

PLAN

| | |
|--|----|
| INTRODUCTION GENERALE | 8 |
| PARTIE THEORIQUE..... | 10 |
| I. Définition de la MB | 11 |
| II. Historique | 11 |
| III. Epidémiologie..... | 14 |
| III.1. Age et sexe | 14 |
| III.2. Répartition géographique | 15 |
| III.3. Fréquence..... | 17 |
| IV. Etiopathogénie | 18 |
| IV.1. Prédisposition génétique | 18 |
| IV.1.1. Gènes du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) | 19 |
| IV.1.2. Gènes en dehors du CMH | 20 |
| IV.2. Facteurs environnementaux et infectieux | 21 |
| IV.2.1. Bactéries | 21 |
| IV.2.2. Virus | 21 |
| IV.3. Anomalies de la réponse inflammatoire | 22 |
| IV.3.1. Protéines du choc thermique..... | 22 |
| IV.3.2. Rôle du monoxyde d'azote (NO) | 22 |
| IV.4. Anomalies immunitaires | 22 |
| IV.4.1. Anomalies des cellules impliquées dans l'immunité innée | 22 |
| IV.4.2. Rôle des cytokines dans la MB | 23 |
| IV.4.3. Auto-anticorps..... | 24 |
| IV.5. Théorie hormonale | 24 |
| V. Diagnostic positif de la MB | 25 |
| V.1. Manifestations cliniques | 25 |
| V.1.1. Signes généraux..... | 25 |
| V.1.2. Manifestations cutané-muqueuses | 26 |
| V.1.3. Manifestations oculaires..... | 32 |
| V.1.4. Manifestations thoraciques | 39 |
| V.1.5. Manifestations vasculaires extra-thoraciques : Angiobehçet..... | 47 |
| V.1.6. Autres manifestations | 51 |
| V.2. Examens paracliniques | 57 |

| | |
|---|----|
| V.3. Critères diagnostic | 58 |
| VI. Diagnostics différentiels | 63 |
| VII. Evolution, pronostic et complications | 65 |
| VIII. Traitement | 66 |
| VIII.1. Objectifs..... | 66 |
| VIII.2. Moyens..... | 66 |
| VIII.2.1. Traitements de première intention..... | 67 |
| VIII.2.2. Traitements immunosuppresseurs traditionnels | 69 |
| VIII.2.3. Traitements immunomodulateurs | 70 |
| VIII.3. Indications..... | 72 |
| VIII.3.1. Aphtes buccaux et génitaux et autres manifestations cutanéomuqueuses..... | 74 |
| VIII.3.2. Manifestations oculaires | 75 |
| VIII.3.3. Manifestations cardiovasculaires | 76 |
| VIII.3.4. Manifestations articulaires..... | 78 |
| VIII.3.5. Manifestations neurologiques..... | 78 |
| VIII.3.6. Manifestations digestives | 80 |
| MATERIELS ET METHODES | 84 |
| I. Objectifs de l'étude | 85 |
| II. Matériels et méthodes | 85 |
| II.1 Type de l'étude..... | 85 |
| II.2. Population cible..... | 85 |
| II.2.1. Critères d'inclusion | 85 |
| II.2.2. Critères d'exclusion..... | 86 |
| II.3. Recueil des données | 86 |
| II.4. Analyse statistique | 87 |
| II.5. Aspect éthique | 87 |
| II.6. Déroulement de l'étude | 87 |
| RESULTATS | 89 |
| I. Données épidémiologiques..... | 90 |
| I.1. Age et sexe | 90 |
| I.2. Répartition géographique | 91 |
| I.3. Incidence et fréquence de l'atteinte | 91 |

| | |
|---|-----|
| II. Données cliniques | 91 |
| II.1. Mode d'installation..... | 91 |
| II.2. Signes généraux..... | 93 |
| II.3. Manifestations cliniques | 93 |
| III. Paraclinique..... | 99 |
| III.1. Biologie | 99 |
| III.2. Immunologie | 99 |
| III.3. Imagerie | 99 |
| IV. Manifestations thoraciques et vasculaires extra-thoraciques retenues dans notre série | 106 |
| IV.1. Anévrysmes de l'artère pulmonaire | 106 |
| IV.2. Thrombose de l'artère pulmonaire | 108 |
| IV.3. Thrombose de la VCS | 111 |
| IV.4. Thrombose de la VCI | 113 |
| IV.5. HTAP..... | 113 |
| IV.6. Hémorragie alvéolaire | 113 |
| IV.7. Pleurésie | 114 |
| IV.8. Atteinte cardiaque..... | 114 |
| IV.9. Manifestations vasculaires extra-thoraciques | 117 |
| V. Critères diagnostic | 118 |
| VI. Traitement | 119 |
| VI.1. Colchicine | 119 |
| VI.2. Traitement immunosuppresseur..... | 119 |
| VI.3. Traitement anticoagulant | 120 |
| VI.4. Autres | 121 |
| VII. Evolution | 121 |
| DISCUSSION..... | 128 |
| I. Données épidémiologiques..... | 129 |
| I.1. Age et sexe | 129 |
| I.2. Fréquence de l'atteinte thoracique | 130 |
| II. Données cliniques | 131 |
| II.1. Mode d'installation..... | 131 |

| | |
|---|-----|
| II.2. Signes généraux..... | 132 |
| II.3. Manifestations cliniques | 132 |
| III. Paraclinique..... | 136 |
| III.1. Biologie..... | 136 |
| III.2. Immunologie | 136 |
| III.3. Imagerie | 137 |
| IV. Manifestations thoraciques et vasculaires extra-thoraciques retenues dans notre série | 140 |
| IV.1. AAP..... | 140 |
| IV.2. Thrombose de l'artère pulmonaire | 140 |
| IV.3. Thrombose de la VCS | 141 |
| IV.4. Thrombose de la VCI..... | 141 |
| IV.5. HTAP..... | 142 |
| IV.6. Hémorragie alvéolaire | 142 |
| IV.7. Pleurésie | 142 |
| IV.8. Atteinte cardiaque..... | 143 |
| IV.9. Manifestations vasculaires extra-thoraciques | 144 |
| V. Critères diagnostic | 145 |
| VI. Traitement | 147 |
| VI.1. Colchicine | 147 |
| VI.2. Traitement immunosuppresseur..... | 147 |
| VI.3. Traitement anticoagulant | 148 |
| VI.4. Autres | 149 |
| VII. Evolution | 150 |
| CONCLUSION..... | 152 |
| ANNEXES | 154 |
| RESUME..... | 168 |
| BIBLIOGRAPHIE | 173 |

LISTE DES ABREVIATIONS

| | |
|--------------|---|
| AAP | : anévrisme de l'artère pulmonaire |
| AINS | : anti-inflammatoires non stéroïdiens |
| AP | : artère pulmonaire |
| CHU | : centre hospitalier universitaire |
| CMH | : complexe majeur d'histocompatibilité |
| CRP | : C-reactive protein |
| CVC | : circulation veineuse collatérale |
| ETT | : échographie trans-thoracique |
| EULAR | : European League Against Rheumatism |
| GWAS | : Genom Wide Association Study |
| HSP | : Heat Shock Proteins |
| HSV | : Herpes Simplex Virus |
| ICBD | : international criteria for Behçet's disease |
| IC | : intervalle de confiance |
| IL | : inhibiteur de l'interleukine |
| INR | : international normalized ratio |
| IRM | : imagerie par résonance magnétique |
| ISG | : international study group |
| MB | : maladie de Behçet |
| MI | : médecine interne |

| | |
|------|---|
| NFS | : numération formule sanguine |
| NK | : Natural Killer |
| NO | : monoxyde d'azote |
| OD | : oreillette droite |
| OMI | : œdème des membres inférieurs |
| PNN | : polynucléaire neutrophile |
| PO | : pneumonie organisée |
| RHJ | : reflux hépato–jugulaire |
| TCA | : temps de céphaline activée |
| TDM | : tomodensitométrie |
| TNF | : tumor necrosis factor |
| TP | : taux de prothrombine |
| TSVJ | : turgescence spontanée des veines jugulaires |
| TVBC | : tronc veineux brachio–céphalique |
| TVP | : thrombose veineuse profonde |
| VCI | : veine cave inférieure |
| VCS | : veine cave supérieure |
| VD | : ventricule droit |
| VS | : vitesse de sédimentation |

INTRODUCTION GENERALE

La maladie de Behçet (MB) est une vascularite multi-systémique d'étiologie inconnue, caractérisée surtout par des manifestations cutané-muqueuses et oculaires, moins fréquemment vasculaires et neurologiques centrales [1,2]. L'atteinte thoracique est dominée par l'atteinte veineuse et l'atteinte artérielle [1], et comprend surtout les anévrysmes pulmonaires, les infarctus pulmonaires, les hémorragies alvéolaires, et les thromboses de la veine cave supérieure (VCS) [3,4]. Quoique rares, l'atteinte thoracique ainsi que l'atteinte neurologique sont responsables d'une dégradation du pronostic [3,5].

Il n'existe aucun marqueur biologique pathognomonique et le diagnostic de la MB repose sur des critères cliniques variés, tels que ceux proposés par le groupe international d'étude de la MB (critères de l'International Study Group (ISG)) ou ceux de the International Criteria for Behçet's Disease (ICBD) [6-8].

Le diagnostic différentiel est délicat et se discute en fonction de la présentation clinique initiale.

La prise en charge de la MB dépend de sa sévérité, des facteurs pronostiques et des organes atteints.

Bien que le traitement de la MB reste à ce jour très empirique, il a été bien démontré qu'un traitement précoce et efficace des poussées aiguës inflammatoires et la prévention des rechutes améliore nettement le devenir de la maladie [8].

L'atteinte thoracique au cours de la MB, constitue une manifestation importante aux plans clinique, pronostique et thérapeutique. Cette manifestation a été très peu étudiée.

Dans ce cadre, nous proposons une étude rétrospective portée sur 12 cas colligés aux services de pneumologie et de médecine interne du centre hospitalier universitaire (CHU) Hassan II de Fès, durant une période de 7 ans (2010–2016) ; nous allons souligner la fréquence de cette atteinte, déterminer ses aspects cliniques, les modalités de prise en charge et les facteurs pronostiques, et enfin étudier le profil évolutif tout en confrontant nos données avec celles de la littérature.

Notre objectif est de contribuer à la connaissance de cette atteinte dont le diagnostic précoce permet la mise en route d'un traitement adapté et l'amélioration du pronostic.

PARTIE THEORIQUE

I. Définition de la MB

La MB est une maladie systémique inflammatoire chronique d'étiologie inconnue. Elle est caractérisée cliniquement par la survenue d'aphtes buccaux et génitaux, de manifestations cutanées (pseudofolliculite, érythème noueux, hypersensibilité aux points de piqûres) et une atteinte oculaire à type d'uvéite antérieure ou postérieure et de vascularite rétinienne. D'autres manifestations, vasculaires (thrombophlébites, thromboses et/ou anévrysmes artériels), neurologiques centrales, intestinales (ulcérations coliques) et articulaires peuvent s'y associer [9].

Le substratum anatomique, commun à la plupart des lésions, est une vascularite. Elle peut donc toucher les vaisseaux de tous calibres, artères ou veines, avec une prédominance de l'atteinte veineuse.

II. Historique

La première description de ce que nous appelons à l'heure actuelle la MB a probablement été faite par Hippocrate il y a 2500 ans, qui, dans son œuvre «Epidemion» (troisième livre), décrit une maladie endémique en Asie mineure, caractérisée par des ulcérations aphteuses, des défluxions des parties génitales et une atteinte ophtalmique aqueuse de caractère chronique faisant perdre la vue à de nombreuses personnes [10].

Il n'y eu plus ensuite de description de cette maladie dans la littérature médicale jusqu'au XXe siècle où Hulusi Behçet, dermatologue turc, qui donna son nom à cette affection, décrivit en 1937 la classique triade comportant hypopion, aphtose buccale et génitale. Certains appellent cette affection maladie

d'Adamantiades–Behçet en référence au médecin grec Adamantiades qui décrit cette affection six ans plus tôt [11,12].

Jensen : 1940 : utilise pour la première fois le terme de syndrome de Behçet chez une patiente présentant une aphtose bipolaire avec des lésions cutanées et des ulcérations hémorragiques coliques. Il est le premier à ajouter le test de Pathergy comme critère diagnostique [13].

Tournaire : 1941 et 1955 : a étudié la notion d'aphtose uni ou bipolaire, avec une hypothèse virale [10].

1966 à Rome : a eu lieu le 1er symposium qui étudie l'aspect clinique et anatomopathologique des manifestations cutané–muqueuses, oculaires et neurologiques [12].

1977 à Istanbul : a eu lieu le 2ème symposium qui étudie les manifestations articulaires et les antigènes d'histocompatibilité type I.

1985 à Tokyo : l'étude portait sur l'apport de l'immunité cellulaire et humorale en matière d'étiopathogénie de la maladie.

