la triade aphtose buccale, aphtose génitale et uvéite, les observations d'autres manifestations n'ont pas cessé de compléter le tableau clinique fort diversifié de cette affection. C'est pour cela que la MB est considérée comme une authentique maladie systémique.

Par ailleurs, il persiste beaucoup de mystère sur son étiologie, et l'absence de signes biologiques ou histologiques spécifiques rehausse l'intérêt d'un bon interrogatoire et examen clinique (92)

## **1. Atteinte cutanéomuqueuse :**

Les manifestations dermatologiques constituent la pierre angulaire du diagnostic de la maladie de Behçet et représentent 4 des 5 critères de l'International study group for Behçet disease. De multiples études épidémiologiques ont montré que la fréquence des manifestations cliniques de cette pathologie variait en fonction de la population étudiée. (93)

### **1.1. L'atteinte des muqueuses :**

#### **❖ Aphtes buccaux :**

Les aphtes buccaux existent dans 98 % des cas et sont exigés dans les critères internationaux.(94) L'ulcération buccale est généralement un symptôme initial et vu chez tous les patients à un moment donné de l'évolution clinique . Ce symptôme précède parfois d'autres manifestations par un certain nombre d'années. des ulcères buccaux apparaissent dans la gencive, la langue et la bouche et les muqueuses labiales. La lésion typique est ronde, avec une bordure érythémateuse tranchante, et la surface est recouverte d'une pseudomembrane jaunâtre. Les lésions guérissent en environ 10 jours sans laisser de cicatrices. (95)

#### **❖ Aphtes génitaux :**

Les ulcères génitaux se produisent généralement sur le scrotum et pénis chez l'homme et sur la vulve , le vagin et le col chez la femme.

Ils sont douloureux et morphologiquement similaires à des ulcères buccaux, mais ils sont généralement plus gros et plus profonds et ont une marge irrégulière.

Les lésions réapparaissent et laissent généralement des cicatrices dépigmentées permettant un diagnostic rétrospectif. (95)

❖ **Les autres localisations des aphtes :**

Les aphtes peuvent ainsi siéger sur l'oesophage, l'estomac, l'intestin entraînant exceptionnellement des perforations, et sur la marge anale. (96)

**1.2. L'atteinte cutanée :**

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

❖ **Les pseudo-folliculites :**

Les lésions de pseudo-folliculite sont présentes dans 40 à 55 % des cas ce sont des lésions non centrées par un poil à type de papule de 2 mm de diamètre. Elles se recouvrent en 2 à 3 jours d'une vésicule qui devient une pustule, puis d'une croûte qui se détache pour laisser apparaître une petite ulcération qui disparaît sans laisser de cicatrices. Les lésions siègent essentiellement au niveau du dos, de la face antérieure des cuisses, du visage, des membres inférieurs, des fesses et des bourses, mais peuvent se voir sur l'ensemble du tégument. Histologiquement, les lésions correspondent à une inflammation dermique superficielle neutrophilique périvasculaire et interstitielle non centrée par un follicule. (97)

❖ **Les aphtes cutanés :**

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



**Figure 35 : Aphte cutané de la cuisse –service de dermatologie–hôpital militaire Moulay Ismail.**

❖ **Nodules acnéiformes:**

Des lésions papulo-pustuleuses et des nodules acnéiformes sont notés dans 7 % des cas. (98) Quoique peu fréquentes, ces lésions sont retenues dans les critères diagnostiques. Elles siègent sur le visage et la partie haute du tronc

❖ **Les nodules dermo-hypodermiques :**

Les nodules dermo-hypodermiques sont notés dans 27 à 40 % des cas (98,96). Deux types de nodules sont distingués à la fois sur des critères cliniques et évolutifs.

Les nodules à type d'érythème noueux qui disparaissent en quelques jours, répondant rapidement aux traitements symptomatiques anti-inflammatoires. La nature de ces nodules est controversée : véritables nodules d'érythème noueux ou nodules de panniculite septale secondaires à une vascularite neutrophilique (92,95)

les nodules liés aux phénomènes thrombotiques veineux (phlébites et paraphlébites) que l'on distingue par leur caractère linéaire , rouge sombre ou violacé, dur, d'évolution plus torpide en plusieurs semaines. (97)

✓ **Autres lésions cutanéomuqueuses**

D'autres lésions cutanées associées à la MB ont été décrites :des lésions papulo-œdémateuses du visage, du cou et du dos compatibles histologiquement avec des lésions de syndrome de Sweet(96); ulcérations cutanées de type pyoderma gangrenosum parfois associées à une entéropathie( 19,97,99); lésions vasculaires (livédo, ecchymoses spontanées, purpura infiltré, purpura acral, engelure) (19,97,100); érythème polymorphe ; hidradénite neutrophilique eccrine chronique (96). Au niveau des muqueuses, des lésions purpuriques ou hémorragiques, des nappes érythémateuses ont été notées.

**1.3. Phénomène pathergique cutané :**

Ce test est une réaction cutanée non spécifique d'hyperréactivité induite par une piqûre d'aiguille intradermique. La réaction est une réaction d'hypersensibilité de type retardé. Il est réalisé par deux piqûres sous-cutanées avec une aiguille mousse stérile de calibre 20 G au niveau d'un bras. Les résultats sont lus après 48 heures et sont considérés positifs en présence d'une papule érythémateuse stérile de plus de 2 mm. Histologiquement, des cellules mononucléées (lymphocytes CD4+ exprimant CD45RO, monocytes/macrophages) et des kératinocytes sont constatés autour des vaisseaux congestionnés du derme profond. Du fait de sa sensibilité et de sa spécificité élevées, le pathergy-test constitue un des critères internationaux de diagnostic de la maladie de Behçet (100)

## **2. Atteinte oculaire :**

Les manifestations oculaires viennent en second rang par leur fréquence et conditionnent, le pronostic fonctionnel d'autant que la bilatéralisation des lésions peut être rapide. Elles se caractérisent par des poussées récidivantes d'inflammation endo-oculaire associée à une destruction progressive du tissu rétinien. Les chambres antérieure et/ou postérieure de l'œil peuvent être touchées. L'uvéite antérieure à hypopion fut la première décrite.

Parfois quiescente, elle peut n'être visible qu'à l'examen à la lampe à fente. C'est une uvéite non granulomateuse. Elle expose particulièrement aux synéchies cristalliniennes et à l'hypertonie oculaire par troubles de l'écoulement de l'humeur aqueuse. Cette atteinte est inconstante et régresse rapidement sous traitement, voire spontanément. En cas d'atteinte oculaire, l'uvéite postérieure est pratiquement constante. Il s'agit de vascularites occlusives et nécrosantes associées à un Tyndall vitréen.

Le pronostic de ces atteintes oculaires est sévère. Les lésions régressent incomplètement sous traitement et évoluent par poussées. Elles conduisent à des complications majeures : cataracte, hypertonie oculaire et cécité par atteinte du segment postérieur. Sous couvert d'une observance thérapeutique parfaite, la prise en charge par des équipes spécialisées sachant utiliser corticothérapie et immunosuppresseur, et organiser un suivi régulier, a diminué l'incidence de la cécité (16 % de perte oculaire à 6 ans dont 2 % de novo chez nos patients d'origine autochtone, suivis régulièrement) . (96)

### **2-1 Atteinte du segment antérieur :**

L'uvéite antérieure est le plus souvent associée à une inflammation du segment postérieur ; elle est très rarement isolée (5—10 % des cas) [101,102]. Elle est non granulomateuse, et peut être uni- ou bilatérale. Les signes irritatifs peuvent être modérés ou minimes.

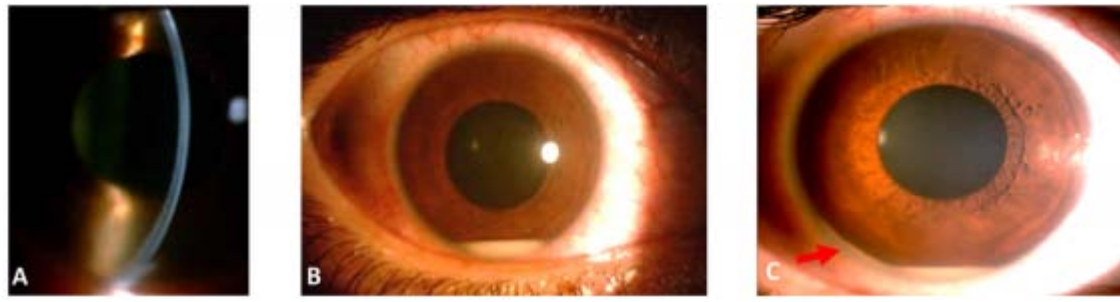
L'examen à la lampe à fente révèle une rougeur oculaire souvent modérée, un tyndall inflammatoire cellulaire et protéique de l'humeur aqueuse et des précipités rétro-cornéens très fins, poussiéreux [103].

La photométrie automatisée du Tyndall (Laser flare photometry) permet une mesure précise et reproductible de l'inflammation de la chambre antérieure, notamment le Tyndall protéique. Les valeurs du flare sont corrélées non seulement avec l'intensité de l'inflammation de la chambre antérieure, mais également avec l'inflammation du segment postérieur [104,105].

L'aspect classique d'uvéite antérieure à hypopion, reflet d'une inflammation particulièrement sévère dans la chambre antérieure, est retrouvé dans 12 à 30 % des cas de Behcet oculaire [106,107]. L'hypopion peut être « chaud » (œil rouge) ou « froid » (œil blanc). Il est mobile lors du changement de position de la tête ; il est parfois très discret, détectable uniquement en gonioscopie.

La présence d'unhypopion est fréquemment associée à une atteinte inflammatoire sévère du segment postérieur. La fugacité est une autre importante caractéristique de l'hypopion, qui disparaît sous traitement corticoïde ou même spontanément en quelques jours. La survenue d'une réaction fibrineuse intense est inhabituelle dans l'uvéite de la maladie de Behcet [103].

L'uvéite antérieure cède en général en 2 à 3 semaines. Une des caractéristiques de cette uvéite est qu'elle peut récidiver de façon très brutale et rapide [102]. Au cours de l'évolution et après plusieurs poussées, des synéchies postérieures persistantes, des synéchies antérieures périphériques et une atrophie irienne peuvent se développer. Un glaucome par occlusion pupillaire avec iris tomate ou par synéchies antérieures périphériques peut émailler l'évolution de l'uvéite antérieure



**Figure 36: Uvéite antérieure associée à la maladie de Behcet. A. Tyndall de chambre antérieure associé à des précipités rétro-cornéens non granulomateux. B. Uvéite à hypopion associée à une rougeur minimale. Noter le déplacement partiel de l'hypopion suite à la mise du patient en décubitus latéral (C. Flèche rouge)**

#### **2-2 Atteinte du segment postérieur :**

L'atteinte du segment postérieur est la plus fréquente et la plus grave, pouvant conduire à la cécité [108]. Son évaluation repose principalement sur l'examen clinique, l'angiographie à la fluorescéine et l'OCT spectrale. Une hyalite d'intensité variable est fréquente, retrouvée dans plus de 85 % des cas [101,109] . C'est un signe important à rechercher devant toute uvéite antérieure aiguë avec ou sans hypopion qui permet de différencier l'uvéite de la maladie de Behcet de celle associée à l'antigène HLA B27.

La hyalite au cours de la maladie de Behcet est habituellement diffuse, avec infiltration cellulaire et protéique de l'ensemble du corps vitré. Des précipités vitréens peuvent apparaître à la surface de la rétine périphérique inférieure quelques jours après la survenue de la poussée inflammatoire. Ces précipités sont observés chez 30 % des patients et tendent à s'accumuler le long de la limite postérieure de la base du vitré, donnant l'aspect d'un collier de perles, mais ils peuvent également être disséminés à la surface de la rétine périphérique inférieure [103]. Ils disparaissent complètement en quelques semaines. Ces précipités vitréens, à différencier des œufs de fourmis observés au cours de l'uvéite intermédiaire, sont très évocateurs de la maladie de Behcet [103,107].

La vasculite rétinienne occlusive et œdémateuse est retrouvée chez plus de 90 % des patients, conditionnant dans une large mesure le pronostic visuel. Elle peut toucher les vaisseaux de tous calibres, principalement les veines [101,104,110]. La vasculite rétinienne est habituellement bien visible à l'examen clinique du fond d'œil sous forme de manchons blancs duveteux ou secs segmentaires ou plus fréquemment diffus entourant les veinules (périphlébites) ou plus rarement les artéioles rétiniennes (périartérites). La présence d'hémorragies intrarétiniennes profondes abondantes, éventuellement associées à un aspect d'angéite givrée, est caractéristique de la vasculite occlusive de la maladie de Behçet [103]. Des vaisseaux rétiniens déshabités blancs associés à une atrophie optique sont observés au stade ultime de la maladie, témoignant de poussées antérieures itératives sévères [101,103,104].

L'angiographie à la fluorescéine est un complément indispensable à l'examen clinique pour un diagnostic complet et précis de la vascularite rétinienne et de ses complications .

La vascularite rétinienne se traduit angiographiquement par un élargissement apparent du calibre vasculaire associé à une rétention du colorant au niveau de la paroi vasculaire et à des diffusions aux temps tardifs. Ces modifications peuvent être focales, multifocales ou diffuses, intéressant les vaisseaux de grand et petit calibre, notamment les veines et les capillaires de la papille optique et de la rétine postérieure et/ou périphérique. Une capillarite diffuse avec aspect « en feuilles de fougère » est caractéristique de la maladie de Behçet. La persistance de diffusions capillaires après résolution des signes inflammatoires cliniques témoigne d'une réponse thérapeutique insuffisante [103].

L'angiographie à la fluorescéine à grand champ (wide-field fluorescein angiography) permet une détection plus facile de la vascularite rétinienne, des territoires de non-perfusion rétinienne et des néovaisseaux prérétiniens situés en extrême périphérie, difficilement accessibles en angiographie conventionnelle [111—112].

L'OCT angiographie est une nouvelle technique d'imagerie non invasive qui permet d'obtenir une cartographie tridimensionnelle de la microcirculation rétinienne et choroïdienne.

Plusieurs anomalies microvasculaires maculaires, touchant surtout le plexus capillaire rétinien profond, ont été retrouvées au cours de l'uvéite de la maladie de Behcet : zones d'hypoperfusion, raréfaction capillaire, dilatation et shunts, désorganisation de l'architecture du réseau capillaire, élargissement de la zone avasculaire centrale, réduction de la densité vasculaire capillaire [113] . Des foyers de rétinite sont retrouvés dans plus de 50 % des cas de Behcet oculaire [107].

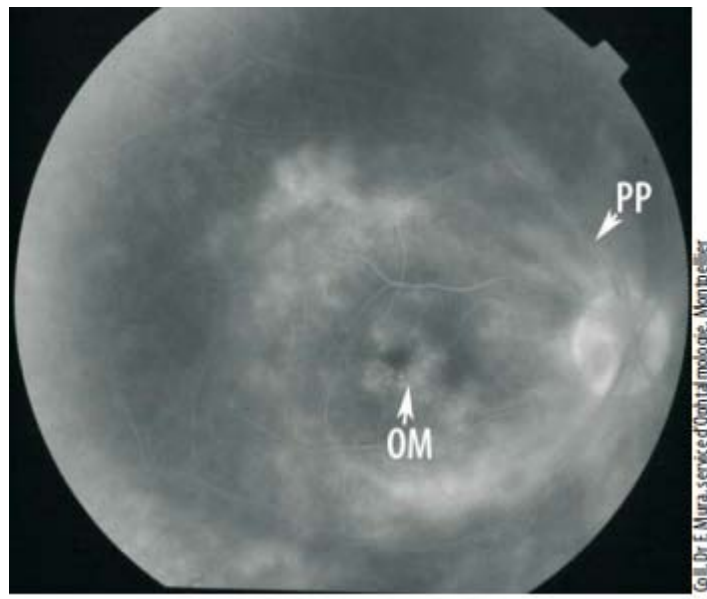
Il s'agit d'infiltrats rétiniens superficiels, variables en nombre, siège et taille, avec ou sans traduction angiographique. L'OCT spectrale montre au niveau de ces infiltrats rétiniens un épaissement rétinien focal avec hyperréflexivité des couches internes de la rétine et ombrage postérieur [114]. Ces infiltrats rétiniens apparaissent au cours d'une poussée aiguë d'uvéite postérieure et disparaissent en général rapidement en quelques jours, même en l'absence de traitement, sans laisser de cicatrices. Il s'ensuit néanmoins une perte localisée de fibres nerveuses rétiniennes associée à un amincissement focal des couches internes de la rétine à l'OCT.

Les infiltrats rétiniens superficiels fugaces sont parmi les signes cliniques les plus évocateurs de la maladie de Behcet [103]. Les foyers de rétinite sont parfois plus profonds et plus larges, pouvant simuler une rétinite infectieuse, notamment virale. Ils persistent plus longtemps que les infiltrats rétiniens superficiels et laissent habituellement après leur résolution des cicatrices atropho-pigmentaires et une ischémie rétinienne sévère. Une atteinte vasculaire choroïdienne, détectable uniquement à l'angiographie au vert d'indocyanine est possible au cours de la maladie de Behcet, mais son intérêt est limité en pratique courante [114].

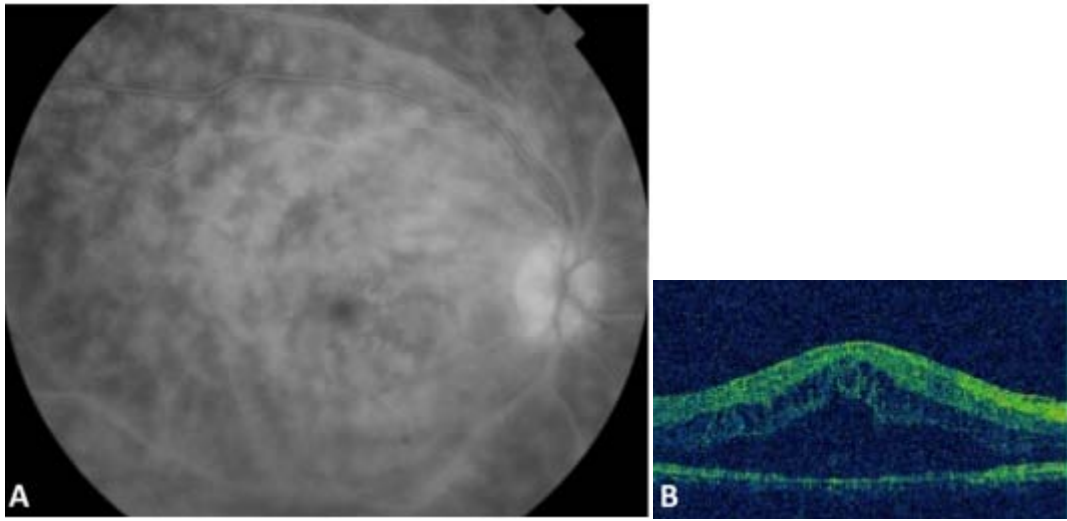
Un épaissement choroïdien, généralement corrélé aux diffusions observées à l'angiographie ICG, peut être observé lors ou parfois en dehors, des poussées inflammatoires. L'atteinte inflammatoire du nerf optique, cliniquement évidente (œdème papillaire) ou détectée par l'angiographie à la fluorescéine (hyperfluorescence papillaire), est une manifestation fréquente de l'oculo-Behcet. Un exsudat inflammatoire prépapillaire rapidement résolutif est

rare, mais très évocateur de la maladie de Behçet. Une atteinte à type de névrite optique aiguë isolée ou de neuropathie ischémique aiguë est rare.

L'œdème papillaire inflammatoire doit être différencié de l'œdème papillaire bilatéral en rapport avec une hypertension intracrânienne secondaire à une thrombophlébite cérébrale dans le cadre d'un neuroBehçet [101].



**Figure 37 : Atteinte oculaire angiographique au cours d'une maladie de Behçet : papillite modérée, périphlébites des gros troncs rétiens (PP : image en « double rail » et fuite diffuse du colorant le long des vaisseaux), vasculite diffuse à prédominance veineuse, œdème maculaire cystoïde chronique (OM) et hyalite modérée (le flou du cliché est lié à la perte de transparence du vitré)**



**Figure 38 : A. Angiographie à la fluorescéine (temps tardif) montrant une vasculite rétinienne diffuse avec aspect de capillarite « en feuilles de fougère », un œdème maculaire et une hyperfluorescence papillaire B. L'OCT montre un important épaissement du neuroépithélium avec présence de logettes cystoïdes associé à un décollement séreux rétinien.**

### **3. Atteinte articulaire :**

L'atteinte articulaire au cours de la maladie de Behçet est fréquente(105)

Parfois inaugurales ou très tardives, elles s'observent dans 50 % des cas . Elles affectent les genoux et les chevilles, parfois d'autres articulations majeures (poignets, coudes, épaules), et rarement les petites articulations (doigts, pieds). Des myalgies peuvent parfois les accompagner, ou dominer le tableau ou être inaugurales, en réalisant exceptionnellement un tableau de polymyosite.

La présence de lombalgies est inhabituelle, tout comme une atteinte des articulations sacro-iliaques. Les poussées articulaires guérissent sans séquelles, habituellement en quelques jours à quelques semaines, mais récidivent le plus souvent. Les marqueurs biologiques rhumatismaux sont de règle négatifs lors des poussées, et les examens usuels montrent un syndrome inflammatoire non spécifique. Les perturbations immunologiques non spécifiques ont été évoquées avec la pathogénie de l'affection. (100)

La monoarthrite et l'oligoarthrite touchent essentiellement l'homme et évoluent sur un mode aigu ou le plus souvent récidivant, rarement chronique. La guérison est sans séquelles [115].

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

L'association maladie de Behçet et spondylarthrite ankylosante est rare (2% des cas). Pour certains auteurs il s'agirait d'une association fortuite, pour d'autres (Hamza et Coll) la maladie de Behçet constituerait un facteur de risque de survenue de spondylarthrite ankylosante chez les patients porteurs de l'antigène HLA B27 [116].

La radiographie est souvent normales, les érosions Ostéo-cartilagineuses sont rares et les pincements sont minimes

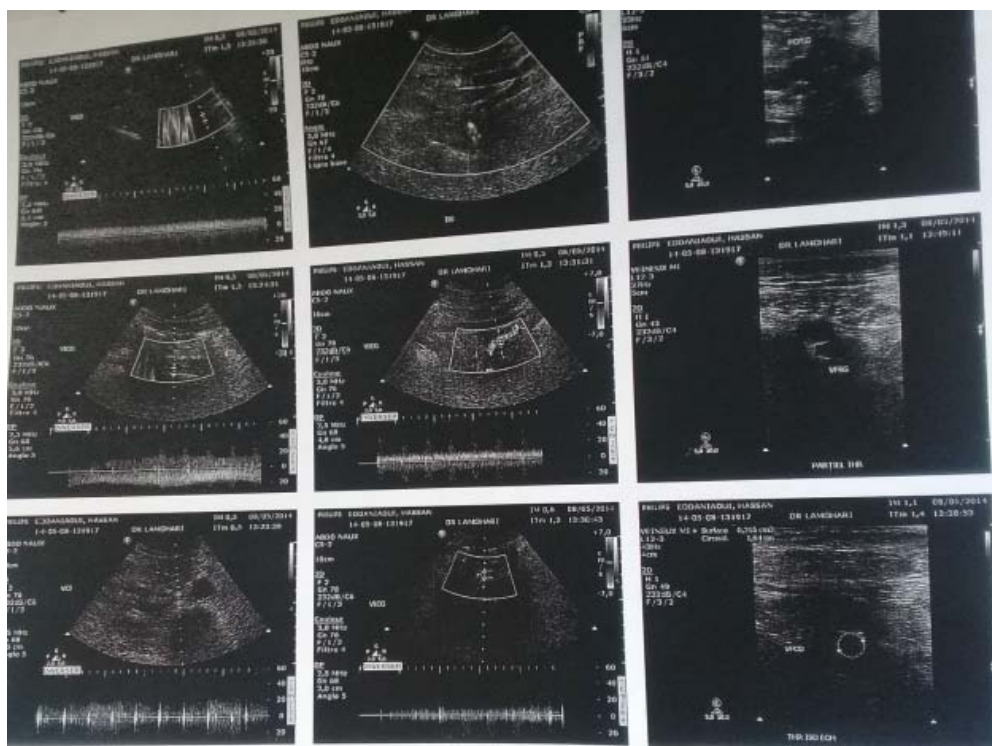
Ponction articulaire effectuée dans la phase aiguë, met en évidence un liquide articulaire inflammatoire, riche en polynucléaires .(117)

#### **4. Atteinte vasculaire :**

Elles sont très évocatrices de la MB et lui ont été rattaché dès 1946 par Adamantiades [118]. Elles sont en effet très particulières car elles surviennent chez un sujet jeune, sans facteur de risque vasculaire autre qu'un tabagisme fréquemment associé. L'atteinte vasculaire survient une fois sur quatre la première année de l'évolution, mais peut être le mode d'entrée dans la maladie, parfois marqué par un syndrome fébrile et biologique inflammatoire, rarement rencontré dans la MB en dehors de cette circonstance. Le peu d'expression clinique de l'atteinte vasculaire peut faire errer le diagnostic [119].

**4-1. Atteinte veineuse :**

Sans tenir compte des thromboses veineuses superficielles fugaces et migratrices, les thromboses veineuses profondes sont observées dans près de 30 % des cas [120,121]. Elles peuvent toucher tous les troncs veineux et notamment les gros troncs: ili-fémoral, territoire cave supérieur et /ou cave inférieur. Leur caractère emboligène est certain (10 à 15 % des cas de thrombose) mais moindre que pour des thrombophlébites idiopathiques [121,122], du fait des phénomènes inflammatoires pariétaux.



**Figure 39 : A droite : présence d'une image échogène intraluminal en faveur de:**

- ✓ Thrombose des 2 veines iliaques primitive et externe
- ✓ Thrombose veine poplitée
- ✓ Thrombose veine fémorale commune
- ✓ A gauche : Thrombose de la veine commune
- ✓ Thrombose de la veine fémorale superficielle
- ✓ Thrombose des veines iliaques
- ✓ Service de medecine interne à l HMA marrakech

Quelques localisations veineuses méritent d'être détaillées :

- ✓ La thrombose veineuse cérébrale a une sémiologie stéréotypée : céphalées, oedème papillaire bilatéral et élévation de la pression du LCR (> 16 cm d'eau). Isolée le plus souvent, elle peut toutefois s'associer à d'autres manifestations neurologiques (déficits focaux, convulsions). Les thromboses veineuses intracrâniennes sont responsables de la plupart des tableaux neurologiques observés [123]. Leur visualisation est rendue aisée par l'imagerie en résonance magnétique avec angiographie [124]. L'évolution spontanée comporte le risque de cécité par atrophie optique, conséquence de l'oedème papillaire. Le pronostic a été transformé par l'utilisation des anticoagulants parfois associés à la corticothérapie.
- ✓ La thrombose de la veine cave inférieure (VCI) peut succéder à une atteinte des veines surales et/ou ilio-fémorales, mais peut également survenir isolément. La persistance ou la survenue d'ulcères suspendus doivent y faire penser. L'association à une thrombose portale avec signes d'hypertension portale [125,126] ou à une thrombose des veines rénales est rare [127,128]. La thrombose peut être favorisée par une malformation vasculaire congénitale (duplication de la VCI et absence du segment hépatique [129]). Associée à des anévrismes des artères pulmonaires, la thrombose de la VCI définit le ***Syndrome de Hughes-Stovin***.
- ✓ La thrombose de la veine cave supérieure (VCS) est fréquemment associée à celle de la VCI [121, 130]. Elle peut être bien tolérée et évoluer à bas bruit. Elle peut aussi se manifester bruyamment par des céphalées, un oedème papillaire bilatéral, des douleurs thoraciques, de la fièvre, un épanchement pleural [130,131] à type d'exsudat ou de transsudat, parfois chyleux [57-58], ou s'associer à une atteinte cardiaque et notamment à un chylopéricarde.
- ✓ La thrombose des veines sus-hépatiques ou ***Syndrome de Budd-Chiari (SBC)*** doivent être évoqués de principe devant une ascite, une hypertension portale, voire même une simple

altération du bilan hépatique. De nombreuses observations ont été rapportées, dont 2 séries récentes [134,135] permettant d'estimer sa fréquence à 2,8 % sur une série de 493 patients.

