



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



Année: 2021

Thèse N°: 106

DOUBLE LOCALISATION ANEVRYSMALE
AU COURS DE LA MALADIE DE BEHÇET
a propos d'un cas ET rEvuE dE l a lITTEraTurE

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2021

PAR

Madame Houda BENNANI
Née le 28 Avril 1994 à Kénitra

Pour l'Obtention du Diplôme de
Docteur en Médecine

Mots Clés : Maladie de Behçet; Angio-Behçet; Anévrismes multiples;
Associations vasculaires

Membres du Jury :

Monsieur Brahim LEKEHAL
Professeur de Chirurgie Vasculaire

Monsieur Samir EL KHLOUFI
Professeur de Chirurgie Vasculaire

Monsieur Hassan Taoufik CHTATA
Professeur de Chirurgie Vasculaire

**Président &
Rapporteur**

Juge

Juge





**UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIERABAT**

DOYENS HONORAIRES :

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

ADMINISTRATION :

Doyen :

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines

Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Taoufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Younes RAHALI

Secrétaire Général

Mr. Mohamed KARRA

**Enseignant militaire*

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz Médecine Interne [Clinique Royale](#)
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed Médecine Interne [Doyen de la EMPR](#)
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha Gynécologie -Obstétrique
Pr. TAZI Saoud Anas Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim Anesthésie Réanimation
Pr. BAYAHIA Rabéa Néphrologie
Pr. BELKOUCHI Abdelkader Chirurgie Générale
Pr. BENSOUHA Yahia Pharmacie galénique
Pr. BERRAHO Amina Ophtalmologie
Pr. BEZAD Rachid Gynécologie Obstétrique [Méd. Chef Maternité des Orangers](#)
Pr. CHERRAH Yahia Pharmacologie
Pr. CHOKAIRI Omar Histologie Embryologie
Pr. KHATTAB Mohamed Pédiatrie
Pr. SOULAYMANI Rachida Pharmacologie [Dir. du Centre National PV Rabat](#)
Pr. TAOUFIK Jamal Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed Chirurgie Générale [Doyen de EMPT](#)
Pr. BENSOUHA Adil Anesthésie Réanimation
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza Gastro-Entérologie
Pr. CHRAIBI Chafiq Gynécologie Obstétrique
Pr. EL OUAHABI Abdessamad Neurochirurgie
Pr. FELLAT Rokaya Cardiologie
Pr. JIDDANE Mohamed Anatomie
Pr. ZOUHDI Mimoun Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine Radiothérapie
Pr. BEN RAIS Nozha Biophysique
Pr. CAOUI Malika Biophysique
Pr. CHRAIBI Abdelmjid Endocrinologie et Maladies Métaboliques [Doyen de la EMPA](#)
Pr. EL AMRANI Sabah Gynécologie Obstétrique
Pr. ERROUGANI Abdelkader Chirurgie Générale [Directeur du CHUIS](#)
Pr. ESSAKALI Malika Immunologie

**Enseignant militaire*

Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

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

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

Mars 1995

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

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

Décembre 1996

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

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie

Pr. ZBIR EL Mehdi*

Cardiologie [Directeur HMI Mohammed V](#)

Novembre 1997

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

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie [Directeur Hôp. Ar-razi Salé](#)
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan

Neurologie [Doyen de la FM Abulcassis](#)
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale

**Enseignant militaire*

Pr. BENKIRANE Majid*

Hématologie

Janvier 2000

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

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

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

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

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*

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

**Enseignant militaire*

Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed*
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef*
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. CHOHO Abdelkrim*
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. SIAH Samir*
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Janvier 2004

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

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

Janvier 2005

**Enseignant militaire*

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif*
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

AVRIL 2006

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

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie [Directeur Hôp. ALAyachi Salé](#)
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

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

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie

**Enseignant militaire*

Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHERKAOUI Naoual*
Pr. EL BEKKALI Youssef*
Pr. EL ABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Nouredine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LOUZI Lhoussain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLOGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

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

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGADR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*
Pr. BOUNAIM Ahmed*
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
Pr. CHTATA Hassan Toufik*
Pr. DOGHMI Kamal*
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid*
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna*
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie [Directeur Hôp.des Spécialités](#)
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie-orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie

**Enseignant militaire*

Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha*
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani*

Pédiatrie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie réanimation
Médecine Interne [Directeur ERSSM](#)
Physiologie
Microbiologie
Médecine Aéronautique
Biochimie- Chimie
Radiologie
Chirurgie Pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice
Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

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

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

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane

Pharmacologie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Réanimation Médicale

**Enseignant militaire*

Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain	Anesthésie-Réanimation
Pr. BENCHEKROUN Laila	Biochimie-Chimie
Pr. BENKIRANE Souad	Hématologie
Pr. BENSGHIR Mustapha*	Anesthésie Réanimation
Pr. BENYAHIA Mohammed*	Néphrologie
Pr. BOUATIA Mustapha	Chimie Analytique et Bromatologie
Pr. BOUABID Ahmed Salim*	Traumatologie orthopédie
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba	Anatomie
Pr. CHAIB Ali*	Cardiologie
Pr. DENDANE Tarek	Réanimation Médicale
Pr. DINI Nouzha*	Pédiatrie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali	Anesthésie Réanimation
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr. ELFATEMI NIZARE	Neuro-chirurgie
Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JAOUDI Rachid*	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologique
Pr. EL KHLouFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane*	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryem	Radiologie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed*	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique Vice-Doyen à la Pharmacie
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim*	Ophtalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua*	Gastro-Entérologie
Pr. SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan*	Gastro-Entérologie

**Enseignant militaire*

Pr. ZERHOUNI Hicham
Pr. ZINE Ali*

Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

MARS 2014

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

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Hématologie Biologique
Génycologie-Obstétrique
Pharmacologie
CCV
Médecine Interne
Généologie-Obstétrique

DECEMBRE 2014

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

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

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie
Rhumatologie

**Enseignant militaire*

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine	Chirurgie Générale
Pr. EL ASRI Fouad*	Ophtalmologie
Pr. ERRAMI Nouredine*	O.R.L
Pr. NITASSI Sophia	O.R.L

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*	Microbiologie
Pr. ASFALOU Ilyasse*	Cardiologie
Pr. BOUAITI El Arbi*	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. BOUTAYEB Saber	Oncologie Médicale
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim	Oncologie Médicale
Pr. HAFIDI Jawad	Anatomie
Pr. MAJBAR Mohammed Anas	Chirurgie Générale
Pr. OURAINI Saloua*	O.R.L
Pr. RAZINE Rachid	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. SOUADKA Amine	Chirurgie Générale
Pr. ZRARA Abdelhamid*	Immunologie

MAI 2018

Pr. AMMOURI Wafa	Médecine interne
Pr. BENTALHA Aziza	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL AHMADI Brahim	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL HARRECH Youness*	Urologie
Pr. EL KACEMI Hanan	Radiothérapie
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa	Radiothérapie
Pr. FATIHI Jamal*	Médecine Interne
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah	Anesthésie-Réanimation
Pr. JROUNDI Imane	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil	Radiologie
Pr. TADILI Sidi Jawad	Anesthésie-Réanimation
Pr. TANZ Rachid*	Oncologie Médicale

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina	Anatomie
Pr. SOULY Karim	Microbiologie
Pr. TAHRI Rajae	Histologie-Embryologie-Cytogénétique

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq*	Néphrologie
Pr. ACHBOUK Abdelhafid*	Chirurgie réparatrice et plastique
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid	Radiothérapie
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*	Gynécologie-Obstétrique
Pr. BASSIR RIDA ALLAH	Anatomie
Pr. BOUATTAR TARIK	Néphrologie
Pr. BOUFETTAL MONSEF	Anatomie
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed*	Chirurgie-Générale

**Enseignant militaire*

Pr. BOUZELMAT HICHAM*	Cardiologie
Pr. BOUKHRIS JALAL*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAFRY BOUCHAIB*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAHDI HAFSA*	Anatomie pathologique
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD*	Neuro-chirurgie
Pr. DAMIRI AMAL*	Anatomie Pathologique
Pr. DOGHMI NAWFAL*	Anesthésie-Réanimation
Pr. ELALAOUI SIDI-YASSIR	Pharmacie-Galénique
Pr. EL ANNAZ HICHAM*	Virologie
Pr. EL HASSANI MOULAY EL MEHDI*	Gynécologie-Obstétrique
Pr. EL HJOUJI ABDERRAHMAN*	Chirurgie Générale
Pr. EL KAOUI HAKIM*	Chirurgie Générale
Pr. EL WALI ABDERRAHMAN*	Anesthésie-Réanimation
Pr. EN-NAFAA ISSAM*	Radiologie
Pr. HAMAMA JALAL*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. HEMMAOUI BOUCHAIB*	O.R.L
Pr. HJIRA NAOUFAL*	Dermatologie
Pr. JIRA MOHAMED*	Médecine interne
Pr. JNIENE ASMAA	Physiologie
Pr. LARAQUI HICHAM*	Chirurgie-Générale
Pr. MAHFOUD TARIK*	Oncologie Médicale
Pr. MEZIANE MOHAMMED*	Anesthésie-Réanimation
Pr. MOUTAKI ALLAH YOUNES*	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. MOUZARI YASSINE*	Ophtalmologie
Pr. NAOUI HAFIDA*	Parasitologie-Mycologie
Pr. OBTEL MAJDOULINE	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. OURRAI ABDELHAKIM*	Pédiatrie
Pr. SAOUAB RACHIDA*	Radiologie
Pr. SBITTI YASSIR*	Oncologie Médicale
Pr. ZADDOUG OMAR*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. ZIDOUH SAAD*	Anesthésie-Réanimation

**Enseignant militaire*

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie <u>Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.</u>
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Mohammed	Chimie Organique
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr. BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour le 05/03/2021

KHALED Abdellah

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

**Enseignant militaire*

DÉDICACES

À ma maman,

Incarnation ultime de la bonté, la tendresse, le courage et la persévérance, tu as été mon guide et ma partenaire, la première à jouir de mes réussites, la confiance qui m'a manquée dans le doute et la source de mon réconfort dans les moments les plus durs. Je remercie Dieu pour la chance que j'ai d'être ta fille. Tu m'as toujours poussé à me surpasser et c'est pour ça que chaque mot de cette thèse a été écrit dans l'espoir de te rendre fière. Puisse ce jour être l'exaucement de tes prières.

À Papa,

On dit souvent que se dévouer à soigner le monde est inscrit dans nos gènes. Me voilà en train de suivre tes pas de carrière, j'espère te rendre fière.

À Bouchra et sa petite famille,

Malgré la distance qui nous a longtemps séparées et au-delà des liens du sang qui nous unissent, je t'aime pour l'extraordinaire personne que tu es : femme combattante, fille et grande sœur dévouée, épouse attentionnée et maman pleine d'affection. Par ta sagesse, ton assiduité et ta patience, tu as été mon modèle depuis toute petite et tu n'as jamais cessé de l'être. Merci Khtitou.

Hamza, tu as les blagues au bout de la langue mais surtout le cœur sur la main. Merci de m'avoir écoutée et conseillée lorsque des questions de vie se posaient devant moi. Avec ta bouffée d'énergie positive, c'est toujours un plaisir d'être autour de toi.

May, peut-être que les anges se sont trompés et ont envoyé un des leurs sur terre ? Ta naissance a été l'une de mes plus grandes joies. J'ai hâte de voir la belle personne que tu deviendras au fil des ans.

À Hicham, mon adorable petit-frère,

Tant d'épreuves difficiles et pourtant tu ne cesses de faire preuve de tendresse et de générosité envers autrui. Fière, je t'ai vu les surmonter l'une après l'autre avec courage et volonté et, bien que tu sois encore un peu perdu, je vois en toi le potentiel d'un homme d'exception. Tu m'as accompagnée tout au long de mes études, tu as adouci mes périodes de préparation par ta joie de vivre, tu m'as encouragée et tu as toujours été si fier de moi. Je te dédie cette thèse avec tout mon amour et mon affection.

À Lalla Latifa,

Bien plus qu'une grand-mère au cœur tendre et généreux, tu es mon école de vie. Tu m'as inculqué tant de valeurs humaines pour lesquelles je te serai éternellement reconnaissante, je veillerai à les incarner avec le plus de dévouement possible.

À Youssef , mon irréel,

Dans tes yeux j'ai rencontré l'infini et l'éternel et j'ai réalisé la beauté de ce que ce monde a à offrir. J'aurais pu multiplier ces pages pour décrire ce que je ressens pour toi si cela aurait seulement pu suffire.

Tu es apparu au moment où cette rédaction a commencé, tu m'as accompagnée et supportée tout au long, tu m'as applaudie à chaque chapitre et tu as fêté chacun d'entre eux avec moi comme si c'était le dernier.

Malgré les difficultés que j'ai rencontrées, ton soutien a su apaiser mes angoisses et ton implication m'a poussé à donner le meilleur de moi-même.

Sache que ce travail a pris tellement plus de valeur, lorsqu'à travers lui, j'ai su je réalisais un de tes rêves les plus chers. Je te le dédie du plus profond de mon cœur.

Au reste de ma famille : Mes chers oncles et tantes, cousins et cousines,

Je vous remercie pour l'intérêt que vous avez toujours porté à mon égard, pour vos prières, vos conseils et vos encouragements. Puisse ce travail être le témoignage de mon affection et de mon respect les plus profonds.

À mes amis,

Maha, Wafae, Salim, Ghita, Mehdi, Basma, Sarra, Lina, Rania El, Rania B, Nouha, Machine, Firdaous, Inès, Hamza, Radia, Hamada et Rachid, des personnes tout aussi belles les unes que les autres, chacune à sa manière. Je vous remercie de m'avoir aidée, inspirée, motivée, réconfortée, conseillée, d'avoir fait de mon parcours une expérience unique. Je n'oublierai jamais ce que j'ai appris de vous et je vous souhaite à tous une vie pleine de succès et de bonheur.

À tous les camarades de ma promotion et aux SCORAngels.

À tous ceux que j'ometts de citer et qui ont contribué de près ou de loin à faire de moi la personne que je suis aujourd'hui.

REMERCIEMENTS

À notre Maître, Président et rapporteur de thèse

Monsieur Lekehal Brahim

Professeur de chirurgie vasculaire au CHU Ibn Sina – Rabat

Vous nous avez fait le grand honneur d'accepter de diriger ce travail

et de présider notre jury.

Votre disponibilité, votre compétence, vos encouragements et vos précieux conseils

ont rendu ce travail possible.

Veillez accepter ici, cher Maître,

l'expression de notre profonde estime et de notre haute considération.

***À notre Maître et Juge de thèse,
Monsieur El Khloufi Samir,
Professeur de chirurgie vasculaire***

*Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites
en acceptant de juger notre travail.*

Votre gentillesse et votre modestie n'ont rien d'égal que votre compétence.

Veillez trouver ici l'expression de nos sincères remerciements.

***À notre Maître et Juge de thèse,
Monsieur Chtata Hassan Taoufik,
Professeur de chirurgie vasculaire***

*Nous sommes particulièrement honorés de bénéficier de votre expérience
pour juger de la qualité de notre travail.*

Vos valeurs tant humaines que professionnelles nous inspirent admiration et respect.

*Nous vous prions de bien vouloir recevoir ici, cher Maître, l'assurance de notre estime et de
notre reconnaissance.*

À tous mes Maîtres et enseignants,

Ce fut un privilège d'hériter d'une partie de votre savoir et de votre savoir-être.

Pour votre temps, votre énergie, votre bienveillance et les efforts que vous avez fournis dans

le cadre de notre éducation, je vous prie de bien vouloir croire

à l'expression de ma profonde gratitude.

Aux médecins spécialistes, résidents, internes et externes qui

m'ont tant appris,

Au personnel de la faculté de médecine et de pharmacie

de Rabat,

Au personnel du CHU et de l'HMI MV de Rabat et du CHP

de Kénitra,

et à tous ceux que je n'ai pas pu citer

Merci d'avoir contribué à la qualité et à la dignité de notre formation

et de faire perpétuer la noblesse de notre métier.

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ABRÉVIATIONS

AAA	: Anévrisme de l'aorte abdominale
AAEP	: Anévrismes artériels extra-pulmonaires
AAP	: Anévrismes artériels pulmonaires
AC	: Anticoagulant
ADN	: Acide désoxyribonucléique
ADP	: Adénopathie(s)
Ag	: Antigène
CPA	: Cellule présentatrice d'antigène
AMM	: Autorisation de mise sur le marché
ANCA	: Antineutrophil cytoplasmic antibody
ARN	: Acide ribonucléique
AVC	: Accident vasculaire cérébral
AVK	: Antivitamine K
BAV	: Baisse de l'acuité visuelle
CDD	: Circonstances de découverte
CMV	: Cytomégalovirus
CRP	: C reactive protein
CVC	: Circulation veineuse collatérale
EBV	: Epstein Barr virus
VIH	: Virus de l'immunodéficience humaine
ECA	: Enzyme de conversion de l'angiotensine
ECG	: Électrocardiogramme
EULAR	: European Alliance of Associations for Rheumatology
FdRCV	: Facteur de risque cardio-vasculaire
FID	: Fosse iliaque droite
FO	: Fond d'œil
HLA	: Human leukocyte antigen
FMF	: Fièvre méditerranéenne familiale
HSMG	: Hépatosplénomégalie
HSV	: Herpes simplex virus
HTIC	: Hypertension intracrânienne

HTO	: Hypertension oculaire
ICBD	: International criteria for Behçet's disease
IFN	: Interféron
IL	: Interleukine
LT	: Lymphocyte T
IRM	: Imagerie par résonance magnétique
IS	: Immunosuppresseur
ISG	: International study group
IST	: Infection sexuellement transmissible
IV	: Intraveineux
KP	: Kyste poplité
LAF	: Lampe à fente
LCR	: Liquide céphalo-rachidien
LES	: Lupus érythémateux systémique
MAGIC	: Mouth and genital ulcers with inflamed cartilage
MB	: Maladie de Behçet
MEFV	: Mediterranean fever
MI	: Membre inférieur
MIC	: MHC class I chain-related
MICI	: Maladie inflammatoire chronique des intestins
MTX	: Méthotrexate
NFS	: Numération formule sanguine
NK	: Natural killer
PAL	: Phosphatases alcalines
PCR	: Polymerase chain reaction
PEC	: Prise en charge
PNE	: Polynucléaire éosinophile
PNN	: Polynucléaire neutrophile
PNP	: Pneumopathie
PTFE	: Polytétrafluoroéthylène
PTP	: Pseudothrombophlébite
RAA	: Rhumatisme articulaire aigu
RCA	: Réflexes cutanés abdominaux

RCP	: Reflexe cutané plantaire
ROT	: Réflexes ostéo-tendineux
SAAP	: Syndrome des anticorps antiphospholipides
SEP	: Sclérose en plaques
SIDA	: Syndrome d'immunodéficience acquise
SIO	: Sphincter interne de l'œsophage
SN	: Système nerveux
SNC	: Système nerveux central
SPA	: Spondylarthrite ankylosante
TA	: Thoraco-abdominal
TAP	: Thoraco-abdomino-pelvien
TCA	: Temps de céphaline activée
TCI	: Thrombose cave inférieure
TCS	: Thrombose cave supérieure
TDM	: Tomodensitométrie
TNF	: Tumor necrosis factor
TP	: Taux de prothrombine
TRC	: Temps de recoloration cutanée
TSA	: Troncs supra-aortiques
TTP	: Tronc tibio-péronier
TV	: Thrombose veineuse
TVMI	: Thrombose veineuse du membre inférieur
TVP	: Thrombose veineuse profonde
VCI	: Veine cave inférieure
VCS	: Veine cave supérieure
VSH	: Veines supra-hépatiques

LISTE DES ILLUSTRATIONS

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Pr. Hulusi Behçet (1889-1948)	4
Figure 2 : Description originale de la maladie par Hippocrate of Cos	5
Figure 3 : Dr. Benedictos Adamantiades (1875-1962).....	7
Figure 4 : Prévalence de la maladie de Behçet à travers le monde	10
Figure 5 : Incidence annuelle/100.000 habitants de la MB en fonction de l'âge.....	11
Figure 6 : Sexe ratio (Hommes/Femmes) de la MB dans différentes études de population.....	12
Figure 7 : Concept physiopathologique actuel de la maladie de la maladie de Behçet.....	26
Figure 8 : Manifestations cutanéomuqueuses de la maladie de Behçet	30
Figure 9 : Pathergy-test +	31
Figure 10 : Uvéite antérieure à hypopion chez un patient atteint de la MB	33
Figure 11 : Photographie du FO montrant une uvéite postérieure compliquée de vascularite rétinienne avec des foyers hémorragiques et l'occlusion d'une branche veineuse au cours de la MB.	34
Figure 12 : Synéchies irido-cristalliniennes compliquées d'HTO au cours de la MB	35
Figure 13 : Rétinographie et angiographie rétinienne montrant l'occlusion de la veine centrale de la rétine au cours de la MB.....	35
Figure 14 : Sensibilités et spécificités des classifications de l'ISG, l'ICBD, l'ICBD révisée.....	52
Figure 15 : Prévalence de l'atteinte vasculaire de la maladie de Behçet en sous-groupant l'âge et le sexe d'une cohorte de patients chinois.....	79
Figure 16 : Aspect macroscopique de lésions d'aortite chronique dans le cadre d'un vasculo-Behçet.	83
Figure 17 : Épaississement fibreux de l'adventice et prolifération du vasa vasorum	83
Figure 18 : Aphthe buccal et lésions de pseudofolliculite retrouvés chez notre patient	107
Figure 19 : Images échodoppler de grosse jambe droite aigue montrant un anévrysme partiellement thrombosé de l'artère tibiale postérieure chez notre patient.....	108

Figure 20 : Images angioscannographiques de l'aorte abdominale montrant un pseudoanévrisme sous rénal chez notre patient	109
Figure 21 : Images angioscannographiques des membres inférieurs montrant un pseudoanévrisme thrombosé du TTP droit chez notre patient	110
Figure 22 : Radiographie du thorax de notre patient.....	111
Figure 23 : ECG de notre patient	111
Figure 24 : Cas d'angio-Behçet cumulés dans différentes séries en fonction des pays	123
Figure 25 : Comparaison du Ratio H/F entre les patients présentant une atteinte vasculaire et les patients atteints de la Maladie de Behçet sans atteinte spécifique.....	124
Figure 26 : Fréquence des sites lésionnels de l'atteinte vasculaire de la MB selon le sexe	125
Figure 27 : Distribution de l'atteinte vasculaire de la maladie de Behçet selon la nature des lésions.	137
Figure 28 : Associations possibles de syndromes vasculaires au cours de la maladie de Behçet.....	138
Figure 29 : Distribution du type des événements vasculaire en fonction de leur ordre de survenue ..	147
Figure 30 : Événements vasculaires cumulés en fonction de leur ordre de survenue dans 3 séries de patients turcs.....	149
Figure 31 : Évolution du syndrome inflammatoire de notre patient	150

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Liste des différents critères de diagnostic/classification établis sur la MB.....	49
Tableau 2 : Critères diagnostiques définis par l'ISG.....	50
Tableau 3 : Critères internationaux de la maladie de Behçet (2010).....	51
Tableau 4 : Critères internationaux de la maladie de Behçet révisés (2014).....	52
Tableau 5 : Principaux diagnostics différentiels de la maladie de Behçet	56
Tableau 6 : Principaux biomarqueurs sériques témoignant d'une dysfonction endothéliale dans la maladie de Behçet.....	81
Tableau 7 : Critères internationaux de la maladie de Behçet révisés (2014)	93
Tableau 8 : Diagnostic différentiel des anévrismes et pseudoanévrismes.....	94
Tableau 9 : Comparaison entre notre cas et un cas similaire de littérature	118
Tableau 10 : Fréquence de l'atteinte aortique dans le cadre de l'angio-Behçet	119
Tableau 11 : Fréquence de l'atteinte vasculaire multiple dans les séries d'angio-Behçet.....	120
Tableau 12 : Âge d'apparition de la MB /Âge d'apparition des lésions d'angio-Behçet	121
Tableau 13 : Fréquence des formes familiales de la maladie de Behçet.....	126
Tableau 14 : Fréquence des formes familiales dans l'angio-Behçet	127
Tableau 15 : Fréquence d'association du gène HLA-B51 aux lésions vasculaires de la MB.....	129
Tableau 16 : Topographie des lésions anévrysmales dans la littérature.....	134
Tableau 17 : Nature des lésions dans les séries d'angio-Behçet	137
Tableau 18 : Fréquences d'association entre certaines atteintes vasculaires dans la MB.....	140
Tableau 19 : Comparaison entre les différentes atteintes cutanéomuqueuses de la MB	142
Tableau 20 : Comparaison entre les différentes manifestations associées à un angio-Behçet	144
Tableau 21 : Évaluation de l'association entre l'atteinte vasculaire et les manifestations extra-vasculaires	145
Tableau 22 : Nombre d'événements vasculaires surajoutés à chaque ordre de survenue	148
Tableau 23 : Comparaison entre les principaux critères de diagnostic de la maladie de Behçet.....	155
Tableau 24 : Taux d'inclusion des cas d'angio-Behçet dans les différents sets de critères diagnostiques	156

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
MISE AU POINT SUR LA MALADIE DE BEHCET	4
I. Généralités	4
1. Définition.....	4
2. Historique	5
3. Dénomination	9
4. Épidémiologie.....	9
4-1. Prévalence.....	9
4-2. Incidence	11
4-3. Age	11
4-4. Sexe	12
4-5. Prédisposition familiale.....	12
5. Nosologie	13
6. Étiopathogénie et Physiopathologie.....	14
6-1. Prédisposition génétique	14
a) Gènes HLA	14
b) Gènes proches du locus HLA	16
c) Gènes en dehors du système HLA	18
6-2. Facteurs environnementaux.....	18
a) Agents infectieux	18
b) Facteurs toxiques et autres facteurs environnementaux.....	20
6-3. Anomalie de la réponse inflammatoire	20
a) Rôle des protéines du choc thermique.....	20
b) Rôle de l'oxyde nitrique	21
c) Stress oxydatif et radicaux libres	22
6-4. Anomalie de la réponse immunitaire	22
a) Hyperréactivité des monocytes et des PNN.....	22
b) Rôle des lymphocytes T	23
c) Rôle des cellules endothéliales	24
d) Antigène S rétinien.....	24
e) Immunité humorale	24
6-5. Concept physiopathologique actuel de la maladie de Behçet	25
II. Étude clinique	27
1. Manifestations d'ordre général.....	27
2. Manifestations cutanéomuqueuses	27
2-1. Aftose buccale	27
2-2. Aftose génitale	28
2-3. Lésions cutanées	29
2-4. Phénomène pathergique	30
2-5. Autres manifestations cutanéomuqueuses	31
3. Manifestations ophtalmologiques.....	32
3-1. Uvéites.....	32

3-2. Atteinte des annexes.....	34
3-3. Complications oculaires	34
4. Manifestations rhumatologiques.....	36
4-1. Arthralgies et arthrite périphérique	36
4-2. Atteinte axiale.....	36
4-3. Autres manifestations ostéo-articulaires	37
4-4. Atteinte musculaire	37
5. Manifestations neuropsychiatriques.....	37
5-1. Atteinte parenchymateuse	38
5-2. Atteinte extra-parenchymateuse	39
5-3. Atteinte du système nerveux périphérique	39
5-4. Atteinte psychiatrique et cognitive	39
5-5. Complications neurologiques secondaires	40
6. Manifestations vasculaires : angio-Behçet	40
7. Manifestations digestives	41
8. Manifestations pleuropulmonaires.....	42
8-1. Atteinte vasculaire pulmonaire	42
8-2. Atteinte parenchymateuse	42
8-3. Atteinte pleurale.....	42
9. Manifestations cardiaques	43
10. Atteinte rénale et urologique	44
11. Autres manifestations.....	44
III. Étude paraclinique	45
IV. Diagnostic	49
1. Diagnostic positif.....	49
2. Diagnostic différentiel.....	53
V. Évaluation.....	57
VI. Traitement de la maladie de Behçet	58
A. LES OBJECTIFS DU TRAITEMENT	58
B. LES MOYENS THÉRAPEUTIQUES	58
1. LES THÉRAPEUTIQUES CLASSIQUES.....	59
1-1. La colchicine.....	59
1-2. La corticothérapie	59
1-3. Les anticoagulants et antiagrégants plaquettaires	60
1-4. Les immunosuppresseurs.....	61
2. LES BIOTHÉRAPIES	64
2-1. L'interféron- α 2a ou 2b	64
2-2. Les inhibiteurs du TNF- α (anti TNF- α)	65
2-3. Les anti-IL-1	65
2-4. Les anti-IL-6	65
2-5. Thérapies ciblant les lymphocytes	66
3. LES THÉRAPEUTIQUES D'EFFICACITÉ VARIABLE.....	67
3-1. La disulone.....	67

3-2. Le sucralfate.....	67
3-3. Le tacrolimus FK506.....	67
3-4. La pentoxifylline	67
3-5. Les plasmaphèreses ou immunoglobulines intraveineuses	67
3-6. Autogreffe de cellules souches hématopoïétiques	67
4. LES THÉRAPEUTIQUES ALTERNATIVES	68
4-1. Les agents tolérants	68
4-2. Les agents antioxydants.....	68
4-3. La chirurgie.....	68
C. LES INDICATIONS	69
1. TRAITEMENT DES MANIFESTATIONS CUTANÉO-MUQUEUSES	69
2. TRAITEMENT DES MANIFESTATIONS ARTICULAIRES	70
3. TRAITEMENT DES MANIFESTATIONS OCULAIRES	70
4. TRAITEMENT DES MANIFESTATIONS NEUROLOGIQUES	71
5. TRAITEMENT DES MANIFESTATIONS CARDIO-VASCULAIRES	71
D. LES RÈGLES DU TRAITEMENT	72
VII. Suivi.....	74
1. OBJECTIFS.....	74
2. PROFESSIONNELS IMPLIQUÉS	74
3. RYTHME ET CONTENU ET CONSULTATIONS.....	74
VIII. Évolution et pronostic :	75
PARTICULARITÉS DE L'ATTEINTE VASCULAIRE DE LA MALADIE DE	
BEHÇET : ANGIO-BEHÇET	77
I. Définition.....	77
II. Historique	77
III. Épidémiologie.....	78
1. Fréquence	78
2. Âge et sexe	78
3. Facteurs de risques.....	79
IV. Physiopathologie	79
1. Atteinte veineuse.....	80
2. Atteinte artérielle	81
V. Anatomopathologie.....	82
1. Atteinte artérielle :	82
2. Atteinte veineuse.....	83
VI. Manifestations de l'angio-Behçet.....	84
1. Manifestations veineuses.....	84
1-1. Thrombose veineuse superficielle.....	84
1-2. Thrombose veineuse profonde.....	85
a) Thrombose des veines périphériques des membres inférieurs.....	85
b) Thrombose des veines cérébrales.....	86

c) Thrombose des veines centrales.....	87
1-3. Autres localisations thrombotiques.....	88
1-4. Sténoses veineuses	88
1-5. Anévrismes veineux	88
1-6. Varices, insuffisance veineuse chronique et syndrome post-thrombotique	89
2. Manifestations artérielles :	89
2-1. ATTEINTE ARTÉRIELLE SYSTÉMIQUE	90
a) Anévrismes et pseudoanévrismes aortiques.....	90
b) Autres localisations anévrismales systémiques	90
c) Occlusions artérielles systémiques.....	90
2-2. ATTEINTE ARTÉRIELLE PULMONAIRE	91
a) Anévrismes pulmonaires	92
b) Occlusions des artères pulmonaires	92
VII. Diagnostic	93
VIII. Traitement de l'atteinte vasculaire.....	96
1. Atteinte veineuse.....	96
2. Atteinte artérielle	98
a) Traitement médical.....	98
b) Traitement chirurgical ou endovasculaire :	98
IX. Évolution et pronostic :.....	100
MATÉRIEL ET MÉTHODES.....	101
I. Type et objectifs de l'étude.....	102
II. Notre cas.....	102
III. Méthodologie.....	103
OBSERVATION MÉDICALE	104
DISCUSSION	115
I. Épidémiologie	116
1. Fréquence	116
2. Âge.....	120
3. Sexe.....	123
4. Facteurs de risque	126
4-1. Antécédents familiaux.....	126
4-2. Prédisposition génétique :	128
4-3. Tabac	130
4-4. Traumatisme	130
II. Clinique	132
1. Circonstances de découverte	132
2. Type et siège, nombre et nature des lésions vasculaires	134
3. Différentes associations vasculaires	138

4. Degré d'association aux manifestations extravasculaires	141
5. Histoire chronologique.....	146
III. Paraclinique	150
1. Biologie	150
1-1. Syndrome inflammatoire.....	150
1-2. Tendance thrombophilique.....	151
1-3. Auto-immunité.....	152
2. Radiologie :	152
IV. Diagnostic	154
V. Traitement et pronostic	159
1. Traitement médical	161
2. Traitement chirurgical.....	161
3. Traitement endovasculaire	163
VI. Évolution et suivi.....	164
CONCLUSION	166
ANNEXES	168
RÉSUMÉS	173
BIBLIOGRAPHIE	177

INTRODUCTION

INTRODUCTION GÉNÉRALE

La maladie de Behçet est une maladie inflammatoire chronique d'origine mal déterminée, probablement multifactorielle, évoluant par poussées espacées de rémissions, associant classiquement une aphtose buccale, une aphtose génitale et une uvéite à hypopion.¹

Depuis l'individualisation de la maladie en 1937, l'augmentation du nombre de cas rapportés a permis d'élargir le champ des manifestations cliniques de cette pathologie - les plus fréquentes étant cutanéomuqueuses, ophtalmologiques et articulaires, les plus graves étant neurologiques et cardiovasculaires et les moins connues étant gastro-intestinales et respiratoires - à une atteinte multi-systémique variable et polymorphe dont le substratum anatomique est une vascularite.^{2,3}

C'est une maladie rare qui survient au cours de la troisième décennie, bien connue des populations du pourtour méditerranéen, de l'Asie centrale et de l'Est⁴, et rappelle par sa distribution géographique l'itinéraire de la route de la soie.⁵

En l'absence de test diagnostique pathognomonique, son diagnostic est clinique, basé sur des critères internationaux.⁶

L'atteinte vasculaire, dite « angio-Behçet », peut atteindre 32% des cas selon les études⁷, et est responsable de la majorité des décès au cours de la maladie.⁸

Elle peut intéresser tous les vaisseaux, artères et veines, quel que soit leur calibre, avec néanmoins une préférence pour le système veineux.⁸

Les lésions artérielles prédominent sur l'aorte abdominale, les artères pulmonaires, fémorales et iliaques. Elles regroupent les occlusions, les sténoses et les aortites avec les anévrysmes artériels⁹; ces derniers sont considérés comme la manifestation artérielle la plus fréquente¹⁰⁻¹³ et s'associent à un taux élevé de mortalité.¹¹ Ils constituent en effet de véritables aphtes artériels menacés de rupture et justifient un traitement chirurgical urgent, bien que délicat, virant davantage vers une approche endovasculaire, encadré par un contrôle médicamenteux de la maladie.

Dans la littérature, la multifocalité des lésions vasculaires dans le cadre d'un angio-
Behçet n'a que très peu été décrite, expliquant la légitimité et l'intérêt de ce travail.

Ainsi, nous rapportons le cas d'un patient suivi pour maladie de Behçet chez qui
coexistent deux lésions pseudoanévrismales de révélation insolite dans l'objectif d'étayer les
spécificités des lésions multiples de l'angio-Behçet et de sensibiliser aux risques qu'elles
peuvent engendrer.

MISE AU POINT SUR LA MALADIE DE BEHCET

I. Généralités

1. Définition

La Maladie de Behçet a été nommée d'après Hulusi Behçet, un dermatologue turc, qui décrit la triade clinique caractéristique de la maladie pour la première fois en 1937, associant une aphtose buccale, des ulcérations génitales et une uvéite à hypopion.¹

Depuis, l'expression clinique de la maladie s'est élargie, évoquant d'autres lésions cutané-muqueuses et oculaires et impliquant à des degrés variables l'atteinte de plusieurs systèmes : articulaire, vasculaire, gastro-intestinal, cardiopulmonaire et neurologique.²

Il est actuellement établi qu'il s'agit d'une vascularite systémique d'étiologie inconnue, qui survient entre la deuxième et la quatrième décennie et qui évolue de façon imprévisible par poussées espacées de rémissions.¹⁴

C'est une maladie relativement rare, aujourd'hui ubiquitaire du fait de l'immigration¹⁵ mais historiquement nommée maladie de la route de la soie par Ohno¹⁶. En effet, celle-ci a débuté dans les populations du pourtour méditerranéen, de l'Asie Centrale et de l'Est, pour lesquelles elle maintient sa prédilection.⁴



Figure 1 : Pr. Hulusi Behçet (1889-1948)¹⁷

2. Historique

Parmi les descriptions les plus anciennes se rapprochant de la maladie de Behçet, on retrouve celle d'Hippocrate, 450 ans avant J.C., traduite du grec ancien :¹⁶

« There were other fevers also, wick I shall describe in due course. Many had aphtae and sores in the mouth. Fluxes about the genitals were copious ; sores, tumours external and internal ; the swellings which appear in the groin. Watery inflammations of the eyes, chronic and painful. Growths on the eyelids, external and internal, in many cases destroying the sight, wick are called "figs" . There were also growths on other sores, particularly in the genitals. Many carbuncles in the summer, and other affections called "rot". Large pustules. Many had had large tetter. »¹⁸

Ἦσαν δὲ καὶ ἄλλοι πυρετοί, περὶ ὧν γε-
γράψεται. στόματα πολλοῖσιν ἀφθώδεα, ἐλκώδεα.
ρέυματα περὶ αἰδοῖα πολλά, ἐλκώματα, φύματι
ἔξωθεν, ἔσωθεν· τὰ περὶ βουβῶνας. ὀφθαλμίαι
ὑγραί, μακροχρόνιοι μετὰ πόνων. ἐπιφύσεις βλεφά-
ρων ἔξωθεν, ἔσωθεν, πολλῶν φθίσροντα τὰς ὄψιας,
ἃ σῦκα ἐπονομάζουσιν. ἐφύετο δὲ καὶ ἐπὶ τῶν
ἄλλων ἐλκέων πολλὰ καὶ ἐν αἰδοίοισιν. ἄνθρακες
πολλοὶ κατὰ θέρος καὶ ἄλλα, ἃ σήψ καλεῖται.
ἐκθύματα μεγάλα. ἔρπητες πολλοῖσι μεγάλοι.

Figure 2 : Description originale de la maladie par Hippocrate of Cos en langue grecque dans son livre « Epidemion », livre III, cas 7¹⁹

Plus de 600 ans plus tard, une référence à ces signes cliniques a été notée dans les écrits du physicien chinois Zhong-Jing Zhang, vers la fin du I^{er} siècle du calendrier grégorien. Depuis, aucune description similaire n'a été rapportée dans la littérature médicale pour près de 1700 ans.¹⁶

À partir du 18^{ème} siècle, la description de cas individualisés et parfois d'une série de cas dont le tableau clinique concorde avec la description de la maladie reprend :

- En 1772, Janin cite un cas d'uvéite récidivante avec hypopion.
- En 1895, Neumann et Christlieb rapportent chacun des cas féminins d'ulcérations oro-génitales récidivantes.
- En 1906, Reis décrit une atteinte plus étendue associant uvéite récidivante à hypopion, arthrite, érythème noueux et signes généraux.
- En 1908, Blüthe associe une orchite à la symptomatologie classique chez un patient présentant une uvéite avec atrophie optique.
- Les travaux de Gilbert débutant en 1920 décrivent la maladie d'ophtalmie lente ou d'iridocyclite septique et impliquent pour la première fois le staphylocoque dans l'étiopathogénie de la maladie.
- En 1923, Wewe évoque une atteinte neurologique et corrobore l'étiologie staphylococcique.
- Planner et Remenovsky en 1922 et Shigeta en 1924 reprennent la description de la triade caractéristique de la maladie.
- En 1925 et en 1926, thrombophlébite et dépression s'intègrent individuellement au tableau clinique, citées respectivement par Pils et Grütz.
- La première utilisation du pathergy-test s'est faite en 1929 par Samek et Fischer
- Walter et Roman en 1930, immédiatement suivis de Kümer, mettent en évidence des lésions de vascularite sur des ulcères génitaux et un érythème noueux chez 3 femmes.^{4,20}
- La même année, Benedictos Adamantiades, un ophtalmologue grec, présente et publie un cas sous le titre d' « Uvéite récidivante à hypopion ». Il rapporte ensuite 2 autres cas et identifie la thrombophlébite comme quatrième signe cardinal de la maladie en 1946, avant de proposer la première classification de la maladie dans un travail de mise au point publié en 1956.⁴



Figure 3 : Dr. Benedictos Adamantiades (1875-1962)¹⁵

- Parallèlement, Hulusi Behçet, médecin et professeur turc ayant identifié la symptomatologie classique chez certains de ses patients en 1924, 1930 et 1936, propose de rattacher ces symptômes à une seule et même entité pathologique.^{16,21} Certain de l'individualité clinique de la maladie, il publia ses observations et les présenta à la rencontre de l'Association Dermatologique d'Istanbul en 1937.

Malgré l'intérêt qu'a pu susciter l'ensemble de ces travaux au sein du comité scientifique, il eût fallu dix années supplémentaires pour que la maladie de Behçet soit formellement reconnue au cours du congrès international de dermatologie, tenu en 1947.⁴

- En 1941, Touraine décrit 274 cas d'aphtes buccaux et analyse leur association à une uvéite à hypopion, puis revoit 343 cas rapportés dans la littérature en 1955 et introduit la notion de grande aphtose ou d'aphtose généralisée.^{4,22}

- En 1966 à Rome a eu lieu le premier symposium qui étudie l'aspect clinique et anatomopathologique des manifestations cutanéomuqueuses, oculaires et neurologiques.

- Une 1^{ère} série marocaine a été analysée dans le cadre d'une thèse par Zini en 1969.^{23,24}

- Le deuxième symposium à Istanbul en 1977 décrit les manifestations articulaires et étudie l'association de la maladie aux antigènes HLA classe I.

- En 1985 à Tokyo, on se focalisait sur les mécanismes immunologiques impliqués dans l'étiopathogénie de la maladie.

- Le rôle étiopathogénique des antigènes HLA classe II et de quelques virus a été considéré dans la conférence de 1987 à Londres

- Une mise au point a été faite sur les manifestations veineuses et artérielles de la maladie en 1988 à Istanbul.

- Le cinquième symposium (Rochester 1989) a été marqué par la présentation et la discussion des critères de diagnostic et de classification proposés par l'International Study Group of Behçet Disease (ISG).²⁵ Leur établissement s'est effectué une année plus tard à Paris.

- En 1993 a eu lieu le sixième symposium destiné à étudier les aspects pédiatriques de la maladie de Behçet. Les critères de Davatchi et certaines nouveautés thérapeutiques comme l'interféron ont été avancés.

- Le septième congrès international de la maladie s'est effectué en 1997. Il a revu l'atteinte articulaire de la MB et son degré d'association/ressemblance avec les spondylarthropathies.

- En 1998 a eu lieu le huitième congrès international de la maladie.

- En mai 2000 s'est tenue la neuvième conférence internationale de la maladie de Behçet à Séoul.

- Les recommandations de l'EULAR ont été présentées lors de la treizième conférence internationale sur la maladie de Behçet qui a eu lieu en mai 2008 en Autriche et une mise à jour fut élaborée en 2018.

Les observations concernant cette affection intrigante ne cessent de se multiplier, permettant de mieux cerner cette pathologie, tant sur le plan étiologique, physiopathologique, diagnostique et évolutif que sur le plan thérapeutique et pronostique, mais le mystère continue à planer sur certains de ses aspects. Elle reste sujette à plusieurs travaux de recherche.

3. Dénomination

Dans un souci d'appropriation inéquitable de l'histoire médicale, certains auteurs préférèrent le nom de maladie d'Adamantiades-Behçet, sous prétexte qu'Adamantiades avait précédé à conclure quelques années plus tôt, lors de la Rencontre Annuelle de l'Association Médicale d'Athènes en 1930, que l'association d'ulcères génitaux et d'une arthrite à une uvéite récidivante à hypopion était relative à une même pathologie.

D'autres auteurs maintiennent la légitimité de la dénomination de la maladie, en appuyant qu'Adamantiades n'avait en fait évoqué la possibilité d'une maladie nouvelle que par rapport aux signes oculaires, et qu'il avait attribué le reste des symptômes, tout comme d'autres chercheurs avant l'individualisation de la maladie, à une cause infectieuse comme la tuberculose, la syphilis, le staphylocoque voire à un sepsis, et moins probablement à une réaction allergique ou encore à une coïncidence.²⁰

4. Épidémiologie

4-1. Prévalence

La maladie de Behçet se concentre particulièrement dans les populations asiatiques et européennes entre le 30^{ème} et le 45^{ème} parallèles nord, retraçant l'historique route de la soie, ancienne route marchande ayant inclus les pays du bassin méditerranéen, du Moyen et de l'Extrême-Orient.

Avec 20 à 421 cas/100.000 habitants, la Turquie semblait enregistrer les taux les plus hauts^{6,26-28} jusqu'à ce qu'une première enquête menée en Jordanie conclue à une très forte prévalence dépassant ces registres^{29,30}. Dans les autres pays du Moyen-Orient, notamment en Iran, en Irak, en Israël et en Arabie Saoudite, la prévalence de la maladie varie entre 15 et 80/100.000 habitants.⁶ Les pays de l'Extrême-Orient, en particulier le Japon et la Chine, estiment respectivement le nombre de cas à 13,4 et 14 /100.000 habitants.³¹

En Europe, il semblerait exister un gradient Sud-Nord²⁶; l'Italie compte près de 16 cas/100.000 habitants, suivie de l'Espagne et de la France avec 7,5 et 7,1 cas/100.000 habitants, bien devant l'Allemagne et le Royaume-Uni.⁶

S'il est aujourd'hui clair que le bassin de population touché par la maladie est bien plus étendu que celui délimité par la route de la soie, cette pathologie reste peu commune dans le continent américain, l'Océanie et l'Afrique Sub-Saharienne.³²

Au Maroc, les données épidémiologiques manquent et ne permettent pas d'estimer la fréquence de la pathologie avec fiabilité. Néanmoins, plusieurs études rapportent des séries de patients atteints de la maladie de Behçet, laissant supposer une prévalence non négligeable.

Une étude effectuée à Rotterdam (Pays-Bas) estime la prévalence de la maladie au sein de la population d'origine marocaine à 39/100.000 habitants, par comparaison à 71 cas/100.000 habitants chez les sujets d'origine turque.^{5,33}

À notre connaissance, il n'existe pas assez de données épidémiologiques qui permettent de prédire que la prévalence de la maladie puisse être influencée par une habitation en zone rurale ou urbaine.³⁴

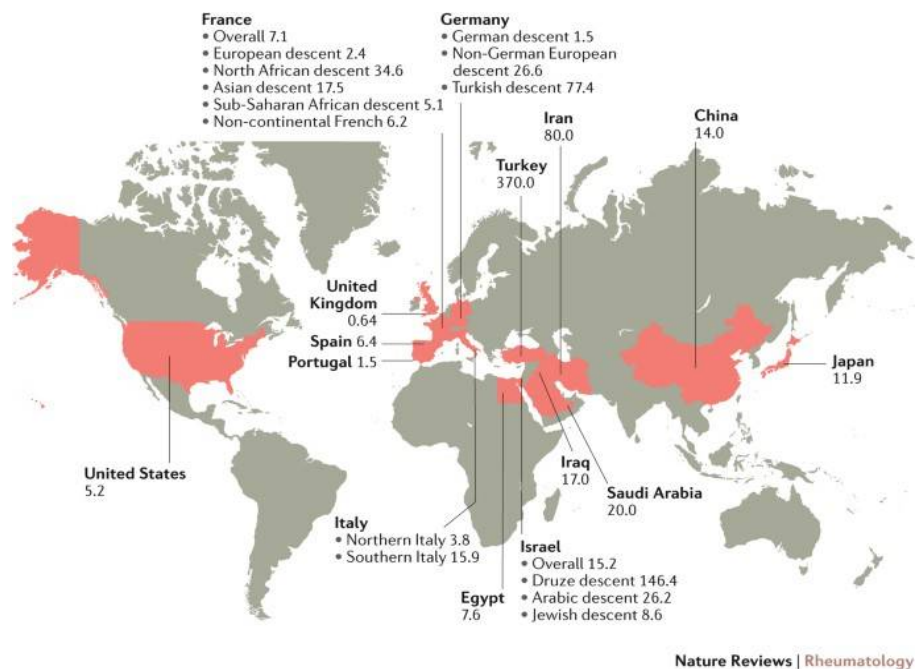


Figure 4 : Prévalence de la maladie de Behçet à travers le monde³⁵

4-2. Incidence

Les données épidémiologiques longitudinales disponibles sont en faveur d'une stabilité de l'incidence de la MB mais, contrairement à sa prévalence, son incidence n'a été que peu étudiée et il reste difficile de formuler des hypothèses quant à sa répartition dans l'espace et dans le temps.³⁴

Dans les quelques enquêtes menées, son taux a été estimé pour 100.000 à 0,24 en Italie, 0,38 aux USA, 0,66 en Espagne, 0,75 au Japon, 1 en Allemagne, 3,97 en Corée.^{30,34}

Elle est de 21 pour 100.000 chez les immigrants turcs en Allemagne.^{21,36}

4-3. Age

La MB peut intéresser toutes les tranches d'âge, avec un pic de fréquence entre la deuxième et la quatrième décennie.^{5,37} Un début plus précoce chez les hommes a été rapporté dans plusieurs séries de cas.^{36,38,39} Dans les pays du Maghreb, l'âge moyen du diagnostic est de 32,6 ans.⁴⁰

Lorsque la symptomatologie débute dans les 16 premières années de vie, on parle de Behçet juvénile.^{5,38} Sa prévalence se situe entre 2 et 5%^{30,41} et semble croître au cours des dernières années, avec la description de quelques rares formes néonatales.⁴²⁻⁴⁴ Par opposition, la survenue d'une première poussée après l'âge de 50 ans semble exceptionnelle et le diagnostic de la maladie de Behçet doit être retenu avec la plus grande réserve.⁴⁵

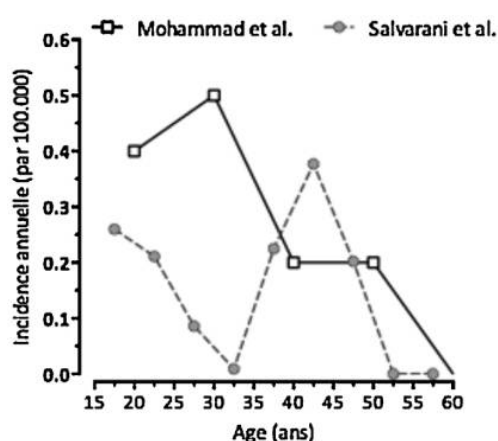


Figure 5 : Incidence annuelle/100.000 habitants de la MB en fonction de l'âge dans 2 études de population³⁴

4-4. Sexe

Le sex-ratio dans la MB est difficile à étudier et reste un sujet de controverse.³⁴

La prédominance masculine largement rapportée dans d'anciennes études a failli à la règle de consistance, ce qui lui a valu sa légitimité.³⁰

En effet, la maladie tend à affecter aussi bien les femmes que les hommes, et semble répondre à une variabilité géographique. Il y aurait ainsi une prédominance masculine dans les pays du Moyen-Orient et en Méditerranée, et l'inverse dans les pays asiatiques comme la Corée et le Japon, en Europe de l'Ouest et aux États-Unis.^{36,46}

Dans les pays du Maghreb⁴⁰, et notamment au Maroc^{22,43,47}, la majorité des études font varier le sex-ratio de 2.2 à 4.3 en faveur du sexe masculin.⁴⁸

Ce dernier serait vraisemblablement un facteur de mauvais pronostic, associé à une atteinte plus sévère et une mortalité plus élevée en comparaison avec le sexe opposé.^{5,34,49}

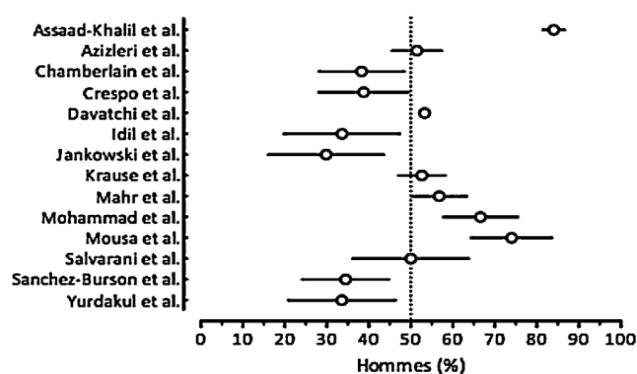


Figure 6 : Sexe ratio (Hommes/Femmes) de la MB dans différentes études de population (estimations ponctuelles et intervalles de confiance calculés selon la loi binomiale)³⁴

4-5. Prédisposition familiale :

La prédisposition familiale est l'un des principaux traits épidémiologiques de la maladie de Behçet. En effet, elle est plus fréquente chez les familles d'origine coréennes que d'origine japonaise et chinoise. De la même façon, les patients d'origine arabe, israélienne et turque présentent une fréquence plus élevée des cas familiaux que les patients européens⁵⁰.

La fréquence des formes familiales varie entre 2 et 18% selon les populations.^{51,52}

5. Nosologie

Plusieurs chercheurs ont tenté de classer cette pathologie parmi les cadres nosologiques les plus connus au cours des années qui ont suivi sa découverte, comme les spondylarthropathies séronégatives, les maladies auto-immunes, et plus récemment les maladies auto-inflammatoires.

À ce jour, il n'existe pas d'évidence qui permette de l'encadrer dans l'une de ces 3 entités du fait de la variabilité de sa présentation clinique, le débat sur sa physiopathogénie, et l'efficacité inégale du traitement sur les différentes lésions.⁵³

Pour ces raisons, certains auteurs préfèrent la dénomination de « syndrome »^{40,54} plutôt que « maladie », alors que d'autres considèrent qu'il s'agit d'une pathologie individualisée et maintiennent la légitimité de sa dénomination la plus commune.³⁶

D'autre part, aucune manifestation clinique n'est pathognomonique et aucun signe biologique, radiologique ou histologique n'est spécifique de la maladie de Behçet⁵⁵.

Son diagnostic repose sur un groupement symptomatique hétérogène et variable pouvant être rencontré dans plusieurs autres affections¹⁷, ce qui pose un problème différentiel, notamment et en fonction des systèmes concernés avec l'aphtose buccale bénigne récidivante, certaines connectivites comme le lupus érythémateux disséminé, la sarcoïdose, la sclérose systémique et la polychondrite atrophiante, les spondylarthropathies, mais également avec la rectocolite hémorragique et la maladie de Crohn, la maladie de Takayashu, ou encore la sclérose en plaques et bien d'autres^{17,56}. Certains ont été décrits en conjonction avec la maladie dans le cadre d'un syndrome de chevauchement.⁵⁷⁻⁵⁹

Aujourd'hui, la maladie de Behçet fait partie des vascularites à vaisseaux de calibre variable selon la nouvelle nomenclature des vascularites systémiques établie lors de la Conférence de Consensus de Chapell et Hill tenue en 2012.⁶⁰

6. Étiopathogénie et Physiopathologie

6-1. Prédilection génétique

Initiée par les études observationnelles de la distribution géographique particulière de la maladie de Behçet⁶¹ et la dispersion catégorisée de son tableau clinique⁵³, la théorie d'une prédilection génétique a été corroborée par l'agrégation de la pathologie au sein des familles de patients atteints de la maladie de Behçet^{44,62,63}, avec une plus forte prévalence chez les jumeaux homozygotes⁶⁴ et un début plus précoce chez la descendance⁶².

Dans ce sens, des enquêtes ont permis d'identifier certains gènes de susceptibilité. Leur étendue réelle et leur implication dans l'étiopathogénie de la maladie reste l'objet de plusieurs sujets de recherches.

a) Gènes HLA

• HLA B51

Son implication a été prouvée par Ohno en 1982⁶⁵ puis démontrée dans plusieurs populations d'origine ethnique et géographique différentes.^{44,66}

Le fait que la maladie de Behçet soit associée au même allèle HLA dans les différentes populations serait en faveur d'une hypothèse séduisante selon laquelle cette maladie se serait développée dans les pays du pourtour méditerranéen et à travers l'Asie jusqu'au Japon, suivant la route de la soie qu'empruntaient les tribus nomades ou turques porteuses de l'antigène HLA B51 qui auraient ainsi été à l'origine de sa diffusion (effet fondateur).^{16,66}

Chez les patients présentant une maladie de Behçet, sa fréquence varie entre 40 et 80% le long de la route de la soie, alors qu'elle n'atteint que 13% chez les Caucasiens des pays de l'Ouest.^{67,68}

Dans une méta-analyse colligeant 78 études effectuées entre 1975 et 2007, incluant 4.800 cas de maladie de Behçet et 16.289 témoins, le risque relatif de développer une maladie de Behçet sur un génotype HLA B51 était de 5,90.⁶⁹

Malgré cette forte association, la contribution de ce gène à la susceptibilité génétique globale de la maladie n'est estimée qu'à 20%⁶², laissant émerger la question d'un déséquilibre de liaison avec un ou plusieurs gènes au sein du même locus⁷⁰, et l'existence potentielle d'un polymorphisme génétique de susceptibilité.

HLA B5101 représente le variant allélique majoritairement associé à la maladie de Behçet dans l'ensemble des populations étudiées (62-98%) suivi par HLA B5108 (10-30%)³⁶.

Chez les Marocains atteints de la maladie de Behçet, l'allèle B5102 marque une fréquence de 16,1%, significativement supérieure à celle des témoins. Aucune autre étude n'avait rapporté l'implication de ce gène auparavant.³¹

Près d'un demi-siècle après l'hypothèse de son implication, le rôle exact de l'Ag HLA B51 dans la pathogénèse de la maladie reste incertain, mais il semble être à l'origine du dysfonctionnement des neutrophiles et l'hyperréactivité des lymphocytes T observés au cours de la maladie de Behçet^{36,62,71}. Il serait également rattaché à une atteinte et une évolution plus sévère de la maladie^{36,72}.

• Autres gènes HLA

Plusieurs autres allèles du CMH ont été associés à la maladie de Behçet mais le polymorphisme élevé de cette région génétique ne permet pas de leur attribuer avec toute confiance la prédisposition à la maladie Behçet, d'autant plus que les déséquilibres de liaison avec le gène HLA B51 sont fréquents.

Parmi les gènes qui ont atteint une fréquence d'association significative avec la maladie indépendamment de HLA B51, on retrouve les gènes HLA A26 dans les populations turque, japonaise, grecque et taïwanaise^{73,74}, HLA B15 dans des séries marocaines^{72,75} et HLA B5701 chez les Caucasiens⁷⁶. Une méta-analyse souligne aussi la fréquence d'association du gène HLA B27 avec la maladie de Behçet.⁷⁷

Avec moins d'ampleur et de signifiante, les gènes HLA B2702⁷⁷, HLA B3901, HLA B52⁷⁸, HLA B56⁷⁹, Cw1, Cw14, Cw15, Cw16, HLA DRB104 et HLA DRB107⁸⁰ ont été invoqués^{62,80}.

b) Gènes proches du locus HLA

• Gènes MIC

Dans cette famille de 5 gènes (MIC-A à MIC-E), le gène MICA, centromérique de HLA-B, semble être associé à la MB. En effet, dans de nombreuses études, les génotypes MIC-A009, MIC-A006, MIC-A6 TM étaient fortement observés chez les patients inclus⁶².

À l'état basal, le locus MICA s'exprime à la surface des cellules intestinales et thymiques, et en intracellulaire dans les kératinocytes, les cellules endothéliales et les fibroblastes. À l'occasion d'un stress, ces gènes seraient rencontrés à la surface de plusieurs types cellulaires (lymphocytes, monocytes et cellules endothéliales) et influenceraient l'activation des lymphocytes T CD8+ ou NK dans le processus physiopathologique de la maladie.^{36,66}

D'autres auteurs évoquent son rôle dans la médiation spécifique de la cytotoxicité des lymphocytes T chez les seuls patients porteurs du gène HLA B51 en poussée de la maladie, et le proposent comme facteur de risque génétique additionnel.^{36,71}

• Gènes du TNF

Au cours de la dernière décennie, de nombreux chercheurs ont tenté d'élucider la relation entre les gènes du TNF et la maladie de Behçet^{76,81-85}, suscitée par les concentrations élevées de TNF- α retrouvées dans le sérum des sujets malades¹⁴ et la capacité spontanée des monocytes et des lymphocytes du sang périphérique de ces patients à sécréter une grande quantité de TNF- α et de TNF- β ^{86,87}.

Les études menées ont conclu à une association prévalente à la maladie de Behçet de l'allèle TNF-1031C.^{81,84,85}

• Autres gènes

◦ Gènes des IL

Des variants alléliques du gène de l'IL-10 et un microsatellite situé entre les gènes de l'IL-23R et l'IL-12RB2 ont été les premiers composants génétiques associés à la maladie de Behçet en dehors du système HLA.⁸⁸

L'IL-10 contrebalance l'effet pro-inflammatoire de certaines cytokines et inhibe la voie de co-stimulation des lymphocytes T cytotoxiques et des macrophages⁸⁹. Une diminution de sa concentration sérique et de son expression monocytaire explique certains phénomènes inflammatoires observés au cours de la maladie de Behçet.^{90,91,92}

Le locus IL-23R-IL-12RB2 serait impliqué dans le développement, la différenciation et l'activation des lymphocytes T. Il a été rattaché à la maladie de Behçet au sein des populations turque, et japonaise et iranienne.^{74,88 93}

D'autres gènes codant pour des IL pro-inflammatoires ont également été associés à la maladie de Behçet, comme l'IL-1, l'IL-6, l'IL-8, l'IL-12, l'IL-17 et l'IL-18.⁸⁹

◦ **Gène ICAM (InterCellular Adhesion Molecule)**

ICAM-1 est fortement exprimée dans les infiltrats inflammatoires des cellules endothéliales et périvasculaires des examens histopathologiques des lésions de la maladie de Behçet. Les gènes codant pour cette molécule ont fait preuve de leur association à la maladie de Behçet et pourraient contribuer aux phénomènes inflammatoires responsables des dommages vasculaires qui lui sont attribués⁹⁴.