1986 à Londres : la recherche s'est focalisée sur le rôle étiopathogénique des antigènes HLA type II et de quelques virus [14,15].

1988 à Istanbul : une mise au point a été faite sur les manifestations veineuses et artérielles de la maladie [15,16].

1990 à Paris : élaboration des critères diagnostiques de l' «International Study Group for Behçet's disease» [15,17].

1993: a eu lieu la 6^{ème} conférence internationale pour étudier les aspects pédiatriques de la MB. Au cours de cette conférence, les critères de Davatchi et al ainsi que les nouveautés thérapeutiques dont l'interféron ont été avancés [15,18].

1997: 7^{ème} congrès international de la maladie, où les recherches étaient focalisées sur l'atteinte articulaire et spécifiquement la MB et les spondylarthropathies.

1998: a eu lieu le 8^{ème} congrès international de la maladie où Silman a soulevé l'intérêt des critères diagnostiques pour les études et essais cliniques. Les recherches ont surtout porté sur l'immunopathogénie de la maladie.

Mai 2000 à Séoul: 9^{ème} conférence internationale de la MB. Zouboulis a mis l'accent sur l'étiopathogénie et le rôle des chémokines surtout l'IL8 [15,19,20].

2006 à Lisbonne : élaboration de "the International Criteria for Behçet's Disease" [15].

Les recommandations de l'EULAR (European League Against Rheumatism) ont été présentées lors de la 13^{ème} conférence internationale sur la MB qui a eu lieu en Mai 2008 en Autriche [17].

III. Epidémiologie

III.1. Age et sexe

La MB peut survenir à tout âge, mais atteint habituellement les jeunes adultes entre 20 et 40 ans, la moyenne d'âge de début de la maladie se situe vers la troisième décennie [12-16].

Les quelques études qui ont produit des taux d'incidence spécifiques par groupes d'âge montrent des incidences relativement stables pour les âges entre 15 et 49 ans [26] ou 15 et 54 ans [27]. Au-delà de cette tranche d'âge, la survenue d'une MB semble exceptionnelle, voire nulle [28].

Le sex-ratio dans la MB est difficile à étudier et reste un sujet de controverse. Les hommes et les femmes étant prédisposés à des manifestations différentes de la MB [19-21], la proportion d'hommes et de femmes diffère dans les séries selon les spécialités qui les publient.

Les données d'études de population montrent une répartition hommes-femmes assez équilibrée et les rares études ayant estimé l'incidence de la MB spécifique en fonction du sexe ne suggèrent pas d'inégalité claire dans l'incidence de la MB chez l'homme ou la femme [17,18,22].

Aujourd'hui, il faut considérer que les facteurs liés à des différences de comportement entre hommes et femmes, aux facteurs hormonaux ou aux chromosomes sexuels ne jouent pas un rôle important dans le développement d'une MB. En revanche, il y a des arguments pour penser que les MB masculines sont volontiers plus sévères [23,24].

III.2. Répartition géographique

Son appellation de « maladie de la route de la soie » (fig 1) est liée à une forte présence de la MB dans ces territoires, et a fait naître l'hypothèse que l'agent étiologique de la MB a été véhiculé par cette ancienne route de marchands. La MB est fréquente dans certains pays d'Asie notamment au Japon, du Moyen Orient surtout en Turquie, et du Bassin Méditerranéen.

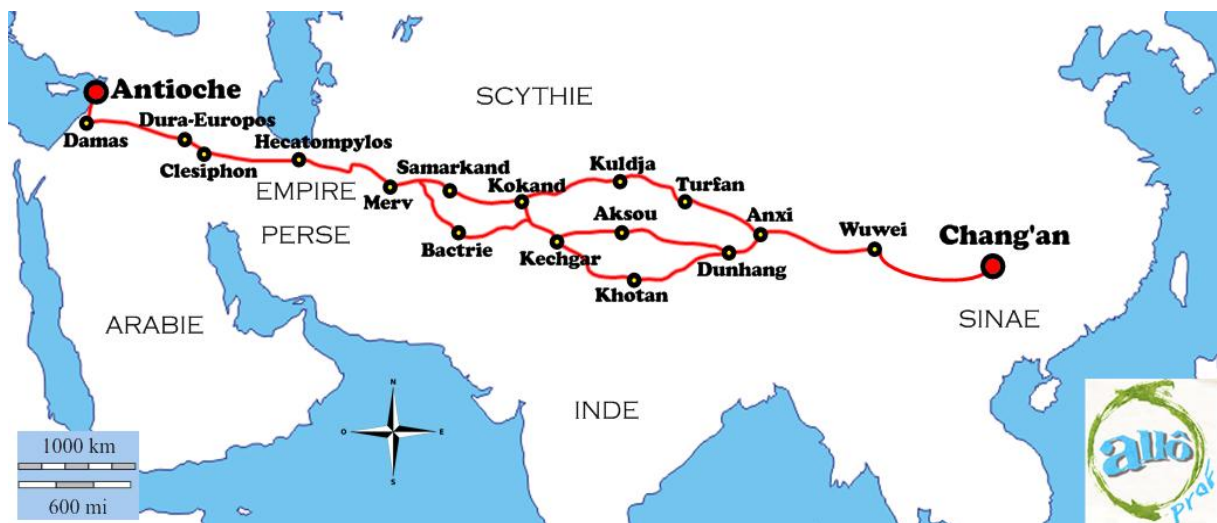


Figure 1: Carte géographique représentant l'ancienne route de la soie [34]

Schématiquement, on peut identifier 4 principales zones de fréquence de la MB (Fig 2). En Turquie, la prévalence de la MB a été estimée à 19,6 à 420/100 000 habitants [25–27] avec notamment 2 estimations de respectivement 370 et 420/100 000 qui suggèrent que la fréquence de la MB en Turquie est très largement supérieure à celle observée dans d'autres pays. Pour les autres pays d'Asie, les estimations suggèrent une prévalence entre 2,1 et 19,5 [28].

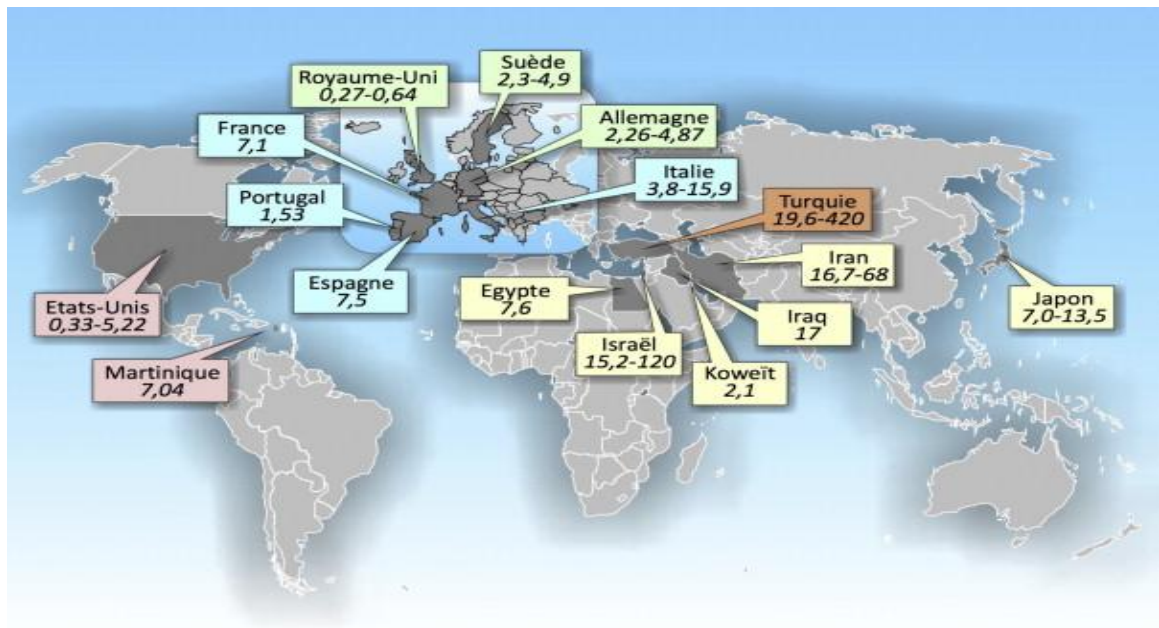


Figure 2: répartition mondiale de la prévalence de la MB (les chiffres représentent des taux de prévalence pour 100 000 habitants) [28]

Le facteur géographique semble jouer un rôle important faisant intervenir non pas des éléments raciaux mais plutôt environnementaux.

Ainsi au Japon, la MB est nettement plus fréquente dans le Nord du pays que dans le Sud. Par ailleurs les Japonais aux Etats Unis ne font pas de Behçet.

Au Maroc : Les différentes séries étudiées tendent à montrer l'origine côtière des malades : retrouvée dans 60 à 64% des cas. Au CHU Ibn Sina, sur les 71 malades dont l'origine géographique a été précisée, 12 cas (soit 59%) viennent des zones côtières.

III.3. Fréquence

La fréquence est difficile à préciser, la MB varie incontestablement selon les différentes régions du globe.

Ainsi sa prévalence est nulle aux îles Hawaiï.

Au Japon sa fréquence varie de 5/100 000 au Sud à 10/100 000 au Nord. Son incidence qui atteint un pic vers 1970, semble diminuer depuis 1980.

En Turquie : sa fréquence est considérable, avec des taux de 8/10 000 à Istanbul, et de 40/10 000 dans une région rurale du Nord [38].

En Tunisie, la prévalence par rapport à la population générale est de l'ordre de 10/10 000 [39].

Au Maroc : l'affection est également fréquente, d'après les quelques chiffres émanant de différents services :

- Dermatologie Ibn Sina : 90 cas de 1977 à 1993 [40]
- BENAMOUR (Casablanca) : 316 cas de 1981 à 1989 [38]
- BENHAYOUN (Neuro Behçet) : 20 cas 1992 [41]
- SAIDOU (Médecine E), Ibn Sina : 25 cas [42]
- ADNAOUI (Médecine A) : 315 cas [43]
- EL KHAMLI (Neurochirurgie : Hypertension intra crânienne Bénigne et Behçet): 17 cas [44].

IV. Etiopathogénie

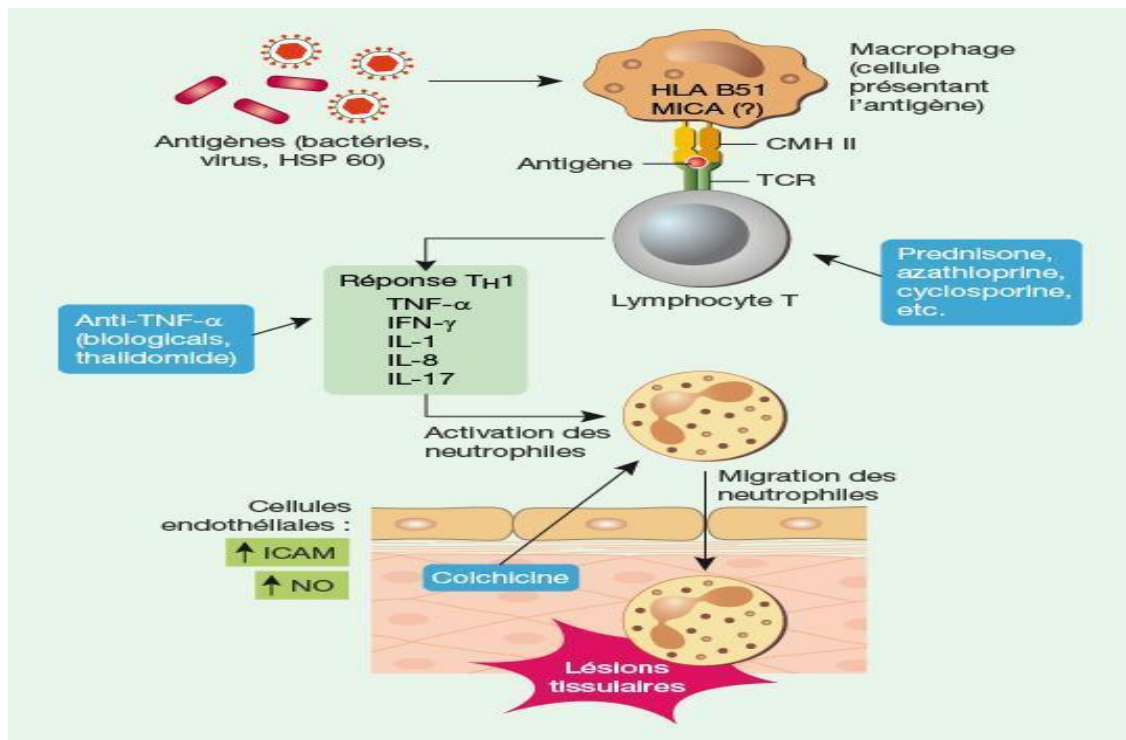


Figure 3: Modèle hypothétique de la pathogénèse de la MB [45]

Sous l'influence d'antigènes viraux et bactériens, et dans le cadre d'une prédisposition génétique, il y a une stimulation Th1 qui aboutit à une activation des neutrophiles et des cellules endothéliales, aboutissant à des lésions tissulaires. Les différentes classes de médicaments utilisés dans la MB ainsi que leurs cibles thérapeutiques sont indiqués par les cadres bleus. TCR: T cell receptor; HSP: heat shock protein 60; MHC II: molécule du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II; TNF-: tumor necrosis factor ; IFN-: interféron; IL: interleukine; ICAM-1: intercellular adhesion molecule-1; NO: oxyde nitrique

IV.1. Prédisposition génétique

La MB apparaît souvent comme une maladie sporadique. Cependant, l'existence de cas familiaux (1/10 des cas), la prévalence élevée de la MB chez les jumeaux et leur parents (surtout pour les cas pédiatriques) [6,35], la distribution géographique particulière de la maladie le long de l'ancienne route du commerce de la soie et la variation de la nature et de la fréquence des manifestations cliniques de la maladie en fonction du groupe ethnique [6,36] suggèrent que des facteurs génétiques ont un rôle important dans l'étiopathogénie de la maladie.