À la différence des SBC d'autres causes, les phénomènes thrombotiques se constituent en plusieurs temps, comme en témoignent les anomalies veineuses presque constamment associées : thrombose de la VCS et de la VCI associées [130, 134], thrombose de la VCI ayant précédé l'atteinte des veines sus-hépatiques [134, 137], obstruction membranaire de la VCI [138], agénésie de la VC sus-hépatique [139].

Dans quelques observations, la thrombose des veines sus-hépatiques était isolée et a rapidement entraîné une insuffisance hépatique aiguë mortelle [136, 140,141]. La fréquence des cas autopsiques [142] authentifie la gravité du pronostic; la mortalité est estimée à 25 % à court terme pour Bismuth [134] et à 71,5 % avec une survie moyenne de 10 mois pour Bayraktar [135]. Quelques succès thérapeutiques ont été signalés avec l'utilisation de colchicine et d'héparine, de la streptokinase [143], la mise en place d'une dérivation mésentérico -atriale [144], un pontage cave supérieur, mésentérico-cave [136, 138], porto-cave [145] ou par prothèse sus-hépatique [139].

D'autres localisations veineuses sont plus rares : veines oesophagiennes[146], veine mésentérique [147], thrombose des sinus caverneux avec priapisme [148].

#### **4-2. Atteinte artérielle :**

Elle est d'attribution plus récente et de diagnostic clinique sous-estimé. Son pronostic est sévère, même après traitement chirurgical. La MB doit être recherchée de principe devant une artériopathie inflammatoire inexpliquée.

Les lésions artérielles peuvent toucher tous les territoires, avec une nette prédominance pour l'aorte abdominale et les artères pulmonaires. Elles peuvent être plurifocales [149,150].

L'atteinte artérielle peut être l'occasion du diagnostic ou inaugurer la MB. En règle, elle survient de 3 à 8 ans après le début de la maladie, en général après l'atteinte veineuse à laquelle elle peut être associée; cette association tend à autonomiser «*le vasculo-Behçet*».

La prédominance masculine est nette (80 % d'hommes, toutes séries confondues). L'atteinte artérielle s'exprime par des thromboses, des sténoses et/ou des anévrismes, diversement associés. L'expression clinique est, bien évidemment, variable selon le vaisseau et le type d'atteinte.

Les thromboses sont parfois diagnostiquées devant un tableau d'occlusion artérielle aiguë [151,152], une claudication d'effort, mais peuvent être asymptomatiques lorsque la circulation collatérale de suppléance est de bonne qualité.

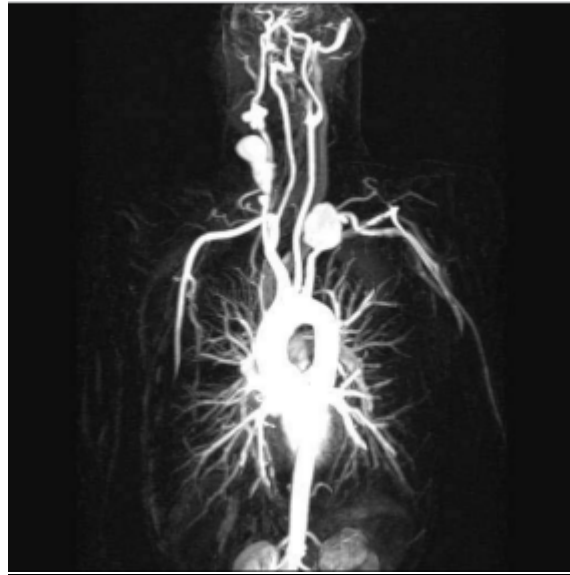
L'atteinte des artères distales a pu entraîner des infarctus sous-unguéaux, voire des gangrènes [153,154]. La reconnaissance de l'atteinte et le diagnostic de MB sont souvent très retardés [151,155,156].

Les anévrismes sont de plus mauvais pronostic car ils exposent à la rupture. Véritables «*aphtes artériels*», leur survenue peut être extrêmement brutale et inopinée. La douleur révélatrice peut être mal interprétée et prise, notamment dans les anévrismes aortiques, pour des lombalgies, des douleurs digestives, un hématome ou un abcès du fait de la fièvre. Quelques cas furent ainsi des découvertes opératoires(156).

Le risque iatrogène des ponctions artérielles directes, diminué par la miniaturisation des cathéters, doit être pris en compte dans le choix des explorations vasculaires. Si en préopératoire l'opacification artérielle est indispensable, le suivi médicochirurgical a beaucoup bénéficié des nouvelles possibilités d'imagerie (angiographie digitalisée par voie veineuse, angioscanner [157] et angio-IRM [122, 158])

Quelques aspects méritent d'être détaillés :

L'atteinte des artères pulmonaires qui, depuis les premières descriptions le plus souvent autopsiques, font l'objet de nombreuses publications [159, 160 ,161] et sont uniques en pathologie vasculaire.



**Figure 40 : . Multiples anévrismes (sous-clavier gauche, carotide commune droite, carotide interne droite) chez un patient présentant un vasculo-Behçet**

Une dyspnée d'effort, la survenue d'hémoptysies souvent répétitives, abondantes et parfois inexplicables [162] doivent attirer l'attention. . La radiographie de thorax est rarement normale et peut objectiver des opacités arrondies parahilaires, habituellement bilatérales, des opacités distales, une réaction pleurale. Lorsque la MB n'est pas connue, on risque de prendre ces opacités pour des métastases pulmonaires, des kystes hydatiques ou des adénopathies médiastinales. La radioscopie peut en montrer le caractère battant ou expansif. L'angiographie pulmonaire et actuellement l'angioscanner (163) visualisent les anévrismes pulmonaires, même ceux de petite taille non visibles sur les radiographies standard et/ou les thromboses. Malgré des échecs décrits dans la littérature [160, 164, 165).

une lobectomie pour exérèse des anévrismes, ou une anévrysmorrhaphie applicable même aux formes bilatérales, sont souhaitables chaque fois qu'elles sont possibles [165, 166]. Lorsque

la multiplicité des lésions anévrismales exclut toute possibilité chirurgicale, on peut avoir recours à l'embolisation [167 ,168], à la mise en place de corps étrangers (coil), particulièrement indiquée en présence d'hémoptysies persistantes. Le risque majeur est la survenue d'une hémoptysie foudroyante. Le traitement médical (corticoïdes, immunodépresseurs, anticoagulant ou antiagrégant) peut être efficace [164, 169].

L'anticoagulation ou l'anti-agrégation sont toutefois discutées (170), compte tenu du risque d'hémoptysie fatale. Le traitement est toujours adapté au cas particulier et, en tenant compte de la taille, du type des lésions et des antécédents hémorragiques.

L'atteinte des artères à destinée cérébrale est exceptionnelle et peut être évoquée devant une hémiparésie brutale et/ou une hémorragie sous-arachnoïdienne, là encore thrombose. (149,171,172) et anévrisme sont décrits (146,173,174).



**Figure 41 : TDM cérébrale faite (09/11/16) à HMA de marrakech montre une hypodensité mal systématisée frontale gauche évoquant un AVC d'origine veineuse**

Les artères à destinée digestive semblent rarement touchées; des atteintes de l'artère hépatique [175,176], de la mésentérique supérieure [177,178] pouvant entraîner un infarctus intestinal [179] ont été signalées.

Des anomalies de l'hémostase parfois constatées ne rendent pas compte de la fréquence de l'atteinte vasculaire, le rôle des anticorps antiphospholipides, un temps évoqué, n'est plus incriminé [180, 181], la fréquence de la mutation hétérozygote du facteur V est controversée [182,183] ; une mutation du gène de la prothrombine serait plus fréquente chez les patients et notamment chez ceux dont le test pathergique est positif [184).

La paroi vasculaire semble directement en cause, et une étude en microscopie électronique a montré une turgescence et une nécrose des cellules endothéliales pouvant relever d'une réaction d'hypersensibilité retardée [185], des anomalies des facteurs hémostatiques pariétaux ont également été signalées [186].

L'atteinte artérielle est de mauvais pronostic [155]. La chirurgie vasculaire ne se discute guère devant les anévrysmes, mais elle nécessite des précautions techniques particulières du fait du risque de complications : récurrence anévrysmale au niveau de l'anastomose et thrombose du greffon, fistule aorto-duodénale [187,188].

Elle fait appel aux pontages de préférence à une prothèse synthétique (PTFE de préférence au Dacron [156, 188,189])

## **5. Atteinte neurologique :**

Les manifestations neurologiques de la MB sont fréquentes (10 à 40 % des complications) et apparaissent habituellement entre 30 et 40 ans. Elles sont exceptionnellement révélatrices de la maladie. Dans l'immense majorité des cas, elles sont précédées par la survenue d'aphtes buccaux et génitaux. Le mode de début est très variable, le plus souvent brutal, aigu ou subaigu, plus rarement progressif. Les manifestations neurologiques peuvent régresser spontanément et évoluer, comme dans la SEP, par poussées et rémissions. Parfois, l'évolution est d'emblée progressive. Les manifestations neurologiques sont très polymorphes, car les lésions peuvent siéger à n'importe quel point du système nerveux central avec une prédilection pour le tronc cérébral, les ganglions de la base, et les capsules internes. (190)

Le délai diagnostique reste encore important, 14 mois en moyenne, justifiant d'évoquer systématiquement le diagnostic devant une atteinte neurologique inflammatoire et/ou récidivante. Les complications neurologiques représentent un élément de pronostic péjoratif car elles peuvent engager aussi bien le pronostic fonctionnel que vital. Le pronostic, encore sévère, est amélioré par les traitements corticoïdes et immunosuppresseurs, et vraisemblablement par leur rapidité d'administration(96). Une des difficultés diagnostiques réside dans l'absence de

définition précise permettant d'unifier ces manifestations. On décrit deux types d'atteintes neurologiques : l'atteinte méningoparenchymateuse et l'atteinte des gros vaisseaux cérébraux ou angio-Behçet cérébral.

**5-1 Les manifestations liées à l'atteinte parenchymateuse cérébrale :**

Elle représente 70 à 80% des cas des atteintes neurologiques de la MB. 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 [191].

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 MB selon la topographie et la dissémination des lésions [192].

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 démence [193].

**D'autres manifestations cliniques, bien que rares, doivent être connues :**

- ✓ Un tableau évoquant un accident ischémique cérébral (*stroke-like syndrome*) a été rapporté dans 1 à 5% des principales séries de la littérature [191,194], fréquemment

en rapport avec des lésions parenchymateuses que les séquences irmde diffusion permettent de différencier des infarctus postischémiques;

- ✓ Des convulsions ont été observées dans 2 à 5% des grandes séries [195,196]. Elles sont plus souvent généralisées ;
- ✓ Des pseudotumeurs cérébrales ont été identifiées dans une quinzaine de cas de la littérature depuis 1987. Généralement, ces pseudotumeurs sont relativement larges et siègent au niveau des régions habituellement touchées dans le neuro-Behcet [197] ;
- ✓ Les mouvements anormaux à type de hémidystonie, d'hémiballisme, de chorée et de syndrome parkinsonien ont été rarement rapportés [191] ;
- ✓ Les neuropathies optiques sont rares dans la MB, elles n'y ont été décrites que dans 0,4% des principales séries

#### **5-2 Vasculo-Behcet cérébral :**

Les atteintes vasculaires cérébrales incluent les thromboses veineuses, les thromboses les anévrysmes artériels. Elles constituent 20 à 35% des atteintes neurologique de la MB.

##### **❖ *Les thromboses veineuses cérébrales (TVC) :***

Elles ont été rapportées dans approximativement 18 à 33% des cas des atteintes neurologiques de la MB dans les principales grandes séries, plus fréquemment dans certaines séries du Moyen Orient et en France [192]. 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 caverneux [198]. 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 thrombose veineuse sur le scanner ni l'angio-IRM ; ils sont considérés atteints d'HTIC idiopathique sans éliminer formellement une TVC posant un problème thérapeutique.

❖ *Les atteintes artérielles :*

L'atteinte des artères cérébrales ou à destinée cérébrale est exceptionnelle au cours de la MB, elle y a été rapportée dans 1 à 2% des cas et constituent environ un dixième des cas d'atteintes neurologiques [192,199]. 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'installations brutales.

❖ *Les atteintes mixtes vasculaires et parenchymateuses cérébrales :*

Ces deux principales formes d'atteintes du SNC sont considérées comme relevant de mécanismes et processus anatomopathologiques différents ; leur survenue simultanée chez un même patient n'a été que rarement rapportée dans les grandes séries [191,200]. Cependant, dans des études plus récentes, des atteintes mixtes ont été plus fréquemment observées [199,201,202].

❖ *Autres aspects de l'atteinte neurologique au cours de la maladie de Behçet :*

✚ *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 MB. Ils sont plutôt secondaires à la maladie, la fatigue, la détérioration fonctionnelle et le handicap socioprofessionnel engendré et rarement à une atteinte directe organique du SNC. [192,203]. Des troubles cognitifs sont de plus en plus rapportés [204].

✚ *Les neuropathies périphériques*

La constatation d'une neuropathie périphérique (NP) cliniquement patente est extrêmement rare au cours de la MB, avec une fréquence d'environ 1% des cas de neuro-Behçet [24]. Il s'agit essentiellement de cas de mononeuropathies multiples, de neuropathies périphériques sensitivomotrices de neuropathies dysautonomiques et même de véritable syndrome de Guillain-Barré [205,206].

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

Manifestations gastro-intestinales de Behçet sont particulièrement importantes car elles sont associées avec une morbidité et une mortalité importantes. Les manifestations gastro-intestinales surviennent généralement 4,5 à 6 ans après apparition d'ulcères buccaux [207]. Les symptômes les plus courants comprennent des douleurs abdominales, des nausées, des vomissements, de la diarrhée et saignements gastro-intestinaux [208]. Bien que la participation est le plus souvent décrite iléo-caecal, il peut impliquer tout segment du tube digestif et les différents organes gastro-intestinaux [207,209].

En général, deux formes de la maladie de Behçet intestinale existes : phlébite neutrophile qui conduit à une inflammation des muqueuses et à la formation d'un ulcère et maladie des gros vaisseaux (c.-à-d. artères mésentériques) qui se traduit par une ischémie intestinale et un infarctus [210].

La fréquence d'implication gastro-intestinale chez les patients atteints de MB varie selon les pays. Une fréquence plus faible a été signalée en Turquie (2,8%), en Inde (3,4%) et en Arabie saoudite Arabie (4%), fréquence modérée en Chine (10%) et Taiwan (32%) et la fréquence la plus élevée a été signalés au Royaume-Uni (38% -53%) et au Japon (50% -60%) [209, 211,212,213].

### **6-1 L'atteinte oesophagienne :**

L'atteinte œsophagienne dans la BD est rare; incidence des taux compris entre 2% et 11% ont été rapportés [207]. Les manifestations œsophagiennes sont associées à l'atteinte d'une autre partie de l'appareil gastro-intestinal dans plus de 50% des cas [16]. les manifestations comprennent une douleur thoracique rétrosternale, dysphagie, odynophagie, méléna [214,215]. Les résultats endoscopiques consistent généralement en un ou plusieurs ulcères. Les ulcères ont tendance à s'aggraver au milieu ou le tiers distal de l'œsophage. Complications graves telles car une sténose et des perforations peuvent survenir [216].

**6-2 Atteinte gastro-duodenal :**

L'estomac serait le segment le moins impliqué du tractus gastro-intestinal les symptômes les plus courants étaient Dyspepsie et les douleurs abdominales Les patients avaient soit une gastrique isolé, atteinte duodénal isolé ou ulcères gastroduodénaux combinés. des cas de gastroparésie et de sténose pylorique due à une hypertrophie œdémateuse de l'anneau pylorique ont également été rapporté [217,218,219]

**6-3 Entérot-Behçet :**

Se traduit par des ulcérations intestinales qui siègent dans 76% des cas sur la région iléocœcale [220]. Le rectum en est indemne. Dans 6% des cas, les ulcérations sont diffuses aux trois segments (oesophage, jéjunum, côlon) sans atteindre l'iléon. Habituellement, elles sont très creusantes et larges (1 à 4cm) et ont tendance à se compliquer de perforations qui sont le plus souvent inaugurales de l'entéro-Behçet avec à l'examen un tableau évoquant une appendicite ou une péritonite.



**Figure 42 : Multiples lésions apthoïdes situées au niveau de l'iléon chez une patiente présentant un entéro-Behçet**

**6-4 Autres localisations :**

Quelques cas d'ulcérations gastroduodénales, rectales et anorectales ont été décrits dans la maladie de Behçet [220]. Quelques cas de pancréatite ont été rapportés.

**7. L'atteinte cardiaque :**

L'atteinte cardiaque est rare au cours de la MB, sa fréquence est de 5 à 10 % dans les séries cliniques, et de 17 % dans une série autopsique japonaise. Les trois tuniques peuvent être atteintes :

**7-1 La péricardite :**

Elle semble être la localisation la plus fréquente, représentant 40 % des atteintes cardiaques. Habituellement, la péricardite se traduit par un tableau de péricardite aigue fébrile de faible abondance, parfois asymptomatique, elle peut être inaugurale, récidivante, isolée ou associée à une autre atteinte cardiaque concomitante ou non : (infarctus, anévrisme ventriculaire, myocardite) ou à un épanchement pleural. Le traitement de choix est la corticothérapie.

L'évolution se fait généralement vers la régression de l'épanchement.

**7-2 L'atteinte coronaire :**

C'est la deuxième par ordre de fréquence, mais elle reste exceptionnelle, en effet, 20 cas seulement ont été décrits dans la littérature. Elle se manifeste le plus souvent par un infarctus du myocarde qui touche le sujet jeune (<40 ans), de sexe masculin et sans facteurs de risque cardio-vasculaire, elle est rarement inaugurale.

Il peut s'agir de l'occlusion d'une coronaire ou plus rarement d'un anévrisme coronarien. L'occlusion de l'inter ventriculaire antérieure est à l'origine dans 50% des cas, d'un anévrisme ventriculaire qui est de mauvais pronostic. La mortalité, est de 20 %, et est liée aux complications directes de l'insuffisance coronarienne.

Le traitement associe une anticoagulation, des corticoïdes, et des vasodilatateurs en cas d'occlusion. La chirurgie est indiquée en association aux corticoïdes et aux immunosuppresseurs en cas d'anévrysme.

**7-3 L'atteinte myocardique :**

Rarement symptomatique, serait plus fréquente si on effectue une exploration systématique par échodoppler et scintigraphie. Elle est pourvoyeuse de troubles du rythme et de la conduction et même d'anévrysmes ventriculaires. Tous ces signes peuvent être réversibles sous corticoïdes.

**7-4 L'atteinte endocardique :**

Elle est plus rare, se traduit plus souvent par un tableau d'endocardite aigue ou subaiguë avec une insuffisance valvulaire, plus souvent aortique que mitrale ou tricuspidiene. L'insuffisance valvulaire peut disparaître sous corticothérapie. En cas d'échec, le remplacement valvulaire est indiqué, il expose au risque de désinsertion qui doit être prévenu par la mise en route d'une thérapeutique immunosuppressive. La fibrose endomyocardique paraît exceptionnelle, une dizaine de cas ont été rapportés. Il est possible qu'elle puisse être la conséquence tardive d'une endo et/ou d'une myocardite compliquée de thrombus intraventriculaire. La prescription d'une corticothérapie et d'un traitement anticoagulant pourrait avoir une action préventive.

La thrombose intracardiaque est très rare, une revue récente de la littérature faisant état de 25 observations rapportées. Cette complication survient généralement chez des hommes jeunes du bassin méditerranéen et du moyen orient et prédomine dans les cavités droites du coeur, plus fréquemment ventriculaires qu'auriculaires. Plus de la moitié des cas de thrombose cardiaque dans la MB révèlent la maladie. Le diagnostic évoqué dans ces cas est souvent celui d'une tumeur intracardiaque, et la chirurgie est fréquente. Elle est fréquemment associée à une atteinte pulmonaire. Le traitement médical postopératoire, associant colchicine, corticoïdes et un traitement anticoagulant, pourrait prévenir les rechutes. (221)

### **8. L'atteinte pleuro-pulmonaire :**

Elle consiste essentiellement en des infiltrats, avec ou sans pleurésie, accompagnés d'hémoptysies, il faut cependant éliminer une pathologie embolique, vasculaire pulmonaire ou une surinfection à germes opportunistes [222].

Les manifestations parenchymateuses de la MB sont nombreuses et regroupent des anomalies secondaires à l'atteinte vasculaire (infarctus, hémorragies, et atélectasies, excavation post infarctus) et des pneumonies récidivantes, organisées cryptogéniques, à éosinophiles, des fibroses et de l'emphysème [223].

Les embolies pulmonaires sont rares, il s'agit le plus souvent de thrombose des artères pulmonaires responsable des infarctus pulmonaires. Elle se forme généralement in situ. L'hémoptysie en est le symptôme majeur. La répétition des épisodes de thromboses artérielles pulmonaires peut aboutir à une hypertension artérielle pulmonaire [223].

La plèvre peut être le siège d'une vascularite, responsable de micronodules pleuraux, d'irrégularités pleurales ou d'épanchements. Ces pleurésies peuvent être uni ou bilatérales et correspondre à des transsudats, des exsudats ou des chylothorax (secondaire à un syndrome cave supérieur) [223].

### **9. L'atteinte rénale :**

Elle est exceptionnelle et dominée par la néphropathie amyloïde, survenant en règle chez des malades non contrôlés et après de nombreuses années d'évolution.

### **10. Atteinte testiculaire ou épидидymaire :**

Elle est rapportée par divers auteurs et a même fait partie de certains sets de critères diagnostiques. Elle serait un facteur de mauvais pronostic. Devant une suspicion clinique du diagnostic, il n'existe aucun critère biologique d'appoint. Le groupage dans le système HLA n'a qu'un intérêt académique. Les anomalies biologiques retrouvées sont aspécifiques et/ou anecdotiques : hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles ; syndrome inflammatoire, notamment dans les atteintes vasculaires. (96)

## 11. L'atteinte musculaire :

Elle est rare mais indiscutable et peut s'associer aux manifestations articulaires. Elle s'exprime essentiellement par des myalgies diffuses ou prédominantes aux muscles proximaux, et une myosite vraie est possible. Les formes localisées peuvent poser des problèmes de diagnostic différentiel avec une thrombophlébite. Des formes à début infantile ont été rapportées. A l'examen on peut noter des tuméfactions douloureuses et la biopsie montre une dégénérescence des fibres musculaires et une infiltration par les cellules mono et polynuclées. La créatine phosphokinase (CPK) est exceptionnellement élevée et doit alors faire discuter les myopathies et les exceptionnelles rhabdomyolyses secondaires au traitement par la colchicine essentiellement rapportées en cas d'insuffisance rénale associée (96).

## 12. Les autres atteintes :

- Atteinte ORL [224]:

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

- Fièvre au long cours [225].
- Myosite [3].
- Les manifestations hématologiques [3].
- Atteinte du système réticuloendothélial (SRE) : le SRE est exceptionnellement atteint, cependant on signale dans quelques observations l'existence de splénomégalie non expliquée par une thrombose cave ou une thalassémie associée [226].
- Autres : de rares cas de parotidite, de pancréatite et d'hépatite ont été rapportés [3].
- Fertilité :

Elle ne semble pas être modifiée au cours de la MB, ni par la maladie, ni par la colchicine. La MB peut affecter les femmes jeunes en âge de procréer. L'incidence des poussées de MB paraît plus faible pendant la grossesse et le post-partum, en particulier chez les patientes traitées par colchicine. Ainsi, la prise de colchicine semble efficace pour réduire le risque de poussée de la MB sans danger additionnel pour le bébé. Il ne semble pas exister d'augmentation des complications de la grossesse au cours de la MB. Les rares situations où une grossesse est déconseillée sont liées à des atteintes d'organe sévères mettant en jeu le pronostic vital et/ou fonctionnel et nécessitant la prise d'immunosuppresseurs potentiellement tératogènes. Il existe de rares cas de Behçet néonataux avec des atteintes cutanées mais d'évolution habituellement favorable. (1)

## **V. LES PARTICULARITES DE LA MB CHEZ LA FEMME :**

Les formes féminines se singularisent par leur survenue plus tardive et leur caractère moins sévère que les formes masculines. Il semble d'après des études, que le sexe module l'expression et même la sévérité de la MB. Les femmes sont plus souvent atteintes que les hommes dans les régions où la MB est rare.(227) Les grossesses sont possibles, mais doivent se faire sous surveillance stricte en relation avec le médecin traitant et l'obstétricien de manière à adapter les traitements indispensables pendant la grossesse

Une recrudescence des symptômes de de la maladie de Behçet au cours de la grossesse ou le post-partum sont constatée dans (35,5%) dans la littérature. Les manifestations les plus fréquentes lors de ces poussées sont l'aphtose bipolaire et les poussées inflammatoires oculaires, les plus graves sont les thromboses veineuses profondes. Les complications obstétricales sont d'une fréquence de 15,8% dominé par les fausses couches spontanées et il existe statistiquement une association significative entre les antécédents de thrombose veineuse profonde et le risque de complications obstétricales.

L'azathioprine et interferon alpha ont fait leurs preuves entant que traitements des complications quel que soit le terme de la grossesse par contre l'azathioprine expose à un risque

accru d'infection materno-fœtale (en particulier à cytomégalovirus) en raison de l'immunosuppression induite. Le traitement par la colchicine avant la conception semble diminuer la fréquence des rechutes pendant la grossesse [228].

La prise en charge multidisciplinaire impliquant plusieurs spécialistes selon l'organe atteint aboutit un meilleur résultat. 30 Quelques cas de MB chez les nouveau-nés de mère atteinte (Behçet néonatal) suggèrent que le fœtus peut être affecté pendant la grossesse.(229)

La MB néonatal est heureusement rare, transitoire et régresse généralement rapidement après la naissance. Une grossesse peut être programmée ; loin d'une poussée grave et immunosuppresseurs.(117)

## **VI. LES PARTICULARITES DE LA MB CHEZ L'ENFANT (1)**

Les signes cliniques de la MBP peuvent concerner de nombreux organes et sont peu différents de ceux de l'adulte ; ils apparaissent souvent de manière successive ou plus rarement simultanée entre les âges de 8 et de 11 ans et c'est le plus souvent l'aphtose buccale récurrente qui signe l'entrée dans la MB (données de la plus grande cohorte internationale de MBP : PEDBD, 219 patients analysés).