◦ **Gène du facteur V et de la prothrombine**

Compte tenu de la fréquence des complications thrombotiques de la maladie de Behçet, la participation de certains facteurs procoagulants dans la physiopathologie de la maladie a fait l'objet de certaines investigations, malgré des conclusions peu convaincantes quant à leur implication.

Une focalisation sur les gènes du Facteur V Leiden et de la prothrombine, du fait de la transmission héréditaire de certaines de leurs mutations dans les états d'hypercoagulabilité, a révélé leur association à la maladie de Behçet.⁹⁵ Les mutations 1691A et 4070G pour le gène du facteur V, et 20210A pour celui de la prothrombine ont été validés dans plusieurs groupes ethniques⁹⁵⁻⁹⁷, alors qu'elles n'ont pas été retrouvées dans certaines populations.⁹⁸

Dans une méta-analyse excluant les séries turques, seul la mutation 20210A du gène de la prothrombine maintenait son association à la maladie de Behçet⁹⁹.

◦ Gène MEFV

La maladie de Behçet présente des similitudes épidémiologiques et anatomopathologiques avec la FMF, maladie génétique à transmission autosomique récessive, associée à des mutations du gène de MEFV. Les deux maladies ont par ailleurs ont été décrites en conjonction dans certaines séries.^{61,100,101}

Supposant l'existence d'une composante génétique commune aux deux maladies, les études réalisées ont en effet démontré que la présence de mutations du gène MEFV comme M694V, serait un marqueur de susceptibilité pour la maladie de Behçet, et plus particulièrement pour ses manifestations vasculaires.¹⁰²⁻¹⁰⁴

c) Gènes en dehors du système HLA

D'autres gènes en dehors du système HLA, notamment les gènes de l'eNOS, du récepteur du TNF, du VEGF, de la glutathion-S-transférase, de la TAP, et le récepteur de la vitamine D sont de potentiels candidats au polymorphisme génétique de la MB.^{62,73,105}

6-2. Facteurs environnementaux

L'hypothèse d'un rôle de l'environnement dans la survenue d'une MB repose en grande partie sur la conviction qu'aucun facteur génétique de susceptibilité ne peut expliquer les importantes disparités géographiques observées dans la fréquence de la MB, et qu'un facteur étiologique pourrait se trouver dans les expositions spécifiques des populations ethniques les plus touchées par la maladie³⁴.

a) Agents infectieux

Les données scientifiques ont longtemps considéré des infections virales et/ou bactériennes comme facteurs étiologiques potentiels de la maladie de Behçet, en supposant que l'agent étiologique a été véhiculé par les marchands le long de la route de la soie³⁴ bien qu'aucune transmission horizontale n'ait été rapportée¹⁰⁶.

Malgré une faible reproductibilité et des résultats inconsistants²⁶, les chercheurs ont malgré tout proposé la contribution de certains virus et bactéries à l'expression de la maladie.

» Infections virales

En 1937, H. Behçet était convaincu de l'étiologie virale de la maladie qu'il venait de découvrir^{1,4}. Plus tard, des physiciens ont prétendu avoir isolé des particules virales dans les liquides biologiques de patients concernés par cette pathologie.¹⁰⁷

En mettant à part certains virus n'ayant pas fait preuve de leur association comme les virus de l'hépatite A, B et C, l'EBV, le CMV et le parvovirus B19, l'exclusion virus de l'herpès HSV-1 paraît difficile.^{108,109,110} Dans plusieurs séries, le taux d'Ac anti-HSV-1 et la présence de l'ADN de ce virus se sont avérés significativement plus élevés chez les patients en phase aigüe de la maladie, comparés aux sujets sains ou en rémission.¹¹¹⁻¹¹⁴ Dans une étude expérimentale, l'inoculation in vivo du HSV-1 a induit des symptômes similaires à ceux rencontrés au cours de la maladie de Behçet, chez 30% des 258 souris incluses.¹¹⁵

» Infections bactériennes

Les Ag streptococciques et leurs anticorps ont été mis en évidence dans la flore bactérienne bucco-dentaire et les prélèvements sérologiques des patients atteints de la maladie de Behçet.¹⁰⁹

Par ailleurs, plusieurs observations ont rapporté l'exacerbation de la maladie après des soins dentaires ou des tests d'hypersensibilité par injection intradermique d'extraits de streptocoques¹¹⁶, et un essai clinique randomisé prétend une réponse positive aux traitements antibiotiques à base de pénicilline.¹¹⁷

Chez les sujets malades, l'Ag KTH-1 de *Streptococcus sanguinis* peut activer les lymphocytes T et engendrer la production de cytokines pro-inflammatoires, mais un profil de sécrétion analogue est obtenu après une stimulation par des extraits d'*Escherichia coli*, de *Staphylococcus aureus*, de *Klebsiella pneumoniae* ou par des antigènes non-peptidiques communs à des bactéries d'origine diverse⁶⁶. Des cas d'association aux mycobactéries, au mycoplasme, à l'*Helicobacter pylori* et à *Borrelia burgdorferii* sont plus rares.¹¹⁸

Ces données suggèrent que les lymphocytes T des patients atteints de la maladie auraient une hyperréactivité aux antigènes bactériens plutôt qu'une susceptibilité à une espèce bactérienne en particulier⁶⁶, ou encore que cette réponse immunitaire est le résultat d'une réaction croisée avec d'autres molécules¹¹⁹.

b) Facteurs toxiques et autres facteurs environnementaux

Les données évaluant le rôle de facteurs environnementaux non infectieux dans la maladie de Behçet sont très parcellaires.

Certaines d'entre elles évoquent que le tabagisme serait probablement impliqué dans l'expression phénotypique de la maladie, mais l'interrogation quant à sa participation dans l'étiopathogénie de la maladie persiste.^{34,61,120}

Paradoxalement, il s'agirait d'un facteur protecteur selon une étude coréenne¹²¹.

Des études ont révélé chez les patients présentant une maladie de Behçet des concentrations élevées de cuivre, de manganèse et de zinc¹²² et un faible taux de sélénium, puissant antioxydant qui intervient dans la neutralisation des radicaux libres.^{123,124}

Pour supporter cette théorie toxique, une étude expérimentale a induit chez les porcs, après l'adjonction dans leur alimentation de certains composés chimiques comme le zinc, certains organophosphorés et organochlorés, l'apparition d'ulcères buccaux, génitaux et intestinaux avec des lésions cutanées.¹⁰⁶

Dans un autre contexte, deux études cas-témoins ont mis en évidence une association entre un déficit en vitamine D et le risque de maladie de Behçet,^{125,126} mais l'hypothèse d'une hypovitaminose D en tant que facteur étiologique semble difficile à concilier avec la distribution de la maladie de Behçet qui prévaut dans des régions à fort ensoleillement.³⁴

6-3. Anomalie de la réponse inflammatoire

a) Rôle des protéines du choc thermique

Les protéines du choc thermique (Heat Shock Proteins ou HSP) sont des antigènes potentiellement initiateurs de la MB ou de ses poussées inflammatoires.

La protéine HSP-60 (60 kDas) s'exprime au sein des mitochondries. Dans des conditions de stress comme une infection, une hypoxie, un traumatisme, une irradiation UV ou encore une intoxication, elle subit une redistribution tissulaire et se localise à la surface cellulaire, avec une préférence pour les cellules cutanées et de la rétine⁶⁶. Elle est surexprimée dans les lésions cutanées actives de la MB et par les leucocytes des patients.¹²⁷

HSP-65 (65 kDas) d'origine microbienne, notamment streptococcique, présente une homologie de séquence à 60 % avec HSP-60. 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 humaines¹²⁸ et stimuler l'immunité innée en agissant comme un signal danger. Une réponse inflammatoire rapide s'installe, avec la production d'IL-6, IL-12, IL-15 et de TNF α , l'expression de molécules d'adhésion comme la E selectine, VCAM et ICAM et une réponse immune de type Th1^{129,130}.

Des taux élevés d'anticorps anti- $\alpha\beta$ -cristalline, une petite HSP, ont été trouvés dans le sérum et le LCR des patients avec un neuro-Behçet¹³¹

b) Rôle de l'oxyde nitrique

L'oxyde nitrique (NO) est produit par l'oxyde nitrique synthétase endothéliale eNOS, exprimée à la surface des cellules endothéliales, en réponse à divers stimuli comme les infections, certaines cytokines, l'IFN γ ou les endotoxines.⁶⁶

Plusieurs études ont montré que la MB était associée à un polymorphisme du gène eNOS^{132,133} influençant la production de NO.

D'autres facteurs semblent intervenir dans la production accrue de NO, comme l'augmentation du taux sérique du VEGF¹³⁴, du TNF¹³⁵, de la leptine¹³⁶ et de l'homocystéine¹³⁷. Envers cette dernière, le NO aurait des propriétés inhibitrices qui seraient limitées par une diminution de son taux sérique, comme rapporté dans certaines études^{138,139}.

Paradoxalement, l'augmentation de ses concentrations dans le sérum¹⁴⁰, les érythrocytes¹⁴¹, le liquide synovial¹⁴² et l'humeur aqueuse¹⁴³ a également été observée chez les patients atteints de la maladie de Behçet et serait corrélée à son activité¹³⁶. Il induirait une vasodilatation défailante qui participerait à la prédisposition des patients aux thromboses artérielles¹⁴⁴. En intratissulaire, il activerait les PNN présents dans les lésions de la MB et inhiberait leur migration. C'est aussi un médiateur majeur de l'inflammation de l'uvéa¹⁴⁵.

c) Stress oxydatif et radicaux libres

Au cours de la MB et particulièrement en phase d'activité, un déséquilibre entre oxydants/antioxydants connu sous le nom de stress oxydatif, induit une production excessive d'anions superoxydes (O_2^-) et d'eau oxygénée (H_2O_2) à l'origine d'une décharge de radicaux libres, médiée par des PNN dysrégulés et hyperréactifs, capables de produire des dommages tissulaires¹⁴⁴.

L'activité des enzymes chargées de lutter contre ce stress comme la superoxyde dismutase, le glutathion peroxydase, la N-acétyl transférase et la catalase est diminuée. Cette diminution est corrélée à l'augmentation de l'activité de l'adénosine désaminase (ADA), marqueur d'activation des polynucléaires neutrophiles¹⁴⁶.

Par ailleurs, la concentration plasmatique d'antioxydants non enzymatiques comme les vit A, C, E et le β -carotène semble être plus faible chez les sujets présentant une MB^{147,148}.

6-4. Anomalie de la réponse immunitaire

a) Hyperréactivité des monocytes et des PNN

Les monocytes activés sécrètent des cytokines pro-inflammatoires capables d'attirer et d'activer les polynucléaires au sein des tissus comme l'IL-1, l'IL-6, l'IL-8 le $TNF\alpha$ et le GM-CSF^{149,150}.

En étudiant les marqueurs d'activation à la surface des polynucléaires, il a été démontré qu'il existe chez les patients atteints de maladie de Behçet un état de préactivation, vu la rapidité avec laquelle s'installent les lésions.

En effet, les neutrophiles des patients atteints de MB sont à l'origine de la réaction inflammatoire ; ils expriment des récepteurs d'activation, des protéines d'adhésion, des récepteurs de chimiokine (CXCR2), produisent des radicaux libres en excès et ont une activité phagocytaire accrue.¹⁵¹

Le rôle fondamental des polynucléaires neutrophiles au sein des lésions de la MB a poussé certains auteurs à traiter les patients par leukaphérèse pour les dépleter en neutrophiles et en monocytes.¹⁵²

b) Rôle des lymphocytes T

Au cours de la MB, les LT expriment des marqueurs d'activation comme CD29 et CD69 dans le sang périphérique et dans les tissus. Ils induisent la production par les lymphocytes CD4⁺ et CD8⁺ de cytokines pro-inflammatoires comme l'IL-2, l'IFN γ , l'IL-6, l'IL-8, l'IL-12 et le TNF dont les concentrations sériques se sont révélées élevées chez les malades de Behçet.^{66,136}

Au niveau des sites lésés, et les LT sont guidés par les chémokines exprimés par leurs homologues, comme la MCP-1, produite en grande quantité dans les lésions cutanéomuqueuses de la MB¹⁵³.

Dans le sang périphérique, l'augmentation du nombre des LTh-1 est corrélée à l'activité de la maladie et provoque une infiltration des tissus¹³⁰.

En intratissulaire (peau, tube digestif), les lymphocytes T activés persisteraient plus longtemps au sein des lésions par l'expression d'un polymorphisme génétique et seraient résistants à la mort cellulaire programmée Fas-dépendante¹⁵⁴.

D'autre part, l'activité cytotoxique des lymphocytes T et des lymphocytes NK est augmentée au cours de la MB, avec un pourcentage élevé dans le sang et l'humeur aqueuse.

Cette population cytotoxique paraît spécifique des uvéites de la MB car elle n'est pas retrouvée chez des patients avec une uvéite d'autre origine¹⁵⁵⁻¹⁵⁷.

Une hypothèse séduisante établie par une étude japonaise mérite d'être confirmée sur de plus grandes séries de patients. Elle considère que la cible des LT cytotoxiques pourrait être un peptide MIC, présenté au sein d'une molécule HLA B51 par une CPA¹⁵⁸. La réponse cytotoxique contre l'antigène formé par le MIC et le HLA-B51 serait à l'origine des lésions et de la pérennisation de l'inflammation⁶⁶.

Enfin, la sous-population lymphocytaire T $\gamma\delta$ subit une activation au contact des antigènes bactériens et des lipides présentés par les molécules MICA¹⁵⁹.

c) Rôle des cellules endothéliales

Une activation dysrégulée des cellules endothéliales, bouleversant l'intégrité de la paroi et de la lumière vasculaire, est clairement établie chez des patients présentant une maladie de Behçet^{160,161}.

Des anticorps anti-cellules endothéliales sont communément présents au cours du Behçet avec ou sans atteinte vasculaire. Ils induisent une surexpression ICAM-1 et une activation des cellules endothéliales^{36,147}.

D'autre part, certains peptides natriurétiques, dont la fonction est d'assurer l'homéostasie vasculaire, ont une faible concentration sérique chez les patients atteints de la maladie de Behçet ; celle du CNP serait attribuée à la dysfonction endothéliale¹³⁶.

d) Antigène S rétinien^{36,66,112}

Parmi les auto-Ag potentiellement impliqués dans la maladie de Behçet, l'Ag S rétinien semble être en cause pour les manifestations ophtalmologiques.

Chez les patients présentant une uvéite, notamment celle de la maladie de Behçet, une hyperréactivité des lymphocytes T envers l'Ag S rétinien a été démontré.

Cette immunisation s'explique par une réactivité croisée envers cet Ag et certains peptides HLA séquentiellement homologues, particulièrement pour les types HLA B51 et B27.

e) Immunité humorale

Chez les patients atteints de la maladie de Behçet, les lymphocytes B expriment plusieurs marqueurs d'activation, alors que leurs taux sériques respectent les valeurs usuelles¹⁶². Cette contradiction pourrait s'expliquer par une redirection abondante des cellules B vers les tissus affectés¹⁶³. D'autre part, des complexes immuns circulants de type Ag-Ac ont été détectés chez des patients malades.

Les anticorps anti-cellules endothéliales sont associés à l'existence d'une atteinte ophtalmologique active ou de lésions de thrombose vasculaire aiguë. Ils favoriseraient la réponse inflammatoire en augmentant l'expression des molécules d'adhésion à la surface de

l'endothélium vasculaire⁶⁶. Dans la maladie de Behçet, leur cible antigénique est une protéine qui intervient dans la fibrinolyse : l' α -enolase. Des auteurs rapportent également la présence d'anticorps anti- α -enolase dans la maladie.¹⁶⁴

Chez un quart des sujets présentant une uvéite postérieure dans le cadre d'un Behçet, des anticorps anti-alpha-tropomyosine ont été détectés.¹⁶⁵

Enfin, plusieurs cas de Behçet néonatal transitoire ont été observés chez les enfants issus d'une grossesse menée dans le cadre d'un Behçet maternel, suggérant le passage d'anticorps maternels behçetogènes chez le fœtus et supportant l'implication de facteurs humoraux.¹⁶⁶⁻¹⁶⁸

6-5. Concept physiopathologique actuel de la maladie de Behçet

Malgré le mystère qui plane sur l'étiopathogénie de la maladie, plusieurs études s'accordent à impliquer des facteurs génétiques, infectieux et environnementaux, des mécanismes immunologiques, des anomalies des cellules endothéliales et de certains facteurs de coagulation.¹⁰⁶

Les mécanismes physiopathologiques, mal élucidés, seraient en faveur d'une réponse inflammatoire inadaptée et un dysfonctionnement du système immunitaire déclenchés par un agent infectieux ou environnemental survenant sur un terrain génétiquement prédisposé.⁶⁶

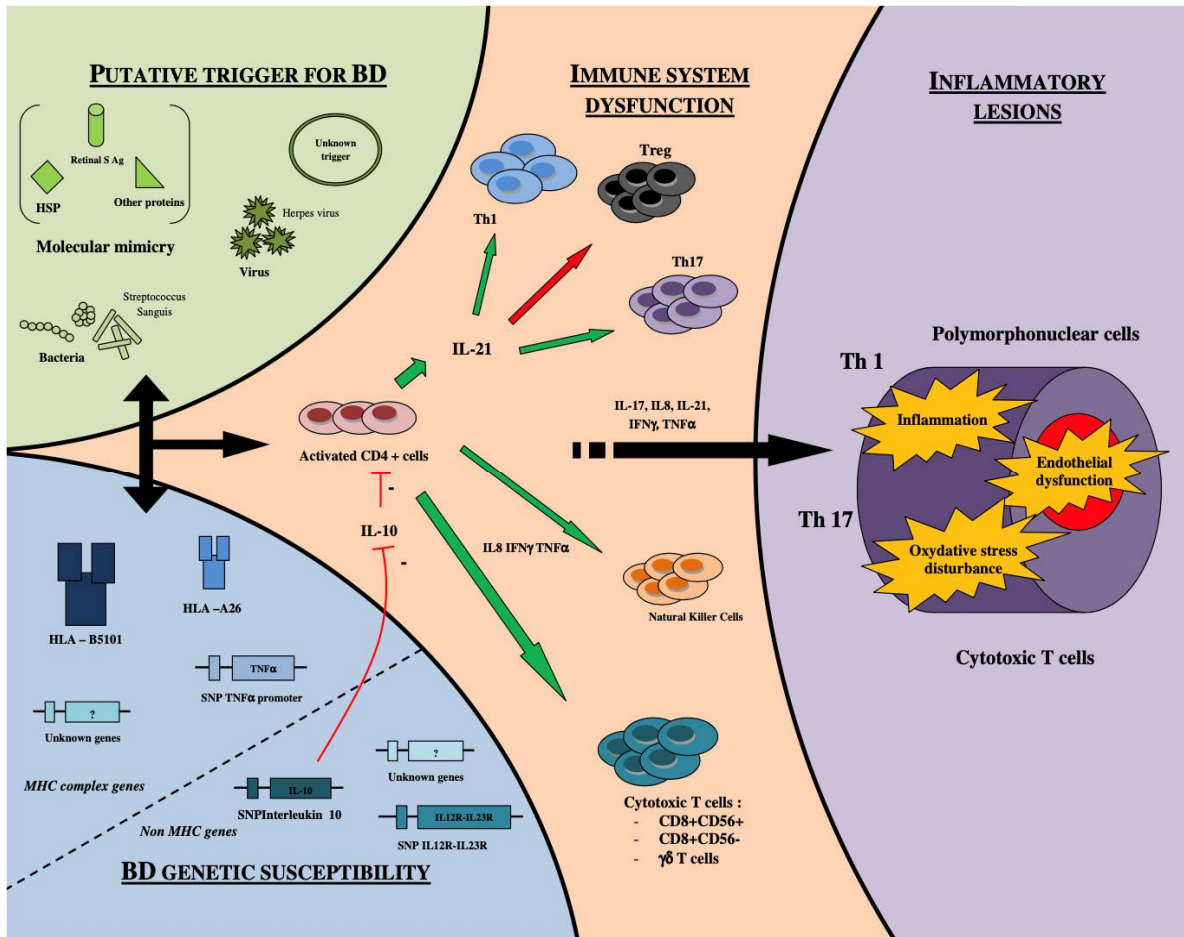


Figure 7 : Concept physiopathologique actuel de la maladie de Behçet¹⁶⁰

II. Étude clinique

1. Manifestations d'ordre général

Il est difficile de rattacher des symptômes généraux à la maladie de Behçet lorsque des manifestations caractéristiques manquent au tableau clinique.

La présence d'une fièvre dans le cadre de la maladie de Behçet semble associée à une atteinte vasculaire et/ou neurologique, mais elle est souvent prolongée et inexpliquée avant d'aboutir au diagnostic.^{169,170}

Une fatigue chronique et des céphalées sont également observées chez des patients en phase active de la maladie ; un amaigrissement pourrait être en rapport avec une atteinte buccale ou un syndrome dépressif.^{171,172}

2. Manifestations cutanéomuqueuses

Les manifestations cutanéomuqueuses représentent les signes cardinaux de la maladie de Behçet dans différents pays.^{15,26,173-181} S'ils ne font pas partie du tableau clinique initial, ils surviendront forcément dans un second temps au cours de l'évolution et permettront de confirmer le diagnostic¹⁷⁹.

2-1. Aphthose buccale

C'est le symptôme le plus fréquent voire constant, exigé dans les critères internationaux de diagnostic. Retrouvé dans 92 à 100% des cas¹⁸⁰, il inaugure souvent le tableau clinique et peut précéder le reste des symptômes de plusieurs années.^{179,181}

L'aphte buccale est une ulcération bien définie, arrondie ou ovalaire à fond nécrotique tapissé d'un enduit beurre frais de couleur blanc jaunâtre et entouré d'un halo érythémateux.¹⁸⁰

Chaque poussée aphteuse se manifeste par des lésions douloureuses variables en nombre, en taille et en profondeur.¹⁵ Le plus souvent (75%), elles définissent une forme mineure dont les lésions ne dépassent pas 10 mm et guérissent en 1-2 semaines sans laisser de trace ; les formes majeure et herpétiforme sont moins fréquentes, guérissent moins vite et peuvent parfois générer des cicatrices ; des formes mixtes sont possibles.¹⁷⁶

Ces lésions peuvent siéger sur toute la muqueuse buccale : lèvres, face interne des joues, langue, gencives, palais, amygdales et pharynx ¹⁵. Elles peuvent être décompensées par certains aliments, des produits chimiques (dentifrices), un traumatisme local, un stress ou un changement hormonal, et sont à l'origine d'une douleur handicapante gênant l'alimentation, la parole et le maintien d'une hygiène bucco-dentaire ^{46,173}.

Cliniquement, on ne peut les différencier de l'aphtose buccale banale, tant sur le plan morphologique qu'évolutif, mais leur nombre, leur répétition, et l'invalidité qu'ils entraînent doivent inquiéter et initier une surveillance périodique ¹⁸².

2-2. Aphtose génitale

Les aphtes génitaux représentent la deuxième manifestation clinique la plus fréquente de la maladie de Behçet ¹⁸⁰, observés chez 60 à 99% patients. ^{48,176,180,183-188}

Leur association à une aphtose buccale est très caractéristique.

Comparées aux aphtes buccaux, les lésions génitales ont des bords moins réguliers et sont généralement plus larges et plus profondes. Elles récidivent moins souvent et guérissent plus lentement avec une cicatrice dépigmentée indélébile dans deux tiers des cas, permettant un diagnostic rétrospectif. ^{173,189}

Chez l'homme, ils siègent au niveau du scrotum dans 90% des cas, suivi du corps pénien et sont peu fréquents sur le gland et l'orifice urétral ^{15,179}.

Chez la femme, les aphtes génitaux se localisent préférentiellement sur la vulve et sont rarement observés sur les muqueuses vaginale, cervicale et urétrale. ^{6,15,173,179,180}

L'aphtose génitale est souvent très douloureuse ; elle complique l'activité physique et engendre une anxiété mictionnelle et une dyspareunie chez les deux sexes. ¹⁸⁰

2-3. Lésions cutanées

Les **papulo-pustules** renvoient aux lésions acnéiformes et de pseudofolliculite observées au cours de la maladie, initiées par une papule en dôme à base érythémato-oedémateuse qui se transforme en pustule stérile, non centrée par un poil, au bout de 24 à 48h^{179,180}. Elle désigne une lésion de folliculite lorsqu'elle se développe autour d'un follicule pileux.¹⁸⁰ C'est la manifestation cutanée la plus fréquente malgré une grande variabilité, retrouvée dans 28 à 96% des cas^{119,179}.

L'**érythème noueux** s'observe chez 15 à 78% des patients atteints de la maladie¹⁵, avec une prédilection pour le sexe féminin^{39,176,190,191}.

Cliniquement, en dehors d'un érythème et d'un œdème lésionnels plus marqués, il ne diffère pas de l'érythème noueux conventionnel^{15,179,180}. D'un point de vue histologique, l'érythème noueux de la maladie de Behçet présente des lésions de vascularite inconstantes qu'on ne retrouve pas dans l'érythème noueux classique^{173,179}. Les vascularites nodulaires restent malgré tout un diagnostic différentiel à considérer¹⁷⁹.

Les **ulcérations cutanées extra-génitales** ressemblent aux ulcères aphteux de la muqueuse buccale¹⁹², elles s'observent près des parties génitales à la face interne des cuisses et en périanal, ou plus loin au niveau du tronc et de la poitrine, des aisselles, du cou et des espaces interdigitaux des pieds.

Malgré une fréquence de 3%^{119,193}, elles représentent la lésion cutanée la plus caractéristique et la plus spécifique de cette pathologie.^{173,194}

Une atrophie cicatricielle témoigne de leur guérison mais les rechutes sont habituelles.^{173,179}

La **thrombophlébite superficielle** prédomine l'atteinte veineuse au cours de la maladie de Behçet et concerne particulièrement les sujets de sexe masculin^{28195,196}. Elle apparaît sous forme de nodules érythémateux sous-cutanés à caractère migrateur suivant une induration linéaire sous-cutanée palpable^{173,179}. Sa présence peut témoigner d'une atteinte vasculaire profonde qu'il faudra activement rechercher¹⁷³.

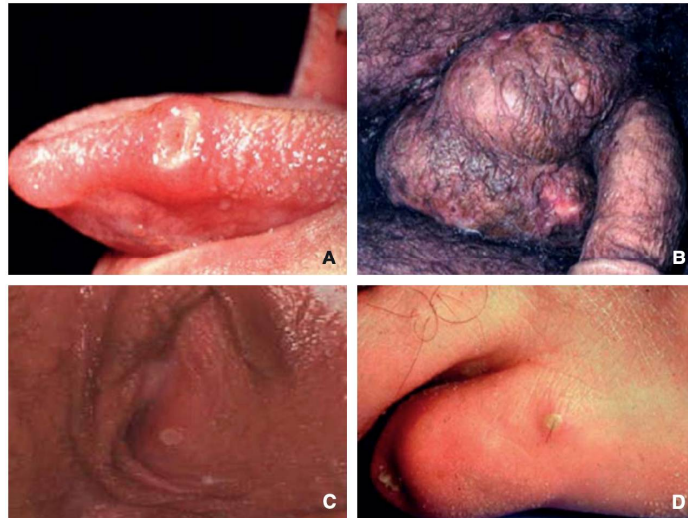


Figure 8 : Manifestations cutanéomuqueuses de la maladie de Behçet
 A-Aphthose buccale B-Aphthose génitale (Homme) C-Aphthose génitale (Femme) D-Pseudofolliculite ¹⁸²

2-4. Phénomène pathergique

Il s'agit d'une hyperréactivité non spécifique vis-à-vis des agressions de l'épithélium telle une piqûre d'aiguille¹⁹⁷. Elle est explorée par le test pathergique auquel une réponse positive participe au diagnostic de la maladie de Behçet selon l'ISG ²⁵.

Plusieurs sites tissulaires sont susceptibles d'induire une telle réaction.¹⁹⁷ Au niveau cutané, elle se définit par l'apparition d'une papule indurée érythémateuse évoluant vers une pustule stérile au niveau du site de piqûre dans les 24-48h.

Bien que le mécanisme pathogénique soit mal déterminé, il impliquerait un relargage de cytokines pro-inflammatoires et un recrutement de cellules immunitaires à l'origine d'une infiltration périvasculaire par des lymphocytes T, des monocytes et des PNN^{180,198}.

Cette réaction semble être fluctuante, au même titre que les autres manifestations de la maladie de Behçet ¹⁹⁴; sa sensibilité peut être diminuée par l'utilisation de matériel jetable et la désinfection cutanée.

D'autres désordres pathologiques, comme les dermatoses neutrophiliques, l'aphtose récurrente bénigne, les MICI et les spondylarthropathies, peuvent induire une réaction toute aussi positive.¹⁸⁰



Figure 9 : Pathergy-test + (Formation de papules/pustules non spécifiques observées 48h après une piqûre d'aiguille au sérum salé)¹⁸⁹

2-5. Autres manifestations cutanéomuqueuses

Parmi les manifestations muqueuses exceptionnelles de la maladie de Behçet, des **purpuras muqueux**¹⁵, des cas d'**aphtose conjonctivale**¹⁹⁹⁻²⁰¹ et des **ulcérations laryngées**²⁰² et de la **muqueuse nasale**^{203,204} font partie de la littérature.

Des lésions cutanées apparentées au **syndrome de Sweet** ont été décrites dans le cadre d'une maladie de Behçet²⁰⁵⁻²⁰⁷.

Les lésions de **cellulite** sont rares et sont souvent confondues avec un syndrome de Sweet ou attribuées à une cause infectieuse^{15,208}.

Le **pyoderma gangrenosum**, dans ses formes ulcéreuse, bulleuse et végétative, s'affilie également aux dermatoses neutrophiliques associées à la maladie de Behçet²⁰⁹⁻²¹¹.

La **panniculite suppurative** représente une forme spéciale d'atteinte sous-cutanée au cours du Behçet; elle se caractérise par une fièvre et des nouures hypodermiques récidivantes qui finissent par se liquéfier et drainer à travers la fistule cutanée néoformée un liquide stérile.

D'autres lésions cutanées peuvent survenir dans le cadre de la maladie, mais il n'est actuellement pas établi si ces manifestations font réellement partie du tableau clinique de la maladie ou s'il s'agit de simples coïncidences. Ainsi, seule la présence de lésions de vascularite leucocytoclasique à l'examen histologique permet de les intégrer dans le cadre des manifestations dermatologiques de la maladie de Behçet.¹⁷⁹

Parmi elles, des **purpuras**^{212,213}, des **bulles hémorragiques**²¹⁴, un **érythème induré**¹⁵, un **érythème polymorphe**²¹⁵, une **périartérite noueuse**^{216,217}, des lésions de **vascularite nécrosante**^{218,219}, des **engelures**²²⁰, des **infarcissements sous-unguéaux**¹⁷⁹ et un **phénomène de Raynaud**²²¹ ont fait l'objet de comptes-rendus médicaux.

3. Manifestations ophtalmologiques

L'atteinte oculaire fait partir de la triade symptomatique historique de la maladie de Behçet¹. Elle s'observe chez la moitié des patients.^{26,108,222}

L'uvéite peut inaugurer la symptomatologie dans 20% des cas ou survenir deux à trois ans après le début de la maladie, succédant à une aphtose buccale.¹⁸² Les premières poussées inflammatoires sont généralement unilatérales et antérieures. Les rechutes vont plutôt intéresser le segment postérieur ou constituer une panuvéite avec une tendance à la bilatéralisation en 1 mois à 2 ans.²²³

Après 10 ans d'évolution, 40% des patients présentant un oculo-Behçet deviennent aveugles ; les sujets jeunes de sexe masculin seraient prédisposés à un mauvais pronostic oculaire.²²⁴

3-1. Uvéites^{222,223}

o Uvéite antérieure

Elle s'installe sur un mode aigu brutal et peut régresser spontanément en 2 à 3 semaines. Très caractéristique, elle se manifeste par une BAV, une rougeur oculaire péri-kératique, un larmoiement, une photophobie et une douleur périorbitaire d'intensité variable. L'uvéite est toujours non granulomateuse, associant un Tyndall de chambre antérieure et des synéchies irido-cristalliniennes.

Dans 13% des cas, elle aboutit à la formation d'un hypopion qui, même réduit à une fine lamelle, témoigne de la sévérité de l'inflammation oculaire.



Figure 10 : Uvéite antérieure à hypopion chez un patient atteint de la MB²²²

o **Uvéite postérieure**

Elle se présente sous forme de foyers de rétinites blanc jaunâtre de localisation variable, pouvant entraîner une BAV s'ils siègent sur la région maculaire.

Les lésions de vascularite rétinienne à type de périphlébites ou de périartérites nécessitent souvent une angiographie rétinienne à la fluorescéine. Au FO, les territoires d'ischémie prennent l'aspect de manchons cotonneux blanchâtres périvasculaires parfois associés à des hémorragies.

Une hyalite s'associe souvent à l'atteinte du segment postérieur par diffusion de l'inflammation dont témoigne la présence d'un Tyndall vitréen. Sa résolution progressive laisse apparaître des précipités perlés blanchâtres à la périphérie inférieure de la rétine.



Figure 11 : Photographie du FO montrant une uvéite postérieure compliquée de vascularite rétinienne avec des foyers hémorragiques et l'occlusion d'une branche veineuse au cours de la MB²²³

3-2. Atteinte des annexes

En dehors des ulcères conjonctivaux décrits précédemment, kérato-conjonctivite, épisclérite, sclérite, névrite optique, inflammation orbitaire et paralysies oculo-motrices peuvent survenir dans le cadre d'un oculo-Behçet.²²³

3-3. Complications oculaires^{222,223}

Leur survenue témoigne souvent d'un retard diagnostique ou thérapeutique.

Un œdème maculaire s'observe dans 20 à 75% des vascularites rétiniennes.

Des foyers de néo-vascularisation peuvent apparaître dans les suites d'une vascularite occlusive et peuvent provoquer à leur tour un décollement de rétine par traction, avec ou sans hémorragie vitréenne.

Au cours de l'évolution peuvent survenir une hypertension oculaire et une cataracte. Ces complications peuvent également compliquer une corticothérapie à visée curative.

La présence d'un œdème papillaire peut se compliquer d'atrophie optique. Elle provient soit d'une inflammation ou d'une ischémie dans le cadre d'un oculo-Behçet, soit d'une HTIC dans le cadre d'un neuro-Behçet,

L'occlusion de la veine centrale de la rétine est peu commune ; celle de l'artère homologue est exceptionnelle.

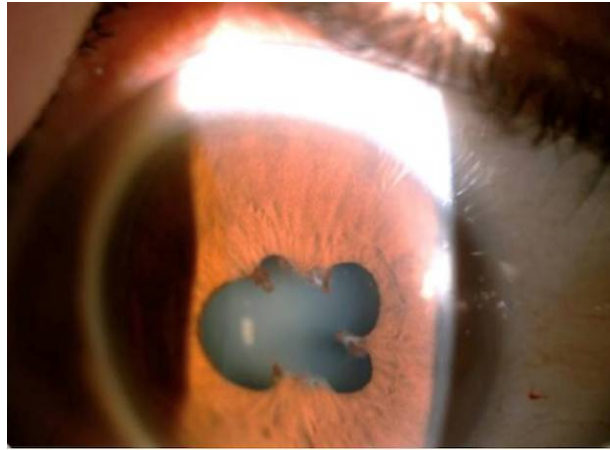


Figure 12 : Synéchies irido-cristalliniennes compliquées d'HTO au cours de la MB²²³

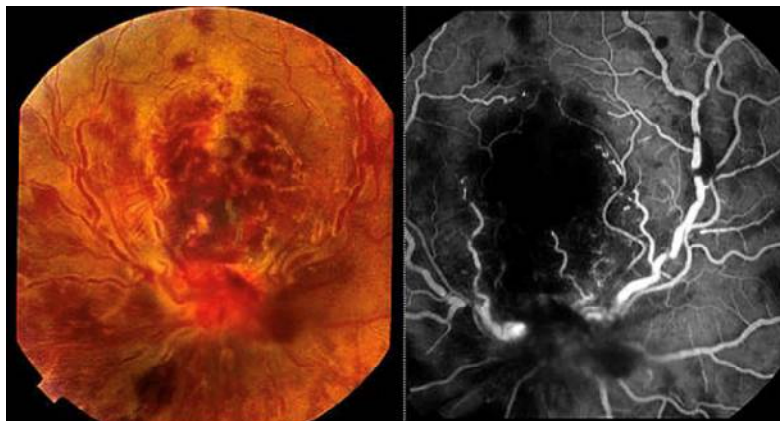


Figure 13 : Rétinographie et angiographie rétinienne montrant l'occlusion de la veine centrale de la rétine au cours de la MB¹⁶¹

4. Manifestations rhumatologiques

L'expression symptomatique du système musculo-squelettique dans la MB s'observe chez 40 à 70% des patients et inaugure le tableau clinique une fois sur six.^{181,225,226}

On observe une prédilection pour les articulations périphériques.²²⁷ L'atteinte du squelette axial est plus rare et pose des problèmes nosologiques avec les spondylarthropathies.²²⁸

Des manifestations musculaires sont possibles.

4-1. Arthralgies et arthrite périphérique

Il s'agit des manifestations rhumatologiques les plus fréquentes de la maladie de Behçet. Généralement, elles réalisent une atteinte inflammatoire mono ou oligo-articulaire asymétrique non érosive et non déformante, siégeant au niveau des grosses articulations des membres, en particulier les genoux et les chevilles, les poignets et les coudes.²²⁵ Plus rarement, une polyarthrite symétrique et des formes érosives et déformantes peuvent toucher les petites articulations périphériques.

Des arthralgies isolées de type inflammatoire résument souvent la symptomatologie.

Elles évoluent selon un mode aigu dans 70% avec une résolution spontanée au bout de quelques semaines. Les formes chroniques sont rares et concernent particulièrement les sujets de sexe féminin.^{21,225-227}

L'enthésopathie figure également parmi les manifestations articulaires de la maladie de Behçet et serait plus fréquente chez les patients associant arthrite et lésions acnéiformes.^{225,229}

4-2. Atteinte axiale

Elle se présente souvent sous forme de rachialgies inflammatoires, prédominant en région lombaire.²³⁰

Si l'atteinte des épaules et des hanches est peu commune, une fréquence controversée de sacro-iliite et une association inconstante à une SPA suscite un débat constant quant à la possibilité d'affilier la MB au cadre nosologique des spondylarthropathies.^{225,226}

L'atteinte manubrio-sternale est une manifestation insolite de la maladie.²³¹

4-3. Autres manifestations ostéo-articulaires^{226,227,232}

Au cours de la maladie de Behçet, la survenue d'une ostéonécrose aseptique peut être rattachée aux lésions de vascularite ou aux effets secondaires de la corticothérapie.

Des kystes poplités ont été décrits chez certains patient présentant une gonarthrite, avec ou sans épanchement articulaire. Leur rupture peut revêtir une symptomatologie évoquant une thrombophlébite.

4-4. Atteinte musculaire

Myalgie et fibromyalgie peuvent s'associer à la maladie de Behçet, ciblant les muscles proximaux au niveau des bras et des cuisses.

Des cas de myosite vraie sont possibles.

5. Manifestations neuropsychiatriques

Durant les deux dernières décennies, l'implication du système nerveux dans la MB a été rapporté par un nombre croissant d'articles scientifiques, décrivant les différents aspects du neuro-Behçet. Sa fréquence varie entre 5 et 15% des cas et le sex-ratio varie entre 2 et 8 en faveur du sexe masculin.²³³ Les manifestations neurologiques du Behçet surviennent généralement 4 à 5 ans après le début de la maladie. Elles peuvent être concomitantes des premières poussées dans 7,5% des cas ou précéder les autres manifestations dans 3% des cas.²³⁴

Certains auteurs préfèrent séparer les lésions neurologiques primaires du neuro-Behçet des complications neurologiques secondaires à une atteinte extra-neurologique de la maladie.²³⁵⁻²³⁷ Chez 6% des patients, on définit un neuro-Behçet probable lorsque symptômes neurologiques et les symptômes extra-neurologiques évoquent une maladie de Behçet sans pour autant respecter les critères diagnostiques internationaux.

Schématiquement, on peut décomposer le neuro-Behçet en deux grandes catégories : une atteinte parenchymateuse ou inflammatoire et une atteinte extra-parenchymateuse ou vasculaire dont la coexistence est exceptionnelle, évoquant des mécanismes pathogéniques différents ; les manifestations psychiques et cognitives sont également observées.²³⁷

5-1. Atteinte parenchymateuse

Souvent sévère et de mauvais pronostic, elle résume 70 à 80% des cas de neuro-Behçet, cible le tronc cérébral et le diencéphale mais peut intéresser l'ensemble du parenchyme.²³⁷

D'un point de vue histologique, les études rapportent des lésions de méningoencéphalite avec infiltrat lymphoplasmocytaire périvasculaire, une vascularite cérébrale faite de microthrombi avec nécrose ischémique parfois associée à de petits foyers hémorragiques, des foyers de gliose ou de démyélinisation. Au stade aigu, les lésions peuvent être œdémateuses, pseudotumorales.²³⁴

En fonction du siège lésionnel, plusieurs syndromes peuvent révéler un neuro-Behçet, évoluant souvent selon un mode aigu ou subaigu avec exacerbation des autres manifestations, parfois dans un contexte de fièvre. Une atteinte infraclinique est possible.^{234,237}

Un syndrome méningé aigu sans atteinte encéphalique révèle rarement un neuro-Behçet. En effet, un tableau de méningo-encéphalite rend compte de 75% des atteintes²³³ ; une céphalée d'allure migraineuse prédomine alors la symptomatologie clinique et associe à des degrés variables une dysarthrie, une ataxie ou une hémiparésie²³⁶ ; des crises épileptiques sont retrouvées chez moins de 5% des patients.²³³

Une neuropathie optique, une ophtalmoplégie internucléaire, un syndrome parkinsonien et des mouvements anormaux (chorée, hémichorée, hémiballisme, hémidystonie) peuvent également faire partie du tableau.

Une atteinte des nerfs V et VII a été rapportée ; celle du VIII reste difficile à dissocier d'une atteinte labyrinthique plus complexe.

Des troubles du comportement sont fréquents, retrouvés dans plus de la moitié des cas, parfois associés à une démence.²³⁴

Isolément, la myélite transverse est rare ; elle fait souvent partie d'une atteinte neurologique diffuse. On rencontre alors un niveau sensitif, des troubles neuropathiques, des troubles sphinctériens et un déficit moteur des membres.²³³

Dans la littérature, trois cas d'atteinte hypothalamo-hypophysaire décrivent l'implication de la maladie de Behçet dans le diabète insipide central^{238,239} et l'acromégalie²⁴⁰.

5-2. Atteinte extra-parenchymateuse

Elle réfère particulièrement aux lésions artério-veineuses des vaisseaux à destinée encéphalique. On parle alors d'angio-neuro-Behçet.

La thrombophlébite cérébrale constitue la deuxième manifestation neurologique la plus fréquente après la méningo-encéphalite. Une fois sur deux, elle se manifeste par un syndrome d'HTIC fait de céphalées et de cervicalgies avec œdème papillaire et paralysie oculomotrice, parfois associé à un déficit focal ; il conduit rarement à des crises épileptiques ou à des troubles de la vigilance, laissant supposer une installation progressive de la thrombose.^{234,237}

L'atteinte des artères à destinée cérébrale est exceptionnelle. Certains auteurs suggèrent même qu'il pourrait s'agir d'une coïncidence²³³. Les anévrysmes peuvent être asymptomatiques ou responsables d'AVC. Quelques observations de sténose, de dissection et de thrombose artérielle ont également été rapportées.²³⁴

5-3. Atteinte du système nerveux périphérique

Elle est exceptionnelle avec une fréquence de 2 à 6% des cas de neuro-Behçet et se résume à quelques cas de mononévrite multiple, de polynévrite et de polyradiculonévrite.²³⁴

La neuropathie périphérique de la maladie de Behçet est généralement de type axonal et prédomine aux extrémités inférieures des membres. Elle touche en toute impartialité les nerfs moteurs et sensitifs et peut être asymptomatique.²⁴¹

5-4. Atteinte psychiatrique et cognitive

Aussi connue sous le nom de « *neuro-psycho-Behçet's syndrome* », l'atteinte psychiatrique de la maladie de Behçet survient chez 50% des malades présentant une atteinte neurologique²⁴². Elle se manifeste le plus souvent par un trouble anxieux ou une dépression²³⁷. Certains patients développent des anomalies comportementales et une personnalité changeante en rapport avec une euphorie, des troubles de l'idéation, une désinhibition, une anosognosie, un déclin psychomoteur, une attitude paranoïde, des idées obsessionnelles ou un trouble bipolaire²⁴³ ; des troubles phobiques sont également décrits²⁴⁴.

Sur le plan cognitif, des troubles mnésiques, un déficit de l'attention et une altération des fonctions exécutives²⁴⁵ représentent les manifestations les plus évoquées.

5-5. Complications neurologiques secondaires

Les manifestations neurologiques indirectement liées à la maladie de Behçet peuvent émaner soit d'une atteinte systémique, comme une embolie cérébrale d'origine cardiaque ou une HTIC secondaire à une thrombose de la VCS, soit de l'effet secondaire d'un traitement instauré, comme la neurotoxicité centrale de la cyclosporine ou la neuropathie périphérique causée par la thalidomide ou la colchicine.²³⁷

6. Manifestations vasculaires : angio-Behçet ²⁴⁶

La maladie de Behçet est unique parmi les vascularites du fait qu'elle soit capable d'intéresser tous les vaisseaux quels que soient leur nature et leur calibre. L'atteinte des gros vaisseaux définit l'angio-Behçet ou le vasculo-Behçet.

Les lésions vasculaires se rencontrent chez plus de 40% des patients et avec une nette prédominance masculine. L'atteinte veineuse est plus fréquente que l'atteinte artérielle (respectivement 75% et 25%) avec la thrombose veineuse des membres inférieurs comme manifestation prépondérante. Les thromboses caves, les AAP, le syndrome de Budd-Chiari, les anévrysmes artériels périphériques, les thrombophlébites cérébrales et les anévrysmes aortiques sont d'autres manifestations communément reconnues dans l'angio-Behçet. L'atteinte artérielle se manifeste plus fréquemment sous forme d'anévrysmes et de pseudoanévrysmes mais des lésions occlusives sont tout aussi possibles.

L'atteinte vasculaire s'associe souvent à des signes généraux (fièvre, fatigue, amaigrissement, etc.) et se développe généralement au cours d'une phase active de la maladie. Elle est responsable d'une forte morbi-mortalité.

Elle sera davantage détaillée dans le chapitre « Particularités de l'atteinte vasculaire de la maladie de Behçet : angio-Behçet »

7. Manifestations digestives

Leur fréquence varie considérablement d'un pays à l'autre, allant de 2 à 60% des cas de Behçet ; les séries japonaises rapportent les taux les plus élevés.²⁴⁷ Apparaissant généralement 4 à 6 ans après l'aphtose buccale²⁴⁸, les symptômes digestifs incluent douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhée et hémorragies digestives.²⁴⁷

Malgré une localisation préférentielle au niveau de la région iléo-caecale, la maladie de Behçet peut toucher tous les segments et organes digestifs.

D'un point de vue anatomo-pathologique, l'infiltration neutrophilique pariétale aboutit à une inflammation non granulomateuse avec formation d'ulcères, tandis que l'atteinte vasculaire peut être responsable d'ischémie et d'infarctissements.

L'atteinte digestive au cours de la maladie de Behçet s'associe à une morbi-mortalité significative. En effet, l'abcédation, la fistulisation et la survenue d'une sténose ou d'une perforation au niveau des sites ulcéreux peut grever le pronostic.²⁴⁷ Une atteinte de la motricité digestive a également été rapportée, évoquant un défaut de relaxation du SIO²⁴⁹ et une gastroparésie.²⁵⁰

Avec de très rares cas de pancréatite aiguë, l'atteinte pancréatique dans la MB reste exceptionnelle,²⁵¹⁻²⁵⁴ tout comme les observations peu communes d'hépatite chronique²⁵⁵, de cholangite sclérosante²⁵⁶ et d'abcès hépatique²⁵⁷ établies dans ce cadre. L'atteinte hépatique est majoritairement attribuée à un syndrome de Budd-Chiari en rapport avec une thrombose des veines sus-hépatiques, de la VCI, de la veine porte, ou des veines intrahépatiques.²⁴⁷

Une lésion des artères viscérales peut se manifester par une fièvre, une douleur abdominale ou une masse pulsatile. Des localisations de la maladie de Behçet au niveau de l'aorte abdominale^{258,259}, du tronc cœliaque²⁶⁰ des artères mésentériques²⁶¹⁻²⁶³ et des artères hépatique²⁶⁴, splénique²⁶⁵ et iléocolique²⁶⁶ font partie de la littérature.

8. Manifestations pleuropulmonaires

L'atteinte pleuropulmonaire au cours de la MB relève majoritairement d'une angéite à déterminisme vasculaire.^{267,268} Elle fait partie des atteintes systémiques les plus graves alors qu'elle touche moins de 10% des patients. La prédominance masculine est nette²⁶⁹. Les signes cliniques se rencontrent souvent dans un contexte de fièvre et d'asthénie et incluent une hémoptysie, une dyspnée, une toux et une douleur thoracique.²⁷⁰ Ils révèlent des AAP, des thromboses artérielles ou veineuses, des infarctus pulmonaires, une PNP ou une pleurésie.²⁷¹

8-1. Atteinte vasculaire pulmonaire

La MB représente la principale étiologie des AAP²⁷². L'érosion et la rupture anévrysmale s'expriment par une hémoptysie dans la quasi-totalité des cas ; Lorsqu'elle est massive et foudroyante, elle emporte le malade une fois sur deux.²⁷⁰

L'occlusion artérielle pulmonaire serait plus souvent le résultat d'une thrombose in situ que d'une embolie.^{270,272} Elle se manifeste généralement par une dyspnée d'effort ou une hémoptysie et peut évoluer vers un anévrysme ou, paradoxalement, entraîner sa guérison lorsque l'obstruction du sac anévrysmal est complète.²⁷⁰

8-2. Atteinte parenchymateuse

L'atteinte vasculaire pulmonaire peut engendrer des infarctus, des hémorragies et des atélectasies pulmonaires. Les lésions parenchymateuses incluent des pneumonies organisées cryptogéniques, une pneumonie à éosinophile, une pneumonie récurrente, une inflammation bronchique, une fibrose et un emphysème pulmonaires.²⁷² Des ulcérations et des sténoses trachéo-bronchiques ont été observées. Les protéinoses alvéolaires sont exceptionnelles.²⁷⁰

8-3. Atteinte pleurale

La découverte d'une pleurésie au cours de la MB est peu commune. Elle est généralement secondaire aux lésions d'infarctus, à une thrombose cave supérieure ou à une pneumonie. Certains cas ont été rattachés à une vascularite pleurale primitive, pouvant également être responsable de la formation de nodules pleuraux.^{269,272}

Dans le cadre d'un syndrome cave supérieur, une bilatéralité et une composition chyleuse ont été rapportées.^{273,274}

9. Manifestations cardiaques

Dans la MB, l'atteinte cardiaque est aussi rare que l'atteinte pulmonaire. Sa fréquence varie de 1 à 6% dans les séries cliniques²⁷⁵ et atteint 16,5% dans une série autopsique japonaise²⁷⁶. Malgré une occurrence sporadique, l'atteinte cardiaque peut être dévastatrice avec un taux de mortalité avoisinant les 20%.²⁷⁷

Les lésions cardiaques peuvent s'associer et toucher les trois tuniques du cœur. Elles sont plus fréquentes chez les jeunes patients hommes présentant une atteinte vasculaire.⁹

Les péricardites représentent la manifestation cardiaque la plus observée au cours de la maladie de Behçet et ont la particularité de récidiver. Un épanchement péricardique asymptomatique ou un tableau de péricardite aiguë, de tamponnade hémopéricardique, de péricardite constrictive ou de péricardite récidivante peuvent révéler cette atteinte.^{182,278}

L'atteinte myocardique peut être liée soit à une atteinte coronarienne, soit à une atteinte inflammatoire du myocarde. L'atteinte coronarienne est rarement inaugurale. Elle peut se manifester par un infarctus du myocarde ou un angor, survenant chez des sujets jeunes masculins sans facteur de risque cardiovasculaire hormis un tabagisme ; l'installation silencieuse d'une ischémie myocardique et la survenue d'une mort subite sont possibles. La coronarographie peut retrouver – avec ou sans thrombose associée – une sténose, une occlusion ou un anévrisme coronarien. Elle peut être normale suggérant une atteinte plus distale ou un spasme coronarien.^{9,11} La myocardite d'origine inflammatoire est très rare. Elle peut se manifester par une insuffisance cardiaque avec une cardiomyopathie dilatée au cours desquelles on peut observer des troubles de rythme ou de conduction.^{9,182} Certaines études rapportent une dysfonction diastolique au cours de la maladie de Behçet et de rares cas d'anévrismes ventriculaires²⁷⁹⁻²⁸¹ et du septum inter-atrial ont été décrits.²⁷⁸

Pour ce qui est de l'endocarde, un anévrisme du sinus de Valsalva, une aortite proximale, un prolapsus ou une perforation valvulaire, peuvent conduire à une insuffisance aortique. Une importante prévalence d'insuffisance mitrale est également rapportée.²⁷⁷ Des tableaux de pseudo-endocardites avec de véritables images de végétations ou même parfois de myxomes sont possibles.⁹

La fibrose endomyocardique est une complication grave mais très rare, pouvant être découverte fortuite à l'échographie ou se révéler par une décompensation cardiaque, plus souvent droite que gauche.²⁸²

Des cas de thrombose intracardiaque ont été sporadiquement rapportés. Elle prédomine dans les cavités droites et s'associe souvent à des anévrysmes pulmonaires ou à d'autres thromboses, notamment à une embolie pulmonaire ou une thrombose cave inférieure. Selon les études autopsiques, le développement des thrombi serait dû aux lésions endocardiques ou à une fibrose endomyocardique. Un inversement de cette relation de cause à effet est tout aussi probable.^{9,277,278}

10. Atteinte rénale et urologique

Avec une tendance aux rechutes, épидидymite et orchite sont les manifestations urologiques les plus fréquemment rapportées au cours de la maladie de Behçet.¹⁰⁸ La fréquence de l'épididymite varie entre 1 et 19%.⁶ Elle peut être inflammatoire et douloureuse ou se manifester par une simple tuméfaction.¹⁵ L'atteinte testiculaire est généralement douloureuse et bilatérale¹⁵ ; une urétrite a également été observée.¹⁷⁴

Le rein semblait être curieusement épargné par la MB longtemps après sa découverte. À ce jour, la littérature ne compte que de très rares cas d'atteinte rénale, dominée par la néphropathie amyloïde, vue chez des patients non contrôlés après plusieurs années d'évolution.¹⁸²

Une vascularite rénale peut s'exprimer par une glomérulonéphrite dans 2,2% des cas.²⁸³

La symptomatologie rénale peut aller du syndrome néphrotique avec insuffisance rénale jusqu'à des anomalies urinaires asymptomatiques à type d'hématurie, de protéinurie ou de leucocyturie, apparemment transitoires mais capables d'évoluer vers la chronicité.¹⁹⁴

11. Autres manifestations

Elles sont anecdotiques, incluant une parotidite²⁸⁴, une médiastinite, des ADP médiastinales et une fibrose médiastinale^{268,272}, une HSMG¹⁵, des abcès spléniques²⁵⁷, une perte auditive neurosensorielle et un déséquilibre par atteinte vestibulaire.²⁸⁵⁻²⁸⁷

III. Étude paraclinique

Le test pathergique cutané représente le test le plus pertinent pour conforter le diagnostic d'une maladie de Behçet et est considéré comme une extension de l'examen clinique, bien que la prévalence de sa positivité varie en fonction des groupes ethniques considérés.^{211,288}

La réalisation d'examens biologiques dans le cadre de la maladie de Behçet reste peu contributive. En effet, les anomalies biologiques sont aspécifiques et inconstantes¹⁸².

Lors d'une poussée inflammatoire, on peut rencontrer une élévation de la CRP, une accélération de la VS, une anémie microcytaire et une thrombocytose, dont l'importance varie considérablement d'un malade à l'autre et d'une poussée à l'autre. Une hyperleucocytose à PNN est retrouvée chez 15% des patients²⁸⁹; une hyperfibrinémie et une augmentation des alpha-globulines peuvent également se voir.

Ces paramètres peuvent être tout à fait normaux malgré l'existence de lésions oro-génitales, oculaires et neurologiques actives²⁸⁹ et ont tendance à s'altérer de façon plus marquée dans les atteintes vasculaires¹⁸².

Des études expérimentales suggèrent que l'augmentation de l'expression des lymphocytes T gamma-delta peut s'observer après exposition de lymphocytes en culture à des peptides issus de protéines de choc thermique. Si ces données se confirment, on pourrait enfin disposer d'un test diagnostique.

Les auto-anticorps tels que les ANCA, le facteur rhumatoïde, les anticorps anticardiolipine et les anticorps antinucléaires sont généralement négatifs¹⁰⁸. La positivité de certains anticorps comme les anticorps anti-cellules endothéliales et anti-muqueuse buccale n'a pas plus de valeur qu'un syndrome inflammatoire classique, de même que la mise en évidence de complexes immuns circulants.

Enfin, la détection du phénotype HLA-B51 peut conforter le diagnostic dans les formes douteuses et frontières mais le groupage dans le système HLA garde un intérêt académique et n'est pas réalisé de façon systématique.¹⁸²

Lorsque le diagnostic de la maladie de Behçet est retenu sur la base de critères certifiés, un examen ophtalmique doit systématiquement être fait, même en l'absence de signes cliniques, comprenant un fond d'œil et complété par une angiographie si des signes de vascularite sont présents.

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

En outre dans l'angio-Behçet, l'angio TDM et l'échodoppler veineuse et artérielle jouent un rôle primordial pour objectiver les lésions.

Ainsi, certains auteurs préconisent la réalisation d'un bilan paraclinique annuel comprenant un examen ophtalmologique afin de préserver le pronostic fonctionnel visuel, et une radiographie thoracique et une échodoppler aortique afin de dépister des lésions anévrysmales asymptomatiques pouvant être fatales.²⁸⁸

D'un point de vue histologique, le substratum anatomique de la maladie correspond à une vascularite, bien différente des autres vascularites systémiques étant donné qu'elle atteint aussi bien les veines que les artères et quelle que soit leur taille, avec une prédilection pour les veines et les veinules. Cette vascularite est omniprésente dans les lésions d'angio-Behçet, inconstante dans les autres systèmes touchés.^{161,198}

L'étude anatomopathologique des lésions spécifiques de la maladie de Behçet révèlent des résultats hétérogènes et intrigants et ne constitue pas un test fiable pour le diagnostic.

Elle peut porter sur différentes lésions et en fonction de la symptomatologie sur le tissu cutanéomuqueux, les vaisseaux, la muqueuse digestive, la synoviale articulaire, les méninges cérébrales, le poumon, le rein et exceptionnellement le muscle et les nerfs périphériques.

Il est également possible de provoquer une lésion cutanée à biopsier grâce au test pathergique.

Dans une lésion active et récente, on retrouve une vascularite leucocytoclasique ou une réaction vasculaire neutrophilique, faite d'un infiltrat de cellules mononuclées et de PNN dense et diffus, avec une importante leucocytoclasie pouvant s'accompagner d'une nécrose fibrinoïde de la paroi vasculaire.

Dans des lésions plus anciennes, on observe principalement un infiltrat périvasculaire de lymphocytes avec un dépôt de fibrine, d'immunoglobulines (IgA, IgM) et de compléments (C3).^{147,161}

En cas d'atteinte neurologique, une ponction lombaire et une imagerie cérébrale peuvent s'avérer nécessaires.

Le LCR est souvent anormal : l'hypercytose est la règle avec une formule variable, souvent panachée, pouvant être initiée par une polynucléose exclusive et très suggestive de la maladie, suivie d'une lymphocytose; une protéinorachie élevée témoigne de l'atteinte de la barrière hématoencéphalique et non de la synthèse intrathécale d'immunoglobulines selon certains auteurs ; lorsqu'existe une bande oligoclonale, elle a tendance à disparaître rapidement à la différence de la sclérose en plaques. La glycorachie est normale.

Le scanner cérébral peut parfois objectiver des anomalies de densité mais de nombreuses lésions passent inaperçues. L'IRM est alors l'examen de référence pour le diagnostic et la surveillance évolutive. À la phase aiguë, l'IRM, toujours anormale, montre des lésions en corrélation avec les manifestations cliniques ou plus étendues qu'elles ne le feraient supposer. Les lésions récentes sont volontiers volumineuses, s'accompagnent parfois d'un effet de masse avec œdème péri-lésionnel, visibles sous forme d'hyposignaux T1 prenant le contraste après injection de gadolinium, et plus sensiblement en séquences T2 et Flair comme zones d'hypersignal de taille variable, parfois confluentes en larges plages. Une composante hémorragique peut se voir en hypersignal T1 et T2. Les lésions se répartissent préférentiellement au tronc cérébral incluant constamment la protubérance (60%), aux noyaux gris centraux (40 %) et à la substance blanche sus-tentorielle (70%). Elles ne sont pas spécifiques de la maladie de Behçet et peuvent se voir dans d'autres vascularites telles que le lupus. L'évolution se fait dans la majorité des cas vers la régression de taille, la disparition de l'effet de masse et de la prise de contraste, principalement au cours du premier mois. Cette régression est variable, avec possibilité de restitution *ad integrum*. Au cours de l'évolution, l'IRM montre des lésions séquellaires, principalement visibles en T2 et Flair sous forme d'hypersignaux de petite taille ; cependant, l'amélioration clinique n'apparaît pas directement superposable à celle de l'imagerie. À plus long terme peuvent apparaître, sans aucune

traduction clinique, de minimes lésions punctiformes, le plus souvent en hypersignal T2 et Flair, principalement localisées à la substance blanche sus-tentorielle : ces lésions doivent faire suspecter une évolutivité infraclinique de la vascularite. De même ont été décrites l'apparition ou l'aggravation progressive au cours de l'évolution d'une atrophie cortico-sous-corticale sans atrophie cérébrale pouvant constituer, chez certains patients, le mode évolutif principal de la maladie.