IV.1.1. Gènes du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH)

IV.1.1.1. HLA-B51

La forte association entre la MB et cet allèle du CMH de classe 1 a été décrite pour la première fois par Ohno et al. En 1982 [48]. Elle a été confirmée depuis dans de nombreuses autres populations d'origine géographiques et ethniques différentes. Une méta-analyse récente, colligeant 78 études incluant 4800 patients atteints de MB et 16 289 témoins, a évalué le risque relatif chez les porteurs de HLA-B51 à développer la maladie à 5,78 % [6,49].

L'association du HLA-B51 aux manifestations cliniques de la MB a été largement analysée. Une récente analyse a montré que la fréquence des aphtes génitaux, atteintes cutanées et oculaires et du sexe masculin était significativement plus élevée chez les patients porteurs du HLA-B51/B5 [6,50]. Par contre, dans une récente étude tunisienne, on retrouve que la sévérité de la MB, les atteintes vasculaires et neurologiques étaient inversement associées à la présence du HLA-B51 [6,51].

La distribution de l'HLA-B51 retrace la ligne de l'ancienne route de soie, ce qui suggère que les marchands qui empruntaient cette voie seraient porteurs de cet allèle [52] (fig 4).

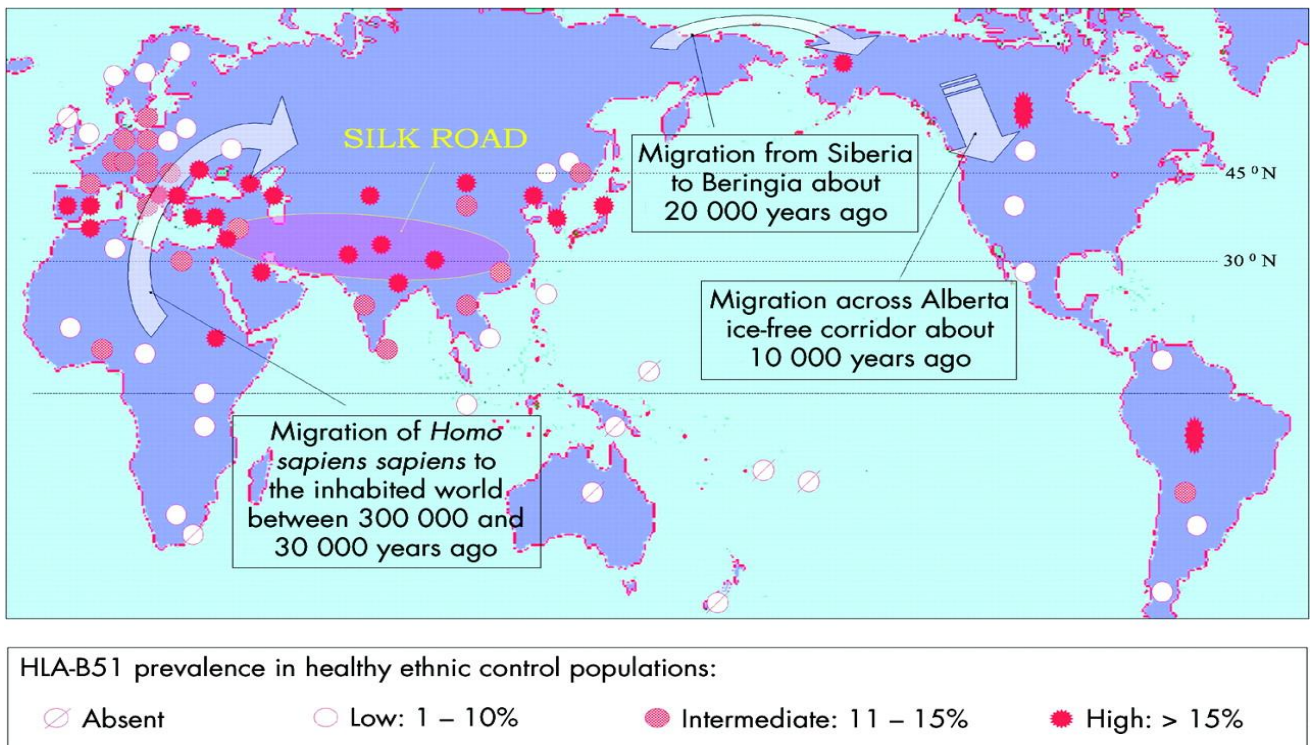


Figure 4: Distribution globale du portage de l’antigène HLA-B51 en fonction des mouvements démographiques [19]

IV.1.1.2. Autres gènes du CMH

La proximité des gènes MIC (MCH class 1 related gene) avec le locus B a fait évoquer la possibilité de l’association des MIC avec la MB.

La cartographie de la région CMH de classe 1 dans différents groupes ethniques a bien démontré que le HLA-B51 a la plus forte association avec la MB. L’exception concernerait le HLA-A26 qui serait associé à la MB, indépendamment du HLA-B51 [6,53]. Une étude coréenne portant sur 223 patients et 1 398 témoins sains a montré que le HLA-A26 était associé aux lésions cutanées, polyarthrites, uvéites, atteintes vasculaires et à un test pathergique positif [6,54].

IV.1.2. Gènes en dehors du CMH

Remmers et al. Ont démontré qu’un polymorphisme particulier du gène de l’IL-10 situé sur le chromosome 1 était associé à une diminution de la production de

l'IL-10 dans la MB. Ceci pourrait jouer un rôle dans la dysrégulation de la réponse immunitaire au cours de la maladie [6,55].

L'IL-23 est une cytokine pro-inflammatoire qui stimule la production des IL-1, IL-6, IL-17 et TNF α . Ces cytokines constituent des acteurs dans l'étiopathogénie de la MB. Deux grandes GWAS (genome-wide association study) ont révélé une association entre le polymorphisme du récepteur de l'IL-23 et la MB [6,55,56].

IV.2. Facteurs environnementaux et infectieux

Plusieurs agents infectieux ont été impliqués dans la pathogénie de la MB, essentiellement les streptocoques et les virus herpès.

IV.2.1. Bactéries

Le Streptocoque, en particulier sanguis, a été le plus incriminé [6,57]. Plusieurs études l'ont fortement impliqué dans le déclenchement, l'entretien et les poussées de la MB. Cette hypothèse est basée sur plusieurs constatations. L'induction d'aphtes buccaux par des angines ou par les soins dentaires a été notée depuis longtemps [6,58]. Le taux d'infection à Streptococcus sanguis et de ses anticorps était significativement plus élevé chez les patients atteints de MB que chez des témoins sains [6,59].

IV.2.2. Virus

Bien que le rôle d'un éventuel virus dans la pathogénie de la MB reste hypothétique, il est important de préciser que les infections virales, en particulier celle par le virus herpès simplex (HSV) a été évoquée comme un possible facteur étiologique [6,57]. Les taux d'infection à HSV et des anticorps anti-HSV sériques étaient significativement plus élevés chez les patients avec MB que chez les contrôles.

IV.3. Anomalies de la réponse inflammatoire

IV.3.1. Protéines du choc thermique

Les HSP (heat shock proteins) sont une classe de protéines d'une importance majeure. Leur rôle, est la prévention de la dégradation et la dénaturation des protéines intracellulaires, protégeant ainsi les cellules «stressées» d'une mort prématurée. Certaines études suggèrent fortement que les HSP peuvent être de potentiels antigènes initiateurs de la MB.

Les patients atteints d'une MB avec atteinte neurologique ont des taux élevés d'anticorps anti-HSP60/65, aussi bien dans leur sérum que dans le liquide céphalorachidien [60]. Une augmentation significative de l'expression de HSP60/65 a été aussi notée dans les lésions cutanéomuqueuses actives des patients atteints d'une MB par rapport aux contrôles [61].

IV.3.2. Rôle du monoxyde d'azote (NO)

Le NO est un gaz, jouant le rôle de médiateur, synthétisé à partir de L-arginine par une classe d'enzymes appelée NO synthases. Les études sur l'implication du NO dans la MB montrent des résultats divergents. Cette différence pourrait s'expliquer par le polymorphisme du syndrome de Behçet qui se traduit par l'expression, selon les patients, d'une ou plusieurs manifestations [62-65].

IV.4. Anomalies immunitaires

IV.4.1. Anomalies des cellules impliquées dans l'immunité innée

IV.4.1.1. Hyperactivité des polynucléaires neutrophiles (PNN)

Depuis 1975, il est bien établi que l'augmentation du chimiotactisme des PNN joue un rôle important dans la pathogénie de la MB [66]. Au plan histologique, suite à un test pathergique les lésions cutanées se caractérisent initialement (24

premières heures) par une inflammation aigue au point de ponction de l'aiguille, majoritairement constituée d'un infiltrat de PNN. Au bout de 24 à 48 heures, l'infiltrat cellulaire devient constitué de façon prédominante de cellules mononuclées (macrophages, monocytes et lymphocytes T) [6]. L'infiltration par les PNN et les cellules mononuclées a été aussi observée au niveau des biopsies synoviales, des ulcérations conjonctivales et intestinales ainsi que dans les lésions neurologiques de la MB [6,67].

IV.4.1.2. Lymphocytes T cytotoxiques

Au cours de la MB, les données sont plutôt contradictoires concernant le rôle des lymphocytes NK (cellules tueuses naturelles) [61,62]. Les résultats de l'étude de Yamaguchi et al. suggèrent que le rapport NK1 /NK2 contrôle l'expression de la MB (poussé et rémission) à travers la modulation de la réponse Th1 par les NK2 [6].

Par contre, dans le cas des lymphocytes T $\gamma\delta$ (gamma delta), leur rôle a été largement étudié étant donné la fréquence élevée des lésions muqueuses dans la MB. Plusieurs auteurs ont montré qu'il existe chez les patients atteints de MB un taux accru de lymphocytes T $\gamma\delta$ circulants et au niveau des lésions muqueuses [6,70]. Il a été démontré que l'expansion polyclonale de ces lymphocytes T $\gamma\delta$ était corrélée à l'activité de la MB [6,71].

IV.4.2. Rôle des cytokines dans la MB

Dans la MB, plusieurs études ont montré un taux significativement élevé d'IL-1 [72,73]. D'autres parts, le taux sérique de l'IL-6 semble corrélé à l'activité de la maladie [74] et à l'atteinte neurologique [75]. De plus, Chang et al. ont conclu à l'association entre le polymorphisme du gène codant pour l'IL-6 et la MB [76].

Quelques cas isolés de MB avec atteinte neurologique traités avec succès par le tocilizumab (anticorps anti-IL-6) ont été rapportés [77].

Par ailleurs, le TNF- α est également impliqué dans la pathogénie de la MB, cette théorie est surtout confortée par le rôle des anti-TNF- α dans le traitement de la MB [78].

IV.4.3. Auto-anticorps

Plusieurs auto-anticorps ont été étudiés au cours de la MB sans résultat probant. Les anticorps anti-cellules endothéliales (AECA) ont été les plus étudiés. Ils sont présents dans 18 à 50 % des cas, mais ne sont pas spécifiques de la MB et leur corrélation avec l'activité de la maladie et les lésions vasculaires reste spéculative[79].

IV.5. Théorie hormonale

D'une part, la MB se manifeste généralement à un instant plus au moins variable de la vie, soit un phénomène temporisé. Chez l'homme les phénomènes biologiques temporisés, en l'occurrence la puberté commune aux deux sexes, font intervenir des facteurs hormonaux.

D'autre part, l'évolution de la MB par phase de poussées et de remissions, avec une atténuation des poussées avec l'âge, n'est étroitement liée ni à l'alimentation, ni à l'environnement, autrement elle serait liée à des variations physiologiques intrinsèques, à priori de natures hormonales. Chez la femme la réaction de la maladie au cycle menstruel, à la grossesse et à la ménopause, ainsi que la fluctuation de la sévérité de la MB par les hormones sexuelles, suggèrent un terrain hormonal [80].