### **1. Fièvre :**

Alors que très rarement observées dans la MB non compliquée de l'adulte, les fièvres récurrentes sont présentes chez 44 % des patients de la cohorte PEDBD. Ces fièvres peuvent accompagner des poussées d'aphtose buccale au début de la maladie et passer pour un syndrome PFAPA. Au cours de la MBP, une fièvre associée à une élévation des protéines de phase aiguë de l'inflammation (CRP) peut être révélatrice d'une atteinte neurologique ou vasculaire sévère et doit donc faire pousser les investigations. La présence de fièvre récurrente doit également faire discuter les diagnostics différentiels des syndromes auto-inflammatoires héréditaires.

## 2. Manifestations cutanéomuqueuses Chez l'enfant :

Les aphtes buccaux sont dans 80 % des cas la première manifestation de la MBP et surviennent à un âge moyen de 7,4 ans. La récurrence d'au moins trois épisodes par an est un élément clé du diagnostic et les lésions doivent être objectivées par un médecin. Dans la cohorte internationale PEDBD, en moyenne, les enfants avaient 12 épisodes d'aphtes buccaux par an. Les aphtes génitaux sont rares avant la puberté et touchent plus fréquemment les jeunes filles (96 %). Leurs récurrences sont en moyenne de 4 par an. Les ulcérations péri-anales sont plus fréquentes chez l'enfant (7 % des cas) que chez l'adulte et posent le problème du diagnostic différentiel avec les maladies inflammatoires du tube digestif. Les atteintes cutanées débutent souvent vers la puberté et sont dominées par les lésions pustuleuses (40-60 %) et l'érythème noueux (40 %). La pseudo-folliculite siège essentiellement au niveau des fesses et de la racine des cuisses. Elle est plus fréquente chez le garçon et se présente sous forme d'une papule érythémateuse surmontée d'une pustule non centrée par un poil, et qui en 24 à 48 heures se recouvre de croûte noirâtre. Les lésions pustuleuses du visage peuvent être confondues avec l'acné vulgaire.



**Figure 43 : Pseudofolliculite nécrosante au niveau des fesses**

### **3. Manifestations articulaires :**

D'authentiques arthrites sont présentes chez environ 30 % des malades. Cependant, l'atteinte articulaire est bien plus fréquente quand les arthralgies isolées sont prises en compte (50 % dans la cohorte PEDBD). Les manifestations articulaires touchent habituellement les grosses articulations des genoux et chevilles, et ne sont en règle générale ni érosives, ni déformantes. Elles évoluent par poussées et peuvent s'accompagner d'une aggravation transitoire de l'aphtose ou d'un érythème noueux. Une atteinte axiale (17 %) et/ou une enthésiopathie peuvent être observées chez des patients porteurs de l'antigène HLA B27 (2 %). L'atteinte périphérique concerne 48 % des cas.

### **4. Manifestations oculaires :**

L'atteinte oculaire apparait en moyenne vers l'âge de 11 ans dans la cohorte PEDBD. L'atteinte antérieure réalise une iridocyclite avec œil rouge, douloureux et photophobie. L'atteinte postérieure peut être plus insidieuse chez les jeunes enfants se manifestant par un flou visuel, des métamorphopsies (vision déformée) ou de myodésopsies (mouches volantes), ce qui retarde le diagnostic et aggrave le pronostic. Elle est remarquable par son caractère récidivant et par la sévérité de son pronostic, aboutissant à la cécité dans 10 % des cas. Une uvéite antérieure (rarement isolée) se voit dans 24 % des cas et une uvéite postérieure dans 21 % des cas. L'aspect le plus caractéristique est une uvéite totale (antérieure et postérieure ou panuvéite) s'accompagnant d'un épanchement puriforme de la chambre antérieure dans 19 % des cas pouvant réaliser un hypopion. L'atteinte est le plus souvent bilatérale et comporte presque toujours une vascularite rétinienne qui se traduit par une inflammation du vitré avec possible présence d'hémorragies et de thromboses vasculaires rétiniennes (veineuse 10 %, artérielle 2 %). Les autres manifestations oculaires : œdème papillaire (8 %), papillite, névrite optique rétrobulbaire, découlent directement de la vascularite cérébrale. Les garçons ont

nettement plus d'atteintes oculaires que les filles et présentent surtout des uvéites postérieures, des vascularites rétiniennes, un œdème papillaire et une thrombose veineuse.



**Figure 44 : Uvéite totale de l'œil droit avec fort effet Tyndall.**

### **5. Manifestations vasculaires :**

Les thromboses veineuses superficielles et profondes caractérisent la MB et sont présentes chez environ 10 % des patients, essentiellement aux membres inférieurs. L'atteinte artérielle, moins fréquente (2 à 5 %), se manifeste presque toujours par ses complications, notamment les ruptures d'anévrismes. Atteintes veineuses La MB arrive au premier rang des pathologies non néoplasiques pouvant entraîner des thromboses chez l'enfant. Cependant, les complications emboliques sont exceptionnelles (< 1 %). Les thromboses veineuses profondes peuvent concerner les veines caves, fémoro-iliaques et cérébrales. L'atteinte des vaisseaux superficiels se manifeste par des nodules «sous-cutanés» et/ou des thromboses des extrémités. Chez un même patient, les thromboses sont souvent multiples et récidivantes avec présence d'un réseau collatéral. Atteintes artérielles L'atteinte artérielle est la première cause de mortalité au cours de la MB. Elle siège préférentiellement au niveau des artères pulmonaires et de l'aorte

abdominale. Les lésions peuvent être multiples et comporter à la fois des thromboses et des anévrysmes.

## **6. Manifestations digestives :**

Elles surviennent dans 40 % des cas de MB et correspondent surtout à des douleurs abdominales isolées ou un inconfort digestif. La mucite ulcéreuse de Behçet peut atteindre l'ensemble du tube digestif et la cavité buccale (4,5 %). L'atteinte colique est la plus fréquente (caecum, côlon ascendant) et se manifeste par des douleurs abdominales avec diarrhée glairosanglante (2,5 %). Elle peut être à l'origine d'hémorragies ou de perforations. Sa présence doit absolument faire rechercher une autre maladie que la MB : déficit en mévalonate kinase, haploinsuffisance de A20, déficit en IL-10 ou anomalie du chromosome 8.

## **7. Manifestations neurologiques et psychiatriques :**

Les manifestations neurologiques sont présentes dans environ 20-30 % des cas. Une prédominance masculine a été souvent notée dans plusieurs séries. Les atteintes neurologiques peuvent parfois être inaugurales (10 % - 33 %) mais dans la plupart des cas, elles surviennent en moyenne 2 à 5 ans après le début de la maladie. Les manifestations neurologiques sont non spécifiques, se traduisant le plus souvent par des céphalées (92 %), des atteintes des paires crâniennes (38 %) et parfois des crises convulsives (12 %). Des troubles cognitifs, un syndrome pseudo-bulbaire ou des troubles cérébelleux, associés une fois sur deux à des troubles neuropsychiatriques divers (syndrome confusionnel, syndrome dépressif, manifestations psychotiques) ont été aussi observés. Des tableaux de myélite aiguë transverse ont été aussi décrits. L'atteinte méningée est fréquente; elle comporte une méningite aseptique. Elle reste latente chez plus d'un malade sur deux, ne se traduisant que par des céphalées isolées. Un tableau d'HTIC «bénigne» est présent dans 20 % des cas. Il se traduit par des céphalées en

casque associées à des vomissements, une paralysie du VI avec parfois raideur méningée. L'imagerie cérébrale révèle dans la grande majorité des cas contrairement aux adultes une thrombophlébite cérébrale (89 % dans la série turque d'Uluduz) qui, si elle est inaugurale et isolée, doit faire suspecter le diagnostic de neuro-Behçet, tout comme une atteinte parenchymateuse touchant le tronc cérébral, et notamment le diencephale. L'évolution spontanée du neuro-Behçet se fait vers la progression des symptômes et la multiplication des lésions. Le pronostic du neuro-Behçet est sombre. La mortalité serait de 5 % et des séquelles graves seraient présentes chez 80 % des patients survivants. 50 % des enfants atteints de neuro-Behçet ne peuvent suivre un cursus scolaire normal et 50 % d'entre eux ont besoin d'aménagement particulier pour rester dans le système scolaire.

#### **8. Manifestations diverses :**

**Atteintes cardiaques** Elles sont très rares chez l'enfant et sont la conséquence de la vascularite des gros vaisseaux : anévrysmes aortiques, coronariens, ischémies myocardiques. Des péricardites et myocardites avec thrombus intracardiaque sont également possibles.

**Atteintes pulmonaires** La vascularite se traduit essentiellement par des anévrysmes des artères pulmonaires, dont la rupture peut être mortelle. Des lésions parenchymateuses comme des nodules, cavités, épanchements pleuraux, ou des adénopathies médiastinales font également partie de la MBP. Il est nécessaire d'éliminer une infection dans ce contexte.

**Signes génito-urinaires** Ils sont très rares et comprennent outre l'ulcération scrotale ou labiale, des urétrites aseptiques et des épидидymites.

**Amylose AA** L'amylose AA est une complication rare de la MB. Elle peut être suspectée devant un syndrome néphrotique ou être découverte fortuitement lors d'une autopsie. Les dépôts amyloïdes peuvent intéresser les poumons, les reins, la thyroïde, la rate et les surrénales. L'amylose est de plus en plus rare avec la prise en charge précoce de la MB.

## VII. Critères de classification et diagnostic positif :

En l'absence de marqueur biologique fiable, la MB est définie par des critères cliniques. Quinze types de classifications différentes ont été proposés mais à partir des années 1990 les critères de l'International Study Group [7] se sont imposés comme l'outil de classification utilisé dans la plupart des études épidémiologiques.

Il reste cependant une importante hétérogénéité entre les études à cet égard. Or ces différents critères sont structurés de manière assez semblable en s'appuyant sur l'aphtose et les manifestations cutanées et ophtalmologiques comme principales caractéristiques .

Une étude ayant comparé de façon exhaustive les différents critères a montré une variabilité de leurs caractéristiques intrinsèques avec une sensibilité et une spécificité d'au moins 80% [230]. En pratique courante, il faut rester critique vis- à- vis de ces critères. Ils ne tiennent en particulier pas compte de la présence de plusieurs manifestations cliniques fréquentes et importantes de la maladie de Behçet, en particulier les manifestations articulaires, neurologiques, digestives et vasculaires.

Il est donc probable que dans le cadre d'études épidémiologiques, l'utilisation d'un système de classification plutôt que d'un autre entraîne des variations seulement marginales. Malgré cela, il faut tendre vers une harmonisation et les nouveaux critères internationaux de classification de la maladie de Behçet proposés en 2013 [230] peuvent laisser espérer une universalisation des outils de classification.

Tableau n° XII : Caractéristiques de 5 systèmes de classification de la MB (7, 230, 231,232)

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

JBDRc: Japanese Behçet's Disease Classification

## VIII. LES EXAMENS PARA-CLINIQUES :

A ce jour aucun marqueur biologique n'est spécifique de la MB. Certaines anomalies biologiques peuvent accompagner les signes cliniques : une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles, des anomalies de la fibrinolyse, une élévation du facteur VIII, la présence de complexes immuns circulants, une cryoglobulinémie.

Les marqueurs d'inflammation tels que la protéine C réactive (CRP) et la vitesse de sédimentation (VS) peuvent être légèrement élevés durant la phase active [233], les taux sériques de  $\beta$ -2-microglobuline [234] et de ferritine ont également été proposés comme marqueurs d'activité de la maladie [235]. Le bilan de coagulabilité en cas de thrombose vasculaire n'objective pas d'anomalie. L'expression de l'HLA B51 est fréquente en cas de MB selon l'origine ethnique, cependant il n'est ni sensible ni spécifique pour être un test diagnostique [233]. Malgré sa faible sensibilité, le pathergy test a une grande spécificité (> 90%) et reste un test utile au diagnostic [233,236].

L'examen ophtalmologique est systématiquement demandé ainsi qu'un fond d'œil avec angiographie si signe de vascularite, afin de rechercher l'atteinte ophtalmologique fréquente au cours de la MB [234].

En cas d'angiobehçet, le recours à l'échodoppler veineux et artériel ainsi qu'à l'angioscanner est primordial pour une meilleure objectivation des lésions. Pour l'atteinte thoracique [237,238], le diagnostic repose en plus de la clinique sur la radiographie du thorax, le scanner thoracique ainsi que l'échographie trans-thoracique (ETT) pour caractérisation des lésions cardiovasculaires, la bronchoscopie avec biopsie peuvent également être envisagées. Enfin devant l'atteinte neurologique, un examen du LCR est indispensable, l'imagerie par résonance magnétique (IRM) est d'un grand intérêt en particulier si les lésions ne sont pas visibles au scanner. Le recours à d'autres examens est possible selon la symptomatologie et la présentation clinique initiale.

## IX. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL DE LA MB :

Afin de retenir le diagnostic de la MB, il est impératif de chercher les critères d'exclusion d'autres diagnostics. Le tableau suivant résume les principaux diagnostics différentiels de la MB.

**Tableau XIII : les diagnostics différentiels de la MB [239]**

Pathologies	Caractéristiques communes	Critères de distinction
LED avec ou sans SAP	Aphtes buccaux, arthrite non érosive, manifestations neurologiques, vasculaires et constitutionnelles	Positivité des autoanticorps (AC), baisse du complément C3 et C4
Pathologie liée à l'HLA B27	Aphtes buccaux, uveïte, arthrite, manifestations cutanées et gastrointestinales	Positivité de l'HLA B27
Maladie de Crohn	Aphtes buccaux, arthrite non érosive, manifestations cutanées et gastrointestinales	Sclérite, granulome inflammatoire
Syndrome de Reiter	Ulcérations buccales et génitales.	Urétrite, lésions papuleuses palmoplantaires
Colites ulcéreuses	Aphtes buccaux, gastrointestinaux, arthrite non érosive, uveïte, manifestations cutanées	Proctite/colite ascendante
Maladie coeliaque	Aphtes buccaux manifestations gastrointestinales et symptômes constitutionnels	, Positivité des auto-AC et des caractéristiques histologiques
Maladies autoinflammatoires	Aptose bipolaire, atteinte cutanée, neurologique, arthrite non érosive, symptômes constitutionnels	neurologique, arthrite non érosive, symptômes constitutionnels Fièvre élevée, début juvénile, test génétique
Sarcoidose	Aphtes buccaux, atteinte pulmonaire, cutanée, érythème noueux, complications neurologiques	Granulomatose histologique
Herpès récidivant	Ulcérations buccales et/ou génitales, possible altération de l'état général, fièvre.	Sérologie de l'herpès positive en IgM, identification du virus sur un prélèvement muqueux.
Neutropénie cyclique	Aphtes buccaux, symptômes constitutionnels	Caractéristiques cycliques
SAPHO Syndrome	Arthrite, acnée, lésions pustuleuses	Osteïte et hyperostose
MAGIC Syndrome	Toutes les caractéristiques de la MB sont possible	Chondrite
Vascularites à ANCA	Atteinte vasculaire, arthrite, manifestations cutanées, oculaires et constitutionnels	Positivité des ANCA
Autre pathologie	Scléroses multiples, tuberculose, VIH, pathologies malignes	-

## **X. TRAITEMENT DE LA MALADIE DE BEHÇET**

Il n'existe pas de traitement spécifique qui guérisse définitivement de la MB. Cependant, plusieurs médicaments sont utilisés dans le but d'inhiber les réactions inflammatoires, de traiter les principaux symptômes de la maladie et de limiter les complications et l'altération des organes atteints.

L'utilisation des différents médicaments dépendra de la gravité et de la fréquence de symptômes de la maladie et de limiter les complications et l'altération des organes atteints.

### **1. LES OBJECTIFS DU TRAITEMENT**

#### **a) À court terme :**

- Permettre le confort quotidien ;
- Parfois assurer un sauvetage fonctionnel voire vital ;
- Dépister les atteintes potentiellement graves.

#### **b) À moyen terme :**

- S'opposer à l'évolution prévisible des atteintes graves notamment ophtalmologiques, neurologiques et vasculaires ;
- Prévenir les poussées ;
- Prévenir les manifestations thrombotiques ;
- Préserver la qualité de vie et l'insertion socio-professionnelle ;

Chez l'enfant :

- Préserver l'insertion scolaire ;
- • Préserver le développement psychosocial de l'adolescent(e) ;
- Surveiller le développement statural et pubertaire et discuter de traitements spécifiques en cas d'anomalies ;
- Assurer la transition pédiatrie/médecine d'adulte.

c) À long terme :

- Limiter les séquelles de la maladie ;
- Limiter les effets délétères différés du traitement.

**2. Professionnels impliqués (et modalités de coordination) :**

Le traitement est idéalement coordonné par le médecin ayant une expertise dans la MB, le plus souvent un médecin interniste, un dermatologue ou un rhumatologue, pédiatre ou médecin d'adulte, et par le médecin ou pédiatre généraliste qui optimisera la coordination des soins proposés.

D'autres médecins spécialistes peuvent être amenés à intervenir dans la prise en charge des patients : ophtalmologiste, neurologue, médecin vasculaire, gastro-entérologue, pneumologue. Le rôle du médecin ou pédiatre généraliste est essentiel dans l'évaluation du patient en première intention.

D'autres professionnels de santé peuvent être sollicités : professionnels d'éducation thérapeutique, diététicien, infirmier diplômé d'état, kinésithérapeute, ergothérapeute, psychologue, assistant social....

**3. Prise en charge thérapeutique :**

**3.1 Mesures générales :**

La corticothérapie augmente le risque infectieux et peut faire émerger des infections latentes qu'il convient de prévenir par la vaccination ou des traitements anti-infectieux prophylactiques. Une vaccination anti-grippale saisonnière doit être proposée aux patients atteints de MB. La vaccination anti-pneumococcique est également recommandée. Les vaccins recommandés pour les patients traités par immunosuppresseurs, biothérapie et/ou

corticothérapie pour une maladie auto-immune ou inflammatoire chroniques sont les vaccins du calendrier vaccinal en vigueur. De plus, sont spécifiquement recommandées, les vaccinations contre la grippe et les infections à pneumocoque ; on rajoutera chez l'adolescente et même dès 9 ans, la vaccination contre le papillomavirus.

Il est recommandé de mettre à jour les vaccinations le plus tôt possible au cours de la maladie, avant la mise en route du traitement immuno-suppresseur si possible, en particulier pour les vaccins vivants atténués qui ne pourront plus être administrés ensuite.

Les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués chez les sujets recevant un traitement immunosuppresseur, une biothérapie et/ou une corticothérapie à dose immuno-suppressive. La vaccination contre les infections à pneumocoque doit se faire avec le vaccin polysidique conjugué 13-valent selon le schéma adapté à l'âge, suivi de l'administration du vaccin polysodique non conjugué 23-valent (si âge > 2 ans).

Un contact récent avec une personne atteinte de tuberculose, des antécédents de tuberculose non traitée et spontanément guérie, une intradermo-réaction à la tuberculine  $\geq 10$  mm en l'absence de vaccination par le BCG ou un test Quantiféron® positif doivent faire discuter une prophylaxie antituberculeuse parallèlement à l'instauration de la corticothérapie. En cas de prescription de rifampicine, les doses de corticothérapie doivent être majorées d'environ 30 % pour contrecarrer l'effet d'induction enzymatique de la rifampicine.

L'anguillulose d'hyperinfestation ou l'anguillulose maligne doit être prévenue par un traitement anti-parasitaire éradicateur au moment de l'introduction de la corticothérapie chez tout patient ayant séjourné dans une zone d'endémie (régions tropicales, subtropicales, sud de l'Europe).

La prévention des effets métaboliques secondaires d'une corticothérapie prescrite au long cours (autres que l'ostéoporose) représente un autre volet majeur de la prescription de corticoïdes. Les diabètes cortico-induits sont fréquents dans une population âgée et doivent être dépistés dès l'initiation de la corticothérapie. L'intervention d'un(e) diététicien(ne) doit être

proposée systématiquement pour la mise en place d'un régime alimentaire adapté en termes d'apports glucidiques, mais aussi pour prévenir la prise de poids ou la rétention hydrosodée par des conseils sur les apports caloriques et sodés. Pour la prévention de la myopathie cortisonique, il est conseillé que les patients pratiquent une activité physique régulière (marche rapide 30 à 45 minutes par jour), voire de faire des séances de kinésithérapie de renforcement musculaire en cas d'amyotrophie avérée.

Le recours à l'avis d'un psychiatre peut être utile pour les patients aux antécédents psychiatriques afin d'évaluer le risque de décompensation psychiatrique sous traitement corticoïde et/ou interféron  $\alpha$ .

L'importance de la prévention de l'ostéoporose cortisonique est souvent sous-estimée. Cette prévention a pour objectif de limiter le risque de fracture chez les patients sous corticothérapie au long cours ( $\geq 7,5$  mg/jour d'équivalent prednisone pendant  $\geq 3$  mois). Des recommandations françaises ont été émises en 2014 ; elles envisagent le cas des femmes non ménopausées et des hommes de moins de 50 ans, principale population concernée par la maladie de Behçet mais pour laquelle la conduite à tenir en prévention de l'ostéoporose cortisonique est moins évidente que pour une population plus âgée :

- La réalisation d'une densitométrie osseuse (DMO) est recommandée pour les patients débutant une corticothérapie prolongée ( $\geq 7,5$  mg/jour d'équivalent prednisone pendant  $\geq 3$  mois) ou chez ceux sous corticothérapie depuis plus de 3 mois sans DMO initiale.
- Le dépistage de fractures infra-cliniques par des radiographies du rachis doit être réalisé en cas de perte de taille  $\geq 4$  cm par rapport à la taille à 20 ans ou de perte de taille  $\geq 2$  cm au cours du suivi ou de douleurs rachidiennes ou chez l'enfant.
- L'utilisation du score FRAX® (détermination du risque fracturaire à 10 ans) n'est pas validée chez les femmes non ménopausées et les hommes de moins de 50 ans.
- La mesure des marqueurs de remodelage osseux n'a pas d'intérêt.
- Prescrire la dose minimale efficace de corticothérapie.

- Encourager des apports suffisants quotidiens en calcium, de préférence via l'alimentation ; la prescription systématique de calcium n'est en effet pas recommandée.
- Mesure du taux de 25-OH-vitamine D et maintien de celui-ci au-dessus de 30 ng/mL.
- Encourager l'activité physique.
- Encourager le sevrage tabagique.
- Eviter une consommation excessive d'alcool.

En cas de lésions artérielles, la tension artérielle doit faire l'objet d'un contrôle selon les recommandations en vigueur. Le tabagisme est un facteur de risque de complication vasculaire et l'arrêt du tabac s'impose chez tous les patients.

### **3-2 Atteinte cutané-muqueuse**

La colchicine est le traitement de première intention en l'absence de contre-indication afin de prévenir la récurrence des lésions cutanéomuqueuses en particulier les aphtes buccaux, génitaux ou les lésions d'érythème noueux, à une posologie habituellement comprise entre 1 et 2 mg/jour. L'hygiène bucco-dentaire est essentielle. Les dermocorticoïdes de classe I ou II peuvent être proposés pour le traitement de l'aphtose buccale et génitale bien qu'une corticothérapie orale de courte durée soit parfois nécessaire. En cas d'aphtose buccale invalidante et résistante, les bains de bouche avec des corticoïdes peuvent être utiles. La xylocaïne en gel peut s'avérer utile en cas d'ulcères génitaux très douloureux. Dans des cas très particuliers (patients réfractaires avec une atteinte cutané-muqueuse très sévère), d'autres traitements tels que l'aprémilast (inhibiteur de la phosphodiesterase 4), les anti-TNF $\alpha$ , l'azathioprine, le thalidomide ou l'ustekinumab peuvent être envisagés. Dans un essai clinique randomisé de phase II incluant 111 patients adultes avec aphtose récurrente, l'aprémilast (Otezla<sup>®</sup>) (30 mg x 2/j), a réduit de façon significative le nombre moyen d'ulcères oraux par patient, comparé au placebo. Les traitements anti-acnéiques ont une efficacité limitée sur les lésions pustuleuses.

**3.3 Atteinte articulaire :**

La colchicine est le traitement de première intention à une posologie habituellement comprise entre 1 et 2 mg/jour. Les infiltrations de corticoïdes sont un traitement d'appoint intéressant compte tenu de l'atteinte oligoarticulaire, touchant préférentiellement les grosses articulations.

Les AINS ou des cures courtes de prednisone orale peuvent également être proposés en traitement d'une poussée articulaire. Dans les formes réfractaires et/ou récidivantes, un traitement de fond est nécessaire. Les anti-TNF $\alpha$ , l'azathioprine (2 mg/kg/j) ou le méthotrexate (0,3 mg/m<sup>2</sup>/semaine) peuvent être proposés.

**3.4 Atteinte ophtalmologique :**

La prise en charge et le suivi doivent être réalisés avec un ophtalmologiste habitué à la prise en charge des pathologies inflammatoires chroniques de l'œil. Les atteintes ophtalmologiques sont des atteintes graves de la MB qui mettent en jeu le pronostic fonctionnel et dont les récives sont fréquentes. Une diminution (ou un arrêt) du traitement immunosuppresseur ou immunomodulateur ne doit être discutée sauf cas exceptionnel qu'après au moins 2 ans de rémission dans le cadre d'une maladie de Behçet sévère et un avis d'expert est conseillé.

En cas d'uvéite antérieure, la corticothérapie sera administrée par voie locale en collyre. Elle sera initiée par un corticoïde puissant, la dexaméthasone, selon un rythme d'administration proportionnel à la sévérité de l'inflammation du segment antérieur. La surveillance clinique de la corticothérapie locale doit être rapprochée (à 48 h initialement, puis selon la gravité toutes les une à deux semaines au départ) en appréciant le Tyndall de la chambre antérieure et en mesurant la pression intra-oculaire de façon systématique en raison de la fréquence des hypertopies cortisoniques. Les collyres mydriatiques et cycloplégiques (tropicamide, néosynéphrine, atropine) sont souvent prescrits en association avec les corticoïdes topiques, pour faire céder les synéchies postérieures, ou prévenir leur formation. En cas d'hypertonie

oculaire, un ou plusieurs collyres hypotonisants seront prescrits, en évitant si possible les analogues de prostaglandines du fait de leur action pro-inflammatoire. Les uvéites à hypopion requièrent généralement une corticothérapie par voie générale. Certains auteurs recommandent l'utilisation d'un immunosuppresseur (azathioprine) dans les uvéites antérieures de la MB, si le sujet est un homme jeune et si l'uvéite récidive.

Toute uvéite postérieure de la MB doit bénéficier d'un traitement systémique par corticoïdes et immunosuppresseurs. Une atteinte du segment postérieur requière l'utilisation de corticoïdes par voie systémique et des immunosuppresseurs, comme l'azathioprine en cas d'atteinte non sévère.

Toute uvéite postérieure sévère (baisse de l'acuité visuelle, vascularite occlusive et/ou œdème maculaire) justifie d'un traitement systémique par corticoïdes et anticorps anti-TNF $\alpha$ . L'interféron-alpha (IFN- $\alpha$ ) peut être proposé en alternative thérapeutique.