Dans l'atteinte articulaire, les radiographies osseuses sont rarement contributives. De rares lésions érosives et ostéolytiques non spécifiques ont été rapportées.²²⁹

La ponction articulaire, si réalisée, met en évidence un liquide synovial de type inflammatoire riche en lymphocytes, en macrophages et en polynucléaires ; la biopsie retrouve parfois des granulations denses sur la couche superficielle d'un tissu synovial hypertrophié. Contrairement au reste des manifestations, les auteurs ne semblent pas retrouver des lésions de vascularite sous-jacente dans ce type d'atteinte.²²⁵

D'autres examens paracliniques peuvent être réalisés en fonction des manifestations cliniques de la maladie de Behçet.

IV. Diagnostic

1. Diagnostic positif

Le diagnostic positif de la maladie de Behçet repose sur une combinaison de symptômes et de signes cliniques puisqu'il n'existe aucun test biologique, radiologique ou histologique spécifique. Ainsi, en se basant sur les descriptions cliniques de la maladie qui ont succédé à celle de Hulusi Behçet, plusieurs sets de critères de diagnostic et de classification ont été proposés à partir de 1946, dont les critères de Mason et Barnes en 1969, les critères du comité de recherche japonais en 1972, les critères d'O'Duffy et les critères de Hamza en 1974 et les critères chinois de Zhang & Cheng en 1980.

Année	Nomenclature ou Auteurs
1946	H.O. Curth
1956	B. Adamantiades
1969	J. Hewitt et al.
1969	R.M. Mason et C.G. Barnes
1971	Révision de la classification de J. Hewitt par J. Hewitt et al.
1972	Critères du comité japonais pour la recherche scientifique
1974	J.D. O'Duffy
1974	A. Hubault et M. Hamza
1980	S.P. Chen et S.Q. Zhang
1986	N. Dilsen et al.
1988	Révision des critères japonais de 1972 par M. Mizushima
1990	Critères de l'ISG
1993	Classification Iranienne traditionnelle
1993	Classification Iranienne Tree
2000	Révision de la classification de 1986 par N. Dilsen
2003	Critères coréens de H.K. Chang et S.Y. Kim
2006	International criteria for Behçet's Disease (ICBD)
2010	Première révision des critères ICBD incluant l'atteinte vasculaire
2014	Deuxième révision des critères ICBD incluant l'atteinte neurologique
2015	Persian Gulf Criteria

Tableau 1 : Liste des différents critères de diagnostic/classification établis sur la maladie de Behçet²⁹⁰⁻²⁹⁴

L'élaboration des critères de diagnostic était vraisemblablement influencée par la variabilité de l'expression de la maladie de Behçet en fonction des pays et des groupes ethniques considérés²⁸⁸.

Dans le but d'établir un consensus, l'*International Study Group (ISG) on Behçet's Disease* s'est composé d'experts provenant de sept pays - Turquie, Iran, Japon, Tunisie, France, Royaume Uni et États-Unis – et a présenté en 1990 des critères qui ont rapidement été adoptés par les différents médecins à travers le monde.²⁵

	Lésion	Description
<i>Critère obligatoire :</i>	Ulcération orale récurrente	Aphthose mineur, aphthose majeure ou ulcération herpétiforme observée par le médecin ou le patient survenant au moins 3 fois sur une durée de 12 mois successifs.
<i>Plus 2 critères parmi :</i>	Ulcération génitale récurrente	Ulcération aphteuse ou cicatrice observée par le médecin ou le patient
	Lésion ophtalmologique	Uvéite antérieure, uvéite postérieure, inclusions cellulaires du vitrée à la lampe à fente, ou vascularite rétinienne dont la mise en évidence s'est faite par un ophtalmologue
	Lésion cutanée	Érythème noueux, pseudofolliculite, papulo-pustules ou nodules acnéiformes observés par un médecin après l'adolescence et en dehors d'un traitement corticoïde
	Réaction pathergique positive	Lu par le médecin après 24 à 48h

Tableau 2 : Critères diagnostiques définis par l'ISG²⁵

Sur la base de ces critères, le diagnostic repose sur la présence obligatoire d'une aphthose buccale récidivant au moins trois fois par an associée à deux autres signes parmi l'aphthose génitale, les lésions oculaires, les lésions cutanée et la positivité du *pathergy test*.

L'absence d'une aphthose buccale récidivante exclue d'emblée le diagnostic et sa survenue plus tard au cours de l'évolution aboutit ainsi à des retards de prise en charge.²⁸⁸

Les manifestations cardiovasculaires et neurologiques n'y sont point considérées en raison de leur faible occurrence et leur manque de spécificité.²⁸⁸

Il est toutefois à noter que ces critères ont été élaborés dans un but de recherche scientifique et non d'exercice médical, du fait que la maladie de Behçet peut être initiée par des manifestations graves telles un anévrisme pulmonaire ou une uvéite sans remplir les conditions de diagnostic établies par l'ISG.¹⁸⁴

Une étude longitudinale évaluant la sensibilité diagnostique de ces critères a révélé que 87% des patients inclus n'y répondaient qu'après 10 ans de la suspicion initiale du diagnostic, alors que 23% seulement y répondaient au début de leur maladie, concluant que ces critères devraient en effet être considérés comme critères de classification plutôt que critères de diagnostic permettant d'inclure les patients, du fait de leur haute spécificité, dans les études scientifiques et les essais cliniques.²⁹¹

En 2006, une nouvelle classification issue de la collaboration de vingt-sept pays voit le jour et se valide en 2010 : *International Criteria for Behçet's Disease (ICBD)*. En annulant la nécessité de la présence d'une aphtose buccale récidivante et en incluant l'atteinte vasculaire de la maladie de Behçet aux reste des symptômes proposés par l'ISG, cette classification permet de considérer un échantillon plus large de patients et d'établir pour certains un diagnostic plus précoce.²⁹⁵ Pour ce faire, chacune des manifestations considérées est cotée à 1 ou 2 points lorsqu'elle est retrouvée chez le patient ; le diagnostic est posé lorsque le score obtenu par addition des points correspondant à chaque item est supérieur ou égal à 3.

Tableau 3 : Critères internationaux de la maladie de Behçet (2010)¹⁵

Signe/Symptôme	Points
Aphose buccale	1 point
Manifestation cutanée	1 point
Lésion vasculaire	1 point
Test pathergique positif	1 point
Aphose génitale	2 points
Lésion oculaire	2 points

Un score ≥ 3 points permet le diagnostic de la MB

En 2014, la classification de l'ICBD est révisée pour intégrer les signes neurologiques aux critères de diagnostic. Le diagnostic est posé pour un score supérieur ou égal à 4.

Tableau 4 : Critères internationaux de la maladie de Behçet révisés (2014)²⁹²

Signe/Symptôme	Points
Aptose buccale	2 points
Aptose génitale	2 points
Lésion oculaire	2 points
Manifestation cutanée	1 point
Manifestation neurologique	1 point
Lésion vasculaire	1 point
Test pathergique positif*	1 point

Un score ≥ 4 points permet le diagnostic de la MB

*La positivité du test pathergique est optionnelle et n'est pas inclus dans le système de score primaire. S'il est effectué avec un résultat positif, un point supplémentaire est accordé.

Comparés aux critères de l'ISG dans des cohortes indépendantes, les critères internationaux permettent d'atteindre le diagnostic de la maladie de Behçet avec plus de sensibilité et de précision quel que soit le groupe de population considéré, sans altérer significativement la spécificité.^{15,290,292,295}

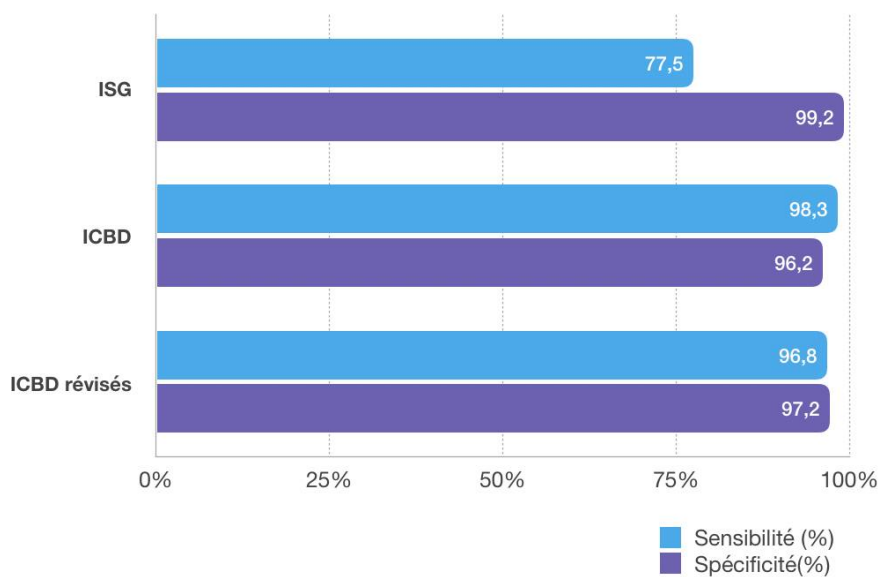


Figure 14 : Sensibilités et spécificités des classifications de l'ISG, l'ICBD, l'ICBD révisée²⁹²

Chez un patient éligible au diagnostic, l'expérience du physicien joue un rôle primordial dans la reconnaissance des différentes manifestations et l'exclusion de certains diagnostics différentiels avant de retenir le diagnostic d'une maladie de Behçet.

Quoiqu'il en soit, le médecin doit rester critique vis-à-vis de ces critères et garder à l'esprit qu'ils ne prennent pas en compte la présence de certaines manifestations fréquentes et importantes, nous amenant parfois à considérer la maladie de Behçet chez un patient sans se soumettre nécessairement aux critères requis pour le diagnostic.

2. Diagnostic différentiel

Étant donné le caractère clinique du diagnostic de la maladie de Behçet et l'absence de test spécifique et définitif, certains syndromes incomplets ou atypiques peuvent être un véritable challenge diagnostique et imposent l'exclusion de certaines pathologies. Plusieurs diagnostics différentiels peuvent alors être discutés en fonction du tableau clinique.³⁶

L'aphtose buccale, présente chez pratiquement tous les patients atteints d'une maladie de Behçet, ouvre le diagnostic différentiel avec l'aphtose buccale bénigne récidivante, les lésions buccales induites par les virus *Herpes simplex* ou *Coxsackie*, les carences nutritionnelles (fer, vitamine B, maladie cœliaque), l'érythème polymorphe, le lichen plan érosif buccal, les maladies bulleuses auto-immunes, les toxidermies, les MICI, les ulcérations buccales du lupus érythémateux systémique, et les hémopathies.¹⁷

Les ulcérations génitales peuvent exprimer une IST, notamment herpétique ou syphilitique, ou encore un lichen plan érosif, une dermatose bulleuse auto-immune, ou un érythème pigmenté fixe. On peut également les rencontrer dans le cadre d'un syndrome de Münchhausen, un syndrome hyperéosinophilique ou myélodysplasique, une tuberculose cutis et au stade SIDA de l'infection par le VIH.⁵⁶

Une aphtose bipolaire est plus évocatrice mais peut se fondre dans le cadre du MAGIC syndrome ou du Syndrome de Reiter, associée à une atteinte articulaire.^{182,296}

Une acné pustuleuse, une folliculite ou une pseudofolliculite bactérienne peuvent rendre compte des lésions cutanées papulopustuleuses.¹⁷

Dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), notamment la maladie de Crohn et la RCH, des caractéristiques cliniques très similaires à la maladie de Behçet peuvent prêter à confusion, surtout lorsque les MICI sont associées à des manifestations extra-intestinales comme une uvéite, des arthralgies, des ulcérations buccales ou une thrombose veineuse et que la MB manifeste une atteinte gastro-intestinale prédominante.^{247,248,289}

La sarcoïdose fait également partie des diagnostics plausibles devant une uvéite ou de vascularite rétinienne pouvant s'associer à une fièvre, un érythème noueux, une atteinte articulaire ou des signes neurologiques. Des signes plus spécifiques comme des ADP pulmonaires, une pneumopathie interstitielle, une élévation de l'ECA et la présence de granulome à l'histologie permettent de virer en faveur de cette affection.²⁸⁹

Les pathologies inflammatoires du SN, notamment la SEP, ont des manifestations neurologiques similaires à celle du neuro-Behçet. Le sexe féminin, l'absence de signes neurologiques, l'étude du LCR et les données de l'IRM permettent d'aboutir au diagnostic. Il faut cependant garder à l'esprit que la SEP peut s'accompagner d'une vascularite rétinienne.

Les tumeurs cérébrales, les AVC et les méningo-encéphalites infectieuses peuvent également être confondues avec un neuro-Behçet. La maladie de Vogt-Koyanagi-Harada et les lymphomes peuvent, en plus des signes neurologiques, inclure une uvéite postérieure.^{56,235,297}

Dans le cadre d'un syndrome de Sweet, une aphtose possiblement bipolaire, une symptomatologie oculaire et des signes de méningo-encéphalite peuvent faire suspecter une maladie de Behçet mais, l'absence d'uvéite et de vascularite fait naître le scepticisme et le terrain HLA-B54 redresse le diagnostic.

L'uvéite peut faire discuter une multitude d'affections pour lesquelles l'expertise ophtalmologique est indispensable. Celle de la maladie de Behçet doit être différenciée de certaines étiologies infectieuses comme la toxoplasmose, l'herpès, la syphilis, la tuberculose,

la maladie de Lyme, la maladie des griffes du chat et le Whipple par le biais de prélèvements soumis à un examen direct, une culture, une immunohistochimie et éventuellement une étude PCR, complétés par une sérologie. Les maladies auto-inflammatoires dont certaines sont évoquées dans ce chapitre peuvent être à l'origine d'une uvéite et partagent d'autres similarités cliniques avec la maladie de Behçet.⁵⁶

L'atteinte articulaire peut simuler une spondylarthropathie, notamment une SPA, un rhumatisme psoriasique ou une arthrite réactionnelle. L'imagerie et le génotypage HLA peuvent être s'un certain secours. Dans les formes aiguës et fugaces, un RAA peut être évoqué. Dans les exceptionnelles formes chroniques et destructrices, la polyarthrite rhumatoïde peut être suspectée.^{56,296}

L'atteinte veineuse doit faire écarter les diverses thrombophilies tel un syndrome des anti-phospholipides, qu'il soit primitif ou secondaire à un LES. Elles peuvent néanmoins s'associer à une maladie de Behçet en fonction de leur fréquence dans la population considérée. L'atteinte artérielle de la MB n'est retenue que si les artérites infectieuses, la maladie de Takayasu et la périartérite noueuse ne peuvent y être rattachée.¹⁸²

D'autres vascularites systémiques peuvent présenter un tableau proche de l'angio- Behçet avec des lésions de vascularite, notamment rétinienne, possibles.

La présence d'une fièvre périodique peut faire évoquer d'autres pathologies comme la fièvre méditerranéenne familiale, le TRAPS (*tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome*) et, chez l'enfant, le syndrome d'hyper-IgD ou le PFAPA (*periodic fever with aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis*).²⁸⁹

Tableau 5 : Principaux diagnostics différentiels de la maladie de Behçet :
 Manifestations communes et discriminantes ^{56,296,298-300}

Diagnostiques différentiels	Manifestations communes avec la maladie de Behçet	Éléments discriminants
<i>Syndrome de Reiter</i>	Aptose possiblement bipolaire Uvéite, Arthrite	Urétrite, Sacro-iliite Lésions papuleuses palmo-plantaires
<i>Aptose banale</i>	Aptose possiblement bipolaire	Aptose isolée
<i>Infection HSV</i>	Ulcérations buccales/génitales Fièvre, Asthénie	Sérologie HSV positive en IgM Identification du virus sur prélèvement
<i>Syphilis</i>	Ulcérations buccales/génitales Atteinte oculaire possible Signes neurologiques : neurosyphilis	Caractère indolore des lésions ADP satellite Sérologies syphilitiques positives
<i>Infection VIH</i>	Aptose persistante Signes généraux	Lymphopénie Sérologie VIH positive
<i>Maladie de Crohn</i>	Ulcérations buccales/ano-génitales Douleurs abdominales Ulcérations/Hémorragies digestives Signes articulaires	Fistules périanales et digestives Pyoderma gangrenosum Granulome à l'histologie
<i>Maladie cœliaque</i>	Aptose buccale Douleurs abdominales Manifestations systémiques	Anticorps spécifiques Atrophie villositaire endoscopique et histologique
<i>Lupus érythémateux disséminé</i>	Aptes buccaux, Signes oculaires Thromboses veineuses Arthralgies/Arthrite non érosive Signes neurologiques	Chute de cheveux Photosensibilité des lésions cutanées Atteinte rénale Anticorps spécifiques
<i>Sarcoïdose</i>	Érythème noueux Uvéite Arthralgies Signes neurologiques	Absence d'aptes Élévation ECA, Calcémie ADP médiastinales, PNP interstitielle Granulome à l'histologie
<i>SPA</i>	Uvéite Ulcérations buccales Lésions cutanées, Arthralgies Possible association avec une MICI	Lésions cutanées psoriasiformes Enthésopathie Signes radiographiques articulaires axiaux Terrain génétique HLA B27
<i>MAGIC Syndrome</i>	Aptose bipolaire Atteinte artérielle Autres manifestations systémiques	Chondrite
<i>Sclérose en plaques</i>	Tableau très proche du neuro-Behçet Vascularite rétinienne possible	Absence de signe extra-neurologique Lésions IRM spécifiques Sécrétion intrathécale d'Ig dans le LCR
<i>Syndrome de Sweet</i>	Lésions cutanées, Aptose bipolaire Réaction pathergique positive Manifestations neurologiques	Absence d'uvéite Absence de vascularite Terrain génétique HLA B54 fréquent
<i>Sd de Stevens Johnson</i>	Lésions cutanéomuqueuses Signes oculaires	Contexte immuno-allergique Lésions cutanées profuses
<i>Dermatoses bulleuses AI</i>	Ulcérations buccales/génitales Rougeur conjonctivale	Lésions cutanées bulleuses strictes Anticorps spécifiques
<i>Fièvres héréditaires périodiques</i>	Fièvre Aptose buccale, Aptose génitale Lésions cutanées Signes articulaires, Signes digestifs	Début dans l'enfance Diagnostic génétique et moléculaire

V. Évaluation

Dans le but d'évaluer certains aspects de la MB tels que l'activité, la sévérité et le pronostic, plusieurs critères ont été élaborés et analysés dans une revue de littérature effectuée par le *Outcome Measures in Rheumatology Vasculitis Working Group (OMERACT)*.³⁰¹

Il existe 5 échelles de mesure de l'activité de la maladie :

- *Behçet's Disease Current Activity Form (BDCAF)*, (annexe 1)
- *Clinical Disease Activity Index*,
- *Clinical Manifestations Index*,
- *Iranian BD Dynamic Activity Measure*,
- *1994 Criteria for Disease Activity of BD*.

Il existe également une échelle de sévérité : *Krause's total severity score* (annexe 2), et une échelle d'évaluation de la qualité de vie : *BD Quality of Life*.

L'atteinte cutanéomuqueuse de la maladie bénéficie de critères pronostiques spécifiques et validés (annexe 3).

Ces différents scores, bien que spécifiquement développés pour la maladie de Behçet, n'ont pas été largement utilisés dans les différentes études publiées. Le score d'activité le plus connu, étant le BDCAF, n'est sollicité que dans 10% des publications concernant l'évolution et le pronostic de la maladie de Behçet. Pour évaluer la sévérité de la maladie, le score de Krause n'a fait l'objet que de 6% des études publiées. D'une étude à l'autre, les résultats sont difficilement superposables et bénéficient d'une grande variabilité. En fait, la plupart des systèmes d'évaluation ne sont pas proprement validés et les variables considérées comme la réponse au traitement, la rechute ou la rémission n'ont pas de définition standardisée.^{30,301}

Ainsi, dans le but d'homogénéiser et d'objectiver les résultats des études à venir, plusieurs experts à travers le monde soulignent la nécessité de valider un score d'évaluation de l'activité et du pronostic de la maladie de Behçet et certaines équipes se sont focalisées sur cet objectif. Des critères de mesures validés sont attendus dans les années à venir.^{302,303}

VI. Traitement de la maladie de Behçet

A. LES OBJECTIFS DU TRAITEMENT

Étant donné le mystère qui continue de planer sur l'étiopathogénie de la maladie, le traitement de la maladie de Behçet est principalement symptomatique.³⁰⁴

Globalement, les objectifs thérapeutiques sont :³⁰⁵

- Soulager les symptômes,
- Contrôler les lésions, notamment cutanéomuqueuses, articulaires et oculaires,
- Diminuer la fatalité des lésions cardiovasculaires, digestives et neurologiques en assurant un contrôle rapide et efficace,
- Diminuer la fréquence des récurrences et allonger les rémissions,
- Prévenir la survenue de lésions et de séquelles irréversibles,
- Améliorer la qualité et la durée de vie des malades.

B. LES MOYENS THÉRAPEUTIQUES

Ils sont médicaux, chirurgicaux et radio-interventionnels.

Deux mécanismes pathogéniques sont ciblés par les thérapeutiques médicales : l'inflammation et l'état prothrombotique.

Ces thérapeutiques incluent de ce fait les molécules à activité anti-inflammatoire ou immuno-modulatrice ciblant les effecteurs pathogéniques cellulaires supposés de la maladie (lymphocytes T activés, PNN...) ou cytokines (TNF α). Avec moins de fiabilité, on peut avoir recours à l'activité anti-thrombotique des antiagrégants plaquettaires et des anticoagulants (AVK, héparines, aspirine...).

Les traitements chirurgicaux et radio-interventionnels sont destinés à des manifestations plus spécifiques, notamment vasculaires et digestives.

Le défi de la PEC thérapeutique de la MB est d'instaurer le plus tôt possible un traitement d'emblée adapté à la sévérité des lésions et à la spécificité de chaque organe, pour une efficacité curative et prophylactique secondaire précoce.

1. LES THÉRAPEUTIQUES CLASSIQUES

1-1. La colchicine

Elle agit par inhibition du chimiotactisme des polynucléaires par dépolymérisation de leurs microtubules cytoplasmiques.³⁰⁶

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

De plus, elle semble avoir une certaine efficacité – parfois suffisante – sur les uvéites antérieures, à l'inverse des atteintes du segment postérieur et des vascularites rétinienne où elle n'a pas d'indication spécifique.

Associée à un traitement antiagrégant, la colchicine a un rôle préventif des poussées pouvant, en revanche, être observées ou déclenchées par son arrêt. La colchicine est relativement sûre et communément utilisée en première intention dans le traitement des atteintes cutanéomuqueuses.³⁰⁶

Globalement bien tolérée, elle peut néanmoins entraîner des troubles digestifs (diarrhée, douleurs abdominales) dans 20% des cas^{46,307,308}, souvent mineurs et passagers. La prise chronique peut exposer entre autres à des complications musculaires essentiellement en cas d'atteinte rénale et/ou hépatique. Son utilisation au cours de la grossesse est possible malgré son passage transplacentaire.³⁰⁹

1-2. La corticothérapie

Les corticoïdes ont de puissants effets anti-inflammatoires et immunosuppresseurs non sélectifs et globaux par action directe sur les lymphocytes T ou par action indirecte sur les cellules inflammatoires stimulées par des cofacteurs.³⁰⁹

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

Elle est initiée en phase de poussée aiguë par des bolus quotidiens de 3 à 5 jours de méthylprednisolone avec un relai oral aux doses initiales d'1 mg/kg/j d'équivalent prednisone. Ces bolus ont pour principal intérêt une rapidité d'action qui permet une évaluation plus objective des lésions en vue d'instaurer un traitement adéquat. La dose d'attaque sera maintenue au moins six semaines suivie d'une dégression progressive de 10 % tous les 5 à 15 jours. La prise un jour sur deux permet de réduire les effets secondaires^{306,309}

Les patients atteints de la maladie de Behçet développent rarement une corticorésistance mais une corticodépendance est fréquente. Le sevrage cortisonique expose aux rechutes dont le risque augmente en cas de dégression trop rapide. Il est recommandé de maintenir une dose d'entretien (0,1 mg/kg/j), surtout si les poussées antérieures ont généré des séquelles oculaires et/ou neurologiques.

Il faudra bien évidemment prendre en considération et prévenir au mieux les lourds effets secondaires de la corticothérapie au long cours. Elle expose à un risque d'ostéoporose, d'ostéonécrose aseptique de la hanche, de prise de poids, d'ulcère gastroduodéal, d'amyotrophie, de diabète, d'HTA, de troubles du rythme cardiaque ; elle expose en outre à un risque important d'immunosuppression et entraîne fréquemment un état d'excitabilité neuropsychique. Sur le plan ophtalmologique, les principales complications cortico-induites sont le glaucome et la cataracte. Il est important d'appliquer strictement les règles diététiques (régime sans sel, régime pauvre en sucres, hypocalorique, riche en protides avec un apport suffisant en potassium) associé à une activité physique régulière et adaptée avec une supplémentation en calcium et en vitamine D. Un suivi régulier sous traitement est obligatoire.

1-3. Les anticoagulants et antiagrégants plaquettaires^{306,309,310}

Étant donnée l'attribution des complications thrombotiques de la maladie de Behçet à l'inflammation vasculaire, une discussion controversée est tenue sur l'intérêt de l'anticoagulation. La principale priorité est d'assurer une action anti-inflammatoire. Une anticoagulation surajoutée peut aider à prévenir la progression et la récurrence des thromboses chez quelques patients et reste proposée par certains praticiens. D'autres soulignent la problématique de l'existence silencieuse ou la survenue potentielle au cours de l'évolution de lésions anévrysmales, particulièrement aortiques et pulmonaires, dont le risque et la fatalité de rupture peuvent être déclenchés ou accentués par ces molécules.

Lorsqu'ils sont prescrits, les anticoagulants sont associés d'emblée au traitement IS. La décision de maintenir le traitement AC au long cours dépend du patient et de la réponse au traitement. Depuis que l'on sait que la pathologie vasculaire prédominante dans la MB est veineuse, le rôle de l'aspirine dans la prophylaxie des thromboses n'est pas claire.

1-4. Les immunosuppresseurs

Malgré leur efficacité, leur lenteur d'action ne leur permet pas d'être utilisés seuls. Ils sont généralement associés à une corticothérapie pour laquelle ils facilitent le sevrage.

Ils comportent un risque de myélosuppression et donc d'infections sévères et d'oncogénicité à long terme, ce qui fait que ces molécules sont utilisées avec la plus grande précaution dans les formes majeures de la maladie qui menacent le pronostic vital et/ou fonctionnel.³⁰⁶

Les plus utilisés sont :

a. Azathioprine

L'azathioprine est un dérivé imidazolé de la mercaptopurine qui agit comme analogue structurel des bases puriques et aboutit à l'inhibition de la synthèse d'ADN et d'ARN ; son action s'exerce essentiellement sur les LT.^{306,309} Il est recommandé à la dose de 2 à 3 mg/kg/j dans le traitement initial de l'atteinte oculaire sans critères de gravité, à savoir sans vascularite rétinienne et sans BAV sévère. Il permet de limiter sa progression avec une efficacité démontrée. Dans les atteintes oculaires sévères, on l'associe habituellement à un anti-TNF α . L'accentuation du risque d'immunosuppression lorsqu'on le combine à l'IFN α ne permet pas d'envisager cette association.³¹¹ Son utilisation précoce semble par ailleurs améliorer le pronostic à long terme de la maladie.^{311,312}

Un suivi régulier devra guetter ses effets toxiques, surtout hématologique (leucopénie, anémie, thrombopénie) et hépatique (ictère, augmentation du taux des PAL).

b. Thalidomide

La thalidomide est utilisée de façon contrôlée pour ses propriétés immuno-modulatrices et anti-tumorales³⁰⁹. Elle module l'expression des molécules de surface sur les leucocytes et les cellules épithéliales et présente une action anti-angiogénique. Elle pourrait exercer son effet thérapeutique par la réduction du TNF ainsi que la réduction de la migration des neutrophiles mais son mécanisme d'action dans la maladie de Behçet n'est pas clair.

À la dose de 100 à 200mg/j, des études contrôlées ont confirmé son intérêt dans le traitement de l'aphtose buccale et génitale de la maladie mais elle entraîne l'exacerbation de l'érythème noueux qui contre-indique son utilisation³¹³⁻³¹⁵. Son effet reste purement suspensif et n'est considéré que pour les formes cutanéomuqueuses sévères, invalidantes et/ou résistantes à la colchicine. Elle montre aussi une efficacité pour les ulcères intestinaux perforés qui surviennent de façon récurrente malgré une thérapie immunosuppressive soutenue.

Elle peut induire une toxicité neurologique avec des polynévrites sensitives nécessitant une surveillance clinique mensuelle et électromyographique trimestrielle. Elle est tératogène et donc contre-indiquée chez la femme enceinte.

C'est une thérapeutique de deuxième, voire de troisième ligne³¹⁵.

c. Cyclophosphamide

C'est un agent alkylant de la famille des moutardes azotées ; il aboutit à la destruction cellulaire en agissant directement sur l'ADN dont il inhibe la transcription et la réplication.

Le cyclophosphamide est l'IS prescrit en première intention dans les services de médecine interne³⁰⁶, efficace contre les différentes manifestations du Behçet qu'elles soient cutanées, oculaires, gastro-intestinales, cardio-vasculaires ou neurologiques.³¹⁶⁻³¹⁸ Il est administré voie orale à raison de 2 mg/kg/j ou en bolus mensuel intraveineux de 750g/m² pendant les 9 premiers mois. Les cures sont espacées au risque de survenue d'une intolérance hématologique ou de complications rénales ou infectieuses avant d'entretenir le traitement à raison de 3 à 5 cures/an.³⁰⁹

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

d. Cyclosporine A ^{319,320}

Peptide d'origine fongique, cette molécule agit exclusivement sur les lymphocytes activés, notamment TCD4, en inhibant des cytokines.

Plus efficace que le cyclophosphamide dans la prévention des rechutes oculaires, elle est utilisée en association aux corticoïdes pour améliorer ou stabiliser l'acuité visuelle. La cyclosporine est prescrite par voie orale à raison de 5 à 10 mg/kg/j avec une mal tolérance fréquente à dose maximale. Le suivi comporte une mesure de la TA et un dosage de la créatinine mensuels car l'apparition d'une néphrotoxicité nécessite le passage des doses moindres malgré le risque de rechutes. Elle pourrait être par ailleurs responsable de l'aggravation d'une expression neurologique du Behçet.³¹⁹

e. Chlorambucil ³⁶

Agent alkylant qui agit en altérant la transcription d'ARN et la réplication d'ADN.

Il est utilisé à la dose de 0,1 à 0,2 mg/kg/j par voie orale en traitement d'attaque sur une durée de 3 mois, suivi d'un traitement d'entretien moyennant 18 mois avec des fenêtres thérapeutiques de 2 à 6 mois pour s'assurer de la tolérance. Le chlorambucil est moins souvent prescrit du fait d'une toxicité hématologique et un risque carcinogène plus accrus. Il existe un risque de leucémie secondaire chez les patients ayant une dose cumulative de 1300 mg.

f. Méthotrexate

Le méthotrexate (MTX) est un anti-métabolite, plus spécifiquement un anti-folique. Il interfère avec la synthèse de l'ADN, la réparation et la réplication cellulaire.

Le MTX est administré par voie orale, intramusculaire ou intraveineuse, seul ou en association avec différents immunosuppresseurs, notamment l'anti-TNF α dont il potentialise l'effet.^{309,321}

Il est faiblement actif dans la MB, prescrit per os à raison de 7,5 à 20mg/semaine. Il cible les lésions cutanéomuqueuses sévères et pourrait avoir un effet d'épargne cortisonique en agissant sur l'inflammation oculaire et l'atteinte neurologique.³⁶

Sa toxicité est hématologique, hépatique et pulmonaire ; il est tératogène et abortif.

2. LES BIOTHÉRAPIES³⁰⁶

Les avancées concernant les mécanismes étiopathogéniques et particulièrement les bases moléculaires de la MB se sont traduites par l'orientation du traitement vers de nouvelles thérapeutiques. En effet, les cytokines pro-inflammatoires et les lymphocytes T ont un rôle important dans la physiopathologie de la maladie de Behçet. Ainsi, les approches d'inhibition des voies de signalisation du TNF α , de l'IL-1 ou de l'IL-6, ou la déplétion en lymphocytes T ont été envisagées comme options thérapeutiques intéressantes. Cependant, très peu d'études contrôlées ont été réalisées pour juger pleinement de l'efficacité et la fiabilité de l'utilisation de ces molécules. Ainsi, elles sont réservées aux formes sévères et résistantes aux thérapeutiques classiques, sans qu'il n'y ait de protocole universellement adopté.

2-1. L'interféron- α 2a ou 2b

L'IFN α est une cytokine qui possède des effets antiviraux, anti-angiogéniques, antiprolifératifs et immunomodulateurs.

Son efficacité est aujourd'hui bien établie dans la maladie de Behçet. L'IFN α -2a est administré par voie sous-cutanée de façon bihebdomadaire ou trihebdomadaire à des doses comprises entre 3 et 6 MUI. Ce traitement concerne les patients présentant des uvéites réfractaires aux traitements corticoïdes et IS pour qui elle a considérablement amélioré le pronostic visuel à long terme. C'est un des seuls traitements qui permet une rémission prolongée de l'atteinte oculaire après l'arrêt.^{309,322-325}

Son utilisation comporte le risque d'asthénie, de perte de poids, de dépression, de troubles de transit, de myélosuppression et de troubles hépatiques.

Des effets secondaires ophtalmologiques sont également décrits à type de rétinopathie ou de névrite optique ischémique.³⁰⁹

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

Le TNF- α est une cytokine pro-inflammatoire fortement impliquée dans la MB, secrétée de manière importante au cours des poussées. Les anti-TNF α , principalement l'infliximab et à moindre mesure l'adalimumab, agissent par inhibition de la fixation du TNF α sur les récepteurs membranaires³²⁶.

Ils sont utilisés à la dose de 5 mg/kg en perfusion lente intraveineuse dans les formes sévères de la maladie de Behçet, récidivantes et résistantes aux traitements IS conventionnels.^{327,328} Les résultats dans le traitement de la maladie de Behçet seraient prometteurs : associée au traitement maximal (IS et corticoïdes), cette molécule a rapidement amélioré les symptômes, avec une diminution de l'inflammation de 50% dès les premières 24 heures et de 90% au quatrième jour³²⁹. La durée du traitement n'est pas standardisée.

2-3. Les anti-IL-1

Plusieurs auteurs rapportent une élévation du taux d'IL-1 sérique dans la maladie de Behçet.³³⁰ L'anakinra, un antagoniste des récepteurs à l'IL-1, s'est avéré efficace dans un cas de maladie de Behçet réfractaire aux traitements conventionnels.³³¹ Plus récemment, une étude ouverte a démontré que le gevokizumab, un anticorps humain recombinant anti-interleukine-1 β , était bien toléré et diminuait rapidement et de façon prolongée l'inflammation intraoculaire chez 7 patients avec une uvéite réfractaire et une vascularite rétinienne.

2-4. Les anti-IL-6

Le taux d'IL-6 est corrélé à l'activité de la maladie de Behçet.^{332,333}

Le tocilizumab, un anticorps humanisé anti-récepteur à l'IL-6, n'a actuellement l'AMM que dans les formes modérées à sévères de polyarthrite rhumatoïde active réfractaire à un ou plusieurs anti-TNF α ou dans les arthrites juvéniles idiopathiques systémiques actives et réfractaires chez les enfants âgés de 2 ans et plus. Il pourrait constituer une option thérapeutique dans la maladie de Behçet réfractaire : 3 cas de maladie de Behçet avec méningoencéphalites ou uvéites réfractaires ont été traités avec succès par le tocilizumab.^{334,335}

2-5. Thérapies ciblant les lymphocytes

a. Les anti-CD20

Le rituximab est un anticorps anti-CD20 qui déplete les lymphocytes B.

Il est habituellement administré en deux perfusions de 1000 mg à 15 jours d'intervalle.

Son efficacité a été observée dans quelques cas de maladie de Behçet avec des lésions oculaires sévères d'uvéïte et de vascularite rétinienne résistantes aux corticoïdes, à l'azathioprine et à l'étanercept.^{336,337}

b. Les anti-CD52

L'alemtuzumab est un anticorps anti-CD52 dont l'action principale est la déplétion en lymphocytes T.

Il peut mettre en rémission des maladies de Behçet peu contrôlées sous traitement conventionnel^{338,339}. Dans une étude, parmi 18 patients avec une aptose oro-génitale (100 %), une atteinte neurologique (72 %), ou une atteinte oculaire (66,7 %), 72 % entraient en rémission et 33 % pouvaient interrompre leur traitement sous l'effet de cette thérapeutique.

c. Les anti-CD25

Le daclizumab est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre le CD25.

Dans un essai randomisé en double insu, contrôlé contre placebo, incluant 17 patients avec une atteinte oculaire sévère de la maladie de Behçet, le daclizumab n'était pas supérieur au placebo.³⁴⁰

3. LES THÉRAPEUTIQUES D'EFFICACITÉ VARIABLE

3-1. La disulone^{305,306}

C'est une alternative thérapeutique pour les aphtes oraux, les ulcérations génitales et les lésions cutanées à la dose de 50 à 100 mg par jour. Elle a une action voisine de la thalidomide, sa tolérance hématologique est médiocre avec possibilité de méthémoglobinémie et d'anémie hémolytique.

3-2. Le sucralfate

Connu pour son effet bénéfique sur la cicatrisation des ulcères peptiques, un essai démontre que le sucralfate en topique est efficace dans le traitement des ulcérations orales de la MB sans retentissement significatif sur l'ulcération génitale.^{306,341}

3-3. Le tacrolimus FK506

Son efficacité sur l'inflammation oculaire au cours de la MB à raison de 0,05 à 0,20 mg/kg/j semble supérieure à celle de la ciclosporine A, dont il partage le mode d'action et les effets indésirables. Par voie locale, appliqué deux fois par jours, il pourrait réduire la fréquence et la douleur des ulcères buccaux résistant aux traitements usuels.^{36,306}

3-4. La pentoxifylline

Elle agit par diminution du chimiotactisme et inhibition du TNF- α ³⁴¹. Elle est utilisée à la dose de 600 mg/j, surtout pour traiter les formes cutanéomuqueuses et oculaires.

3-5. Les plasmaphèreses ou immunoglobulines intraveineuses

Ils sont rarement proposés du fait de leurs effets variables et transitoires. Ils sont réservés aux atteintes oculaires ou neurologiques sévères en attendant l'action des traitements anti-inflammatoires et/ou immunosuppresseurs^{36,325}

3-6. Autogreffe de cellules souches hématopoïétiques

Quelques cas de maladie de Behçet ont été traités par chimiothérapie myéloablatrice suivie d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques déplétées en LT^{342,343}. Trois patients avaient une atteinte du SNC et 3 autres avaient des AAP. À l'exception d'un patient avec une atteinte neurovasculaire, tous les autres ont interrompu leur traitement immunosuppresseur avec 4 réponses complètes et 2 réponses partielles.^{21,344}

4. LES THÉRAPEUTIQUES ALTERNATIVES

4-1. Les agents tolérants^{306,345}

Dans un essai thérapeutique mené par Stanford et al., des résultats prometteurs sont observés lors de l'évaluation d'une méthode d'induction de tolérance orale pour la prévention des poussées d'uvéïtes et autres manifestations de la MB.

Il utilisait le peptide p 336-351 de la protéine du choc thermique HSP lié à la sous unité B de la toxine du choléra, dont l'homologue microbien est retrouvé dans divers microorganismes comme le Streptocoque sanguinis suspecté dans l'étiopathogénie de la MB.

4-2. Les agents antioxydants

Le rationnel de l'utilisation des agents antioxydants dans le traitement de la MB réside dans la mise en évidence d'un stress oxydant dans la genèse des lésions endothéliales.³⁰⁶

4-3. La chirurgie

Le traitement chirurgical est indiqué pour certaines manifestations. Il reste toutefois délicat et réservé aux cas où le traitement médicamenteux ne permet pas de contrôler la maladie. Quoiqu'il en soit, il est nécessaire d'avoir préalablement instauré un traitement anti-inflammatoire afin d'éviter les réactions liées à l'agression vasculaire par phénomène d'hyperergie. Il est réservé aux complications graves de la MB :

- **Oculaire**: cataracte, glaucome, synéchies irido-cristalliniennes et décollement rétinien.

- **Vasculaire** : anévrysmes artériels systémiques, anévrysmes pulmonaires à condition que la lésion soit limitée et unique, embolie pulmonaire par interruption cave avec ou sans thrombectomie ou désobstruction des veines sus hépatiques suraiguës. De nouvelles méthodes de traitement par voie endovasculaire sont de plus en plus employées. En cas d'atteinte artérielle occlusive, le traitement chirurgical n'est indiqué qu'en cas d'échec du traitement médical avec des lésions ischémiques menaçantes.^{22,346}

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

C. LES INDICATIONS

Du fait qu'il n'existe aucun consensus quant à la PEC de la maladie de Behçet, celle-ci devra être évaluée au cas par cas et le choix du traitement dépendra de la présentation clinique, du siège des lésions et de la sévérité de l'atteinte systémique.

1. TRAITEMENT DES MANIFESTATIONS CUTANÉO-MUQUEUSES

L'efficacité des différents moyens thérapeutiques ciblant l'atteinte cutanéomuqueuse de la maladie est très variable et inconstante.

En pratique quotidienne, la colchicine est le traitement le plus couramment prescrit à raison de 0.5 à 2mg/j associée à des topiques corticoïdes lors des poussées cutanées. Sa prescription en continu semble efficace sur ce type de manifestations en diminuant le nombre des lésions, leur sévérité et la fréquence des récurrences. Elle pourrait même avoir un effet préventif sur les poussées systémiques de la maladie.

La dapsonsone (100mg/j) constitue une alternative thérapeutique.

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

La thalidomide est également efficace sur les lésions cutanéomuqueuses mais son utilisation est réservée aux lésions sévères, invalidantes, récurrentes et/ou résistantes aux traitements sus-cités. Une dose quotidienne de 100 mg semble être suffisante et aussi efficace qu'une dose de 300mg.

L'implication potentielle de certaines souches streptococciques dans la pathogénie de la MB a fait envisager par certains auteurs l'utilisation de la pénicilline et plus récemment l'azithromycine dans le traitement et la prévention des lésions cutanéomuqueuses de la MB avec des résultats satisfaisants.

2. TRAITEMENT DES MANIFESTATIONS ARTICULAIRES

Dans la plupart des cas, le traitement des manifestations articulaires est symptomatique et privilégie le repos, les antalgiques périphériques, les AINS souvent en association avec de la colchicine. En cas de résistance, l'utilisation de corticoïdes per os à faibles doses voire en intra-articulaire peut être efficace.

L'azathioprine est significativement efficace sur les arthrites de la MB. Les autres traitements possibles sont la sulfasalazine, le méthotrexate et l'interféron qui se sont révélés efficaces dans plusieurs cas d'arthrites sévères.^{45,310,346}

3. TRAITEMENT DES MANIFESTATIONS OCULAIRES

Le choix dépend du segment touché et de sa sévérité.

Un traitement corticoïde local en collyre peut s'avérer efficace et suffisant dans les uvéites antérieures, en association à des mydriatiques ou des cycloplégiques locaux afin de prévenir la survenue de synéchies irido-cristalliniennes.

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

Le méthotrexate (7,5 à 20 mg / semaine) s'est révélé plus efficace sur les uvéites antérieures que sur les uvéites postérieures ou les vascularites rétiniennes.^{45,346}

4. TRAITEMENT DES MANIFESTATIONS NEUROLOGIQUES

Lors des poussées neurologiques aiguës, le traitement d'attaque se base sur de fortes doses de corticoïdes soit par voie orale (1 mg/kg/j d'équivalent prednisone pendant au moins 4 semaines ou jusqu'à constatation d'une amélioration), soit par voie intraveineuse (bolus quotidien d'1 g de méthylprednisolone pendant 3 à 5 jours) relayée par la prednisone orale à fortes doses. Une dégression progressive se fera sur une durée totale de 18 mois. Certains patients peuvent développer une corticodépendance et nécessiter le maintien au long cours d'une corticothérapie à faibles doses pour diminuer le risque de poussées. Dans les formes neurologiques sévères et/ou réfractaires, les anti-TNF α ont une efficacité rapide et sont maintenant utilisés en 1^{ère} ligne. Dans ces formes, le recours aux agents immunosuppresseurs (azathioprine, ciclosporine A, cyclophosphamide et chlorambucil) en association aux corticoïdes peut aussi se montrer intéressant sans qu'aucune étude contrôlée n'en prouve l'efficacité dans la prévention, la réduction des poussées ou le contrôle de la progression des atteintes neurologiques au cours de la maladie.^{45,346,347}

5. TRAITEMENT DES MANIFESTATIONS CARDIO-VASCULAIRES

Le traitement des thromboses veineuses profondes au cours de la MB demeure controversé. La plupart des auteurs recommandent l'utilisation d'une anticoagulation à doses curatives, alors que d'autres évitent leur emploi seuls et les associent aux corticoïdes. Les manifestations thrombotiques sont attribuées de façon exclusive pour certains auteurs à l'inflammation de la paroi vasculaire qui ne démontrent aucun bénéfice thérapeutique quand l'adjonction d'une anticoagulation aux traitements anti-inflammatoires et IS.

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

La chirurgie est destinée aux thromboses intracardiaques résistant au traitement médical et aux embolies pulmonaires massives. Ce sont des interventions lourdes et délicates.

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

De nouvelles méthodes de traitement par voie endovasculaire sont de plus en plus employées. Elles reposent sur l'exclusion de l'anévrysme à l'aide d'une prothèse introduite par voie fémorale et fixée aux parois artérielles d'amont et d'aval à l'aide de stents. Ces procédures permettent de réduire les risques de la chirurgie conventionnelle.

Le traitement chirurgical se complique souvent de l'apparition de faux anévrysmes anastomotiques et le lâchage de sutures dû à la réaction inflammatoire de la paroi vasculaire en rapport avec l'hypersensibilité aux points de pique caractéristique du Behçet. Il est d'indication imminente en cas d'anévrysmes fissurés, rompus ou dont la taille dépasse les 6 cm. Hormis ces indications, il est préférable d'opérer à distance de l'épisode aigu et d'attendre la normalisation des marqueurs biologiques de l'inflammation sous traitement médical.^{9,45,348}

D. LES RÈGLES DU TRAITEMENT

Pour aboutir à un traitement rationnel, plusieurs points sont à prendre en considération :

- Il n'y a pas de guérison dans la maladie de Behçet ;
- Le traitement est symptomatique et repose sur l'administration d'anti-inflammatoires et d'immunosuppresseurs. En vue d'une amélioration, les différents agents doivent être prescrits à des doses efficaces ;
- Le traitement doit être poursuivi de façon prolongée et la PEC des patients exige une équipe expérimentée qui maîtrise les différents aspects de la pathologie ;

- La précocité de l'instauration du traitement conditionne l'efficacité : un traitement instauré précocement permet de traiter les poussées inflammatoires, soulager les symptômes, limiter les dommages tissulaires, prévenir les récurrences, améliorer la qualité de vie et diminuer la morbi-mortalité ;
- Le choix du traitement de la MB dépend de la présentation clinique, du siège des lésions et de la sévérité des atteintes systémiques. Un traitement individualisé permet d'adapter le protocole thérapeutique à chaque patient ;
- Dans les formes sévères où le pronostic fonctionnel ou vital est mis en jeu, le traitement doit être d'emblée immunosuppresseur et doit nécessairement viser un contrôle total, immédiat et prolongé de la maladie ;
- Il est important d'évaluer les facteurs pronostiques et d'identifier les patients à haut risque de façon précoce, pour que chaque produit soit initié à temps en utilisant des agents puissants telle la cyclosporine ou l'IFN α ;
- Une éducation des malades permet d'améliorer l'observance et l'acceptation rapide des thérapeutiques actives ;
- Une éducation thérapeutique, une PEC psychologique et un suivi régulier ne doivent pas être négligés.

VII. Suivi

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 ;
- Assurer l'éducation thérapeutique du patient.

2. PROFESSIONNELS IMPLIQUÉS

Le suivi est idéalement coordonné par le médecin ayant une expertise dans la MB. Il s'agit le plus souvent d'un médecin interniste ou dermatologue, ophtalmologiste ou rhumatologue mais toutes les spécialités médicales peuvent être sollicitées dans le suivi des patients en fonction des manifestations de la maladie. Par ailleurs, d'autres professionnels de santé peuvent être amenés à intervenir comme les professionnels d'éducation thérapeutique, les diététiciens, les infirmiers, les kinésithérapeutes et ergothérapeutes, les psychologues, les assistants sociaux, etc.³⁶

3. RYTHME ET CONTENU ET CONSULTATIONS

L'activité de la MB n'est pas facile à mesurer étant donné une évolution chronique accompagnée par des symptômes cutanés ou articulaires quasi permanents ou récurrents. Cette symptomatologie peut être entrecoupée d'évènements 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 CRP, est insuffisamment sensible pour pouvoir être en corrélation avec une éventuelle activité à bas bruit. En pratique, l'appréciation de l'activité de la MB repose essentiellement sur les données de l'interrogatoire et de l'examen clinique à la recherche de signes physiques objectifs témoignant d'une maladie active. Des données biologiques ou radiologiques peuvent être indicatrices d'une phase active pour certains types d'atteinte.

La fréquence du suivi dépend de la sévérité de la MB. Dans les formes graves, les patients sont revus de manière mensuelle jusqu'à stabilisation de la progression. Dans les formes actives moins sévères, un suivi régulier tous les 3 à 6 mois est recommandé pour la plupart. Lorsque la MB est quiescente, une consultation annuelle reste indispensable.

L'appréciation d'un retentissement sur la qualité de vie est essentielle pour pouvoir juger de la nécessité de procéder à des ajustements thérapeutiques ; elle peut être basée sur des questions simples ou des questionnaires génériques. 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, comme le « *Behçet's Disease Current Activity Index (BDCAI)* » qui aboutit à un résultat chiffré de l'activité. Leur principal intérêt est cependant de permettre de catégoriser les patients pour les études de recherche clinique ou thérapeutique. Ils ne peuvent pas se substituer à une bonne connaissance de la maladie, 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 de la MB qui repose entièrement sur l'évaluation par les patients eux-mêmes.³⁴⁹

VIII. Évolution et pronostic

La maladie de Behçet est une maladie inflammatoire caractérisée par des phases de poussées imprévisibles, englobant successivement différents organes, espacées de rémissions de durée variable. Avec l'âge, les rémissions ont tendance à être plus longues ; les poussées sont plus espacées, moins sévères, et disparaissent au bout de 15 à 20 ans d'évolution³⁶.

Malgré cela, la nature chronique, l'évolution cyclique et la variabilité de l'atteinte d'un patient à l'autre entravent l'évaluation du pronostic.^{161,278}

La déclaration précoce de la maladie, le sexe masculin et la multiplicité des poussées seraient des facteurs de mauvais pronostic³⁵⁰, de même que l'appartenance géographique et génétique aux régions et aux populations endémiques qui semble influencer négativement l'évolution de la maladie.^{300,350}

En effet, une étude rétrospective incluant 387 patients turcs suivis sur 20 ans a démontré un taux de mortalité autour de 10%. Chez les sujets jeunes (14-24 ans) de sexe masculin, le taux de mortalité était 10 fois plus élevée comparé à celui d'une population contrôle d'âge et de sexe identiques.³⁵⁰

À l'opposé, le sexe féminin et l'atteinte cutané-muqueuse stricte seraient relativement de bon pronostic²⁹⁹.

Les plus hauts taux de morbi-mortalité sont associés aux atteintes ophtalmologiques, vasculaires et neurologiques³⁰⁰.

L'atteinte oculaire, se déclarant au début de la maladie, représente la cause de morbidité la plus importante, surtout lorsque le segment postérieur est concerné. L'atteinte vasculaire représente la cause de mortalité la plus importante. L'existence d'une composante neurologique peut être fatale même si l'installation se fait progressivement.

Le taux de mortalité global de la maladie de Behçet varie entre 2 et 4%. Les causes les plus rapportées sont la rupture d'anévrismes artériels, la perforation d'ulcères digestifs, la thrombose des gros vaisseaux et l'atteinte du parenchyme cérébral^{278,351}. Les anévrismes artériels pulmonaires et le syndrome de Budd Chiari sont associées à des taux de mortalité plus élevés. Le taux de mortalité de l'atteinte artérielle du Behçet est de 13,5%. Le pronostic des patients présentant une atteinte artérielle est mauvais, en particulier lorsque les artères pulmonaire et l'aorte thoracique sont touchées³⁵¹.

PARTICULARITÉS DE L'ATTEINTE VASCULAIRE DE LA MALADIE DE BEHÇET : ANGIO-BEHÇET

I. Définition

Sous le nom d'angio-Behçet, de vasculo-Behçet ou de Behçet vasculaire, cette entité réfère aux cas où l'atteinte des gros vaisseaux prédomine le tableau clinique de la maladie. Celle-ci concerne aussi bien les veines que les artères quels que soient leur siège et leur calibre.^{352,353}

L'atteinte veineuse prédomine et comprend indéniablement les thromboses veineuses, représentant plus de 75% de l'ensemble des complications vasculaires³⁵³. Si les auteurs s'accordent sur l'intégration des thromboses veineuses profondes dans le cadre des manifestations vasculaires de cette pathologie, les avis diffèrent concernant les thromboses veineuses superficielles, considérées par certains auteurs plutôt comme une atteinte cutanéomuqueuse³⁵⁴. Il en est de même en ce qui concerne les lésions variqueuses, rattachées directement au Behçet par certains auteurs^{119,355-357}, exclues par d'autres du tableau clinique de l'angio-Behçet, tout en gardant à l'esprit qu'elles pourraient révéler ou compliquer une thrombose sous-jacente.

L'atteinte artérielle est moins fréquente voire exceptionnelle, représentée par la formation de pseudoanévrismes, d'anévrismes, de sténoses et d'occlusions.

II. Historique

La première description de lésions vasculaires au cours d'un syndrome de Behçet revient à Pils en 1925, avant l'individualisation de la maladie, qui rapporta l'association d'une thrombophlébite et d'arthralgies à une atteinte cutanéomuqueuse évocatrice du Behçet.

En 1946, Adamantiades détecte la présence d'une thrombophlébite du membre inférieur et de la rétine chez un de ses patients suspecté, et suggère la thrombophlébite comme quatrième signe cardinal de la maladie.³⁵⁸

Le premier cas d'atteinte artérielle de la maladie de Behçet a été décrit par Mishima en 1960, chez un homme de 38 ans qui présentait un anévrisme de l'aorte abdominale suivi par Mounsey en 1965 et par Hills en 1967.³⁵⁹⁻³⁶¹ Depuis, les cas se sont multipliés dans la littérature et ont permis de dessiner une image plus claire des lésions vasculaires de la maladie dont les conséquences ne sont point négligeables.

III. Épidémiologie

1. Fréquence

L'atteinte vasculaire de la maladie de Behçet peut concerner 10 à 50% des patients en fonction des séries²⁸⁸, avec une moyenne avoisinant les 15% lorsqu'une large population est étudiée³⁶². Elle a atteint 62% dans la série marocaine de Filaly Ansari publiée en 1999.²²

Bien que ce constat soit controversé dans certaines séries^{276,363-365}, la prédominance de l'atteinte veineuse est flagrante, représentant jusqu'à 80% des lésions vasculaires de la maladie de Behçet. Les artères en revanche, sont beaucoup moins touchées ; la fréquence de leur implication varie entre 1 et 7%³⁵³.

L'association de ces deux atteintes est rapportée avec une fréquence de 5%.³⁶⁵

2. Âge et sexe

Bien qu'il n'existerait pas de prédominance de sexe dans la maladie de Behçet, toutes les études s'accordent sur le fait que le sexe masculin serait plus à risque dans le vasculo-Behçet^{11,366-369}, chez qui l'atteinte est non seulement plus fréquente mais aussi plus fatale.

Le sex-ratio s'élève à 9 hommes pour 1 femme dans une étude portant sur 31 patients.³⁷⁰ Cette différence se réduit légèrement dans des études à plus grande échelle, mais la prédominance masculine reste nette.^{356,362}

La déclaration de la maladie à un âge précoce pourrait laisser prévoir une atteinte vasculaire probablement plus rapide d'apparition mais souvent, celle-ci survient au début de la troisième décennie.^{354,356,362,371}

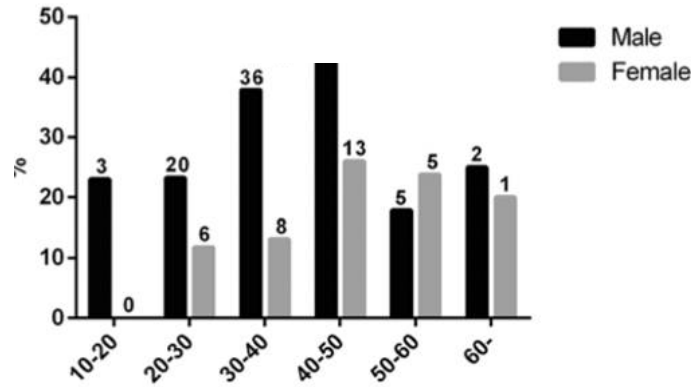


Figure 15 : Prévalence de l'atteinte vasculaire de la maladie de Behçet en sous-groupant l'âge et le sexe d'une cohorte de patients chinois.
(Le nombre au-dessus des colonnes indique le nombre des patients)³⁷²

3. Facteurs de risques

Outre le sexe masculin et l'âge précoce de début de la maladie³⁵², certaines études rapportent le tabagisme comme cofacteur de l'apparition des lésions vasculaires du Behçet.^{373,374}

L'existence d'un facteur génétique prédisposant reste à discuter puisqu'on ne retrouve de Behçet familial que dans 5% des cas de vasculo-Behçet.³⁶²

Enfin, le rôle potentiel d'un traumatisme vasculaire dans la formation de pseudoanévrismes est souligné par certains auteurs.³⁷⁵

IV. Physiopathologie

Le mécanisme physiopathologique à l'origine des lésions vasculaires au sens strict de la maladie de Behçet continue de faire l'objet de débats scientifiques.²⁸⁸

Les études suggèrent l'implication d'un agent exogène en interaction avec les cellules inflammatoires, chez un sujet génétiquement prédisposé, dans l'apparition de dommages tissulaires et l'altération fonctionnelle du système d'hémostase.³⁵⁸

1. Atteinte veineuse

Dans la tentative d'expliquer l'atteinte veineuse de l'angio-Behçet, les chercheurs se sont penchés sur le rôle de l'inflammation systémique lorsque le rôle des facteurs thrombophiliques s'est révélé peu pertinent quant à l'apparition des thromboses veineuses.

La théorie la plus largement répandue stipule que l'endothélium vasculaire passe d'un état anticoagulant à un état procoagulant en réponse à une sécrétion exagérée de médiateurs pro-inflammatoires par les lymphocytes Th1, ciblant essentiellement les neutrophiles. Ce processus inflammatoire génère alors un état prothrombotique à travers plusieurs mécanismes, comme la dysfonction des cellules endothéliales, l'activation plaquettaire, la réduction du pouvoir fibrinolytique du sérum et l'activation de la coagulation.³⁷⁶

L'altération tissulaire de la paroi vasculaire et l'activation dysrégulée des cellules endothéliales est présumée par des taux élevés du facteur de VonWillebrand et une baisse de la prostacycline (PGI₂) retrouvés chez les patients atteints de la maladie de Behçet, deux conditions qui accroissent l'agrégabilité plaquettaire.³⁵³

D'autres marqueurs retrouvés à des taux élevés chez ces patients concordent avec ces hypothèses, notamment la présence de concentrations élevées d'homocystéine, fréquemment rapportées dans les cas d'angio-Behçet actif avec un antécédent de thrombose.²⁸⁸

Par ailleurs, l'inhibition du pouvoir fibrinolytique du sérum a été proposée dans une étude révélant la baisse de la protéine S et de son activité dans la MB associée à des thromboses veineuses,³⁷⁵ mais ce résultat est débattu par d'autres auteurs qui affirment que ni la protéine S, ni les autres facteurs anticoagulants comme la protéine C et l'antithrombine ne sont impliqués dans ce phénomène. Les résultats concernant les facteurs prothrombotiques comme la prothrombine et le facteur V Leiden sont controversés.³⁷⁶

Enfin, des taux élevés d'entholine-1, un peptide vasoconstricteur, ont également été établis au cours de la maladie de Behçet, en particulier dans les formes vasculaires, suggérant une altération de la vasodilatation.^{374,377}

Tableau 6 : Principaux biomarqueurs sériques témoignant d'une dysfonction endothéliale chez les patients atteints de la maladie de Behçet.²⁸⁸

<i>Biomarqueur</i>	<i>Fonction et propriétés</i>	<i>Relation avec la maladie de Behçet</i>
<i>Adrénoméduline</i>	Induit la relaxation vasculaire Facteur angiogénique et cardioprotecteur Augmenté dans les pathologies cardiovasculaires comme l'HTA	Taux plus élevé comparé à celui des sujets contrôles
<i>Di-méthyl-arginine asymétrique (ADMA)</i>	Produit du métabolisme de la L-Arginine Inhibe la synthèse de l'oxyde nitrique	Taux élevé en phase active de la maladie de Behçet, surtout en cas d'atteinte vasculaire
<i>Homocystéine</i>	Induit une dysfonction endothéliale via différents mécanismes	Concentration élevée dans la MB active
<i>Malondialdéhyde (MDA)</i>	Indicateur de peroxydation lipidique et de stress oxydatif	Taux plus élevé comparé à celui des sujets contrôles
<i>Oxyde nitrique (NO)</i>	Médiateur de la vasodilatation endothélio-dépendante	Taux plus bas en phase active de la maladie de Behçet et en comparaison avec les témoins sains
<i>Thrombomoduline</i>	Médiateur de la résistance thrombotique au facteurs endothéliaux	Taux élevé dans la MB active

2. Atteinte artérielle

Le processus inflammatoire de la MB est également incriminé dans la formation d'anévrismes, de faux anévrismes, de sténoses et d'occlusions artérielles. En effet, il serait à l'origine d'une artérite du *vasa vasorum*, d'une inflammation endothéliale avec infiltration mononucléaire périvasculaire, et interromprait de ce fait le flux nutritionnel vers la paroi artérielle.