V. Diagnostic positif de la MB

Le diagnostic est un art... Cela est particulièrement vrai pour le diagnostic de MB. Poser un diagnostic passe en effet, par plusieurs étapes : évocation, affirmation par des données cliniques biologiques et d'imagerie, et confirmation par un test thérapeutique.

V.1. Manifestations cliniques

Les principales manifestations de la MB sont représentées dans la figure ci-dessous :

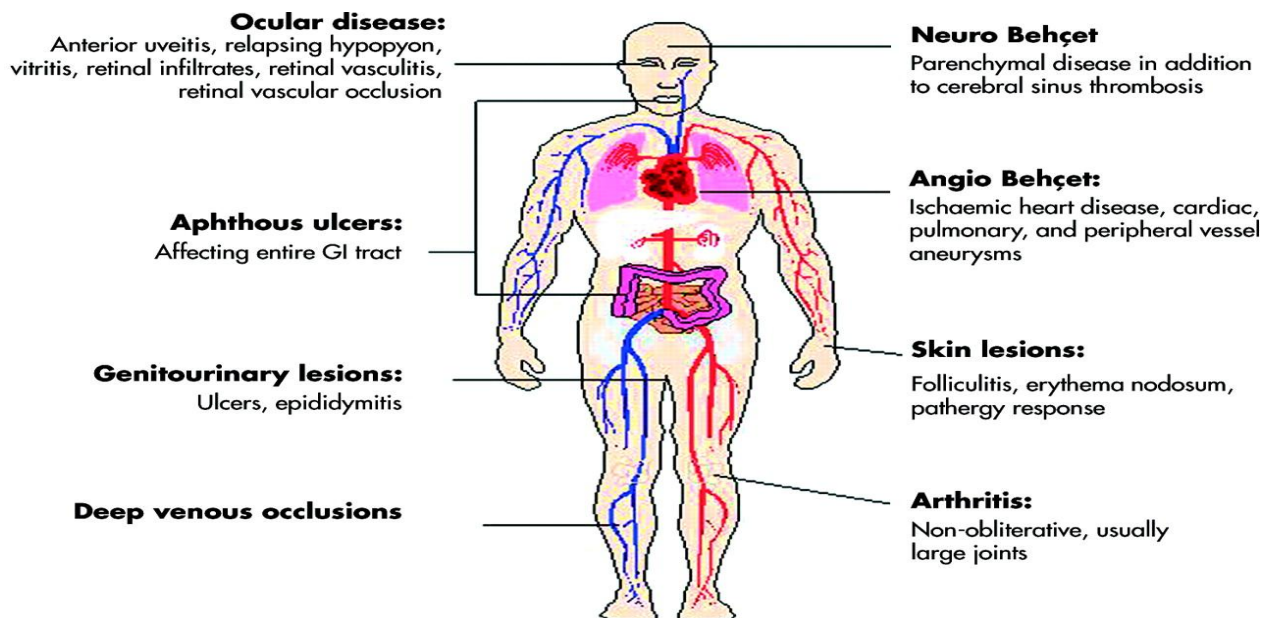


Figure 5: Principales manifestations cliniques au cours de la MB [19]

V.1.1. Signes généraux

Ils sont rares. Une fièvre isolée a été parfois constatée comme signe de début [81,82]. La dysphagie entraînée par une aphtose subintrante, les manifestations digestives et neurologiques peuvent altérer plus au moins sévèrement l'état général.

V.1.2. Manifestations cutanéomuqueuses

L'identification de l'atteinte cutanéomuqueuse est fondamentale, car sa présence à elle seule permet de retenir le diagnostic de certitude de la MB : puisque trois des critères diagnostic sont d'ordre dermatologique.

V.1.2.1. Aphtes buccaux

Les aphtes buccaux récurrents constituent le principal symptôme en cas de MB, en étant le critère majeur du diagnostic de la maladie, sans lequel il ne peut y avoir de diagnostic, ils sont presque toujours évidents pouvant même précéder les autres manifestations par plusieurs mois ou années, et sont présent dans 90 à 100% des cas de MB [83].

Quelque soit son siège, l'aphte buccal est une lésion élémentaire bien définie; c'est une ulcération dont les bords sont abrupts, entourée d'un halo érythémateux et dont le fond est jaune beurre. La taille de cette ulcération est variable: quelques mm à 1cm de diamètre en moyenne, parfois ce sont des lésions géantes de 3 à 4cm de diamètre. Leur nombre est variable allant de un à plusieurs éléments [84,85].

L'aphtose buccale siège habituellement au niveau de la face interne des joues, le sillon gingivo-labial, le pourtour de la langue et le frein, le palais mais aussi plus rarement sur les amygdales et le pharynx [83,85].

La résolution de l'aphte est spontanée, et se fait en moyenne entre 10 à 14 jours sans laisser de cicatrice, sauf pour les aphtes géants dont la cicatrisation nécessite plusieurs mois.



Figure 6: Exemples de localisations de l'aphte buccal au cours de la MB [45]

La gêne fonctionnelle modérée, correspond généralement à des douleurs à type de brûlures, ou de picotements, surtout au contact des aliments épicés et chauds et des peaux des fruits frais et secs, notamment des noix, noisettes, et amandes, ainsi que les traumatismes dentaires, les cycles menstruels et les émotions.

V.1.2.2. Aphtes génitaux

L'aphtose génitale est le deuxième principal symptôme après l'aphtose buccale, très évocatrice de la MB mais non pathognomonique. Elle est notée dans 60 à 88% des cas [83,86]. Quoique moins fréquente, l'aphte génital ressemble cliniquement à l'aphte buccal, et est souvent plus douloureux, une cicatrice peut persister lorsque l'ulcération est profonde constituant un élément primordial pour le diagnostic rétrospectif, principalement chez les patients en dehors des poussées [84].

Ils siègent habituellement, chez la femme, au niveau de la vulve sur les grandes et les petites lèvres, le vagin et occasionnellement sur le col utérin. Chez l'homme par contre, les lésions siègent avec prédilection sur le scrotum, plus rarement la localisation est pénienne [83], cette dernière devrait soulever la possibilité de HLA B27 liés spondylarthrites, en particulier si la lésion est située sur le gland du pénis [84].

Il est à noter que, tout comme pour l'aphte buccal, une lésion qui ne cicatrise pas, doit être biopsiée.



Figure 7: exemples de localisations de l'aphte génital [87]

V.1.2.3. Autres localisations aphtoides

L'aphtose cutanée est décrite dans 1,2% des cas [83,86]. Les lésions seraient plus fréquentes dans les régions axillaires et au niveau des espaces inter-orteils [83,88]. Elles sont caractérisées par des ulcérations peu douloureuses à bords francs dont le fond est fibrineux et entourées d'un halo érythémateux inconstant. L'aphtose péri-anale est décrite dans 3% des cas [83,86]. L'aphtose conjonctivale est exceptionnelle [83,89]. Aucune de ces localisations n'est retenue dans les critères diagnostiques.

L'aphtose buccale peut s'étendre au pharynx et à l'œsophage, en cas d'entéro-behçet, des aphtes ont été retrouvées au niveau de la muqueuse intestinale [85].

Une extension des aphtes génitaux vers les cuisses, les plis inguinaux et interfessiers a été également remarquée [85].



Figure 8: autres localisations aphtoides [87]

V.1.2.4. Autres manifestations cutanées

Les lésions cutanées sont présentes chez 60 à 80% de patients atteints de Behçet [84], il s'agit principalement de :

- *Pseudofolliculites*, présentes dans 40 à 55% des cas [86,90], sont des pustules non folliculaires stériles entourées d'un halo érythémateux, évoluant vers une croûte et une ulcération, et précédées d'un stade papulo-vésiculeux; elles sont considérées comme des équivalents cutanés d'aphte. Elles siègent préférentiellement sur le tronc, les membres inférieurs, les fesses, le scrotum, mais peuvent se voir sur l'ensemble du tégument [83,91,92].

Histologiquement, les lésions correspondent à une inflammation dermique superficielle neutrophilique périvasculaire et interstitielle non centrée par un follicule [83].

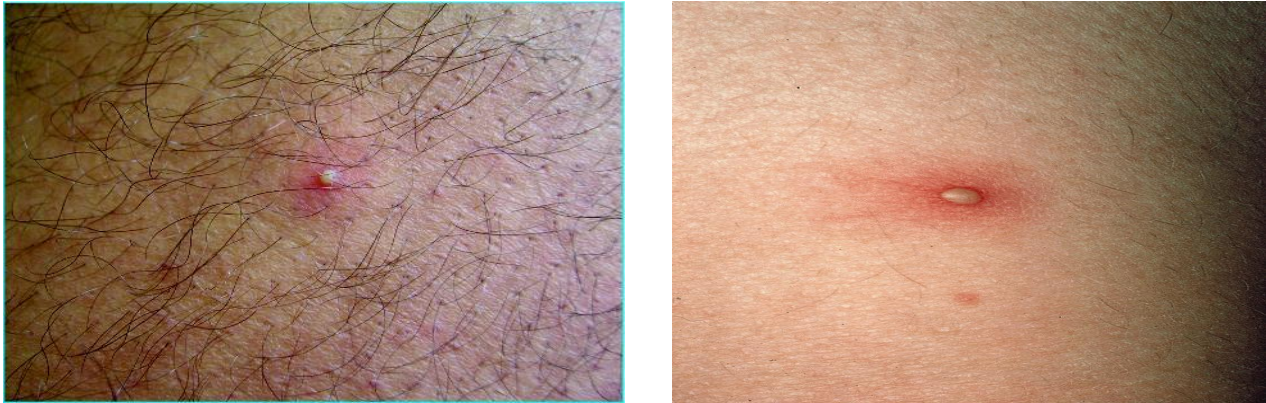


Figure 9: aspect de pseudofolliculite [93,94]

- *Nodules dermo-hypodermiques*, sont notés dans 27 à 40% des cas [86,88].

Deux types de nodules sont distingués à la fois sur des critères cliniques et évolutifs:

Les nodules à type d'érythème noueux qui disparaissent en quelques jours, répondant rapidement aux traitements symptomatiques anti-inflammatoires et correspondant à des lésions de vascularite neutrophilique [83,95].

Les nodules liés aux phénomènes thrombotiques veineux (phlébites et paraphlébites) que l'on distingue par leur caractère linéaire, rouge sombre ou violacé, dur, d'évolution plus torpide en plusieurs semaines [83].



Figure 10: Nodules disposés linéairement sur les membres inférieurs caractérisant des thromboses veineuses superficielles au cours d'une MB [83]

- *Nodules acnéiformes*, rencontrées dans 7% des cas [86], quoique peu fréquentes, ces lésions sont retenues dans les critères diagnostiques. Elles siègent sur le visage et la partie haute du tronc [83].

V.1.2.5. Phénomène pathergique cutané (pathergy test)

Le test pathergique est un critère diagnostique important. Il est peu sensible (positif dans 15 à 36% selon les séries) [96-98], mais très spécifique (>90%) [97]. Cependant, sa valeur diagnostique diffère selon le groupe ethnique : 60% des patients atteints de MB ont un test positif au moyen orient [99], 5% chez les caucasiens [100] et 15% chez les coréens [101].

La positivité du test varie également en fonction de la technique utilisée. La désinfection locale en diminuerait l'intérêt [102].

Le phénomène de pathergie cutanée est caractérisé par une réaction exagérée par des lésions de pseudofolliculite induite par un traumatisme superficiel minime (éraflure, intradermoréaction à des antigènes variés, prélèvements sanguins) [83].

La technique recommandée par le *Study Group for Behçet's Disease* consiste à réaliser le test à la face antérieure de l'avant bras, avec une aiguille de 21G. L'injection doit se faire verticalement jusqu'au tissu sous cutané [83], le test est considéré comme positif si une papule ou une pustule est présente 48h après l'injection [84], Il est négatif si le médecin constate un érythème ou une lésion cicatricielle [83].



Figure 11: pathergy test positif (Formation de papule après injection) [87]

V.1.3. Manifestations oculaires

Les manifestations ophtalmologiques sont les plus fréquentes après les manifestations cutané-muqueuses. Elles sont retenues dans les critères diagnostiques.

La fréquence des manifestations oculaires chez les patients avec MB est entre 70-85% [103].

La cécité totale en est la complication. La vision dans la MB est habituellement perdue en moyenne 3,36 ans après l'apparition des symptômes oculaires [103].

L'uvéite survient dans 60 à 80% des cas, en moyenne quatre ans après le début des manifestations systémiques de la maladie, notamment l'aphtose buccale [104-106]. Elle peut toutefois être inaugurale, restant isolée pendant quelques années (10 à 20 %) [106,107]. Bien qu'étant rarement la première manifestation, l'uvéite est fréquemment l'atteinte conduisant au diagnostic de la MB [108-110]. Elle est le plus souvent totale et conditionne le pronostic visuel [83,104,111].