La corticothérapie générale par voie orale est prescrite selon la sévérité à la dose de 0,5 à 1 mg/kg/jour et peut être précédée par des bolus de méthylprednisolone à la dose de 500 mg/j pendant 3 jours. L'azathioprine utilisée à la dose de 2 mg/kg/jour ou la ciclosporine (3 mg/kg/j) sont des bons traitements d'épargne cortisonique et semblent intéressants pour prévenir les rechutes et améliorer les baisses d'acuité visuelle dans les atteintes oculaires postérieures peu sévères de la MB. Ce traitement ne paraît pas suffisant pour les uvéites sévères avec baisse de l'acuité visuelle, œdème maculaire et/ou vascularite rétinienne qui constituent une urgence thérapeutique.

En cas de poussée aiguë d'uvéite postérieure avec œdème maculaire et/ou vascularite rétinienne, des perfusions intraveineuses d'infliximab à la dose de 5 mg/kg ou des injections sous cutanées d'adalimumab (80 mg dose initiale puis 40 mg/15 jours) permettent d'obtenir une amélioration rapide dans la majorité des cas. L'IFN- $\alpha$  (Roferon : 3 millions d'unités 3 fois par semaine sous cutané) peut être proposé en alternative thérapeutique. L'éta nercept, en

revanche, n'est pas indiqué dans le traitement des uvéites de la MB. Peu de données sont à ce jour disponibles concernant le certolizumab et le golimumab dans cette indication.

D'autres traitements pourraient être intéressants au cours des atteintes oculaires dont les inhibiteurs de l'IL-6.

Recommandations pour la prise en charge de l'atteinte oculaire de la maladie de Behçet :

- ✓ La prise en charge initiale et le suivi des patients atteints de la MB ayant une uvéite nécessite une collaboration étroite avec un ophtalmologiste.
- ✓ Tout patient ayant une MB avec une atteinte oculaire affectant le segment postérieur, doit être traité par un immunosuppresseur ou une biothérapie (azathioprine, ciclosporine A, interféron- $\alpha$  ou anti-TNF $\alpha$ ).
- ✓ Toute atteinte sévère, menaçant l'acuité visuelle, doit être traitée par de fortes doses de corticoïdes associées à un anti-TNF $\alpha$  ou l'IFN- $\alpha$ .
- ✓ Toute corticothérapie systémique doit être associée à l'administration d'un immunosuppresseur.
- ✓ Les injections intra-vitréennes de corticoïdes associées au traitement systémique sont envisageables en cas d'atteinte unilatérale.
- ✓ Les patients réfractaires à l'azathioprine ou à la ciclosporine peuvent être traités par IFN- $\alpha$  ou anti-TNF $\alpha$  monoclonaux. Le choix entre ces deux traitements dépend du risque infectieux du patient (tuberculose), de sa tolérance à l'IFN- $\alpha$  et de l'expérience du clinicien.
- ✓ Concernant les atteintes antérieures isolées, l'administration d'immunosuppresseurs systémiques peut être envisagée en cas de facteurs de mauvais pronostic comme le jeune âge, un début précoce de la maladie et le sexe masculin.

3-5 Atteinte neurologique :

❖ Formes parenchymateuse :

Le traitement des formes parenchymateuses repose sur les glucocorticoïdes, à fortes doses en traitement d'attaque (bolus intraveineux de méthylprednisolone, 500 mg/j pendant 3 jours) suivis d'une corticothérapie à 1 mg/kg/j (sans dépasser 80 mg/j) d'équivalent prednisone durant 3 semaines avec une décroissance progressive (15 à 20 mg/j à 3 mois et  $\leq 0,1$  mg/kg/j à 6 mois).

Les atteintes neurologiques sont des atteintes graves de la MB qui mettent en jeu le pronostic vital et fonctionnel et dont les récurrences sont fréquentes. Une diminution (ou un arrêt) du traitement immunosuppresseur ou immunomodulateur ne doit être discutée sauf cas exceptionnel qu'après au moins 2 ans de rémission dans le cadre d'une maladie de Behçet sévère et un avis d'expert est conseillé.

Dans les atteintes parenchymateuses sévères (score de Rankin  $\geq 2$ ), un immunosuppresseur doit être adjoint dès l'instauration du traitement, de type cyclophosphamide intraveineux (0,7 g/m<sup>2</sup> sans dépasser 1,2 g) en bolus toutes les 4 semaines avec relais par azathioprine oral (2 mg/kg/j) après 6 cures. Les anticorps anti-TNF $\alpha$  comme l'infliximab (5 mg/kg S0, S2, S6 puis tous les 6 semaines) peuvent être proposés en alternative au cyclophosphamide.

Pour des atteintes parenchymateuses moins sévères (score de Rankin  $< 2$ ), l'azathioprine oral (2 mg/kg/j) est recommandé. Le méthotrexate (0,3 mg/kg/semaine) ou le mycophénolate mofétil (2 g/j) peuvent également être utilisés.

Le traitement des méningites isolées repose sur les glucocorticoïdes à fortes doses. L'adjonction d'emblée d'un immunosuppresseur (comme l'azathioprine) n'est pas recommandée lors d'un premier épisode mais peut être discutée en cas de rechute sous corticoïdes. La

ciclosporine n'a plus sa place dans le traitement de ces atteintes du fait d'un risque accru d'aggravation neurologique.

Formes extra-parenchymateuses (thrombophlébite cérébrale) :

Le traitement des thrombophlébites cérébrales de la MB repose également sur la prescription de glucocorticoïdes, à fortes doses en traitement d'attaque, par bolus intraveineux de méthylprednisolone (500 mg/j pendant 3 jours) suivis d'une corticothérapie à 1 mg/kg/j (sans dépasser 80 mg/j) d'équivalent prednisone durant 3 semaines avec une décroissance progressive (15 à 20 mg/j à 3 mois et  $\leq 0,1$  mg/kg/j à 6 mois).

L'adjonction d'emblée d'un immunosuppresseur (comme l'azathioprine) n'est pas recommandée lors d'un premier épisode mais peut être discutée en cas de rechute sous corticoïdes.

La prescription d'anticoagulants à dose curative est recommandée. La durée de l'anticoagulation est débattue mais est en général de 12 à 18 mois. Le risque hémorragique doit toujours être évalué, notamment vérifier l'absence d'atteintes anévrysmales artérielles.

### **3.6 Atteinte vasculaire :**

Il est actuellement clairement établi que le traitement immunosuppresseur est la pierre angulaire de la stratégie thérapeutique dans ces formes sévères de la MB ; ceci repose sur le fait que l'inflammation de la paroi vasculaire joue très probablement un rôle prépondérant dans la survenue des lésions thrombotiques vasculaires.

L'anticoagulation curative est recommandée dans les thromboses veineuses après évaluation du risque hémorragique et vérification d'éventuelles lésions anévrysmales artérielles. La durée du traitement anticoagulant sera de 3 à 6 mois sauf dans les formes graves comme les thromboses des veines sus hépatiques et/ou de la veine cave qui nécessitent une anticoagulation prolongée.

Les atteintes vasculaires sont des atteintes graves de la MB qui mettent en jeu le pronostic vital et dont les récurrences sont fréquentes. Une diminution (ou un arrêt) du traitement

immunosuppresseur ou immunomodulateur ne doit être discutée sauf cas exceptionnel qu'après au moins 2 ans de rémission dans le cadre d'une MB sévère et un avis d'expert est conseillé.

Pour les thromboses veineuses aiguës profondes sans critères de gravité (membres inférieurs), on recommande un traitement par glucocorticoïdes (prednisone 0,5 mg/j en dose d'attaque) et une anticoagulation efficace pour une durée de 3 à 6 mois.

Le traitement des atteintes cardio-vasculaires sévères (thrombose des veines sus hépatiques, thrombose de la veine cave, anévrismes artériels, myocardite...) repose sur les glucocorticoïdes, à fortes doses en traitement d'attaque (bolus intraveineux de méthylprednisolone, 500 mg/j pendant 3 jours) suivis d'une corticothérapie à 1 mg/kg/j (sans dépasser 80 mg/j) d'équivalent prednisone durant 3 semaines avec une décroissance progressive (15 à 20 mg/j à 3 mois et  $\leq 0,1$  mg/kg/j à 6 mois).

Un immunosuppresseur doit être adjoint dès l'instauration du traitement, de type cyclophosphamide intraveineux (0,7 g/m<sup>2</sup> sans dépasser 1,2 g) en bolus toutes les 4 semaines ou par anticorps anti-TNF $\alpha$  comme l'infliximab (5 mg/kg S0, S2, S6 puis tous les 6 semaines).

L'azathioprine oral (2 mg/kg/j) ou les anticorps anti-TNF $\alpha$  (adalimumab ou infliximab) sont recommandés dans la prise en charge des atteintes vasculaires récidivantes.

La prise en charge chirurgicale ou endovasculaire ne doit pour autant pas être retardée si le patient est symptomatique. Il est indispensable d'instaurer une corticothérapie et un traitement immunosuppresseur avant la prise en charge chirurgicale afin de diminuer le risque de complications post-opératoires. Les complications postopératoires sont en effet significativement moins fréquentes chez les patients recevant des immunosuppresseurs. Une prise en charge multidisciplinaire dans un centre expert est indispensable pour décider du moment optimal de l'intervention. Un suivi à long terme est indispensable pour dépister les complications et les récides.

En cas d'anévrismes pulmonaires et de survenue d'hémoptyisie menaçante, il est important de déterminer le lieu et le mécanisme pour proposer une radiologie interventionnelle

pertinente ciblée soit sur l'anévrisme pulmonaire (vasocclusion pulmonaire) soit sur l'hypervascularisation bronchique périanévrismale (artériographie bronchique avec embolisation). La chirurgie en phase active d'hémoptysie est de très mauvais pronostic. Cette prise en charge ne peut se faire qu'en concertation multidisciplinaire et dans un centre expert.

### **3.7 Atteinte digestive :**

Les atteintes digestives de la MB doivent être confirmées par endoscopie et/ou imagerie. Les ulcérations digestives liées aux AINS ou d'origine infectieuse doivent être éliminées. Le traitement des atteintes digestives associe glucocorticoïdes (0,5 mg/kg/j en traitement d'attaque) et 5-ASA ou azathioprine (2 mg/kg/j). Dans les formes sévères et/ou réfractaires, un traitement par anti-TNF $\alpha$  est recommandé.

En cas de forme avec atteinte digestive et diarrhée et en raison des effets secondaires fréquents de la colchicine sur le transit (diarrhée 1 à 10 %), la mise en place de la colchicine doit se discuter avec un(e) gastro-entérologue. Ce traitement pourrait par exemple être différé après contrôle de l'inflammation intestinale.

### **3-8 Traitements chez l'enfant :**

La prise en charge thérapeutique médicamenteuse des enfants se calque sur les recommandations adultes étant donné le faible nombre d'études réalisées chez l'enfant. Le choix des traitements sera discuté en fonction de l'âge, de la tolérance, de la commodité d'utilisation et sera le plus économe possible vis-à-vis de la corticothérapie au long cours dont les effets sont délétères à tous les âges pédiatriques. Les patients les plus complexes du fait de la sévérité de leur MB ou de situations familiales et sociales délicates devront faire l'objet d'une réunion de concertation multidisciplinaire avec les centres de référence/compétence pour guider au mieux leur prise en charge.

❖ **Traitement des manifestations cutané-muqueuses**

On recommande en première intention un traitement topique pour les lésions cutanées aphteuses ou papulo-pustuleuses d'intensité mineure ou peu gênantes. En cas d'atteintes plus sévères très douloureuses et avec un retentissement fonctionnel important, des cures courtes de corticoïdes peuvent être proposées (1 mg/kg pendant un maximum de 5 jours). Si ces poussées se répètent, il faudra alors instaurer un traitement de fond pour éviter ou diminuer l'exposition chronique aux corticoïdes. La colchicine peut être prescrite à des doses entre 0,5 et 2 mg/jour selon l'âge de l'enfant. Elle n'est efficace que prise régulièrement et à doses suffisantes. Il convient de ne pas l'associer à des médicaments métabolisés par le cytochrome P450 (certains macrolides et la pristinaamycine) et de ne pas la consommer en même temps que du jus de pamplemousse. Son usage au long cours nécessite de surveiller régulièrement les globules blancs et les plaquettes dont le taux peut baisser et de s'assurer qu'il n'y a pas d'insuffisance rénale ou hépatique.

Le thalidomide est efficace sur les aphtes, mais le suivi du traitement est difficile chez l'enfant requérant des explorations neurologiques invasives répétées pour dépister une éventuelle neuropathie périphérique induite.

L'efficacité des anti-TNF $\alpha$  n'est pas clairement démontrée mais ils peuvent être indiqués en cas de résistance à la colchicine.

❖ **Traitements des manifestations articulaires :**

Les AINS ou la colchicine sont généralement suffisants pour traiter l'atteinte articulaire

❖ **Traitement des atteintes oculaires :**

Les uvéites antérieures nécessitent des traitements corticoïdes topiques quand elles sont isolées. Le traitement des uvéites postérieures et de la vascularite rétinienne nécessite une corticothérapie initiale (réalisée en un ou plusieurs bolus de 15 mg/kg IV) relayée par une corticothérapie orale associée à un traitement immunosuppresseur (azathioprine ou méthotrexate) et/ou une biothérapie par anticorps anti-TNF $\alpha$ .

Les atteintes sévères d'emblée nécessitent l'utilisation immédiate des anticorps anti-TNF $\alpha$ . L'INF- $\alpha$  peut être utilisé en cas de contre-indication aux biothérapies ; dans ce cas il faudra surveiller de près les effets secondaires: neutropénie, syndrome grippal avec myalgies et frissons ou syndrome dépressif majeur devant faire arrêter le traitement. La corticothérapie devra être de la plus courte durée possible afin d'éviter les complications oculaires (cataracte, glaucome) et systémiques (ralentissement staturo-pondéral).

❖ **Traitements des autres atteintes :**

Le traitement des autres atteintes n'est pas codifié. Il fait appel à la corticothérapie générale, à l'azathioprine et aux anti-TNF $\alpha$ .

Dans les atteintes parenchymateuses cérébrales, des bolus de méthylprednisolone à 30 mg/kg sans dépasser 1 g sont proposés au cours des poussées pendant 3-5 jours. Le cyclophosphamide, le méthotrexate et l'INF- $\alpha$  peuvent aussi être proposés en tant que traitement au long cours.

Les atteintes digestives peuvent nécessiter une mise au repos digestif, de la salazopyrine, de l'azathioprine ou des anti-TNF $\alpha$  et plus rarement une chirurgie de résection peut être requise.

Les thromboses veineuses sont principalement dues à l'inflammation vasculaire qui devra être traitée en premier lieu par des thérapeutiques immunosuppressives telles que la corticothérapie systémique, l'azathioprine, le mycophénolate mofétil, le cyclophosphamide ou la ciclosporine. La place de l'anticoagulation est discutée et devra être préconisée au cas par cas.

#### **4. Algorithme de traitement**

Toutes les posologies indiquées sont données à titre indicatif. Pour les atteintes sévères, seul le traitement d'induction est indiqué, le traitement de maintenance doit être adapté à la réponse initiale et à la tolérance.

##### **4-1 Atteinte cutané-muqueuse :**

- ✓ Traitement symptomatique des aphtes

- ✓ Corticoïdes topiques ou per-os
- ✓ Colchicine 1-2 mg/j Réfractaire:
- ✓ Aprémilast (30 mg x 2/j)
- ✓ Si échec ou intolérance : Azathioprine (2 mg/kg/j) (Encadré 1), ou anti-TNF $\alpha$ , ou thalidomide (50 à 100 mg/j), ou ustekinumab.

**4-2 Atteinte articulaire :**

- ✓ Corticoïdes en infiltrations, AINS, corticoïdes oraux en cure courte
- ✓ Colchicine 1-2 mg/j Réfractaire et/ou récidivante :
- ✓ Azathioprine (2 mg/kg/j) (Encadré 1), ou Méthotrexate (0,3 mg/kg/sem) (Encadré 2) ou anti-TNF $\alpha$ .

**4-3 Atteinte ophtalmique :**

- ✓ Uvéite Antérieure isolée :
- ✓ Collyres corticoïdes +/- cycloplégiques +/- hypotonisants
- ✓ Hypopion : Corticoïdes oraux
- ✓ Mauvais pronostic (homme jeune, forme récidivante) : Azathioprine per os (Encadré 1)
- ✓ Uvéite postérieure : o Corticothérapie générale : orale (selon la sévérité 0,5 à 1 mg/kg/j dégressive +/- bolus (500 mg/j x 3 j) + immunosuppresseurs)
- ✓ Formes peu sévères : Azathioprine (2 mg/kg/j) (Encadré 1) ou Ciclosporine (3 mg/kg/j) per os
- ✓ Formes sévères : anti-TNF $\alpha$  (infliximab IV, adalimumab SC) ou INF- $\alpha$  (roferon 3 millions d'unité x 3/semaine sous cutané)

**4-4 Atteinte neurologique :**

- ✓ Parenchymateuse : Corticothérapie générale 1 mg/kg/j per os +/- bolus IV (500 mg/j x 3 j) Forme grave (score de Rankin  $\geq$  2) : Cyclophosphamide IV (Encadré 3) ou anti-TNF $\alpha$  (Infliximab) Forme modérée (score de Rankin  $<$  2) : Azathioprine per os (2 mg/kg/j) (Encadré 1) ou Méthotrexate (0,3 mg/kg/sem) (Encadré 2) Si méningite isolée : Corticothérapie générale seule en première intention

- ✓ Extra-parenchymateuse (thrombophlébite cérébrale) : Corticothérapie générale 1 mg/kg/j per os +/- bolus IV/3 j et anticoagulation efficace +/- Azathioprine per os (2 mg/kg/j) (Encadré 1)

**4-5 Atteinte vasculaire :**

❖ **Thrombose veineuse aigue profonde**

- ✓ Formes sévères (VC, Budd-Chiari): Corticothérapie générale 1 mg/kg/j per os +/- bolus (500 mg/j x 3j), cyclophosphamide IV (15 mg/kg sans dépasser 1,2 g) (Encadré 2) ou anti-TNF $\alpha$  (Infliximab 5 mg/kg), anticoagulation efficace dont la durée est à discuter et associée au traitement anti-inflammatoire
- ✓ Traitement spécifique du syndrome de Budd-Chiari : traitement de l'hypertension portale, et traitement radiologique interventionnel à discuter. Sur les aspects hépatologiques, se référer à un centre expert.
- ✓ Formes non sévères (des membres): Corticothérapie générale 0,5 mg/kg/j per os et anticoagulation efficace.
- ✓ Formes récidivantes: Azathioprine per os (2 mg/kg/j) ou anti-TNF $\alpha$

❖ **Atteintes artérielles**

Prise en charge des facteurs de risque cardio-vasculaires (arrêt du tabac...).

- ✓ Formes sévères (anévrismes artères pulmonaires, aorte et/ou anévrismes multiples...) : Corticothérapie générale 1 mg/kg/j per os +/- bolus (500 mg/j x 3 j), Cyclophosphamide IV (Encadré 2) ou anti-TNF $\alpha$  (Infliximab).
- ✓ Formes moins sévères (anévrismes périphériques) : Corticothérapie générale 0,5 à 1 mg/kg/j et Azathioprine per os (2 mg/kg/j) Si symptomatique: chirurgie ou radiologie interventionnelle toujours entourée du traitement médical immunosuppresseur. En cas d'anévrisme pulmonaire symptomatique, toujours privilégier la radiologie interventionnelle à la chirurgie.

**4-6 Atteinte digestive :**

- ✓ Authentifier l'atteinte digestive par endoscopie et/ou imagerie.

- ✓ Eliminer des ulcérations induites par les AINS ou d'origine infectieuse.
- ✓ Corticothérapie générale 0,5 mg/kg/j et Azathioprine per os (2 mg/kg/j) ou 5-ASA. Dans les formes sévères, indication à un traitement par anti-TNF $\alpha$

#### **4.7 Grossesse :**

La colchicine n'est pas contre-indiquée et doit être poursuivie à la même posologie durant la grossesse. Dans les formes graves de MB (vasculaires, neurologiques...), la grossesse n'est pas contre-indiquée si la maladie est en rémission depuis au moins 12 mois.

L'azathioprine, la ciclosporine et les anti-TNF $\alpha$  sont autorisés pendant la grossesse si leur poursuite est justifiée par la MB (Centre de Référence des Agents Tératogènes : [www.lecrat.fr](http://www.lecrat.fr))

#### **4.8 Contraception :**

Les œstrogènes sont à éviter chez les patientes présentant une MB avec atteinte vasculaire. Les progestatifs et les contraceptions mécaniques sont à privilégier.

### **5. Éducation thérapeutique et modification du mode de vie (au cas par cas)**

Un projet d'éducation thérapeutique spécifique a été proposé à l'ARS en 2019 avec le soutien de l'association France maladie de Behçet. Certains programmes transversaux d'éducation thérapeutique peuvent s'adresser aux patients atteints de MB : mallette transversale développée dans les centres FAI<sup>2</sup>R abordant les thèmes de la transition, programmes concernant certains traitements (corticothérapie et immunosuppresseurs en particulier). Un de ces programmes est spécifiquement dédié aux enfants et adolescents (ETP MIRAJE).

Les soignants prenant en charge ces patients doivent les informer ainsi que leurs aidants de l'importance de la prise régulière des traitements prescrits, du risque d'un arrêt brutal de ceux-ci, des signes d'alerte évocateurs de rechute ou de complication de la MB.

### **6. Aspects socio-professionnel, scolaire et renouvellement ALD :**

Le retentissement socioprofessionnel ou scolaire de la maladie peut être important. Un reclassement professionnel ou une mise en invalidité peut être nécessaire. Un arrêt de travail est

fréquemment indispensable durant les 6 premiers mois de traitement en cas d'association de traitement adjuvant à la corticothérapie.

En cas d'évolution vers un polyhandicap, il pourra être nécessaire de prévoir des aménagements de la vie quotidienne (domicile, véhicule, reclassement professionnel...) et d'apporter un soin particulier pour remplir la partie médicale des dossiers de demande à la MDPH.

Pour les enfants scolarisés, il est vivement recommandé d'établir un PAI (Projet d'Accueil Individualisé) auprès du Directeur de l'établissement scolaire.

En raison de la durée du traitement conventionnel et des risques prolongés de rechute qui imposent une surveillance au long cours, l'attribution de l'ALD pourra se faire par période de 5 ans renouvelable.

## **7. Suivi :**

### **7.1 Objectifs :**

- ✓ S'assurer du bon contrôle de l'activité de la maladie et dépister et traiter les éventuelles rechutes et complications de la MB ;
- ✓ S'assurer de l'observance et de la décroissance du traitement chez les patients dont l'activité de la maladie est contrôlée ;
- ✓ Vérifier la tolérance du traitement ;
- ✓ Dépister les complications précoces et tardives de la maladie ou de ses traitements ;
- ✓ Accompagner l'enfant, l'adolescent et leurs familles au quotidien ;
- ✓ Assurer l'éducation thérapeutique du patient.

### **7.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)**

Le suivi est idéalement coordonné par le médecin ayant une expertise dans la MB, le plus souvent un médecin interniste ou un rhumatologue, ophtalmologiste, pédiatre ou médecin d'adulte, et par le médecin ou pédiatre généraliste qui optimisera la coordination des soins proposés. D'autres médecins spécialistes peuvent être amenés à intervenir dans le suivi des

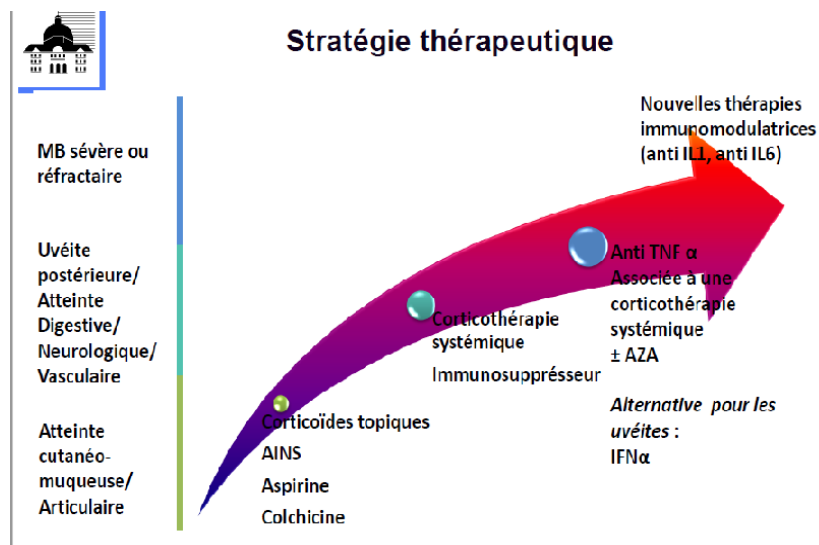
patients : dermatologue, neurologue, médecin vasculaire, gastro-entérologue. Le rôle du médecin ou pédiatre généraliste est essentiel dans l'évaluation du patient en première intention. D'autres professionnels de santé peuvent être sollicités : professionnels d'éducation thérapeutique, diététicien, infirmier diplômé d'état, kinésithérapeute, ergothérapeute, psychologue, assistant social...

### **7.3 Rythme et contenu des consultations :**

L'activité de la maladie n'est pas facile à mesurer au cours d'une MB. Ceci est notamment dû au profil évolutif des MB qui ont une évolution chronique avec notamment une aphtose et des symptômes articulaires et cutanés permanents ou récurrents. Cette symptomatologie peut être entrecoupée d'événements majeurs comme une uvéite, une thrombose ou une authentique arthrite. Il n'y a pas de marqueur biologique fiable pour aider à évaluer précisément l'activité d'une MB. Le syndrome inflammatoire biologique, comme une élévation de la protéine C réactive (CRP), est insuffisamment sensible pour pouvoir être en corrélation à une éventuelle activité à bas bruit. La fréquence du suivi dépend de la sévérité de la MB.

Un suivi régulier tous les 3 à 6 mois est en général recommandé. Une consultation annuelle quand la MB est quiescente est indispensable. Dans les formes graves, les patients sont revus de manière mensuelle au début. En pratique clinique, l'appréciation de l'activité d'une MB repose essentiellement sur des données d'interrogatoire et l'examen clinique à la recherche de signes physiques objectifs témoignant d'une maladie active. L'appréciation d'un retentissement sur la qualité de vie est essentielle pour pouvoir juger de la nécessité de faire des ajustements thérapeutiques ; elle peut être basée sur des questions simples ou des questionnaires génériques en tenant compte de l'âge, notamment le SF36, le FACIT ou les PEDsQoL. Il existe également un score de mesure de la qualité de vie spécifique pour la MB (Behçet's disease quality of life, BD-QoL).