L'intima s'épaissit en réponse à la prolifération des fibroblastes et des cellules musculaires lisses, probablement à l'origine des sténoses et des occlusions, contrastant avec une destruction de la média qui affaiblit le mur artériel et aboutit à la formation d'anévrismes et de pseudoanévrismes.^{358,378}

Une étude suggère en plus le rôle pathogénique probable des métalloprotéinases MMP-2 et MMP-9, dont les taux se sont révélés élevés en cas d'angio-Behçet manifestant des anévrismes artériels ; ces résultats restent à confirmer.³⁷⁹

Le rôle d'un traumatisme local a été souligné.³⁸⁰⁻³⁸²

V. Anatomopathologie

La maladie de Behçet correspond à une périvasculite nécrosante oblitérative de type neutrophilique, touchant aussi bien les veines que les artères quel que soit leur calibre, dont l'infiltrat inflammatoire se constitue principalement de neutrophiles et de cellules mononuclées avec une prédominance de lymphocytes T CD3+, T CD4+ et de cellules NK.

Les lésions anatomopathologiques peuvent être uni ou multifocales et la coexistence de lésions artérielles et veineuses est une manifestation particulière de la MB.^{376, 383}

1. Atteinte artérielle

Les lésions aortiques de la maladie de Behçet présentent un épaississement fibreux irrégulier de l'ensemble de la paroi avec une dilatation anévrysmale focale³⁸⁴. L'aorte abdominale est la principale localisation des anévrysmes artériels de la maladie mais toutes les artères peuvent être touchées, incluant les artères pulmonaires, cérébrales, carotides, sous-clavières, brachiales, ulnaires, rénales, iliaques, fémorales et poplités, ainsi que les artéριοles.

Les anévrysmes sont plus souvent sacculaires que fusiformes³⁸⁵, souvent siège d'un thrombus de structure lamellaire. A l'œil nu, l'intima aortique est rugueuse et froissée sur toute sa longueur, caractérisant une aortite disséminée^{386,387}. Les fibres élastiques de la média sont interrompues et il existe parfois une perte de substance, accompagnant un infiltrat lymphocytaire périvasculaire avec une prolifération du *vasa vasorum*. Lors de la phase active, l'infiltration cellulaire se compose principalement de neutrophiles et de lymphocytes, mêlés à des histiocytes et des PNE.

Lorsque l'atteinte des gros troncs artériels est chronique, on retrouve un épaississement fibreux de l'adventice et une prolifération plus importante du *vasa vasorum*.

Les occlusions et les sténoses se rencontrent plutôt dans les artères de moyen et de petit calibre où la prolifération du *vasa vasorum* est moins marquée³⁸⁶.

2. Atteinte veineuse

Il a été établi que les thromboses touchent aussi bien les veines superficielles que les veines profondes des membres, mais elles peuvent se voir dans les larges veines centrales, notamment les veines caves inférieure et supérieure. D'autres sites thrombotiques ont été décrits, incluant les veines sus hépatiques à l'origine d'un syndrome de Budd-Chiari, les veines mésentériques, rénales, et les sinus veineux intracrâniens.³⁸⁸

Au cours de la maladie de Behçet, les occlusions veineuses se produisent suite à l'obstruction de la lumière vasculaire par un thrombus organisé et adhérent.

La plupart des lésions sont le siège d'une vascularite leucocytoclasique touchant les veines, les veinules et les capillaires, caractérisée par l'invasion du mur vasculaire par des PNN à noyau pycnotique éclaté (leucocytoclasie) et la présence d'une nécrose fibrinoïde, d'une inflammation endothéliale et d'une extravasation d'hématies.

Moins souvent, on peut assister à une vascularite de type lymphocytaire.³⁸⁶

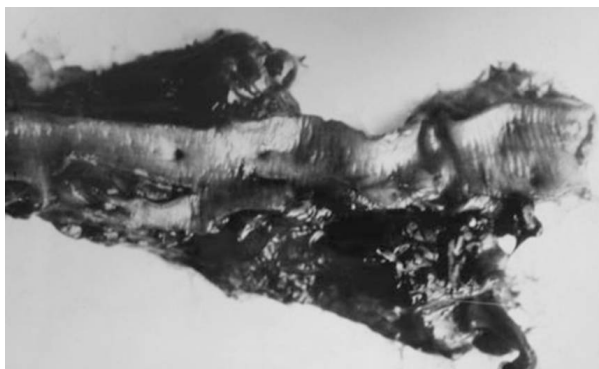


Figure 16 : Aspect macroscopique de lésions d'aortite chronique dans le cadre d'un vasculo- Behçet. (Noter l'aspect fripé de la surface intimale)

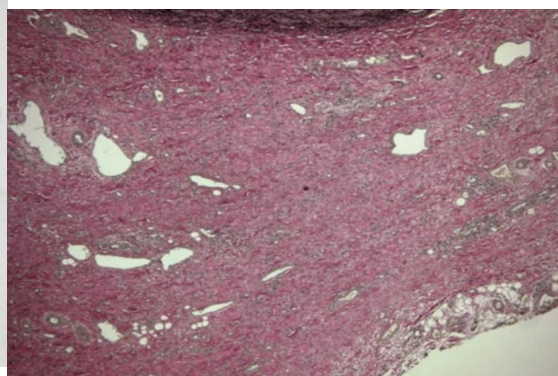


Figure 17 : Épaississement fibreux de l'adventice et prolifération du vasa vasorum. (Vue microscopique x100)

VI. Manifestations de l'angio-Behçet

Dans le cadre du vasculo-Behçet, quatre sortes de manifestations ont été décrites : les occlusions artérielles, les anévrismes et les pseudoanévrismes artériels, les thromboses veineuses et les varices.^{119,356,389}

Tous les vaisseaux peuvent être touchés quels que soit leur siège leur calibre, avec une prédominance pour l'atteinte veineuse^{350,362,390}, représentant 80% des cas d'angio-Behçet³⁷⁰; les veines profondes et superficielles des membres inférieurs en constituent la principale localisation. Des cas de thromboses des gros troncs veineux ont été décrits dans la littérature, citant les veines caves supérieure et inférieure, les veines sus-hépatiques manifestant un syndrome de Budd-Chiari, la veine hépatique, la veine porte et les sinus veineux.

Si l'atteinte veineuse est classique dans la MB, retrouvée chez 14 à 40% des patients⁹, l'atteinte artérielle est d'autonomisation plus récente avec une fréquence oscillant entre 1 % et 7 %³⁷⁴. Elle est toutefois sous-estimée en tenant compte d'une fréquence de 34 % dans une série autopsique japonaise de 170 sujets²⁷⁶. Elle se manifeste par des anévrismes et des occlusions artérielles pouvant cibler tous les territoires artériels, avec une prédilection pour l'aorte abdominale, suivie par ordre décroissant de fréquence pour les anévrismes artériels par les artères pulmonaires, fémorale, poplitée, brachiales et iliaque. Des sites moins communs sont évoqués dans la littérature comme les artères carotides, vertébrales, coronaires ainsi que les artères viscérales.³⁸⁸

1. Manifestations veineuses

1-1. Thrombose veineuse superficielle

Les thromboses veineuses superficielles ont été rapportées comme étant la manifestation vasculaire la plus fréquente de la maladie de Behçet dans certaines études, atteignant 53% de l'ensemble des lésions vasculaires.^{362,391} Leur présence doit amener à considérer le Behçet chez les sujets suspects, particulièrement lorsqu'elles sont migratoires ou récurrentes³⁷⁴. Elles se manifestent principalement par une douleur localisée accompagnée d'un œdème et d'un érythème ; la veine concernée peut être mise en relief sous forme d'un cordon induré qui peut persister après la guérison.^{11,376,389}

L'occlusion peut être spontanée mais parfois, elle survient suite à une ponction veineuse et a même été rapportée aux sites d'infusion d'héparine, reproduisant probablement la réaction pathergique cutanée au niveau du mur vasculaire.³⁷⁶

Le diagnostic peut être porté grâce à une exploration échodoppler qui retrouve un épaississement de la paroi veineuse et un thrombus intraluminal et éliminant de ce fait un érythème noueux^{358,376}, parfois suspecté lorsque l'inflammation veineuse se présente sous forme de lésions nodulaires.¹¹ Selon les critères diagnostiques japonais, les thromboses veineuses superficielles sont plutôt considérées comme une atteinte cutanée mais leur présence représente un facteur de risque d'atteinte vasculaire.³⁵²

1-2. Thrombose veineuse profonde

Le plus souvent, le tableau d'angio-Behçet se déclare par l'apparition d'une TVP, incident vasculaire initiateur chez 78% des patients³⁹² et le plus fréquemment observé dans cette pathologie, concernant deux tiers des patients.³⁵²

Au Maroc, la fréquence des TVP au cours du Behçet va de 21 à 36%.³⁶⁹

a) Thrombose des veines périphériques des membres inférieurs

Bien que l'ensemble du système veineux profond puisse être le siège de thrombose, celle-ci s'observe particulièrement au niveau des veines fémorale superficielle et poplitée, couvrant 70% des manifestations veineuses de la maladie de Behçet³⁹². Elles sont suivies des veines tributaires, fémorales communes, iliaques externes et iliaques communes.³⁵²

Typiquement, le thrombus adhère fermement à la paroi et peut progresser en dépit d'un traitement anticoagulant¹¹ mais, cliniquement, la TVP de la MB ne diffère en rien de la TVP classique³⁸⁹. Les lésions peuvent de ce fait provoquer une douleur locale, un gonflement, une dermatite de stase et des ulcères cutanés¹¹. La TVP s'associe souvent dans le cadre de la maladie à une atteinte oculaire, des lésions d'érythème noueux et une positivité du test pathergique^{358,391,393,394}. Elle se complique à long terme d'un syndrome post-thrombotique pour les cas les plus sévères, altérant fortement la qualité de vie de ces patients.³⁸³

b) Thrombose des veines cérébrales

Parmi les atteintes veineuses de l'angio-Behçet ou encore les manifestations non parenchymateuses du neuro-Behçet, les thromboses veineuses cérébrales restent relativement rares en touchant environ 2,5% des patients¹¹. Elles apparaissent chez des sujets relativement jeunes et sont plus fréquentes dans le cadre d'un Behçet infantile. En général, elles surviennent peu de temps après l'apparition des premiers symptômes, parfois avant même de compléter les critères de l'ISG, tandis que l'atteinte parenchymateuse ne se manifeste qu'à un stade avancé de la maladie.³⁹⁵

Le sinus longitudinal supérieur (64%) et le sinus transverse représentent les localisations les plus fréquentes, suivies par le sinus sigmoïde.³⁹⁶

Cliniquement, on assiste à un tableau d'HTIC chez un sujet jeune, souvent de sexe masculin, présentant des céphalées d'installation subaiguë ou chronique et un œdème papillaire à l'examen. La diplopie et les vomissements sont moins fréquemment rencontrés¹¹. Des cas d'infarctissements veineux ont été observés dans de rares cas présentant des signes pyramidaux, une hémiparésie, des troubles du comportement ou des crises épileptiques.³⁹⁶ D'autres manifestations vasculaires sont souvent concomitantes, en particulier d'autres sièges de thromboses veineuses, suggérant un risque thrombotique plus élevé chez ces patients³⁹⁷. Ceci expliquerait l'association significative entre l'angio et le neuro-Behçet que rapportent certaines études^{397,398} et amène à considérer ce type d'expression clinique plutôt dans le cadre d'une atteinte vasculaire que dans celui d'une atteinte neurologique, d'autant plus que l'atteinte parenchymateuse cérébrale est faiblement associée aux thromboses veineuses cérébrales.³⁹⁶

L'IRM et l'angio-IRM cérébrales représentent le gold standard pour le diagnostic. On retrouve une hyperpression du LCR chez deux tiers des patients avec une analyse cytologique et biochimique généralement normale en dehors d'une atteinte parenchymateuse associée.²⁴⁵

Bien que le pronostic soit relativement favorable, il faudra redouter une atrophie optique avec un risque de perte visuelle, compliquant 15% des cas.^{11,397}

c) Thrombose des veines centrales

▪ Thrombose cave

Dans le cadre du diagnostic différentiel des thromboses caves, il est indispensable de considérer la maladie de Behçet comme étiologie potentielle, puisque la veine cave représente le siège de thrombose chez 15% des patients, faisant d'elle la deuxième localisation la plus fréquente des thromboses veineuses au cours de cette pathologie.^{11,389,399}

La veine cave supérieure (VCS) semble être plus à risque de thrombose. Abstraction faite des processus cancéreux, la maladie de Behçet représente la principale cause du syndrome cave supérieur dans les pays du pourtour méditerranéen et, en Chine, 20% des syndromes cave supérieure sont rattachés à l'angio-Behçet.³⁵⁵ La symptomatologie regroupe un œdème et une cyanose de la face, du cou et des membres supérieurs, une congestion non pulsatile des jugulaires avec une CVC thoracique parfois visible. Plus rarement, il est possible de retrouver un chylothorax ou une péricardite chyleuse en cas d'obstruction du canal thoracique, ou encore une hypertension intracrânienne avec un œdème papillaire.^{11,352}

L'obstruction de la veine cave inférieure (VCI) se manifeste par un œdème des membres inférieurs et une CVC abdominale. Elle peut être le résultat de l'extension d'une TVP du membre inférieur³⁹⁶. À long terme, il faudra craindre de sérieuses complications, en particulier lorsque les viscères abdominaux sont affectés et notamment le foie.¹¹

▪ Thrombose des veines sus-hépatiques : Syndrome de Budd-Chiari

Au cours du Behçet, il est rare mais possible de rencontrer un syndrome de Budd-Chiari en rapport avec une thrombose des veines sus-hépatiques, dont la fréquence va de 0,5 à 3,4% des cas dans la littérature³⁶⁹. Malgré une incidence faible, celui-ci correspond la complication veineuse la plus fatale de la maladie³⁵⁰. Il peut s'installer suite à l'extension d'une thrombose cave inférieure, coexistant avec une thrombose des veines hépatiques chez 80% des patients.

Le syndrome de Budd-Chiari se manifeste par une douleur de l'hypochondre droit, une hépatosplénomégalie, une ascite de type exsudative et un œdème des membres inférieurs. Le pronostic est accablant avec un taux de survie à 1 an dépassant à peine les 50%.³⁷⁴

Un tiers des thromboses des VSH ont une évolution aiguë et aboutissent au décès par

insuffisance hépatique au bout de quelques semaines. Chez les plus chanceux, une amélioration spontanée peut s'observer mais la majorité reste à risque pour une insuffisance hépatique chronique, une hypertension portale et le développement de varices œsophagiennes^{358,374}. Des formes asymptomatiques sont possibles, de découverte fortuite lors du bilan d'extension d'une autre lésion vasculaire ; elles témoignent souvent d'une installation chronique qui a permis la mise en place d'un système de collatérales efficace et seraient de ce fait de pronostic plus favorable, avec un taux de mortalité inférieur à 10%.³⁹⁶

▪ **Thrombose porte**

L'obstruction de la veine porte fait partie des rares complications de l'angio-Beçet et doit être suspectée devant la présence d'une splénomégalie, bien que celle-ci puisse s'intégrer dans le cadre d'une thrombose simultanée d'un second tronc veineux.³⁵⁸

1-3. Autres localisations thrombotiques

D'autres localisations thrombotiques ont été rapportés dans la littérature : les veines pulmonaires, les veines rénales⁴⁰⁰, la veine azygos⁴⁰¹, la veine mésentérique supérieur⁴⁰², les veines hépatiques, les veines jugulaire, sous-clavière et brachiale.⁴⁰³

1-4. Sténoses veineuses

Récemment, certains cas de sténose veineuse sans thrombus ont été rattachés à la maladie de Behçet, suggérant qu'il puisse s'agir du processus initiateur des thromboses veineuses chez certains patients et donc l'existence d'un continuum entre ces deux types de lésions⁴⁰⁴. Les quelques descriptions retrouvées dans la littérature amènent à intégrer cette manifestation encore très peu connue dans le cadre de l'atteinte veineuse de la maladie de Behçet, à côté des thromboses, plus communes dans ce syndrome.

1-5. Anévrysmes veineux

C'est une complication extrêmement rare, souvent accompagnée d'un facteur de risque surajouté comme un traumatisme ou une autre condition inflammatoire. Un cas d'anévrysme bilatéral des veines innominées associé à une thrombose de la VCS a été décrit par Güney dans le cadre du diagnostic d'un élargissement médiastinal à la radiographie thoracique d'un patient dont le diagnostic de la MB a été établi 3 ans après cette manifestation.⁴⁰⁵

1-6. Varices, insuffisance veineuse chronique et syndrome post-thrombotique

Il existe une controverse quant à l'inclusion des varices au cours de la maladie de Behçet parmi l'une de ses manifestations vasculaires.^{374,406}

Dans les régions de haute prévalence, une insuffisance veineuse chronique des membres inférieurs est communément retrouvée chez les patients atteints de la maladie. Des ulcères de stases sont possibles et doivent être différenciés du pyoderma gangrenosum.⁴⁰⁷ Un syndrome post-thrombotique sévère est observé chez environ la moitié des patients ayant présenté une TVP du MI au cours de la maladie de Behçet.⁴⁰⁸

2. Manifestations artérielles :

Elles comprennent les anévrismes, les sténoses et les occlusions avec une incidence de 7% à 10%. Les pseudoanévrismes représentent la lésion la plus fréquente et l'aorte le site le plus prévalent de l'atteinte artérielle de l'angio-Behçet, suivi des artères pulmonaires, fémorales, poplitées et carotides.^{352, 409}

Bien qu'elles puissent être uniques et isolées, les lésions artérielles sont multiples dans un tiers des cas³⁵¹. Souvent, des symptômes systémiques accompagnent le développement des lésions artérielles, notamment une fièvre ou un syndrome inflammatoire biologique, en particulier à la phase aigüe.³⁵¹

Les anévrismes et les pseudoanévrismes sont plus fréquents que les occlusions, rendant compte de 60% des lésions artérielles³⁹¹, même si le contraire a été rapporté dans la littérature.^{363,410,411}

Ces lésions peuvent être secondaires à un traumatisme du mur vasculaire et se manifester à la suite d'une ponction artérielle, d'une chirurgie ou d'une artériographie.

351,380-382,412

2-1. ATTEINTE ARTÉRIELLE SYSTÉMIQUE

a) Anévrismes et pseudoanévrismes aortiques

L'aorte abdominale est le site de prédilection des anévrismes de l'angio-Behçet, rendant compte de 60% de l'ensemble de ses manifestations artérielles.³⁸⁹

Du fait d'une symptomatologie très vague et peu spécifique, incluant inconstamment des douleurs abdominales, parfois une simple sensation d'inconfort abdominal ou des douleurs dorsales, les anévrismes aortiques sont généralement diagnostiqués à une phase tardive – souvent fortuitement, d'autant plus que la recherche d'une masse abdominale pulsatile ou d'un souffle vasculaire peut être négative lorsque les lésions sont localisées dans des régions postérieures ou entourées d'un tissu fibreux.^{11,352}

b) Autres localisations anévrysmales systémiques

Les artères fémorale, iliaque, poplitée et sous-clavière sont les sites les plus souvent touchés par les anévrismes au cours de la MB lorsqu'on écarte l'aorte et les artères pulmonaires. Cela dit, toutes les artères peuvent être concernées et des lésions multiples peuvent coexister.¹¹

L'incidence des anévrismes artériels périphériques va de 0.5% à 4.3 %.⁴¹³

Ils peuvent se présenter sous forme d'une tuméfaction douloureuse et pulsatile du membre concerné.⁴¹⁴

Souvent sous forme de cas isolés rapportés dans la littérature, d'autres localisations anévrysmales ont été décrites, comme l'artère tibiale, les artères des membres supérieurs et les artères à destinée encéphalique.

c) Occlusions artérielles systémiques

Les occlusions et les sténoses artérielles systémiques peuvent être asymptomatiques ou associées à des signes d'ischémie qui varient selon le site artériel impliqué et la qualité de la circulation collatérale. Ainsi, le tableau clinique peut comporter une douleur locale, une douleur abdominale, de la fièvre, une disparition des pouls périphériques, une claudication intermittente, des ulcères cutanés, une hémiplégie, etc.^{352,412,415}

Lorsque l'on considère les artères périphériques, la tendance s'inverse et les occlusions deviennent plus fréquentes que les anévrysmes³⁸⁹. Parmi les sites d'occlusions artérielles, on cite les artères sous-clavière, axillaire, brachiale et radiale pour le membre supérieur, et les artères iliaque, fémorale et poplitée pour le membre inférieur ; de rares cas d'occlusion des artères carotides, des artères mésentériques et des artères cérébrales ont été décrits.

Enfin, devant une hypertension artérielle chez un jeune patient atteint de la maladie de Behçet, il faudra penser à explorer les artères rénales dont l'occlusion a été exceptionnellement rapportée dans la littérature.

Les occlusions et les sténoses aortiques sont beaucoup moins fréquentes que les anévrysmes et sont en défaveur d'une rémission complète de la maladie de Behçet.³⁵¹

2-2. ATTEINTE ARTÉRIELLE PULMONAIRE

Du fait de la particularité des vaisseaux pulmonaires et d'une présentation distinctive de ses manifestations, certains auteurs séparent la vascularite artérielle pulmonaire du reste des lésions artérielles de la MB et préfèrent l'inclure dans le cadre des manifestations veineuses.

Malgré un taux de prévalence ne dépassant pas les 5%, l'atteinte artérielle pulmonaire prédomine les lésions artérielles du Behçet.³⁹⁵ Elle peut toucher toutes les artères pulmonaires quel que soit leur diamètre et regroupe les anévrysmes artériels pulmonaires, une des complications les plus redoutables de la maladie, et les thromboses artérielles pulmonaires avec ou sans AAP.⁴¹⁶⁻⁴¹⁸ Elle touche principalement le sexe masculin et se développe généralement plusieurs années après le diagnostic, bien qu'elle puisse être inaugurale chez certains patients et précéder le reste des manifestations de plusieurs années.^{416,418-421}

La toux, la dyspnée et la douleur thoracique de type pleural doivent faire évoquer le diagnostic mais l'hémoptysie est le symptôme le plus évocateur, plus fréquent pour l'AAP que pour la thrombose artérielle pulmonaire. Cela dit, celle-ci peut progresser vers un AAP et aboutir à une hémorragie massive et mettre en jeu le pronostic vital lorsque l'AAP est rompu.

417,418,422

a) Anévrismes pulmonaires

Dans la MB, les AAP se confinent typiquement aux artères pulmonaires principales et leurs branches lobaires. Ils se rencontrent quasi totalement chez les sujets de sexe masculin et surviennent à un âge plus jeune en comparaison avec les autres manifestations artérielles. Parfois multiples voire bilatérales, ces lésions peuvent se voir sur une radiographie thoracique sous formes d'opacités périhilaires ou parenchymateuses, mais elles restent peu spécifiques. Le scanner thoracique est la méthode diagnostique de choix.

Les AAP s'associent significativement aux thromboses veineuses profondes, à une thrombose cave ou intracardiaque et aux anévrismes artériels systémiques.¹¹ L'hémoptysie est le symptôme initial et le plus fréquent¹¹. La rupture de l'AAP dans le tractus bronchique peut provoquer une hémorragie fatale et emporter le patient, malgré une amélioration du pronostic avec un taux de survie à 5 ans pouvant atteindre les 80%.³⁷⁴ La coexistence d'une TVP et d'un AAP est rapportée avec une fréquence de 66%³⁸³ ; Elle correspond au syndrome de Hughes-Stovin, forme fruste de la maladie de Behçet pour certains. Le risque réside dans l'initiation d'un traitement anticoagulant et la mise en jeu du pronostic vital du patient devant la suspicion d'une embolie pulmonaire - que le clinicien aura rattacher à la TVP - alors qu'il s'agit d'un AAP.³⁷⁴

b) Occlusions des artères pulmonaires

La vascularite pulmonaire au cours de la MB peut également aboutir à une thrombose, une sténose ou une occlusion des vaisseaux pulmonaires. En général, les thrombi pulmonaires résultent d'une formation *in situ* plutôt que d'une embolie, affirmant la caractère adhérent du thrombus formé dans le cadre de la maladie de Behçet. Les sténoses et les occlusions athrombotiques sont moins fréquentes. Leur survenue peut laisser prévoir plusieurs scénarios : une recanalisation sans séquelles, la formation de foyers d'infarctus pulmonaires ou le développement d'une dilatation anévrysmale en amont avec son risque de rupture.

VII. Diagnostic

1. Positif

L'atteinte vasculaire survient généralement plusieurs années après la déclaration des premiers signes de la maladie de Behçet et s'intègre alors facilement parmi les manifestations vasculaires de cette pathologie. Elle peut parfois même compléter le tableau clinique et majorer le score des critères internationaux pour conclure au diagnostic du Behçet si celui-ci n'a pas précédemment été établi.

Tableau 7 : Critères internationaux de la maladie de Behçet révisés (2014)²⁹²

Signe/Symptôme	Points
Aphthose buccale	2 points
Aphthose génitale	2 points
Lésion oculaire	2 points
Manifestation cutanée	1 point
Manifestation neurologique	1 point
Lésion vasculaire	1 point
Test pathergique positif*	1 point

Un score ≥ 4 points permet le diagnostic de la MB

*La positivité du test pathergique est optionnelle et n'est pas inclus dans le système de score primaire. S'il est effectué avec un résultat positif, un point supplémentaire est accordé.

En revanche, rattacher les lésions vasculaires à la maladie de Behçet devient moins évident lorsque le diagnostic n'a pas encore été confirmé, en particulier lorsque l'atteinte des vaisseaux est inaugurale et que les patients n'ont pas manifesté d'atteinte non vasculaire suffisante pour un diagnostic certain.

En pratique, on suspecte un angio-Behçet devant des anévrysmes artériels généralement sacculaires sans lésions d'athérosclérose survenant chez un sujet jeune de moins de 50 ans, devant des occlusions artérielles ou des pseudoanévrismes provoqués par une ponction artérielle, un syndrome cave supérieur, une TVP, une TVS récurrente sans cause retrouvée ou des ulcères de jambe non expliqués⁴²³. En fonction du siège des lésions, certaines seront plus évocatrices que d'autres mais il se doit de considérer la maladie de Behçet devant toute lésion vasculaire pour laquelle les autres étiologies ont été écartées.

L'exploration paraclinique des lésions vasculaires de Behçet repose sur des techniques non invasives étant donné le risque de provoquer de nouvelles lésions en cas de traumatisme du mur vasculaire. L'échodoppler artérielle et veineuse, l'angioscanner et l'angio-IRM sont les méthodes de choix.³⁷⁸

2. Différentiel

Étant donné que l'atteinte artérielle est une complication assez tardive au cours du Behçet, le diagnostic différentiel avec les autres étiologies se pose rarement car la MB est généralement diagnostiquée quelques années plus tôt. À l'opposé, lorsque les lésions artérielles inaugurent le tableau clinique ou surviennent chez des patients qui ne présentent pas de critères suffisants au diagnostic, d'autres vascularites peuvent être discutées comme la maladie de Takayasu, l'artérite à cellules géantes et la périartérite noueuse.³⁵²

La maladie de Buerger est à évoquer devant des lésions sténosantes ou occlusives.

À un âge plus ou moins avancé, on pourra également douter de lésions d'athérosclérose lorsque leur localisation concorde.

Les anévrismes mycotiques et les dysplasies fibromusculaires sont également à considérer.³⁸³

Tableau 8 : Diagnostic différentiel des anévrismes et pseudoanévrismes³⁸³

Dissection	Traumatique
	Iatrogène : cathétérisme, biopsie, chirurgie
	Dysplasie fibromusculaire
	Spontanée
Vascularites	Maladie de Behçet
	Artérite à cellules géantes
	Maladie de Takayasu
	Périartérite noueuse
Anévrismes et pseudoanévrismes mycotiques	
Anévrismes et pseudoanévrismes athéromateux	

Les thromboses peuvent être causées par une multitude de conditions.

Les troubles acquis de la coagulation incluent les pathologies cancéreuses et inflammatoires chroniques, l'insuffisance cardiaque, l'insuffisance veineuse, les maladies hématologiques et l'hypercoagulabilité iatrogène médicamenteuse.

La recherche d'une mutation du facteur V et de la prothrombine, la mesure de l'activité des protéines C et S et la recherche d'un déficit en antithrombine peuvent lever le doute concernant les thrombophilies héréditaires³⁵². Les hémoglobinopathies peuvent poser un problème diagnostique avec un angio-Behçet infantile.

Certaines maladies auto-immunes comme le SAAP et le lupus s'associent souvent à des lésions thrombotiques veineuses et se différencient de l'angio-Behçet par une prévalence féminine accrue.

Enfin, lorsque le tableau clinique comprend des symptômes digestifs en plus des lésions vasculaires, les MICI sont un diagnostic à évaluer, d'autant plus que l'association avec la maladie de Behçet a été rapportée.⁵⁹

VIII. Traitement de l'atteinte vasculaire

1. Atteinte veineuse

Les attitudes thérapeutiques vis-à-vis de l'atteinte veineuse de la MB ne découlent pas d'études randomisées comparatives mais plus souvent d'études rétrospectives observationnelles.

Le traitement vise principalement à réduire l'inflammation veineuse pariétale, première pointée du doigt dans le processus de développement des thromboses veineuses au cours de la MB. Une corticothérapie orale (0.5 à 1mg/kg/j) est alors au cœur de la prise en charge thérapeutique de ce type de lésions. Une durée minimale de 2 à 3 semaines est à envisager avant d'entamer une décroissance progressive. Elle peut être précédée dans les tableaux aigus inflammatoires et sévères par un bolus de méthylprednisolone (0.5 à 1g/j pendant 3 jours).⁴²⁴

Si ce traitement permet de réduire rapidement les symptômes cliniques, il est recommandé d'y adjoindre un traitement immunosuppresseur ou immunomodulateur, permettant d'offrir un contrôle des poussées inflammatoires de la maladie, efficace pour prévenir les récurrences. La durée du traitement immunosuppresseur n'est pas consensuelle ; elle varie généralement entre 3 et 5 ans et son arrêt n'est discuté qu'après une phase de rémission prolongée.

Ainsi, Les thromboses veineuses devront bénéficier d'une corticothérapie à fortes doses associée à un immunosuppresseur à type d'azathioprine ou de cyclosporine A.^{425,426}

Le cyclophosphamide en bolus IV mensuel est préféré dans les cas de thromboses des gros troncs veineux (veines caves, veine porte, veines sus-hépatiques) selon les recommandations de l'EULAR parues en 2018^{427,428}. Chez ces patients, il sera prescrit pour une durée de 6 à 12 mois puis relayé par l'azathioprine. La thalidomide est de moins en moins considérée du fait de son action thrombogène, actuellement bien identifiée.⁴²⁹

En cas de thrombophlébite cérébrale, l'adjonction d'un IS n'est pas recommandée s'il s'agit d'un premier épisode et ne se discute qu'en cas de rechutes sous corticoïdes.

Chez certains patients, l'usage de biothérapies - en particulier les anti-TNF - s'est avéré prometteur mais cette option est réservée aux thromboses réfractaires ou récidivantes.^{427,428} L'adalimumab en monothérapie ou en association avec les immunosuppresseurs sus-cités a en effet démontré une efficacité supérieure dans la résolution clinique et radiologique des thromboses veineuses profondes, et permet en plus une épargne cortisonique⁴³⁰. L'efficacité du tocilizumab dans le traitement des atteintes veineuses est également décrite dans certains cas de littérature⁴³¹. L'évaluation de l'intérêt thérapeutique de l'IFN α et des autres biothérapies nécessite des données supplémentaires.

Pour ce qui est du traitement anticoagulant, antiagrégant ou antifibrinolytique, son intérêt est discuté et sujet à de multiples controverses. D'une part, on retrouve le manque d'implication des anomalies de l'hémostase dans le processus physiopathologique de la maladie, la faible incidence d'embolie pulmonaire et le risque de rupture de potentiels anévrysmes latents^{422,432,433} qui s'opposent, d'autre part, au haut risque de thromboses veineuses, à leur forte probabilité de récurrence et à la fatalité de certaines localisations thrombotiques qui imposent l'exclusion rapide de l'occlusion.

Les résultats conflictuels quant au rôle d'une anticoagulation dans la prévention du syndrome post-thrombotique^{408,434} et l'absence de son bénéfice additionnel dans la prévention des rechutes réserve cette option aux thromboses rebelles et extensives pour une durée de 3 à 6 mois. Ils sont toutefois préconisés d'emblée en association avec un traitement corticoïde et immunosuppresseur et pour une durée plus longue dans les thromboses veineuses à caractère menaçant comme les thromboses caves, hépatiques et cérébrales. Cela dit, la considération de cette thérapeutique impose une évaluation du risque hémorragique et l'absence de menace anévrysmale concomitante, particulièrement aortique et pulmonaire.

Les traitements chirurgicaux comme la thrombolyse directe, la thrombectomie percutanée et le placement d'un filtre cave sont à éviter au risque de provoquer une réaction inflammatoire locale au site de ponction, d'autant plus que le risque thrombo-embolique au cours de la maladie de Behçet reste peu inquiétant.⁴²⁵

2. Atteinte artérielle

a) Traitement médical

Le traitement médical de l'atteinte artérielle anévrysmale de la maladie de Behçet se base sur l'administration d'un bolus de méthylprednisolone sur 3 jours successifs en association avec un bolus de cyclophosphamide mensuel à débiter en phase active de la maladie et à maintenir pour une durée de 6 à 12 mois. Pour les cas réfractaires, l'infliximab peut être envisagé en 2^{ème} ligne thérapeutique. Un traitement d'entretien à base d'azathioprine est à envisager une fois en rémission pour une durée de 3 à 5 ans.^{435,436}

Bien que ce traitement puisse être suffisant pour certains patients, notamment pour les anévrysmes pulmonaires^{437,438}, la majorité nécessitera en plus un traitement chirurgical ou endovasculaire qu'il est préférable d'effectuer à distance des poussées inflammatoires pour un moindre risque de complications.^{370,439-441}

Quand il s'agit de lésions sténosantes ou occlusives, celles-ci évoluent favorablement sous traitement médical, généralement suffisant. Il associera une corticothérapie orale à raison d'1mg/kg/j d'équivalent prednisone et un traitement anticoagulant ou antiagrégant. Un traitement immunosuppresseur à type d'azathioprine ou d'anti-TNF α (adalimumab ou infliximab) pourra y être associé en cas d'atteinte artérielle pulmonaire ou dans le cas de lésions sévères ou récidivantes.

La chirurgie n'est indiquée pour les lésions ischémiques menaçantes après échec du traitement médical.

b) Traitement chirurgical ou endovasculaire :

La chirurgie conventionnelle ou endovasculaire est généralement indiquée pour la réparation d'anévrysmes artériels symptomatiques, rompus ou à risque de rupture fatale imminente, et dans certains cas pour le traitement d'une occlusion artérielle menaçante.³⁵² Toutefois, ce type de procédure peut se voir compliqué de récurrence, d'occlusion, de fuites anastomotiques, de fistulisation et de pseudoanévrysmes iatrogènes¹¹, et nécessitera souvent une seconde intervention.

Le risque de rupture anévrysmale n'étant pas proportionnel au diamètre artériel, les anévrysmes aortiques sont une indication urgente et non discutable de réparation même lorsque leur taille ne dépasse pas les 5 cm.^{414,442}

Un terrain d'AAP réfractaire au traitement médical, symptomatique ou à risque d'hémoptyisie menaçante donne lieu au déploiement d'une stratégie d'embolisation ciblée par radiologie interventionnelle, préférée à la chirurgie conventionnelle, étant donné le mauvais pronostic de cette dernière pour cette catégorie de patients.

La décision du moment de l'intervention pour des lésions moins inquiétantes sera prise en concertation avec les différents experts impliqués.

Les procédures de reconstruction chirurgicale sont les plus à risque étant donné le caractère friable de la paroi artérielle. L'utilisation de matériel prothétique synthétique sera préférée à du tissu veineux autologue puisque ce dernier est souvent concerné par les remaniements de vascularite qui exposent davantage aux risques précédents. Pour accroître les chances de succès, l'anastomose devra s'effectuer sur les zones vasculaires apparemment saines³⁵⁷. Lorsque les circonstances le permettent, le traitement endovasculaire par déploiement de stent est une meilleure option thérapeutique. En dehors d'être moins invasive, cette technique minimise la réaction inflammatoire et donc le risque des complications suscitées.

S'il s'agit d'anévrysmes périphériques, particulièrement lorsqu'une circulation collatérale adéquate se développe et qu'elle permet une bonne suppléance vasculaire, une ligature artérielle chirurgicale peut représenter une alternative thérapeutique à la reconstruction. Elle est aussi envisageable chez les patients instables aux anévrysmes artériels rompus.

Exceptionnellement, certaines lésions veineuses peuvent nécessiter un traitement chirurgical.

Un traitement médical préopératoire en dehors de l'urgence, périopératoire et postopératoire associant corticothérapie et immunosuppresseurs est indispensable pour diminuer le risque de complications et améliorer le pronostic.^{413,443-446}

IX. Évolution et pronostic :

L'évolution de l'atteinte vasculaire est grevée par de multiples complications avec une tendance accrue à récidiver malgré le traitement et la morbi-mortalité de la MB augmente de façon significative lorsqu'on considère les patients présentant une atteinte cardio-vasculaire.

Une enquête menée auprès de 387 patients atteints de la MB abouti à 42 décès au bout de 20 ans d'évolution. Le taux de mortalité le plus élevé a été attribué à l'atteinte vasculaire, responsable de plus de 40% des décès.⁴⁴⁷

L'atteinte artérielle est plus souvent à l'origine de la fatalité de cette maladie : la rupture d'AAP et de pseudoanévrismes aortiques sont les principales causes de mortalité.^{432, 445, 448}

Le taux de mortalité lié aux anévrismes artériels peut atteindre les 30%⁴⁴⁹ même avec un traitement chirurgical bien mené, étant donné les complications postopératoires non négligeables comme la formation de pseudoanévrismes anastomotiques (10 à 50%^{441,448,450}) ; les occlusions prothétiques détériorent également le pronostic chirurgical de ces patients.⁴⁵¹

Les lésions artérielles occlusives sont de meilleur pronostic, probablement en rapport avec une meilleure réponse au traitement médical de la maladie.

Le syndrome de Budd-Chiari fait également partie des manifestations les plus fortement impliquées dans la mortalité du Behçet et dépasse parfois celle observée chez les patients présentant une atteinte artérielle pulmonaire³⁶². Généralement en rapport avec une thrombose de la VCI, le syndrome de Budd-Chiari au cours de la maladie de Behçet est de moins bon pronostic comparé aux autres étiologies.^{246,452}

Les thromboses veineuses profondes des membres inférieurs exposent au risque de syndrome post-thrombotique qui altère fortement la qualité de vie des patients, surtout si elles sont extensives et/ou récidivantes.

L'amélioration du pronostic de ces lésions passe par la nécessité d'un diagnostic précoce et d'un traitement agressif et prolongé encadré par une éducation thérapeutique et un suivi personnalisé.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

I. Type et objectifs de l'étude

Il s'agit d'une étude descriptive rapportant un cas clinique avec une revue de la littérature, menée dans le but de décrire et de détailler les spécificités des lésions vasculaires du Behçet, avec une focalisation sur les cas où cette atteinte s'avère multifocale.

Pour cela, nous avons établi un certain nombre d'objectifs spécifiques :

- Décrire et analyser les caractéristiques de l'atteinte vasculaire multiple au cours de la maladie de Behçet : fréquence, démographie, chronologie, localisations, nature et type de l'atteinte, circonstances de découverte, symptomatologie et profil évolutif ;
- Évaluer le degré d'association des différentes manifestations de l'angio-Behçet
- Décrire les moyens diagnostiques des manifestations vasculaires multiples de cette maladie ;
- Savoir rattacher ces lésions vasculaires à la maladie de Behçet ;
- Décrire la stratégie thérapeutique à déployer pour prendre en charge un angio-Behçet à localisations multiples.

II. Notre cas

Nous rapportons le cas d'un patient ayant comme antécédent une maladie de Behçet qui présente une double localisation pseudo-anévrysmale rattachée à sa maladie, intéressant l'aorte abdominale et le tronc tibio-péronier droit, référé aux urgences du CHU Ibn Sina de Rabat puis transféré aux services de chirurgie vasculaire D et de médecine interne A pour exploration et prise en charge.

Nous enrichirons notre recherche à travers le rapport de cas d'angio-Behçet décrits dans la littérature entre 1980 et 2020, en particulier ceux pour lesquels cette atteinte a concerné plusieurs sites vasculaires.

III. Méthodologie

Chez notre patient, nous avons réalisé :

- Un interrogatoire et un examen clinique complets ;
- Un bilan radiologique comprenant une radiographie du thorax, une échographie avec étude doppler des MI, un angioscanner de l'aorte, des membres inférieurs et des troncs supra-aortiques, un angioscanner TAP et une échocardiographie ;
- Un ECG ;
- Un bilan biologique sanguin : NFS, taux de plaquettes, VS, CRP, Fg, TP, ionogramme, urée, créatinine, sérologie syphilitique, bilan lipidique et glycémie à jeun ;
- Un examen ophtalmologique comportant une mesure de l'acuité visuelle, un fond d'œil avec un examen à la LAF ;
- Une rectosigmoïdoscopie avec biopsies et examen anatomopathologique ;

La collecte de données de l'observation s'est effectuée à travers :

- Les dossiers médicaux du patient dans les différents services où il a séjourné et poursuivi son traitement ;
- Les examens paracliniques réalisés avant l'hospitalisation du patient ;
- Les explorations complémentaires réalisées au cours de son hospitalisation et de son suivi.

La recherche de données littéraires s'est faite à travers les portails web *Researchgate*, *Pubmed*, *Revmad*, *Google Scholar*, *NCBI* et *Elsevier* en utilisant les mots clés : pseudoanévrisme, anévrisme, Behçet, angio-Behçet, vasculo-Behçet, atteinte vasculaire multiple, tronc tibio-péronier, artères sous-poplitées, aorte.

OBSERVATION MÉDICALE

OBSERVATION MÉDICALE

Mr. B.B., âgé de 31 ans, marié et père de trois enfants, habitant et originaire de Khemisset, est épicier de profession après avoir été mécanicien pendant 20 ans.

Il a été admis au service de chirurgie vasculaire D pour l'exploration et la prise en charge d'un anévrisme partiellement thrombosé du tronc tibio-péronier droit.

Dans ses antécédents médicaux, le patient était suivi depuis 2 ans pour maladie de Behçet retenue sur une aphtose buccale et génitale récidivante selon les nouveaux critères de diagnostic de la maladie et traitée par colchicine à raison d'1 mg/jour.

Sur le plan chirurgical, il avait bénéficié d'une discoplastie neurochirurgicale il y a 3 ans et d'une appendicectomie il y a 4 ans.

Son histoire toxique se résumait à une consommation régulière de lavande en infusion et, du fait de son ancienne profession, à une exposition aux carburants et aux gaz d'échappement, au benzène et au caoutchouc. Il n'y avait ni notion de tabagisme ni notion de consommation de drogues ou de médicaments autres que la colchicine.

Son frère est suivi et traité pour une maladie de Behçet depuis 5 ans.

Enfin, le patient a rapporté lors de l'interrogatoire la probabilité d'une aphtose buccale récidivante chez son père et ses 2 filles, non étiquetée et non documentée.

La symptomatologie du patient a traîné pendant 2 mois avant son admission. Initiée par des douleurs distales du pied droit à type de crampes aggravées par la marche, progressivement ascendantes et de plus en plus intenses, elle a progressé vers l'installation d'une grosse jambe droite très douloureuse avec une impotence fonctionnelle totale, puis l'apparition d'un aphte buccal et d'une fièvre non chiffrée, l'ensemble évoluant dans un contexte de chute pondérale s'élevant à 13 kg en 2 ans, soit -15% de son poids initial.

Ce tableau a motivé la consultation d'un neurologue, réorientée vers un cardiologue. À son issue, le diagnostic d'anévrisme partiellement thrombosé de l'artère tibiale postérieure droite a été retenu à travers la réalisation d'un échodoppler du membre inférieur droit, pour suspicion initiale de TVP sur maladie de Behçet.

Le patient a été référé aux urgences de l'hôpital puis recueilli au service de chirurgie vasculaire D, avant d'être transféré au service de médecine interne A.

Au cours de son hospitalisation, il a présenté deux épisodes de rectorragies, enrichissant ainsi sa symptomatologie. Sa prise en charge était multidisciplinaire.

À l'examen général, le patient était conscient et bien orienté, normotherme, aux conjonctives normocolorées et sans raideur nucale, stable sur le plan hémodynamique et respiratoire saturant à 98% à l'air ambiant, bien qu'hypertendu à 160/90 mmHg, tachycarde à 100 bpm/min et polypnéique à 22 c/min.

Son IMC était de 20,67 Kg/m² pour un poids de 70 kg et une taille de 184 cm.

À l'examen des MI, la jambe droite, volumineuse et tendue, chaude malgré une température moindre par rapport au membre controlatéral, présentait un œdème et une tension du mollet avec douleur à la dorsiflexion, une impotence fonctionnelle totale et une hypoesthésie contrastant avec une douleur intense à la palpation musculaire ; son TRC ne dépassait pas les 3 secondes.

La jambe gauche était de volume normal, souple et normotherme, sans trouble sensitivo-moteur ni douleur à la palpation, avec un TRC correct.

Les pouls fémoral et poplité étaient présents et symétriques, les pouls tibial et pédieux étaient présents du côté gauche, présents mais moins palpables au niveau de la jambe droite.

À l'évaluation cardio-vasculaire, on ne notait pas d'anomalie à l'auscultation du cœur et des gros axes artériels ; il n'y avait pas de signes congestifs ; le reste des pouls périphériques était présent et symétrique et le TRC ne dépassait pas les 3 secondes sauf au niveau de la jambe droite.

L'examen pleuro-pulmonaire était sans particularités.

La recherche de lésions cutané-muqueuses était concluante, mettant en évidence un aphte à la face interne de la lèvre inférieure à gauche de la ligne médiane, des cicatrices d'aphtes génitaux, une ulcération aphtoïde fessière postéro-latérale et des lésions de pseudofolliculite au niveau de la face antérieure des cuisses.

Il n'y avait ni érythème noueux ni autre signe cutané.

Un test d'hyperréactivité cutanée aux points de ponction (pathergy test) a été réalisé ; son résultat était négatif.



Figure 18 : Aphte buccal et lésions de pseudofolliculite retrouvés chez notre patient

À l'examen abdomino-pelvien, on remarquait une cicatrice chirurgicale à la FID, l'abdomen était souple à la palpation, sans HSMG et sans globe vésical ; On ne retrouvait pas de contact lombaire et les orifices herniaires étaient libres.

Des hémorroïdes externes étaient visibles sur la marge anale. Au toucher rectal, la muqueuse était régulière et sans masse palpable ; le doigtier était souillé de selles mélangées à du sang rouge.

À l'examen neurologique, la marche et la station debout étaient difficiles à évaluer en raison de l'impotence fonctionnelle du MI droit, comme pour la force de ses muscles.

La force musculaire des membres supérieurs et du membre inférieur gauche était conservée, ainsi que l'équilibre statique du patient en appui monopodal et en position assise ; l'équilibre dynamique était biaisé par une boiterie du membre inférieur droit.

Il n'y avait pas d'anomalie du tonus musculaire, les ROT étaient présents, vifs et symétriques, les RCA conservés et le RCP indifférent.

L'examen de la sensibilité superficielle retrouvait une hypoesthésie de la jambe droite, celui de la sensibilité profonde ne retrouvait pas de déficit.

La coordination motrice, la parole et les paires crâniennes étaient intactes.

Les fonctions cognitives et l'état de vigilance étaient conservés.

Les articulations ne présentaient ni raideur ni limitation des mouvements à la mobilisation.

Les aires ganglionnaires étaient libres.

Dans le cadre de l'exploration paraclinique, l'échodoppler du membre inférieur droit a objectivé la présence d'un gros anévrisme thrombosé de la partie moyenne de l'artère tibiale postérieure mesurant 55x78 mm

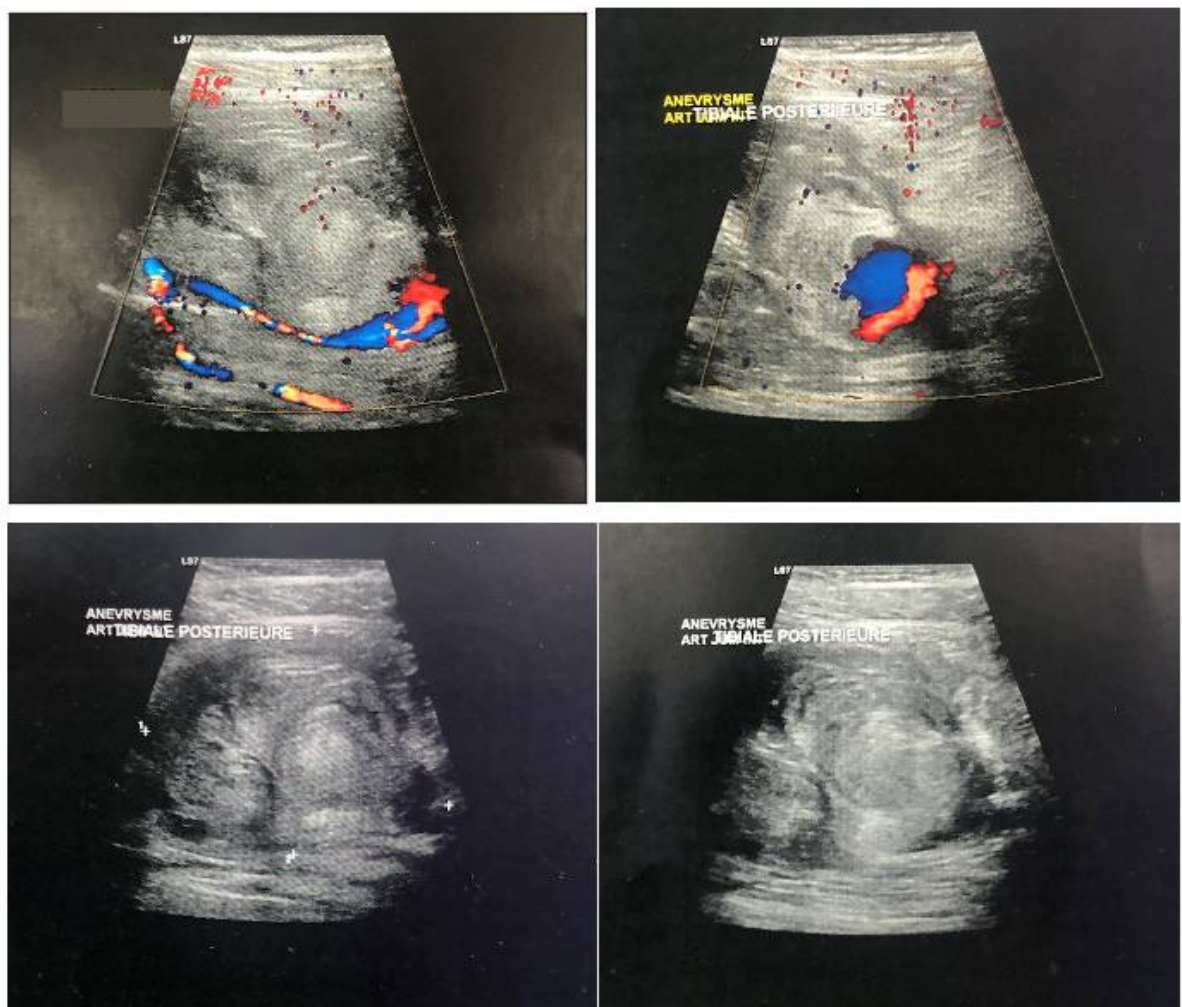


Figure 19 : Images échodoppler de grosse jambe droite aigue montrant un anévrisme partiellement thrombosé de l'artère tibiale postérieure chez notre patient

Il a été complété par un angioscanner de l'aorte et des deux membres inférieurs objectivant deux localisations anévrysmales :

- Un faux anévrisme de l'aorte abdominale à 8 mm de la bifurcation iliaque, latéralisé à droite, mesurant 10x7 mm avec un collet à 6 mm ;

- Un faux anévrisme partiellement thrombosé du tronc tibio-péronier droit au-dessous du creux poplité, mesurant 43x58x71 mm sans interruption de la vascularisation en aval.

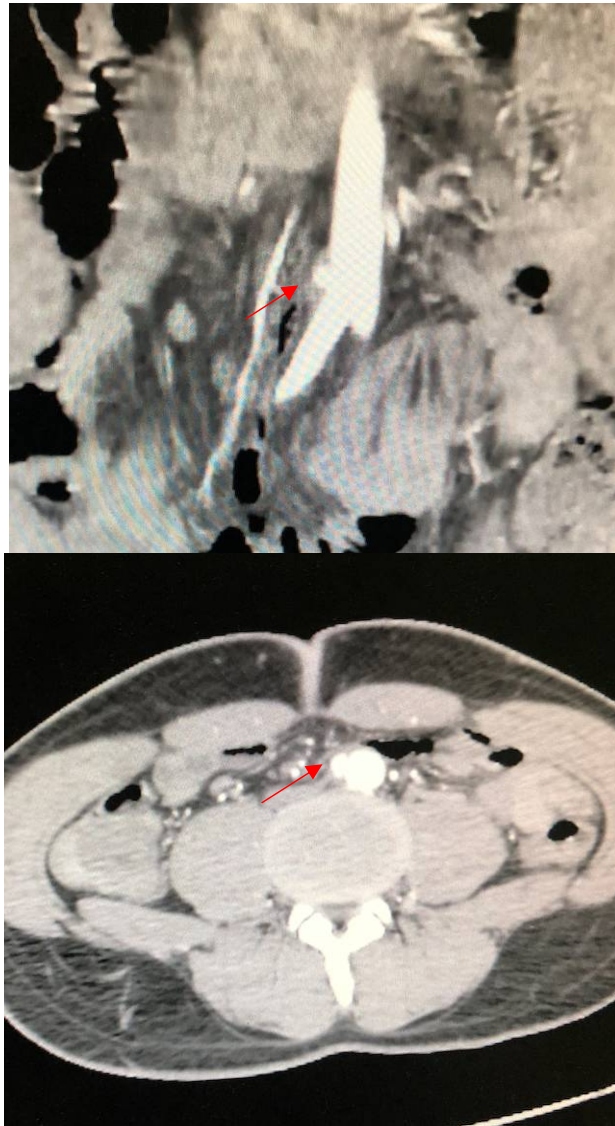


Figure 20 : Images angioscannographiques de l'aorte abdominale montrant un pseudoanévrisme sous rénal chez notre patient

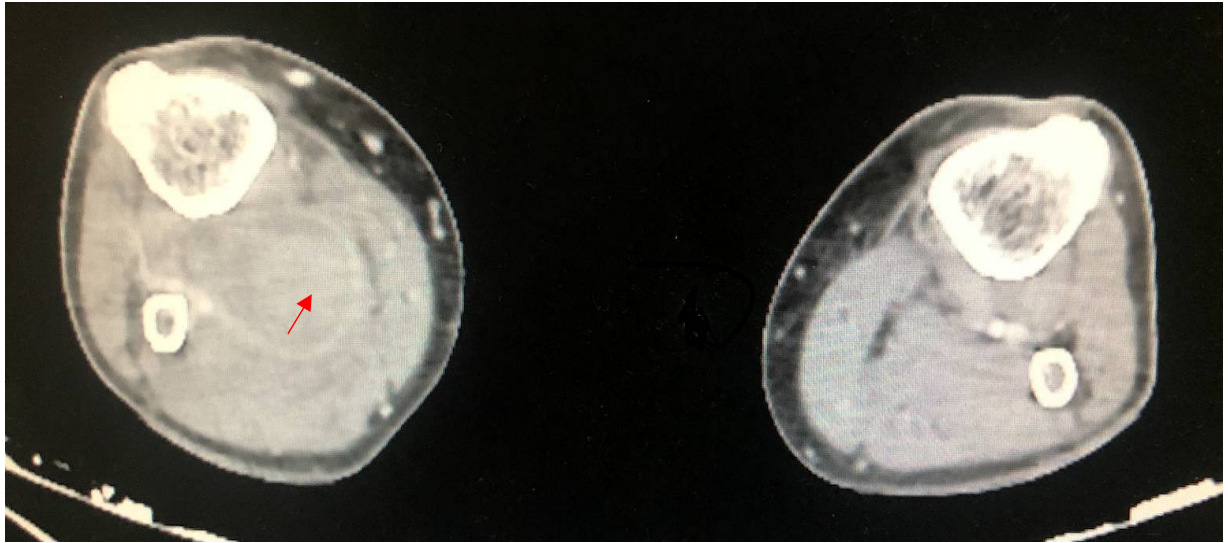


Figure 21 : Images angioscannographiques des membres inférieurs montrant un pseudoanévrisme thrombosé du TTP droit chez notre patient

Dans le cadre du bilan d'extension, une radiographie du thorax, un angioscanner des TSA, un examen ophtalmologique, un ECG et une échocardiographie transthoracique ont été réalisés, n'objectivant aucune anomalie.

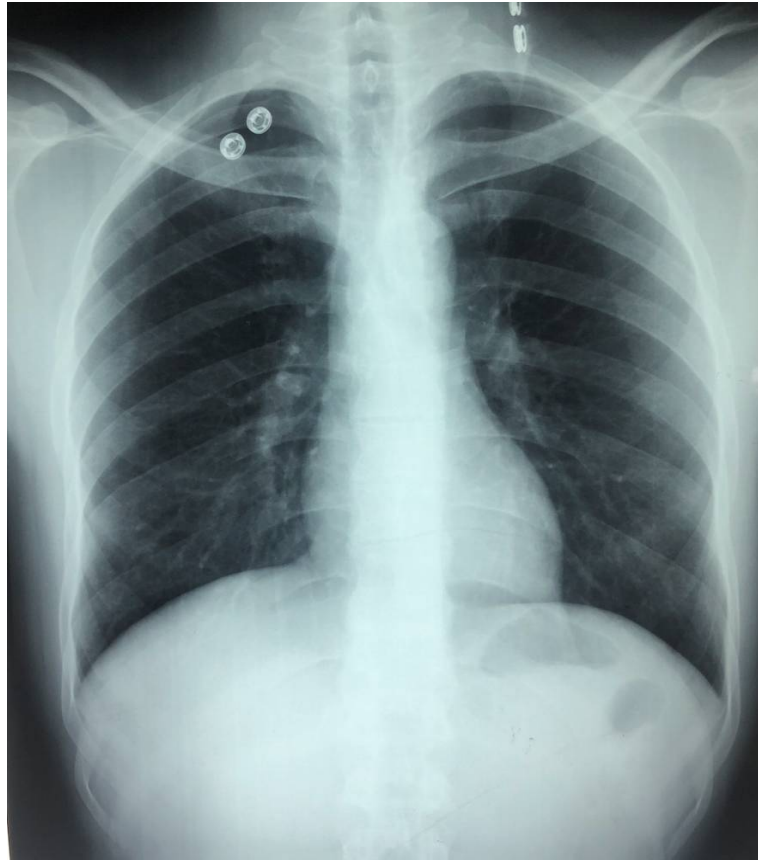


Figure 22 : Radiographie du thorax de notre patient

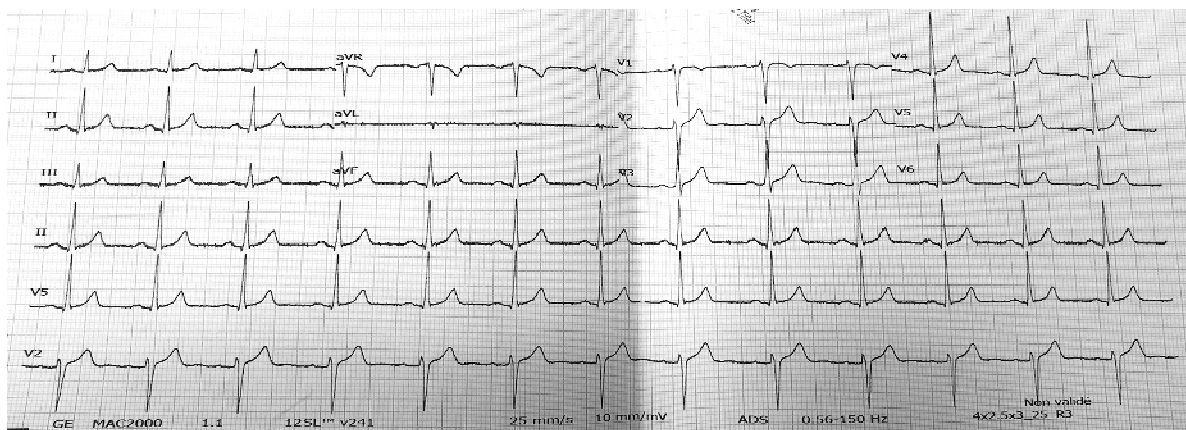


Figure 23 : ECG de notre patient

Une rectosigmoïdoscopie s'est avérée nécessaire devant l'apparition de rectorragies. La muqueuse rectale était le siège de lésions hémorragiques pétéchiales ; la biopsie a révélé une rectite pétéchiale non spécifique. Au-delà, il n'y avait pas d'anomalie endoscopique visible.

Sur le plan biologique, le patient présentait - sous colchicine - un syndrome inflammatoire marqué à l'admission, avec une VS à 58mm à la 1^{ère} heure, une CRP à 142mg/l et une hyperfibrinogénémié à 6.6g/l. Le bilan d'hémostase était normal avec un TP à 95% et un TCA comparable au témoin. La NFS retrouvait une hyperleucocytose inconstante au dépend des PNN sans altération des autres lignées. Le bilan hépatique et le bilan rénal étaient sans particularités. La recherche de facteurs de risque cardio-vasculaires était négative avec des valeurs usuelles de glycémie à jeun et de lipides sanguins. Les sérologies hépatiques B et C et la sérologie VIH étaient négatives et la recherche de facteur rhumatoïde a conclu à une faible positivité nécessitant un contrôle à posteriori.