L'uvéite est plus sévère chez l'homme que chez la femme [104,108,112,113].

Chez certains patients, l'atteinte initiale peut être unilatérale, se bilatéralisant au bout de quelques années dans la plupart de ces cas [104].

V.1.3.1. Uvéite antérieure à hypopion

L'inflammation intraoculaire associée à la MB est récurrente avec des poussées imprévisibles. Elle se présente typiquement sous la forme d'une panuvéite non granulomateuse bilatérale, symétrique ou asymétrique, associée à une vasculite rétinienne. Une minorité de patients, particulièrement des femmes, se présentent avec une uvéite antérieure isolée [104].

La classique uvéite antérieure à hypopion n'est ni constante ni spécifique. Elle est en fait rare survenant environ dans 12 à 30% des cas de Behçet oculaire [114,115], souvent quiescente et révélée uniquement à la lampe à fente. L'uvéite antérieure expose aux synéchies cristalliniennes et à l'hypertonie oculaire [83].

Il s'agit d'un épanchement purulent de la chambre antérieure à limite supérieure horizontale [83].

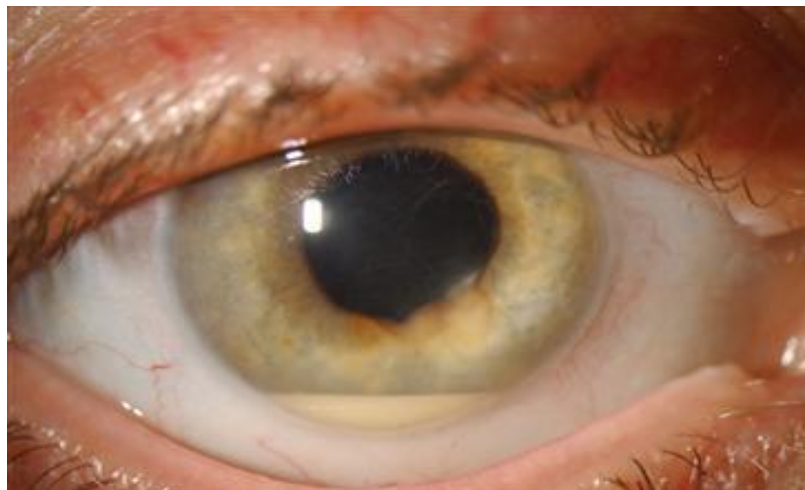


Figure 12: uvéite à hypopion [116]

L'hypopion peut être « chaud » (œil rouge) ou « froid » (œil blanc), et il est mobile avec la position de la tête. L'hypopion est parfois très discret, détectable seulement en gonioscopie.

La fugacité est une des caractéristiques de l'hypopion, qui disparaît sous traitement ou même spontanément en quelques jours. La survenue d'une réaction fibrineuse intense est rare [104,112].

L'uvéite antérieure cède en général en deux à trois semaines, même en l'absence de traitement. Une des caractéristiques de cette uvéite est qu'elle peut récidiver de façon très brutale et rapide [104,109].

Au cours de l'évolution et après plusieurs poussées, peuvent survenir des synéchies postérieures, des synéchies antérieures périphériques et une atrophie irienne. Un glaucome par séclusion pupillaire avec iris tomate ou par synéchies antérieures périphériques peut compliquer l'évolution de cette uvéite [104,113].

V.1.3.2. Uvéite postérieure

L'atteinte du segment postérieur est la plus fréquente et la plus grave pouvant conduire à la cécité [83,108].

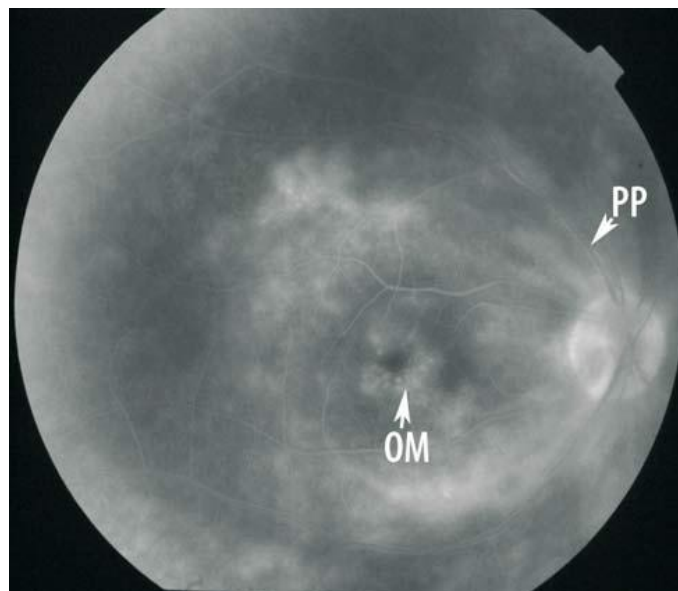


Figure 13: Atteinte oculaire angiographique au cours d'une MB [83]

(papillite modérée, périphlébites des gros troncs rétinien (PP :image en « double rail » et fuite diffuse du colorant le long des vaisseaux), vasculite diffuse à prédominance veineuse, œdème maculaire cystoïde chronique (OM) et hyalite modérée (le flou du cliché est lié à la perte de transparence du vitré).

Une hyalite d'intensité variable est fréquente, retrouvée dans 85 à 90 % des cas [113,117]. C'est un signe important à rechercher devant toute uvéite antérieure aiguë avec ou sans hypopion qui permet de différencier l'uvéite de la MB de celle associée à l'antigène HLA-B27. La hyalite au cours de la MB est habituellement diffuse, avec infiltration cellulaire et protéique de l'ensemble du vitré.

Des précipités vitréens peuvent apparaître à la surface de la rétine périphérique inférieure à peu près une semaine après l'installation de la poussée inflammatoire. Ces précipités sont observés chez 30 % des patients et tendent à s'accumuler le long de la limite postérieure de la base du vitré, donnant l'aspect d'un collier de perles, mais ils peuvent également être disséminés à la surface de la rétine périphérique inférieure [112] (Fig 14).

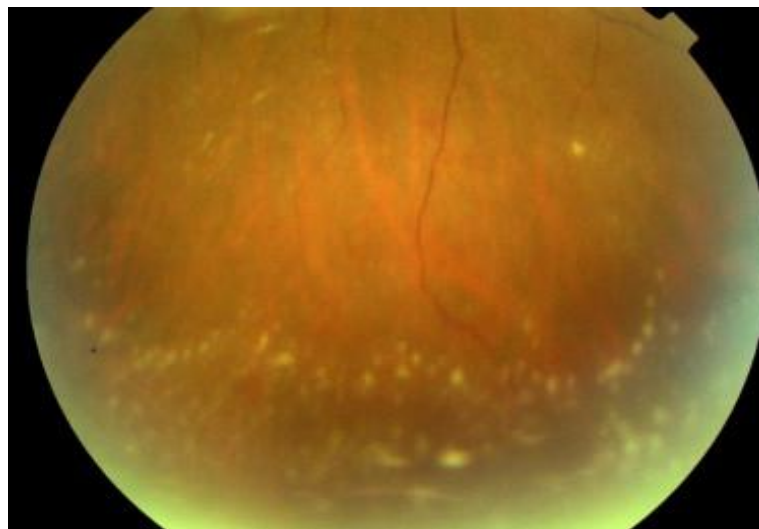


Figure 14: Exsudats vitréens pré-rétiniens disséminés en périphérie inférieure [104]

La vasculite rétinienne occlusive et œdémateuse est retrouvée chez plus de 90% des patients, conditionnant dans une large mesure le pronostic fonctionnel visuel. Elle peut toucher les vaisseaux de tous calibres et plus particulièrement les veines [109,113,114]. Elle est habituellement bien visible au fond d'œil sous forme

de manchons blancs duveteux ou secs segmentaires ou plus fréquemment diffus entourant des vaisseaux de calibre irrégulier [104].

Une périphlébite hémorragique peut être observée en cas d'atteinte vasculaire plus sévère. Les hémorragies peuvent également survenir dans le cadre d'une périphlébite rétinienne occlusive (Fig 15).

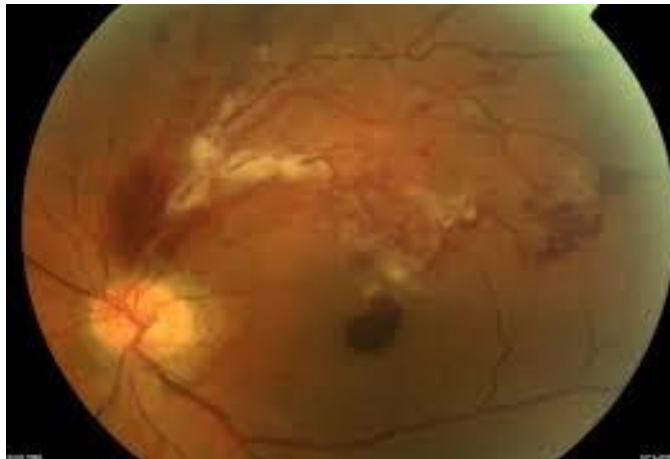


Figure 15: Photographie du fond d'œil montrant une périphlébite compliquée d'occlusion de branche veineuse rétinienne temporale supérieure [104]

L'occlusion de veinules rétiniennes périphériques est plus fréquente que l'occlusion de branches veineuses rétiniennes majeures ou celle de la veine centrale de la rétine [112].

Des foyers de rétinite sont retrouvés dans plus de 50 % des cas [115]. Il peut s'agir d'infiltrats rétiniens superficiels, variables en nombre, siège et taille, avec ou sans traduction angiographique. Ces infiltrats rétiniens apparaissent au cours d'une poussée aiguë d'uvéite postérieure et disparaissent en général rapidement en quelques jours, même en l'absence de traitement, sans laisser de cicatrices (Fig 16). Ils font partie des signes cliniques considérés comme très évocateurs de la MB [112].

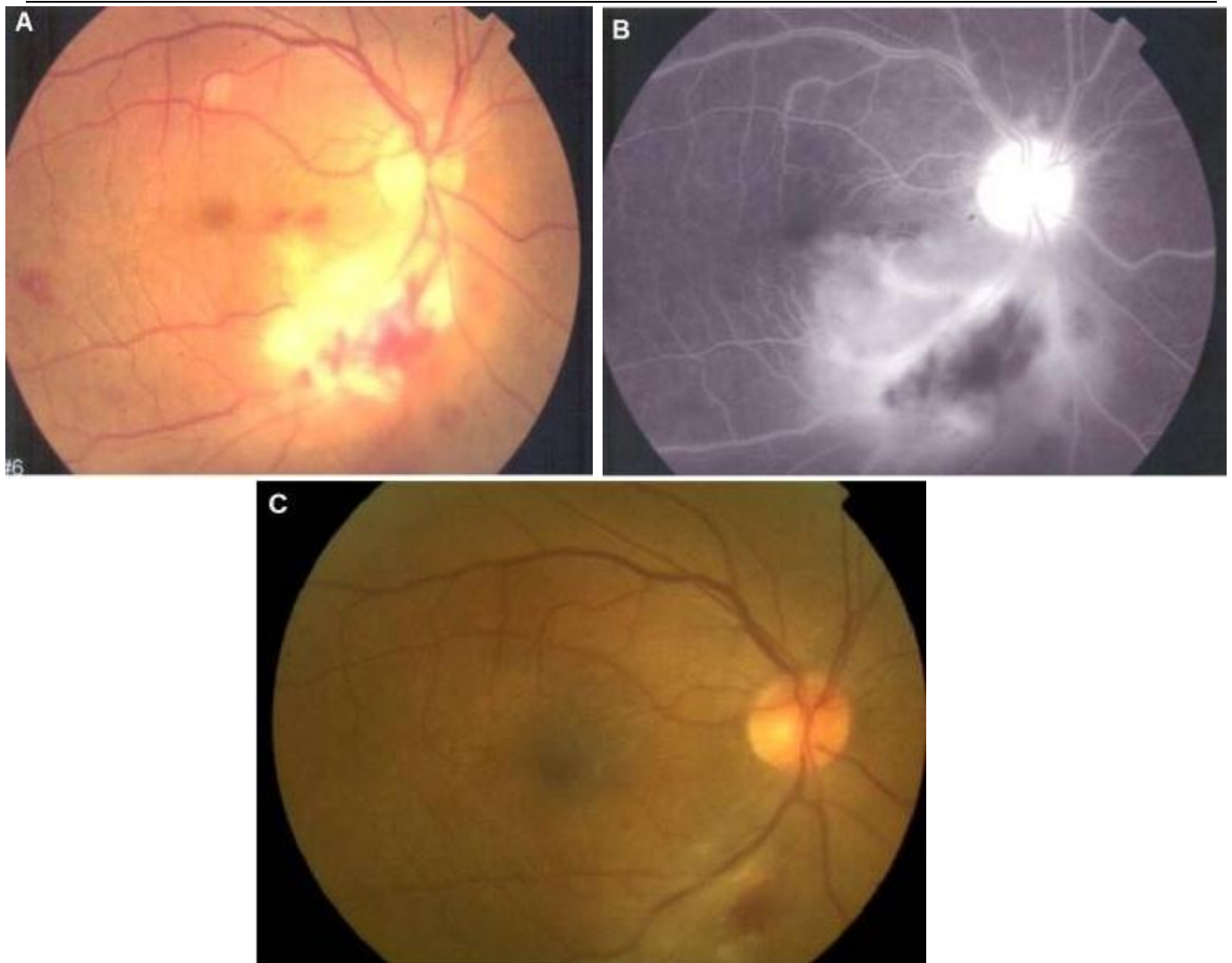


Figure 16: infiltrats rétiniens [104]

A. Photographie du fond d’œil montrant la présence d’un infiltrat rétinien superficiel au niveau de l’arcade temporale inférieure associée à des hémorragies rétiniennes. B. Angiographie à la fluorescéine (temps tardif) montrant une imprégnation de l’infiltrat rétinien associée à des diffusions vasculaires rétiniennes et une hyperfluorescence papillaire. C. Photographie du fond d’œil prise cinq jours plus tard montrant la disparition quasi-totale de l’infiltrat rétinien.