Il existe plusieurs scores d'activité pour la MB qui peuvent éventuellement aider le clinicien à procéder à une évaluation complète de la maladie au cours du suivi. Ces scores, comme le «Behçet's disease current activity index (BDCAI)» sont construits sur la base d'une évaluation systématique des symptômes cliniques qui peuvent être observés au cours de la MB, et qui aboutit à un résultat chiffré de l'activité. À titre d'exemple, le BDCAI évalue des symptômes (tels que l'aphtose, les signes cutanés, articulaires, oculaires...) au cours des 4 dernières semaines. Le principal intérêt de ces scores est cependant de permettre de caractériser des groupes de patients dans le cadre d'études de recherche clinique ou thérapeutique. Ils ne peuvent pas se substituer à une bonne connaissance de la maladie qui est nécessaire pour décider si une manifestation fonctionnelle ou objective est à mettre sur le compte d'une MB ou non. Le «Behçet's syndrome activity score (BSAS)» est une mesure de l'activité d'une MB qui repose entièrement sur l'évaluation par les patients eux-mêmes. (1)



**Figure 45 : Stratégie thérapeutique graduée dans la maladie de Behçet**

## **XI. EVOLUTION**

La maladie de Behçet évolue par rémissions et exacerbations. L'affection est plus sévère chez l'homme jeune que chez la femme, et les poussées deviennent moins fréquentes et moins sévères avec l'âge. Le pronostic reste bon tant que des organes vitaux ne sont pas affectés. À part les cas présentant des complications neurologiques ou vasculaires sévères, le pronostic est surtout grave sur le plan fonctionnel (cécité), et l'espérance de vie est souvent normale. Les complications vasculaires et neurologiques ont un mauvais pronostic. En cas d'atteinte neurologique, une mortalité de 20 % est rapportée dans les 7 ans. En cas d'atteinte artérielle pulmonaire, 50 % des patients décèdent après le début des hémoptysies dans les 12 mois qui suivent. Les autres causes d'issue fatale sont les syndromes caves supérieur ou inférieur, avec un décès respectivement par hémorragie gastro-intestinale ou par hémoptysie (16)

## **DISCUSSION DE NOS RESULTATS :**

Cette étude rétrospective réalisée au sein du service de médecine interne de l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech a permis de regrouper 168 dossiers des patients hospitalisés pour MB.

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

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

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

## I. EPIDEMIOLOGIE :

### 1. L'âge :

Dans notre série l'âge moyen de nos patients au moment du diagnostic se situe entre 14 ans et 65 ans, avec une moyenne de 37 ans.

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

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

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

**Tableau XIV : l'âge de diagnostic selon les séries**

Série	Age moyen du diagnostic
Notre série	37
EL-TAHIRI- Meknès (240)	38
HAMZAOUI-Tunisie (19)	34
FILALI-Rabat (3)	32
ZIERHUT, Allemagne (241)	30

- La forme juvénile est retrouvée chez 3 patients dans notre série, soit 1.78%.
- Chez ces 3 enfants le diagnostic de la MB est retenu avant l'âge de 16 ans.
- La fréquence des formes juvéniles varie de 7% à 44% selon les séries [242].
- Le recrutement strictement adulte dans certaines séries n'a pas permis d'évaluer la fréquence des formes juvéniles, c'est le cas de la série HAMZAOUI [19]. Trois cas, dont

l'âge se situe entre 6 et 15 ans, vient d'être publiés dans journal de pédiatrie par ATMANI [243].

- Dans la série de FILALI [3], un seul patient est rapporté, âgé de 9 ans.
- Pour la série de Benamour (celle de 673), les formes juvéniles représentent
- 3,5% et dans la série EL-TAHIRI (240) 2 cas ont été rapporté soit 3.44 %

**Tableau XV : fréquence des formes juvéniles selon les séries marocaines :**

Série	Forme juvénile
Notre série	1.78%
FILALI-Rabat (3)	0.5%
BENAMOUR-Casablanca (21)	3.5%
EL-TAHIRI- Meknès (240)	3.44%

## **2. Le sexe :**

La prédominance masculine de notre série est retrouvée par les autres séries de la littérature (70.83 % Hommes, 29.14 % Femmes) soit un sex-ratio de 2.42, ceci est illustrée dans le tableau n°.

**Tableau XVI : le sex-ratio selon les séries :**

Série	Sex-ratio
Notre série	2.42
ALAMI BOUCHERA-Fès (244)	2.3
BENAMOUR-Casablanca (245)	2.43
HAMZAOUI-Tunisie (19)	2.75
FILALI-Rabat (3)	3.26
NAKAE, Japon (246)	0.97
ZIERHUT, Allemagne (241)	0.5

### 3. Les formes familiales :

Quant aux formes familiales de maladie de Behçet ; dans cette série, six familles sont concernées, soit 3.57% de l'ensemble des patients résultat proche à celui de FILALI ANSARY.

Dans la littérature en général, les formes familiales sont bien connues, mais elles n'excèdent pas les 4%. Cette prévalence s'élève à 10-15 % dans les séries provenant du Moyen Orient [248].

L'existence de formes familiales conforte la théorie selon laquelle la MB survient sur un terrain génétique particulier, en plus l'association significative du gène HLA B51 à cette affection.

Les formes familiales sont plus fréquentes chez les coréens (15,4 %) que les chinois et les japonais (2,2-2,6 %). Elles sont également plus fréquentes chez les patients d'origine arabe, israélienne ou turque (2-18,2 %) que les patients d'origine européenne (0,0-4,5 %).

En Tunisie, les données sont hétérogènes, puisque cette fréquence est de 7,7 % dans la série de HAMZAOUI, de 2 % dans celle de Hamza [15] et de 11,9 % dans celle de Makni [158].

Dans les séries marocaines, la série de FILALI (Rabat) avait trouvé 6 cas parmi les 162 patients, soit 3.7%. Par contre, BENAMOUR (Casablanca) [246] rapporte 13 cas familiaux sur 316 patients, soit 4.11%.

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

Séries	Fréquence des formes familiales
Notre série	3.57%
FILALI-RABAT(3)	3.7%
BENAMOUR-CASABLANCA (246)	4.11%
HAMZAOUI(19)	7.7%
HAMZA (15)	2%
MAKNI(22)	11.9%
KHAMMAR 247	6.2%

#### **4. Répartition géographique :**

Nous nous sommes intéressés aux lieux de résidence de tous nos patients, en espérant aboutir à un résultat significatif quand à la corrélation avec l'apparition de la maladie.

En effet, vu le caractère rétrospectif de l'étude, ces données n'ont pas été retrouvées sur certains dossiers. Ainsi nous n'avons pas pu avoir de détails sur le déplacement de ces patients entre les différentes régions du Maroc et le moment de l'apparition des premiers signes de l'affection, et donc les corrélations géographiques n'ont pas pu être établies.

Il est à noter que la majorité des patients proviennent de la ville de Marrakech (44 ,11%), chose expliquée fort probablement par le territoire drainé par notre formation.

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

## **II. LES ASPECTS CLINIQUES DE LA MALADIE DE BEHÇET**

### **1. MANIFESTATIONS CUTANEO-MUQUEUSES :**

Comme dans les autres séries, on a noté une prédominance des manifestations cutanéomuqueuses dans notre série.

L'aphtose buccale a été notée chez 100 % de nos patients, et de 92 à 100 % dans la littérature [96,249].

L'aphtose génitale a été notée chez 60.71 % dans notre série. Cette fréquence varie de 60 à 80 % selon les données de la littérature [96,249].

La pseudo-folliculite a été retrouvée chez 36.90 % dans notre série et 36 à 66% dans la littérature.

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

La positivité du test pathergique était de 10.71 % dans notre série. Dans la littérature, elle varie considérablement de 9 % à 75 % selon les séries(250). Il est plus fréquemment positif dans les pays du pourtour méditerranéen et au Japon.

Outre les variations inhérentes à l'origine ethnique des patients, la dispersion des résultats peut également être expliquée par l'hétérogénéité des techniques du test.

**Tableau XVII : comparaison des différentes manifestations cutané-muqueuses selon les séries.**

Type d'atteinte	Notre série (%) 168 cas	FILALI (%) 162 cas	HAMZAOUI (%) 519 cas
APHTOSE BUCCALE	100	96.91	100
Aphthose génitale	60.71	88.88	87.5
Pseudo-folliculite	36.90	55.55	67.6
Erythème noueux	10.71	27.16	20
Pathergie Test	10.71	39.5	51

## **2. Les manifestations articulaires :**

Nous avons constaté une atteinte articulaire dans 42.85% des cas, ce qui est proche de la fréquence rapportée dans la littérature qui varie entre 50 et 60% [251].

Il n'est pas rare que les manifestations articulaires soient inaugurales de la MB. Dans notre série, les formes articulaires inaugurales représentaient 15.27% des cas, BENAMOUR notait 18,2 % [246] et Ben TAARIT 15,2 % [252].

L'atteinte articulaire peut être concomitante à l'aphthose, mais le plus souvent, elle apparaît après les autres manifestations avec un délai de 2 à 4 ans(253).

C'était le cas chez 34.72% des cas de notre série.

L'atteinte articulaire peut même précéder l'aphthose de plusieurs années (254), Selon plusieurs auteurs [254.255], elle survient le plus souvent après les autres manifestations de la MB. Cela a été également le cas pour la moitié des patients de notre série 50%.

L'arthralgie de type inflammatoire été la manifestation la plus fréquente dans notre série.Elle a touché essentiellement les grosses articulations, surtout les genoux, rachis et les chevilles, comme dans d'autres séries.

L'atteinte axiale a été présente dans 36,11% des cas. Elle s'est traduite essentiellement par des rachialgies de caractère inflammatoire, souvent de localisation lombaire (61.53%) ; comme pour Ait Badi [115].

Une spondylarthrite ankylosante était constatée chez 5 patients (6.94%), ce qui est proche de la fréquence rapportée dans la série de ait badi 5%.

elle est relativement plus élevée par rapport à celle retrouvée dans les autres séries( hamzaoui(19) filali(3) bentaarit(252))

Un cas de kyste poplité a été rapporté dans notre série 0.59 %, 5 cas pour hamzaoui [19], 2 cas pour Bentaarit (252)

Aucun cas d'ostéonécrose aseptique n'a été observé dans notre série comme pour Bentaarit [252],

**Tableau XVIII : comparaison de la fréquence de survenue de l'atteinte articulaire aux données de la littérature.**

Série	Atteinte articulaire
Notre série	42.85%
Filali (3)	45%
Ait badi (115)	45%
Khammar (254)	53%
Hamzaoui (19)	55.5%
Ben taarit (252)	68.3%

### **3. Atteinte oculaire :**

#### **a) Fréquence de l'atteinte oculaire au cours de la maladie de Behçet :**

L'atteinte oculaire représente l'un des critères diagnostiques majeurs de la MB (8). Elle est fréquente et grave mettant en jeu rapidement le pronostic visuel. C'est une cause de cécité dans 25% des cas de MB en Turquie et au Japon (54, 62).

## La maladie de behçet : Expérience du service de médecine Interne de l'hôpital Militaire Avicenne Marrakech

---

La fréquence est diversement appréciée selon les auteurs et selon le mode de recrutement des patients. Elle varie entre 29.18 et 100%, dans notre série elle est de 21.42%.

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

**Tableau XIX : Fréquence de l'atteinte oculaire au cours de la maladie de Behçet**

Série	Atteinte oculaire
Benamour (246)	72%
Hamzaoui (19)	82%
Filali (3)	51%
Ouazzani (257)	100%
Khammar (258)	29.18%
Notre série	21.42%

**b) La répartition selon le sexe chez les patients ayant une atteinte oculaire :**

La prédominance masculine de notre série est trouvée par les autres séries de la littérature

**Tableau XX : Sex-ratio selon les séries de la littérature**

Serie	Sex-ratio
Andaloussi fes (259)	2.3
Banamour casa (246)	2.43
Filali rabat (3)	3.26
Khammar fes (258)	1.26
Tohmé (260)	1.2
Tugal-tukan (261)	1.5
Notre série	1.4

**c) Inauguralité de l'atteinte ophtalmologique :**

Dans notre série, l'atteinte oculaire était révélatrice de la MB chez 16 patients (44.44 %).

Dans la littérature, cette atteinte peut être inaugurale dans 8 à 71 % des cas [3,225, 241].

**d) La bilatéralité de l'atteinte ophtalmologique :**

Elle est le plus souvent unilatérale initialement. Cependant, la bilatéralisation des lésions semble inéluctable en l'absence de traitement et survient dans les deux à trois premières années après le début de la maladie (262)

Dans notre série, l'atteinte oculaire était bilatérale dans 69.5 % des cas, dans 73% pour Khammar[258], dans 64% pour Janati[225], 61.3% pour Cochereau[263], et dans 60% des cas pour Belhadji[262].

**e) Les aspects cliniques de l'atteinte oculaire au cours de la MB :**

❖ **L'uvéite :**

Il s'agit d'une manifestation oculaire très caractéristique de la MB. En effet, elle n'est retrouvée avec une aussi haute fréquence dans aucune autre maladie systématique. Celle-ci, selon HAMZA [15], se situe vers 50 à 60 % des cas; selon OUAZZANI, elle est de 72% sur une série de 123 patients [257], et ZIERHUT [241] rapporte jusqu'à 87% de cas d'uvéite sur une série mixte comprenant des patients Allemands et originaires du pourtour méditerranéen, dans notre série elle est de 63.88%.

Elle se caractérise par une inflammation sévère des segments antérieur, intermédiaire et postérieur, sans site prédominant à la réaction inflammatoire.

Dans la MB, l'uvéite antérieure est de nature non granulomateuse. Elle est rarement isolée, elle accompagne souvent les manifestations postérieures plus fréquentes (264). Dans notre série, elle est notée dans 11.11% des cas.

En effet, Elle est souvent torpide, sans signes irritatifs importants, d'où la nécessité d'un examen ophtalmologique systématique au cours de la MB (15). Cette uvéite évolue de manière insidieuse avec des récives, le plus souvent sans hypopion.

Cette uvéite antérieure peut rétrocéder spontanément, laissant des séquelles minimales au début, mais les poussées récidivantes finissent par entraîner des modifications structurales dans la chambre antérieure de l'œil, à type d'atrophie de l'iris, de synéchies antérieures,

iridocornéennes ou postérieures, iridocristalliniennes, voire de seclusions pupillaires, avec hypertonie et glaucome, et d'une cataracte choroïdienne. Cette dernière rend impossible la surveillance des lésions postérieures (264).

L'uvéite postérieure est plus fréquente et plus grave. Elle réalise une uvéopapillite avec périphlébite rétinienne occlusive (32). Dans une série de 300 patients, la découverte de cette uvéite a permis de poser le diagnostic de MB dans 85% des cas (70).

Cliniquement, on observe une inflammation vitréenne, des vascularites, des occlusions vasculaires, un œdème maculaire, des nécroses rétinienne hémorragiques (264). Pour Bengisu (71), l'atteinte oculaire commencerait par le segment postérieur puis se propagerait progressivement vers le segment antérieur : un foyer rétinien apparaît d'abord avec un trouble vitréen réactionnel puis surviennent des signes d'iritis et enfin l'hypopion. L'hyalite est le signe le plus constant dans cette atteinte postérieure (15, 265), sa fréquence est 22% dans celle de Janati (225) et de 25% dans notre série. Une fois le vitré éclairci, on voit souvent au fond d'oeil une choroïdite, une papillite et surtout une atteinte de la macula qui est oedématiée. Un oedème rétinien est souvent noté (15).

L'atteinte du segment postérieur peut être associée à l'inflammation antérieure réalisant une panuvéite, qui est le tableau clinique le plus fréquemment rencontré. Dans notre série, elle est de 16.66%

❖ **La vascularite rétinienne :**

C'est l'atteinte oculaire la plus préoccupante car responsable de 90% des cas de cécité.

Elle s'associe fréquemment à une uvéite, cependant elle peut survenir isolément. Elle doit toujours faire rechercher une MB : dans une série de 108 de vascularites rétinienne, la MB est observée dans 68.5% des cas (266). Elle était observées dans 51 % des cas dans la série de Ouazzani (257) 32% selon Janati (255) et dans 16.66% des cas chez nos malades

L'angiographie à la fluorescéine est un examen capital : elle permet de révéler une vascularite rétinienne infraclinique notée chez 12 % des patients dans la série de Cassoux (264).

Elle représente un document objectif essentiel dans l'évolution.

**TABLEAU XXI : Différents types d'atteintes oculaires selon les séries :**

Série	Atteinte oculaire	Panuveite	Uveite antérieure	Uveite postérieur	Vascularites Rétiniennes
Filali (3)	51	-	20.3	14.81	11.1
Ouazzani (257)	100	72	-	-	51
Hamzaoui(19)	32	45.5	12	12	30
Janati(225)	44.2	24	20	32	52
Benamour (246)	67	-	32	-	28
Cochereau-massin (263)	68	-	53	-	100
Notre série	21.42	16.66	11.11	25	16.66

❖ **La neuropathie optique :**

L'atteinte inflammatoire du nerf optique est rapportée dans les différentes séries de la littérature, elle peut être révélatrice de la maladie. Dans notre série, elle est notée chez 3 patients, soit 8.33 %

La fréquence de l'atteinte du nerf optique au cours de la maladie de Behçet est variable en fonction des auteurs (Tableau ).

**Tableau XXII : Fréquence de l'atteinte du nerf optique selon les séries :**

Série	Fréquence de l'atteinte du nerf optique
Colard (267)	14%
Bensadoun (268)	7%
Benamour (246)	4.5%
Friqui (269)	4.5%
Notre série	8.33%

Toute fois, la fréquence de la neuropathie optique peut être sous-estimée lorsque le fond d'œil est inaccessible du fait d'une uvéite antérieure ou une hyalite dense.

❖ **La maculopathie dans la maladie de Behçet :**

La maculopathie au cours de la maladie de Behçet est fréquente, observée dans 16 à 50 % selon les auteurs (tableau ), Dans notre série, elle est de 19.44% des cas. Pour Shikano et Shimizu[270], l'atteinte maculaire serait constante en présence d'une atteinte ophtalmologique de la maladie du Behçet, mais sa fréquence est sous-estimée du fait des lésions oculaires associées qui gênent la visibilité du fond d'œil. D'où l'intérêt d'évaluer l'atteinte maculaire en période de rémission.

**Tableau XXIII : Fréquence de la maculopathie selon les séries**

Série	Fréquence de l'atteinte maculaire
Ouazzani et al. (266)	16%
Cochereau et al (263)	19%
Janati et al (225)	41.6%
Atmaca (271)	50%
Notre série	19.44%

**4. Atteinte vasculaire :**

La fréquence des manifestations vasculaires est très variable d'une série à l'autre, Elle est de 19.04% dans notre série, dans la série de EL-TAHIRI elle est de 15.51 %(240), 13% dans la série de Tohmé (255), 22.78% dans la série de Benamour(253),24.9% dans la série de Hamzaoui(19) et 28.5% dans la série de Klii (272)

Au Japon, elle est nettement inférieure, étant de 9 % [273] , de même qu'en Turquie où elle est de 17 %[274,275].

Une fréquence significativement plus élevée de l'atteinte vasculaire chez l'homme a été retrouvée dans notre série comme dans plusieurs études. Dans une étude faite en 1997, sur 2147 turcs ayant la MB le risque de développer des manifestations vasculaires est 5 fois plus important chez l'homme ayant la maladie que chez la femme(260). Pour Filali-Ansary (3) cette

## La maladie de behçet : Expérience du service de médecine Interne de l'hôpital Militaire Avicenne Marrakech

---

prédominance masculine n'est autre que le reflet de la prépondérance de la maladie chez le sujet de sexe masculin.

Notre série portant sur une série faite de 32 cas d'angio-behçet parmi 168 patients atteints de la maladie de behçet, a relevé la présence de :

- 22 cas de TVP
- 3 cas de phlébites superficielles
- 7 cas de thrombose veineuse profonde cérébrale
- 1 cas d'occlusion artérielle de MS
- 4 cas d'AVC ischémique artérielle
- 1 cas de syndrome de hughes stovin

**Tableau XXIV : fréquence des manifestations vasculaires selon les séries.**

Série	Atteinte vasculaire	Thrombose veineuse superficielle	Thrombose veineuse profonde	Anévrisme artériel	Occclusion artérielle
Benamour (n=72)	22.7%	25%	80.5%	2.7%	1%
Filali (n=101)	62%	13%	94%	9%	4%
Hamzaoui (n=132)	25%	8%	97.7%	15%	5%
Tohmé (n=180)	13%	11%	72%	5.5%	27.7%
Notre série (n=31)	19.04%	9.37%	68.75%	3.12%	3.12%

### a) L'atteinte veineuse :

#### ❖ Les Thromboses veineuses superficielles :

Elles sont en revanche beaucoup moins fréquentes. Sa prévalence est très variable elles concernent 13 à 25 % des des atteintes vasculaires. Elles sont probablement sous-estimées du fait de leur similitude clinique avec des lésions d'EN.

Dans notre série, la phlébite superficielle a été notée chez 3 patients (9.37 % des atteintes vasculaires), dans la série de filali, les thromboses veineuses superficielles ont été signalées chez 12.9%des patients parmi 101 patients présentant une atteinte vasculaire.

Tohmi a rapporté des thromboses superficielles chez 11% des patients avec atteinte vasculaire.

Dans la série Hamzaoui (132cas), les phlébites superficielles ont été signalées chez 8% des patients.

Nos résultats sont proches de ceux de thomé, hamzaoui et filali.

❖ **La thrombose veineuse profonde des membres inférieure:**

Les thromboses veineuses profondes prédominent au niveau des membres inférieurs, 86.36 % des localisations veineuses ont intéressé le membre inférieur dans notre série, GURLER a noté dans sa série, l'atteinte du membre inférieur chez 78% des cas [276]. Dans la série de HAMZAOUI, les TVP des membres inférieurs concernaient 110 patients parmi 129 cas ayant ce type d'atteinte veineuse soit 85,3% des cas [19], ce même pourcentage a été trouvé dans la série de sagdic (277)

Nos résultats sont proches de ceux de la littérature.

❖ **Thromboses du système cave :**

Les thromboses caves correspondent à la deuxième localisation de l'atteinte veineuse par leur fréquence au cours de la MB. Elles sont rapportées avec une fréquence de 2 à 10% des cas de MB [276].

11 cas de thromboses de la VCS et 8 cas de thromboses de la VCI ont été rapporté dans la série de FILALI, parmi 101 cas ayant une atteinte vasculaire.

Hamzaoui a rapporté 11 cas de thromboses de la VCS et 16 cas de thromboses de VCI associée à des thromboses des membres inférieurs sur une série de 129 cas ayant une atteinte vasculaire.

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

Dans notre série, nous avons noté 2 cas de thromboses de la VCS (9.09%) et 2 cas de thrombose de la VCI (9.09%) dont l'un avait une thrombose des MI associée.

Nos résultats sont proches de ceux de la littérature ou le pourcentage de thrombose cave est situé dans l'intervalle de (2 à 10%).

**Tableau XXV : comparaison des localisations de thromboses veineuse selon les séries**

Série	TVP MI	Thrombose de la VCS	Thrombose de la VCI
NOTRE SERIE	86.36%	9.09%	9.09%
Filali (n=101)	65.3%	10.9%	7.9%
Hamzaoui (n=129)	85.3%	8.5%	12.4%
Sagdic (n=39)	74%	10%	2.5%
Gurler (n=276)	78%	14.7%	3%

Dans notre série, nous avons rapporté 1 cas d'occlusion artérielle et un cas d'anévrisme des artères pulmonaire et l'artère tibiale postérieure

Le syndrome de Hughes-Stovin est une entité rare qui associe des manifestations anévrysmales de l'artère pulmonaire et des manifestations thromboemboliques veineuses, considéré par certains comme une forme particulière d'angioBehçet. L'anticoagulation dans ce cas est une arme à double tranchant(285)

Notre observation fait partie des rares cas décrits dans la littérature.

L'âge au diagnostic (23 ans) est proche de la moyenne rapportée dans la littérature : 28 ans avec des extrêmes entre 12 et 51 ans.(286,287)

La prévalence de l'atteinte artérielle est controversée et elle est observée dans 3 à 34 % des cas dans les études internationales. Elle se retrouve principalement dans le sexe masculin.(277,278)

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

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

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

## La maladie de behçet : Expérience du service de médecine Interne de l'hôpital Militaire Avicenne Marrakech

---

Pour les séries marocaines, cette atteinte est beaucoup plus importante dans la série de FILALI [3] puisqu'elle rapporte 70 cas soit 43,2% patients avec une atteinte neurologique. Cette fréquence est élevée vu qu'elle a inclus dans sa série les malades ayant des céphalées isolées. Par contre, la série de El-tahiri avait noté une moindre fréquence de ces atteintes 6.89% et ceci dû au fait que les céphalées isolées n'ont pas été prises en compte.

Dans notre série de 168 cas, 16 patients présentaient une atteinte neurologique soit 10%, les céphalées isolées étant inclus de l'étude.

**Tableau XXVI : fréquence de l'atteinte neurologique au cours de la MB selon les séries**

Série	Atteinte neurologique
Notre série	10
El-tahiri (n=4)	6.89
Benamour (n=154)	16.6
Hamzaoui (n=60)	11.6
Filali (n=70)	43
Houman (n=27)	25.7

Dans notre étude, on a retrouvé une prédominance masculine (11 hommes et 5 femmes) avec un sex-ratio H/F=2.2 ; cette prédominance masculine est retrouvée aussi dans les différentes séries de littérature. (19, 179, 280,281)

**Tableau XXVII : Sexe ratio des patients des différentes séries :**

Série	Sex-ratio
Notre série	2.2
A Al-Araji [282]	2.33
Filali ansary (3)	2.43
Benamour	4.3
Gulsen (283)	3.4

**6. Atteinte digestive :**

L'atteinte digestive de la MB ou entéro-Behçet est peu étudiée. Sa fréquence est diversement appréciée en fonction des séries, allant de 50 % dans les séries japonaises à moins de 5 % dans les séries turques et maghrébines (288)

Dans notre série on n'a relevé aucun cas comme dans la série de hamzaoui(19)

**7. L'atteinte rénale :**

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

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

MAAOUNI rapporte un cas d'amylose rénale [289], ainsi que BENAMOUR et FILALI.

Dans notre série aucun cas d'atteinte rénale n'a été retrouvé.

**III. Les données biologiques :**

Il n'existe aucun marqueur biologique pathognomonique de la MB. Néanmoins, un syndrome inflammatoire biologique aspécifique est fréquemment retrouvé au cours des poussées, permettant le suivi de la maladie : accélération de la VS, une hyperfibrinémie, élévation de la CRP et des fractions C3, C4 et C9 du complément, une leucocytose modérée, une hyper-alpha1 et une hyper-alpha2 globulinémie, une perturbation du métabolisme du fer, et des complexes immuns circulants (IgA et IgM) (11).

Une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles est habituelle lors des poussées notamment oculaires, articulaires, et vasculaires.

Une augmentation de la VS se voit en cas d'EN, de poussées de thrombose veineuse et d'arthrite aiguë (les formes mono- et polyarticulaires plus que dans les formes arthralgiques ou

oligoarticulaires) (11). Dans notre série, la VS était nettement plus élevée lors des atteintes articulaires que lors des autres atteintes

L'élévation de la CRP est corrélée avec l'EN et la thrombophlébite aiguë. Les manifestations oculaires, neurologiques et cutanéomuqueuses en activité ne sont pas associées de façon significative avec ces indices de l'inflammation (11).

Une étude récente a montré que les niveaux moyens de la VS et de la CRP, sont significativement plus élevés chez les patients en phase active de la maladie que chez les contrôles sains et les groupes en rémission, suggérant que ces paramètres biologiques pourraient être utilisés pour évaluer l'activité de la MB (193).

#### **IV. Traitement :**

La colchicine est le traitement de fond de première intention de toute maladie de Behçet pour l'atteinte cutanéomuqueuse et articulaire.

ELLE doit être poursuivie au minimum 3 à 6 mois avant de juger de son inefficacité.

Dans notre série le recours à La colchicine a été nécessaire chez 155 les patients soit 92.26%.

Les AINS sont habituellement très efficaces et restent le traitement de choix des manifestations articulaires de la MB pour plusieurs auteurs [115,246,281].

Ils étaient administrés chez 65 patients dans notre série ayant une atteinte articulaire, soit 38.7% de patients.