Nous avons rattaché les pseudoanévrismes de ce patient à sa maladie de Behçet après avoir éliminé certains diagnostics différentiels, notamment :

- L'athérosclérose, étant donné le jeune âge du patient, l'absence de facteurs de risque cardio-vasculaire en dehors du sexe masculin, et la localisation anévrysmale atypique au tronc tibio-péronier peu commune dans ce cadre ;
- La maladie de Takayasu pour laquelle le sexe masculin et le siège tibio-péronier plaident en défaveur ;
- Pour d'autres vascularites comme la périartérite noueuse et la maladie de Horton, les critères manquaient.
- Les anévrysmes mycotiques compliquent généralement une endocardite infectieuse, éliminée à l'échocardiographie ;
- Les dysplasies fibro-musculaires sont caractérisées par une association syndromique qu'on ne retrouvait pas dans notre cas ;
- Les MICI ont été considérées à l'apparition de rectorragies puis écartées devant l'absence de douleurs abdominales, de troubles du transit et de signe évocateur à la rectosigmoïdoscopie.

Après une évaluation pré-thérapeutique minutieuse, il a été jugé que le traitement chirurgical ou endovasculaire des anévrismes ne sera envisagé qu'après contrôle du syndrome inflammatoire étant donné le haut risque de complications, à moins qu'une urgence vitale ou fonctionnelle ne survienne.

Dans ce but, un traitement médical a été discuté et a consisté en :

- L'instauration d'une corticothérapie efficace. Le patient a reçu initialement un bolus de méthylprednisolone quotidien pendant 3 jours à raison d'1mg/kg/j suivi d'un relai oral de prednisone maintenu à la même dose pendant 4 semaines avant d'entamer un schéma de dégression progressive faisant baisser la prise de 10 mg toutes les 2 semaines pendant 2 mois puis de 5 mg toutes les 2 semaines. Une dose journalière de 5 mg de prednisone est maintenue à ce jour. L'éducation thérapeutique du patient n'a pas été omise et un traitement adjuvant a été prescrit avec une supplémentation calcique et potassique ;
- La mise en route d'un traitement immunosuppresseur après avoir obtenu un consentement éclairé : un total de 6 cures mensuelles de cyclophosphamide en bolus IV suivi d'un relai oral à base d'azathioprine à raison de 50 mg/j, le tout encadré par une évaluation pré-thérapeutique et un suivi de l'évolution à la fois clinique, biologique et radiologique ;
- Le maintien de la colchicine à raison d'1mg/j.

Le patient a fait preuve d'une observance thérapeutique optimale. L'évolution a été marquée par une bonne tolérance des différentes molécules et l'efficacité du traitement était au rendez-vous.

Une régression du syndrome fébrile, des signes vasculaires du membre inférieur et des rectorragies a été observée au bout du troisième jour de corticothérapie IV en bolus avec une chute foudroyante du syndrome inflammatoire faisant passer la CRP de 140mg/l à 54mg/l.

Cette régression a été maintenue tout au long du suivi avec une disparition progressive des aphtes buccaux et génitaux présents à l'examen initial. De nouvelles lésions buccales sont apparues sous traitement, moins larges et moins douloureuses.

Dans le but de réévaluer les lésions vasculaires en vue d'une potentielle intervention chirurgicale ou endovasculaire, un angio-scanner a été réalisé au 6^{ème} mois de traitement révélant l'étonnante disparition des anévrysmes précédents et l'absence de toute autre lésion vasculaire au niveau de l'abdomen et des membres inférieurs. Une échographie avec étude doppler de l'aorte abdominale et des membres inférieurs s'en est suivie au bout de quelques mois et a confirmé ces résultats.

Le dernier contrôle thérapeutique a retrouvé un patient asymptomatique et en bon état général. Il est actuellement au 15^{ème} mois du traitement associant colchicine (1mg/j), prednisone (5mg/j) et azathioprine (50mg/j). Un suivi mensuel reste envisagé afin d'évaluer l'observance et l'efficacité thérapeutiques et de guetter les complications et les rechutes potentielles. L'arrêt progressif et définitif de la corticothérapie est prévu dans 3 à 6 mois à moins de l'apparition d'une corticodépendance qui nécessitera son prolongement.

Le traitement immunosuppresseur sera maintenu pendant 1 à 2 ans et seule l'absence de rechute majeure pourra faire discuter sa suppression.

Le traitement par colchicine sera adapté aux lésions oro-génitales.

DISCUSSION

DISCUSSION

Nous rapportons dans cette étude un cas de MB ayant la particularité de présenter deux lésions vasculaires concomitantes : un pseudoanévrisme de l'aorte abdominale sous-rénale et un pseudoanévrisme du tronc tibio-péronier droit.

L'expérience de ce patient a suscité notre curiosité quant à la coexistence de lésions vasculaires multifocales sur le plan épidémiologique, diagnostique, thérapeutique et pronostique.

À travers la description de notre cas et une revue de la littérature, nous avons pour objectif de sensibiliser au risque d'une multifocalité lésionnelle de l'angio-Behçet car, malgré une prévalence relativement faible par rapport au reste des manifestations, l'atteinte vasculaire reste la première cause de décès par MB et le risque de passer à côté de lésions multiples n'est pas rare. D'autre part, nous espérons à travers ce travail inciter les chercheurs à fournir des données complémentaires quant à l'association de différentes lésions vasculaires au cours de cette pathologie, dans le but de déterminer les sujets prédisposés à manifester ce type d'atteinte, d'homogénéiser sa PEC, d'en prévenir les complications et d'améliorer leur pronostic.

I. Épidémiologie

1. Fréquence

➔ Association anévrisme du TTP et anévrisme aortique

La survenue d'anévrismes au niveau des artères sous-poplitées est rare. Les quelques cas rapportés sont typiquement d'origine traumatique ou infectieuse et se rencontrent plus rarement au cours des dysplasies fibro-musculaires et des vascularites.⁴⁵³

La survenue de cette atteinte au niveau du tronc tibio-péronier est encore plus rare avec pas plus de 12 cas isolément rapportés dans la littérature. Parmi eux, seuls 4 se rencontrent au cours d'une MB avec un unique cas décrivant l'association d'un anévrisme aortique à un anévrisme du TTP, reproduisant la même association que celle de notre patient.⁴⁵⁴ Celui-ci se rencontre chez un homme de 44 ans dont le diagnostic de la MB s'est confirmé à l'âge de 30 à

la lumière d'ulcérations oro-génitales récidivantes et d'une uvéite postérieure, justifiant la mise en route d'une corticothérapie. Le patient était également hypertendu et tabagique chronique à l'ordre de 100 paquets/année. Un premier épisode vasculaire a consisté en l'apparition d'un anévrysme poplité gauche de 8 x 5cm pour lequel un pontage postéro-tibio-poplité a été réalisé 5 mois avant la découverte fortuite au cours du suivi d'un second épisode, incluant un anévrysme de l'aorte abdominale sous rénale de 4 cm de diamètre et un anévrysme simultané du tronc tibio-péronier droit mesurant 7 x 8 cm, tous deux sacculaires.

Tableau 9 : Tableau comparatif entre notre cas et un cas similaire de littérature présentant des lésions d'angio-Behçet de sièges identiques

Critères		Notre cas	Hammouda et Al.	
Sexe		Masculin	Masculin	
Âge au diagnostic de la maladie de Behçet		29 ans	30 ans	
Critères retenus pour le diagnostic initial		- Aphthose bipolaire récurrente - Pseudofolliculite	- Aphthose bipolaire récurrente - Uvéite postérieure	
Traitement en cours		Colchicine	Corticoides	
FdRCV		Non	Oui (HTA, Tabac)	
Délai : diagnostic - 1 ^{er} événement vasculaire		2 ans	14 ans	
Nombre total de lésions vasculaires		2	3	
Lésions artérielles	Artère poplitée			
	- Localisation - Nature - Taille - CDD - Traitement chirurgical	Non	- Gauche - Anévrysmale - 80x5 mm - ND - Oui	
	Tronc tibio-péronier			
	- Localisation - Nature - Taille - CDD - Traitement chirurgical	- Droit - Pseudoanévrysmale - 58x71 mm - Douleur + Œdème + IF - Non	- Droit - Anévrysmale - 70x80 mm - Masse pulsatile - Oui	
Lésions artérielles	Aorte abdominale			
	- Localisation - Nature - Taille - CDD - Traitement chirurgical	- Infra-Rénale - Pseudoanévrysmale - 10 mm - Fortuite - Non	- Infra-rénale - Anévrysmale - 40 mm - Fortuite - Non	
	Lésions veineuses		Non	Non
	Syndrome Inflammatoire associé		Oui	Non
Manifestations non vasculaires surajoutées		Non	Éruption cutanée (pas de description)	
Évolution		Favorable (Rémission)	Favorable (Stabilisation)	

La survenue d'une atteinte vasculaire ciblant simultanément ces deux sites est assez anecdotique et contradictoire, puisqu'elle rassemble deux vaisseaux situés à l'opposé l'un de l'autre sur une échelle de fréquence. La localisation aortique au cours du Behçet peut dépasser 40% de l'ensemble des atteintes artérielles⁴⁵⁵ et constitue le siège de prédilection de l'atteinte artérielle^{456,457} en compétition avec les artères pulmonaires et fémorales^{456,458}, alors que le tronc tibio-péronier a exceptionnellement été décrit comme cible de l'angio-Behçet.

Tableau 10 : Fréquence de l'atteinte aortique dans le cadre de l'angio-Behçet (revue de littérature)

Étude	Seyahi 350	Saadoun 351	Yang 440	Fei 356	Li 459	Cho 460	Lakhanpal 276	Sahutoglu 461
Nombre total de lésions artérielles	21	148	54	56	12	30	57	27
Localisation aortique (%)	23.8	16.89	12.96	33.92	41.66	21	28	44.4

➔ Multifocalité des lésions d'angio-Behçet

Si l'atteinte des gros vaisseaux est en soi une manifestation peu commune du Behçet, la multifocalité des lésions vasculaires l'est encore moins puisqu'elle n'a fait l'objet de la littérature que fondue dans le cadre d'un angio-Behçet étudié dans sa globalité ou sous forme de cas isolément rapportés.

Dans une récente étude chinoise portant sur 923 patients, moins de 2% (18/923) présentait une atteinte vasculaire multifocale pour une incidence de vasculo-Behçet de 17,98% (166/923), soit 10,84% si l'on n'inclut que les cas d'angio-Behçet.⁴⁶²

Illustrant notre cas, la multiplicité des lésions artérielles se voit dans un tiers des cas d'angio-Behçet artériel^{356,445}. Ce résultat est appuyé par une méta-analyse japonaise affirmant que 36% des anévrismes artériels au cours de la maladie de Behçet sont multiples.⁴⁶³

Cho et al. obtiennent un résultat similaire en retrouvant plus de 2 lésions anévrismales chez 10 patients parmi les 30 inclus⁴⁶⁰ alors que Ko et al. rapportent une moindre fréquence de 18%.⁴¹⁰

La multiplicité des thromboses veineuses profondes a été notée chez 41% des patients présentant une atteinte veineuse dans l'étude de Ben Salem.⁴⁶⁴

La combinaison de lésions veineuses et artérielles est rapportée dans la littérature chez 5 à 68% des patients.^{2,365,391,410,465}

Tableau 11 : Fréquence de l'atteinte vasculaire multiple dans les séries d'angio-Behçet (revue de littérature)

Auteurs	Année	Type de lésions incluses	Nb total des lésions incluses	% Atteinte multiple
Fei et al. ³⁵⁶	2013	Lésions artérielles	56	32.1
Saadoun et al. ³⁵¹	2012	Lésions artérielles	148	31.7
Cho et al. ⁴⁶⁰	2010	Anévrismes artériels	47	33.3
El Ghobashy et al.	2018	Anévrismes artériels	42	44.4
Zhou et al. ⁴⁶⁶	2019	Anévrismes artériels	117	47.8
Ko et al. ⁴¹⁰	2000	Pseudoanévrismes artériels	13	18
Desbois et al. ⁴⁶⁷	2016	Anévrismes aortiques avec ou sans anévrisme artériel périphérique	121	19.13
Desbois et al. ⁴⁶⁸	2012	Lésions veineuses	586	35.3
Ben Salem et al. ⁴⁶⁴	2016	TVP	155	41.17
Chen et al. ⁴⁶⁹	2019	Tous types de lésions vasculaires	166	10.84

2. Âge

L'âge des patients au moment du diagnostic du Behçet se situe majoritairement entre 20 et 40 ans^{232,372,470,471}. Pour notre cas, la maladie de Behçet a été diagnostiquée à l'âge de 29 ans, témoignant d'une apparition assez précoce de la maladie comparée à la série de Benamour et de Benouna Biaz où l'âge moyen de début de maladie est respectivement de 31.7 et 32.7 ans^{43,472}.

Elle est d'apparition plus tardive au Japon (40 ans)⁴⁷³ et plus précoce dans les séries turque (25.6 ans)⁴⁷⁴ et allemande (24.5 ans)⁴⁷⁵. Dans les séries de Fei et d'Alibaz Oner^{356,390}, l'âge des patients présentant une atteinte vasculaire au moment du diagnostic de leur Behçet était respectivement de 29.47 et de 29.7 ans, correspondant à l'âge de notre patient au moment du diagnostic de sa maladie, alors qu'il était de 33.8 ans chez les patients sans atteinte vasculaire³⁵⁶. Cette observation pourrait laisser entendre que la déclaration d'un Behçet à un âge relativement jeune serait en faveur d'une plus forte probabilité d'apparition de lésions vasculaires au cours de la maladie.

Tableau 12 : Âge d'apparition de la maladie de Behçet/Âge d'apparition des lésions d'angio-Behçet (revue de littérature)

Étude	Type d'atteinte vasculaire considérée	Âge début/dc Behçet	Âge apparition de l'atteinte vasculaire
Ben Dhaou et al. ⁴⁷⁶	Tous	27.4	29.4
Tohmé et al. ³⁵⁰	Tous	28	33
Fei et al. ³⁵⁶	Tous	29.47	34.34
Alibaz Oner et al. ³⁹⁰	Tous	29.7	32.3
Alpagut et al. ³⁷⁰	Tous	36	38
Chaoran et al. ³⁷²	Tous	32	28
Sarica et al. ³⁶²	Tous	28.44	30.58
Kechida et al. ⁴⁷⁸	Tous	30.6	31.5
Shahram et al. ⁴⁷⁹	Tous	25.9	27
Idegushi et al. ⁴⁷⁷	Tous sauf TVS	39.7	41.6
Ben Salem et al. ⁴⁶⁴	TVP	29.12	34.2
Wu et al. ⁴⁰²	Atteinte veineuse	32	33
Ketari Jamoussi et al. ⁴⁸⁰	Atteinte veineuse	28.14	32.25
Saadoun et al. ⁴⁴⁵	Atteinte artérielle	33	38
Tascilar et al. ⁴⁵²	Atteinte artérielle	32.9	39.4
Notre patient	Atteinte artérielle	29	31

Les manifestations vasculaires se sont révélées à l'âge de 31 ans pour notre cas. Étant donné qu'il s'agit de lésions artérielles, cet âge est plutôt précoce comparé aux résultats de Saadoun, d'Iskan et de Tuzun ou l'âge moyen d'apparition de ce type de lésions tourne autour

de 38 ans.^{351,414,450} Dans la série de Chang rapportant 12 pseudoanévrismes aortiques chez 10 patients, la moyenne d'âge était de 35.5 ans avec des extrêmes allant de 24 à 54 ans.⁴⁴⁸

Une étude chinoise affiche une plus forte incidence de lésions vasculaires entre 30 et 50 ans. Dans cette cohorte, une différence significative quant à la présence de lésions vasculaires se voit entre les patients de moins et de plus de 40 ans, ces derniers étant plus concernés par ce type de manifestation.³⁷² Au-delà de 50 ans, la prévalence des manifestations vasculaires diminue de façon flagrante selon Chen et al., bien que l'incidence reste la même⁴⁶². De manière générale, l'âge moyen d'apparition de l'atteinte vasculaire du Behçet varie de 32 à 35 ans^{356,363,452,480,481}. Il était de 32.3 ans dans la série d'Alibaz Oner³⁹⁰ et de 34.4 dans la série de Fei.³⁵⁶

La révélation de l'atteinte vasculaire s'est déclarée à l'âge moyen de 33 ans pour les 18 cas d'angio-Behçet inclus dans la série de Tohmé. Il chute à 30,8 ans lorsqu'on considère uniquement les patients présentant une atteinte vasculaire multifocale dans cette même série³⁶³, proche de l'âge de notre patient lors de la révélation de ses anévrismes. Nous pourrions ainsi penser que la plurifocalité des lésions vasculaires pourrait être liée à une atteinte vasculaire qui se déclare à un âge relativement plus jeune. Certains auteurs ont par ailleurs établi une relation inversement proportionnelle entre l'âge d'apparition de la première lésion vasculaire et le nombre de récurrence. ($p=0.02$)³⁹⁰. Cela dit, la multiplicité des lésions vasculaires se voit généralement chez des patients plus âgés que le sujet de notre étude^{380,482} même si quelques rapports de cas aux multiples lésions d'angio-Behçet affichent un âge similaire voire plus jeune que celui de notre patient.^{12,458,483-485}

Dans l'ensemble, il reste difficile d'établir l'existence factuelle d'une relation entre l'âge des patients et la multifocalité des lésions de vasculo-Behçet et, vu le manque de données, nous n'avons pas pu conclure à une catégorie d'âge d'apparition de la maladie ou de lésions vasculaires pour laquelle il serait possible de prédire le risque d'une atteinte multiple et/ou récurrente.

3. Sexe

Toutes les études s'accordent sur la prédilection masculine de l'atteinte vasculaire de la MB, y compris dans les pays où le sexe féminin prédomine parmi l'ensemble des patients présentant la maladie comme la Corée et le Japon. Le sex-ratio dépasse 4 hommes/1 femme pour la plupart.⁴¹⁰ Une série coréenne de 64 cas de Behçet affiche un sex-ratio de 2.2 pour le sexe masculin. Lorsqu'on considère uniquement l'atteinte vasculaire, le sex-ratio est alors majoré à 5.6. Il est de 4.4 dans la série de Koç³⁹¹ et de 6.8 de la série de Duzgun⁴⁰³. Il atteint 9.3 dans la série de Ben Dhaou.⁴⁷⁶

En effet, le risque développer des complications vasculaires est 5 fois plus élevé chez l'homme que chez la femme⁴⁰³ et, d'après Kural-Seyahi, la moitié de la population masculine atteinte de la maladie de Behçet serait sujette au développement de lésions vasculaires sur une durée d'évolution de 20 ans.³⁵⁰

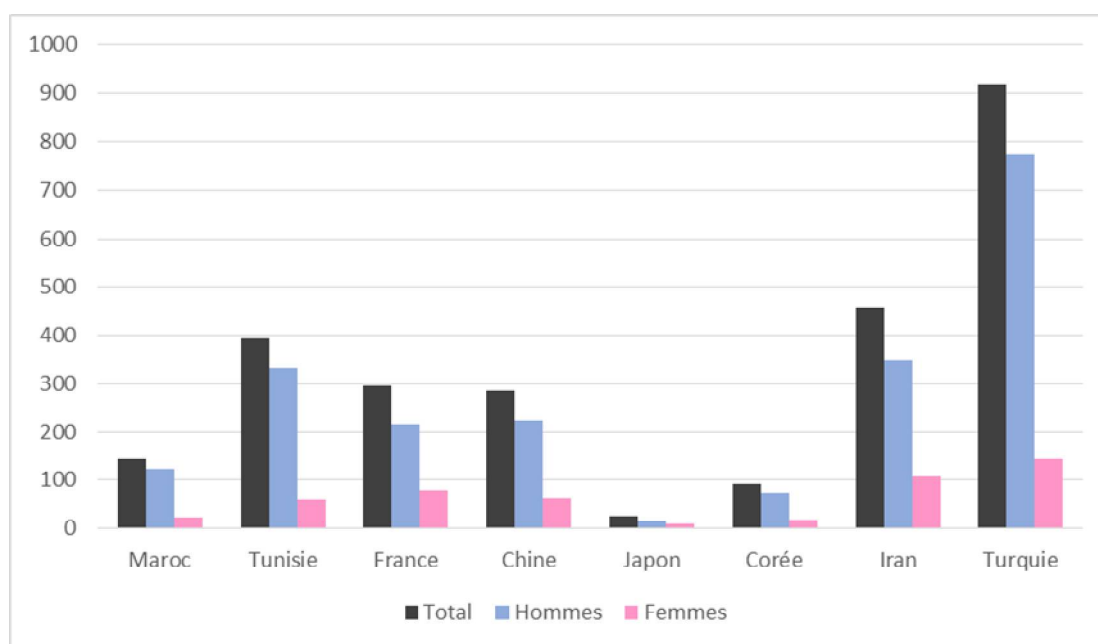


Figure 24 : Cas d'angio-Behçet cumulés dans différentes séries en fonction des pays en considérant le sexe des patients

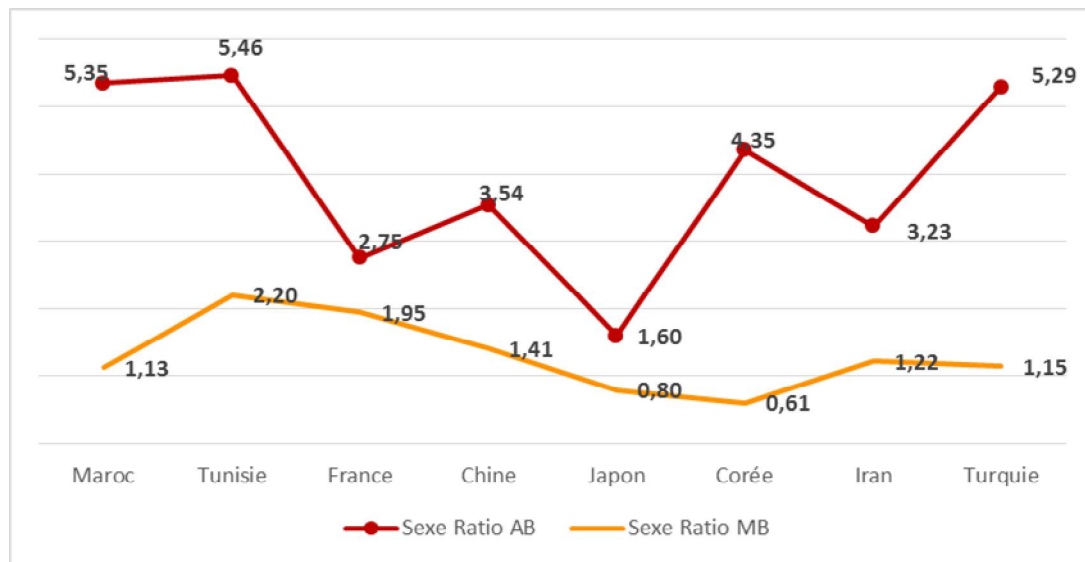


Figure 25 : Comparaison du Ratio Hommes/Femmes entre les patients présentant une atteinte vasculaire et les patients atteints de la Maladie de Behçet sans atteinte spécifique

Certains auteurs se sont penchés sur cette différence et ont remarqué que l'âge des patients était un facteur lié. En fait, la variation de prévalence de l'atteinte vasculaire entre les patients de sexe masculin et les patients de sexe féminin n'était plus statistiquement significative au-delà de 50 ans, étant respectivement de 20% et de 23.53%⁴⁶⁹. Ce résultat invoque la probabilité du rôle protecteur des hormones féminines quant à l'atteinte vasculaire du Behçet, d'autant plus que certaines données appuient cette théorie, comme l'efficacité des œstrogènes dans le contrôle de l'hyperhomocystéinémie, facteur potentiellement impliqué dans la physiopathologie de la maladie de Behçet.^{469,486}

Pour ce qui est de l'atteinte vasculaire multifocale, il a été rapporté dans la série de Chen que près de 15% des sujets de sexe masculin présentaient plus d'une localisation, tandis qu'il n'en était le cas que chez 5% des sujets de sexe féminin⁴⁶⁹. Ces résultats suggèrent un moindre risque de multiplicité de lésions vasculaires chez les femmes. Par ailleurs, notre revue de littérature a réussi à isoler près de 50 cas d'anévrismes aortiques associés à d'autres lésions vasculaires, artérielles et/ou veineuses, parmi lesquels seuls 11 étaient de sexe féminin.

Ces résultats sont en accord avec le fait que le sexe masculin est un facteur de mauvais pronostic unanimement admis étant donné la forte implication des lésions vasculaires dans la mortalité de cette pathologie.⁴⁸⁷

D'autre part, le type d'atteinte vasculaire et la distribution des lésions pourraient également varier en fonction du genre des patients. Par exemple, les thromboses veineuses seraient plus communément rencontrées chez les hommes^{356,363,402,487}, tandis que les thromboses artérielles auraient tendance à se manifester plus souvent chez les femmes³⁵⁶.

Les anévrismes et les pseudoanévrismes artériels prédominent chez les sujets de sexe masculin⁴⁶⁹ avec certaines séries de cas exclusivement masculines.⁴⁰³

Comme pour notre cas, l'aorte abdominale et les artères des MI sont plus souvent ciblées chez les hommes que chez les femmes⁴⁶⁹. Ces dernières sont plus fréquemment concernées par les thromboses veineuses cérébrales, alors que les hommes sont plus à risque que les femmes de présenter une thrombose veineuse au niveau des MI.^{402,469}

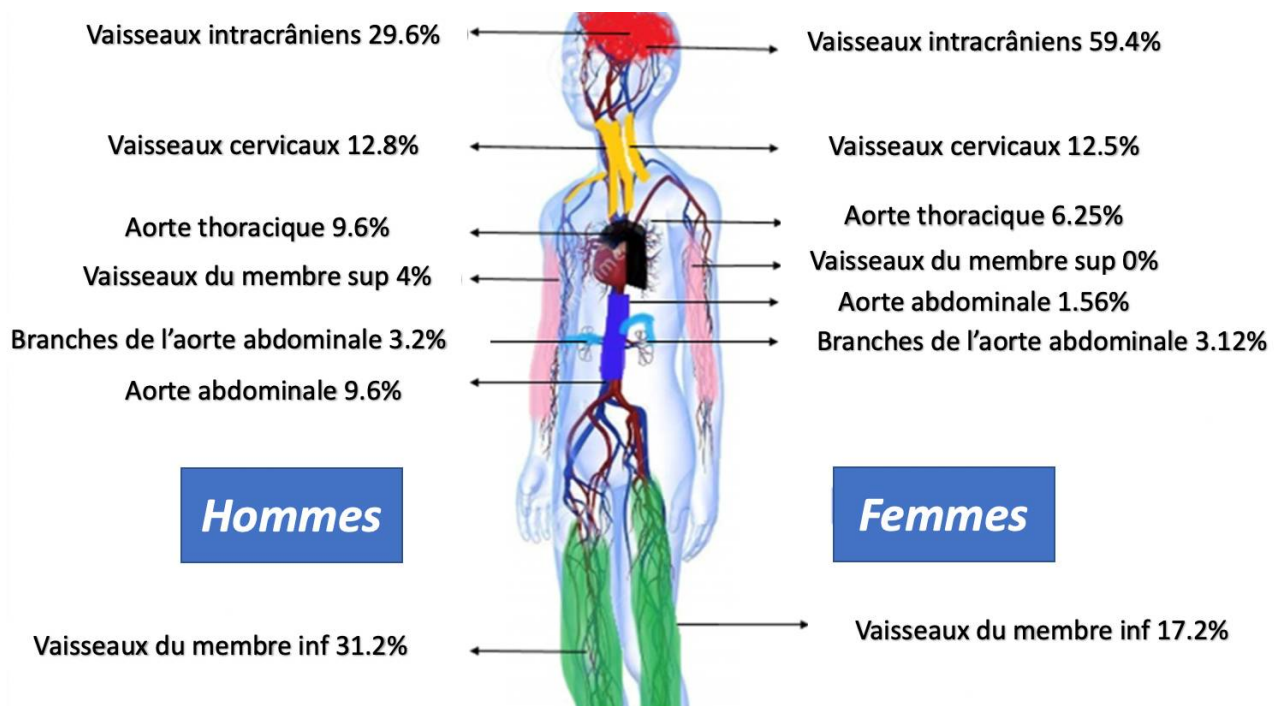


Figure 26 : Fréquence des sites lésionnels de l'atteinte vasculaire de la maladie de Behçet selon le sexe⁴⁶²

4. Facteurs de risque

4-1. Antécédents familiaux

La maladie de Behçet apparaît généralement sous forme de cas sporadiques mais des cas d'agrégation familiale ont été identifiés et une plus forte prévalence de la maladie est observée chez les frères et parents de la population pédiatrique, avec la mise en évidence d'une anticipation génétique⁴⁸⁸. Malgré des points de vue controversés, la possibilité d'un héritage mendélien est suggérée chez les familles aux multiples cas de Behçet.

Les formes familiales sont fréquentes en Corée (11%) et en Turquie (18.2%). Elles sont moins rencontrées en Chine et au Japon (2.2 – 2.6%).¹⁰⁶ Au Maroc, leur fréquence est estimée à 8.6% dans la série d'Echchilali⁴⁸, 5.6% dans la série de Benamour, 3.7% dans celle de Filaly Ansari²² et 3.3% dans celle de Benouna Biaz.⁴³

Les formes familiales semblent être plus graves que les formes sporadiques et s'associent fortement à l'Ag HLA-B51.^{470,489}

Tableau 13 : Fréquence des formes familiales de la maladie de Behçet

Auteurs	Année de publication	Origine	Nb de cas de MB	Formes familiales %
Alpsoy et al. ¹⁸⁵	2007	Turquie	661	11.6
Gul et al. ⁶³	2000	Turquie	170	18.23
Davatchi et al. ¹⁹⁵	2015	Iran	4047	5.97
Zhang et al. ¹⁷⁵	2013	Chine	334	1.4
Chang et al. ⁴⁹⁰	2002	Corée	73	11
Akpolat et al. ⁵²	1992	Japon	137	8.7
Kechida et al. ⁴⁷⁸	2018	Tunisie	234	13.8
Hamzaoui et al. ³⁶⁹	2006	Tunisie	519	7.7
Benamour et al. ⁴⁷²	1999	Maroc	673	5.6
Filaly Ansari et al. ²²	1999	Maroc	162	3.7
Benouna Biaz et al. ⁴³	1995	Maroc	90	3.3
Khammar et al. ⁴⁹¹	2018	Maroc	343	2.3
Echilali et al. ⁴⁸	2015	Maroc	70	8.6

Dans la famille de notre patient, le diagnostic de la MB a été établi chez le frère 5 ans auparavant. Une série de 16 patients présentant des lésions anévrysmales d'angio-Behçet rapporte une histoire familiale de la maladie chez 5 d'entre eux⁴⁴¹. Dans la série d'Ozyurt et al., la fréquence des formes familiales chez les patients présentant un angio-Behçet est de 20%.⁴⁹². Deux études rétrospectives marocaines d'une trentaine de cas d'angio-Behçet retrouvent chacune un seul cas familial de Behçet soit une prévalence de 3.3%.^{493,494}

Tableau 14 : Fréquence des formes familiales dans l'angio-Behçet

Étude	Année de publication	Origine	Nb de cas d'angio-Behçet	Formes familiales (%)
Kalko et al. ⁴⁴¹	2005	Turquie	16	31.25
Tohmé et al. ³⁶³	2002	Liban	18	22
Ozyurt et al. ⁴⁹²	2013	Turquie	15	20
Kechida et al. ⁴⁷⁸	2018	Tunisie	64	8.9
Tuzun et al. ⁴⁹⁵	1997	Turquie	24	8.3

Par ailleurs, une notion d'aphtes buccaux récurrents chez le père et les enfants a été révélée lors de l'interrogatoire. Une histoire familiale d'ulcères buccaux récurrents est retrouvée chez 2 parmi 31 cas d'angio-Behçet au Maroc⁴⁹³ et 40% des patients présentant une atteinte vasculaire parmi 141 patients turcs mais aucune corrélation n'a pu être établie. Cette manifestation représente le symptôme initial de la maladie chez plus de 70% des sujets avec une moyenne de 7.5 ans avant de pouvoir aboutir au diagnostic. Chez 14% des patients, ce symptôme peut même durer 20 ans avant l'apparition d'autres manifestations permettant de confirmer la maladie.⁴⁹²

En ce qui nous concerne, nous pourrions penser à la probabilité d'un Behçet familial transmis sur les 3 générations, même si nous manquons de données permettant de confirmer le diagnostic de la maladie chez le père et les 2 filles de notre patient, chez qui seule une aphtose buccale récidivante est rapportée avec une incertitude quant au reste des manifestations cliniques les plus fréquentes de la maladie.

Dans l'étude sus-citée, il existait une signifiante statistique reliant la présence d'ulcères oraux familiaux à l'expression d'ulcérations cutanées extra-génitales chez les patients atteints de la MB, comme nous le remarquons dans notre cas, manifestant une ulcération aphte fessière, lésions cutanées rares mais très caractéristiques du Behçet.

4-2. Prédisposition génétique

Plusieurs études ont permis d'établir une fréquence d'association significative entre certains gènes HLA classe I et le Behçet, en particulier le gène HLA-B5/B51 pour lequel le risque relatif de développer la maladie est 5 à 6 fois supérieur à la population générale.^{496,497}

Si l'HLA-B51 est un facteur de susceptibilité génétique, il n'est pas un marqueur diagnostique car, même si présent dans 60 % des cas de Behçet, il est également retrouvé chez 30 % des témoins sains sans que cette différence ne soit statistiquement significative⁷⁴; ces résultats varient considérablement d'une étude à l'autre et les données se contredisent quant à la prédisposition génétique de la maladie.

À ce jour, aucune démonstration claire n'existe d'une association entre la prévalence de cet allèle et l'expression, l'activité ou la sévérité de la maladie.

Pour ce qui est du vasculo-Behçet, quelques séries de patients, dont la recherche du gène HLA-B5 a conclu à un résultat positif, se sont avérées avoir une propension frappante à manifester une thrombose veineuse dans les populations israélienne et allemande.^{498,499} D'autres investigations vont à l'encontre de ces résultats en rapportant une incidence de thrombophlébite chez les patients HLA-B5 positifs similaire ou moindre à celle des patients ayant un statut HLA-B5 négatif.^{479,500}

L'association du gène HLA-B51 avec l'atteinte vasculaire de la MB est rapportée avec une prévalence de 25 à 40% sans qu'il n'y ait de différence statistiquement significative entre les patients présentant cette association et les patients sans atteinte vasculaire ou au génotype HLA-B51 négatif.⁴⁷³ Paradoxalement, ce gène aurait un rôle protecteur quant au développement de lésions vasculaires chez les patients égyptiens dans une étude où l'atteinte artérielle serait plutôt associée aux gènes HLA-A33 et HLA-B27.⁵⁰¹

Le gène HLA-B72 montre également une fréquence d'association significative avec l'atteinte vasculaire dans la population marocaine.³¹

Dans quelques rapports de cas présentant des lésions vasculaires multiples se rattachant au Behçet, en plus du gène HLA B51⁵⁰²⁻⁵⁰⁴, les gènes HLA B26⁴¹³ et HLA B52⁵⁰⁵ ont été invoqués.

Tableau 15 : Fréquence d'association du gène HLA-B51 aux lésions vasculaires de la MB

Étude	Année de publication	Origine	Fréquence d'association HLA B51 et Angio-Behçet
Suzuki et al. ⁴⁷³	2019	Japon	39.7%
Misuki et al. ⁵⁰⁶	2020	Japon	13%
Fei et al. ³⁵⁶	2013	Chine	25%
Cho et al. ⁴⁶⁰	2011	Chorée	33%*
Alpagut et al. ⁵⁰³	2007	Turquie	35.48%
Kalko et al. ⁴⁴¹	2005	Turquie	31.25%*
Ben Salem et al. ⁴⁶⁴	2016	Tunisie	47.2%**
Bennani et al. ³¹	2009	Maroc	25%
Moudatir et al. ⁵⁰⁷	2008	Maroc	36.36%

* Atteinte artérielle ** Atteinte veineuse

D'autres auteurs tentent de déterminer le degré d'implication d'autres mutations génétiques, comme celle des gènes de la MEFV, du facteur V et de la prothrombine, dans l'apparition des lésions vasculaires du Behçet.⁵⁰⁸⁻⁵¹⁰

Quoiqu'il en soit, la faible occurrence des lésions vasculaires de la maladie de Behçet et les multiples controverses de résultats demeurent un obstacle à l'identification de gènes de susceptibilité spécifiques au vasculo-Behçet.⁹⁶

Chez notre patient, la présence d'un cas familial de Behçet et d'une aphtose buccale récidivante chez 3 autres parents au 1^{er} degré laisse suggérer la possibilité d'un terrain génétique prédisposant à l'expression de la maladie mais la recherche de facteurs génétiques potentiellement impliqués n'a pas été effectuée vu le manque de moyens.

4-3. Tabac

La consommation de tabac semble être un cofacteur dans l'apparition des lésions vasculaires de la maladie de Behçet^{353,503} particulièrement pour l'atteinte artérielle³⁵⁷, sans qu'aucune suggestion quant au risque d'engendrer une atteinte multifocale ne soit proposée. D'autres auteurs controversent ce résultat et ne retrouvent pas de risque significatif en comparant fumeurs et non-fumeurs, aussi bien pour le risque de développer la maladie que pour celui de laisser paraître une atteinte vasculaire.^{511,512}

Chez notre patient, l'expression de la maladie n'était en aucun cas liée à la consommation de tabac puisqu'il ne rapporte aucune notion de tabagisme.

4-4. Traumatisme

Dans la maladie de Behçet, un traumatisme mineur est capable d'engendrer une réponse inflammatoire sévère, comme ce qui est observé au cours du phénomène pathergique. Il a été rapporté que les lésions buccales de la maladie peuvent être déclenchées ou aggravées suite à des procédures d'odontologie.⁵¹³ Lorsque ce traumatisme prend la forme d'une opération chirurgicale, on pourrait penser qu'une réaction inflammatoire des tissus et organes lésés par le processus puisse prendre place.

Dans la littérature, des dermatologues et pathologistes turcs rapportent l'aggravation post-chirurgicale d'une maladie de Behçet évoluant depuis 7 ans chez un patient de 27 ans après avoir subi une appendicectomie, malgré le maintien de son traitement. Celui-ci avait manifesté un érythème, une induration sévère et une extrême douleur au niveau du site d'incision. Une augmentation de la sévérité des manifestations de la maladie a été décrite, avec l'apparition d'une fièvre, l'aggravation d'une aphtose oro-génitale, la multiplication de sites de thrombophlébites superficielles et la survenue d'une occlusion veineuse profonde.⁵¹⁴ Notre cas avait subi deux opérations chirurgicales, dont une appendicectomie, dans l'année précédant le diagnostic de son Behçet. Bien qu'aucune complication notable ne s'en soit suivi dans le postopératoire immédiat, l'implication de l'inflammation chirurgicalement induite dans l'installation et l'expression des lésions du Behçet chez notre patient a été hypothétiquement soulevée, sans qu'elle ne puisse être appuyée ou contrée par les publications scientifiques revues dans notre étude.

Dans l'angio-Behçet, on retrouve une notion de traumatisme artériel chez 20% des patients présentant une atteinte artérielle liée à la MB.³⁵¹

Certains auteurs rapportent même la survenue de pseudoanévrismes suite à une ponction ganglionnaire.⁵¹⁵

Le rôle de ces traumatismes dans la genèse des anévrismes artériels a été souligné par Le Thi Huong avec 17 % de pseudoanévrismes survenant aux points de ponction artérielle⁵¹⁶, parfois à distance et parfois même dans différents sites artériels de façon simultanée.⁴⁵¹ Chez notre patient, il n'y avait pas de notion de traumatisme suspect dans l'apparition de ses pseudoanévrismes.

La formation de thrombi artériels peut tout aussi se rencontrer à la suite d'un traumatisme vasculaire.⁴⁵⁶ Des cas de thromboses veineuses ont été rapportés suite à un prélèvement ou à la pose d'une voie veineuse.^{277,395}

Il est cependant intéressant de noter que la nature artérielle ou veineuse du traumatisme vasculaire ne conditionne par forcément la nature de la complication, puisqu'une ponction artérielle peut mener à une atteinte veineuse et vice-versa. Cette observation suggère un mécanisme commun reliant les deux types de lésions.

Ainsi, non seulement la survenue de lésions vasculaires mais aussi leur multiplicité sont un risque à considérer avant toute procédure impliquant une lésion du mur vasculaire, notamment pour les explorations radiologiques, les traitements endovasculaires et les opérations chirurgicales. Actuellement, la miniaturisation des cathéters de ponctions semble minimiser ce risque sans toutefois l'annuler.⁵¹⁷

II. Clinique

1. Circonstances de découverte

Notre patient s'est présenté initialement dans un tableau de pseudo-thrombophlébite du MI à l'issue duquel un bilan d'imagerie orienté a rehaussé le diagnostic vers un pseudoanévrisme du TTP, siège d'un thrombus mural qui expliquait les signes ischémiques. Le pseudoanévrisme aortique était quant à lui asymptomatique et de révélation fortuite à travers les examens radiologiques réalisés dans le cadre du bilan d'extension de l'angio- Behçet.

Un tableau clinique similaire a été décrit par Bouomrani et al. en 2015 chez un patient tunisien de 42 ans, dont la rupture d'un anévrisme poplité au niveau du mollet a été initialement diagnostiquée et traitée comme TVP. L'absence d'amélioration sous anticoagulants a incité une réévaluation radiologique qui redressa le diagnostic⁵¹⁸. Ce patient n'avait pas de lésions vasculaires surajoutées.

L'atteinte vasculaire de la maladie de Behçet est souvent symptomatique et les signes cliniques qui s'y rattachent permettent généralement d'aboutir au diagnostic. Elle peut se révéler de façon très aléatoire, notamment en fonction du siège, du nombre et de la nature des lésions considérées.

La présentation clinique des anévrismes peut se limiter à une simple fièvre au stade initial. Ceux des artères abdominales engendrent des douleurs lombaires ou abdominales mais leur banalité retarde souvent le diagnostic au stade de rupture anévrysmale, dans un tableau hémorragique beaucoup plus bruyant et parfois fatal. Les anévrismes abdominaux de grande taille peuvent laisser paraître une masse pulsatile sur l'abdomen.

Une hypertension réno-vasculaire est possible en cas de lésion des artères rénales.

Les anévrismes aortiques plus haut situés entraînent des douleurs thoraciques, un enrouement, une dyspnée ou une dysphagie. L'hémoptysie signe plus communément un AAP. Les autres signes respiratoires peuvent également accompagner ce dernier type de lésion.

Au niveau des artères des membres, les anévrismes se présentent généralement sous forme d'une tuméfaction pulsatile et hyperémiée.

Les thromboses artérielles peuvent être isolées ou se développer au niveau d'un sac anévrysmal. En fonction de l'adéquation de la circulation collatérale, elles vont être responsables de signes ischémiques aigus ou subaigus avec une symptomatologie déficitaire plus ou moins grave des membres, du système nerveux ou du myocarde.⁴⁸⁰ Les symptômes sont moins marqués lorsqu'il s'agit de sténoses ou lorsque les thromboses siègent au niveau des artères viscérales.

Le thrombus anévrysmal retrouvé chez notre patient explique les claudications évoluant progressivement vers une impotence fonctionnelle totale du membre concerné et la faiblesse des pouls en aval à l'examen clinique.

Les thromboses veineuses périphériques de la maladie du Behçet ne diffèrent pas cliniquement des thromboses veineuses classiques. Les lésions superficielles entraînent une douleur localisée qui accompagne la mise en relief d'un cordon veineux induré avec un œdème et un érythème.^{11,376,389} Les thromboses profondes peuvent en plus provoquer une dermatite de stase et des ulcères cutanés.³⁵²

Un syndrome cave supérieur ou inférieur et un syndrome de Budd-Chiari doivent conduire à la recherche radiologique d'une thrombose cave ou des veines sus-hépatiques, durant laquelle un coup d'œil sur les veines des membres inférieurs est souhaitable vu la fréquence d'association qui existe entre les thromboses veineuses des membres inférieurs et le reste des localisations thrombotiques de la maladie.

Les signes d'HTIC devront faire redouter une thrombose veineuse cérébrale.¹¹

Vu que l'ensemble du territoire vasculaire peut être ciblé par le processus pathologique, les tableaux cliniques sont multiples et peuvent s'intriquer les uns avec les autres en cas d'atteinte multifocale.

Cela dit, une proportion non négligeable des lésions vasculaires du Behçet ne manifeste aucun symptôme⁴⁶⁰. Leur découverte se fera fortuitement au cours du suivi systématique des patients ou dans le cadre du bilan d'extension de la maladie, parfois en concomitance avec des lésions vasculaires symptomatiques, comme pour la lésion aortique dans notre cas.

De ce fait, l'exploration du système vasculaire au cours de la maladie ne doit pas être négligée, même en l'absence de symptômes, d'autant plus que l'atteinte vasculaire du Behçet est l'une des principales causes de mortalité de la maladie.

2. Type et siège, nombre et nature des lésions vasculaires

Plusieurs études notent la prédominance des lésions veineuses lorsque les gros vaisseaux sont atteints dans la maladie de Behçet. Celles-ci sont alors affectées seules, isolément ou non, dans 85% des cas. En revanche, les lésions du système artériel se voient dans 10% et l'atteinte mixte concerne 5% des patients, avec des variations importantes en fonction des groupes considérés.

➔ Atteinte artérielle

Dans notre cas, l'atteinte vasculaire était de type artériel seul, siégeant au niveau de l'aorte abdominale, site le plus prévalent de l'atteinte artérielle de la maladie à côté de l'artère pulmonaire. Lakhanpal rapporte dans sa série autopsique 10 cas d'AAA parmi 57 lésions artérielles²⁷⁶. Dans la série de Hamzaoui incluant 21 localisations anévrysmales, l'aorte abdominale était concernée dans 4 cas et les artères pulmonaires dans 14 cas³⁶⁹. Gurler rapporte également 4 AAA dans une série de 15 patients présentant des lésions anévrysmales, avec 4 AAP.²

Hormis ces 2 localisations, les artères fémorales, poplitées et iliaques sont souvent ciblées dans l'angio-Behçet^{351,362}. Parmi les 13 pseudoanévrismes radiologiquement identifiés dans la série de Ko et al., 5 concernaient les artères fémorales et 2 siégeaient au niveau de l'artère poplitée.⁴⁸¹

	Hamza 415	Kuzu 8	Ko 410	Kalko 441	Duzgun 403	Alpagut 503	Hamzaoui 40	Cho 460	Tuzun 450	Fei 356	El Ghobashy 519	Zhou 466
Aorte abdominale	29	3	4	6	2	3	4	7	7	15	4	27
Aorte thoracique	0							3		3	2	11
Artères pulmonaires	23	2			2		14	1		13	12	
Artère poplitée	8	3	2	2	2	1	1	6	5		1	5
Artère fémorale	13	7	5	5	5	3	1	6	8	1	3	15
Artère Iliaque	5	2	1	2	1	1		8	1			9
Artères de jambe*				2					1		1	
Artères du MS**	2	1	1	1	1	2	1	4		5		6
Artère carotide		1			1			4	3	4		4
Artères cérébrales												
Artère rénale	1							3		3		
Artère mésentérique								1		3		2
Artère coronaire										5		10
Tronc cœliaque												1

MS = membre supérieur * Tibiale, péronière ** axillaire, sous-clavière, brachiale, TABC, ulnaire

Tableau 16 : Topographie des lésions anévrysmales dans la littérature

Chez notre patient, la rareté de la seconde localisation, à savoir le tronc tibio-péronier, contraste avec la fréquence de l'atteinte aortique dans le Behçet. Son atteinte au cours de la maladie n'a été décrite que dans 4 cas individuellement rapportés.

Les 2 lésions artérielles que nous rapportons sont de nature pseudoanévrismale.

L'atteinte artérielle de la maladie de Behçet inclut plus fréquemment les anévrismes que les sténoses et les occlusions^{11,452,519}, bien que le contraire ait été rapporté^{356,410}. Il s'agit alors de vrais ou de faux anévrismes, plutôt sacculaires que fusiformes⁴⁶⁰ et présentent un haut risque de rupture. Les pseudoanévrismes sont plus fréquents que les vrais anévrismes, comme dans la série de Fei et al. où 21 sur 24 lésions anévrysmales correspondaient à de faux anévrismes et dans la série de Ko et al. où toutes les atteintes artérielles correspondaient à des faux anévrismes.^{356,410}

Leur nombre varie mais l'atteinte artérielle multiple se voit dans un tiers des cas d'artério-Behçet, comme nous pouvons le constater chez notre patient, présentant 2 lésions pseudo-anévrysmales concomitantes. Dans une méta-analyse incluant 115 patients présentant une atteinte anévrysmale aortique au cours de leur Behçet, 13.4% des cas manifestaient des anévrismes aortiques multiples et 9.2% des cas avaient une seconde localisation anévrysmale associée⁴⁶⁷. Dans la série de Fei, des lésions multiples étaient notées chez 32% des patients présentant une atteinte artérielle.⁴⁹⁵ Un nombre record de 14 anévrismes chez un même patient, évoluant sur une durée de 8 mois a été rapporté par Bartlett en 1988.⁵²⁰

En découvrant une lésion anévrysmale dans le cadre d'une maladie de Behçet, il faudra redouter l'existence d'autres lésions vasculaires, aussi bien artérielles que veineuses.

Les anévrismes s'associent aux sténoses artérielles dans 37% des cas⁴⁶⁶ et aux thromboses veineuses dans 72% des cas.⁴⁶¹

Les sténoses et les occlusions artérielles siègent plus souvent au niveau des artères des membres plutôt que dans les gros troncs artériels^{2,410}. En effet, l'inflammation de la paroi vasculaire fera en sorte de réduire significativement la lumière des vaisseaux de moindre calibre et réduire le flux artériel de manière accrue, alors que dans les grosses artères, son évolution se fera à bas bruit jusqu'à l'affaiblissement du mur vasculaire et la formation d'anévrismes et de pseudoanévrismes.

Les lésions sténosantes peuvent être multiples, isolées ou associée aux anévrysmes artériels et/ou aux thromboses veineuses. Alderaan et al. décrivent le cas d'un patient avec 5 localisations concomitantes de thromboses au cours de son Behçet : l'oreillette droite, le tronc artériel pulmonaire, les veines sus-hépatiques, la veine rénale gauche et les veines profondes du MI droit.⁵²¹ Ko et al. détectent 43 sténoses et occlusions artérielles chez 13 patients parmi 33 cas de vasculo-Behçet : segmentales multiples au niveau des artères des membres inférieurs chez 9 patients, bilatérales chez 7 patients et associées à des lésions anévrysmales chez 3 patients⁴¹⁰. Tohmé et al. rapportent 6 lésions artérielles sténosantes au cours de la maladie de Behçet de découverte simultanée chez une femme de 43 ans, 10 ans après le diagnostic de la maladie, sans atteinte vasculaire préalable.³⁶³

Le bilan vasculaire de notre patient ne retrouvait aucune lésion artérielle sténosante ni occlusive.

➔ **Atteinte veineuse :**

Les thromboses veineuses sont multiples dans 35% à 57% des cas^{468,522}. Une moyenne de 3.9 localisations veineuses par patient a été calculée dans la série de Ketari Jamoussi⁴⁸⁷. Elles incluent dans la majorité des cas les veines profondes des membres inférieurs, siège électif de l'atteinte veineuse de la maladie, dont les lésions peuvent être bilatérales.^{403,464}

Dans ce sens, la présence d'un Behçet justifie de vérifier systématiquement le réseau veineux du membre inférieur controlatéral ou des deux MI devant la présence d'une thrombose de siège différent, en particulier lorsque les veines cérébrales, les artères pulmonaires ou la VCI sont impliquées, ou encore devant la présence d'une TV superficielle.

Près de 95% des patients seront sujets à plusieurs épisodes de thrombose veineuse au cours de leur maladie⁴⁰². Une récurrence de thrombotique a été notée chez 22% des patients présentant une TVP dans la série de Hamzaoui.³⁶⁹

Chez notre patient, le système veineux a jusque-là été épargné.

L'existence d'une TVP associée à des anévrysmes artériels, en particulier pulmonaires, prend le nom de syndrome de Hughes-Stovin qui, pour certains auteurs, serait une forme fruste de la MB lorsque les critères manquent pour porter le diagnostic.⁵²³

D'autres formes d'association vasculaires sont possibles. (Tableau 17)

Tableau 17 : Nature des lésions dans les séries d'angio-Behçet

	Nb de patients (Nb de lésions)	Atteinte artérielle		Thromboses veineuses
		Anévrysmes Pseudoanévrismes	Occlusion Sténoses	
<i>Sekkach et al.</i> ⁵²⁴	30 (43)	11	5	27
<i>Tohmé et al.</i> ³⁶³	18 (28)	1	10	17
<i>Samangoeei et al.</i> ⁵²⁵	48 (113)	10	7	96
<i>Kuzu et al.</i> ⁸	192 (208)	19	3	186
<i>Ko et al.</i> ⁴¹⁰	33 (151)	13	41	97
<i>Fei et al.</i> ³⁵⁶	102 (128)	4 21	8 23	72
<i>Duzgun et al.</i> ⁴⁰³	71 (175)	14	9	152
<i>Alpagut et al.</i> ⁵⁰³	15 (31)	10	6	15
<i>Mishima et al.</i>	12 (23)	5	3	15
Total	521 (899)	108	115	677

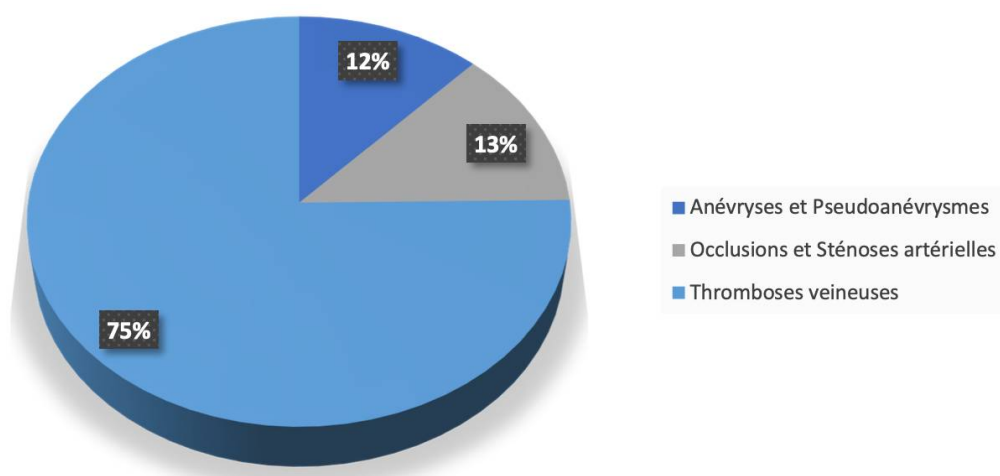


Figure 27 : Distribution de l'atteinte vasculaire de la maladie de Behçet selon la nature des lésions

3. Différentes associations vasculaires

L'atteinte des gros vaisseaux dans la maladie de Behçet peut se limiter à un seul et unique événement et n'impliquer qu'une seule lésion vasculaire mais souvent, lorsque l'atteinte vasculaire se déclare, le risque de nouvelles lésions persiste. Par ailleurs, celles-ci peuvent s'accumuler chez un seul et même patient.³⁹⁵

En théorie, tous les vaisseaux peuvent être atteints et toutes les associations sont possibles mais les chercheurs tentent de démontrer l'existence d'une corrélation significative entre certains types et sièges d'atteinte vasculaire, probablement dans le but de définir des profils de vasculo-Behçet pour lesquels il serait envisageable d'anticiper une PEC mieux raisonnée et plus adaptée.^{353,395}

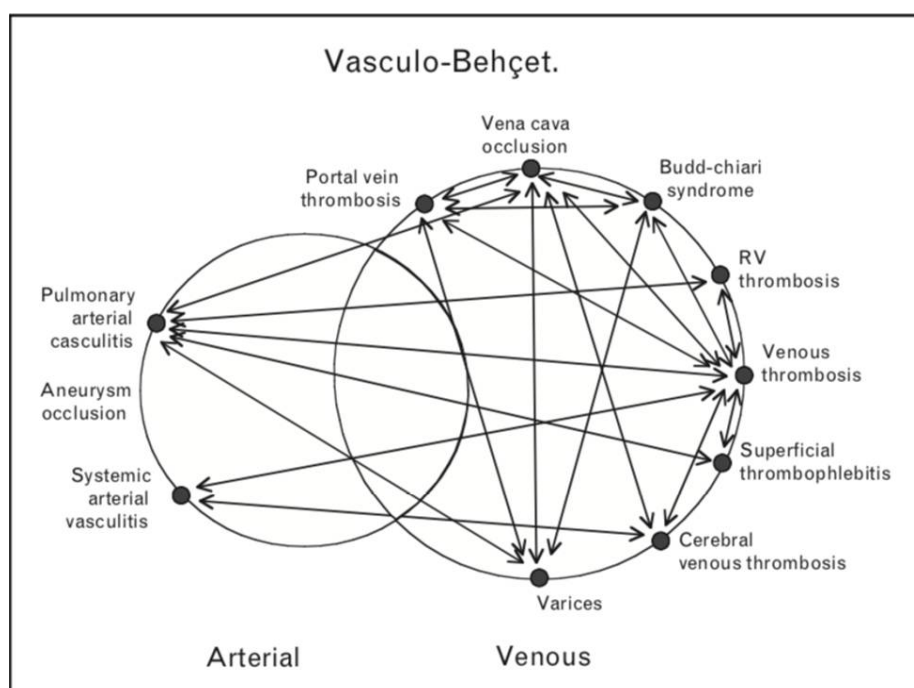


Figure 28 : Associations possibles de syndromes vasculaires au cours de la maladie de Behçet³⁷⁴

L'atteinte artérielle pulmonaire s'associe significativement à la thrombose des sinus veineux cérébraux et aux thromboses périphériques⁴⁵² ; l'occlusion de la VCI s'associe quant à elle à une thrombose veineuse profonde des membres inférieurs⁵²⁶ ou un syndrome de Budd-Chiari⁴⁵², respectivement dans 81% et 37.5% dans l'étude de Ben Salem.⁴⁶⁴ Elle peut également s'associer à une thrombose de la VCS⁵²⁷ mais cette dernière implique plus souvent les veines jugulaires⁵²⁶ avec une fréquence de 66,6% dans la série de Ben Salem.⁴⁶⁴

Les thromboses veineuses superficielles et profondes se corrèlent chez certains patients et les deux pourraient laisser prédire l'existence ou l'apparition prochaine d'une atteinte artérielle.^{353,461} En effet, l'association d'une atteinte artérielle à une thrombose veineuse est souvent rapportée dans la littérature : 41% dans la série de Sarica-Kucukoglu³⁶², 68% dans celle de Saadoun⁴⁴⁵ et 57% dans la série de Jamoussi.⁴⁸⁰

Dans une série de 69 cas de lésions anévrysmales, les patients qui manifestaient une atteinte artérielle sténosante ou occlusive ou une thrombose artérielle sont plus à risque de développer des lésions anévrysmales et vice versa. De plus, une association significative a été mise en évidence avec tous les autres types d'atteinte vasculaire.⁴⁶⁶

Association rapportée	Auteurs	Fréquence d'association
TCI et TVMI	<i>Seyahi et al.</i> ³⁵⁰	91.17%
	<i>Jaziri et al.</i> ⁵²⁶	-
	<i>Ben Salem et al.</i> ⁴⁶⁴	81%
TCI et syndrome de Budd-Chiari	<i>Benghorbel et al.</i> ⁴⁰¹	85.71%
	<i>Tascilar et al.</i> ⁴⁵²	57.1%
	<i>Seyahi et al.</i> ⁵²⁸	90%
	<i>Ben Salem et al.</i> ⁴⁶⁴	37.5%
TCS et thrombose de la veine jugulaire	<i>Jaziri et al.</i> ⁵²⁶	52.9%
	<i>Ben Salem et al.</i> ⁴⁶⁴	66.6%
Thrombose veineuse cérébrale et atteinte vasculaire périphérique majeure	<i>Tunc et al.</i> ³⁹⁸	64%
	<i>Ben Salem et al.</i> ⁴⁶⁴	33.3%
Atteinte artérielle et thrombose veineuse	<i>Duzgun et al.</i> ⁴⁰³	78.57%
	<i>Sahutoglu et al.</i> 2019	72%
Thrombose veineuse cérébrale et atteinte artérielle pulmonaire	<i>Tascilar et al.</i> ⁴⁵²	31.4%
Thrombose veineuse périphérique et atteinte artérielle pulmonaire	<i>Hamuryudan et al.</i> ⁴²²	90%
Syndrome de Budd-Chiari et TVPMI	<i>Seyahi et al.</i> ⁵²⁸	67.44%
Anévrismes et sténoses artérielles	<i>Zhou et al.</i> ⁴⁶⁶	37%

Tableau 18 : Fréquences d'association entre certaines atteintes vasculaires dans la MB dans la littérature

L'étude de ces associations reste très limitée dans le sens où elle implique un faible nombre de patients. De plus, leur catégorisation reste assez globale du fait que certaines d'entre elles peuvent inclure plusieurs types d'atteinte mais aussi plusieurs sites vasculaires à la fois.

Chez notre patient, il n'a été question d'aucune de ces associations. Sur une échelle plus spécifique, nous parlerons de l'association d'un pseudoanévrisme de l'aorte abdominale sous rénale et à un pseudoanévrisme du tronc artériel tibio-péronier.

Notre revue de littérature retrouve un seul autre cas où ces 2 vaisseaux sont concomitamment impliqués dans le cadre d'un vasculo Behçet, décrit quelques paragraphes plus haut.⁴⁵⁴

L'atteinte aortique de la maladie de Behçet peut être isolée ou, comme chez notre patient, s'associer à d'autres lésions vasculaires. Dans une étude égyptienne, 9 des 10 patients présentant des anévrysmes aortiques avaient en plus un anévrysme concomitant de l'artère iliaque commune droite. Ces anévrysmes étaient tous infra-rénaux et sacculaires, comme pour notre cas.⁵²⁹ D'autres auteurs ont rapporté le cas d'un homme de 62 ans chez qui coexistaient 2 lésions aortiques avec 7 lésions artérielles périphériques du MI droit, du tronc cœliaque, de l'artère rénale droite et de l'artère sous-clavière droite, précédées par deux événements vasculaires intéressant l'artère poplitée droite et l'artère axillaire gauche, le tout couronné par de multiples récurrences au niveau des sites anastomotiques de réparation anévrysmale. L'atteinte artérielle a été révélatrice de la maladie en association avec d'autres critères de diagnostic.⁵³⁰

4. Degré d'association aux manifestations extravasculaires

Hormis l'atteinte vasculaire chez notre patient, le tableau clinique comportait des lésions cutanées : un aphte labial, une pseudofolliculite, une ulcération aphtoïde fessière ainsi que des cicatrices d'aphtes génitaux.