D’autres manifestations ophtalmologiques rares ont été rapportées: épisclérite, sclérite [118], aphtes conjonctivaux [119], kératite [120] et orbitopathie inflammatoire [104,121].

V.1.3.3. Pronostic des atteintes oculaires

L’œdème maculaire diffus non cystoïde ou cystoïde apparaît dans 20 à 75 % des cas et conditionne le pronostic visuel à long terme [113]. D’autres complications maculaires peuvent être retrouvées : décollement séreux rétinien, hémorragies, maculopathie ischémique, membrane épimaculaire, traction vitréo-maculaire,

atrophie du neuro-épithélium [104,122]. Un décollement séreux rétinien limité à la macula ou s'étendant vers la périphérie peut être parfois retrouvé en cas d'uvéite sévère [115].

La cataracte est retrouvée dans 39% des cas [115]. D'autres complications moins fréquentes ont été rapportées : hémorragie intravitréenne, déchiscences rétiniennes, décollement de rétine et phtyse du globe [112].

Le stade terminal de l'atteinte du segment postérieur est caractérisé par une atrophie optique, un engainement sec diffus des vaisseaux rétiniens (Fig 17) [104,106,108,112].



Figure 17: Photographie du fond d'œil montrant des vaisseaux rétiniens déshabités blancs + atrophie rétinienne (stade terminal) [104]

L'uvéite conditionne le pronostic visuel chez les patients atteints de MB. Dans une étude récente, le risque de cécité à cinq ans varie de 15 à 25% [123].

Les facteurs de mauvais pronostic visuel sont l'âge jeune au début de la maladie, le sexe masculin, la présence de lésions cutanées ou d'arthrite, l'atteinte neurologique, les thromboses vasculaires, les poussées répétées d'uvéite

postérieure (plus de trois poussées par an), les opacités vitréennes très denses, et la présence d'exsudats au niveau de l'arcade vasculaire temporale [104,112].

V.1.4. Manifestations thoraciques

L'atteinte thoracique est fréquente au cours des vascularites, mais rare au cours de la MB. La prévalence exacte de cette atteinte n'est pas connue du fait de l'absence d'étude prospective et sans biais de sélection, étudiant les symptômes thoraciques chez des patients atteints de la MB [124].

Classiquement, la fréquence des atteintes vasculaires pulmonaires varierait de 1 à 8 % [3,125,126], mais elle serait sous estimée [86]. Dans une série de 42 patients successifs ayant bénéficié systématiquement d'une radiographie thoracique, d'une spirométrie et d'une tomodensitométrie, 11,9% avaient des anomalies thoraciques : ces lésions étaient plus fréquentes (25 %) parmi les patients rapportant des signes respiratoires, mais aussi ceux satisfaisant au moins 4 critères diagnostics de la maladie (19 %) [127].

Néanmoins, cette atteinte serait rencontrée dans 1 % à 10 % des cas [124,128-132]. L'atteinte parenchymateuse pulmonaire peut être plus fréquemment rencontrée dans certaines séries atteignant les 26,5 % des cas [133]. Les autres atteintes thoraciques semblent être encore plus rares.

La vascularite pulmonaire est diagnostiquée en même temps que la MB dans 47% des cas [134]. L'âge moyen de survenue de l'atteinte pulmonaire se situe vers $34 \pm 11,5$ ans [124,135].

Les atteintes pleuropulmonaires les plus fréquentes au cours de la MB sont: l'anévrisme de l'artère pulmonaire (AAP), la thrombose artérielle et veineuse, l'infarctus pulmonaire, les pneumonies récidivantes, la pneumonie organisée et la pleurésie.

Les hommes jeunes représentent la majorité des patients. Les signes d'appel regroupent dyspnée, toux, douleurs thoraciques, hémoptysies, altération de l'état général, syndrome cave supérieur et chyloptysie [3,126,155,161,167,168]. Trois mécanismes expliquent les hémoptysies : fistulisation d'un anévrisme dans la lumière bronchique, thromboses avec infarctus, et hémorragies alvéolaires [139].

Peu de données concernant le traitement et l'évolution de l'atteinte thoracique de la maladie sont fournies par la littérature médicale. Néanmoins, les données existantes suggèrent un mauvais pronostic de cette localisation de la maladie [124,140].

V.1.4.1. Atteinte vasculaire intra-thoracique

Bien que l'atteinte vasculaire ne soit rencontrée que chez un patient sur quatre, il s'agit de la cause la plus fréquente de mortalité par MB [124,136,141,142]. L'atteinte des vaisseaux de gros calibre au cours de la MB définit l'« angio-Behçet » et comprend les occlusions veineuses et artérielles ainsi que les anévrismes [143].

a- Anévrismes de l'artère pulmonaire

La MB est la cause la plus fréquente d'AAP [144,145]. Au cours de cette maladie, l'AAP touche 11 fois plus l'homme que la femme et survient surtout entre l'âge de 30 et 35 ans [124,130,146].

Les AAP dominent les manifestations cliniques et le pronostic vital, pouvant compliquer une MB connue ou en constituer la première manifestation [147-149].

L'AAP peut toucher aussi bien les divisions principales de l'artère pulmonaire que ses branches [125]. leur rupture avec érosion dans la bronche provoquant des hémoptysies massives, représente le symptôme le plus fréquent et prédominant et constituant une des principales causes de mortalité [139,150]. Une dyspnée, une

toux, des douleurs thoraciques et une altération de l'état général peuvent co-exister [150]. Cependant, l'AAP peut ne pas s'accompagner d'hémoptysie [124,130].

Le syndrome de Hughes-Stovin, associant thrombophlébites des membres inférieurs et anévrysmes pulmonaires, représente une forme particulière de la MB [151].

L'évolution de l'anévrisme se fait vers la thrombose, ce qui diminue le risque d'hémorragie [150]. À la radiographie du thorax, l'anévrisme se manifeste par une augmentation de la distance interhilaire ou par une opacité hilare [130]. Il s'agit d'une cause majeure de décès au cours de la MB et c'est un élément de mauvais pronostic, puisque 30 % des patients meurent dans les deux années qui suivent [124,126,129,133,144].

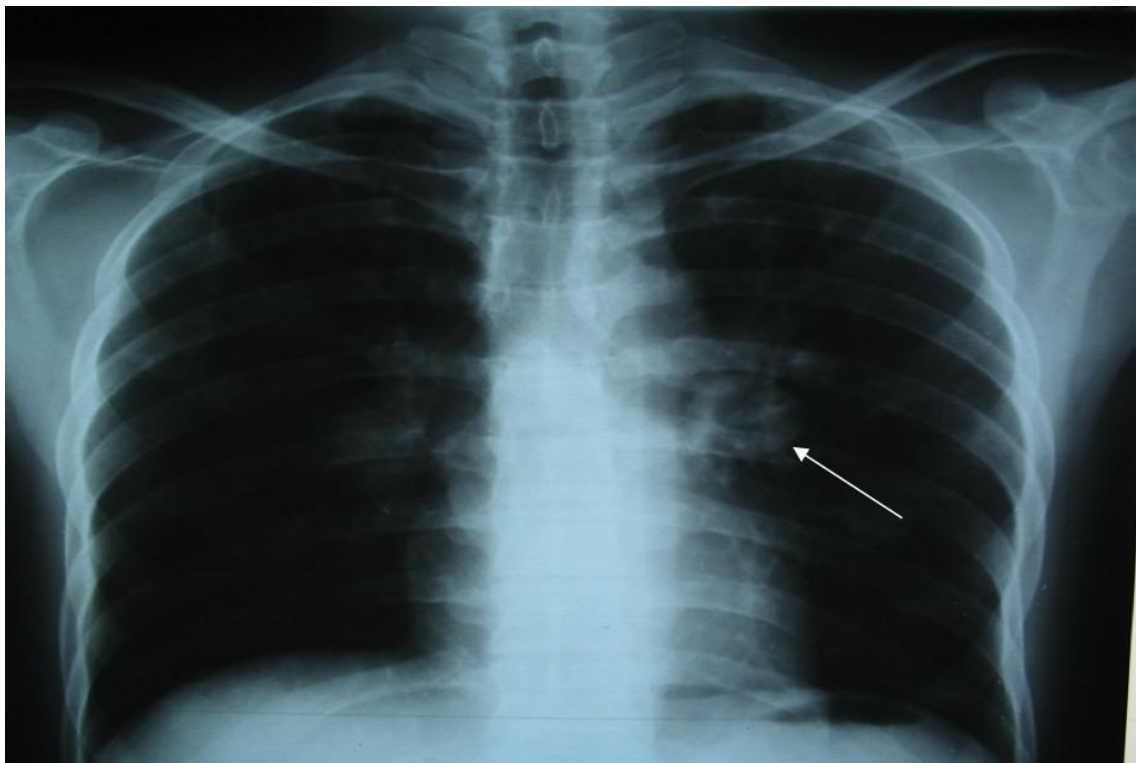


Figure 18: Radiographie thoracique de face: opacité para-hilaire gauche avec signe de convergence évoquant l'origine vasculaire ; AAP au cours d'une MB [152].

b- Thromboses de l'artère pulmonaire

L'occlusion des artères pulmonaires principales et de leurs branches de division est une complication rare au cours de la MB [124,128,153]. Une étude japonaise ayant inclus 170 cas de MB (122 hommes et 28 femmes) n'a trouvé aucun cas d'embolie pulmonaire (EP) [154]. La thrombose se forme généralement in situ [124,126,155].

En effet, bien que la thrombose veineuse profonde soit fréquente au cours de la MB, l'EP est plus rare, car les thrombi adhèrent fortement aux parois vasculaires [3,126]. Cela laisse supposer qu'au cours de la MB, le primum movens de la formation de la thrombose soit représenté par la lésion endothéliale et non par la thrombophilie.

Une étude récente trouve que l'incidence de l'EP non associée à un anévrisme de l'artère pulmonaire au cours de la MB est de 28 % alors que celle de la thrombose veineuse profonde atteint les 77 % [156].

L'hémoptysie constitue le signe le plus fréquent en cas d'EP au cours de la MB, d'abondance variable, d'aggravation progressive ou massive d'emblée, associée à des douleurs thoraciques et à une dyspnée [3,128]. L'EP peut récidiver même sous traitement anticoagulant. La multiplicité des EP aboutirait à l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) ainsi qu'à une inhomogénéité des rapports ventilation perfusion [3,124,128,139].

c- Thromboses de la veine cave supérieure

L'atteinte des veines de gros calibre incluant l'occlusion de la veine cave supérieure (VCS) est plus fréquente que les artérites, mais reste un événement relativement rare au cours de la MB représentant 9,8% des manifestations vasculaires [3,124,157,158].

Le syndrome cave supérieur (SCS) représente un des modes de révélation de la MB. Il est le plus souvent secondaire à la thrombose de la VCS, ou sa compression par une médiastinite [137]. Sa constitution est assez lente pour aboutir au développement d'une circulation collatérale majeure (fig19).

La thrombose de la VCS peut s'associer à celle du tronc innominé et des sous clavières [3,157,158], ou de la veine cave inférieure (VCI) [159]. Les thromboses de la veine cave supérieure et de ses collatérales s'associent à des masses médiastinales et des médiastinites d'origine inflammatoire avec infiltration des tissus conjonctifs du médiastin [155]. Une biopsie à l'aiguille confirme sa nature bénigne et lymphocytaire [3,155].

Au cours du syndrome cave supérieure, il se produit un élargissement du médiastin en rapport avec la circulation veineuse collatérale (CVC) et la dilatation de la crosse de la veine azygos et des veines mammaires internes [124,141,160,161].