La corticothérapie était administrée pour juguler l'inflammation, traitement auquel les immunosuppresseurs ont été adjoints, en fonction de la gravité de l'atteinte, la répétition des poussées et de la bilatéralité des lésions.

Elle devrait être administrée par voie orale à la dose de 1 à 1.5 mg/kg/jour de prednisone, qui est le corticoïde de référence et dont la biodisponibilité serait meilleure que celle du prednisolone .cette corticothérapie doit être précédée par des bolus intraveineux de 15mg/kg/j methyl-prednisolone, trois jours de suite lorsqu'il existe des signes de gravité.

Dans notre série 40.47% des patients ont bénéficié d'une corticothérapie orale à base de prednisone à dose de 1mg/kg/j avec des mesures adjuvantes, tandis que des bolus de methylprednisolone étaient indiqués chez 18 patients (10.71 des cas)

L'association de la corticothérapie aux immunosuppresseurs était chez 40 patients

Le recours à l'anticoagulation à base d'héparine avec chevauchement par les avk a eu lieu chez tous les malades présentant une thrombose veineuse profonde.

Dans notre série on a rapporté un cas de syndrome hughes stovin, La prescription des anticoagulants peut devenir difficile lorsqu'à la fois les risques de thromboses et de saignements sont mortels (290)

- La conduite à tenir devant une thrombose chez les patients atteints de Syndrome hughes stovin et ayant un risque hémorragique élevé n'est pas encore bien codifiée.
- Il n'y a aucun essai évaluant l'intérêt de l'anticoagulation et/ou de sa dose optimale. Dans ce contexte, la prescription d'anticoagulants à dose intermédiaire peut être envisagée dans les situations à haut risque.(291)
- Ce cas illustre la difficulté de la prise en charge du syndrome de Hughes-Stovin vu le risque hémorragique important sous traitement anticoagulant nécessaire dans ce contexte.

Dans ce type de forme sévère, l'utilisation de bolus de cyclophosphamide et d'autres agents tels que les anti-TNF pourrait être suggérée.(292,293)

Les traitements immunosuppresseurs préviennent les rechutes et facilitent le sevrage cortisonique. Du fait de leur délai d'action de plusieurs semaines, ils doivent être associés à une corticothérapie selon les indications et nécessitent une surveillance régulière en raison des effets secondaires.

Pour certains, l'emploi rapide d'un immunosuppresseur améliore le pronostic à long terme. Le choix des immunosuppresseurs dans notre série se base sur l'indication thérapeutique, l'efficacité et la possibilité d'assurer un suivi régulier aux malades.

Un traitement immunosuppresseur a été indiqué chez 40 patients (23.80%) dans les formes graves (atteinte ophtalmique sévère, neurologique ou vasculaire), la molécule la plus sollicitée était le cyclophosphamide 15 fois (8.92 %) en bolus intraveineux mensuels à la dose de 0,5 à 0,8 mg/m<sup>2</sup>/mois, l'azathioprine a été indiqué pour 24 patients (14.28%) à la dose de 2mg/kg/jr., le méthotrexate a été prescrit chez 1 patient soit 0.59% 7,5 a 15 mg/semaine

Les anti-TNF-alpha sont de plus en plus utilisés dans la prise en charge de la maladie de Behçet et plus spécialement l'infliximab.

Jusqu'à ce jour l'infliximab a été utilisé dans plus de 300 articles principalement chez les patients présentant des atteints oculaires sévères et réfractaires [294].

Les molécules de la biothérapie l'infliximab et l'adalimumab ont été indiquées chez 5 patients soit 2.97%

Dans les séries de FILALI [3]; de HAMZAOUI [19]; de BENAMOUR [246] ; les traitements utilisées selon les manifestations sont non évalués ; mais si on se base seulement sur la littérature, nos conduites à tenir thérapeutiques rejoignent celles de la littérature

## **V. Evolution :**

Dans notre série, l'évolution était favorable pour la majorité des patients (67.26%)

L'évolution par poussées a été l'apanage des manifestations cutanéomuqueuses et articulaires.(12.50%)

84.37% des atteintes vasculaires ont bien évolué sous traitement.

3 cas de récurrence des thromboses ont été notés au même territoire veineux et apparition de nouvelles localisations thrombotiques chez 1 patient et une thrombophlébite des 2 membres inférieurs compliqués de maladie post phlébitique avec ulcère de la jambe trainant chez 1 patient.

Plusieurs auteurs ont rapporté la résolution de thrombus intracardiaques après traitement médical d'une MB. Les corticoïdes ont été employés seuls ou associés à la colchicine et/ou aux immunosuppresseurs (azathioprine, cyclophosphamide, ciclosporine). Chez notre patiente on

note une régression du thrombus intracavitaire après 4 bolus d'endoxan (cyclophosphamide) et 2mois et demi de traitement anticoagulant

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

Les complications oculaires les plus fréquentes dans notre série sont : la cataracte dans 4 cas ,la cécité a été notée dans 2 cas et le glaucome dans 1 cas.

23 patients étaient perdus de vue (13.69%)

Si la maladie de Behçet est une affection multisystémique pouvant altérer le pronostic fonctionnel par ses localisations oculaires, neurologiques, veineuses, articulaires ; elle est rarement la cause décrite du décès chez les patients qui en sont atteints. Ainsi, les manifestations artérielles à type d'anévrisme ou les atteintes neurologiques sévères, les perforations digestives et les colites inflammatoires, les thromboses veineuses des gros troncs profonds constituent les principales causes de mortalité entrant dans ce cadre.

La survenue d'infections sévères du fait des thérapeutiques immunosuppressives est également responsable de décès.

Dans notre série, nous n'avons noté aucun cas de décès



**CONCLUSION**



## **La maladie de behçet : Expérience du service de médecine Interne de l'hôpital Militaire Avicenne Marrakech**

---

Le syndrome de Behçet (SB) se caractérise par des poussées inflammatoires pouvant toucher de nombreux organes, dont la peau et les muqueuses, les yeux, le système nerveux central, les vaisseaux (compartiment veineux et artériel) et les articulations.

La fréquence est plus importante dans les pays situés sur l'ancienne «route de la soie» allant de l'Europe orientale jusqu'au Japon.

Des facteurs génétiques et environnementaux sont impliqués dans la pathogénie. Parmi les premiers, l'association avec l'antigène majeur d'histocompatibilité HLA-B51 est plus particulièrement retrouvée chez les patients du MoyenOrient et au Japon.

Le diagnostic de SB se base sur des éléments cliniques en l'absence de marqueur biologique spécifique et repose sur des critères internationaux.

Le traitement est adapté à la sévérité des manifestations cliniques et le pronostic est plus sévère chez les hommes jeunes.



LA MALADIE DE BEHÇET

---

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

---

LA MALADIE DE BEHÇET

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

LA MALADIE DE BEHÇET

	-érythème noueux :	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
	- pseudo folliculite :	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
	- nodule dermo- hypodermiques :	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
	-aphte cutané :	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>
	-pathergy test :	fait <input type="checkbox"/>	non fait <input type="checkbox"/>
		Positif <input type="checkbox"/>	
		Négatif <input type="checkbox"/>	
<b>2/ signes oculaires :</b>	- atteinte oculaire :	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
		-unilatérale <input type="checkbox"/>	
		-bilatérale <input type="checkbox"/>	
		- délai de bi latéralisation	
	-atteinte oculaire inaugurale :	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
	- délai d'apparition des signes oculaires /signes cutané muqueux :		
	- Baisse d'acuité visuelle :	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
	- Brouillard visuel :	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
	- Douleur oculaire :	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
	-rougeur oculaire :	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
Photophobie :	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	
-Myodésopsie :	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	

LA MALADIE DE BEHÇET

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

LA MALADIE DE BEHÇET

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

LA MALADIE DE BEHÇET

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

LA MALADIE DE BEHÇET

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



**RESUME**

## Résumé

### **Introduction**

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

### **Objectif de l'étude**

L'objectif de ce travail est d'étudier les caractéristiques épidémiologiques, Cliniques paraclinique thérapeutiques et évolutives de la MB.

### **Patients et méthodes :**

Notre travail est une étude rétrospective de type descriptive portant sur tous les malades atteints de la Maladie de Behçet, hospitalisés au sein du service de médecine interne à l'HMA Marrakech et à la consultation sur une période de 10 ans : allant de Janvier 2009 jusqu' au Décembre 2019 sur un total de 168 patients, et dont le diagnostic a été retenu selon les critères diagnostiques du groupe international d'étude sur la MB.

### **Résultat :**

Au total ce sont 168 patients qui sont inclus dans notre étude, répartis en 119 hommes et 49 femmes, soit une sex-ratio de 2,42.

L'âge moyen de nos patients au moment d'hospitalisation était de 37 ans, la tranche d'âge la plus touchée est celle comprise entre 30 et 50 ans

En outre nous rapportons 6 cas de la même famille ainsi que 3 cas de formes juvéniles.

La MB était significativement plus fréquente chez les hommes.

La fréquence des manifestations cliniques étaient comme suit :

L'atteinte cutanéomuqueuse était constante chez tous nos patients, l'atteinte articulaire vient en second rang avec une fréquence de 42.85 %, l'atteinte oculaire dans 21.42%, l'atteinte vasculaire 19.04% et l'atteinte neurologique 10%.

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

La colchicine a été administrée chez 155 malades pour couvrir les atteintes cutanées et articulaires. Les antalgiques à base des AINS et du paracétamol ont été administrés chez 65 patients ayant une atteinte articulaire

La prédnisone à la dose de 1mg/kg/j était indiquée chez les 68 patients dont 21 patients ont reçu un bolus de solumédrol pendant 3 jours de suite. Le recours à l'anti coagulation à base d'héparine à dose curative relayée par les anti vitamines K (AVK) a eu lieu chez tous les malades présentant une thrombose veineuse profonde.

L'administration des immunosuppresseurs a été préconisée chez 40 patients et 5 patients ont été traités par la biothérapie.

En ce qui concerne l'évolution, elle était favorable pour la majorité des patients (67.26%).

### **Conclusion**

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

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

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

## Abstract

### **Introduction**

Behcet's disease is a systemic vasculitis of unknown etiology but certainly multifactorial, occurring mainly in young adults; marked by acute inflammatory flare-ups separated by phases of remission. Characterized by the frequency and benignity of cutaneous and articular manifestations and the severity of ocular, central neurological, vascular, especially arterial and digestive manifestations.

### **Objective of the study :**

The objective of this work is to study the epidemiological characteristics, Paraclinical therapeutic and progressive MB clinics.

### **Patients and methods :**

Our work is a retrospective descriptive study of all patients with Behcet's Disease, hospitalized in the internal medicine department at HMA Marrakech and consultation over a period of 10 years: from January 2009 to December 2019 on a total of 168 patients, and whose diagnosis was retained according to the diagnostic criteria of the international study group on MB.

### **Results**

A total of 168 patients were included in the study, 119 males and 49 females, for a sex ratio of 2.42. The total number of patients in the study was 168.

The average age of our patients at the time of hospitalization was 37 years, with the most affected age group being between 30 and 50 years of age.

In addition we report 6 cases of the same family as well as 3 cases of juvenile forms.

MB was significantly more common in men.

The frequency of clinical manifestations were as follows:

Mucocutaneous damage was constant in all our patients, articular forms was second with a frequency of 42.85%, ocular forms in 21.42%, vascular forms 19.04% and neurological forms 10%.

The frequency of cutaneo-mucosal, articular, ocular and venous forms was among the highest, while arterial and neurological damage were less frequent in our series.

Colchicine was administered in 155 patients to cover mucocutaneous and articular forms. NSAID-based analgesics and paracetamol were administered to 65 patients with joint damage.

Prednisone at a dose of 1 mg/kg/day was indicated in 68 patients, 18 of whom received a bolus of solmedrol for 3 consecutive days. Heparin-based anticoagulation at a curative dose relayed by anti-vitamin K (AVK) was used in all patients with deep vein thrombosis.

Immunosuppressive therapy was recommended in 40 patients and 5 patients were treated with biotherapy.

The evolution was favorable for the majority of patients (67.26%).

### **Conclusion**

The clinical semiology of MB is highly variable, and includes various systemic disorders, the most serious of which are vascular, ocular, neurological and digestive.

Our study studied the epidemiological, clinical and paraclinical therapeutic aspects as well as the evolutionary profile.

Our results are globally comparable to those published in the different series of the literature.

## ص خ لم

### المقدمة

مرض بهجت هو التهاب وعائي جهازي مجهول السبب ولكنه بالتأكيد متعدد العوامل ، ويحدث بشكل رئيسي في الشباب ؛ يتميز بتفشي التهاب حاد مفصولة بمرحلة شفاء. يتميز بتكرار وحميدة الإصابة الجلدية المخاطية و الإصابة المفصالية وشدة الإصابة البصرية والعصبية المركزية والأوعية الدموية وخاصة الشرايين والجهاز الهضمي.

### هدف الدراسة

الهدف من هذا العمل هو دراسة الخصائص الوبائية ، الأشكال السريرية وشبه السريرية و العلاجية وتطور مرض بهجت.

### مرضى وطرق:

علمنا عبارة عن دراسة وصفية بأثر رجعي لجميع المرضى الذين يعانون من مرض بهجت ، والمقيمين في المستشفى في قسم الطب الباطني في مستشفى العسكري ابن سينا بمرآش وفي الاستشارة على مدى 10 سنوات: من يناير 2009 حتى دجنبر 2019 من إجمالي 168 مريضاً ، وتم اختيار تشخيصهم وفقاً للمعايير التشخيصية لمجموعة الدراسة الدولية حول مرض بهجت.

تم تضمين ما مجموعه 168 مريضاً في دراستنا ، مقسمة إلى 119 رجلاً و 49 امرأة ، أي نسبة الجنس 2.42. كان متوسط عمر مرضانا وقت دخولهم المستشفى 37 عاماً ، وكانت الفئة العمرية الأكثر تضرراً بين 30 و 50 عاماً بالإضافة إلى ذلك ، قمنا بالإبلاغ عن 6 حالات من نفس الأسرة بالإضافة إلى 3 حالات لأطفال. كان التبرُّز أكثر شيوعاً عند الرجال .

كانت تواتر المظاهر السريرية كما يلي :

كانت الإصابة الجلدية المخاطية حاضرة عند جميع مرضانا ، وتأتي إصابة المفاصل في المرتبة الثانية بمعدل 42.85% ، إصابة بصرية بنسبة 21.42% ، وإصابة الأوعية الدموية 19.04% ، و تواتر الأشكال الجهاز العصبي 10% ، كانت الإصابة الجلدية المخاطية والمفصالية والعينية والوريدية من بين أعلى المعدلات ، ومن ناحية أخرى ، كانت إصابة العصبية أقل تواتراً في سلسلتنا.

تم إعطاء الكولشيسين لـ 155 مريضاً لتغطية الإصابة الجلدية المخاطية و إصابة المفاصل. تم إعطاء المسكنات القائمة على مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية والباراسيتامول إلى 65 مريضاً يعانون من إصابة المفاصل تم إعطاء بريدينزون بجرعة 1 مجم / كجم / يوم إلى 68 مريضاً ، 18 منهم تلقوا جرعة من سولوميدول لمدة 3 أيام متتالية.

تم استخدام مضادات التخثر القائمة على الهيبارين بجرعة علاجية متبوعة بمضادات فيتامين ك لجميع المرضى الذين يعانون من تجلط الأوردة العميقة.

فيما تم علاج 40 مرض ببيكوابت المناعة وتم علاج 5 مرضى بالعلاج الحيوي.

لقد تميزتطور المرض بتحسن (67.26%) من المرضى.

### خاتمة

إن علم الأحياء السريرية لمرض بهجت متنوع للغاية ، فهو يشمل نوبات مختلفة ، وأخطرها الأوعية الدموية ، والعين ، والجهاز الهضمي.

مكنت دراستنا من دراسة الجوانب العلاجية الوبائية والسريرية وشبه السريرية بالإضافة إلى المظهر التطوري. نتانجنا قابلة للمقارنة بشكل عام مع تلك التي نشرتها سلسلة الأدبيات المختلفة.



**BIBLIOGRAPHIE**



1. **Isabelle KONE-PAUT , Stéphane BARETE , Bahram BODAGHI , Kumaran DEIVA , Anne-Claire DESBOIS , Caroline GALEOTTI , Julien GAUDRIC, Gilles KAPLANSKI , Alfred MAHR , Nicolas NOEL , Maryam PIRAM , Tu Anh TRAN, Bertrand WECHSLER , David SAADOUN**  
Protocole National de Diagnostic et de Soins sur la Maladie de Behçet  
Fait en décembre 2019
2. **Nihat Dilsen.**  
Historique de la maladie de Behçet. Revue de rhumatologie,  
1996 ;63(7-8) :599-606.
3. **N.Filali Ansary ,Z.Tazi Mezalek ,A.Mohattane et al .**  
La maladie de Behçet :162 observations,  
Ann.Med Interne (paris)150(1999),pp.178-188.
4. **DILSEN, N.**  
Our diagnostic criteria for Behcet's disease – an overview. In, Recent Advances in Behcet's Disease. Royal Society of Medicine Services.  
Int Congr Symp Ser [Internet]. 1986 [cited 2018 Apr 25];103:177-80. Available from:  
<https://ci.nii.ac.jp/naid/10006379413/>
5. **Davatchi F.**  
Diagnosis/classification criteria for behcet's disease [Internet].Vol. 2012, Pathology Research International. 2012 [cited 2018 Apr 22]. p. 1-5. Available from:  
<http://www.hindawi.com/journals/pri/2012/607921/>
6. **Mizushima Y.**  
Recent research into Behçet's disease in Japan.  
Int J Tissue React [Internet]. 1988 [cited 2018 Feb 25];10(2):59-65. Available from:  
<http://europepmc.org/abstract/med/3053482>
7. **R. Tunç1 , A. Uluhan, M. Melikoglu, Y. Ozyazgan, H. Özdoğan, H. Yazici**  
International Study Group for Behçet's Disease.Criteria for diagnosis of Behçet's disease.  
Lancet 1990; 335:1078-80.
8. **F. Davatchi, F. Shahram MA et al. BW and PG**  
. Accuracy of existing diagnosis criteria for Behcet's disease.Excerpta Medica Int Congr Ser.  
1993;1037:225-228.
9. **Verity DH, Wallace GR, Vaughan RW, Stanford MR.**  
Behçet's disease: From Hippocrates to the third millennium.  
Vol. 87, British Journal of Ophthalmology. 2003. p. 1175-83.
10. **[10] Dilsen N. R**  
About diagnostic criteria for Behcet's disease: our new proposal,ç.  
In: D. Bang, E. S. Lee A, Lee S, editors. Behcet's Disease. Seoul, korea: Design Mecca Publishing;  
2000. p. 101-4.

**11. M'Hamed HAMZA**

HISTOIRE DE LA MALADIE DE BEHCET

DOI 10.4267/2042/44370

**12. Dernirhindi.O, Yzici.H ,Binyildiz.P ,et al.**

The prevalence of Behçet's disease in fener village(silivri,Istanbul)and its surroundins.Cerralipasa  
Tip Faiz Derg 1981 ;12 :509-14.

**13. Cakir.N, Pamuk.ON ,Dervis.E,et al.**

The prevalence of some rheumatic disease in western Turkey  
:Havs study.Rheumatol int 2011;32:895-908.

**14. Weschler B.**

Dixième Conférence internationale sur la maladie de Behçet :  
Berlin, 27-29 juin 2002.

Revue de Médecine Interne 2002; 23:808-809.

**15. Hamza M.**

Maladie de Behçet. In : Kahn MF, Peltier AP, Meyer O, Piette JC  
Maladies et syndromes systémiques. Quatrième édition. Paris Flammarion Médecine Sciences;  
2000:883-924.

**16. 16. Coulon JP, Piette E.**

Aphtes, aphtose buccale récidivante et maladie de Behçet.

Encycl Méd Chir (Elsevier, paris). Stomatologie, 22-050-N-10, 1999, 12 p

**17. 17. Davatchi F, Shahram F, Chams C, Chams H, Nadji A.**

Behçet's disease.

Acta Med Iran 2005; 43:233-42.

**18. Zouboulis CC.**

Epidemiology of Adamantiades-Behçet's disease.

Ann Med Interne 1999; 150(6) :488-498.

**19. B'chir Hamzaoui S, Harmel A, Bouslama K, M'rad S, Abdallah M, Ennafaa M, Ben Dridi M.**

La maladie de Behçet en Tunisie : Étude clinique de 519 cas.

Revue de médecine interne 2006; 27 :742-750.

**20. Bennouna-Biaz.F, Senouci.K, Hassen.B, Heid.E, Lazrek.B.**

La Maladie de Behçet,profilépidémiologique.

Maghreb Médical 1995;290:30-2.

**21. Benamour.S, Chaotic.L ,Zero.LB.**

Study of 673 cases of Behçet's disease

Program and Abstracts Milano:Prex,1998:232.

**22. H.Makni ,R.Kolsi and S.Kolsi.**

Clinical and immunological study of 26 cases of

familial Behçet's disease.In:M.Hamza,Editor,Behçet's disease,Pud Adhoua,Tunis(1997),pp.154.

**23. Pauline Léna**

Maladie de Behçet: sur la route de la soie

<https://sante.lefigaro.fr/actualite/2016/11/13/25549-mehcet-maladie-route-soie>

**24. Mahr A, Maldini C.**

Épidémiologie de la maladie de Behçet.

Rev Médecine Interne. Fév 2014;35(2):81-9.

**25. Salvarani C, Pipitone N, Catanoso MG, et al.**

Epidemiology and clinical course of Behçet's disease in the Reggio Emilia area of Northern Italy: A seventeen-year population-based study. Arthritis Rheum. Fév 2007;57(1):171-8.

**26. Mohammad A, Mandl T, Sturfelt G, Segelmark M**

Incidence, prevalence and clinical characteristics of Behçet's disease in southern Sweden. Rheumatology.

2013;52(2):304-10.

**27. Deligny C, Antonio L, Garnery B, et al.**

Épidémiologie et description à base de population de la maladie de Behçet en Martinique. Rev Médecine Interne. Juin 2012;33 suppl 1:S90.

**28. Calamia KT, Wilson FC, Icen M, Crowson CS, Gabriel SE, Kremers HM.**

Epidemiology and clinical characteristics of behçet's disease in the US: A populationbased study. Arthritis Rheum. Mai 2009;61(5):600-4.

**29. Ambresin A, Tao Tran V, Spertini F, Herbort CP.**

Behçet's disease in Western Switzerland: Epidemiology and analysis of ocular involvement. Ocul Immunol Inflamm. Jan 2002;10(1):53-63.

**30. Krause I, Uziel Y, Guedj D, Mukamel M, Molad Y, Amit M, et al.**

Mode of presentation and multisystem involvement in Behçet's disease: the influence of sex and age of disease onset. J Rheumatol 1998;25:1566-9.

**31. Yazici, H., Tuzun, Y., Pazarli, H., Yurdakul, S., Ozyazgan, Y., Ozdogan, H., ... Muftuoglu, A. U. (1984).**

*Influence of age of onset and patient's sex on the prevalence and severity of manifestations of Behçet's syndrome. Annals of the Rheumatic Diseases, 43(6), 783-789. doi:10.1136/ard.43.6.783*

**32. Hamza.M.**

Juvenile Behçet's disease in Tunisia. 6ème conférence internationale sur la maladie de Behçet, paris 1993.

**33. Houman MH, Bel Feki N.**

Physiopathologie de la maladie de Behçet. Rev Médecine Interne.

Fév 2014;35(2):90-6.

**34. Kli R, Hamzaoui A, Mahjoub S.**

Polymorphisme du TNF $\alpha$  au cours de la maladie de Behçet. Rev Médecine Interne. Déc 2015;36 Suppl 2:A164.

35. **Zeidan MJ, Saadoun D, Garrido M, Klatzmann D, Six A, Cacoub P**  
[en ligne]. Behçet's disease physiopathology: a contemporary review. *Autoimmun Highlights*.  
Déc 2016;7(1), [consulté le 22/02/16].  
Disponible sur : <http://link.springer.com/10.1007/s13317-016-0074-1>
36. **Takeuchi M, Kastner DL, Remmers EF.**  
The immunogenetics of Behçet's disease: A comprehensive review. *J Autoimmun*. Nov  
2015;64:137-48.
37. **Fei Y, Webb R, Cobb BL, Direskeneli H, Saruhan-Direskeneli G, Sawalha AH.** Identification of  
novel genetic susceptibility loci for Behçet's disease using a genomewide association  
study. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(3):R66.
38. **Hou S, Yang Z, Du L, et al.**  
Identification of a susceptibility locus in STAT4 for Behçet's disease in Han Chinese in a genome-  
wide association study. *Arthritis Rheum*. Déc 2012;64(12):4104-13.
39. **Papoutsis NG, Abdel-Naser MB, Altenburg A, et al.**  
Prevalence of AdamantiadesBehçet's disease in Germany and the municipality of Berlin: results  
of a nationwide survey. *Clin Exp Rheumatol*. Sept-Oct 2006 ; 24 (5 Suppl 42):S125.
40. **Piram M, Koné-Paut I.**  
Maladie de Behçet de l'enfant.  
*Rev Médecine Interne*. Fév 2014;35(2):121-5.
41. **Takeuchi M, Kastner DL, Remmers EF.**  
The immunogenetics of Behçet's disease: A comprehensive review. *J Autoimmun*. Nov  
2015;64:137-48.
42. **Zouboulis CC.**  
Epidemiology of Adamantiades-Behçet's disease.  
*Ann Med Interne*. Oct 1999;150(6):488-98.
43. **Remmers EF, Cosan F, Kirino Y, et al.**  
Genome-wide association study identifies variants in the MHC class I, IL10, and IL23R-IL12RB2  
regions associated with Behçet's disease. *Nat Genet*. Août 2010;42(8):698-702.
44. **De 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(10):1287-96.
45. **Comarmond C, Wechsler B, Cacoub P, Saadoun D.**  
Traitement de la maladie de Behçet.  
*Rev Médecine Interne*. Fév 2014;35(2):126-38.
46. **Takeno M, Kariyone A, Yamashita N, Takiguchi M, et al.**  
Excessive function of peripheral blood neutrophils from patients with behcet's disease and from  
hla-b51 transgenic mice. *Arthritis Rheum*  
Mar 1995;38(3):426-33.