Certains auteurs ont pu prouver l'association significative entre les lésions vasculaires de la maladie de Behçet et les ulcérations génitales.^{356,479}

Le cas de Bartlett et al. a manifesté une cascade de lésions artérielles avec 14 anévrysmes s'étalant sur une durée de 8 mois. Ce cas avait la particularité de faire apparaître simultanément des lésions muqueuses oro-génitales à chaque nouvel épisode vasculaire. Le contrôle de ces lésions a coïncidé avec la cessation des événements vasculaires. Selon ces auteurs, l'apparition de lésions oro-génitales nouvelles pourrait prédire la possibilité d'une atteinte artérielle imminente et indiquer de ce fait la nécessité d'instaurer un traitement immunosuppresseur.⁵²⁰ Cette théorie n'a cependant toujours pas été vérifiée et reste critiquée par l'existence d'une corrélation négative entre l'atteinte vasculaire et les lésions muqueuses de la maladie dans certaines cohortes.⁵³¹

Les manifestations cutanées comme l'érythème noueux, la pseudofolliculite et l'hyperréactivité cutanée montrent une forte association avec le vasculo-Behçet, plus particulièrement en cas de lésions veineuses^{363,403,466,478,479,526}. L'étude de Samangoei retrouve une positivité du *pathergy-test* chez 83.3% des patients présentant une atteinte vasculaire, alors qu'elle n'est que de 13.6% chez les patients sans lésions vasculaire.⁵²⁵

Tableau 19 : comparaison entre les différentes atteintes cutanéomuqueuses de la maladie de Behçet

Étude	Aptose buccale	Aptose génitale	Érythème noueux	Pseudofolliculite	Lésions acnéiformes	Aptose cutanée
Notre cas	Oui	Oui	Non	Oui	Non	Oui
Mishima (12 cas)	100%	50%	-	75%	-	-
Zhou (69 cas)	100%	69.6%	44.9%	30.4%	-	-
Tuzun (25 cas)	100%	72%	54%	58%		-
Duzgun (71 cas)	-	95.8%	66.2%	76.1%		-
Shahram (409 cas)	98.3%	73.3%	50.6%	70.9%		-
El Ghobashy (27 cas)	81.5%	81.5%		25.9%		
Fei (102 cas)	98%	54.9%		72.5%		

L'atteinte gastro-intestinale, retrouvée dans notre cas sous forme de rectite non spécifique découverte à l'issue de rectorragies, pourrait se manifester avec plus de fréquence dans les groupes de patients présentant une atteinte vasculaire^{352,363,479}, notamment pour l'atteinte artérielle¹⁸⁶, même si ce résultat est controversé dans d'autres études de cas.^{466,473}

D'autre part, une corrélation significative existerait entre l'atteinte vasculaire et l'atteinte cardiaque. Cette dernière est retrouvée dans 20% des cas de vasculo-Behçet alors qu'elle ne se manifeste que dans 3% des cas de Behçet non vasculaire, suggérant l'implication de phénomènes vasculaires dans le processus pathologique des lésions cardiaques.³⁵⁶

En revanche, l'expression d'une atteinte oculaire dans le cadre d'une maladie de Behçet viendrait à l'encontre du développement de lésions vasculaires^{352,356,403,466}, même si certains auteurs considèrent que l'atteinte veineuse serait prédictive d'une atteinte oculaire⁸.

La présence d'une atteinte articulaire ferait partie d'un phénotype de la maladie de Behçet excluant l'atteinte vasculaire.³⁵⁶

Les deux dernières catégories de manifestations étaient absentes dans notre cas.

La survenue d'un état fébrile inexplicable au cours de la maladie de Behçet doit faire suspecter la présence de lésions vasculaires sous-jacentes. Comme pour notre patient, ce symptôme est retrouvé chez près de 30% des patients présentant une atteinte artérielle.³⁵¹

Avec une moindre fréquence, un amaigrissement peut également se voir^{351,532-534} mais il reste à déterminer s'il ne provient pas plutôt d'une sous-alimentation en raison de la douleur associée aux ulcérations buccales potentiellement concomitantes, aggravée par la mastication et la nature des aliments, ou encore d'un syndrome dépressif ou d'une atteinte gastro-intestinale.

Tableau 20 : Comparaison entre les différentes manifestations de la maladie de Behçet chez les patients présentant une atteinte vasculaire

Atteinte	Cutanée (Hors ulcération buccale/génitale)	Oculaire	Neuropsychiatrique	Gastro- intestinale	Rhumatologique	Cardiaque
Notre cas	Oui	Non	Non	Oui	Non	Non
El Ghobashy (27 cas)	25.9%	14.8%	-	-	3.7%	18.5%
Fei (102 cas)	72.5%	23.5%	3.9%	14.7%	19.6%	20.6%
Duzgun (71 cas)	76.1%	26.8%	8.5%	2.8%	19.7%	-
Shahram (409 cas)	88%	51.6%	6.8%	11.7%	53.8%	-
Zhou (69 cas)	44.9%	14.5%	5.8%	11.6%	-	-

Ces différentes associations sont décrites dans le cadre de l'atteinte vasculaire de la maladie de Behçet sans pour autant spécifier s'il s'agit d'une atteinte isolée ou multiple. Leur caractérisation par rapport à un angio-Behçet à lésions multiples est limitée par une base de données littéraires très pauvre lorsqu'on restreint notre recherche à ce type de patients, et plusieurs données supportent la faible association entre l'atteinte vasculaire de la maladie de Behçet et tout autre type de manifestations³⁶³, suggérant que les lésions vasculaires détermineraient à elles seules un phénotype particulier du Behçet.^{531,535-537}

Tableau 21 : Évaluation de l'association entre l'atteinte vasculaire de la maladie de Behçet et les manifestations extra-vasculaires dans certaines séries de cas

Manifestation extravasculaire	Étude évaluant l'association	Atteinte vasculaire +	Atteinte vasculaire -	P	Corrélation
Oculaire	<i>Idegushi et al.</i> ¹⁸⁶	11/26 (42%)	255/386 (66%)	0.014	Négative
	<i>Fei et al.</i> ³⁵⁶	24/102 (23.5%)	244/694 (35.2%)	0.024	Négative
	<i>Hamzaoui et al.</i> ⁴⁰	-	-	-	Négative
	<i>Koç et al.</i> ³⁹¹	23/38 (57.8%)	-	-	Positive
	<i>Zhou et al.</i> ⁴⁶⁶	10/69 (14.5%)	57/207 (27.5%)	0.032	Négative
Pathergy test +	<i>Koç et al.</i> ³⁹¹	29/38 (76.3%)	-	-	Positive
	<i>Alli et al.</i>	-	-	0.01	Positive
Érythème noueux	<i>Duzgun et al.</i> ⁴⁰³	-	-	0.001	Positive
	<i>Kechida et al.</i> ⁴⁷⁸	-	-	0.019	Positive
	<i>Tohmé et al.</i> ³⁶³	8/18 (44%)	28/122 (23%)	<0.05	Positive
	<i>Samangoei et al.</i> ⁵²⁵	30/48 (62%)	40/295 (13.6%)	-	Positive
Gastro-intestinale	<i>Tohmé et al.</i> ³⁶³	5/18 (28%)	7/122 (6%)	<0.001	Positive
	<i>Fei et al.</i> ³⁵⁶	15/102 (14.7%)	59/694 (8.5%)	0.065	Positive
	<i>Idegushi et al.</i> ¹⁸⁶	-	-	0.001	Positive
	<i>Zhou et al.</i> ⁴⁶⁶	8/69 (11.6%)	52/207 (25.1%)	0.018	Négative

5. Histoire chronologique

L'atteinte vasculaire se déclare majoritairement au cours des cinq premières années^{11,399} avec une tendance à la régression au-delà.^{362,391} Selon plusieurs auteurs, les deux premières années suivant le diagnostic déterminent une période critique pour l'expression vasculaire du Behçet.^{355,391,450}

Les lésions vasculaires peuvent toutefois précéder le diagnostic de la maladie dans 10% des cas comme elles peuvent apparaître simultanément avec le reste des symptômes permettant de répondre aux critères de diagnostic dans 20% des cas.^{399,469}

Il semblerait que la présence de lésions vasculaires au moment du diagnostic est plus fréquente chez les patients présentant une atteinte mixte, à la fois artérielle et veineuse.³⁶²

La durée moyenne séparant le diagnostic de l'émergence de lésions vasculaires est de 3,2 ans dans la population turque, alors qu'elle est de 6,5 ans pour les patients iraniens.⁴⁷⁹ Dans notre cas, 2 ans se sont écoulés entre le diagnostic de la maladie de Behçet et l'apparition du premier événement vasculaire - strictement artériel - au cours duquel un pseudoanévrisme aortique asymptomatique coïncidait avec l'expression clinique d'un pseudoanévrisme artériel au membre inférieur.

La déclaration de l'angio-Behçet de notre patient s'est faite à travers des lésions artérielles systémiques qui ne constituent que 3.75% des lésions vasculaires inauguratrices. En effet, bien que révélateur dans certains cas, un intervalle de 6 à 7 ans sépare en moyenne le diagnostic de la maladie des anévrismes et occlusions artérielles systémiques^{47,350,363,441,465}, les lésions veineuses apparaissent généralement plus tôt que les lésions artérielles³⁵⁶, avec la TVP comme premier événement vasculaire chez 78 à 86% des patients.^{392,452}

Une thrombose des membres inférieurs ou des sinus veineux cérébraux apparaît précocement et pourrait laisser prédire l'apparition d'une future atteinte vasculaire de siège différent. L'atteinte artérielle pulmonaire, les thromboses cave et sus-hépatique font également partie des localisations premières du vasculo-Behçet.^{399,452}

Après la survenue d'un premier événement vasculaire, les récidives ne sont pas rares et le risque subsiste pour le reste des vaisseaux ; une surveillance périodique peut s'avérer nécessaire pour ces patients.

Comme pour notre cas, les lésions vasculaires multifocales peuvent se voir au sein d'un même et unique événement vasculaire comme elles peuvent s'accumuler au fur et mesure de la progression de la maladie.^{363,452,483}

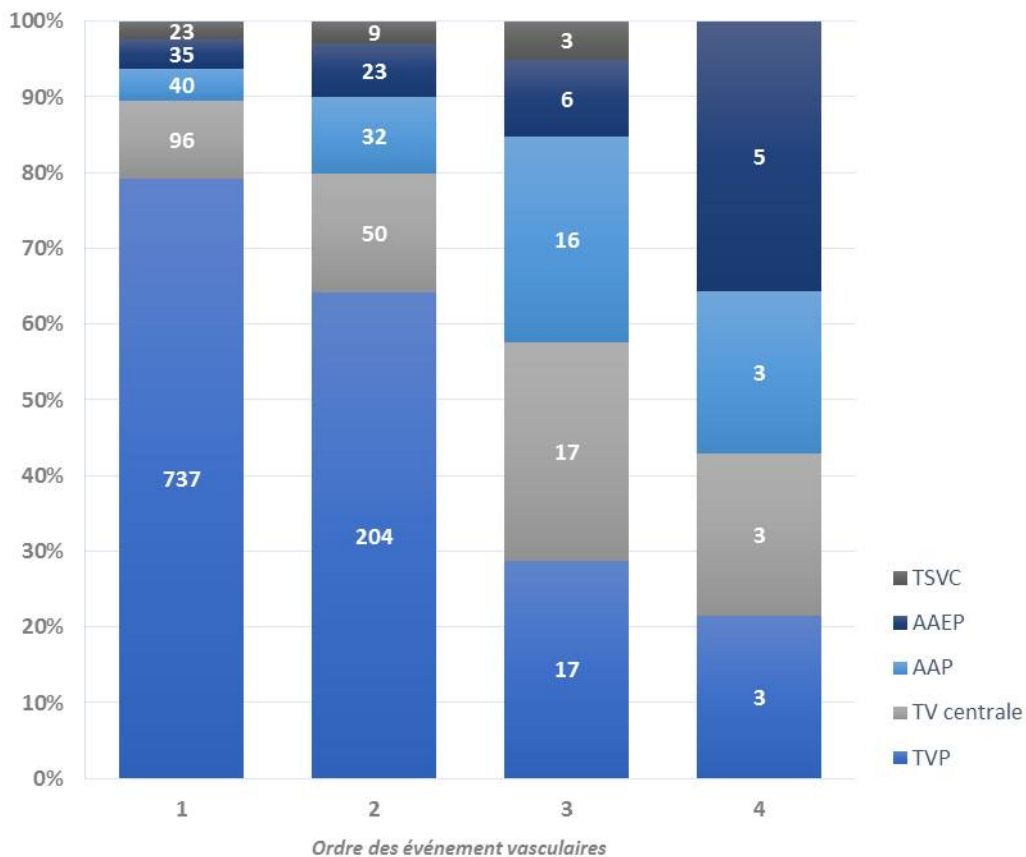


Figure 29 : Distribution du type des événements vasculaire en fonction de leur ordre de survenue (Reproduit à partir de l'étude de Tascilar et al.)⁴⁵²

TSVC : Thrombose du sinus veineux cérébral - AAEP : Atteinte artérielle extra-pulmonaire - AAP : Anévrisme artériel pulmonaire
 TV : Thrombose veineuse - TVP : Thrombose veineuse profonde

NB : Ce graphe n'inclut pas 32 événements vasculaires de différente catégorie (atteinte vasculaire cérébrale, rénale, cardiaque/coronaire, portale et mésentérique) ni quatre événements constituant une 5^{ème} colonne.

D'après Samangoei et al., le risque relatif de développer une nouvelle lésion vasculaire après un premier événement chez un patient atteint de la maladie de Behçet s'estime à 114 pour l'atteinte artérielle et à 18 pour les thromboses veineuses.⁵²⁵

Dans une étude turque, une première rechute vasculaire a été observée chez 33% des patients avec un intervalle d'un mois à 21 ans séparant les deux premiers événements vasculaires, une deuxième rechute chez 6,5% et une troisième chez 1% des patients présentant un vasculo-Behçet.³⁹⁰ Dans le même sens de cette observation, une autre étude évalue le risque d'un second événement vasculaire à 24%, un 3^{ème} à 4.4%, un 4^{ème} à 1% et un 5^{ème} à 0.3% sur un total de 1326 événements vasculaires. Les rechutes ont concerné 35% des patients inclus dans cette étude.⁴⁵²

Tableau 22 : Nombre d'événements vasculaires surajoutés à chaque ordre de survenue

Étude	1 ^{er} événement vasculaire	2 ^{ème} événement vasculaire	3 ^{ème} événement vasculaire	4 ^{ème} événement vasculaire	5 ^{ème} événement vasculaire
<i>Alibaz Oner et al.</i> ³⁹⁰	260	86	17	3	-
<i>Tascilar et al.</i> ⁴⁵²	931	312	59	14	4
<i>Sarica-Kucukoglu et al.</i> ³⁶²	332	44	-	-	-

L'analyse de Kaplan-Meier des patients présentant un premier épisode vasculaire évalue le risque de nouvelles lésions vasculaires à 23% à 2 ans et 38,4% à 5 ans.⁴⁵²

Un second type d'atteinte vasculaire est rapporté avec une incidence de 13.3% dans l'étude de Sarica-Kucukoglu ; un intervalle de 2 ans le sépare du premier pour les lésions artérielles et de 3 ans pour les lésions veineuses.³⁶²

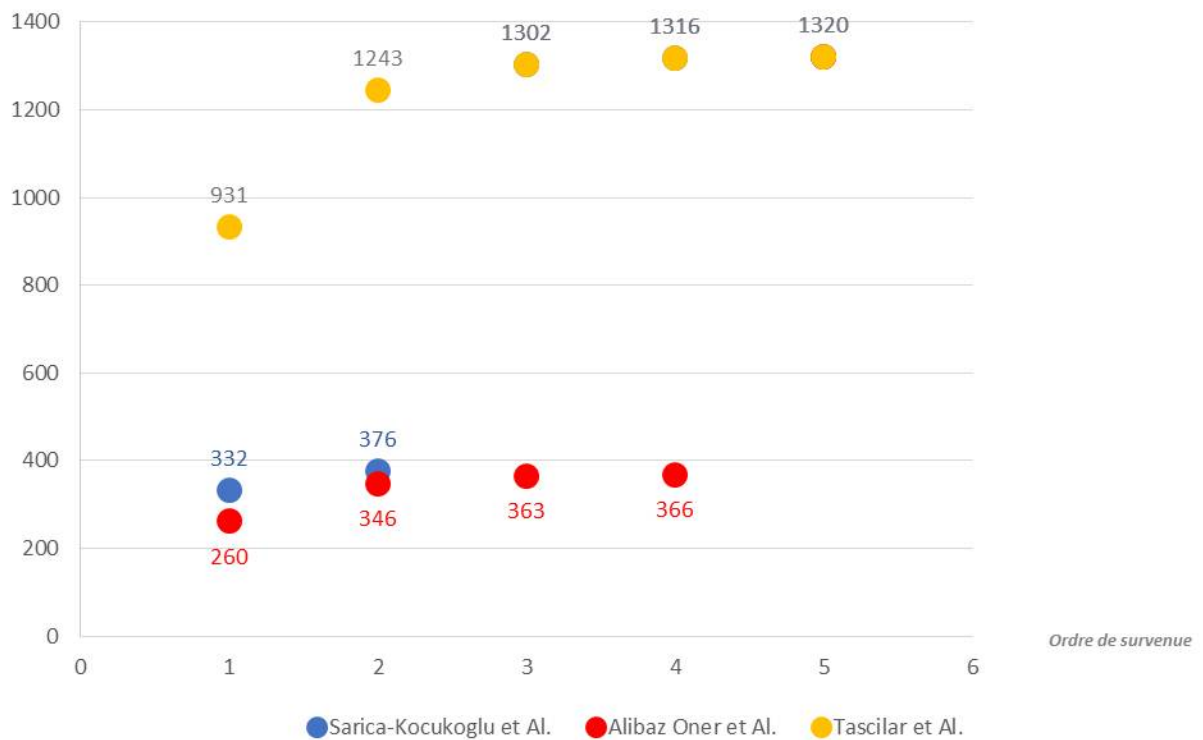


Figure 30 : Événements vasculaires cumulés en fonction de leur ordre de survenue dans 3 séries de patients turcs

III. Paraclinique

1. Biologie

1-1. Syndrome inflammatoire

Chez notre patient, l'anomalie biologique la plus concrète consistait en un syndrome inflammatoire lors de son admission, exprimé par une VS à 58mm et une CRP à 142mg/l. Le taux de fibrinogène s'élevait à 6.6g/l. On notait également une hyperleucocytose inconstante au cours de son hospitalisation.

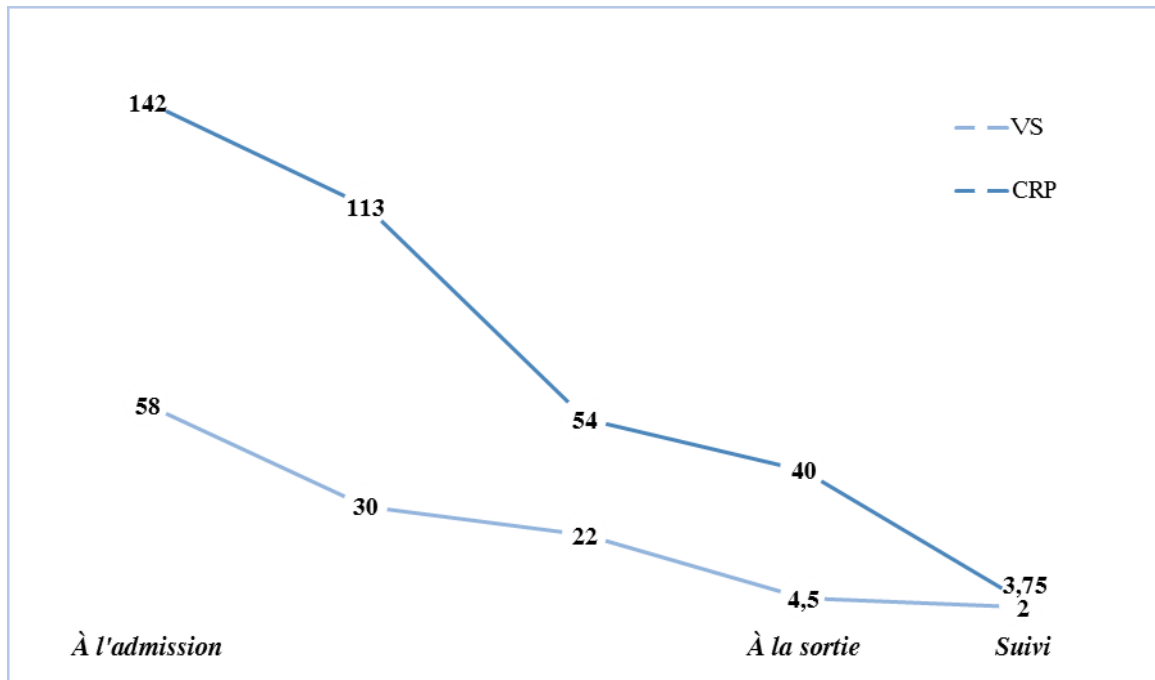


Figure 31 : Évolution du syndrome inflammatoire de notre patient

Cette observation n'est pas rare dans le Behçet et se rencontre avec davantage plus de fréquence en cas d'atteinte vasculaire⁴⁶⁹, probablement du fait que les lésions vasculaires se développent et se révèlent lors des poussées inflammatoires de la maladie.⁴⁶⁶

Dans l'étude d'Iskan et al. analysant les caractéristiques de 33 lésions artérielles chez 20 patients, 60% d'entre elles s'accompagnaient d'une inflammation systémique documentée. Elle manquait dans trois cas seulement – 2 AAA infra-rénale et 1 occlusion de l'artère fémorale.⁴¹⁴

On pourrait penser alors que l'absence d'un syndrome inflammatoire biologique dans l'angio-Beçet serait en faveur d'une découverte tardive des lésions vasculaires par rapport au début de leur formation, d'autant plus si celles-ci intéressent plusieurs sites artériels et/ou veineux à la fois.^{12,538}

Hormis quelques exceptions^{12,538}, les rapports de cas d'atteinte vasculaire multifocale décrivent communément un syndrome inflammatoire biologique associé.^{388,414,502,534,539,540}

L'existence d'un syndrome inflammatoire est un excellent argument en faveur du diagnostic de l'atteinte vasculaire du Behçet mais il faut garder en tête qu'il n'est ni constant ni spécifique, du fait que certaines lésions sont découvertes en phase de rémission et que les manifestations cutanéomuqueuses, ophtalmologiques, articulaires, digestives et neurologiques accompagnent tout autant une inflammation systémique. C'est pour cela que la réalisation d'examen radiologiques complémentaires à la recherche de lésions vasculaires ne doit pas se baser sur l'existence ou non de perturbations biologiques.

1-2. Tendance thrombophilique

Des mutations du facteur V peuvent être retrouvées chez plus de 37% des patients, celles du gène 20210A de la prothrombine chez plus de 31% et une augmentation des anticorps anti-cardiolipines chez plus de 30%.⁵¹⁰ Cela dit, l'implication du facteur V Leiden et de la mutation du gène de la prothrombine dans la survenue des complications thromboemboliques ne semble pas être confirmée par les études les plus récentes. Quant aux anti-cardiolipines, leur relation avec les thromboses de la MB n'est pas claire.³⁶⁹

D'autre part, l'activité des protéines C et S est majoritairement normale dans la MB^{541,542} mais certains cas de thromboses veineuses avec un déficit ont été décrits.^{543,544}

Enfin, des taux d'homocystéine sérique plus élevés se voient chez 27.6% des patients atteints de Behçet comparé à 6.9% chez les cas témoins et semblent l'être davantage en phase de poussée. Malgré des résultats inconstants d'une série à l'autre, ces chiffres flambent à 64% lorsqu'on considère les patients atteints de thrombose, comparé à 9% des cas sans événement thrombotique.³⁵⁸

La recherche d'une thrombophilie pourrait être intéressante dans le cadre du diagnostic différentiel chez les patients présentant des thromboses multiples ou récidivantes. Notre patient n'ayant pas été sujet à la survenue d'événements thrombotiques, la réalisation d'un bilan de thrombophilie n'était point justifiable. De plus, les études actuelles penchent vers une théorie inflammatoire plutôt que vers le rôle de facteurs thrombophiliques dans ce type d'atteinte.

1-3. Auto-immunité

Les anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires, les anticorps anti-cellules endothéliales sont absents dans l'angio-Behçet. Quelques cas aux taux positifs d'anticorps anti-nucléaires, anti-centromère et anticardioplines ont été rapportés mais restent négligeable et, malgré un faible taux chez notre patient, la recherche du facteur rhumatoïde est négative pour la plupart des patients atteints de la maladie.^{487 545}

2. Radiologie :

Lorsque le diagnostic de la maladie de Behçet est établi, avec ou sans atteinte vasculaire, les praticiens recommandent la réalisation d'un bilan d'imagerie à la recherche de lésions vasculaires silencieuses et multiples. Celui-ci devra être effectué à des intervalles proches et réguliers ou à la suite d'une phase active de la maladie.⁴¹⁴

L'imagerie intervient donc dans le diagnostic positif en précisant le siège et les caractéristiques de la lésion, le bilan d'extension à la recherche d'une éventuelle multifocalité et le suivi de l'angio-Behçet pour s'assurer de l'absence de complications après le traitement et guetter la survenue de nouvelles lésions vasculaires.

Pour ce faire, l'échodoppler, l'angio-TDM et l'angio-IRM apparaissent comme des techniques d'explorations non invasives et sont alors préférées à l'angiographie.⁴¹⁴

Dans l'atteinte artérielle, plusieurs auteurs pensent en effet que l'angiographie doit être évitée au risque de provoquer la formation d'un faux anévrisme par un mécanisme similaire au test pathergique^{458,495,517}. Cependant, Cornier et al. n'ont observé aucune complication de

ce type. Ils pensent que l'actuelle miniaturisation des cathéters de ponction diminue nettement ce risque ⁵¹⁷ et que l'angiographie reste indiquée pour le bilan préopératoire ou pré-embolisation car elle seule permet de faire un bilan précis de l'arbre artériel.⁵⁴⁶

L'angioscanner a fait preuve de sa sensibilité et de sa spécificité pour l'exploration des anévrysmes des extrémités et de l'aorte. L'IRM est plus intéressante pour l'analyse des anévrysmes proximaux, surtout les AAP totalement thrombosés qui peuvent passer inaperçus à l'angiographie pulmonaire et poser un problème de diagnostic à la TDM.⁴⁸⁰ Elle est néanmoins peu accessible en urgence et réservée aux cas fortement suspects chez qui les autres techniques n'ont pas permis la visualisation des lésions recherchées.

Chez notre patient, une échodoppler première du MI symptomatique a conclu à un aspect en faveur d'un anévrysme de l'artère tibiale postérieure mesurant 55x70mm.

Pour mieux analyser cette lésion et pour étendre le bilan vasculaire de ce patient, elle a été complétée par un angioscanner de l'aorte et des deux membres inférieurs qui a, d'une part, fait virer le diagnostic initial vers un faux anévrysme du TTP mesurant 43x58x71mm avec une thrombose murale partielle et, d'autre part, permis la découverte fortuite d'un faux anévrysme de l'aorte abdominale infra-rénale situé à 8 mm de la bifurcation iliaque, latéralisé à droite, mesurant 10x7 mm avec un collet à 6 mm.

Le bilan d'extension des lésions cardio-vasculaires a compris un angioscanner des TSA, un ECG et une échocardiographie transthoracique qui n'ont objectivé aucune autre lésion vasculaire. L'angio-TDM thoracique n'a pas été réalisée du fait de l'absence de symptômes respiratoires confortés par une radiographie thoracique tout à fait normale.

Comme le traitement chirurgical a été reporté à la phase de rémission, la réalisation d'une angiographie n'a pas été considérée dans notre cas.

IV. Diagnostic

1. Diagnostic positif

Comme pour notre patient chez qui le tableau clinique a directement évoqué l'atteinte vasculaire de la maladie de Behçet, il est logique de penser à rattacher des lésions artérielles et/ou veineuses à un angio-Behçet avant de penser à toute autre hypothèse diagnostique lorsque le diagnostic a déjà été établi auparavant. À l'opposé, lorsque le diagnostic n'est pas si évident, une enquête approfondie est indispensable car les critères retenus pour le diagnostic de la MB peuvent être oubliés par le patient et ne sont alors retrouvés que par un interrogatoire et un examen minutieux.⁴⁸⁰

Pour ainsi rattacher les différents types d'atteinte vasculaire à une maladie de Behçet de façon certaine, les cas suspects doivent en plus manifester un certain nombre de critères pour remplir les conditions d'éligibilité au diagnostic, variables en fonction des populations considérées. Les plus largement utilisés sont ceux de l'ISG et de l'ICBD.

Les critères de l'ISG pour la maladie de Behçet permettent de porter le diagnostic par présence d'une aphtose buccale récidivante associée à deux manifestations parmi des ulcères génitaux récurrents, des lésions oculaires, des lésions cutanées et une positivité du *pathergy-test*. L'atteinte vasculaire n'est point mentionnée comme critère significatif pour le diagnostic car malgré la spécificité des thromboses veineuses et des anévrysmes et occlusions artérielles supérieure à celle de l'atteinte oculaire, le *pathergy-test* et la majorité des lésions cutanées, l'atteinte vasculaire manque de sensibilité.⁴⁰³ Ainsi, si le patient remplit ces critères et qu'il présente une atteinte vasculaire, celle-ci est considérée comme une manifestation d'angio-Behçet.

Les critères ICBD accordent séparément 2 points à l'aphtose buccale, l'aphtose génitale et l'atteinte oculaire. Ils incluent l'atteinte vasculaire et lui accordent 1 point diagnostique, tout comme l'atteinte cutanée, l'hyperréactivité aux points de ponction, et l'atteinte du système nerveux. Un total d'au moins 4 points permet de poser le diagnostic et l'atteinte vasculaire peut ainsi contribuer au diagnostic.

Tableau 23 : Comparaison entre les principaux critères de diagnostic de la maladie de Behçet

Éléments de classification \ Critères	ISG (1990)	ICBD (2010)	ICBD révisés (2013)	Critères japonais
Aphthose buccale récurrente (au moins 3 épisodes/an)	Obligatoire	2 points	2 points	Majeur
Aphthose génitale	Facultatif	1 point	2 points	Majeur
Atteinte oculaire : uvéite ou vascularite rétinienne	Facultatif	1 point	2 points	Majeur
Atteinte cutanée : érythème noueux, pseudofolliculite, aphthose cutanée	Facultatif	1 point	1 point	Majeur
Atteinte cardio-vasculaire	/	/	1 point	Mineur
Atteinte neurologique	/	/	1 point	Mineur
Arthrite non déformante	/	/	/	Mineur
Atteinte gastro-intestinale	/	/	/	Mineur
Épididymite	/	/	/	Mineur
Test pathergique positif	Facultatif	1 point	1 point	/
Conditions de remplissage	Critère obligatoire et au moins 2 critères facultatifs	Au moins 3 points	Au moins 4 points	Forme complète : 4 M Forme incomplète : 3 M Ou 2 M + 2 m Ou 1 M + Atteinte O Ou 2 m

M : critère majeur – m : critère mineur – O : oculaire

Pour le cas de notre patient, le diagnostic de la maladie de Behçet a pu s'effectuer à travers les deux sets de critères sus-décrits et les lésions vasculaires y ont été inexorablement rattachées. Avec trois critères majeurs et un critère mineur pour les critères japonais, notre cas présente une forme incomplète de la maladie à défaut de l'absence d'une atteinte oculaire.

Dans l'analyse de Suzuki et al., le taux d'inclusion des 129 patients au diagnostic établi d'angio-Behçet selon les critères japonais est de 98,4% pour l'ICBD et de 72,9% pour les critères de l'ISG.⁴⁷³

Tableau 24 : Taux d'inclusion des cas d'angio-Behçet dans les différents sets de critères diagnostiques

Auteurs	Cas d'angio-Behçet			
	Total	ISG	ICBD	Critères japonais
Fei et al. ³⁵⁶	102	99	100	101
Suzuki et al. ⁴⁷³	129	94	127	129
Idegushi et al. ¹⁸⁶	26	19	-	26
Notre cas	1	Inclus	Inclus	Inclus (forme incomplète)

Si l'atteinte vasculaire est survenue dans le cadre d'un diagnostic de Behçet préétabli pour notre cas, elle peut tout aussi inaugurer la maladie chez une proportion non négligeable de patients. Parfois même, elle se déclare plusieurs années avant que les critères nécessaires au diagnostic ne puissent être complétés. Cormier et al. rapportent 2 cas d'AAA qui n'ont été rattachés au Behçet que 7 et 8 ans après leur survenue.⁴⁸⁰

De plus, certains auteurs déclarent que la triade symptomatique pathognomonique du Behçet peut manquer chez les patients destinés à présenter une atteinte vasculaire, surtout en ce qui concerne l'atteinte oculaire^{354,530}, et qu'il serait de ce fait exceptionnel de présenter une forme complète selon les critères japonais. Ils soulignent l'importance de les identifier, en dépit de l'absence de critères suffisants, car ces sujets sont à risque de développer des lésions vasculaires à la suite d'un premier épisode et ont tendance à les exprimer de façon progressive et multifocale en l'absence d'une PEC adéquate.⁵³⁰ D'autres proposent que le diagnostic d'angio-Behçet devrait répondre à un ensemble particulier de critères.⁵⁴⁷ En effet, ces patients présentent des particularités cliniques qu'on pourrait considérer pour le diagnostic : l'âge jeune (< 35ans), le sexe masculin, l'absence de facteurs de risque cardio-vasculaire, l'atteinte

vasculaire prédominant le tableau clinique, la tendance récidivante et multifocale de ces lésions, leur survenue à la suite d'un traumatisme vasculaire et l'association à un syndrome fébrile et/ou inflammatoire biologique.⁹

Quoiqu'il en soit, il faut être averti que les différents critères ont été établis à des fins de classification et d'inclusion pour les essais cliniques plutôt qu'à des fins diagnostiques. La décision d'inclure ou non les lésions vasculaires dans le cadre d'une maladie de Behçet devra se faire au cas-par-cas en considérant l'ensemble du tableau clinique et paraclinique ainsi que l'expérience du praticien.⁴⁰³

2. Diagnostic différentiel

Même s'il s'agissait d'une atteinte artérielle chez notre patient, l'atteinte veineuse a été évoquée en premier pour plusieurs raisons. Tout d'abord, le tableau trompeur de pseudothrombophlébite fait d'une grosse jambe aigüe avec un signe de Homans positif.

Bouomrani et al. décrivent un tableau similaire ayant conclu à une TVP du membre inférieur, confirmée même échographiquement et traitée par héparinothérapie alors que la réévaluation radiologique devant l'aggravation clinique – échographique et artériographique – a permis de redresser le diagnostic vers un anévrysme poplité rompu dans le mollet.⁵¹⁸

À côté des anévrysmes des artères de jambe, le kyste de Baker, les myosites localisées du mollet et la rupture de la tête du muscle gastrocnémien peuvent réaliser un tableau de pseudothrombophlébite.

Le kyste de Baker ou kyste poplité est une entité rarement rapportée au cours de la MB : 5 cas échographiquement documentés dans une série tunisienne multicentrique de 519 cas de Behçet³⁶⁹ et seulement deux cas sur 309 maladies de Behçet avec atteinte articulaire dans une autre série²²⁷ dont un responsable d'une PTP. Ce kyste peut se rompre ou se fissurer dans le mollet et mimer le tableau d'une thrombophlébite vraie avec un signe de Homans positif⁵⁴⁸. Cette éventualité a été rapportée dans quelques cas au cours de la MB^{226,227,549-551} et le diagnostic clinique de TVP a été rapidement redressé après la réalisation de l'échographie²²⁶. Cependant il n'est pas toujours facile à l'échographie et au doppler de trancher entre les deux

diagnostics, surtout que l'association entre kyste poplité et TVP peut se voir^{552,553}. D'autre part le KP compliqué ou non est souvent à l'origine d'une compression extrinsèque de la veine poplitée et/ou la veine proximale du mollet^{548,553} amenant à porter à tort le diagnostic de TVP. Dans ce cas, le diagnostic de certitude de KP peut être porté à l'aide d'autres explorations radiologiques : la phlébographie pour éliminer une TVP, l'arthrographie ou mieux encore l'arthro-scannographie objectivant l'extravasation du liquide synovial dans le mollet, ainsi que la TDM et l'IRM.^{548,552,553}

Les myosites localisées du mollet, tout aussi rares au cours de la maladie de Behçet^{227,554}, peuvent se présenter avec un tableau de PTP associant douleur du membre inférieur, impotence fonctionnelle, sensibilité et diminution du ballonnement du mollet ; les enzymes musculaires peuvent rester normales²²⁷ et c'est l'échographie, l'imagerie par résonance magnétique et la biopsie musculaire qui confirment le diagnostic.⁵¹⁸

Parmi les autres causes ayant fait penser à une atteinte veineuse, on retrouve :

- La fréquence 4 fois supérieure des thromboses veineuses comparée à celle des lésions artérielles dans la maladie de Behçet ;
- La localisation au MI qui prédomine l'atteinte veineuse du Behçet ;
- La tendance des lésions veineuses à survenir précocement au cours de l'angio-Behçet et à précéder généralement l'atteinte artérielle.

Ensuite, la découverte d'un anévrisme aortique doit faire évoquer une athérosclérose. Cela dit, l'atteinte artérielle du Behçet survient généralement chez des sujets jeunes qui, en dehors du sexe masculin, ne présentent pas les facteurs de risque cardio-vasculaires classiques. La présence d'un second anévrisme au niveau tronc tibio-péronier est d'ailleurs rarement observée dans ce cadre.

Il aurait été possible de considérer par ailleurs d'autres vascularites comme la maladie de Takayasu, l'artérite à cellules géantes et l'artérite syphilitique devant le tableau de notre patient.⁵³⁰

La maladie de Takayasu se rencontre généralement chez les sujets de sexe féminin de moins de 40 ans et les anévrismes périphériques sont peu communs dans cette entité.

L'absence de céphalées, d'induration de l'artère temporale et de signes oculaires ont tranché en défaveur de la maladie de Horton.

Les anévrysmes syphilitiques ont tendance à se localiser plus souvent sur l'aorte ascendante et la crosse aortique.

Les troubles héréditaires du tissu conjonctif comme le syndrome de Marfan et le syndrome d'Ehlers-Danlos peuvent également s'exprimer par des lésions anévrysmales multiples mais leur localisation chez notre patient et l'absence de signes caractéristiques de ces syndromes ont permis leur exclusion.

L'absence de signes articulaires a écarté la probabilité d'une spondylarthropathie.

Enfin, l'apparition de rectorragies aurait pu rattacher ces anévrysmes aux manifestations artérielles d'une MICI mais l'absence de douleurs abdominales, de troubles digestifs et de signes histologiques à la rectosigmoïdoscopie a permis d'écarter cette hypothèse.⁵⁵⁵

V. Traitement et pronostic

Chez notre patient, au-delà du fait de traiter la poussée inflammatoire de la maladie de Behçet et d'en stabiliser l'évolution, il était question de prendre en charge deux pseudoanévrismes artériels patents. Bien que l'incidence des ruptures anévrysmales soit incertaine, ces lésions sont associées à un risque accru de rupture, indépendamment de la taille de l'anévrysme, qui justifie la nécessité d'instaurer une conduite thérapeutique adéquate dès la confirmation diagnostique. Leur prise en charge repose sur un traitement chirurgical ou endovasculaire associé à un traitement médical.

Pour les lésions aortiques et périphériques asymptomatiques, les recommandations de l'EULAR mises à jour en 2018 appuient le bénéfice d'un traitement médical avant de procéder à une intervention de réparation anévrysmale.³⁴⁹ En effet, étant donné le haut risque de récurrences, de rechutes et autres complications en phase active, il est préférable que ces interventions s'effectuent en phase de rémission.³⁴⁹ Elles s'avèrent néanmoins nécessaires pour les formes symptomatiques gênantes voire urgentes lorsque le risque vital et/ou fonctionnel est mis en jeu³⁴⁹. Pour certains, ce risque est d'emblée présent lorsqu'elles siègent

au niveau aortique et préfèrent intervenir immédiatement, quelle que soit la taille de l'anévrisme et malgré l'absence de symptômes, car les lésions anévrysmales de l'angio- Behçet sont connues pour leur caractère imprévisible et représentent de véritables aphtes artériels menacés de rupture imminente. L'absence de consensus formel fait que les indications restent du ressort des praticiens, seuls juges de leur validité.

Le siège aortique du 1^{er} pseudoanévrisme et la symptomatologie gênante du second ont permis de justifier l'indication chirurgicale chez notre patient. Après une concertation entre chirurgiens vasculaires, médecins internes et réanimateurs, le bénéfice d'un traitement médical pré-opératoire permettant une régression du syndrome inflammatoire biologique avant de recourir à des gestes invasifs a été unanimement admis et il a été décidé, sauf en cas d'urgence, de procéder à la chirurgie après négativation de la VS et de la CRP en prenant en considération plusieurs critères :

- L'absence de risque vital et fonctionnel imminent ;
- L'existence d'un syndrome inflammatoire biologique marqué, exposant à un haut risque de complications. Le pronostic à court et à long terme du traitement chirurgical dans les maladies de Behçet dépend de l'activité inflammatoire au moment de l'intervention et au cours du suivi. En effet, la quiescence de la maladie et l'absence de syndrome inflammatoire sont des facteurs de bonne évolution de la maladie et de perméabilité des restaurations artérielles ;⁵⁵⁶
- La taille du pseudoanévrisme : 10x7 mm, jugée peu alarmante. Nitecki et Al. ont préconisé le simple suivi de 3 patients sur les 8 présentant un AAA pour lesquels le diamètre anévrysmal était inférieur à 4 cm ;⁵⁵⁷
- La disponibilité et la proximité du patient en cas de complication urgente ;
- L'assiduité et la discipline du patient quant à son traitement et son suivi ;
- L'avis du patient.

1. Traitement médical

Devant tout anévrisme ou pseudoanévrisme lié à un angio-Behçet, l'instauration d'un traitement médical à base de corticoïdes et/ou d'IS s'avère obligatoire pour couvrir la PEC chirurgicale ou endovasculaire de ces lésions⁴²⁴. Plusieurs auteurs ont démontré que le traitement médical s'associe à une diminution du taux des complications post opératoires⁴⁶⁷. Qi liu et al. retrouvent une différence significative en termes de complications post opératoires en faveur du traitement opératoire associé au traitement médical contre le traitement opératoire seul.⁵⁵⁸

Dans notre cas, la localisation aortique et le caractère multifocal ont défini cette atteinte comme une des formes sévères de l'atteinte artérielle du Behçet selon Saadoun et al. Nous avons ainsi suivi le protocole recommandé pour les cas sévères d'angio-Behçet à caractère artériel qui indique une corticothérapie générale à raison d'1 mg/kg/j de prednisone par voie orale précédée (ou non) d'un bolus de méthylprednisolone (500 mg/j x 3j) associée à un traitement immunosuppresseur à type de cyclophosphamide IV en cure mensuelle pendant 6 mois (ou d'anti-TNF α (Infliximab))³⁴⁹. Le relai oral s'est fait par azathioprine à raison de 50 mg/j et le traitement par colchicine a été maintenu.

2. Traitement chirurgical

Dans le cadre de l'atteinte anévrysmale extrapulmonaire de la MB, le traitement chirurgical a longtemps été considéré comme le gold-standard dans la PEC de ces lésions avant l'ère de la chirurgie endovasculaire. Cependant, les lésions anévrysmales du Behçet représentent un véritable challenge pour le chirurgien vasculaire et exposent à un risque de complications accru : l'inflammation de la paroi vasculaire et les adhérences des tissus de voisinage rendent la dissection difficile et laborieuse et le caractère friable et fragile des vaisseaux atteints ainsi que leur réactivité aux traumatismes pariétaux exposent à une fréquence non négligeable de récurrence, de lâchage anastomotique, de faux anévrysmes anastomotiques et de thromboses prothétiques. De ce fait, cette chirurgie doit être très délicate et considérer des mesures particulières pour que les procédures soient le moins invasif et le moins traumatique possible quant à la paroi vasculaire.

La résection de la zone anévrysmale suivie d'un pontage représente la technique la plus courante, au cours de laquelle le chirurgien procède à une mise à plat de l'anévrysme suivie d'une revascularisation par un greffon veineux autologue ou une prothèse synthétique.^{559,560}

Certaines précautions techniques permettent de diminuer le risque des complications :

- Le clampage vasculaire doit être le plus doux et le plus court possible ;
- Du fait que les veines sont tout aussi concernées par les lésions d'angio-Behçet, une prothèse synthétique devra être préférée à du tissu veineux autologue, sauf si le siège des lésions se situe au niveau d'une zone de pli comme le genou ou le coude, et le choix du matériel prothétique préconisera le PTFE plutôt que le dacron.⁵⁶⁰ L'utilisation d'un greffon veineux ou artériel allogénique est également une alternative ;⁵⁶¹
- Les anastomoses doivent être effectuées en zone vasculaire saine à distance de l'inflammation pariétale ;
- Leur renforcement par pastilles (*pledget*) de Teflon permet de réduire l'incidence des récurrences anévrysmales anastomotiques ;^{560,562}
- La couverture de l'anastomose artério-prothétique par un *omental flap* affiche des résultats encourageants.¹²

Les alternatives chirurgicales incluent la ligature artérielle, l'anévrysmorrhaphie et la résection avec fermeture directe ou par patch. La ligature artérielle peut être envisagée lorsque les conditions locales ne permettent pas une revascularisation par pontage et qu'il existe une bonne suppléance du réseau distal, en cas d'occlusion chronique du réseau vasculaire d'aval et avec le développement d'une bonne collatéralité⁵⁶³, ou après échec de revascularisation, quand la mesure des pressions distales est satisfaisante^{559,560}. Les techniques «conservatrices» à type d'anévrysmorrhaphie ou réparation pariétale par patch sont à éviter du fait du risque majeur de récurrences et de faux anévrysmes.⁵⁶⁴

La mortalité opératoire après chirurgie conventionnelle varie de 10 % à 30 % et les complications sus-citées sont rapportées avec des taux variant entre 30% et 50%.⁵⁵⁷

3. Traitement endovasculaire

Le premier cas de faux anévrisme aortique d'une MB traité avec succès par endoprothèse a été décrit par Vasseur et al.⁵⁶⁵ puis plusieurs séries rétrospectives ont été publiées.^{439,448,566}

La chirurgie endovasculaire gagne de plus en plus de terrain dans le traitement des lésions artérielles de la MB, et représente une alternative très prometteuse. Elle démontre un taux de complications plus faible et une convalescence post-opératoire plus rapide tout en offrant un taux de succès technique équivalent à la chirurgie conventionnelle, obtenu dans 100% dans la majorité des cas et des séries publiés.^{561,567-570} Elle se base sur une angioplastie excluant l'anévrisme par une endoprothèse couverte ou une embolisation par coil.

Le risque de survenue de faux anévrysmes reste l'évènement évolutif majeur après cure endovasculaire. Il est rapporté dans 0 % à 22 % des cas pour les lésions aortiques.⁵⁷¹ Ces faux anévrysmes siègent souvent au niveau des accès fémoraux et plus rarement au niveau des zones d'ancrage de l'endoprothèse. Une force radiale excessive exercée par l'endoprothèse auto-expandable sur une paroi artérielle fragile serait à l'origine d'une évolution anévrysmale et peut être responsable d'endofuites soulignant la nécessité d'un *sizing* adéquat évitant surtout les surdimensionnements.⁵⁷²

Depuis quelques années, la chirurgie endovasculaire est devenue le traitement de choix des lésions artérielles de la maladie de Behçet car les anévrysmes sont souvent sacciformes et il s'agit souvent de patients jeunes aux artères iliaques non athéroscléreuse, non allongées et non tortueuses permettant un passage et un déploiement faciles de l'endoprothèse.⁵⁷¹ La chirurgie conventionnelle se réserve de plus en plus aux cas dont l'anatomie est défavorable pour ce type de procédure ou après échec de cette dernière. Certains auteurs maintiennent leur préférence pour le traitement chirurgical lorsque l'inflammation englobe les structures périvasculaires car il permettrait un meilleur débridement.⁵⁶⁷⁻⁵⁷⁰

Dans la littérature, le taux de récurrence va de 10 % à 57 % en cas de cure endovasculaire contre 0 % à 30 % en cas de cure chirurgicale.⁵⁶⁷⁻⁵⁷⁰

À l'heure actuelle, la meilleure stratégie thérapeutique endovasculaire ou chirurgicale n'est pas encore établie. Les récurrences semblent moins fréquentes après traitement endovasculaire mais ces résultats doivent être interprétés avec prudence car ils sont souvent issus de cas cliniques et concernent des patients non forcément comparables. Desbois et al.⁴⁶⁷, à travers une revue de la littérature, pensent que le choix thérapeutique endovasculaire ou chirurgical doit être discuté au cas-par-cas en fonction de l'expérience de l'équipe, des conditions anatomiques et de la présentation clinique.⁵⁷²

VI. Évolution et suivi

Dans notre cas, un contrôle rapide des symptômes au niveau du membre inférieur a été obtenu dans les quelques jours suivant l'instauration du traitement médical.

Une réévaluation clinique a été programmée à la fin de la 2^{ème} semaine du traitement médical pour déterminer le moment opportun de l'intervention vasculaire et ainsi contourner le risque de rupture pseudoanévrismale, double chez notre patient. En effet, dans la mesure du possible, un intervalle de deux semaines devrait séparer le début du traitement médical de la procédure chirurgicale et une poursuite postopératoire du traitement doit être maintenue pendant au moins deux ans.⁴³⁹

L'évolution a été marquée par des résultats très satisfaisants avec une symptomatologie réduite à une simple hypoesthésie du MI concerné. Un angioscanner de contrôle de l'aorte et des MI a été réalisé et a affirmé la régression remarquable des pseudoanévrismes sous traitement médical seul. Cette évolution est commune lorsqu'il s'agit d'anévrismes pulmonaires⁵⁷³ mais très peu rapporté dans la littérature lorsqu'il s'agit d'une atteinte aortique à moins que l'anévrisme soit de très petite taille. On peut ainsi attribuer le terme de guérison aux lésions vasculaires de notre patient sans avoir recours à un quelconque type d'intervention chirurgicale ou endovasculaire. Nishiyama et al. rapportent la régression angioscannographique d'un anévrisme de la crosse aortique 3 mois après l'instauration d'un traitement immunosuppresseur à base d'infliximab, sans recours à la chirurgie.⁵⁷⁴ Desbois et al. démontrent l'efficacité de ce même traitement pour les lésions vasculaires réfractaires aux

autres molécules chez 4 de leur patients, dont 3 présentaient un anévrisme aortique.⁴²⁷ Une comparaison de l'efficacité thérapeutique du cyclophosphamide à celle des anti-TNF est en cours d'évaluation dans le cadre d'un essai clinique randomisé.

Un schéma de surveillance mensuel a été initié pour vérifier l'observance, la tolérance et l'efficacité thérapeutique mais également pour guetter la récurrence des lésions artérielles précédentes ou la survenue de lésions vasculaires nouvelles étant donné la fréquence non négligeable de la multifocalité lésionnelle de l'angio-Behçet et la probabilité des associations vasculaires chez cette catégorie de patients.

CONCLUSION

CONCLUSION

La maladie de Behçet est l'une des rares vascularites où l'ensemble du réseau vasculaire peut être atteint, quel que soit le calibre et le siège des vaisseaux, artériels ou veineux, systémiques ou pulmonaires. Cette particularité permet d'envisager une multitude d'associations lésionnelles possibles dans le cadre de cette entité.

Les lésions vasculaires peuvent être initiatrices pour certains cas et faire égarer le diagnostic mais elles surviennent généralement à un stade tardif de la maladie, après un ensemble de manifestations inauguratrices qui permettent de les intégrer aisément dans le cadre d'un angio-Behçet.

Bien qu'elle ne fasse pas partie des manifestations les plus communes de la maladie, l'atteinte vasculaire est l'une des principales causes de mortalité et doit être recherchée activement, surtout chez les sujets de sexe masculin pour lequel elle affiche une nette prédilection. Les techniques d'imagerie non invasive sont le principal moyen de diagnostic.

La découverte d'une lésion vasculaire doit faire redouter la probabilité de progression et de multifocalité qui majorent sa fatalité, en particulier lorsqu'elle prend la forme d'anévrismes et de pseudoanévrismes artériels. Étant donné leur risque de rupture imprévisible, ces derniers constituent une indication chirurgicale certaine mais le caractère systémique de l'inflammation, la modification structurale des vaisseaux atteints et leur hyperréactivité aux traumatismes compliquent cette approche et soumettent les patients à des critères de sélection mal codifiés, évalués au cas par cas. La tendance se dirige de plus en plus vers une stratégie endovasculaire qui fait preuve d'une efficacité comparable à la chirurgie classique avec des résultats évolutifs encourageants.

La présence de plusieurs lésions vasculaires concomitantes est peu rapportée et les considérations thérapeutiques doivent être évaluées avec plus de prudence pour ces patients.

Dans tous les cas, un traitement médical à visée immunosuppressive doit être mis en route dès que possible pour permettre de stabiliser les lésions et de réduire les complications.

Le caractère évolutif de la maladie doit inciter à une éducation thérapeutique rigoureuse dans le cadre d'une surveillance prolongée et régulière.

ANNEXES

Annexe 1

Behçet's Disease Current Activity Form (BDCAF)



BEHÇET'S DISEASE CURRENT ACTIVITY FORM 2006

Date: _____ Name: _____ Sex: M/F
 Centre: _____ Telephone: _____ Date of birth: _____
 Country: _____
 Clinician: _____ Address: _____

All scoring depends on the symptoms present over the 4 weeks prior to assessment.
 Only clinical features that the clinician feels are due to Behçet's Disease should be scored.

PATIENT'S PERCEPTION OF DISEASE ACTIVITY

(Ask the patient the following question:)

"Thinking about your Behçet's disease only, which of these faces expresses how you have been feeling over the last four weeks?" (Tick one face)



HEADACHE, MOUTH ULCERS, GENITAL ULCERS, SKIN LESIONS, JOINT INVOLVEMENT AND GASTROINTESTINAL SYMPTOMS

Ask the patient the following questions and fill in the related boxes "Over the past 4 weeks have you had?"

(please tick one box per line)

	not at all	Present for up to 4 weeks
Headache	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Mouth Ulceration	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Genital Ulceration	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Erythema	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Skin Pustules	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Joints - Arthralgia	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Joints - Arthritis	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Nausea/vomiting/abdominal pain	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Diarrhoea+altered/frank blood per rectum	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

EYE INVOLVEMENT

(Ask questions below)

		(please circle)			
		Right Eye		Left Eye	
"Over the last 4 weeks have you had?"	a red eye	No	Yes	No	Yes
	a painful eye	No	Yes	No	Yes
	blurred or reduced vision	No	Yes	No	Yes

If any of the above is present: "Is this new?" No Yes
 (circle the correct answer)

NERVOUS SYSTEM INVOLVEMENT (include intracranial vascular disease)

New Symptoms in nervous system and major vessel involvement are defined as those not previously documented or reported by the patient
(Ask questions below)

Over the last 4 weeks have you had any of the following?	please circle		tick if <u>new</u>
blackouts	No	Yes	<input type="checkbox"/>
difficulty with speech	No	Yes	<input type="checkbox"/>
difficulty with hearing	No	Yes	<input type="checkbox"/>
blurring of/double vision	No	Yes	<input type="checkbox"/>
weakness/loss of feeling of face	No	Yes	<input type="checkbox"/>
weakness/loss of feeling of arm	No	Yes	<input type="checkbox"/>
weakness/loss of feeling of leg	No	Yes	<input type="checkbox"/>
memory loss	No	Yes	<input type="checkbox"/>
loss of balance	No	Yes	<input type="checkbox"/>

Is there any evidence of new active nervous system involvement? No Yes

MAJOR VESSEL INVOLVEMENT(exclude intracranial vascular disease)

(Ask question below)

"Over the last 4 weeks have you had any of the following?"	please circle		tick if <u>new</u>
had chest pain	No	Yes	<input type="checkbox"/>
had breathlessness	No	Yes	<input type="checkbox"/>
coughed up blood	No	Yes	<input type="checkbox"/>
had pain/swelling/discolouration of the face	No	Yes	<input type="checkbox"/>
had pain/swelling/discolouration of the arm	No	Yes	<input type="checkbox"/>
had pain/swelling/discolouration of the leg	No	Yes	<input type="checkbox"/>

Is there evidence of new active major vessel inflammation? No Yes

CLINICIAN'S OVERALL PERCEPTION OF DISEASE ACTIVITY

Tick one face that expresses how you feel the patient's disease has been over the last 4 weeks.



BEHÇET'S DISEASE ACTIVITY INDEX

Add up all the scores which are highlighted in blue (front page items, one tick = score of 1 on index, all other items score 'yes' = 1. You should now have a score out of 12 which is the patient's Behçet's Disease Activity Index Score.

SCORE

Patients index score	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Transformed index score on interval scale	0	3	5	7	8	9	10	11	12	13	15	17	20

©University of Leeds UK

06.03.06

Explanation to doctor completing the form;

1. Use your clinical judgment recording only those features you believe are due to Behçet's disease.
2. Please explain to the patient the meaning of the words used, if necessary.
3. If there is pain in a joint (whether or not there is swelling etc) score 'arthralgia'.
4. If there is swelling or inflammation of a joint score 'arthritis'. Thus you can score 'arthralgia' and 'arthritis'.
5. The form concerns the impairments relating to Disease Activity. It is produced by Rasch analysis and is psychometrically robust. It is not measuring the impact of the disease activity.

Annexe 2

Krause's total severity score

Mild	Mouth ulcers Genital ulcers Skin lesions (erythema nodosum, papulopustular eruption, folliculitis, leukocytoclastic vasculitis) Arthralgia Recurrent headaches Epididymitis Mild gastrointestinal symptoms (chronic diarrhea, chronic recurrent colicky abdominal pain) Pleuritic pain Superficial vein thrombosis
Moderate	Arthritis Deep vein thrombosis of the leg Anterior uveitis Gastrointestinal bleeding
Severe	Posterior/pan uveitis, retinal vasculitis Arterial thrombosis or aneurysm Large vessel (vena cava, hepatic) thrombosis Neuro-Behçet Intestinal perforation

Annexe 3

Critères pronostiques spécifiques des lésions cutané-muqueuses de la maladie de Behçet (aphtose buccale, aphtose génitale, erythème noueux)

COMPOSITE INDEX FOR ORAL ULCER ACTIVITY (Total score: 0-10)

1. Oral ulcer activity: (0-1 points) 1) The number of oral ulcers during the last month: 0= 0 point, $\geq 1= 1$ point

2. Pain status: (0-5 points)

Please place a vertical mark on the scale below to describe how bad you felt pain due to oral ulcer during the last month.

0 (no pain) |-----| 100 (severe pain)

3. Functional status: Please describe effects of oral ulcers on your oral functions in the last month? (0-4 points)

How often.....	None of the time (0)	Little of the time (1)	Some of the time (2)	Most of the time (3)	All of the time (4)
Did you feel unpleasant <i>taste</i> in your mouth due to oral ulcers?					
Did you have difficulty in <i>speaking</i> due to oral ulcers?					
Did you have difficulty in <i>eating/chewing/swallowing</i> due to oral ulcers?					

GENITAL ULCER ACTIVITY (Total score: 0-10)

1. Genital ulcer activity: (0-1 points) 1) The number of genital ulcers during the last month: 0= 0 point, $\geq 1= 1$ point

2. Pain status: (0-5 points)

Please place a vertical mark on the scale below to describe how bad you felt pain due to genital ulcer during the last month.

0 (no pain) |-----| 100 (severe pain)

3. Functional status: Please describe effects of genital ulcers on your functions in the last month? (0-4 points)

How often.....	None of the time (0)	Little of the time (1)	Some of the time (2)	Most of the time (3)	All of the time (4)
Did you feel limitation of your <i>simple movements</i> such as sitting due to genital ulcers?					
Did you have difficulty in your <i>sexual life</i> due to genital ulcers?					
Did you have difficulty in doing your <i>personal care and needs</i> (bathroom, toilet, cleaning) due to genital ulcers?					

ERYTHEMA NODOSUM ACTIVITY (Total score: 0-10)

1. Erythema nodosum activity: The number of erythema nodosum during the last month: 0= 0 point, $\geq 1= 1$ point

2. Pain status: (0-5 points)

Please place a vertical mark on the scale below to describe how bad you felt pain due to tender nodules on your legs during the last month.

0 (no pain) |-----| 100 (severe pain)

3. Functional status: Please describe effects of aching tender nodules on your legs in the last month? (0-4 points)

How often.....	None of the time (0)	Little of the time (1)	Some of the time (2)	Most of the time (3)	All of the time (4)
Did you have difficulty in doing <i>daily activities</i> ?					
Did you have difficulty in doing <i>physical activity</i> (sports, walking, going up and down stairs)?					

RÉSUMÉS

Résumé

Titre: Double localisation anévrysmale au cours de la maladie de Behçet : à propos d'un cas et revue de la littérature.

Auteur: HOUDA BENNANI

Mots clés: Maladie de Behçet, Angio-Behçet, Anévrysmes multiples, Associations vasculaires

Sous le nom d'angio-Behçet, l'atteinte vasculaire de la maladie de Behçet représente la principale cause de mortalité. Elle comporte les thromboses veineuses, les anévrysmes, les pseudoanévrismes, les sténoses et les occlusions artérielles, pouvant cibler l'ensemble du système vasculaire.

Nous rapportons ici un cas d'angio-Behçet déclaré à travers deux lésions artérielles simultanées, complété par une revue de littérature des cas présentant un tableau similaire, pour sensibiliser les praticiens à la possibilité d'une atteinte vasculaire multiple dès lors que le diagnostic de la MB est établi et d'en décrire les particularités.