Figure 19: CVC thoraco-abdominale [162]

d- Atteinte des artères thoraciques

L'atteinte systémique artérielle est beaucoup moins fréquente que l'atteinte veineuse et ne représente pas plus de 12 % des complications vasculaires [128,163].

L'anévrisme de la crosse de l'aorte ainsi que celui des artères sous-clavières et des coronaires a été rapporté au cours de la MB [124,164-166].

Marzban [166] a rapporté trois cas d'atteinte aortique chez des patients présentant une MB. Il s'agissait d'un pseudo-anévrisme de l'aorte ascendante dans un cas. Le deuxième cas est celui d'une patiente présentant un pseudo-anévrisme de l'aorte juste au-dessus du diaphragme. Le troisième cas est celui d'un pseudoanévrisme de l'aorte entre la carotide primitive et la sousclavière gauches.

Cependant, l'atteinte des troncs artériels supra-aortiques par anévrisme ou thrombose est exceptionnelle au cours de la MB [140].

e- Hypertension artérielle pulmonaire

L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) est rare au cours de la MB [167]. Elle est rencontrée chez environ un patient sur neuf atteints d'une localisation thoracique de la maladie [135]. Elle serait le fait d'épisodes répétés d'EP [124,128,139,168]. Cette hypertension pulmonaire peut être révélatrice de la MB, associant une dyspnée d'effort à des phlébites surales [3,169].

V.1.4.2. Hémorragie alvéolaire

Les hémorragies alvéolaires se manifestent par des hémoptysies souvent minimales et une dyspnée. Les hémoptysies ne sont pas constantes mais l'anémie est fréquente [124,170]. Sur la radiographie thoracique, apparaissent de façon aiguë et transitoire des opacités alvéolaires ou alvéolo-interstitielles, souvent péri-hilaires ou basales, épargnant les apex et la périphérie [128,170,171]. La récurrence des hémorragies alvéolaires aboutit à une fibrose [3,5,172].

V.1.4.3. Pneumonie organisée

Une pneumonie organisée (PO) peut se développer autour des foyers de vascularite pulmonaire, sous forme de bourgeons alvéolaires associés à un infiltrat inflammatoire mixte, touchant les vaisseaux [3,124].

Les symptômes en sont variables: hémoptysie, toux productive, altération de l'état général [168]. Le diagnostic est histologique. La réponse à la corticothérapie est inconstante [168]. Une pneumonie à éosinophiles a aussi été rapportée [3,124,128,168].

Les infections pulmonaires sont liées à la MB et au traitement immunosuppresseur. Des pneumopathies à germes opportunistes compliquent le traitement immunosuppresseur [173]. Les patients MB développent fréquemment des tuberculoses pulmonaires ou pleurales [174]. Des embolies pulmonaires septiques ont été décrites chez un patient porteur d'un thrombus du ventricule droit [3,175].

V.1.4.4. Autres atteintes pulmonaires

D'autres atteintes pulmonaires n'ont été que rarement décrites au cours de la MB sous formes le plus souvent de cas cliniques. Il s'agit des pneumonies récidivantes, de pseudo-abcès du poumon, de la pneumopathie à éosinophiles, de bronchite, de la maladie des petites voies aériennes, d'emphysème ou de fibrose pulmonaire [124,126,128,141,153].

En revanche, la MB peut très rarement toucher la trachée et les voies aériennes proximales du fait des ulcérations qu'elle engendre [176,177].

Exceptionnellement, une arthrite manubriosternale peut être rencontrée au cours de la maladie [174]. De plus, la MB favorise l'apparition de la tuberculose pulmonaire et pleurale [124,178].

V.1.4.5. Pleurésie

La plèvre peut être le siège d'une vascularite, responsable de micronodules pleuraux, ou d'épanchements. Ces pleurésies sont aussi observées au cours des thromboses caves et des infarctus [3,124,139,168]. La pleurésie peut être à liquide clair, mais il peut également quoique rarement s'agir de chylothorax, secondaires à l'occlusion de la VCS [3,124]. Ils peuvent être bilatéraux, associés à un syndrome cave supérieur [178], ainsi qu'à une chyloptysie et une ascite chyleuse [3,138].

Macroscopiquement l'épaississement pleural est minime mais l'histologie objective des signes de vascularite des séreuses ainsi que du parenchyme pulmonaire [179].

V.1.4.6. Atteinte cardiaque

L'atteinte cardiaque est rare au cours de la MB. Son incidence est de 1 % selon une étude ayant inclus 350 patients atteints de la MB [180]. La fibrose endomyocardique serait secondaire à une endocardite ou à une myocardite, pouvant aboutir à une insuffisance cardiaque, droite le plus souvent [3,180-182].

Dans cette étude, quatre patients présentaient une fibrose endomyocardique qui a été découverte à la suite d'une insuffisance cardiaque dans trois cas et de découverte histologique fortuite sur pièce opératoire dans un autre cas.

Toutes les structures cardiaques peuvent être touchées, provoquant un tableau de myocardite ou de péricardite ou d'endocardite avec valvulopathie ou de coronaropathie par anévrisme et thrombose, avec risque de mort subite, d'infarctus ou d'hémopéricarde [83].

Les thromboses cardiaques sont très rares (moins de 1 %) [124,183] et prédominant dans les cavités droites [3,184]. Le thrombus peut même se former alors que le patient est sous traitement de la MB [181].

Exceptionnellement, la MB touche les coronaires ou entraîne une rupture spontanée du ventricule gauche par rupture d'un pseudoanévrisme [3,124,181,185]. De plus, il existe une plus grande fréquence d'anévrisme du septum interauriculaire, du prolapsus de la valve mitrale, de l'insuffisance mitrale et de l'insuffisance tricuspидienne chez les patients atteints de la MB [168]. Une péricardite non chyleuse ou chyleuse peut également être observée [3,124,140,186].

V.1.4.7. Fibrose médiastinale

Les manifestations intrathoraciques autres que les anevrysmes ou les thromboses vasculaires sont rares au cours de la MB. La fibrose médiastinale est exceptionnellement décrite. Elle se manifeste par un syndrome cave supérieur d'installation progressive chez un homme jeune. La TDM et/ou l'IRM permettent de poser aisément le diagnostic sans avoir recours à la biopsie. Le processus causal qui pourrait être la vascularite reste à préciser. Le traitement repose sur la corticothérapie associée aux anticoagulants et à la colchicine [187].

V.1.5. Manifestations vasculaires extra-thoraciques : Angiobehçet

La physiopathologie de la MB est caractérisée par un tropisme très particulier pour les vaisseaux [83,140], puisque la vascularite affectant les artères et les veines, est une fondamentale caractéristique de l'atteinte multisystémique de la MB [103].

En plus de l'implication des petits vaisseaux, les vaisseaux de taille moyenne et grande peuvent également être touchés, en particulier ceux du versant veineux de l'arbre vasculaire.

Une grande variabilité géographique caractérise l'atteinte vasculaire au cours de la MB, notamment en : Iran 8,9%, Japon 8,9%, Chine 7,7%, Corée 1,8%, Allemagne 23%, et Turquie 17% [84,101,188-193].

Le pronostic de cette atteinte est sévère, le risque de décès est donc élevé.

V.1.5.1. Atteinte veineuse

L'atteinte veineuse est de loin plus fréquente que l'atteinte artérielle. Les thromboses veineuses sont notées dans 30 à 40% des cas, 25% durant la première année d'évolution et 10 à 15% d'entre elles s'accompagnent d'une embolie au cours de la MB [83], quoique cette embolisation des thrombus est inhabituelle, peut-être parce que les caillots sont attachés le long d'une veine inflammée [84].

Les thromboses sont plus fréquentes aux membres inférieurs mais elles peuvent se former dans les veines caves, les veines rénales ou les veines sus-hépatiques [83,194].

La thrombophlébite des extrémités, à la fois superficielle et profonde, est une manifestation commune se produisant chez près d'un tiers des patients à un moment donné durant le cours de leur maladie.

Elle est généralement migratrice, apparaissant simultanément dans plusieurs endroits. Au niveau des jambes, elle peut conduire à un œdème post-phlébitique chronique et aux changements trophiques de la peau sus-jacente [103].

La thrombose veineuse superficielle peut être secondaire à la ponction veineuse et semble être une caractéristique commune de la maladie, en particulier chez les patients recevant des perfusions ou des injections de produit de contraste pour phlébographie ou angiographie à la fluorescéine de l'œil [103].

Elle peut se présenter comme des nodules superficiels fermes pouvant prêter confusion avec les lésions de l'érythème noueux. Parfois elle prend une apparence linéaire suivant le trajet d'une veine périphérique [84].

La thrombose veineuse profonde (TVP) affecte habituellement les veines des jambes [195], les deux veines caves peuvent éventuellement être impliquées, moins

fréquemment, les veines mésentériques, portales, hépatiques, spléniques, iliaques, sous-clavières, axillaires et rétinienne et /ou les sinus duraux [84].

La thrombose veineuse est considérée comme partiellement liée à l'activation de l'endothélium vasculaire, ce qui peut expliquer la normalité du bilan de coagulabilité [84].

Les complications peuvent se produire dans les veines plus proximales, telles que fémorale et axillaire ou la veine cave. L'obstruction de la veine cave supérieure ou inférieure peut parfois être le signe révélateur de la maladie [136].

V.1.5.2. Atteinte artérielle

La participation artérielle pure est rare (3 à 5% des cas) et de mauvais pronostic [83], ayant été rapporté dans seulement quelques cas [103], elle est peut être sous-estimée, puisqu'elle atteint 33% des cas dans une large série autopsique portant sur 170 patients [83,154,196].

Les lésions sont à type de thromboses (30-80%) ou d'anévrismes (45-70%), plus rarement des sténoses artérielles (13%) ou des aortites (3%) [196,197]: anévrismes de l'aorte, anévrismes multiples des artères pulmonaires [103,198-201], des artères rénales, poplitées et radiales, et la thrombose artérielle conduisant à la gangrène dans les pieds ont été décrits [103,198,202].

L'atteinte artérielle peut donc être de nature occlusive ou anévrismale [203]. La localisation aortique se présente habituellement sous forme d'anévrisme [204,205]. Les anévrismes de l'aorte viennent en premier lieu avec une prédilection pour l'aorte abdominale [196,203,206], et sont suivis de la localisation pulmonaire puis fémorale [207]. L'association entre plusieurs anévrismes artériels est fréquente au cours de la MB avec un taux d'atteinte multiple avoisinant les 36% [208].

Tableau I: Topographie des lésions anévrismales au cours de la MB [196]

| | M.Hamza [209] | T.Shimizu [210] | Y.Bensaid [211] | T.Sraieb [212] | B.Wechsler [213] |
|----------------------------|------------------|--------------------|--------------------|-------------------|---------------------|
| Aorte abdominale | 29 | 9 | 2 | 1 | 3 |
| Aorte thoracique | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| Artère pulmonaire | 23 | 3 | 0 | 0 | 5 |
| Polpitée | 8 | 0 | 4 | 1 | 0 |
| Rénale | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| Fémorale | 13 | 6 | 7 | 0 | 2 |
| Sous clavière/brachiale | 2 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| Iliaque primitive | 5 | 2 | 1 | 0 | 0 |
| Carotide | – | – | 5 | – | – |

Les anévrismes et pseudoanévrismes sont les plus fréquents et sont de mauvais pronostic, puisqu'ils exposent à la fissuration et aux ruptures [204,214]constituant la principale cause de décès par hémorragie cataclysmique chez les patients avec atteinte vasculaire en cas de MB [207,210,215].

La formation d'anévrisme artériel est caractérisée sur le plan anatomopathologique par une vascularite à neutrophiles des vasa-vasorum qui, alternativement, mène à la destruction et à la nécrose des fibres élastiques et des cellules musculaires lisses dans la média, aboutissant à la dilatation et formation

d'anévrismes, ou à la perforation et formation de pseudoanévrismes [196,207,215-218].

L'atteinte artérielle peut être révélée par des symptômes très variés : douleurs abdominales ou lombaires, fièvre, douleurs thoraciques, hémoptysie ou claudication/signes ischémiques des membres inférieurs. Parfois le diagnostic peut être plus difficile devant des lombalgies ou des douleurs évoquant une origine digestive [197]. Un syndrome inflammatoire biologique est noté chez environ 85 % des patients [196,219].

Etant donné les complications redoutables de ce type d'atteinte, le diagnostic précoce revêt donc une importance capitale afin d'assurer une meilleure prise en charge et une amélioration du pronostic.

V.1.6. Autres manifestations

V.1.6.1. Manifestations rhumatologiques

Les manifestations rhumatologiques sont extrêmement fréquentes en cas de MB (Iran 37%; Japan 57%; Chine 30%; Korée,38%; and allemagne 53%) [84,188-192], la fréquence générale est de 45 à 55% [83,96,103,220] occupant ainsi le deuxième rang après l'atteinte cutanéomuqueuse [221].