47. **Ombrello MJ, Kirino Y, De Bakker PIW, Gul A, Kastner DL, Remmers EF.**  
Behçet disease-associated MHC class I residues implicate antigen binding and regulation of cell-mediated cytotoxicity.  
Proc Natl Acad Sci. Juin 2014;111(24):8867-72.
48. **Sugita S, Kawazoe Y, Imai A, et al.**  
Role of IL-22- and TNF alpha producing Th22 cells in uveitis patients with Behçet's Disease.J Immunol. Juin 2013;190(11):5799-808.
49. **Hamzaoui K, Bouali E, Hamzaoui A.**  
Interleukin-33 and Behçet's disease: Another cytokine among others. Hum Immunol.  
Mai 2015;76(5):301-6.
50. **Urbaniak P, Hasler P, Kretzschmar S.**  
Refractory neuro-Behçet treated by tocilizumab: a case report. :Clin Exp Rheumatol. Juin 2012 ;  
30(3 Suppl 72):S73-5.
51. **Geri G, Terrier B, Rosenzwajg M, et al.**  
Critical role of IL-21 in modulating TH17 and regulatory T cells in Behçet's disease. J Allergy Clin Immunol. Sept 2011;128(3):655- 64.
52. **Studd M, Mccance DJ, Lehner T.**  
of HSV-1 DNA in patients with Behçet's syndrome and in patients with recurrent oral ulcers by the polymerase chain reaction. J Med Microbiol. Jan 1991;34(1):39-43.
53. **Eglin RP, Lehner T, Subak-Sharpe JH.**  
Detection of RNA complementary to Herpes Simplex virus in mononuclear cells from patients with Behçet's syndrome and recurrent oral ulcers.The Lancet. Déc 1982;320(8312):1356-61.
54. **Sohn S, Bang D, Lee E-S, Kwon HJ, Lee SI, Lee S.**  
Experimental studies on the antiviral agent famciclovir in Behçet's disease symptoms in ICR mice. Br J Dermatol.  
Nov 2001;145(5):799-804.
55. **Kang EH, Park JW, Park C, et al.**  
Genetic and non-genetic factors affecting the visual outcome of ocular Behçet's disease. Hum Immunol.  
Oct 2013;74(10):1363-7.
56. **Chang HK, W Jang, S Park, et al.**  
Association between interleukin 6 gene polymorphisms and Behçet's disease in Korean people.  
Ann Rheum Dis. Fév 2005;64(2):339-40.
57. **Talaat RM, Ashour ME, Bassyouni IH, Raouf AA.**  
Polymorphisms of interleukin 6 and interleukin 10 in Egyptian people with Behçet's disease.Immunobiology. Août 2014;219(8):573-82. C

**58. Hazzaa HHA, Rashwan WAM, Attia EAS.**

IL-18 gene polymorphisms in aphthous stomatitis vs. Behçet's disease in a cohort of Egyptian patients. *J Oral Pathol Med.* Nov 2014;43(10):746-53.

**59. Misumi M, Hagiwara E, Takeno M, et al.**

Cytokine production profile in patients with Behcet's disease treated with infliximab. *Cytokine.* Déc 2003;24(5):210-8.

**60. Calamia KT, Wilson FC, Icen M, Crowson CS, Gabriel SE, Kremers HM.**

Epidemiology and clinical characteristics of behçet's disease in the US: A populationbased study. *Arthritis Rheum.* Mai 2009;61(5):600-4.

(60)Kirino Y, Zhou Q, Ishigatsubo Y, et al. Targeted resequencing implicates the familial Mediterranean fever gene MEFV and the toll-like receptor 4 gene TLR4 in Behcet disease. *Proc Natl Acad Sci.* Mai 2013;110(20):8134-9.

**61. Sun A, Chang J, Chu C, Liu B, Yuan J, Chlang C.**

Preliminary evidence for an association of Epstein-Barr virus with pre-ulcerative oral lesions in patients with recurrent aphthous ulcers or Behçet's disease.

*Journal Of Oral Pathology & Medicine.* Avr 1998;27(4):168-175.

**62. Kiraz S, Öztürk MA, Ertenli I, Çalgüneri M.**

Parvovirus B19 infection in Behcet's disease. *Ann Rheum Dis.* Août 2001;60(8):814-5.

**63. Aksu K, Kabasakal Y, Sayiner A.**

Prevalences of hepatitis A, B, C and E viruses in Behcet's disease. *Rheumatology.* 1999;38(12):1279-81.

**64. Isogai E, Ohno S, Takeshi K, et al.**

Close Association of Streptococcus sanguis Uncommon Serotypes with Behcet's Disease. *Bifidobact Microflora.* 1990;9(1):27-41. D

**65. Lehner T.**

The Role of Heat Shock Protein, Microbial and Autoimmune Agents in the Aetiology of Behçet's Disease.

*Int Rev Immunol.* Jan 1997;14(1):21-32.

**66. Tasci B, Direskeneli H, Serdaroglu P, Akman-Demir G, Eraksoy M, SaruhanDireskeneli G.**

Humoral immune response to mycobacterial heat shock protein HSP 65 in the cerebrospinal fluid of neuro-Behcet patients. *Clin Exp Immunol.* Juil 1998;113(1):100-4.

**67. Ergun T, İnce Ü, Ekşioğlu-Demiralp E, et al.**

HSP 60 expression in mucocutaneous lesions of Behcet's disease. *J Am Acad Dermatol.* Déc 2001;45(6):904-9.

**68. Service d'immunologie et allergie – CHUV (consultée le 05/04/16). Maladie de Behçet, [en ligne].**

Disponible sur : <http://www.immunologyresearch.ch/ial-prof-sante-infomaladies-immunol-maladie-de-behcet.htm>

- 69. Mahr A, Maldini C.**  
Épidémiologie de la maladie de Behçet. Rev Médecine Interne. Fév 2014;35(2):81-9.
- 70. Hamzaoui A, Klii R, Harzallah O, Attig C, Mahjoub S.**  
La maladie de Behçet chez la femme. Rev Médecine Interne. Oct 2012;33(10):552-5.
- 71. Karatay S, Yildirim K, Karakuzu A, et al.**  
Vitamin D status in patients with Behcet's Disease. Clinics. 2011;66(5):721-3.
- 72. Aslan N, Demirci K, Güler T, Dörtbaş F, Kale E.**  
The effect of vitamin D on clinical manifestations and activity of Behçet's disease. Adv Dermatol Allergol. 2017;1:15-20.
- 73. Delilbaşı E, Turan B, Yücel E, Şaşmaz R, Işimer A, Sayal A.**  
Selenium and Behçet's disease. Biol Trace Elem Res. Jan 1991;28(1):21-5.
- 74. Esalatmanesh K, Jamshidi A, Shahram F, et al.**  
Study of the correlation of serum selenium level with Behcet's disease: Correlation of serum selenium level with Behcet's disease. Int J Rheum Dis. Oct 2011;14(4):375-8.
- 75. Deligny C, Antonio L, Garnery B, et al.**  
Épidémiologie et description à base de population de la maladie de Behçet en Martinique. Rev Médecine Interne. Juin 2012;33 suppl 1:S90.
- 76. Kaklamani VG, Tzonou A, Markomichelakis N, Papazoglou S, Kaklamanis PG.**  
The Effect of Smoking on the Clinical Features of Adamantiades-Behçet's Disease. Adamantiades-Behçet's Disease. Boston: Kluwer Academic Publishers; 2003. p. 323-7.
- 77. Özer HT, Günesaçar R, Dinkçi S, Özbalkan Z, Yildiz F, Erken E.**  
The impact of smoking on clinical features of Behçet's disease patients with glutathione S-transferase polymorphisms. Clin Exp Rheumatol. Juin 2012;30(3 Suppl 72):S14-7.
- 78. Direskeneli H, Ekşioglu-Demiralp E, Yavuz S, Ergun T, Shinnick T, Lehner T et al.,**  
T cell responses to 60/65 kDa heat shock protein derived peptides in Turkish patients with Behçet's disease, J. Rheumatol. 2000; 27(3):708-13.
- 79. Evereklioglu C, Turkoz Y, Er H, Inaloz HS, Ozbek E, Cekmen M, Increased nitric oxide production in patients with Behçet's disease: is it a new activity marker? J. Am. Acad. Dermatol. 2002;46(1):50-4.**
- 80. Evereklioglu C, Cekmen M, Ozkiriş A, Karabaş L., Caliş M.,**  
The pathophysiological significance of red blood cell nitric oxide concentrations in inflammatory Behçet's disease, Mediators Inflamm. 2003; 12(4):255-6.
- 81. Duygulu F, Evereklioglu C, Caliş M, Borlu M, Cekmen M, Ascioğlu O,**  
Synovial nitric oxide concentrations are increased and correlated with serum levels in patients with active Behçet's disease: a pilot study, Clin Rheumatol. 2005; 24(4):324-30.

- 82. Yilmaz G, Sizmaz S, Yilmaz ED, Duman S, Aydin P,**  
Aqueous humor nitric oxide levels in patients with Behçet disease, *Retina*.  
2002; 22(3):330-5.
- 83. Erkiliç K, Evereklioglu C, Cekmen M, Ozkiris A, Duygulu F, Dogan H,**  
Adenosine deaminase enzyme activity is increased and negatively correlates with catalase, superoxide dismutase and glutathione peroxidase in patients with Behçet's disease: original contributions/clinical and laboratory investigations, *Mediators Inflamm*.  
2003; 12(2):107-16.
- 84. Matsumara N, Mizushima Y.**  
Leukocyte movement and colchicine treatment in Behcet's disease.  
*Lancet* 1975;2:813.
- 85. Neves FS, Spiller F**  
Possible mechanisms of neutrophil activation in Behcet's disease.  
*Int Immunopharmacol* 2013, <http://dx.doi.org/10.1016/j.intimp.2013.07.017>.
- 86. Sahin S, Akoqlu 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
- 87. Zhang C, Zhang J, Tian Z.**  
The regulatory effect of natural killer cells: do "NK-reg cells" exist? *Cell Mol Immunol*  
2006;3:241-54.
- 88. Peritt D, Robertson S, Gri G, Showe L, Aste-Amezaga M, Trinchieri G.**  
Differentiation of human NK cells into NK1 and NK2 subsets.  
*J Immunol* 1998;161:5821-4.
- 89. Yamaguchi Y, Takahashi H, Satoh T, Okazaki Y, Mizuki N, Takahashi K, et al.**  
Natural killer cells control a T helper 1 response in patients with Behcet's disease.  
*Arthritis Res Ther* 2010;12:R80.
- 90. de Chambrun MP, Wechsler B, Geri G, Cacoub P, Saadoun D.**  
New insights into the pathogenesis of Behcet's disease.  
*Autoimmun Rev* 2012;11:687-98.
- 91. Hamzaoui K, Berraies A, Kaabachi W, Ammar J, Hamzaoui A.**  
Pulmonary manifestations in Behcet disease: impaired natural killer cells activity. *Multidiscip Respir Med* 2013;8:29.
- 92. Djanette Hakem maladie de**  
[behçet](https://www.academia.edu/30409831/Maladie_de_Beh%C3%A7et)[https://www.academia.edu/30409831/Maladie\\_de\\_Beh%C3%A7et](https://www.academia.edu/30409831/Maladie_de_Beh%C3%A7et)

93. Heriz, A., Hamdi, M. S., Boukhris, I., Azzabi, S., Ben Hassine, L., & Khalfallah, N.  
*Manifestations cutanéomuqueuses au cours de la maladie de Behçet : étude rétrospective à propos de 79 cas. La Revue de Médecine Interne, 36, A92.* doi:10.1016/j.revmed.2015.03.054
94. Zeidan, M. J., Saadoun, D., Garrido, M., Klatzmann, D., Six, A., & Cacoub, P. (2016).  
*Behçet's disease physiopathology: a contemporary review. Autoimmunity Highlights, 7(1).* doi:10.1007/s13317-016-0074-1
95. Sakane, T., Takeno, M., Suzuki, N., & Inaba, G. (1999).  
*Behçet's Disease. New England Journal of Medicine, 341(17), 1284-1291.* doi:10.1056/nejm199910213411707
96. Saadoun, D., & Wechsler, B. (2012).  
*Maladie de Behçet. EMC - Traité de Médecine AKOS, 7(1), 1-6.* doi:10.1016/s1634-6939(12)49774-5
97. Boulinguez, S. (n.d.).  
Maladie de Behçet. Manifestations Dermatologiques Des Connectivites, Vasculites et Affections Systémiques Apparentées,  
116-126. doi:10.1007/978-2-287-33886-1\_7
98. Bulur, I., & Onder, M. (2017).  
*Behçet disease: New aspects. Clinics in Dermatology, 35(5), 421-434.* doi:10.1016/j.clindermatol.2017.06.004
99. Jean-Philippe Zuber, Pierre-Alexandre Bart, Annette Leimgruber, François Spertini  
Maladie de Behçet : d'Hippocrate aux antagonistes du TNF- $\alpha$   
Rev Med Suisse 2008; volume 4. 1045-1054
100. Coulon, JP, Piette E  
« Aphtes, aphtose buccale récidivante et maladie de Behçet », s.
101. Zafirakis P, Foster CS.  
Adamantiades-Beçet disease. In: Foster CS, Vitale A, editors. Diagnosis and treatment of uveitis. Eds WB Saunders; 2002.p. 632-52.
102. Deuter CM, Kötter I, Wallace GR, Murray PI, Stübiger N, Zierhut M.  
Behçet's disease: ocular effects and treatment. Prog Retin Eye Res 2008;27:111-36.
103. Tugal-Tutkun I.  
Behçet's disease. In: Gupta A, Gupta V, Herbort CP, Khairallah M, editors. Uveitis, text and imaging. Eds Jaypee; 2009. p. 397-413
104. Yalcindag FN, Kiziltunc PB, Savku E.  
Evaluation of intraocular inflammation with laser flare photometry in Behçet uveitis. Ocul Immunol Inflamm 2017;25:41-5.

105. **Tugal-Tutkun I, Cingü K, Kir N, Yeniad B, Urgancioglu M, Gül A.**  
Use of laser flare-cell photometry to quantify intraocular inflammation in patients with Behçet uveitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008;246:1169—77.
106. **Ben Ezra D, Cohen E.**  
Treatment and visual prognosis in Behçet's disease. *Br J Ophthalmol* 1986;70:589—92.
107. **Tugal-Tutkun I, Onal S, Altan-Yaycioglu R, Huseyin Altunbas H, Urgancioglu M.**  
Uveitis in Behçet's disease: an analysis of 880 patients. *Am J Ophthalmol* 2004;138:373—80.
108. **Morton LT, Situnayake D, Wallace GR.**  
Genetics of Behçet's disease. *Curr Opin Rheumatol* 2016;28:39—44.
109. **Khairallah M, Attia S, Ben Yahia S, Jenzeri S, Ghrissi R, Jelliti B, et al.**  
Pattern of uveitis in Behçet's disease in a referral center in Tunisia, North Africa. *Int Ophthalmol* 2009;29:135—41.
110. **Hammami S, Ben Yahia S, Mahjoub S, Khairallah M.**  
Orbital inflammation associated with Behçet's disease. *Clin Experiment Ophthalmol* 2006;34:188—90.
111. **Mesquida M, Llorens V, Fontenla JR, Navarro MJ, Adán A.**  
Use of ultra-wide-field retinal imaging in the management of active Behçet retinal vasculitis. *Retina* 2014;34:2121—7.
112. **Moon SW, Kim BH, Park UC, Yu HG.**  
Inter-observer variability in scoring ultra-wide-field fluorescein angiography in patients with Behçet retinal vasculitis. *Ocul Immunol Inflamm* 2017;25:20—8.
113. **Khairallah M, Abroug N, Khochtali S, Mahmoud A, Jelliti B, Coscas G, et al.**  
Optical coherence tomography angiography in patients with behçet uveitis. *Retina* 2017;37:1678—91.
114. **Tugal-Tutkun I, Ozdal PC, Oray M, Onal S.**  
Review for diagnostics of the year: multimodal imaging in Behçet uveitis. *Ocul Immunol Inflamm* 2017;25:7—19.
115. **MA Ait Bdi, M Zyani, S Kaddouri, R Niamane, A Hda, JP Algayres.**  
Les manifestations articulaires de la maladie de Behçet :A propos de 79 cas. *La revue de médecine interne* 29(2008)277–282.
116. **S Benamour.**  
Les manifestations rhumatismales de la maladie de Behçet. *Ann Med Interne*.1999(150) n7 :562–570.

117. **D Hakem** **Maladie de Behçet Conférences de Médecine Interne**
118. **Adamantiades B.**  
1946. La thrombophlébite comme quatrième symptôme de l'iritis récidivante à hypopion. *Ann Oculist* 179 : 143-148.
119. **Lê Thi Huong D., et al.**  
1990. Fièvre prolongée inexpiquée et révélatrice d'une maladie de Behçet. *Sem Hop Paris* 66 : 578-580.
120. **Al Dalaan A.N., et al.**  
1994. Behcet's disease in Saudi Arabia. *J Rheumatol* 21 : 658-661.
121. **Wechsler B., Piette J.C., Conard J., Lê Thi Huong D., Blétry O., Godeau P.**  
1987. Les thromboses veineuses profondes dans la maladie de Behçet. *Presse Med* 16 : 661-664.
122. **Barter G.J., Hicks I.P., Hartnell G.G., Leung A.W.**  
1985. Nuclear magnetic resonance imaging in the assessment of unusual abdominal aortic aneurysms. *Clin Radiol* 36 : 419-422.
123. **Wechsler B., et al.**  
1992. Cerebral venous thrombosis in Behçet's disease – Clinical study and long-term follow-up of 25 cases. *Neurology* 42 : 614-618.
124. **Lafitte F., et al.**  
1997. MRI and MRA for diagnosis and follow-up of cerebral venous thrombosis. *Clin Radiol* 52 : 672-679.
125. **Tlili Graies K., et al.**  
1988. Cavernome porte et thrombose cave inférieure révélateurs d'une maladie de Behçet. *Ann Med Interne* 139 : 444-446.
126. **Kchir M., Abid F., Elloumi M., Hajri R., Zouari R., Hila A.**  
1998. Cavernome portal au cours de la maladie de Behçet. *Ann Med Interne* 149 : 530-532.
127. **Hills E.A.**  
1967. Behçet's syndrome with aortic aneurysm. *Br Med J* 4 : 152-154.
128. **Malik G.H., Sirwal I.A., Pandit K.A.**  
1989. Behçet's syndrome associated with minimal change glomerulonephritis and renal vein thrombosis. *Nephron* 52 : 87-89
129. **Rouget J.P., Goudemand J., Bouqueau F., Caron C., Jaillard J.**  
1983. Maladie de Behçet et malformation vasculaire : double étiologie de thrombo-phlébites récidivantes. *Sem Hop Paris* 59 : 1661-1664.

- 130. Dundar S.V., Yazici H.**  
1984. Superior vena cava syndrome in Behçet's disease.  
Vascular Surgery 18 : 28–33.
- 131. Thomas I., Helmold M.E., Nychay S.**  
1992. Behçet's disease presenting as superior vena cava syndrome.  
J Am Acad Dermatol 26 : 863–865.
- 132. Bouslama A., Aouina H., Mustapha R., Chaabane M., Ladeb M.F., Gannouni A.**  
1987. Chylothorax par thrombose de la veine cave supérieure au cours d'une maladie de Behçet.  
Rev Mal Respir 4 : 177–179.
- 133. Saissy J.M., Atmani M., Dimou M., Drissi-Kamili N., Taobane H., Ducourau J.P.**  
1985. Les thromboses de la veine cave supérieure au cours de la maladie de Behçet. À propos d'un cas associé à un chylothorax.  
Med Trop 45 : 309–312.
- 134. Bismuth E., Hadengue A., Hammel P., Benhamou J.P.**  
1990. Hepatic veins thrombosis in Behçet's disease. Hepatology  
11 : 969–974.
- 135. Bayraktar Y., Balkanci F., Bayraktar M., Calguneri M.**  
1997. Budd–Chiari syndrome : a common complication of Behçet's disease. Am J Gastroenterol  
92 : 858–862.
- 136. Al Dalaan A., et al.**  
1991. Budd–Chiari syndrome in association with Behçet's disease.  
J Rheumatol 18 : 622–626.
- 137. Mc Donald G.S., Gad Al Rab.**  
1980. Behçet's disease with endocarditis and the Budd–Chiari syndrome.  
J Clin Pathol 33 : 660–669.
- 138. Thevenet A., Joyeux A.**  
1982. Syndrome de Budd–Chiari et obstruction membranaire de la veine cave inférieure.  
Chirurgie 108 : 267–272.
- 139. Montagnac R., Schillinger F., Bressieux J.M.**  
1986. Le syndrome de Budd–Chiari, complication inhabituelle de la maladie de Behçet. Presse  
Med 15 : 1427.
- 140. Carles P., Fournial F., Andrieu M., Duffaut M., Gouzi M.**  
1978. Syndrome de Budd–Chiari. Évolution terminale d'une maladie de Behçet. Rev Med  
Toulouse 14 : 671–674.
- 141. Wilkey D., Yocum D.E., Oberley T.D., Sundstrom W.R., Karl L.**  
1983. Budd–Chiari syndrome and renal failure in Behçet disease.  
Am J Med 75 : 541–550.

- 142. Urano Y., Ohmori H., Sugimura H., Fukushima T.**  
1986. Maladie de Behçet avec syndrome de Budd-Chiari. À propos d'un cas. Revue des cas autopsiés au Japon et de la littérature. *Ann Pathol* 5 : 192-196.
- 143. Schattner A.**  
1984. Budd-Chiari syndrome and renal failure in Behçet's disease. *Am J Med* 76 : 86-91.
- 144. Le Treut Y.P., et al**  
1988. Syndrome de Budd-Chiari et maladie de Behçet. Une observation traitée par prothèse mésentérico-atriale. *Gastroenterol Clin Biol* 12 : 265-269.
- 145. Orloff L.A., Orloff M.J.**  
1999. Budd-Chiari syndrome caused by Behçet's disease : treatment by side-to-side portacaval shunt. *J Am Coll Surg* 188 : 396-407.
- 146. Shimizu T., Ehrlich G., Inaba G., Hayashi K.**  
1979. Behçet's disease. *Sem Arthr Rheum* 8 : 223-260
- 147. Lakhapal S., Tani K., Lie J.T., Katoh K., Ishigatsubo Y., Ohokubo T.**  
1985. Pathologic features of Behçet's syndrome : a revue of japanese autopsy registry data. *Hum Pathol* 16 : 790-795.
- 148. Moalla M., Gabsi M., El Ouakdi M., Zmerli S., Ben Ayed H.**  
1990. Behçet's disease and priapism. *J Rheumatol* 17 : 570-571.
- 149. Bartlett S.T., McCarthy W.J., Palmer A.S., Flinn W.R., Bergan J.J., Yao J.S.T.**  
1988. Multiple aneurysms in Behçet's disease. *Arch Surg* : 1004-1008.
- 150. Christensen P.A., Tvedegaard E., Strandgaard S., Thomsen B.S.**  
1997. Behçet's syndrome presenting with peripheral arterial aneurysms. *Scand J Rheumatol* 26 : 386-388.
- 151. Cooper A.M., Naughton M.N., Williams B.D.**  
1994. Chronic arterial occlusion associated with Behçet's disease. *Br J Rheumatol* 33 : 170-172.
- 152. Reuben A., Russell Jones R., Lovell D.**  
1980. Behçet's syndrome with colonic involvement and arterial thrombosis. *J Roy Soc Med* 73 : 520-524.
- 153. Aggarwal A., Dabadghao S., Roy S., Agarwal S., Misra R.**  
1993. Brachial artery aneurysm and peripheral gangrene in a patient with Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol* 11 : 579-580.

154. **Mowat A.G., et al.**  
1969. Gangrene in Behçet's syndrome.  
Br Med J 2 : 636.
155. **Huong D.L.T., et al.**  
1995. Arterial lesions in Behçet's disease. A study in 25 patients.  
J Rheumatol 22 : 2103–2113.
156. **Cormier J.M., Saliou C., Laurian C., Fichelle J.M.**  
1993. Anévrysmes artériels de la maladie de Behçet. 4 observations.  
Presse Med 22 : 1957–1960
157. **Yoshida S., et al.**  
1998. Pseudoaneurysm of the superficial femoral artery in Behçet's disease with spontaneous thrombosis followed by CT angiography. Cardiovasc Intervent Radiol  
21 : 342–344.
158. **Berkmen T.**  
1998. MR angiography of aneurysms in Behçet disease : a report of four cases.  
J Comp Ass Tomography 22 : 202–206
159. **Koc Y., et al.**  
1992. Vascular involvement in Behçet's disease.  
J Rheumatol 19 : 402–410
160. **Almog Y., Polliack G., Elhalel M.D., Shalit M., Rosenmann E.**  
1993. Bilateral pulmonary artery aneurysms in Behçet's disease.  
Eur Resp J 6 : 1067–1069.
161. **Basak M., et al.**  
1998. A case of rapidly progressive pulmonary aneurysm as a rare complication of Behçet's syndrome. Angiology  
49 : 403–408.
162. **Efthimiou J., Johnston C., Spiro S.G., Turner–Warwick M.**  
1986. Pulmonary disease in Behçet's syndrome.  
Q J Med 58 : 259–280
163. **Greene R.M., et al.**  
1998. Non–invasive assessment of bleeding pulmonary artery aneurysms due to Behçet's disease.  
Eur Radiol 8 : 359–363
164. **Hamuryudan V., et al.**  
1994. Pulmonary arterial aneurysms in Behçet's syndrome. A report of 24 cases. Br J Rheumatol  
33 : 48–51

165. **Tuzun H., et al.**  
1996. Surgical therapy of pulmonary arterial aneurysms in Behçet's syndrome.  
Ann Thor Surg 61 : 733-735.
166. **Salamon F., Weinberger A., Nili M.**  
1988. Massive hemoptysis complicating Behçet's syndrome : the importance of early pulmonary angiography and operation.  
Ann Thorac Surg 45 : 566-567
167. **Lacombe P., et al.**  
1985. Anévrysmes artériels pulmonaires multiples au cours d'une maladie de Behçet. Intérêt de l'embolisation endovasculaire. Presse Med 14 : 1039
168. **Mouas H., et al.**  
1996. Embolization of multiple pulmonary arterial aneurysms in Behçet's disease. Scand J Rheumatol 25 : 58-60.
169. **Stricker H., Malinverdi R.**  
1989. Multiple, large aneurysms of pulmonary arteries in Behçet's disease. Clinical remission and radiologic resolution after corticosteroid therapy.  
Arch Intern Med 149 : 925-927
170. **O'Duffy J.D.**  
1993. Pulmonary involvement in Behçet's disease.  
Eur Resp J 6 : 936-937.
171. **Bienenstock H., Margulies M.**  
1961. Behçet's syndrome : report of a case with extensive neurological manifestations. N Engl J Med 264 : 1342-1345
172. **Iragui V.J., Maravi E.**  
1986. Behçet's syndrome presenting as cerebrovascular disease. J Neurol Neurosurg Psychiatr 49 : 838-840
173. **Bensaid Y., et al.**  
1997. Complications artérielles de la maladie de Behçet. Report de 13 cas.  
J Mal Vasc 22 : 24-28.
174. **Bonnotte B., Krause D., Fanton A.L., Theron J., Chauffert B., Lorcerie B.**  
1999. False aneurysm of the internal carotid artery in Behçet's disease : successful combined endovascular treatment with stent and coils. Rheumatology 38 : 576-577.
175. **Mathur A.K., Maslow J., Urffer P.A.**  
1989. Hepatic arteritis in Behçet's disease.  
J Rheumatol 16 : 1516-1517.
176. **Gonzalez-Gay M.A., Sanchez-Andrade A., Pulpeiro J.R., Armesto V.**  
1991. Hepatic arteritis in Behçet's disease.  
J Rheumatol 18 : 152

177. **Wechsler B., et al.**  
1988. Manifestations artérielles de la maladie de Behçet : douze observations.  
Rev Med Interne 10 : 303-311
178. **Mercié P., et al.**  
1996. Thrombose de l'artère mésentérique supérieure et syndrome de Behçet. Rev Med Interne  
17 : 470-473.
179. **Bayraktar Y., Soylu A.R., Balkanci F., Gedikoglu G., Cakmakci M., Sayek I.**  
1998. Arterial thrombosis leading to intestinal infarction in a patient with Behçet's disease  
associated with protein C deficiency. Am J Gastroenterol 93 : 2556-2558.
180. **Karmochkine M., Boffa M.C., Wechsler B., Piette J.C., Godeau P.**  
1993. Absence of antiphospholipid antibodies in Behçet's disease.  
Ann Rheum Dis 52 : 623.
181. **Zouboulis C.C., Buttner P., Tebbe B., Orfanos C.E.**  
1993. Anticardiolipin Antibodies in Adamantiades- Behçet's disease.  
Br J Dermatol 128 : 281-284.
182. **Gul A., Ozbek U., Ozturk C., Inanc M., Konice M., Ozcelik T.**  
1996. Coagulation factor V gene mutation increases the risk of venous thrombosis in Behçet's  
disease. Br J Rheumatol 35 : 1178-1180.
183. **Mammo L., AlDalaan A., Bahabri S.S., Saour J.N.**  
1997. Association of factor V Leiden with Behçet's disease.  
J Rheumatol 24 : 2196-2198.
184. **Salvarani C., et al.**  
1999. Prothrombin 20210A mutation in Behçet's disease.  
Arthritis Rheum 42 : S318.
185. **Bang D., Honma T., Saito T., Nakagawa S., Ueki H., Lee S.**  
1987. The pathogenesis of vascular changes in erythema nodosum-like lesions of Behçet's  
syndrome. An electron microscopic study. Hum Pathol 18 : 1172-1179
186. **Haznedaroglu I.C., Ozcebe O.I., Ozdemir O., Celik I., Dundar S.V., Kirazli S.**  
1996. Impaired haemostatic kinetics and endothelial function in Behçet's disease. J Int Med 240 :  
181-187.
187. **Kobayashi M., Matsushita M., Nishikimi N., Sakurai T., Miyauchi M., Nimura Y.**  
1998. Aortic stump closure with a titanium permanent clamp : a useful emergency method. J  
Vasc Surg 27 : 772-775.
188. **Tuzun H., et al.**  
1997. Management of aneurysms in Behçet's syndrome : an analysis of 24 patients. Surgery 121  
: 150-156.
189. **Bahnini A., Sarfati P.O., Wechsler B., Kieffer E.**  
1988. Maladie de Behçet et chirurgie vasculaire. J Mal Vasc 13 : 270-272.