La multifocalité des lésions vasculaires se rencontre chez 1/3 des patients, davantage chez les sujets de sexe masculin et lorsque l'atteinte vasculaire intègre précocement le tableau clinique. En fonction du siège lésionnel, l'angio-Behçet peut revêtir plusieurs tableaux et les signes cliniques peuvent s'intriquer en cas d'atteinte multifocale. Néanmoins, certaines lésions restent longtemps asymptomatiques, d'où l'intérêt de réaliser un bilan d'imagerie vasculaire étendu devant la découverte d'une lésion vasculaire et d'en élargir l'indication aux phases actives de la maladie. L'angioscanner et l'échodoppler représentent les techniques les plus sollicitées. En l'absence d'un test diagnostique fiable, le diagnostic repose sur une association de signes cliniques à travers des critères internationaux. L'absence de consensus quant à la stratégie thérapeutique de l'angio-Behçet appelle à considérer un traitement personnalisé, difficile lorsque coexistent plusieurs lésions vasculaires. Il se base sur une thérapie immunosuppressive et nécessite souvent un traitement chirurgical associé pour l'atteinte artérielle, s'orientant davantage vers une approche endovasculaire. Le pronostic est conditionné par la survenue de rechutes et de complications pour lesquelles une surveillance régulière et prolongée est nécessaire.

Abstract

Title: Double aneurysmal localization in a patient with Behçet's disease: a case and a literature review

Author: BENNANI Houda

Key words: Behçet's disease, Vasculo-Behçet, Multiple aneurysms, Vascular associations

Known as angio-Behçet, the vascular involvement is the leading cause of death in Behçet's disease. It includes venous thrombosis, aneurysms, pseudoaneurysms, arterial stenosis and occlusions that can target the entire vascular system.

We report an angio-Behçet's disease's case occurring through two simultaneous arterial lesions with a literature review targeting cases presenting a similar picture, hoping to make practitioners aware of the possibility of multiple vascular damage once the diagnosis of Behçet's disease is established and to describe its peculiarities.

1/3 of angio-Behçet's patients could manifest multifocal vascular lesions. This risk increases in males and when the circulatory system is involved at an early stage. Depending on the lesion site, vasculo-Behçet's disease can take on several forms and the clinical signs may overlap in the case of multifocal involvement. Nevertheless, some lesions can remain asymptomatic, hence the benefit of performing an extensive vascular imaging workup when a vascular lesion is discovered and extending the indication to the active phases of the disease. The most popular exploration techniques are CT angiography and doppler ultrasound. In the absence of a reliable diagnostic test, the diagnosis is based on a combination of clinical signs whose weight is established through international criteria. The lack of consensus on the therapeutic strategy of vasculo-Behçet calls for a case-by-case treatment consideration that may be difficult for subjects in whom several vascular lesions coexist. It is based on an immunosuppressive therapy and often requires the addition of surgical treatment for arterial-type lesions, with an increasing tendency towards an endovascular approach. The prognosis is conditioned by the occurrence of relapses and complications for which regular and prolonged monitoring should be considered.

ملخص

العنوان:تمدد مزدوج للأوعية الدموية في مرض بهجت :بصدد حالة ومراجعة الدراسات البيبليوغرافية

المؤلف:هدى بناني

الكلمات الأساسية:مرض بهجت ، أنجيو بهجت ، تمدد الأوعية الدموية المتعددة ، آفات وعائية مشتركة

يمثل إتهابا وعائيا نظاميا يعرف أساسا بأعراضه الجلدية والبصرية.

يُطلق اسم "أنجيو بهجت" على تورط الأوعية الدموية في مرض "بهجت" و يمثل سبب الوفاة الرئيسي. يشمل تخثر الأوردة، تمدد وشبه تمدد الأوعية الدموية و تضيق الشرايين أو انسدادها التي قد تستهدف الجهاز الدموي بأكمله.

نصف في هذه الدراسة حالة مريض مصاب بمرض بهجت تزامنت في ظل إصابة الأوعية الدموية آفتان شريانيتان اثنتان مع مراجعة الدراسات البيبليوغرافية التي تخص حالات أنجيو بهجت المشابهة لحالتنا.

نهدف من خلال هذا العمل إلى التوعية بإمكانية تعدد وتزايد إصابة الأوعية الدموية منذ بداية المرض وصف خصائصها.

تتعدد إصابة الأوعية الدموية في ثلث حالات أنجيو بهجت، و يمثل الذكور الفئة الأكثر عرضة لهذه الآفة كما تتزايد نسبتها عندما بصاب الجهاز الدموي في مرحلة مبكرة من المرض.

يقتصر أنجيو بهجت حسب موقع الإصابة-عدة مظاهر ويمكن أن تتداخل الأعراض السريرية مع بعضها البعض في حالة الإصابة المتعددة البؤر. ومع ذلك، تظل بعض الإصابات صامتة لفترة طويلة وهذا ما يبرر إجراء تصوير شامل للأوعية الدموية عند كشف إصابة شريانية أو وريدية وتوسيع نطاق إجراءاته إلى المراحل النشيطة من المرض. تعتبر أكثر تقنيات الاستكشاف شيوعاً هي تصوير الأوعية المقطعية والموجات فوق الصوتية.

نظرا لغياب اختبار تشخيص موثوق، يعتمد هذا الأخير على مجموعة من الأعراض السريرية التي يتم تحديد وزنها وفقاً لمعايير دولية متفق عليها.

إثر اختلاف الآراء بشأن استراتيجية علاج الأنجيو بهجت، يعتبر علاج كل حالة على حدة هو الطريقة الأمثل، وقد يشكل تحديا صعبا عندما تتعدد وتتنوع الأوعية المصابة. يعتمد العلاج على مثبطات المناعة، وغالباً ما يتطلب لجوء إضافيا إلى الجراحة عندما تكون الأوعية المستهدفة من نوع شرياني، انتقالات أكثر فأكثر نحو التقنيات المحافظة الوعائية الباطنية.

يظل التكهن متعلقا بحدوث انتكاسات ومضاعفات من المفروض تنبؤها عن طريق مراقبة منتظمة وطويلة المدى.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Behçet H. Ueber rezidivierende, aphthöse, durch ein Virus verursachte Geschwüre am Mund, am Auge und an den Genitalien. *Dermatol Monatsschr.* 1937;105:1151-1157.
- [2] Gürler A, Boyvat A, Türsen Ü. Clinical Manifestations of Behçet's Disease : An Analysis of 2147 patients. *Yonsei Medical Journal.* 1997;38(6):425-426.
- [3] Ehrlich GE. Vasculitis in Behçet's disease. *International Reviews of Immunology.* 1995;14:81-88.
- [4] Zouboulis CC, Keitel W. A Historical Review of Early Descriptions of Adamantiades-Behçet's Disease. *The Journal of Investigative Dermatology.* 2002;119(1):201-204.
- [5] Oguz ID, Hizli P, Gonul M. The Epidemiology of Behçet's Disease. In: *Behcet's Disease.* InTech; 2017:15-26.
- [6] Davatchi F, Chams-Davatchi C, Shams H, et al. Behcet's disease: epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis. *Expert Review of Clinical Immunology.* 2017;13(1):57-65.
- [7] Davatchi F, Shahram F, Chams-Davatchi C, et al. Behcet's disease: From east to west. *Clinical Rheumatology.* 2010;29(8):823-833.
- [8] Kuzu MA, Ozaslan C, Koksoy C, Gürler A, Tüzüner A. Vascular Involvement in Behçet's Disease : 8-Year Audit. *World J Surg.* 1994;18:948-954.
- [9] Desbois AC, Wechsler B, Cluzel P, et al. Atteintes cardiovasculaires de la maladie de Behçet. *Revue de Médecine Interne.* 2014;35(2):103-111.
- [10] Jenkins AM, Macpherson AIS, Nolan B, Housley E. Peripheral aneurysms in Behçet's disease. *Br J Surg.* 1976;63:199-202.
- [11] Demirtürk OS, Tünel HA, Alemdaroğlu U. Vascular Manifestations of Behçet's Disease. In: *Behcet's Disease.* InTech; 2017.
- [12] Kwon TW, Park SJ, Kim HK, Yoon HK, Kim GE, Yu B. Surgical Treatment Result of Abdominal Aortic Aneurysm in Behçet's Disease. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery.* 2008;35(2):173-180.
- [13] Davatchi F, Shahram F, Chams-Davatchi C, et al. Behcet's disease in Iran: Analysis of 7641 cases. *Modern Rheumatology.* 2019;29(6):1023-1030.
- [14] Zeidan MJ, Saadoun D, Garrido M, Klatzmann D, Six A, Cacoub P. Behçet's disease pathophysiology: a contemporary review. *Autoimmunity Highlights.* 2016;7(1):1-12.
- [15] Davatchi F, Shahram F, Chams-Davatchi C, et al. Behcet's disease: From east to west. *Clinical Rheumatology.* 2010;29(8):823-833.
- [16] Verity DH, Marr JE, Ohno S, Wallace GR, Stanford MR. Behçet's Disease, the Silk Road and HLA B51: Historical and geographical perspectives. *Tissue Antigens.* 1999;54:213-220.
- [17] Gönül M, Kılıç A, Gençler B. The History and Diagnosis of Behçet's Disease. In: *Different Aspects of Behçet's Disease.* InTech; 2019:1-11. www.intechopen.com
- [18] Jones WHS, Withington ET. *HIPPOCRATES : With an English Translation.* The LOEB Class. Lib. (Page TE, Capps E, Rouse WHD, Post LA, Warmington EH, eds.). William Heinmann LTD; 1923.
- [19] Hippocrate of Cos. *Third Book of Epidemics.* Kaktos.; 1993.

- [20] Evereklioglu C. Behçet's disease or Adamantiades-Behçet disease? An evidence-based historical survey. *Med Sci Monit.* 2010;16(6):RA136-142.
- [21] Kaklamani VG, Vaiopoulos G, Kaklamanis PG. Behçet's Disease. *Seminars in Arthritis and Rheumatology.* 1998;27(4):197-217.
- [22] Filali Ansary N, Tazi Mezalek Z, Mohattane A. La Maladie de Behçet : 162 Observations. *Annales de Médecine Interne (Paris).* 1999;(150):178-188.
- [23] Zini A. Contribution à l'étude de la maladie de Behçet. Thèse de Médecine 1969 FMPR.
- [24] el Tahiri A. La Maladie de Behçet : Expérience d'un Service de médecine interne. Thèse de Médecine 2016 N° : 134/16, FMPPF.
- [25] International Study Group for Behçet's Disease. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. *The Lancet.* 1990;335(8697):1078-1080.
- [26] Dalvi SR, Yildirim R, Yazici Y. Behçet's Syndrome. *Drugs.* 2012;72(17):2224-2237.
- [27] Cakir N, Dervis E, Benian O, et al. Prevalence of Behçet's disease in rural western Turkey: a preliminary report. *Clin Exp Rheumatol.* 2004;22(4 Suppl 34).
- [28] Azizlerli G, Akdag Köse A, Sarica R, et al. Prevalence of Behçet's disease in Istanbul, Turkey. *International Journal of Dermatology.* 2003;42:803-806.
- [29] Madanat W, Alawneh K, Smadi M, et al. The prevalence of Behçet's disease in the north of Jordan: a hospital-based epidemiological survey. *Clin Exp Rheumatol.* 2017;108(6):51-54.
- [30] Akkoç N. Update on the epidemiology, risk factors and disease outcomes of Behçet's disease. *Best Practice and Research: Clinical Rheumatology.* 2018;32(2):261-270.
- [31] Bennani N, Atouf O, Benseffaj N, Brick C, Essakalli M. Polymorphisme HLA et maladie de Behçet dans la population marocaine. *Pathologie Biologie.* 2009;57(5):403-409.
- [32] Keino H, Okada AA. Behçet's disease: Global epidemiology of an Old Silk Road disease. *British Journal of Ophthalmology.* 2007;91(12):1573-1574.
- [33] Kappen JH, van Dijk EHC, Baak-Dijkstra M, et al. Behçet's disease, hospital-based prevalence and manifestations in the Rotterdam area. *The Netherlands Journal of Medicine.* 2015;73(10):471-477.
- [34] Mahr A, Maldini C. Épidémiologie de la maladie de Behçet. *Revue de Médecine Interne.* 2014;35(2):81-89.
- [35] Yazici H, Seyahi E, Hatemi G, Yazici Y. Behçet's Syndrome : a contemporary view. *Nature Reviews Rheumatology.* 2018;14:107-119.
- [36] Evereklioglu C. Current concepts in the etiology and treatment of Behçet's disease. *Survey of Ophthalmology.* 2005;50(4):297-350.
- [37] Nair J-R, Moots R-J. Behçet's Disease. *Clinical Medicine.* 2017;17(1):71-78.
- [38] Karıncaoglu Y, Borlu M, Toker SC, et al. Demographic and clinical properties of juvenile-onset Behçet's disease: A controlled multicenter study. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2008;58(4):579-584.
- [39] Yazici H, Tuzun Y, Pazarli H, et al. 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.* 1984;43:783-789.

- [40] B'chir-Hamzaoui S, Larbi T, Abdallah M, et al. La Maladie de Behçet au Maghreb. Étude Behçet Maghreb à propos de 1460 cas. *Revue de Médecine Interne*. 2009;30(Suppl. 4):S229-S231.
- [41] Vaiopoulos AG, Kanakis MA, Kapsimali V, Vaiopoulos G, Kaklamanis PG, Zouboulis CC. Juvenile Adamantiades-Behçet's Disease. *Dermatology*. 2016;232(2):129-136.
- [42] Chang Y sen, Yang YH, Chiang BL. Neonatal Behçet's disease without maternal history. *Clinical Rheumatology*. 2011;30(12):1641-1645.
- [43] Benouna-Biaz F, Ait Ourhrouil M, Senouci K, Hassam B, Heid E, Lazrek. Maladie de Behçet : Profil Épidémiologique. *Médecine du Maghreb*. 1995;52:21-24.
- [44] Ozlu E, Uzuncakmak TK. Epidemiology and Genetic Aspects of Behçet's Disease. In: *Behçet's Disease - A Compilation of Recent Research and Review Studies*. SMGroup; 2017:1-8.
- [45] Saadoun D, Wechsler B. Maladie de Behçet. *EMC - Traité de Médecine Akos*. 2012;4(0080):1-6.
- [46] Ghate J v, Jorizzo JL. Behçet's Disease and Complex Aphthosis. *American Academy of Dermatology*. 1999;40(1):1-18.
- [47] Aboudib F, Benzakour M, Zaim K, et al. Anévrismes artériels au cours de la maladie de Behçet. *Revue du Rhumatisme (Edition Française)*. 2016;83:A191-A192.
- [48] Echchilali K, Allaoui A, Moudatir M, Alaoui F-Z, Elkabli H. Profil démographique et clinique de la maladie de Behçet au Maroc selon le sexe : qu'est ce qui a changé ? *Revue Marocaine de Rhumatologie*. 2015;34:38-43.
- [49] Lee YB, Lee SY, Choi JY, et al. Incidence, Prevalence and Mortality of Adamantiades-Behçet's disease in Korea: a Nationwide, Population-based Study (2006–2015). *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2018;32(6):999-1003.
- [50] Zouboulis CC. Epidemiology of Adamantiades-Behçet's disease. *Ann Med Interne*. 1999;150(6):488-498.
- [51] Dündar S v, Gençalp U, Simsek H. Familial cases of Behçet's disease. *British Journal of Dermatology*. 1985;113:319-321.
- [52] Akpolat T, Koç Y, Yeniay I, et al. Familial Behçet's Disease. *European Journal of Medicine*. 1992;1(7):391-395.
- [53] Yazici H, Ugurlu S, Seyahi E. Behçet's syndrome: Is it one condition? *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*. 2012;43(3):275-280.
- [54] Yazici H. Behçet's Syndrome: Where Do We Stand? *The American Journal of Medicine*. 2002;112:75-76.
- [55] Hatemi G, Seyahi E, Fresko I, Talarico R, Hamuryudan V. Behçet's syndrome: a critical digest of the 2014-2015 literature. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33(Suppl. 94):3-14.
- [56] Kokturk A. Clinical and pathological manifestations with differential diagnosis in Behçet's disease. *Pathology Research International*. Published online 2012:1-9.
- [57] Ibraheem T. A patient with ankylosing spondylitis and hemoptysis: is there a hidden disease? *Egyptian Journal of Bronchology*. 2013;7(2):53.
- [58] Chang HK, Eun HC, Uk Kim J, Herr H. A case of Coexisting Behçet's Disease and Ankylosing Spondylitis. *The Korean Journal of Internal Medicine*. 2000;15(1).

- [59] ben Salem T, Oertani D, Smiti-Khanfir M, ben Ghorbel I, Lamoum M, Houman M. Association d'une maladie de Behçet et d'une maladie de Crohn. *La Revue de médecine interne*. 2007;28:S140-S140.
- [60] Jennette JC. Overview of the 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference nomenclature of vasculitides. *Clinical and Experimental Nephrology*. 2013;17(5):603-606.
- [61] Mendoza-Pinto C, García-Carrasco M, Jiménez-Hernández M, et al. Etiopathogenesis of Behçet's disease. *Autoimmunity Reviews*. 2010;9(4):241-245.
- [62] Kaya TI. Genetics of Behçet's disease. *Pathology Research International*. Published online 2012:1-6.
- [63] Gül A, Inanç M, Öcal L, Aral O, Koniçe M. Familial aggregation of Behçet's disease in Turkey. *Ann Rheum Dis*. 2000;59:622-625.
- [64] Masatlioglu S, Seyahi E, Tahir Turanlı E, et al. A twin study in Behçet's syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2010;28(4 Suppl 60):62-66.
- [65] Ohno S, Ohguchi M, Hirose S, Matsuda H, Wakisaka A, Aizawa M. Close Association of HLA-B*51 With Behçet's Disease. *Arch Ophthalmol*. 1982;100.
- [66] Amoura Z, Guillaume M, Caillat-Zucman S, Wechsler B, Piette JC. Physiopathologie de la maladie de Behçet. *Revue de Médecine Interne*. 2006;27(11):843-853.
- [67] Piga M, Mathieu A. Genetic susceptibility to Behçet's disease: Role of genes belonging to the MHC region. *Rheumatology*. 2011;50(2):299-310.
- [68] Fietta P. Behçet's Disease: Familial Clustering and Immunogenetics. *Clin Exp Rheumatol*. 2005;23(4 Supp 38):96-105.
- [69] de Menthon M, LaValley MP, Maldini C, Guillevin L, Mahr A. HLA-B*51/B*5 and the risk of Behçet's disease: A systematic review and meta-analysis of case-control genetic association studies. *Arthritis Care and Research*. 2009;61(10):1287-1296.
- [70] Kurokawa MS, Suzuki N. Behçet's disease. *Clinical and Experimental Medicine*. 2004;4(1):10-20.
- [71] Yasuoka H, Okazaki Y, Kawakami Y, et al. Autoreactive CD8+ cytotoxic T lymphocytes to major histocompatibility complex class I chain-related gene A in patients with Behçet's disease. *Arthritis and Rheumatism*. 2004;50(11):3658-3662.
- [72] Choukri F, Chakib A, Himmich H, Marih L, Caillat-Zucman S. HLA-B phenotype modifies the course of Behçet's disease in Moroccan patients. *Tissue Antigens*. 2003;61:92-96.
- [73] Meguro A, Inoko H, Ota M, et al. Genetics of Behçet disease inside and outside the MHC. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2010;69(4):747-754.
- [74] 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. *Nature Genetics*. 2010;42(8):698-702.
- [75] Choukri F, Chakib A, Himmich H, Hü S, Caillat-Zucman S. HLA-B*51 and B*15 Alleles Confer Predisposition to Behçet's Disease in Moroccan Patients. *Human Immunology*. 2001;62:180-185.
- [76] Ahmad T, Wallace GR, James T, et al. Mapping the HLA association in Behçet's disease: A role for tumor necrosis factor polymorphisms? *Arthritis and Rheumatism*. 2003;48(3):807-813.

- [77] Khabbazi A, Vahedi L, Ghojzadeh M, Pashazadeh F, Khameneh A. Association of HLA-B27 and Behçet's disease: a systematic review and meta-analysis. *Autoimmunity Highlights*. 2019;10(1).
- [78] Shahneh FZ, Hamzavi F, Bayazi B, Bandehagh A, Baradaran B. New insights into HLA class I association to Behçet's syndrome in Iranian Azari patients. *Autoimmunity Highlights*. 2013;4(3):101-102.
- [79] Soto-Vega E, García-Muñoz R, Richaud-Patin Y, et al. Class I and class II MHC polymorphisms in Mexican patients with Behçet's disease. *Immunology Letters*. 2004;93(2-3):211-215.
- [80] Pirim I, Atasoy M, Ikbal M, Erdem T, Aliagaoglu C. HLA class I and class II genotyping in patients with Behçet's disease: A regional study of eastern part of Turkey. *Tissue Antigens*. 2004;64(3):293-297.
- [81] Min Z, Wang-Dong X, Peng-Fei W, et al. Polymorphisms in the tumor necrosis factor gene and susceptibility to Behçet's disease: An updated meta-analysis. *Molecular Vision*. 2013;19:1913-1924.
- [82] Radouane A, Oudghiri M, Chakib A, Bennani S, Touitou I, Barat-Houari M. SNPs in the *tnf- α* gene promoter associated with Behçet's disease in moroccan patients. *Rheumatology (United Kingdom)*. 2012;51(9):1595-1599.
- [83] Akman A, Sallakci N, Kacaroglu H, et al. Relationship between periodontal findings and the TNF- α Gene 1031T/C polymorphism in Turkish patients with Behçet's disease. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2008;22(8):950-957.
- [84] Lee EB, Kim JY, Lee YJ, Park MH, Song YW. TNF and TNF receptor polymorphisms in Korean Behçet's disease patients. *Human Immunology*. 2003;64(6):614-620.
- [85] Akman A, Sallakci N, Coskun M, et al. TNF- α gene 1031 T/C polymorphism in Turkish patients with Behçet's disease. *British Journal of Dermatology*. 2006;155(2):350-356.
- [86] Yamashita N, Kaneoka H, Kaneko S, et al. Role of $\gamma\delta$ T lymphocytes in the development of Behçet's disease. *Clin Exp Immunol*. 1997;107:241-247.
- [87] Mege J, Dilsen N, Suanguedolce V, et al. Overproduction of monocyte derived tumor necrosis factor alpha, interleukin (IL) 6, IL-8 and increased neutrophil superoxide generation in Behçet's disease. *J Rheumatol*. 1993;20(9):1544-1549.
- [88] Mizuki N, Meguro A, Ota M, et al. Genome-wide association studies identify IL23R-IL12RB2 and IL10 as Behçet's disease susceptibility loci. *Nature Genetics*. 2010;42(8):703-706.
- [89] Takeuchi M, Kastner DL, Remmers EF. The immunogenetics of Behçet's disease: A comprehensive review. *Journal of Autoimmunity*. 2015;64:137-148.
- [90] Turan B, Gallati H, Erdi H, Gürler A, Michel BA, Villiger PM. Systemic levels of the T cell regulatory cytokines IL-10 and IL-12 in Behçet's disease; soluble TNFR-75 as a biological marker of disease activity. *J Rheumatol*. 1997;24(1):128-132.
- [91] Talaat RM, Sibaii H, Bassyouni IH, El-Wakkad A. IL-17, IL-10, IL-6, and IFN- γ in Egyptian Behçet's disease: correlation with clinical manifestations. *European Cytokine Network*. 2019;30:15-22.
- [92] Talaat RM, Ashour ME, Bassyouni IH, Raouf AA. Polymorphisms of interleukin 6 and interleukin 10 in Egyptian people with Behçet's disease. *Immunobiology*. 2014;219(8):573-582.

- [93] Xavier JM, Shahram F, Davatchi F, et al. Association study of IL10 and IL23R-IL12RB2 in Iranian patients with Behçet's disease. *Arthritis and Rheumatism*. 2012;64(8):2761-2772.
- [94] Boiardi L, Salvarani C, Casali B, et al. Intercellular adhesion molecule-1 gene polymorphisms in Behçet's Disease. *Journal of Rheumatol*. 2001;28(6):1283-1287.
- [95] Gül A, Aslantas AB, Tekinay T, Koniçe M, Özçelik T. Procoagulant mutations and venous thrombosis in Behçet's disease. *Rheumatology (Oxford)*. 1999;38(12):1298-1299.
- [96] Ateş A, Düzgün N, Ulu A, Aydintuğ Tiryaki AO, Akar N. Factor V gene (1691A and 4070G) and prothrombin gene 20210A mutations in patients with Behçet's disease. *Pathophysiology of Haemostasis and Thrombosis*. 2003;33(3):157-163.
- [97] Verity DH, Vaughan RW, Kondeatis E, et al. Factor V Leiden Mutation Is Associated With Ocular Involvement in Behçet Disease. *American Journal of Ophthalmology*. 1999;128(3):352-357.
- [98] Silingardi M, Salvarani C, Boiardi L, et al. Factor V Leiden and prothrombin gene G20210A mutations in Italian patients with Behçet's disease and deep vein thrombosis. *Arthritis Care & Research*. 2004;51(2):177-183.
- [99] Ricart JM, Vayà A, Todolí J, et al. Thrombophilic risk factors and homocysteine levels in Behçet's disease in eastern Spain and their association with thrombotic events. *Thromb Haemost*. 2006;95(04):618-624.
- [100] Gül A. Behçet's Disease as an Autoinflammatory Disorder. *Current Drug Targets-Inflammation & Allergy*. 2005;4:81-83.
- [101] Schwartz T, Langevitz P, Zemer D, Gazit E, Pras M, Livneh A. Behçet's Disease in Familial Mediterranean Fever : Characterization of the Association Between the Two Diseases. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2000;29(5):286-295.
- [102] Atagunduz P, Ergun T, Direskeneli H. MEFV mutations are increased in Behçet's disease and are associated with vascular involvement. *Clin Exp Rheumatol*. 2003;21(Suppl.30):35-37.
- [103] Touitou I, Magne X, Molinari N, et al. MEFV Mutations in Behçet's Disease. *Human Mutation - Mutation in Brief*. 2000;358(Online).
- [104] Imirzalioglu N, Dursun A, Tastan B, Soysal Y, Yakicier MC. MEFV gene is a probable susceptibility gene for Behçet's disease. *Scandinavian Journal of Rheumatology*. 2005;34(1):56-58.
- [105] Mirfeizi Z, Tabaei S, Ravanshad Y, Hashemzadeh K, Kharazmi E, Mehrad-Majd H. Associations between vitamin D receptor polymorphisms and susceptibility to Behçet's disease: A meta-analysis. *Immunological Investigations*. 2018;47(4):389-402.
- [106] Zouboulis CC, May T. Pathogenesis of Adamantiades-Behçet's disease. In: Zouboulis CC, ed. *Adamantiades-Behçet's Disease*. Kluwer Academic/Plenum Publishers; 2003:161-172.
- [107] Sezer FN. The isolation of a virus as the cause of Behçet's diseases. *American journal of ophthalmology*. 1953;36(3):301-315.
- [108] Yazici Y, Yurdakul S, Yazici H. Behçet's syndrome. *Current Rheumatology Reports*. 2010;12(6):429-435.
- [109] Tsuyoshi S, Mitsuhiro T, Noburu S, Goro I. Behçet's Disease. *The New England Journal of Medicine*. 1999;341(17):1284-1291.

- [110] Kao C, Liu B-Y, Wan T, Chu T, Chiang C-P, Chang J-G. Human cytomegalovirus as a potential etiologic agent in recurrent aphthous ulcers and Behçet's disease. *J Oral Pathol Med.* 1996;25:212-220.
- [111] Lehner T. The Role of Heat Shock Protein, Microbial and Autoimmune Agents in the Aetiology of Behçet's Disease. *Intern Rev Immunol.* 1997;14:21-32.
- [112] Direskeneli H. Behçet's disease: infectious aetiology, new autoantigens, and HLA-B51. *Ann Rheum Dis.* 2001;60:996-1002.
- [113] Sungnack L, Dongsik B, Young Ho C, Eun-So L, Seonghyang S. Polymerase chain reaction reveals herpes simplex virus DNA in saliva of patients with Behçet's disease. *Arch Dermatol Res.* 1996;288:179-183.
- [114] Tojo M, Zheng X, Yanagihori H, et al. Detection of Herpes Virus Genomes in Skin Lesions from Patients with Behçet's Disease and Other Related Inflammatory Diseases. *Acta Derm Venereol.* 2003;83:124-127.
- [115] Sohn S, Lee E, Bang D, Lee S. Behçet's disease-like symptoms induced by the Herpes simplex virus in ICR mice. *Eur Journal Dermatol.* 1998;8(1):21-23.
- [116] Mizushima Y, Matsuda T, Hoshi K, Ohno S. Induction of Behçet's disease symptoms after dental treatment and streptococcal antigen skin test. *J Rheumatol.* 1988;15(6):1029-1030.
- [117] W Calguneri ME, I M SK, Ertenli I, Benekli M, Karaarslan Y, Celik I. The effect of prophylactic penicillin treatment on the course of arthritis episodes in patients with Behçet's disease : A randomized clinical trial. *Arthritis and Rhumatisù.* 1996;39(12):2062-2065.
- [118] Mumcu G, Inanc N, Yavuz S, Direskeneli H. The role of infectious agents in the pathogenesis, clinical manifestations and treatment strategies in Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol.* 2007;25(4 Suppl 45):27-33.
- [119] Mendes D, Correia M, Barbedo M, et al. Behçet's disease - a contemporary review. *Journal of Autoimmunity.* 2009;32(3-4):178-188.
- [120] 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.* 2012;30(3 (Suppl 72)):14-17.
- [121] Lee YB, Lee JH, Lee SY, et al. Association between smoking and Behçet's disease: a nationwide population-based study in Korea. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology.* 2019;33(11):2114-2122.
- [122] Saglam K, Serce A, Yilmaz M, et al. Trace elements and antioxidant enzymes in Behçet's disease. *Rheumatology International.* 2002;22(3):93-96.
- [123] Dogan P, Dogan M, Klockenkämper R. Determination of Trace Elements in Blood Serum of Patients with Behcet Disease by Total Reflection X-Ray Fluorescence Analysis. *Clinical Chemistry.* 1993;39(6):1037-1041.
- [124] Delilbasi E, Turan B, Yücel E, Sasmaz R, Isimer A, Sayal A. Selenium and Behçet's Disease. *Biological Trace Element Research.* 1990;28(1):21-25.
- [125] Hamzaoui K, ben Dhifallah I, Karray E, Sassi FH, Hamzaoui A. Vitamin D modulates peripheral immunity in patients with Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol.* 2010;28(4 (Suppl 60)):50-57.

- [126] Karatay S, Yildirim K, Karakuzu A, et al. Vitamin D status in patients with Behçet's disease. *Clinics*. 2011;66(5):721-723.
- [127] Ergun T, Ince Ü, Ekşioğlu-Demiralp E, et al. HSP 60 expression in mucocutaneous lesions of Behçet's disease. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2001;45(6):904-909.
- [128] Direskeneli H, Eksioğlu-Demiralp E, Yavuz S, 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):708-713.
- [129] Direskeneli H, Saruhan-Direskeneli G. The role of heat shock proteins in Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2003;21(4 (Suppl 30)):44-48.
- [130] Imamura Y, Kurokawa MS, Yoshikawa H, et al. Involvement of Th1 cells and heat shock protein 60 in the pathogenesis of intestinal Behçet's disease. *Clinical and Experimental Immunology*. 2005;139(2):371-378.
- [131] Çelet B, Akman-Demir G, Serdaroglu P, et al. Anti- α B-crystallin immunoreactivity in inflammatory nervous system diseases. *J Neurol*. 2000;247:935-939.
- [132] Karasneh JA, Hajeer AH, Silman A, Worthington J, Ollier WER, Gul A. Polymorphisms in the endothelial nitric oxide synthase gene are associated with Behçet's disease. *Rheumatology*. 2005;44(5):614-617.
- [133] Kim JU, Chang HK, Lee SS, et al. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms in Behçet's disease and rheumatic diseases with vasculitis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2003;62(11):1083-1087.
- [134] Bouloumié A, Schini-Kerth VB, Bussé R. Vascular endothelial growth factor up-regulates nitric oxide synthase 1 expression in endothelial cells. *Cardiovascular Research*. 1999;41:773-780.
- [135] Cambien B, Bergmeier W, Saffaripour S, Mitchell HA, Wagner DD. Antithrombotic activity of TNF- α . *Journal of Clinical Investigation*. 2003;112(10):1589-1596.
- [136] Türsen Ü. Pathophysiology of the Behçet's disease. *Pathology Research International*. Published online 2012.
- [137] Er H, Evereklioglu C, Cumurcu T, Türköz Y, Özerol E. Serum homocysteine level is increased and correlated with endothelin-1 and nitric oxide in Behçet's disease. *Br J Ophthalmol*. 2002;86:653-657.
- [138] Örem A, Vanizor B, Çimssit G, Kıran E, Deger O, Malkoç M. Decreased Nitric Oxide Production in Patients with Behçet's Disease. *Dermatology*. 1999;198:33-36.
- [139] Gunduz K, Ozturk G, Sozmen EY. Erythrocyte superoxide dismutase, catalase activities and plasma nitrite and nitrate levels in patients with Behçet disease and recurrent aphthous stomatitis. *Clinical and Experimental Dermatology*. 2004;29:176-179.
- [140] 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? *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2002;46(1):50-54.
- [141] Evereklioglu C, Çekmen M, Özkiriş A, Karabaş L, Çalış M. The pathophysiological significance of red blood cell nitric oxide concentrations in inflammatory Behçet's disease. *Mediators of Inflammation*. 2003;12(4):255-256.

- [142] Duygulu F, Evereklioglu C, Calis M, Borlu M, Çekmen M, Ascioğlu O. Synovial nitric oxide concentrations are increased and correlated with serum levels in patients with active Behçet's disease: A pilot study. *Clinical Rheumatology*. 2005;24(4):324-330.
- [143] Yılmaz G, Sızmaç S, Yılmaz D, Duman S, Aydın P. Aqueous humor nitric oxide levels in patients with Behçet's disease.
- [144] Chambers JC, Haskard DO, Kooner JS. Vascular Endothelial Function and Oxidative Stress Mechanisms in Patients With Behçet's Syndrome. *American College of Cardiology*. 2001;37(2):517-521.
- [145] Parks DJ, Cheung MK, Chan C-C, Roberge FG. The Role of Nitric Oxide in Uveitis. *Arch Ophthalmol*. 1994;112:544-546.
- [146] Erkiliç K, Evereklioglu C, Çekmen M, Özkiris 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 of Inflammation*. 2003;12(2):107-116.
- [147] Önder M, Gürer MA. The multiple faces of Behçet's disease and its aetiological factors. *European Academy of Dermatology and Venereology*. 2001;15:126-136.
- [148] Calis M, Ates F, Yazici C, et al. Adenosine deaminase enzyme levels, their relation with disease activity, and the effect of colchicine on adenosine deaminase levels in patients with Behçet's disease. *Rheumatology International*. 2005;25(6):452-456.
- [149] Sahin (Ozgün) S, Lawrence R, Direskenelli H, Hamuryudan V, Yazici H, Akoglu T. Monocyte Activity in Behçet's Disease. *British Journal of Rheumatology*. 1996;35:424-429.
- [150] Sahin S, Akoglu T, Direskeneli H, Sen LS, Lawrence R. Neutrophil adhesion to endothelial cells and factors affecting adhesion in patients with Behçet's disease. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1996;55:128-133.
- [151] Eksioğlu-Demiralp E, Direskeneli H, Kibaroglu A, Yavuz S, Ergun T, Akoglu T. Neutrophil activation in Behçet's disease. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2001;19:19-24.
- [152] Kanekura T, Gushi A, Iwata M, et al. Treatment of Behçet's disease with granulocyte and monocyte adsorption apheresis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2004;51(2):83-87.
- [153] ben Ahmed M, Houman H, Miled M, Dellagi K, Louzir H. Involvement of chemokines and Th1 cytokines in the pathogenesis of mucocutaneous lesions of Behçet's disease. *Arthritis and Rheumatism*. 2004;50(7):2291-2295.
- [154] Todaro M, Zerilli M, Triolo G, et al. NF-κB protects Behçet's disease T cells against CD95-induced apoptosis up-regulating antiapoptotic proteins. *Arthritis and Rheumatism*. 2005;52(7):2179-2191.
- [155] Yato H, Matsumoto Y. CD56+ T cells in the peripheral blood of uveitis patients. *Br J Ophthalmol*. 1999;83:1386-1388.
- [156] Yu HG, Lee DS, Seo JM, et al. The number of CD8+ T cells and NKT cells increases in the aqueous humor of patients with Behçet's uveitis. *Clinical and Experimental Immunology*. 2004;137(2):437-443.
- [157] Ekşioğlu-Demiralp E, Direskeneli H. T and NK cell subset changes with microbial extracts and human HSP60-derived peptides in Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2004;22(Suppl. 34):S59-S63.

- [158] Yasuoka H, Okazaki Y, Kawakami Y, et al. Autoreactive CD8+ cytotoxic T lymphocytes to MHC class I chain-related gene A in Patients with Behçet's disease. *Arthritis and Rheumatism*. 2004;50(11):3658-3662.
- [159] Hasan A, Fortune F, Wilson A, et al. Role of gamma-delta T cells in pathogenesis and diagnosis of Behçet's disease. *The Lancet*. 1996;347:789-794.
- [160] Pineton de Chambrun M, Wechsler B, Geri G, Cacoub P, Saadoun D. New insights into the pathogenesis of Behçet's disease. *Autoimmunity Reviews*. 2012;11(10):687-698.
- [161] Greco A, de Virgilio A, Ralli M, et al. Behçet's disease: New insights into pathophysiology, clinical features and treatment options. *Autoimmunity Reviews*. 2018;17(6):567-575.
- [162] Eksioglu-Demiralp E, Kibaroglu A, Direskeneli H, et al. Phenotypic characteristics of B cells in Behçet's disease: increased activity in B cell subsets. *The Journal of Rheumatology*. 1999;26(4):826-832.
- [163] van der Houwen TB, van Hagen PM, Timmermans WMC, et al. Chronic signs of memory B cell activation in patients with Behçet's disease are partially restored by anti-tumour necrosis factor treatment. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2017;56(1):134-144.
- [164] Lee KH, Chung HS, Kim HS, et al. Human α -enolase from endothelial cells as a target antigen of anti-endothelial cell antibody in Behçet's disease. *Arthritis and Rheumatism*. 2003;48(7):2025-2035.
- [165] Mahesh SP, Li Z, Buggage R, et al. Alpha tropomyosin as a self-antigen in patients with Behçet's disease. *Clinical and Experimental Immunology*. 2005;140(2):368-375.
- [166] Johnson EF, Hawkins DM, Gifford LK, Smidt AC. Recurrent Oral and Genital Ulcers in an Infant: Neonatal Presentation of Pediatric Behçet Disease. *Pediatric Dermatology*. 2015;32(5):714-717.
- [167] Fain O, Mathieu E, Lachassinne E, et al. Neonatal Behçet's Disease. *The American Journal of Medicine*. 1995;98:310-311.
- [168] Clarke K, Shastry D, Chetcuti P, Wood M, Morgan A. Neonatal Behçet's disease. *Archives of Disease in Childhood*. 2017;102(11):1062.
- [169] Seyahi E, Karaaslan H, Ugurlu S, Yazici H. Fever in Behçet's syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31(77):64-67.
- [170] Harmouche H, Maamar M, Sahnoune I, Tazi-Mezalek Z, Aouni M, Maaoui A. Fever revealing Behçet's disease: Two new cases. *European Journal of Internal Medicine*. 2007;18(2):146-147.
- [171] Kappen J. *Translational Aspects of Behçet's Disease : Genetics, Cytokines and New Treatment Modalities.*; 2015.
- [172] Can Sandikci S, Colak S, Omma A, Enecik ME. An evaluation of depression, anxiety and fatigue in patients with Behçet's disease. *International Journal of Rheumatic Diseases*. 2019;22(6):974-979.
- [173] Alpsoy E. Behçet's disease: A comprehensive review with a focus on epidemiology, etiology and clinical features, and management of mucocutaneous lesions. *Journal of Dermatology*. 2016;43(6):620-632.
- [174] Chajek T, Fainaru M. Behçet's disease : Report of 41 cases and review of the literature. *Medicine*. 1975;54(3):179-196.
- [175] Zhang Z, He F, Shi Y. Behçet's disease seen in China: Analysis of 334 cases. *Rheumatology International*. 2013;33(3):645-648.

- [176] Vaiopoulos G, Konstantopoulou P, Evangelatos N, Kaklamanis P. The spectrum of mucocutaneous manifestations in Adamantiades- Behçet's disease in Greece. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2010;24(4):434-438.
- [177] Lennikov A, Alekberova Z, Goloeva R, et al. Single center study on ethnic and clinical features of Behçet's disease in Moscow, Russia. *Clinical Rheumatology*. 2015;34(2):321-327.
- [178] Rodríguez-Carballeira M, Alba M, Solans-Laqué R, et al. Registry of the Spanish network of Behçet's disease : a descriptive analysis of 496 patients. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2014;32(4 Suppl. 84):33-39.
- [179] Yilmaz U. Skin and Mucosa Findings of Behçet's Disease. In: *Behçet's Disease - A Compilation of Recent Research and Review*. ; 2017.
- [180] Kilic A. Mucocutaneous Findings in Behçet's Disease. In: *Behçet's Disease*. InTech; 2017.
- [181] Alpsyoy E, Donmez L, Bacanlı A, Apaydin C, Butun B. Review of the chronology of clinical manifestations in 60 patients with Behçet's disease. *Dermatology*. 2003;207(4):354-356.
- [182] Saadoun D, Bodaghi D. Maladie de Behçet. In: *Manifestations Ophthalmologiques Au Cours Des Connectivites et Vascularites*. ; 2013:1-10.
- [183] Yazici H, Fresko I, Yurdakul S. Behçet's syndrome: Disease manifestations, management, and advances in treatment. *Nature Clinical Practice Rheumatology*. 2007;3(3):148-155.
- [184] Rokutanda R, Kishimoto M, Okada M. Update on the diagnosis and management of Behçet's disease. *Open Access Rheumatology: Research and Reviews*. 2014;7:1-8.
- [185] Alpsyoy E, Donmez L, Onder M, et al. Clinical features and natural course of Behçet's disease in 661 cases: A multicentre study. *British Journal of Dermatology*. 2007;157(5):901-906.
- [186] Ideguchi H, Suda A, Takeno M, Ueda A, Ohno S, Ishigatsubo Y. Behçet disease: Evolution of clinical manifestations. *Medicine*. 2011;90(2):125-132.
- [187] Kilian NC, Sawalha AH. Behçet's disease in the United States: A single center descriptive and comparative study. *European Journal of Rheumatology*. 2017;4(4):239-244.
- [188] Davatchi F, Shahram F, Chams-Davatchi C, et al. Behçet's disease in Iran: Analysis of 7641 cases. *Modern Rheumatology*. 2019;29(6):1023-1030.
- [189] Cem Mat M, Goksugur N, Engin B, Yurdakul S, Yazici H. The frequency of scarring after genital ulcers in Behçet's syndrome: a prospective study. *Intern J Dermatol*. 2006;45:554-556.
- [190] Balta I, Akbay G, Kalkan G, Eksioğlu M. Demographic and clinical features of 521 Turkish patients with Behçet's disease. *International Journal of Dermatology*. 2014;53:564-569.
- [191] Coskun B, Oztürk P, Saral Y. Are erythema nodosum-like lesions and superficial thrombophlebitis prodromal in terms of visceral involvement in Behçet's disease? *Int J Clin Pract*. 2005;59(1):69-71.
- [192] Azizlerli G, Ozarmagdan G, Ovül C, Sarica R, Mustapha S-O. A new kind of skin lesion in Behçet's disease: extragenital ulcerations. *Acta Derm Venereol*. 1992;72(4).
- [193] Türsen Ü, Türsen B. Ulcerative Lesions in Behçet's Disease. *Ulcers*. 2012;2012:1-9.
- [194] Davatchi F, Shahram F, Chams C, Chams H, Nadji A. Behçet's Disease. *Acta Medica Iranica*. 2005;43(4):233-242.

- [195] Davatchi F, Chams-Davatchi C, Shams H, et al. Adult Behçet's disease in Iran: analysis of 6075 patients. *International Journal of Rheumatic Diseases*. 2016;19:95-103.
- [196] Yücel A, Sönmezoglu Marakli S, Lütfü Aksungur V, Uzun S, Sertdemir Y. Clinical Evaluation of Behçet's Disease: A Five Year Follow-Up Study. *The Journal of Dermatology*. 2005;32:365-370.
- [197] Sequeira FF, Daryani D. The oral and skin pathergy test. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*. 2011;77(4):526-530.
- [198] Melikoglu M, Kural-Seyahi E, Tascilar K, Yazici H. The unique features of vasculitis in Behçet's syndrome. *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*. 2008;35(1-2):40-46.
- [199] Zamir E, Bodaghi B, Tugal-Tutkun I, et al. Conjunctival ulcers in Behçet's disease. *Ophthalmology*. 2003;110(6):1137-1141.
- [200] Chams H, Amoli FA, Shahram F, Davatchi F. Conjunctival Aphthous Ulceration in Behçet's Disease: Report of A New Case. *Iranian Journal of Ophthalmology*. 2013;25(1):71-75.
- [201] Shenoy R. Conjunctival ulcer - Mucocutaneous or ocular manifestation in Behçet's disease? A case report. *Eur J Ophthalmol*. 2002;12(5):435-436.
- [202] Ghazal Asswad R, Harrison A, Hans PS, Buzatu C. Laryngeal ulceration in Behçet's disease: the role of centres of excellence in the UK. *Journal of Surgical Case Reports*. 2019;2019(2).
- [203] Meyer A, Czerny M, Antisdell J. Nasal mucosa ulceration and septal perforation as initial presentation of a patient with probable Behçet's disease. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology Extra*. 2014;9(2):56-59.
- [204] Shahram F, Zarandy M-M, Ibrahim A, et al. Nasal mucosal involvement in Behçet disease: a study of its incidence and characteristics in 400 patients. *Ear, Nose & Throat*. 2010;89(1):30-33.
- [205] Uysal H, Vahaboglu H, Inan L, Vahaboglu G. Acute febrile neutrophilic dermatosis (Sweet's syndrome) in neuro-Behçet's disease. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 1993;95:319-322.
- [206] Köran Karadogan S, Bülbül Baskan E, Alkan G, Sarıcaoglu H, Sükran T. Generalized Sweet Syndrome Lesions Associated with Behçet Disease : A True Association or Simply Co-Morbidity? *Am J Clin Dermatol*. 2009;10(5):331-335.
- [207] Cho KH, Ki Shik S, Ja Sohn S, Choi SJ, Lee YS. Behçet's disease with Sweet's syndrome-like presentation - a report of six cases. *Clinical and Experimental Dermatology*. 1989;14:20-24.
- [208] Nicaise A, Lecoules S, Carmoi T, et al. Thrombus intracardiaque révélateur d'une maladie de Behçet. *La Revue de Médecine Interne*. 2009;30:S388.
- [209] Chams-Davatchi C, Mshizarpour M, Davatchi F, Shahram F, Chams A Nadji H, Jamshidi AR. Extensive Pyoderma Gangrenosum-Like Lesion in Two Cases of Behçet's Disease, Responding Only to Cyclosporin. In: Zouboulis CC, ed. *Adamantiades-Behçet's Disease*. Kluwer Academic/Plenum Publishers; 2003:337-338.
- [210] Arun J, Arun M. Behçet's Syndrome with Pyoderma-Gangrenosum-Like Lesions Treated Successfully with Dapsone Monotherapy. *The Journal of Dermatology*. 2004;31:806-810.
- [211] Bhattarai D, Vignesh P, Suri D, Gupta A. Pathergy phenomenon: An important clinical pointer to Behçet disease. *BMJ Case Reports*. 2019;12(6).
- [212] King R, Crowson AN, FRCPC, Murray E, Magro CM. Acral Purpuric Papulonodular Lesions As A Manifestation Of Behçet's Disease. *International Journal of Dermatology*. 1995;34(3):190-194.

- [213] Park Y-W, Park J-J, Lee J-B, Lee S-S. Development of Henoch-Schönlein purpura in a patient with Behçet's disease presenting with recurrent deep vein thrombosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2007;25(4).
- [214] Lee SH, Chung KY, Lee S, Lee S, Korea S. Behçet's syndrome associated with bullous necrotizing vasculitis. *American Academy of Dermatology*. 1989;21(2, part 2):327-331.
- [215] Jefferson J-A, Pollack R-B. Behçet's disease with recurrent erythema multiforme in a 20 year-old African American male. *J S C Med Assoc*. 2011;107(2).
- [216] Serra-Guillén C, Llombart B, Alfaro-Rubio A, et al. Behçet's Disease and Periarteritis Nodosa with Cutaneous Lesions. *Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition)*. 2007;98(3):217-218.
- [217] Agarwal V, Sachdev A, Singh R, Lehl S, Harsh M. Behçet's disease with relapsing cutaneous polyarteritis-nodosa-like lesions, responsive to oral cyclosporine therapy. *Dermatol Online Journal*. 2003;9(5).
- [218] Azuma N, Natsuaki M, Yamanishi K, et al. Cutaneous necrotizing vasculitis in a patient with Behçet's disease mimicking polyarteritis nodosa. *Jpn J Clin Immunol*. 2010;33(3):149-153.
- [219] Ateş A, Karaaslan Y, Aşlar ZÖ. A case of Behçet's disease associated with necrotizing small vessel vasculitis. *Rheumatology International*. 2006;27(1):91-93.
- [220] Cantini F, Salvarani C, Nicoli L, et al. Behçet's disease with unusual cutaneous lesions. *J Rheumatol*. 1998;25(12).
- [221] Fernández-Fructuoso JR, Gil-Sánchez S, Gómez-Santos E, Lloreda-García JM, Sevilla-Denia S, Leante-Castellanos JL. Neonatal Behçet's disease with Raynaud phenomenon. *Journal of Neonatal-Perinatal Medicine*. 2016;9:423-425.
- [222] Sahli E, Gurbuz-Koz O. Ocular Manifestations of Behçet's Disease. In: *Behcet's Disease*. InTech; 2017:111-138.
- [223] Zeghidi H, Saadoun D, Bodaghi B. Les manifestations oculaires de la maladie de Behçet. *Revue de Médecine Interne*. 2014;35(2):97-102.
- [224] Hayashi T, Mizuki N. Ocular Manifestations in Behçet's Disease. *JMAJ*. 2006;49(7-8):260-268.
- [225] Bicer A. Musculoskeletal findings in Behçet's disease. *Pathology Research International*. 2011;2012.
- [226] Ait Badi MA, Zyani M, Kaddouri S, Niamane R, Hda A, Algayres JP. Les manifestations articulaires de la maladie de Behçet. À propos de 79 cas. *Revue de Médecine Interne*. 2008;29(4):277-282.
- [227] ben Taarit C, Turki S, ben Maïz H. Les manifestations rhumatologiques de la maladie de Behçet : à propos de 309 cas. *Revue de Médecine Interne*. 2001;22:1049-1055.
- [228] Kardeş S, Karagülle M, Karagülle MZ, Erdoğan N. Coexistence of Behçet's disease and ankylosing spondylitis: Case report and review of the literature. *Acta Medica Mediterranea*. 2016;32(4):947-951.
- [229] Ertaş ŞK, Yıldırım A. Musculoskeletal System Involvement in Behçet disease. In: *Behçet's Disease - A Compilation of Recent Research and Review Studies*. SMGroup; 2017.
- [230] Alahyane M, Kaddouri S. Les manifestations articulaires de la maladie de Behçet : Expérience du service de Médecine Interne de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech. *Thèse de Médecine N°120 FMPM*. Published online 2019.

- [231] Crozier F, Arlaud J, Tourniaire P, et al. Arthrite manubrio-sternale et syndrome de Behçet : à propos de 3 observations. *Journal de Radiologie*. Published online 2003.
- [232] Benamour S, Zeroual B, Alaoui F. Joint manifestations in Behçet's disease. A review of 340 cases. *Rev Rhum Engl Ed*. 1998;65(5):299-307.
- [233] Al-Araji A, Kidd DP. Neuro-Behçet's disease: epidemiology, clinical characteristics, and management. *The Lancet Neurology*. 2009;8(2):192-204.
- [234] Du-Boutin LTH, Wechsler B. Neuro-Behçet. *EMC - Neurologie*. 2009;6(4):1-5.
- [235] Siva A, Saip S. The spectrum of nervous system involvement in Behçet's syndrome and its differential diagnosis. *Journal of Neurology*. 2009;256(4):513-529.
- [236] Uygunoğlu U, Siva A. Behçet's Syndrome and Nervous System Involvement. *Current Neurology and Neuroscience Reports*. 2018;18(7):34-45.
- [237] Uygunoglu U, Saip S, Siva A. Behçet's Disease and Neuro-Behçet's Syndrome. *European Medical Journal*. 2018;6(1):77-85.
- [238] Jin-No M, Fuiji T, Yoshinobu K, Okada MKM. Central Diabetes Insipidus with Behçet's Disease. *Internal Medicine*. 1999;38(12).
- [239] Khiari K, Cherif L, Ali IH, Abderrahim E, Turki S, Abdallah N ben. Aspects étiologiques et thérapeutiques du diabète insipide central acquis. *Ann Endocrinol*. 2004;65:213-220.
- [240] el Aoud S, Charfi N, Mnif F, Affès L, Abid M. Maladie de Behçet et Acromégalie : à propos d'une observation. *Annales d'Endocrinologie*. 2014;75(5-6):434-435.
- [241] Ulkatan S, Birol A, Koçak M, Erkek E. Peripheral Neuropathy in Behçet's Disease. *The Journal of Dermatology*. 2004;31:455-459.
- [242] By Soo B. Behçet's Disease as Psychiaric Disorder : A Case Report. *Am J Psychiatry*. 1982;139(10):1348-149.
- [243] Talarico R, Palagini L, D'Ascanio A, et al. Epidemiology and management of neuropsychiatric disorders in behçet's syndrome. *CNS Drugs*. 2015;29(3):189-196.
- [244] Dursun R, Uguz F, Kaya N, Cilli AS, Endogru H. Psychiatric disorders in patients with Behçet's disease. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*. 2007;11(1):16-20.
- [245] Akman-Demir G, Serdaroglu P, Taşçi B, Neuro-Behçet Study Group the. Clinical patterns of neurological involvement in Behçet's disease: evaluation of 200 patients. *Brain*. 1999;122:2171-2181.
- [246] Seyahi E, Yurdakul S. Behçet's syndrome and thrombosis. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases*. 2011;3(1).
- [247] Skef W, Hamilton MJ, Arayssi T. Gastrointestinal behçet's disease: A review. *World Journal of Gastroenterology*. 2015;21(13):3801-3812.
- [248] Bayraktar Y, Özaslan E, David ;, Thiel V. Gastrointestinal Manifestations of Behcet's Disease. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2000;30(2):144-154.
- [249] Bektas M, Altan M, Alkan M, Ormeci N, Soykan I. Manometric evaluation of the esophagus in patients with Behçet's disease. *Digestion*. 2007;76(3-4):192-195.

- [250] Bertken R. Behçet's Disease Associated With Severe Gastroparesis: A Dramatic Response To Combination Therapy With Methotrexate And Infliximab. *AJG*. 2002;97(9), Art.816.
- [251] ben Yaghlène L, Hammel P, Palazzo L, et al. Pancréatite aiguë révélant une maladie de Behçet. *Gastroenterol Clin Biol*. 2005;29(1):294-296.
- [252] ben Ghorbel I, Jaziri F, Belfeki N, et al. Une pancréatite aiguë au cours d'une maladie de Behçet et. À propos d'une observation. *La Revue de Médecine Interne*. 2011;32:S157-S158.
- [253] Backmund M, Schomerus P. Acute Pancreatitis and Pericardial Effusion in Behçet's Disease. *Gastroenterology*. 1999;117(1):286.
- [254] Le DU, Huong T, Wechsler B, et al. Acute Pancreatitis in Behçet's Disease. *Digestive Diseases and Sciences*. 1992;37(9):1452-1453.
- [255] Manna R, Ghirlanda G, Bochicchio GB, et al. Chronic active hepatitis and Behçet's syndrome. *Clinical Rheumatology*. 1985;4(1):93-96.
- [256] ben Slama Trabelsi A, Issaoui D, Ksiaa M, et al. Sclerosing cholangitis in behçet's disease. *Case Reports in Medicine*. 2013;2013.
- [257] Maeshima K, Ishii K, Inoue M, Himeno K, Seike M. Behçet's disease complicated by multiple aseptic abscesses of the liver and spleen. *World Journal of Gastroenterology*. 2013;19(20):3165-3168.
- [258] Koçarslan A, Salih Aydın M, Ürküp M, Hazar A, Göz M. Spontaneous Multiple Pseudoaneurysms Of The Abdominal Aorta And Right Subclavian Artery, In A Patient With Behçet's Disease. *Journal of Harran University Medical Faculty*. 2015;12(3):376-379.
- [259] Taberkant M, Chtata H, Lekehal B, et al. Anévrisme De L'aorte Abdominale Au Cours De La Maladie De Behçet : À propos de 4 cas. *Journal des Maladies Vasculaires*. 2003;28(5):265-268.
- [260] Azghari A, Belmir H, Bouayad M, et al. Anévrisme du tronc cœliaque révélant la maladie de Behçet. À propos de deux cas. *Journal des Maladies Vasculaires*. 2009;34(5):362-365.
- [261] Morimoto N, Okita Y, Tsuji Y, Inoue N, Yokoyama M. Inferior mesenteric artery aneurysm in Behçet's syndrome. *Journal of Vascular Surgery*. 2003;38(6):1434-1436.
- [262] Taberkant M. Superior Mesenteric Artery Aneurysm in Behçet Syndrome a Case Report. *EJVES Extra*. 2007;13(5):69-71.
- [263] Chubachi A, Saitoh K, Imai H, et al. Case Report: Intestinal Infarction after an Aneurysmal Occlusion of Superior Mesenteric Artery in a Patient with Behçet's Disease. *The American Journal of Medical Sciences*. 1993;306(6):376-379.
- [264] Oto S, Çekirge M, Gülsün F, Besim A. Hepatic artery aneurysm in a patient with Behçet's disease and segmental pancreatitis developing after its embolization. *European Radiology*. 2000;10:1294-1296.
- [265] Dolar E, Uslusoy H, Kiyici M, et al. Rupture of the splenic arterial aneurysm due to Behçet's disease. *Rheumatology*. 2005;44(10):1327-1328.
- [266] Hong YK, Yoo WH. Massive gastrointestinal bleeding due to the rupture of arterial aneurysm in Behçet's disease: Case report and literature review. *Rheumatology International*. 2008;28(11):1151-1154.

- [267] Uzun O, Akpolat T, Erkan L. Pulmonary vasculitis in Behçet disease: A cumulative analysis. *Chest*. 2005;127(6):2243-2253.
- [268] Achachi L, el Ouazzani H, Amro L, el Fettouh M, el Fassy MT. Manifestations médiastino-pulmonaires de la maladie de Behçet (étude rétrospective à propos de 37 cas). *Revue des Maladies Respiratoires*. 2006;23(4-C2):130-130.
- [269] Choi JY, Kim S-H, Kwok S-K, et al. A 30-year-old female Behçet's disease patient with recurrent pleural and pericardial effusion and elevated adenosine deaminase levels: case report. *Journal of Thoracic Disease*. 2016;8(7):E547-E551.
- [270] Hamzaoui A. Les atteintes pulmonaires de la maladie de Behçet Pulmonary involvement in Behçet's disease. *La Lettre du Pneumologue*. 2015;18(4):204-210.
- [271] Erkan F, Gül A, Tasali E. Pulmonary manifestations of Behçet's disease. *Thorax*. 2001;56:572-578.
- [272] Hiller N, Lieberman S, Chajek-Shaul T, Bar-Ziv J, Shaham D. Thoracic manifestations of Behçet disease at CT. *Radiographics*. 2004;24(3):801-808.
- [273] Das S, Cherian S v., Chava S, Allam FA, Manta DN, Lenox RJ. Bilateral pleural effusions in a 23-year-old man: A clinical puzzle. *QJM*. 2015;108(7):577-579.
- [274] Zemed N, Amangar N, Herrak L, Elftouh M. Bilateral chylothorax in Behçet's disease. *The Pan African medical journal*. 2015;20:370.
- [275] Nya F, Abdou A, Bamous M, et al. Pseudotumeur cardiaque révélant une maladie de Behçet. *Pan African Medical Journal*. 2017;26.
- [276] Tani K, Katoh K, Ishigatsubo Y, Ohokubo T. Pathologic features of Behçet's syndrome: A review of Japanese autopsy registry data. *Human Pathology*. 1985;16(8):790-795.
- [277] Owlia MB, Mehrpoor G. Behcet's Disease: New Concepts in Cardiovascular Involvements and Future Direction for Treatment. *ISRN Pharmacology*. 2012;2012:1-13.
- [278] Demirelli S, Degirmenci H, Inci S, Arisoy A. Cardiac manifestations in Behcet's disease. *Intractable and Rare Diseases Research*. 2015;4(2):70-75.
- [279] Marashi SM, Eghtesadi-Araghi P, Mandegar MH. A large left ventricular pseudoaneurysm in Behçet's disease: A case report. *BMC Surgery*. 2005;5(13).
- [280] Cho JS, Kim MJ, Youn HJ. An isolated left ventricular septal aneurysm in Behçet's disease. *European Heart Journal Cardiovascular Imaging*. 2015;16(6):620.
- [281] Helft G, le Feuvre C, Wechsler B. Left ventricular aneurysm in Behçet's disease. *Archives of Cardiovascular Diseases*. 2008;101(5):375.
- [282] Elherrar S, Rihani N, Harouna H, et al. Fibrose endomyocardique dans la maladie de Behçet: deux cas. *La Revue de Médecine Interne*. 2014;35:A149-A150.
- [283] Altenburg A, Papoutsis N, Orawa H, Martus P, Krause L, Zouboulis CC. Epidemiologie und klinik des morbus Adamantiades-Behçet in Deutschland - Aktuelle pathogenetische konzepte und therapeutische möglichkeiten. *JDDG - Journal of the German Society of Dermatology*. 2006;4(1):49-66.
- [284] Turki S, ben Taarit C, ben Maïz H. La Maladie de Behçet : Une série de 400 cas. *Rev Med interne*. 2002;23(1):67.

- [285] Adler YD, Jovanovic S, Jivanjee A, Krause L, Zouboulis CC. Adamantiades-Behçet's disease with inner ear involvement. *Clin Exp Rheumatol*. 2002;20(Suppl.26):S40-S42.
- [286] Ozgur Kemal, Yucel Anadolu, Ayse Boyvat, Ahmet Tataragaşı A. Behçet disease as a cause of hearing loss: A prospective, placebo-controlled study of 29 patients. *Ear, Nose & Throat Journal*. Published online 2013:112-121.
- [287] Karadağ A, Karadağ M, Bora A, et al. Evaluation of hearing loss and tinnitus in Behçet's disease. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2019;276(10):2691-2696.
- [288] Soriano A, Pipitone N, Salvarani C. Behçet's Disease. In: *The Heart in Rheumatic, Autoimmune and Inflammatory Diseases: Pathophysiology, Clinical Aspects and Therapeutic Approaches*. Elsevier Inc.; 2017:505-526.
- [289] Marshall SE. Behçet's disease. *Best Practice and Research: Clinical Rheumatology*. 2004;18(3):291-311.
- [290] Davatchi F. Diagnosis/classification criteria for behcet's disease. *Pathology Research International*. 2012;2012.
- [291] O'neill TW, Rigby AS, Silman AJ, Barnes C. Validation Of The International Study Group Criteria For Behçet's Disease. *British Journal of Rheumatology*. 1994;33:115-117.
- [292] Davatchi F, Assaad-Khalil S, Calamia KT, 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. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2014;28(3):338-347.
- [293] Davatchi F, Sadeghi Abdollahi B, Chams-davatchi C, et al. The saga of diagnostic/classification criteria in Behçet's disease. *International Journal of Rheumatic Diseases*. Published online 2015.
- [294] Salehi Abari I. Persian Gulf Criteria for Early Diagnoses of Behçet's Disease. *Open Science Journal of Clinical Medicine*. 2015;3(5):188-190.
- [295] Delnabi L, Ghojehzadeh M, Hajjalilo M, Ebrahimi A, Khabazi A. Comparison of International Study Group Criteria and International Criteria for Behçet's Disease in the Azeri population of Iran. *Journal of Analytical Research in Clinical Medicine*. 2017;5(3):82-85.
- [296] Sabbadini MG, Franchini S. Behçet's Disease - Differential Diagnosis. In: Emmi L, ed. *Behçet's Syndrome, Rare Diseases of the Immune System*. Springer-Verlag Italia; 2014:177-189.
- [297] Tramontini P, Finkelsztejn A, Duarte J, Santos G, Roesler R, Isolan G. Neuro-Behçet disease mimicking brain tumor: A case report. *Surgical Neurology International*. 2017;8(97).
- [298] Aouba A. Behçet's Disease. *La Revue du Praticien*. 2008;58(5):533-540.
- [299] Haskard DO, Ambrose NL. Differential diagnosis and management of Behçet syndrome. *Nature Reviews Rheumatology*. 2013;9(2):79-89.
- [300] Haskard DO, Ambrose NL. Differential diagnosis and management of Behçet syndrome. *Nature Reviews Rheumatology*. 2013;9(2):79-89.
- [301] Hatemi G, Merkel PA, Hamuryudan V, et al. Outcome measures used in clinical trials for Behçet syndrome: A systematic review. *Journal of Rheumatology*. 2014;41(3):599-612.
- [302] Boers M, Kirwan JR, Wells G, et al. Developing core outcome measurement sets for clinical trials: OMERACT filter 2.0. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2014;67(7):745-753.

- [303] Hatemi G, Meara A, Ozguler Y, et al. Developing a core set of outcome measures for Behçet Disease: Report from OMERACT 2016. *Journal of Rheumatology*. 2017;44(11):1750-1753.
- [304] Comarmond C, Wechsler B, Cacoub P, Saadoun D. Traitement de la maladie de Behçet. *Revue de Medecine Interne*. 2014;35(2):126-138.
- [305] Goker B, Goker H. Current Therapy for Behçet's Disease. *American Journal of Therapeutics*. 2002;9:465-470.
- [306] Otmani F. Maladie de Behçet : les nouvelles thérapeutiques. *Revue de Medecine Interne*. 2009;30S:S243-S252.
- [307] Kaklamani VG, Kaklamanis PG. Treatment of Behçet's disease - an update. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2001;30(5):299-312.
- [308] Houman MH, Smiti-Khanfir M, Hamzaoui K. Current and upcoming treatments for Behçet's disease. *Presse Medicale*. 2008;37(2, part 2).
- [309] Idrissi Janati Y. Les uvéites au cours de la maladie de Behçet. *Thèse de Médecine N°156 FMPF, (2015)*.
- [310] Houman MH, Bel Feki N. Physiopathologie de la maladie de Behçet. *Revue de Medecine Interne*. 2014;35(2):90-96.
- [311] Yazici H, Pazarli H, Barnes CG, et al. A controlled trial of Azathioprine in Behçet's Syndrome. *The New England Journal of Medicine*. 1990;322(5):281-286.
- [312] Hamuryudan V, Ozyazgan Y, Hizli N, et al. Azathioprine In Behcet's Syndrome : Effects On Long-Term Prognosis. *Arthritis & Rheumatism*. 1997;40(4):769-774.
- [313] de Wazières B, Gil H, Magy N, Berthier S, Vuitton DA, Dupond JL. Traitement de l'aphtose récurrente par thalidomide à faible dose : Étude pilote chez 17 patients. *Revue de Médecine Interne*. 1999;20:567-570.
- [314] Brik R, Shamali H, Bergman R. Successful Thalidomide Treatment of Severe Infantile Behçet Disease. *Pediatric Dermatology*. 2001;18(2):143-145.
- [315] Kari JA, Shah V, Dillon MJ. Behçet's disease in UK children: clinical features and treatment including thalidomide. *Rheumatology*. 2001;40:933-938.
- [316] Aktogu S, Aktogu A, Fevzi Erer O, Ürpek G, Soy Ö, Tibet G. Multiple Pulmonary Arterial Aneurysms in Behçet's Disease : Clinical and Radiologic Remission after Cyclophosphamide and Corticosteroid Therapy. *Respiration*. 2002;69:178-181.
- [317] Henderson CF, Brodsky RA, Jones RJ, Levine SM. High-Dose Cyclophosphamide Without Stem Cell Rescue for the Treatment of Refractory Behçet's Disease. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2011;41(2):301-304.
- [318] Ait Ben Haddou EH, Imounan F, Regragui W, et al. Neurological manifestations of Behçet's disease: Evaluation of 40 patients treated by cyclophosphamide. *Revue Neurologique*. 2012;168(4):344-349.
- [319] Kotake S, Higashi K, Yoshikawa K, Sasamoto Y, Okamoto T, Matsuda H. *Central Nervous System Symptoms in Patients with Behçet Disease Receiving Cyclosporine Therapy*. Vol 106.; 1999.

- [320] Kötter I, Günaydin I, Batra M, et al. CNS involvement occurs more frequently in patients with Behçet's disease under cyclosporin A (CSA) than under other medications - Results of a retrospective analysis of 117 cases. *Clinical Rheumatology*. 2006;25(4):482-486.
- [321] Atzeni F, Leccese P, Angelo SD, Sarzi-Puttini P, Olivieri I. Successful treatment of leg ulcers in Behçet's disease using adalimumab plus methotrexate after the failure of infliximab. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2010;28(4 Suppl.60):60.
- [322] Giardina A, Ferrante A, Ciccio F, Vadalà M, Giardina E, Triolo G. One year study of efficacy and safety of infliximab in the treatment of patients with ocular and neurological Behçet's disease refractory to standard immunosuppressive drugs. *Rheumatology International*. 2011;31(1):33-37.
- [323] Deuter CME, Zierhut M, Möhle A, Vonthein R, Stübiger N, Kötter I. Long-term remission after cessation of interferon- α treatment in patients with severe uveitis due to Behçet's disease. *Arthritis and Rheumatism*. 2010;62(9):2796-2805.
- [324] Kötter I, Günaydin I, Zierhut M, Stübiger N. The Use of Interferon α in Behçet Disease: Review of the Literature. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2004;33(5):320-335.
- [325] Zouboulis CC, Orfanos CE. Treatment of Adamantiades-Behçet Disease With Systemic Interferon Alfa. *Arch Dermatol*. 1998;134:1010-1016.
- [326] Sfikakis PP, Kaklmanis PH, Elezoglou A, et al. Infliximab for Recurrent, Sight-Threatening Ocular Inflammation in Adamantiades-Behçet Disease. *Annals of internal Medicine*. 2004;140(5):401-410.
- [327] Sfikakis P-P, Theodossiadis P-G, Katsiarri C-G, Kaklamanie P, Markomichelakis N-N. Effect of infliximab on sight-threatening panuveitis in Behçet's disease. *Lancet*. 2001;358:295-296.
- [328] Okada AA, Goto H, Ohno S, Mochizuki M. Multicenter Study of Infliximab for Refractory Uveoretinitis in Behçet Disease. *Arch Ophthalmol*. 2012;130(5):592-598.
- [329] Sfikakis PP. Behçet's disease: A new target for anti-tumour necrosis factor treatment. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2002;61(Suppl. 2):ii51-ii53.
- [330] Hamzaoui K, Hamza M, Ayed K. Production of TNF-alpha and IL-1 in active Behçet's disease. *J Rheumatol*. 1990;17(10):1428-1429.
- [331] Botsios C, Sfriso P, Furlan A, Punzi L, Dinarello CA. Resistant Behçet disease responsive to anakinra. *Annals of Internal Medicine*. 2008;149(4):284-286.
- [332] Hamzaoui K, Hamzaoui A, Guemira F, Bessioud M, Hamza M, Ayed K. Cytokine profile in Behçet's disease patients : Relationship with disease activity. *Scand J Rheumatol*. 2002;31:205-210.
- [333] Akman-Demir G, Tüzün E, İçöz S, et al. Interleukin-6 in neuro-Behçet's disease: Association with disease subsets and long-term outcome. *Cytokine*. 2008;44(3):373-376.
- [334] Hirano T, Ohguro N, Hohki S, et al. A case of Behçet's disease treated with a humanized anti-interleukin-6 receptor antibody, tocilizumab. *Modern Rheumatology*. 2012;22(2):298-302.
- [335] Shapiro LS, Farrell J, Borhani Haghighi A. Tocilizumab treatment for neuro-Behçet's disease, the first report. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2012;114(3):297-298.
- [336] Davatchi F, Shams H, Rezaipoor M, et al. Rituximab in intractable ocular lesions of Behçet's disease ; randomized single-blind control study (pilot study). *International Journal of Rheumatic Diseases*. 2010;13:246-252.

- [337] Sadreddini S, Noshad H, Molaeeefard M, Noshad R. Treatment of retinal vasculitis in Behçet's disease with rituximab. *Modern Rheumatology*. 2008;18(3):306-308.
- [338] Perez-Pampin E, Campos-Franco J, Blanco J, Mera A. Remission induction in a case of refractory behçet disease with alemtuzumab. *Journal of Clinical Rheumatology*. 2013;19(2):101-103.
- [339] Lockwood CM, Hale G, Waldman H, Jayne DRW. Remission induction in Behçet's disease following lymphocyte depletion by the anti-CD52 antibody CAMPATH 1-H. *Rheumatology*. 2003;42(12):1539-1544.
- [340] Buggage RR, Levy-Clarke G, Sen HN, et al. A double-masked, randomized study to investigate the safety and efficacy of daclizumab to treat the ocular complications related to Behçet's disease. *Ocular Immunology and Inflammation*. 2007;15(2):63-70.
- [341] Yasui K, Ohta K, Kobayashi M, Aizawa T, Komiya A. Successful Treatment of Behçet's Disease with Pentoxifylline. *Ann Intern Med*. 1996;124:889-891.
- [342] Maurer B, Hensel M, Max R, Fiehn C, Ho AD, Lorenz HM. Autologous haematopoietic stem cell transplantation for Behçet's disease with pulmonary involvement: Analysis after 5 years of follow up. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2006;65(1):127-129.
- [343] Daikeler T, Kötter I, Tyndall CB, et al. Haematopoietic stem cell transplantation for vasculitis including Behçet's disease and polycondritis: A retrospective analysis of patients recorded in the European Bone Marrow Transplantation and European League Against Rheumatism databases and a review of the literature. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2007;66(2):202-207.
- [344] Statkute L, Oyama Y, Barr WG, et al. Autologous non-myeloablative haematopoietic stem cell transplantation for refractory systemic vasculitis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2008;67(7):991-997.
- [345] Stanford M, Whittall T, Bergmeier LA, et al. Oral tolerization with peptide 336-351 linked to cholera toxin B subunit in preventing relapses of uveitis in Behçet's disease. *Clinical and Experimental Immunology*. 2004;137(1):201-208.
- [346] Wechsler B, Lê Thi Huong DB, Saadoun D. Maladie de Behçet et recommandations de l'EULAR : médecine fondée sur les preuves ou sur l'expérience clinique. *Revue de Médecine Interne*. 2009;30(11):939-941.
- [347] Noël N, Drier A, Wechsler B, et al. Manifestations neurologiques de la maladie de Behçet. *Revue de Médecine Interne*. 2014;35(2):112-120.
- [348] Tazi-Mezalek Z, Ammouri W, Maamar M. Les atteintes vasculaires au cours de la maladie de Behçet. *Revue de Médecine Interne*. 2009;30(Suppl. 4).
- [349] Kone-Paut I, Barete S, Bodaghi B, et al. PNDS sur la Maladie de Behçet. *Protocole National de Diagnostic et de Soins*. Published online 2019:1-62.
- [350] Kural-Seyahi E, Fresko I, Seyahi N, et al. The long term morbidity and mortality of Behçet Syndrome : a 2 decade outcome survey of 387 patients followed at a dedicated center. *Medicine*. 2003;82(Number 1):60-77.
- [351] Saadoun D, Asli B, Wechsler B, et al. Long-term outcome of arterial lesions in Behçet disease: A series of 101 patients. *Medicine*. 2012;91(1):18-24.
- [352] Takeno M, Kamiyama R, Ishigatsubo Y, Ideguchi H, Suda A. Vascular involvement of Behçet's disease. In: *Behçet's Disease: From Genetics to Therapies*. Springer Japan; 2015:79-100.

- [353] Calamia KT, Schirmer M, Melikoglu M. Major vessel involvement in Behçet's disease: An update. *Current Opinion in Rheumatology*. 2011;23(1):24-31.
- [354] Ishibashi H. What Is Vascular Behçet's Disease? *Annals of Vascular Diseases*. 2018;11(1):52-56.
- [355] Sagdiç K, Ozer ZG, Saba D, Türe M, Cengiz M. Venous Lesions in Behçet's Disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 1996;11:437-440.
- [356] Fei Y, Li X, Lin S, et al. Major vascular involvement in Behçet's disease: A retrospective study of 796 patients. *Clinical Rheumatology*. 2013;32(6):845-852.
- [357] Calamia KT, Schirmer M, Melikoglu M. Major vessel involvement in Behçet disease. *Current Opinion in Rheumatology*. 2004;17:1-8.
- [358] Kaklamanis PG, Calamia KT. Behçet's disease: An update on pathogenesis, diagnosis and management of vascular involvement. *Rheumatology Reports*. 2010;2(1):13-25.
- [359] Mounsey J, Weinbren H, Howell H, et al. Orogenital Ulceration with Phlebothrombosis (Behçet's Syndrome ?) Complicated by Osteomyelitis of Lumbar Spine and Ruptured Aorta. *British Medical Journal*. Published online February 1965:357-364.
- [360] Hills EA, Brit MRCP. Behçet's Syndrome with Aortic Aneurysms. *British Medical Journal*. 1967;4:152-154.
- [361] Mishima Y, Ishikawa K, Kawase S. Behçet's syndrome with aneurysm. *Japanese Circulation Journal*. 1961;25(1211).
- [362] Sarica-Kucukoglu R, Akdag-Kose A, Kayabalı M, et al. Vascular involvement in Behçet's Disease : a retrospective analysis of 2319 cases. *International Journal of Dermatology*. 2006;45:919-921.
- [363] Tohmé A, Aoun N, El-Rassi B, Ghayad E. Vascular manifestations in Behçet's disease : 18 cases among 140 patients. *Joint Bone Spine*. 2003;70:384-389.
- [364] Geraint James D, Thomson A. Recognition of the diverse cardiovascular manifestations in Behçet's disease. *American Heart Journal*. 1982;3:457-459.
- [365] Kabbaj N, Benjelloun G, Gueddari F, Dafiri R, Imani F. Vascular involvements in Behçet disease : Based on 40 patient records. *J Radiol*. 1993;74(12):649-656.
- [366] Lanasri N, Chibane A, Makhlof L, et al. Angio-Behçet : Profils épidémiologiques et cliniques. *Journal des Maladies Vasculaires*. 2014;39(5):342.
- [367] ben Taarit C, Turki S, ben Maïz H ben. Anévrismes artériels au cours de la maladie de Behçet : A propos de 5 observations. *Journal des Maladies Vasculaires*. 2001;26(5):314-317.
- [368] Dongsik B, Ju Hee L, Eun-So L, et al. Epidemiologic and Clinical Survey of Behçet's Disease in Korea : the First Multicenter Study. *J Korean Med Sci*. 2001;16:615-618.
- [369] B'chir Hamzaoui S, Harmel A, Bouslama K, et al. La maladie de Behçet en Tunisie. Étude clinique de 519 cas. *Revue de Medecine Interne*. 2006;27(10):742-750.
- [370] Alpagut U, Ugurlucan M, Dayioglu E. Major Arterial Involvement and Review of Behçet's Disease. *Annals of Vascular Surgery*. 2007;21(2):232-239.
- [371] Ryu HJ, Seo MR, Choi HJ, Baek HJ. Clinical phenotypes of Korean patients with Behçet's disease according to gender, age at onset, and HLA-B51. *Korean Journal of Internal Medicine*. 2018;33(5):1025-1031.

- [372] Li C, Li L, Wu X, et al. Clinical manifestations of Behçet's disease in a large cohort of Chinese patients: gender and age-related differences. *Clinical Rheumatology*. 2020;39(11):3449-3454.
- [373] Detanico AB, Brandão ML, Fernandes L de F, Camelo CPR, dos Santos JRS. Trombose aórtica em paciente com diagnóstico tardio de Doença de Behçet. *Jornal Vascular Brasileiro*. 2015;14(2):193-196.
- [374] Calamia KT, Schirmer M, Melikoglu M. Major vessel involvement in Behçet's disease: An update. *Current Opinion in Rheumatology*. 2011;23(1):24-31.
- [375] Guermazi S, Hamza M, Dellagi K. Protein S Deficiency and Antibodies to Proteins in Patients with Behçet's Disease. *Thrombosis Research*. 1997;86(3):197-205.
- [376] Silvestri E, Emmi G, Prisco D. Vascular Behçet's disease: New insights in the management of thrombosis. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*. 2013;11(12):1583-1585.
- [377] Ugur Ural A. Increased Plasma Endothelin-1 levels in active Behçet's Disease. *Clinical Rheumatology*. 1997;16(6):pp-640.
- [378] Rashaideh MA, Janho KE, Jalokh M, Ajarmeh ES, As'ad M. Ruptured Suprarenal Abdominal Aortic Pseudoaneurysm with Superior Mesenteric and Celiac Arteries Occlusion, Revealing Behçet's Disease: A Case Report. *Vascular Specialist International*. 2019;35(3):160-164.
- [379] Pay S, Abbasov T, Erdem H, et al. *Serum MMP-2 and MMP-9 in Patients with Behçet's disease: Do Their Higher Levels Correlate to Vasculo-Behçet's Disease Associated with Aneurysm Formation? Clin Exp Rheumatol.*; 2007.
- [380] Saba D, Saricaoglu H, Bayram AS, et al. Arterial lesions in Behçet's disease. *Journal of Vascular Diseases*. 2003;32(2):75-81.
- [381] Kingston M, Ratcliff JR, Alltree M, Merendino KA. Aneurysm after arterial puncture in Behçet's disease. *British Medical Journal*. 1979;6:1766-1767.
- [382] Reus M, Vázquez V, Alonso J, Morales D, Rodríguez JM. Treatment of a radial artery pseudoaneurysm with ultrasound-guided percutaneous thrombin injection in a patient with Behçet's syndrome. *Journal of Clinical Ultrasound*. 2003;31(8):440-444.
- [383] Emmi G, Bettiol A, Silvestri E, et al. Vascular Behçet's syndrome: an update. *Internal and Emergency Medicine*. 2019;14(5):645-652.
- [384] Fukuda Y, Watanabe I, Hayashi H, Kuwabara N. Pathological studies on Behçet's disease. *Rheumatism*. 1980;20(4):268-275.
- [385] Sajeer KT, Kadermuneer P, Sajeer CG. Vascular Behçet's disease with multiple arterial aneurysms. *Heart Asia*. 2013;5(1):pp-174.
- [386] Demirkesen C, Öz B, Göksel S. Behçet's disease: Pathology. In: Yazici Y, Yazici H, eds. *Behçet's Syndrome*. Springer; 2010:215-242.
- [387] Yazawa S, Ishihara A, Kawasaki S. Fatal Thoracic Aortic Aneurysm in a Patient with Childhood-onset Vasculo-Behçet's Disease: An Autopsy Report. *Internal Medicine*. 2001;40:1154-1157.
- [388] Rodríguez Morata A, Hidalgo Conde A, de la Cruz Cosme C, Gómez Ramírez S, Gómez Medialdea R. Atypical Vascular Involvement in a Case of Behçet's Disease. *Case Reports in Surgery*. 2012;2012:1-5.

- [389] Nitecki SS. Vascular Involvement in Behcet's Disease-Vasculo-Behcet. In: *Behcet's Disease - A Compilation of Recent Research and Review Studies*. SMGroup; 2017.
- [390] Alibaz-Oner F, Karadeniz A, Yilmaz S, et al. Behçet disease with vascular involvement : Effects of different therapeutic regimens on the incidence of new relapses. *Medicine (United States)*. 2015;94(6):e494.
- [391] Koç Y, Güllü I, Akpek G, et al. Vascular involvement in Behçet's disease. *J Rheumatol*. 1992;19(3):402-410.
- [392] Melikoglu M, Ugurlu S, Tascilar K, et al. Large vessel involvement in Behcet's syndrome: A retrospective survey. *Clin Exp Rheumatol*. 2008;26(4):S22-S22.
- [393] Zouboulis CC, Kötter I, Djawari D, et al. Current epidemiological data from the German Registry of Adamantiades-Behçet's disease. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2003;528:43-48.
- [394] Houman MH, ben Ghorbel I, Khiari Ben Saleh I, Lamloom M, ben Ahmed M, Miled M. Deep vein thrombosis in Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2001;19(5 Suppl 24):S48-50.
- [395] Seyahi E. Behçet's disease: How to diagnose and treat vascular involvement. *Best Practice and Research: Clinical Rheumatology*. 2016;30(2):279-295.
- [396] Aguiar De Sousa D, Mestre T, Ferro JM. Cerebral venous thrombosis in Behçet's disease: A systematic review. *Journal of Neurology*. 2011;258(5):719-727.
- [397] Saadoun D, Wechsler B, Resche-Rigon M, et al. Cerebral Venous Thrombosis in Behçet's Disease. *Arthritis Care and Research*. 2009;61(4):518-526.
- [398] Tunc R, Saip S, Siva A, Yazici H. Cerebral venous thrombosis is associated with major vessel disease in Behçet's syndrome. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2004;63(12):1693-1694.
- [399] Seyahi E. Behçet's disease: How to diagnose and treat vascular involvement. *Best Practice and Research: Clinical Rheumatology*. 2016;30(2):279-295.
- [400] Mitra A. Spontaneous multisystem deep venous thrombosis as an unusual presentation of Behçet's disease in a young Afro-Caribbean patient. *BMJ Case Reports*. 2015;2015.
- [401] ben Ghorbel I, Ennaifer R, Lamloom M, Khanfir M, Miled M, Houman MH. Budd-Chiari syndrome associated with Behçet's disease. *Gastroenterologie Clinique et Biologique*. 2008;32(3):316-320.
- [402] Wu X, Li G, Huang X, et al. Behçet's disease complicated with thrombosis: A report of 93 Chinese cases. *Medicine (United States)*. 2014;93(28):e263.
- [403] Düzgün N, Ateş A, Aydintuğ OT, Demir Ö, Ölmez Ü. Characteristics of vascular involvement in Behçet's disease. *Scandinavian Journal of Rheumatology*. 2006;35(1):65-68.
- [404] Vanderghenst F, Francois O, Laureys M, Decaux G. Superior vena cava syndrome without thrombosis revealing Behçet's disease: Two cases. *Joint Bone Spine*. 2008;75(3):359-361.
- [405] Ceylan N, Bayraktaroglu S, Erturk SM, Savas R, Alper H. Pulmonary and vascular manifestations of Behçet disease: Imaging findings. *American Journal of Roentgenology*. 2010;194(2).
- [406] Yoshimi R. The diagnosis and management of vasculo-behçet's disease. *Internal Medicine*. 2019;58(1):3-4.
- [407] Jung JY, Kim DY, Bang D. Leg ulcers in Behçet's disease [5]. *British Journal of Dermatology*. 2008;158(1):178-179.

- [408] Seyahi E, Cakmak OS, Tutar B, et al. Clinical and Ultrasonographic Evaluation of Lower-extremity Vein Thrombosis in Behcet Syndrome. *Medicine (United States)*. 2015;94(44):e1899.
- [409] Rashaideh MA, Janho KE, Jalokh M, Ajarmeh ES, As'ad M. Ruptured Suprarenal Abdominal Aortic Pseudoaneurysm with Superior Mesenteric and Celiac Arteries Occlusion, Revealing Behçet's Disease: A Case Report. *Vascular Specialist International*. 2019;35(3):160-164.
- [410] Ko G-Y, Byun JY, Choi G, Cho SH. The vascular manifestations of Behçet's disease: angiographic and CT Findings. *The British Journal of Radiology*. 2000;73:1270-1274.
- [411] Aydıntuğ AO. Vascular manifestations in Behçet's disease. In: *Vascular Manifestations of Systemic Autoimmune Diseases*. CRC Press; 2001:361-374.
- [412] Sagduyu A, Sirin H, Oksel F, Turk T, Ozenc O. An unusual case of Behçet's disease presenting with bilateral internal carotid artery occlusion. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;73:343-351.
- [413] Sato T, Matsumoto H, Kimura N, et al. Urgent Surgical Management of Deep Femoral Artery Aneurysm in a Patient with Pre-Vasculo-Behcet Status. *Annals of Vascular Diseases*. 2015;8(2):116-119.
- [414] Iscan ZH, Vural KM, Bayazit M. Compelling nature of arterial manifestations in Behçet disease. *Journal of Vascular Surgery*. 2005;41(1):53-58.
- [415] Hamza M. Large artery involvement in Behçet's disease. *J Rheumatol*. 1987;14:554-559.
- [416] Uzun O, Erkan L, Akpolat I, Findik S, Atici AG, Akpolat T. Pulmonary involvement in Behçet's disease. *Respiration*. 2008;75(3):310-321.
- [417] Uzun O, Akpolat T, Erkan L. Pulmonary vasculitis in Behçet disease: A cumulative analysis. *Chest*. 2005;127(6):2243-2253.
- [418] Seyahi E, Melikoglu M, Akman C, et al. Pulmonary artery involvement and associated lung disease in Behçet disease: A series of 47 patients. *Medicine*. 2012;91(1):35-48.
- [419] Bowman S, Honey M. Pulmonary arterial occlusions and aneurysms: a forme fruste of Behçet's or Hughes-Stovin syndrome. *Br Heart J*. 1990;63:66-74.
- [420] Emad Y, Ragab Y, Shawki AEH, Gheita T, El-Marakbi A, Salama MH. Hughes-Stovin syndrome: Is it incomplete Behçet's? - Report of two cases and review of the literature. *Clinical Rheumatology*. 2007;26(11):1993-1996.
- [421] Erkan D, Yazici Y, Sanders A, Trost D, Yazici H. Is Hughes-Stovin Syndrome Behçet's Disease? *Clin Exp Rheumatol*. 2004;22(4):S64-8.
- [422] Hamuryudan V, Er T, Seyahi E, et al. Pulmonary Artery Aneurysms in Behçet Syndrome. *The American Journal of Medicine*. 2004;117:867-869.
- [423] Ishibashi H. What Is Vascular Behçet's Disease? *Annals of Vascular Diseases*. 2018;11(1):52-56.
- [424] Hatemi G, Silman A, Bang D, et al. EULAR recommendations for the management of Behçet disease. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2008;67(12):1656-1662.
- [425] Hatemi G, Christensen R, Bang D, et al. 2018 Update of the EULAR recommendations for the management of Behçet's syndrome. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2018;77(6):808-818.
- [426] Esatoglu SN, Hatemi G. Update on the treatment of Behçet's syndrome. *Internal and Emergency Medicine*. 2019;14(5):661-675.

- [427] Desbois AC, Biard L, Addimanda O, et al. Efficacy of anti-TNF alpha in severe and refractory major vessel involvement of Behçet's disease: A multicenter observational study of 18 patients. *Clinical Immunology*. 2018;197:54-59.
- [428] Uyaroglu OA, Erden A, Kilic L, Peynircioğlu B, Karadag O, Kalyoncu U. Behçet's disease; A rare refractory patient with vena cava superior syndrome treated with infliximab: a case report and review of the literature. *Acta Clinica Belgica: International Journal of Clinical and Laboratory Medicine*. 2019;74(5):364-369.
- [429] Rus C, Bazzan MpA, Bringhen S, Boccadoro M. Thalidomide in front line treatment in multiple myeloma: serious risk of venous thromboembolism and evidence for thromboprophylaxis. *J Thromb Haemost*. 2004;2:2063-2065.
- [430] Emmi G, Vitale A, Silvestri E, et al. Adalimumab-Based Treatment Versus Disease-Modifying Antirheumatic Drugs for Venous Thrombosis in Behçet's Syndrome: A Retrospective Study of Seventy Patients With Vascular Involvement. *Arthritis and Rheumatology*. 2018;70(9):1500-1507.
- [431] Ding Y, Li C, Liu J, et al. Tocilizumab in the treatment of severe and/or refractory vasculo-Behçet's disease: a single-centre experience in China. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2018;57(11):2057-2059.
- [432] Seyahi E, Melikoglu M, Akman C, et al. Pulmonary artery involvement and associated lung disease in Behçet disease: A series of 47 patients. *Medicine*. 2012;91(1):35-48.
- [433] Tani K, Katoh K, Ishigatsubo Y, Ohokubo T. Pathologic features of Behçet's syndrome: A review of Japanese autopsy registry data. *Human Pathology*. 1985;16(8):790-795.
- [434] Alibaz-Oner F, Aldag B, Aldag M, et al. Post-thrombotic syndrome and venous disease-specific quality of life in patients with vascular Behçet's disease. *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*. 2016;4(3):301-306.
- [435] Desbois AC, Biard L, Addimanda O, et al. Efficacy of anti-TNF alpha in severe and refractory major vessel involvement of Behçet's disease: A multicenter observational study of 18 patients. *Clinical Immunology*. 2018;197:54-59.
- [436] Karadag O, Bolek EC. Management of Behcet's syndrome. *Rheumatology (United Kingdom)*. 2020;59:iii108-iii117.
- [437] Hamuryudan V, Seyahi E, Ugurlu S, et al. Pulmonary artery involvement in Behçet's syndrome: Effects of anti-Tnf treatment. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2015;45(3):369-373.
- [438] Chan E, Sangle SR, Coghlan JG, D'Cruz DD. Pulmonary artery aneurysms in Behçet's disease treated with anti-TNF α : A case series and review of the literature. *Autoimmunity Reviews*. 2016;15(4):375-378.
- [439] Balcioglu O, Ertugay S, Bozkaya H, Parildar M, Posacioglu H. Endovascular repair and adjunctive immunosuppressive therapy of aortic involvement in behçet's disease. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2015;50(5):593-598.
- [440] Yang SS, Park KM, Park YJ, et al. Peripheral arterial involvement in Behcet's disease: An analysis of the results from a Korean referral center. *Rheumatology International*. 2013;33(8):2101-2108.
- [441] Kalko Y, Basaran M, Aydin U, Kafa U, Basaranoglu G, Yasar T. The surgical treatment of arterial aneurysms in Behçet disease: A report of 16 patients. *Journal of Vascular Surgery*. 2005;42(4):673-677.

- [442] Kwon TW, Park SJ, Kim HK, Yoon HK, Kim GE, Yu B. Surgical Treatment Result of Abdominal Aortic Aneurysm in Behçet's Disease. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2008;35(2):173-180.
- [443] Li S, Chen AJ, Huang K, Li H. Successful treatment of Vasculo-Behçet's disease presenting as recurrent pseudoaneurysms: The importance of medical treatment. *Dermatology and Therapy*. 2013;3(1):107-112.
- [444] Mazzoccoli G, Matarangolo A, Rubino R, Inglese M, de Cata A. Behçet syndrome: from pathogenesis to novel therapies. *Clinical and Experimental Medicine*. 2016;16(1):1-12.
- [445] Saadoun D, Asli B, Wechsler B, et al. Long-term outcome of arterial lesions in Behçet disease: A series of 101 patients. *Medicine*. 2012;91(1):18-24.
- [446] Martin LG, Freyrie AG, Paragona OG, Cenacchi GG, Pasquinelli GG, Guiducci GG. True and false aneurysms in Behçet's disease: Case report with ultrastructural observations. *Journal of Vascular Surgery*. 1993;17(4):762-767.
- [447] Yazici H, Esen F. Mortality in Behçet's Syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2008;26(Suppl. 51):S138-S140.
- [448] Liu CW, Ye W, Liu B, Zeng R, Wu W, Dake MD. Endovascular treatment of aortic pseudoaneurysm in Behçet disease. *Journal of Vascular Surgery*. 2009;50(5):1025-1030.
- [449] Antar KA, Keiser HD, Peeva E. Relapsing arterial aneurysms in juvenile Behçet's disease. *Clinical Rheumatology*. 2005;24(1):72-75.
- [450] Tuzun H, Seyahi E, Arslan C, Hamuryudan V, Besirli K, Yazici H. Management and prognosis of nonpulmonary large arterial disease in patients with Behçet's disease. *Journal of Vascular Surgery*. 2012;55(1):157-163.
- [451] Hosaka A, Miyata T, Shigematsu H, et al. Long-term outcome after surgical treatment of arterial lesions in Behçet disease. *Journal of Vascular Surgery*. 2005;42(1):116-121.
- [452] Tascilar K, Melikoglu M, Ugurlu S, Sut N, Caglar E, Yazici H. Vascular involvement in behçet's syndrome: Aretrospective analysis of associations and the time course. *Rheumatology (United Kingdom)*. 2014;53(11):2018-2021.
- [453] Yamamoto Y, Uchiyama H, Oonuki M. Endovascular coil embolization of a large tibioperoneal trunk pseudoaneurysm. *Journal of Vascular Surgery Cases and Innovative Techniques*. 2020;6(3):365-368.
- [454] Hammouda M, Dakour Aridi H, Lee RE, Dhaliwal JS, Malas MB. Management of tibioperoneal trunk aneurysm in a patient with Behçet disease. *Journal of Vascular Surgery Cases and Innovative Techniques*. 2018;4(1):15-18.
- [455] Li S. Analysis of 27 cases of large vascular lesions in 161 cases of Behçet's disease: Clinical manifestations and treatment outcome. *Clinical Rheumatology*. 2014;33(5):671-675.
- [456] Abaza AN, Bayomi Okda AH, al Garni S, Konrat A. Abdominal aneurysms in Behçet's disease. *Annals of Saudi Medicine*. 2005;25(6):505-507.
- [457] Korçaslan A, Salih Aydın M, Urkup M, Hazar A, Göz M. *Spontaneous Multiple Pseudoaneurysms of The Abdominal Aorta and Right Subclavian Artery in a Patient with Behçet's Disease.*, 377-379 (2015).

- [458] Al-Basheer M, Hadadin F. Aneurysm Formation Type of Vasculo-Behçet's Disease. *Heart Lung and Circulation*. 2007;16(6):407-409.
- [459] Li S. Analysis of 27 cases of large vascular lesions in 161 cases of Behçet's disease: Clinical manifestations and treatment outcome. *Clinical Rheumatology*. 2014;33(5):671-675.
- [460] Cho SB, Kim T, Cho S, Shim WH, Yang MS, Bang D. Major arterial aneurysms and pseudoaneurysms in Behçet's disease: Results from a single centre. *Scandinavian Journal of Rheumatology*. 2011;40(1):64-67.
- [461] Sahutoglu T, Artim Esen B, Aksoy M, Kurtoglu M, Poyanli A, Gul A. Clinical course of abdominal aortic aneurysms in Behçet disease: a retrospective analysis. *Rheumatology International*. Published online 2019.
- [462] Chen Y, Cai JF, Lin CH, Guan JL. Demography of vascular Behçet's disease with different gender and age: An investigation with 166 Chinese patients. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2019;14(1).
- [463] Okita Y, Ando M, Minatoya K, Kitamura S, Matsuo H. Multiple pseudoaneurysms in BD - Aortic arch, subclavian artery and abdominal aorta. *Journal of Vascular Surgery*. 1998;25(4):723-726.
- [464] ben Salem T, Habib Houman M. Deep Venous Thrombosis in Behçet's Disease: A Retrospective Study of 430 Tunisian Patients. *Rheumatology (Sunnyvale)*. 2016;6(1).
- [465] Moudatir M, Ettaldi N, el Harrar S, et al. Atteinte artérielle au cours de la maladie de Behçet: 35 cas. *La Revue de Médecine Interne*. 2010;31S:S404-S501.
- [466] Zhou J, Shi J, Liu J, et al. The Clinical Features, Risk Factors, and Outcome of Aneurysmal Lesions in Behçet's Disease. *Journal of Immunology Research*. 2019;2019.
- [467] Desbois AC, Wechsler B, Cacoub P, Saadoun D. Atteintes aortiques inflammatoires associées à la maladie de Behçet. *Revue de Médecine Interne*. 2016;37(4):230-238.
- [468] Desbois AC, Wechsler B, Resche-Rigon M, et al. Immunosuppressants reduce venous thrombosis relapse in Behçet's disease. *Arthritis and Rheumatism*. 2012;64(8):2753-2760.
- [469] Chen Y, Cai JF, Lin CH, Guan JL. Demography of vascular Behçet's disease with different gender and age: An investigation with 166 Chinese patients. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2019;14(1).
- [470] Benamour S, Zeroual B, Bennis R, Amraoui A, Bettal S. La maladie de Behçet : à propos de 316 cas. *Presse médicale*. 1990;19(32):1485-1489.
- [471] Kunishita Y, Yoshimi R, Kishimoto D, et al. Comparison between Tocilizumab and Alternative TNF Inhibitor as A Second Line following TNF Inhibitor Failure in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2014;73(Suppl 2):688.2-689.
- [472] Benamour S, Chaoui L, Ghafirine W, et al. Maladie de Behçet : étude de 673 patients. *Revue de Médecine Interne*. 1999;20(Suppl 1):59s-59s.
- [473] Suzuki T, Horita N, Takeuchi M, et al. Clinical features of early-stage possible Behçet's disease patients with a variant-type major organ involvement in Japan. *Modern Rheumatology*. 2019;29(4):640-646.
- [474] Gürler A, Boyvat A, Türsen Ü. Clinical Manifestations of Behçet's Disease : An Analysis of 2147 patients. *Yonsei Medical Journal*. 1996;38(6):425-426.

- [475] Zouboulis CC, Kötter I, Djawari D, et al. Epidemiological Features of Adamantiades-Behçet's Disease in Germany and in Europe. *Yonsei Medical Journal*. 1997;38(6):411-422.
- [476] ben Dhaou B, Boussema F, Hmida I, et al. Le profil épidémiologique, clinique et thérapeutique de l'angio-Behçet. *Journal des Maladies Vasculaires*. 2010;35(5):320.
- [477] Ideguchi H, Suda A, Takeno M, Ueda A, Ohno S, Ishigatsubo Y. Behçet disease: Evolution of clinical manifestations. *Medicine*. 2011;90(2):125-132.
- [478] Kechida M, Salah S, Kahloun R, Klii R, Hammami S, Khochtali I. Cardiac and vascular complications of Behçet disease in the Tunisian context: clinical characteristics and predictive factors. *Advances in rheumatology (London, England)*. 2018;58(1):32.
- [479] Shahram F, Nadji A, Jamshidi AR, Davatchi F. Large Vessel Involvement in Behçet's Disease. *Acta Medica Iranica*. 2004;42(3):158-162.
- [480] Ketari Jamoussi S, Chaaba H, ben Dhaou B, et al. Atteinte Artérielle au cours de la Maladie de Behçet- À propos de 7 cas. *La Tunisie Médicale*. 2009;87(9):583-588.
- [481] Ko G-Y, Byun JY, Choi G, Cho SH. The vascular manifestations of Behçet's disease: angiographic and CT Findings. *The British Journal of Radiology*. 2000;73:1270-1274.
- [482] Ceyran H, Akçalı Y, Kahraman C. Surgical treatment of vasculo-Behçet's disease : A review of patients with concomitant multiple aneurysms and venous lesions. *VASA*. 2003;32:149-152.
- [483] Chen JY, Tsai YS, Li YH. Multiple arterial aneurysms in a patient with Behçet's disease. *European heart journal cardiovascular Imaging*. 2016;17(5):587.
- [484] Oguzhan A, Gül A, Asik R, et al. Multiple vascular aneurysms in Behçet's disease. *Original Image*.:pp-154.
- [485] Park JH, Han MC, Bettmann MA. Arterial Manifestations of Behçet's Disease. *American Journal of Roentgenology*. 1984;143:821-825. www.ajronline.org
- [486] Dimitrova KR, Degroot K, Myers AK, Kim YD. Estrogen and Homocysteine. *Cardiovascular Research*. 2002;53:577-588.
- [487] Ketari Jamoussi S, Chaaba H, ben Dhaou B, et al. Atteinte Veineuse au cours de la Maladie de Behçet - À Propos De 28 Cas. *La Tunisie Médicale*. 2009;87(12):829-833.
- [488] Fresko I, Soy M, Hamuryudan V, Yurdakul, S Q Yavuz S, Tümer Z, Yazici H. Genetic anticipation in Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 1998;57:45-48.
- [489] Hüe-Lemoine S, Amoura Z, Wechsler B, et al. Aspects récents de la génétique de la maladie de Behçet. *Annales de Médecine Interne*. 1999;150(6):p-499.
- [490] Chang HK, Kim JW. The Clinical Features of Behçet's Disease in Yongdong Districts : Analysis of a Cohort Followed from 1997 to 2001. *J Korean Med Sci*. 2002;17:784-789.
- [491] Khammar Z, Ouazzani M, Alami N, Oubelkacem N, Berrady R. La Maladie De Behçet : À propos de 343 cas. *Journal of Dental and Medical Sciences*. 2018;17(3):63-71.
- [492] Ozyurt K, Colgecen E, Baykan H, Selim Y, Hastane M, Turkey K. A Does Familial Occurrence or Family History of Recurrent Oral Ulcers Influence Clinical Characteristics of Behçet's Disease? *Acta Dermatovenerol Croat*. 2013;21(3):168-173.
- [493] Oulad Bada H, Qacif H. Angio-Behçet : Expérience du service de médecine interne de l'HMA de Marrakech. Thèse de Médecine 2020 N° 126 FMPM.

- [494] el Ghazi M, Ghafir D. Angio-Behçet : Étude rétrospective à propos de 30 cas. Thèse de Médecine 2009 N°190 FMPR.
- [495] Tüzün H, Besirli K, Sayin A, et al. Management of aneurysms in Behcet's syndrome: An analysis of 24 patients. *Surgery*. 1997;121(2):150-156.
- [496] 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 Care and Research*. 2009;61(10):1287-1296.
- [497] Tridetti J, Benoit A, Borgoons P, Hoffer E. Manifestations Cardiovasculaires De La Maladie De Behçet : «Angio-Behçet». *Rev Med Liège*. 2016;71(1):22-27.
- [498] Krause I, Molad Y, Weinberger A. Association of HLA B5 with clinical expression and severity of BD in Israel. *Journal of Clinical Rheumatology*. 1999;5(3):137-141.
- [499] Zouboulis CC, Büttner P, Djawari D, et al. The HLA pattern in Adamantiades-Behçet's disease in Germany. Association of occurrence, clinical symptoms and follow-up in 39 patients. *Hautarzt*. 1993;44(2):81-85.
- [500] Azizerli G, Aksungur VL, Sarica R, Akyol E, övül C. The Association of HLA-B5 Antigen with Specific Manifestations of Behçet's Disease. *Dermatology*. 1994;188:293-295.
- [501] Elfishawi MM, Elgengeh F, Mossallam G, et al. HLA Class I in Egyptian patients with Behçet's disease: new association with susceptibility, protection, presentation and severity of manifestations. *Immunological Investigations*. 2019;48(2):121-129.
- [502] Kardum Ž, Milas Ahić J, Lukinac AM, Ivelj R, Prus V. Optic neuritis as a presenting feature of Behçet's disease: case-based review. *Rheumatology International*. Published online 2020.
- [503] Alpagut U, Ugurlucan M, Dayioglu E. Major Arterial Involvement and Review of Behçet's Disease. *Annals of Vascular Surgery*. 2007;21(2):232-239.
- [504] Yokota K, Akiyama Y, Sato K, et al. Vasculo-Behçet's disease with non-traumatic subcapsular hematoma of the kidney and aneurysmal dilatations of the celiac and superior mesenteric arteries. *Modern Rheumatology*. 2008;18(6):615-618.
- [505] Sugisaki K, Saito R, Takagi T, et al. HLA-B52 positive vasculo-Behçet disease: Usefulness of magnetic resonance angiography, ultrasound study, and computed tomographic angiography for the early evaluation of multiarterial lesions. *Modern Rheumatology*. 2005;15(1):56-61.
- [506] Mizuki Y, Horita N, Horie Y, et al. The influence of HLA-B51 on clinical manifestations among Japanese patients with Behçet's disease: A nationwide survey. *Modern Rheumatology*. 2020;30(4):708-714.
- [507] Moudatir M. HLA et maladie de Behçet au Maroc. *La Revue de Médecine Interne*. 2008;29S:S337-S411.
- [508] A. Gül, Aslantas AB, Tekinay T, Koniçe M, Özçelik T. Procoagulant mutation and venous thrombosis in BD. *Rheumatology*. 1999;38(12):1298-1299.
- [509] Ataganduz P, Ergun T, Direskeneli H. MEFV mutations and vascular involvement in BD. *Clin Exp Rheumatol*. 2003;21(Suppl. 30):S35-S37.
- [510] Kiraz S, Ertenli I, Ötürk AM, Haznedaroglu IC, Celik I, Calgüneri M. Pathological haemostasis and prothrombotic state in Behçet's disease. *Thrombosis Research*. 2002;105:125-133.

- [511] Tuna S, Alan S, Türkoğlu EB. Effects of smoking and HLA-B51 on clinical manifestations in Behçet's disease: Retrospective analysis of 209 patients in a Turkish population. *Archives of Rheumatology*. 2015;30(4):319-325.
- [512] Malek Mahdavi A, Khabbazi A, Yaaghoobian B, et al. Cigarette smoking and risk of Behçet's disease: a propensity score matching analysis. *Modern Rheumatology*. 2019;29(4):633-639.
- [513] Mumcu G, Ergun T, Inanc N, et al. Oral health is impaired in Behçet's disease and is associated with disease severity. *Rheumatology*. 2004;43(8):1028-1033.
- [514] Bozkurt M, Torin G, Aksakal B, Ataoglu O. Behçet's Disease and Surgical Intervention. *International Journal of Dermatology*. 1992;31(8):571-575.
- [515] ben Ghorbel I, Ibn Elhadj Z, Miled M, Houman MH. Faux anévrysmes iatrogènes au cours e la maladie de Behçet : À propos de deux cas. *Journal des Maladies Vasculaires (Paris)*. 2006;31(2):88-92.
- [516] Huong DLT, Wechsler B, Papo T, et al. Arterial lesions in Behçet's disease. A study in 25 patients. *Journal of Rheumatology*. 1995;22(11):2103-2113.
- [517] Sraieb T, ben Romdhane N, Longo S, Manaa J, Louzir B, Othmani S. Anévrysmes artériels et maladie de Behçet : à propos de trois cas. *Revue de Médecine Interne*. 1999;20:517-521.
- [518] Bouomrani S, Baïli H, Béji M. Une cause rare de grosse jambe aigüe. *Research fr*. 2015;2:p-1409.
- [519] El-Ghobashy N, El-Garf K, Abdo M. Arterial aneurysms in Behçet's disease patients: Frequency, clinical characteristics and long-term outcome. *Egyptian Rheumatologist*. 2019;41(4):309-312.
- [520] Bartlett ST, Mccarthy Iii WJ, Palmer AS, Flinn WR, Bergan JJ, Yao JST. Multiple Aneurysms in Behçet's Disease. *Arch Surg*. 1988;123(8):1004-1009.
- [521] Aldeeran K, Nasef S, Alotaibi B, Ismail UHM. Multiple Thrombi in a Man With Behçet Disease. *Journal of Clinical Rheumatology*. 2015;21(1):46-49.
- [522] ben Salem T, Habib Houman M. Deep Venous Thrombosis in Behçet's Disease: A Retrospective Study of 430 Tunisian Patients. *Rheumatology (Sunnyvale)*. 2016;6(1).
- [523] Khalid U, Saleem T. Hughes-Stovin syndrome. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2011;6(15).
- [524] Sekkach Y, Elomri N, Mounach J, et al. Angio-Behçet : analyse rétrospective de 30 cas dans une cohorte de 92 patients. *La Revue de Médecine Interne*. 2010;31:S458.
- [525] Samangoei S, Zamani J, Bagheri M-H, Moosavi H, Amirpoor A. Vascular Complications of Behçet's Disease. *Archives of Iranian Medicine*. 2002;5(2):84-87.
- [526] Jaziri F, ben Salem T, Messaoudia M, et al. La thrombose cave au cours de la maladie de Behçet : à propos de 28 cas. *La Revue de Médecine Interne*. 2010;31:S458.
- [527] Yoo WH, Moon JS, Kim SI, et al. A case of Behçet's disease with superior and inferior vena caval occlusion. *The Korean journal of internal medicine*. 1998;13(2):136-139.
- [528] Seyahi E, Caglar E, Ugurlu S, et al. An outcome survey of 43 patients with Budd-Chiari syndrome due to Behçet's syndrome followed up at a single, dedicated center. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2015;44(5):602-609.
- [529] Mousa A, Hanbal I, Sharabi A, Zakaria OM, Odeh AM. Surgical Repair of Behçet's Aortic Aneurysms in the Era of Endovascular Surgery. *Scholarly Journal of Surgery*. 2016;1(1).

- [530] Jayachandran NV, Rajasekhar L, Chandrasekhara PKS, Kanchinadham S, Narsimulu G. Multiple peripheral arterial and aortic aneurysms in Behçet's syndrome: a case report. *Clinical rheumatology*. 2008;27(2):265-267.
- [531] Seyahi E. Phenotypes in Behçet's syndrome. *Internal and Emergency Medicine*. 2019;14(5):677-689.
- [532] Canpolat Ö, Yurtsever S. The quality of life in patients with Behçet's disease. *Asian Nursing Research*. 2011;5(4):229-235.
- [533] Ugurlucan M, Sayin OA, Surmen B, et al. Complication of Behçet's Disease: Spontaneous Aortic Pseudoaneurysm. *J Card Surg*. 2006;21:587-589.
- [534] Aldeeran K, Nasef S, Alotaibi B, Ismail UHM. Multiple Thrombi in a Man With Behçet Disease. *Journal of Clinical Rheumatology*. 2015;21(1):46-49.
- [535] Tunc R, Keyma E, Melikoglu M, Fresko I, Yazici H. Target Organ Associations in Turkish Patients with Behçet's Disease- A Cross Sectional Study by Exploratory Factor Analysis. *The Journal of Rheumatology*. 2002;29(11):2393-2397.
- [536] Karaca M, Hatemi G, Sut N, Yazici H. The papulopustular lesion/arthritis cluster of Behçet's syndrome also clusters in families. *Rheumatology (United Kingdom)*. 2012;51(6):1053-1060.
- [537] Yazici H, Seyahi E. Behçet syndrome: The vascular cluster. *Turkish Journal of Medical Sciences*. 2016;46(5):1277-1280.
- [538] Ali O, Nicholl P, Carruthers D, Geoghegan J, Tiwari A. Multiple Aneurysms and a Transplanted Kidney in Behçet Disease. *Vascular and Endovascular Surgery*. 2017;51(2):108-110.
- [539] Wang M, Sun W, Chen Z, et al. Multiple aneurysms and gastrointestinal involvement in Behçet's disease: A case report. *Medicine (United States)*. 2017;96(49).
- [540] Tak BT, Çelebi ÖÖ, Küçükşahin O, Tak S, Akdi A, Aydoğdu S. A rare cause of multiple pseudoaneurysms of radial artery after coronary angiography: Behçet's disease. *Turk Kardiyoloji Dernegi Arsivi*. 2019;47(5):410-412.
- [541] Nalçacı M, Pekçelen Y. Antithrombin III, Protein C and Protein S Plasma Levels in Patients with Behçet's Disease. *The Journal of International Medical Research*. 1998;26:206-208.
- [542] Mader R, Ziv M, Adawi M, Mader R, Lavi I. Thrombophilic factors and their relation to thromboembolic and other clinical manifestations in Behçet's disease. *Journal of Rheumatology*. 1999;26(11):2404-2408.
- [543] Chafa O, Fischer AM, Meriane F, et al. Behçet syndrome associated with protein S deficiency. *Thrombosis and Haemostasis*. 1992;67(1):1-3.
- [544] Shehto NM, Ghosh K, Kader BA, al Assad HS. Extensive venous thrombosis in a case of Behçet's disease associated with heterozygous protein C deficiency [3]. *Thrombosis and Haemostasis*. 1992;67(2):283.
- [545] Wu J, Jiang Q, Bai J, Jin J, Qu L. Two-Stage Hybrid Approach for Treatment of Abdominal Aortic Pseudoaneurysm Combined with Superior Mesenteric Artery Occlusion Secondary to Vasculo-Behçet's Disease. *Annals of Vascular Surgery*. 2019;61:1.e1-1.e7.
- [546] Zidi A, ben Miled Mrad K, Hantous S, Nouira K, Mestiri I, Mrad S. Angio-Behçet à localisation thoracique. *J Radiol*. 2006;87(1):285-289.

- [547] de Jesus H, Rosa M, Querioz M-V. Vascular Involvement of Behçet's Disease : An analysis of Twelve Cases. *Clinical Rheumatology*. 1997;16(2):220-221.
- [548] Blumberg S, Kantrowitz FG. The pseudothrombophlebitis syndrome: A reappraisal. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 1981;10(4):278-281.
- [549] Ozgocmen S, Kocakoc E, Kiris A, Ardicoglu O. Pseudothrombophlebitis in a Patient with Behçet's Syndrome: Doppler Ultrasound and Magnetic Resonance Imaging Findings. *Clin Rheumatol*. 2002;21(1):60-62.
- [550] Mulhern LM, Pollock BH. Pseudothrombophlebitis and Behçet's Syndrome. *Arthritis and Rheumatism*. 1982;25(4):477-479.
- [551] Hamza M, Hamza R, Maalej A, Elleuch M, Moalla M, ben Ayed H. Pseudothrombophlebitis caused by rupture of apopliteal cyst in Behçet's disease. Apropos of 2cases. *Ann Radiol (Paris)*. 1985;28(1):53-55.
- [552] Lazarus ML, Ray CE, Maniquis CG. MRI findings of concurrent acute DVT and dissecting popliteal cyst. *Magnetic Resonance Imaging*. 1994;12(1):155-158.
- [553] Langsfeld M, Matteson B, Johnson W, Wascher D, Goodnough J, Weinstein E. Baker's cysts mimicking the symptoms of deep vein thrombosis : Diagnosis with venous duplex scanning. *Journal of Vascular Surgery*. 1997;25:658-662.
- [554] Kchir M, ben Romdhane, M'rad S, Zouari R, Hila A. Localized myositis in Behçet disease. *Ann Med Interne (Paris)*. 1995;146(1):46-48.
- [555] Wang M, Sun W, Chen Z, et al. Multiple aneurysms and gastrointestinal involvement in Behcet's disease: A case report. *Medicine (United States)*. 2017;96(49).
- [556] ben Jmaà H, Karray R, Jmal H, et al. Surgical and endoluminal management of the inflammatory aortitis: A Tunisian center experience. *Journal de Medecine Vasculaire*. 2017;42(4):213-220.
- [557] Nitecki SS, Ofer A, Karram T, Engel A, Hoffman A. Abdominal Aortic Aneurysm in Behçet's Disease Treated by Endoluminal Stent-graft. *EJVES Extra*. 2001;2(5):78-81.
- [558] Liu Q, Ye W, Liu C, Li Y, Zeng R, Ni L. Outcomes of vascular intervention and use of perioperative medications for nonpulmonary aneurysms in Behçet disease. *Surgery (United States)*. 2016;159(5):1422-1429.
- [559] Comarmond C, Wechsler B, Cacoub P, Saadoun D. Traitement de la maladie de Behçet. *Revue de Medecine Interne*. 2014;35(2):126-138.
- [560] Koksoy C, Gyedu A, Alacayir I, Bengisun U, Uncu H, Anadol E. Surgical treatment of peripheral aneurysms in patients with behcet's disease. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2011;42(4):525-530.
- [561] Genadiev GG, Mortola L, Arzedi R, Deiana G, Spanu F, Camparini S. Surgical Treatment of Angio-Behçet. In: *Behcet's Disease*. InTech; 2017.
- [562] Kim WH, Choi D, Kim J-S, Ko Y-G, Jang Y, Shim WH. Effectiveness and Safety of Endovascular Aneurysm Treatment in Patients With Vasculo-Behçet Disease. *Journal of Endovascular Therapy*. 2009;16:631-636.
- [563] Goz M, Cakir O, Eren MN. Huge popliteal arterial aneurysms in Behçet's syndrome: Is ligation an alternative treatment ? *Vascular*. 2007;15(1):46-48.

- [564] Tüzün H, Sayin A, Karaozbek Y, Erdag A, Coskun H, Vural F. Peripheral aneurysms in Behçet's disease. *Cardiovascular Surgery*. 1993;1(3):220-224.
- [565] Vasseur M-A, Haulon S, Beregi JP, le Tourneau T, Prat A, Warembourgh H. Endovascular treatment of abdominal aneurysmal aortitis in Behçet's disease. *Journal of Vascular Surgery*. 1998;27:974-§.
- [566] Kim SW, Lee DY, Kim MD, et al. Outcomes of endovascular treatment for aortic pseudoaneurysm in Behçet's disease. *Journal of Vascular Surgery*. 2014;59(3):608-614.
- [567] Hechelhammer L, Wildermuth S, Lachat ML, Pfammatter T. Endovascular repair of inflammatory abdominal aneurysm: A retrospective analysis of CT follow-up. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. 2005;16(5):737-741.
- [568] Deleersnijder R, Daenens K, Fourneau I, Maleux G, Nevelsteen A. Endovascular repair of inflammatory abdominal aortic aneurysms with special reference to concomitant ureteric obstruction. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2002;24(2):146-149.
- [569] Jae Hyung Park, Jin Wook Chung, Joon Hee Joh, et al. Aortic and arterial aneurysms in Behçet disease: Management with stent-grafts - Initial experience. *Radiology*. 2001;220(3):745-750.
- [570] Kwon Koo B, Shim W-H, Yoon Y, et al. Endovascular Therapy Combined with Immunosuppressive Treatment for Pseudoaneurysms in Patients with Behçet's Disease. *J Endovasc Ther*. 2003;10:75-80.
- [571] Nakai M, Shimizu S, Kato G, Mitsui H, Sano S. Successful Open Surgery for Recurrent Pseudoaneurysm after Endovascular Aneurysm Repair in a Patient with Behçet's Disease. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2010;40(2):287.
- [572] ben Tekaya A, ben Hammamia M, Tekaya R, ben Mrad M, Denguir R, Abdelmoula L. Traitement endovasculaire des anévrismes inflammatoires de l'aorte abdominale (à propos de 2 cas). *La Tunisie Médicale*. 2017;95(12):229-233.
- [573] Berrady R, Khammar Z, Lahlou M, Boukhrissa A, Bono W. Angio-Behçet thoracique - régression totale sous traitement immunosuppresseur (à propos d'un cas). *Pan African Medical Journal*. 2014;18:Art-116.
- [574] Nishiyama T, Kondo Y, Okamoto S, et al. Aortic arch aneurysm in Behçet's disease successfully treated with infliximab. *Internal Medicine*. 2020;59(8):1087-1091.



Serment d'Hippocrate

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

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

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

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

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

Les médecins seront mes frères.

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

Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.

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

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration de Genève, 1948

قسم أبقراط



بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

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

بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.

وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.

وأن أمارس مهنتي بواجب من ضميري وشرعية في جاعلا صحة مريضى هدي في الأول.

وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.

وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.

وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.

وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني

أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.

وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.

وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.

بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بالله.

والله على ما أقول شهيد .

إعلان جنيف، 1948



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



جامعة محمد الخامس بالرباط
Université Mohammed V de Rabat

أطروحة رقم: 106

سنة : 2021

تمدد مزدوج للأوعية الدموية في مرض بهجت بصدد حالة ومراجعة الدراسات الببليوغرافية

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2021

من طرف

السيدة هدى بناني

المزودة في 28 أبريل 1994 بالقنيطرة

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية : مرض بهجت؛ أنجيو بهجت؛ تمدد الأوعية الدموية المتعدد؛
آفات وعائية مشتركة

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس ومشرف

السيد ابراهيم لكحل

أستاذ في جراحة الشرايين

عضو

السيد سمير الخلوفي

أستاذ في جراحة الشرايين

عضو

السيد حسن توفيق اشطاطا

أستاذ في جراحة الشرايين