190. **N.Noel, et al**  
Manifestations neurologiques de la maladie de Behçet.  
Rev Med Interne 2013 ;46:79-9
191. **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.
192. **Adnan Al-Araji, Desmond P Kidd.**  
Neuro-Behçet's disease: Epidemiology, clinical characteristics, and management. Lancet Neurol  
2009;8:192-204.
193. **Wechsler B, Sbaï A, Du-Boutin LT, Duhaut P, Dormont D, Piette JC.**  
Manifestations neurologiques de la maladie de Behçet.  
Rev Neurol (Paris) 2002;158:926-33.
194. **Yücesan C, Isikay CT, Ozay E, Aydin N, Mutluer N.**  
The clinical involvement patterns of neuro-Behçet's disease.  
Eur J Neurol 2001;8:92.
195. **Al-Fahad S, Al-Araji A.**  
Neuro-Behçet's disease in Iraq: a study of 40 patients.  
J Neurol Sci 1999;170:105-11.
196. **Siva A, Kantarci OH, Saip S, et al.**  
Behçet's disease: diagnostic and prognostic aspects of neurological involvement.  
J Neurol 2001;248:95-103.
197. **Matsuo K, Yamada K, Nakajima K, Nakagawa M.** Neuro-Behçet disease mimicking brain tumor.  
Am J Neuroradiol 2005;26:650-3.
198. **Houman MH, Hamzaoui-B'Chir S, Ben Ghorbel I, Lamloum 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.
199. **Houman MH, Neffati H, Braham A, et al.**  
Behçet's disease in Tunisia. Demographic, clinical and genetic aspects in 260 patients. Clin Exp  
Rheumatol 2007;25(Suppl. 45):S58-64.
200. **Sbaï A, Wechsler B, Duhaut P, et al.**  
Neuro-Behçet's disease (isolated cerebral thrombophlebitis excluded). Clinical pattern,  
prognostic factors, treatment and long term follow-up. Adv Exp Med Biol 2003;528: 371-6.
201. **Al-Araji A, Sharquie K, Al-Rawi Z.**  
Prevalence and patterns of neurological involvement in Behçet's disease: a prospective study  
from Iraq. J Neurol Neurosurg Psychiatr 2003;74:608-13.
202. **Kidd D, Steuer A, Denman AM, Rudge P.**  
Neurological complications of Behçet's syndrome.  
Brain 1999;122:2183-94.

203. **Taner E, Cos ,ar B, Burhanoglu S, Caliko ~ glu E, Onder M, Arikan Z.**  
Depression and anxiety in patients with Behçet's disease compared with that in patients with psoriasis.  
*Int J Dermatol* 2007;46:1118-24.
204. **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.
205. **Ben Ghorbel I, Ibbelhadj 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.
206. **Namer IJ, Karabudak R, Zileli T, Ruacan S, Küc ,ükali T, Kansu E.**  
Peripheral nervous system involvement in Behçet's disease. Case report and review of the literature.  
*Eur Neurol* 1987;26:235-40.
207. **Bayraktar Y, Ozaslan E, Van Thiel DH**  
.Gastrointestinal manifestations of Behçet's disease.  
*J Clin Gastroenterol* 2000; 30: 144-154 [PMID: 10730919]
208. **Grigg EL, Kane S, Katz S.**  
Mimicry and deception in inflammatory bowel disease and intestinal behçet disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2012; 8: 103-112 [PMID: 22485077]
209. **Ebert EC.**  
Gastrointestinal manifestations of Behçet's disease.  
*Dig Dis Sci* 2009; 54: 201-207 [PMID: 18594975 DOI: 10.1007/ s10620-008-0337-4]
210. **Vaiopoulos AG, Sfrikakis PP, Kanakis MA, Vaiopoulos G, Kaklamanis PG.**  
Gastrointestinal manifestations of Behçet's disease: advances in evaluation and management.  
*Clin Exp Rheumatol* 2014; 32: S140-S148 [PMID: 25268668]
211. **Davatchi F, Shahram F, Chams-Davatchi C, Shams H, Nadji A, Akhlaghi M, Faezi T, Ghodsi Z, Faridar A, Ashofteh F, Sadeghi Abdollahi B.**  
Behçet's disease: from East to West.  
*Clin Rheumatol* 2010; 29: 823-833 [PMID: 20354748 DOI: 10.1007/ s10067-010-1430-6]
212. **al-Dalaan AN, al Balaa SR, el Ramahi K, al-Kawi Z, Bohlega S, Bahabri S, al Janadi MA.** Behçet's disease in Saudi Arabia.  
*J Rheumatol* 1994; 21: 658-661 [PMID: 8035390]
213. **Singal A, Chhabra N, Pandhi D, Rohatgi J.**  
Behçet's disease in India: a dermatological perspective. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2013; 79: 199-204 [PMID: 23442458 DOI: 10.4103/0378-6323.107 636]

214. **Yi SW, Cheon JH, Kim JH, Lee SK, Kim TI, Lee YC, Kim WH.**  
The prevalence and clinical characteristics of esophageal involvement in patients with Behçet's disease: a single center experience in Korea. *J Korean Med Sci* 2009; **24**: 52–56 [PMID: 19270813 DOI: 10.3346/ jkms.2009.24.1.52]
215. **Houman MH, Ben Ghorbel I, Lamloum M, Khanfir M, Braham A, Haouet S, Sayem N, Lassoued H, Miled M.**  
Esophageal involvement in Behçet's disease.  
*Yonsei Med J* 2002; **43**: 457–460 [PMID: 12205734]
216. **Morimoto Y, Tanaka Y, Itoh T, Yamamoto S, Kurihara Y, Nishikawa K.** Esophagobronchial fistula in a patient with Behçet's disease: report of a case. *Surg Today* 2005; **35**: 671–676 [PMID: 16034549 DOI: 10.1007/s00595-004-2975-2]
217. **Ozenç A, Bayraktar Y, Baykal A.**  
Pyloric stenosis with esophageal involvement in Behçet's syndrome.  
*Am J Gastroenterol* 1990; **85**: 727–728 [PMID: 2353693]
218. **Satake K, Yada K, Ikehara T, Umeyama K, Inoue T.**  
Pyloric stenosis: an unusual complication of Behçet's disease.  
*Am J Gastroenterol* 1986; **81**: 816–818 [PMID: 3752046]
219. **Bertken R.**  
Infliximab treatment of Behçet disease associated with severe gastroparesis. Washington, DC, USA: The National Scientific Meeting of the American College of Rheumatology, 2001
220. **Zaghloul Rachid.**  
Les anévrysmes de l'aorte abdominale au cours de la maladie de Behçet. Mémoire de fin de spécialité. Faculté de médecine de de pharmacie de Fès. juin 2015, page 26
221. **AC Desbois, et al.**  
Atteintes cardiovasculaires de la maladie de Behçet.  
*Rev Med Interne* 2014 ;4704–9.
222. **O Uzun, T Akpolat, L Erkan.**  
Pulmonary vasculitis in behçet's disease: A cumulative analysis.  
*Chest* 2005;127:2243–53.
223. **D Montani.**  
Maladie de Behçet.  
*Rev Mal Respir Actual* 2009;1:160–163.
224. **Khaled M.**  
La maladie de Behçet :aspects cliniques :étude multicentrique de 228 cas  
.Thèse,Tunis 1997.

225. **K. Janati , K. EL Omari , H. Benchiki , M. Hamdani , H. Lakhdar :**  
Les manifestations oculaires de la maladie de Behçet (étude de 50 patients consultant en dermatologie) ; Service de dermatologie vénéréologie, CHU Ibn-Rochd.  
revue de médecine interne ; 2005
226. **B Wechsler, LT Huong Du-Boutin.**  
Maladie de Behçet. Encycl Med Chir.  
Encyclopédie pratique de médecine,5-036,1998,4p.
227. **A Hamzaoui, R Kili, O Harzallah, C Attig, S Mahjoub.**  
La maladie de Behçet chez la femme.  
Revue de médecine interne 33(2012)552-555.
228. **Hamuryudan V, Ozyazgan Y, Fresko Y et al.**  
Interferon alfa combined with azathioprine for the uveitis of Behcet's disease: an open study.  
Isr Med Assoc J. 2002;4(11):928- 30. PubMed | Google Scholar
229. **Laghzaoui,**  
« Impacte Des Maladies Immunitaires Sur La Grossesse Expérience Du Service de Gynécologie Obstétrique de l'hôpital Militaire Moulay Ismail ».
230. **Davatchi F, Assaad-Khalil S, Calamia KT, Crook JE, Sadeghi-Abdollahi B, Schirmer M, et al.**  
The International Criteria for Behçet's Disease (ICBD): a collaborative study of 27 countries on the sensitivity and specificity of the new criteria. J Eur Acad Dermatol Venereol 2013, <http://dx.doi.org/10.1111/jdv.12107> [Epubahead of print].
231. **SHI-Min Yuan**  
Cardiovascular operations in Behçet's disease.  
International journal of cardiology 172 (2014) 28-29.
232. **Gurler A, Boyvat A, Tursen U.**  
Clinical manifeststions of Behçet's disease: an analysis of 2147 patients.  
Yonsei Med J 1997;38:423-7.
233. **Haskard DO, Ambrose NL.**  
Differential diagnosis and management of Behçet syndrome [Internet].Vol. 9, Nature Reviews Rheumatology. 2013 [cited 2018 Jan 20]. p. 79-89. Available from: <http://www.nature.com/articles/nrrheum.2012.156>
234. **Aygündüz M, Bavbek N, Öztürk M, Kaftan O, Koşar A, Kirazlı A.**  
Serum beta 2- microglobulin reflects disease activity in Behçet's disease. Rheumatol Int [Internet]. 2002 May 1 [cited 2018 Feb 25];22(1):5-8. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00296-002-0180-4>
235. **D.Bessis.**  
Maladie de Behçet, manifestations dermatologiques des connectivites vasculites et affections systémiques apparentées. In: Dermatologie et médecine vol 1. Springer-V.  
Paris; 2007. p. 127-137.

236. **Chang, H. K., & Cheon KS.**  
The clinical significance of a pathergy reaction in patients with Behçet's disease.  
J Korean Med Sci. 2002;17(3):371-4.
237. **Gunen H, Evereklioglu C, Kosar F, Er H, Kizkin O.**  
Thoracic involvement in Behçet's disease and its correlation with multiple parameters. Lung  
[Internet]. 2000 May 1 [cited 2018 Feb 25];178(3):161-70. Available from:  
<http://link.springer.com/10.1007/s004080000019>
238. **Zidi A, Ben Miled Mrad K, Hantous S, Noura K, Mestiri I, Mrad S. Angio-Behçet à localisation thoracique [Internet]. Vol. 87, Journal de Radiologie. 2006 [cited 2018 Feb 25]. p. 285-9. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0221036306740021>**
239. **[239] Haskard DO, Ambrose NL.**  
Differential diagnosis and management of Behçet syndrome [Internet]. Vol. 9, Nature Reviews Rheumatology. 2013 [cited 2018 Jan 20]. p. 79-89. Available from: <http://www.nature.com/articles/nrrheum.2012.156>
240. **EL TAHIRI ASMA ; LA MALADIE DE BEHÇET :Expérience d'un service de médecine interne (à propos de 58 cas), LE 03/06/2016**
241. **ZIERHUT M.,SAAL J.,PLEYER U. et coll. :behçet's disease,epidemiology and eye manifestations in german and mediterranean patients.German J Ophthalmol (1995) 4 :246-251.**
242. **S Ozen, FK Eroglu. Pediatric-onset Behçet's disease. Curr Opin Rheumatol 2013;25:G36-42.**
243. **S. Atmani, M. Sidatt, L. Elarqam, A. Bouharrou, M.**  
Hida:La maladie de Behçet chez l'enfant :à propos de trois cas pédiatriques ; Journal de pédiatrie et de puériculture 19 (2006) 313-317
244. **Alami Bouchera.**  
Les manifestations ophtalmologiques au cours de la maladie de Behçet.Thèse de doctorat en médecine. Faculté de médecine et de pharmacie de Fès.N042/2011.
245. **S Benamour, B Zeroual, R Bennis, A Amraoui, S Bettal.**  
Maladie de Behçet:316 cas.Press Med.1990;19:14-9.
246. **NAKAE K.,MASAKI F.,HASHIMOTO T.**  
et coll:recent epidemiological features of behçet's disease in japon .6ème conference internationale sur la MB;Paris 1993
247. **Z Khammar.**  
La maladie de Behçet (à propos de 127 cas).Thèse de doctorat en médecine. Faculté de médecine et de pharmacie de Fès.2008,258p.

248. **C Comarmond, et al.**  
Traitement de la maladie de Behç et. Revue de médecine interne 35(2014)126-138.
249. **B.Wchsler, Z.Amoura, DB.Le Thi Huong.**  
La maladie de Behç et.La revue du praticien/2005 :55.
250. **M Stanford, T Hitall, LA Bergmcier, M Lindblad, S Lundin, T Shinnick,et al.**  
**Oral**  
tolerization with peptide 336-351 linked to cholera toxin B in preventing relapses of uveitis in Behç et's disease. Clin Exp Immunol 2004;137:201-8.
251. **B.Wechsler, P.Caoub, D.Saadoun.**  
La maladie de Behç et :actualités en 2014. Rev Med Interne 35 (2014) 79-80.
252. **Ben Taarit C, Turki S, Ben Maiz H.**  
Les manifestations rhumatologiques de la maladie de Behç et : à propos de 309 cas. Rev Med Interne 2001 ;22 :1049-55.
253. **Ben Maiz H.**  
Les manifestations rhumatologiques de la maladie de Behç et: À propos de 309 cas. Rev Med Interne [Internet]. 2001 Oct [cited 2018 Jan 20];22(11):1049-55. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0248866301004702>
254. **Bisson M, Amor B, Kahan A, Delabarre F.**  
Les manifestations articulaires de l'aphtose (syndrome de Behç et). Sem Hop Paris 1971;47:2023-33.
255. **Imbert I, Legros P, Prignen ED, Bergaoui N, Sekkat T, ChaouniBerbich A et al.**  
Manifestations articulaires de la maladie de Behç et. À propos de 65 observations. Rev Rhum. 1987;54:93-6.
256. **Benamour S, Zeroual B, Alaoui FZ.**  
Joint manifestations in Behç et's Disease.A review of 340 cases. Rev Rhum1998; 65: 299-307.
257. **Ouazzani B, Benchekroun N, El Aouni A, Hajji Z, Chaoui Z, Berraho Hamani A.**  
Devenir de la maladie de Behç et en milieu ophtalmologique marocain. J Fr Ophtalmol.
258. **Z Khammar.** La maladie de Behç et (à propos de 127 cas).Thèse de doctorat en médecine. Faculté de médecine et de pharmacie de Fès.2008,258p.

259. **Idriss Benatiya Andaloussi1,&, Bouchra Alami1, Meryem Abdellaoui1, Salima Bhallil1, Wafae Bono2, Hicham Tahri1**  
Les manifestations ophtalmologiques de la maladie de Behçet, à propos de 33 cas  
Pan African Medical Journal. 2012. 13;83
260. **Thomé A, Abi Saleh R, Jamal M, Ghayad E.** La maladie de Behç et au Liban : à propos de 180 cas. *Press Med* 2009 ;38 :701–9.
261. **Tugal–Tutkun I, Onal S, Altan–Yaycioglu R, Altunbas HH, Urgancioglu M,**  
Uveitis in Behçet disease: an analysis of 880 patients  
*Am J Ophtalmol.*2004; 138(3):373–80.
262. **El Belhadji M, Hamdani M, Laouissi N, Zaghloul K, Amraoui A,**  
Benamour S. L'atteinte ophtalmologique dans la maladie de Behçet. *J Fr Ophtalmol* 1997.
263. **Cochereau–Massin I, Wechsler B, Le Hoang P, Le Thi Huong DU, Girard B,**  
Rousselle F et al., Pronostic oculaire de la maladie de Behçet,  
*J. Fr. Ophtalmol.*1992;15:343–7.
264. **Cassoux N, Fardeau C, Lehoang P.**  
Manifestations oculaires de la maladie de Behçet. *Ann Med Interne* 1999; 7:529–534.
265. **Hajji Z, Berraho A.**  
OEil et maladie de Behçet.  
*Encycl Méd Chir (Elsevier, paris). Ophtalmologie, 21–225–C–20, 2003, 8 p.*
266. **Ouazzani B et al.**Les vascularites rétiniennes.  
*J Fr Ophtal* 1996; 19 :8–12.
267. **Colvard DM, Robertson DM, O'Duffy JD,**  
The ocular manifestations of Behçet's Disease  
*Arch Ophtalmol.*1977;95(10):1813–7.
268. **Bensadoun S.**  
Les manifestations oculaires de la maladie de Behçet en milieu marocain.  
Thèse Méd, Toulouse,1980, n°448
269. **(269)Frigui M, Kechaou M, Jemal M, Ben Zina Z, Feki J, Bahloul Z,**  
Les neuropathies optiques au cours de la maladie de Behçet à propos de 18 cas  
*Rev. Med. Interne* 2009;30(6):486–491
270. **Shikano S, Shimizu K,**  
Atlas of fluorescence Fundus angiography  
Tokyo Igaku Shain Publ, 1968.
271. **Atmaca LS,**  
Fundus changes associated with Behçet's disease.  
*Graefe's Arch Clin Exp Ophtalmol.*1989;227(4):340–4.

272. R. Klii, M. Mahjoub, D. Braham, H. Mosrati, B. Ben-Mohamed, H. Gamra, S. Hammami. Atteinte artérielle au cours de la maladie de Behçet : à propos de huit cas. La Revue de médecine interne 35S(2014) A96-A200.
273. Yazici H, Pazarli H, Barnes CG, TuzunY, OzyazgolY, Silman A, et al. A controlled trial of azathioprine in Behçet's syndrome. N Engl JMed 1990;322:281-5
274. GURLER A, Boyvat A, Tursen U. Clinical manifestations of Behcet's disease: an analysis of 2147 patients. Yonsei Med J 1997;38:423-7.
275. Wechsler B, Piette JC, Conard J, Le Thi Huong D, Blétry O, Godeau P. Les thromboses veineuses profondes dans la maladie de Behçet. 106 localisations sur une série de 177 malades. Presse Med 1987;16:661-4.
276. K.Sagdic,Z.c.Ozer,D.Saba,,M.Ture,M .Cengiz  
Venous lesions in Behçet disease.  
Eur.j.Vasc.Endovasc.Surg.11,p :437-440(1996)
277. Othmani S, Bahri M, Louzir B,et al. Fibrose médiastinale et maladie de Beh çet : à proposde trois observations. Rev Med Interne 2000 ;21 :330-6
278. Siva A, Kantarci OH, Saip S, Altintas A, Hamuryudan V, Islak C, et al. Behçet's disease: diagnostic and pronostic aspects of neurological involvement. J Neurol 2001; 248:95-103.
279. Kidd D, Stener A, Denman AM, Rudge P. Neurological complications in Behçet's Syndrome. Brain 1999;122:2183-94.
280. Ben Taarit , Ben Maïz H.  
Manifestations neurologiques de la maladie de Behçet (40 observations dans une cohorte de 300 malades).  
Journal des Maladies Vasculaires 2002; 27(2):77 - 81.
281. A Al-Araji, K Sharquie and Z Al-Rawi Prevalence and patterns of neurological involvement in Behcet's disease: a prospective study from Iraq. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 2003; 74:608-613.
282. Akman-DemirG,SerdarogluP,Tasc ,iB.  
Clinical patterns of neurological involvement in Behçet's disease : Evaluation of 200 patients. Brain 1999;122:2171-81.
283. Buge A. Escourolle R, Chomette G et al.  
Maladie de Behcet avec  
manifestations neurologiques et fibrose endocardique du cmur droit. Etude anatomoclinique d'une observation. Ann M&d hterne 1977 : 5 : 41 I-9

284. **H Harmouche, Z Tazi Mezalek, M Adnaoui, M Aouni, A Mohattane, A Maaouni, A Berbich** :Association ankyrosante de l'artère pulmonaire, thromboses intracardiaques et anticorps antiphospholipides au cours de la maladie de Behçet. A propos d'un cas ;*Rev M&d Interne* 1998 ; 19 : 512-50  
Elsevier, Paris
285. **Derbel, A., Kechida, M., Syrine, D., Hammami, S., Klii, R., & Khochtali, I.** (2019). *Atteinte cardiaque au cours du syndrome de Behçet : à propos de 9 cas. La Revue de Médecine Interne, 40, A161-A162.* doi:10.1016/j.revmed.2019.10.234
286. **C. Darie a,\* , M. Knezinsky a, S. Demolombe-Rague a, L. Pinède a, M. Périnetti b, J.F. Ninet c, J. Ninet a** Pseudotumeur cardiaque révélant une maladie de Behçet ;*La revue de médecine interne* 26 (2005) 420-424
287. **Bayraktar Y, Ozaslan E, Van Thiel DH.**  
Gastrointestinal manifestations of Behçet's disease.  
*J Clin Gastroenterol* 2000; 30: 144-154.
288. **MAAOUNI A., MOUHATTANE A., ADNAOUI M. et coll.** :manifestations neurologique de la maladie de behçet.IXème congrès maghrébin ,Casablanca 1983.
289. **Seyahi E, Melikoglu M, Akman C, et al.**  
Pulmonary artery involvement and associated lung disease in Behçet's disease: a series of 47 patients. *Medicine(Baltimore)* 2012;91:35-48
290. **Life-threatening Hughes-Stovin syndrome: The Yin and Yang of anticoagulation therapy** *Joint Bone Spine*
291. **(292) Sfikakis PP, Markomichelakis N, Alpsoy E, et al.**  
Anti-TNF therapy in the management of Behçet's disease-review and basis for recommendations. *Rheumatol*2007
292. **Silvestri E, Emmi G, Prisco D. Anti-TNF- agents in vascular Behçet's disease.***Expert Rev Cardiovasc Ther* 2014
293. **Comarmond C, Wechsler B, Bodaghi B et al.**  
Biotherapies in Behçet's disease.  
*Autoimmunity Reviews* 13 (2014) 762-769.
294. **Davatchi F, Chitsaz S,et al.**  
New simple way to use the classification tree for the diagnosis of Behçet's disease. *APLAR J Rheumatol* 2005;8:43-4.
295. **C Comarmond, et al.**  
Traitement de la maladie de Behçet. *Revue de médecine interne* 35(2014)126-138.

# قسم الطبيب

## أُقْسِمُ بِاللَّهِ الْعَظِيمِ

أَنْ أَرِاقِبَ اللَّهَ فِي مِهْنَتِي.

وَأَنْ أَصُونَ حَيَاةَ الْإِنْسَانِ فِي كَافَّةِ أَطْوَارِهَا فِي كُلِّ الظُّرُوفِ  
وَالْأَحْوَالِ بِإِذْنِهِ وَسَعْيِي فِي اسْتِنْقَازِهَا مِنَ الْهَلَاكِ وَالْمَرَضِ

وَالْأَلَمِ وَالْقَلْقِ.

وَأَنْ أَحْفَظَ لِلنَّاسِ كِرَامَتَهُمْ، وَأَسْتُرَ عَوْرَتَهُمْ، وَأَكْتُمَ سِرَّهُمْ.  
وَأَنْ أَكُونَ عَلَى الدَّوَامِ مِنْ وَسَائِلِ رَحْمَةِ اللَّهِ، بِإِذْنِهِ رِعَايَتِي لِلْقَرِيبِ وَالْبَعِيدِ،  
لِلصَّالِحِ وَالطَّالِحِ، وَالصَّدِيقِ وَالْعَدُوِّ.

وَأَنْ أَثَابِرَ عَلَى طَلْبِ الْعِلْمِ، أَسَخَّرَهُ لِنَفْعِ الْإِنْسَانِ .. لَا لِأَدَاهِ.  
وَأَنْ أُوقِّرَ مَنْ عَلَّمَنِي، وَأُعَلِّمَ مَنْ يَصْغُرَنِي، وَأَكُونَ أَخًا لِكُلِّ زَمِيلٍ فِي الْمِهْنَةِ  
الطَّبِيبِيَّةِ

مُتَعَاوِنِينَ عَلَى الْبِرِّ وَالتَّقْوَى.

وَأَنْ تَكُونَ حَيَاتِي مِصْدَاقَ إِيمَانِي فِي سِرِّي وَعَلَانِيَتِي، نَقِيَّةً مِمَّا يُشِينُهَا تَجَاهَ

اللَّهِ وَرَسُولِهِ وَالْمُؤْمِنِينَ.

وَاللَّهُ عَلَى مَا أَقُولُ شَهِيدًا



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

أطروحة رقم 165

سنة 2020

# مرض بهجت تجربة مصلحة الطب الباطني في المستشفى العسكري ابن سينا بمراكش

## الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2020/09/28

من طرف

**السيدة: مريم بوغربال**

المزودة في 10 فبراير 1994 بمراكش

## لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

مرض بهجة - تقرح الفم - مظاهر باطنية - علاج بمضادات المناعة

## اللجنة

الرئيس

م. الزياتي.

السيد

أستاذ في الطب الباطني

المشرف

ح. قصف

السيد

أستاذ في الطب الباطني

الحكام {

س. قدوري

السيد

أستاذ في الطب الباطني

م. كريط

السيد

أستاذ في طب العيون