Elles sont classiquement précoces au cours de l'histoire de la maladie, parfois même inaugurales pouvant précéder les autres manifestations de plusieurs années [83,222] et revêtir plusieurs aspects cliniques, dont le plus habituel sont les arthralgies inflammatoires des grosses articulations des membres inférieurs [221].

Il s'agit le plus souvent, d'arthralgies, de rougeur, et d'un gonflement des articulations [103,223,224]. Dans la plupart des cas, l'atteinte sera asymétrique, fugace et récurrente [103,225], n'entraînant pas habituellement de destruction

ostéo-cartilagineuse [83], la présence de destruction doit faire rechercher d'autres diagnostics en particulier le rhumatisme psoriasique [84,226].

Les manifestations articulaires touchent avec prédilection les grosses articulations des membres inférieurs : genoux et chevilles, suivis des poignets, des coudes et des épaules [227-230]. L'atteinte des petites articulations des mains et des pieds est beaucoup moins fréquente [103,220,230].

Pour l'atteinte axiale la fréquence de la sacro-iliite au cours de la MB a été controversée, elle est présente dans 2 à 4 % des cas selon les séries étudiées [86,221].

La sacro-iliite peut être considérée comme une localisation articulaire axiale de la MB. L'association avec une spondylarthrie (SPA) avérée a été rapportée dans certaines études [221]. Au Japon, l'association SPA et MB n'a jamais été signalée malgré la grande fréquence de la SPA dans ce pays, il semble que la SPA se voit surtout chez les sujets atteints de la MB porteurs de l'antigène HLA B27 [230]. Certes, la MB peut s'associer, quoique rarement à une authentique SPA [231] cependant elle ne doit pas être intégrée dans le groupe des spondyloarthropathies [221,232,233].

Le syndrome inflammatoire biologique est présent dans 70 % des cas de MB en poussée articulaire. Les facteurs rhumatoïdes et les anticorps antinucléaires sont négatifs [234,235]. Le liquide synovial est de type inflammatoire avec une majorité de polynucléaires [220].

La biopsie synoviale [230,236] montre des lésions de synovite non spécifique avec en immunofluorescence un dépôt d'immunoglobuline et de complément à la surface de la couche bordante et dans les parois des capillaires [220].

Les radiographies sont normales, tout au plus existent des érosions ostéo-cartilagineuses ou de minimes pincements. Les destructions articulaires sont exceptionnelles [220,237].

V.1.6.2. Manifestations neurologiques : Neurobehçet

Le premier rapport connu impliquant la MB comme cause des manifestations neurologiques est apparu en 1941 [238], la première confirmation autopsique était rapportée en 1944 [103,239]. L'implication du système nerveux central a été soigneusement documenté depuis ce temps dans la littérature et est largement reconnue, en particulier au Japon [103].

La fréquence de l'atteinte neurologique est diversement appréciée. Elle varie de 2 à 48% avec une moyenne de 15,25% selon la population étudiée, le recrutement des séries et l'inclusion ou non des céphalées isolées [240,241]. Elle survient généralement après environ 10 ans d'évolution de la MB [83].

Le neurobehçet se manifeste par les symptômes suivant selon un ordre décroissant de fréquence [242] : céphalée (83%), paralysie des nerfs crâniens (33%), atteinte motrice centrale (33%), troubles sensitifs (25%), oedème papillaire bilatéral (21%), syndrome cérébelleux (21%), troubles psychiques (13%), et plus rarement polynévrite des membres inférieurs, névrite optique rétrobulbaire [83].

En dehors des céphalées, les complications neurologiques du neurobehçet se voit dans moins de 12% des cas (Iran 3,5%, Japon 11%, Chine 6,5%; Corée 4,6; et Allemagne 11%) [84,101,188-192].

L'atteinte parenchymateuse survient plus fréquemment que l'atteinte neurovasculaire, les deux types sont plus fréquents chez les hommes plutôt que les femmes. En revanche, l'implication du système nerveux périphérique est rare, et a été vu chez seulement 0,8% des patients dans une grande série de cas [84,243].

Dans l'atteinte parenchymateuse, la méningo-encéphalite se caractérise par un infiltrat cellulaire inflammatoire menant à la nécrose et à la perte neuronale apoptotique [244], autour des petits vaisseaux l'infiltration inflammatoire est observée plutôt que la nécrose fibrinoïde [84,244,245]. Le tronc cérébral et le mésencéphale sont les plus fréquemment touchés, cependant il peut y avoir atteinte médullaire et cérébrale. Parfois même, le neurobehçet peut se présenter sous forme pseudotumorale [84].

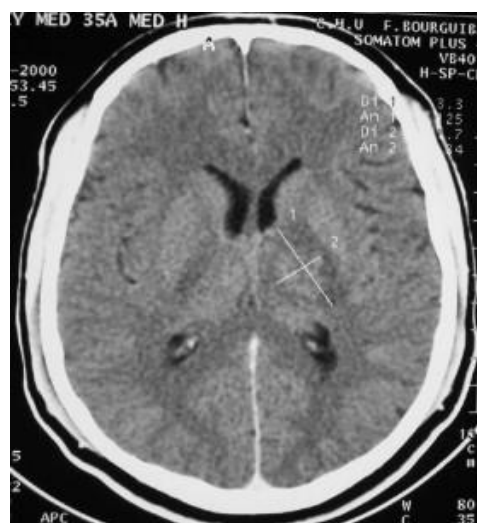


Figure 20: Scanner cérébral avec injection de produit de contraste; coupe axiale : prise de contraste centrale au sein d'une lésion hypodense capsulothalamique gauche ; Forme pseudotumorale cérébrale chez un patient avec neurobehçet [246]

La fréquence de l'atteinte neurovasculaire en cas de MB représente environ 20% des cas [247], les lésions peuvent inclure la thrombose du sinus dural, les anévrismes intracrâniens, les anévrismes ou dissection de vaisseaux extracrâniens [84].

Les troubles psychiques sont présents chez moins de 50% des patients quelque temps au cours de leur maladie, et comprennent surtout, les troubles mnésiques, démences, troubles du caractère (dépression, irritabilité, hallucination, euphorie, apathie, anxiété, insomnie, excitation psychomotrice), de tels troubles conduisent parfois aux tentatives de suicides [103,210].

L'analyse du liquide céphalorachidien (LCR) au cours du neurobehçet révèle une lymphocytose dans la majorité des cas, et une élévation des protéines totales sans augmentation des gamma globulines [103,248].

Le pronostic est très péjoratif en cas d'atteinte neurologique engageant parfois le pronostic vital [83], et cela varie largement selon les atteintes ; en cas de behçet neurovasculaire, les patients sont susceptibles d'avoir des recurrences fréquentes, un handicap ou un décès précoce si ils survivent à l'événement initial. Par contre, en cas d'implication parenchymateuse le pronostic vital et fonctionnel est particulièrement sévère [84,240,243,249-251].

V.1.6.3. Manifestations digestives : Entérobehçet

La fréquence des atteintes digestives varie de 1 à 30% [83]. Une atteinte grave du tube digestif peut se produire. Certains symptômes gastro-intestinaux sont présents chez au moins 50% des patients atteints de MB, pouvant inclure vomissements, douleurs abdominales, flatulences, méléna, diarrhée et constipation [103,239,252,253].

L'entérobehçet est représenté essentiellement par des ulcérations, pouvant se localiser sur l'oesophage, l'estomac, l'intestin ou la marge anale. Le pronostic de ces ulcérations est lié au risque de perforation digestive surtout pour la localisation iléocecale [83,103].



Figure 21: multiples lésions aphtoides iléale en cas d'un entérobehçet [45]

La dilatation et la distension de l'intestin grêle est fréquemment observée lors des phases d'attaques de la maladie plus qu'en phases de rémission [103].

Des vascularites de morphologie diverse peuvent être retrouvées dans la plupart des vaisseaux intestinaux, même à distance des zones ulcéreuses. Bien que les lésions digestives des entéropathies inflammatoires (maladie de Crohn ou rectocolite hémorragique) soient très semblables aux ulcérations digestives de la MB, il ne semble pas exister d'association privilégiée entre entéropathies inflammatoires et MB comparativement à une population témoin [83,103,254].

V.1.6.4. Manifestations urologiques et rénales

L'atteinte rénale est rare, et n'a fait objet que de quelques publications rapportant des lésions à type de néphropathie amyloïde survenant en général après des années d'évolution d'une MB non traitée; de néphropathie glomérulaire avec dépôts d'IgA; de thrombose des veines rénales devant la fréquence de la thrombose cave inférieure et son caractère extensif. Les manifestations urologiques rares également sont à type d'orchépididymite et d'urétrite chez les jeunes hommes [83,84].

V.1.6.5. Manifestations glandulaires

L'orchépididymite est classée parmi les critères Japonais pour le diagnostic de la MB, de caractère aigu le plus souvent, elle régresse sans laisser de séquelles.

Les autres atteintes glandulaires sont exceptionnelles : thyroïde, pancréas, parotide [86].

V.1.6.6. Autres

– Un tableau de fièvre chronique est rare au cours de la MB mais peut être le mode d'entrée dans la maladie [82,83,86].

– myosite [86]

– Manifestation hématologiques [86]

– atteinte du système réticulo-endothélial : hépatomégalie, splénomégalie en dehors de la thrombose de la veine splénique, polyadénopathies.

V.2. Examens paracliniques

A ce jour aucun marqueur biologique n'est spécifique de la MB.

Certaines anomalies biologiques peuvent accompagner les signes cliniques : une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles, des anomalies de la fibrinolyse, une élévation du facteur VIII, la présence de complexes immuns circulants, une cryoglobulinémie.

Les marqueurs d'inflammation tels que la protéine C réactive (CRP) et la vitesse de sédimentation (VS) peuvent être légèrement élevés durant la phase active [84], les taux sériques de β -2-microglobuline [255] et de ferritine [98] ont également été proposés comme marqueurs d'activité de la maladie [83].

Le bilan de coagulabilité en cas de thrombose vasculaire n'objective pas d'anomalie.

L'expression de l'HLA B51 est fréquente en cas de MB selon l'origine ethnique, cependant il n'est ni sensible ni spécifique pour être un test diagnostique [84].

Malgré sa faible sensibilité, le pathergy test a une grande spécificité (> 90%) et reste un test utile au diagnostic [84,97].

L'examen ophtalmologique est systématiquement demandé ainsi qu'un fond d'œil avec angiographie si signe de vascularite, afin de rechercher l'atteinte ophtalmologique fréquente au cours de la MB [83].

En cas d'angiobehçet, le recours à l'échodoppler veineux et artériel ainsi qu'à l'angioscanner est primordial pour une meilleure objectivation des lésions.

Pour l'atteinte thoracique [127,180], le diagnostic repose en plus de la clinique sur la radiographie du thorax, le scanner thoracique ainsi que l'échographie trans-thoracique (ETT) pour caractérisation des lésions cardiovasculaires, la bronchoscopie avec biopsie peuvent également être envisagée.

Enfin devant l'atteinte neurologique, un examen du LCR est indispensable, l'imagerie par résonance magnétique (IRM) est d'un grand intérêt en particulier si les lésions ne sont pas visibles au scanner.

Le recours à d'autres examens est possible selon la symptomatologie et la présentation clinique initiale.

V.3. Critères diagnostic

Le recours à des critères diagnostic ou des classifications est incontournable, principalement devant des pathologies dont il n'existe pas de spécificité des résultats biologiques, radiologiques ou histologiques. La MB fait partie de ce groupe particulier de maladies.

Le diagnostic de MB est clinique. Il peut être difficile au début lorsque les signes sont incomplets, cette affection ne peut donc être retenue que devant une association de signes cliniques.

Ainsi, le caractère hétérogène de la MB explique la multitude de critères diagnostiques proposés à ce jour.

Les critères internationaux du Study Group for Behçet's Disease sont les critères diagnostiques les plus utilisés. Leur sensibilité est de 90% et leur spécificité de 95% [11]. Ils permettent donc à terme le diagnostic de la plupart des MB [83]. Cependant, en 2006, durant la conférence internationale de la MB en Lisbonne (Portugal) ont été présentés les ICBD, dernière révision des critères de l'ISG, incluant en plus des 5 items présents dans l'ISG l'atteinte vasculaire, importante caractéristique de la MB [15].

Les critères proposés par l'ICBD sont les suivants [256]:

- Ulcérations buccales récidivantes : aphtose ayant récidivé au moins 3 fois en 12 mois **2points**
- Ulcérations génitales récidivantes **2points**
- Lésions oculaires (uvéite antérieure ou postérieure, hyalite ou vascularite rétinienne) **2points**
- Lésions cutanées (érythème noueux, pseudo-folliculites ou papulo-pustules, ou - nodules acnéiformes en dehors de l'adolescence) **1 point**
- Lésions vasculaires (thrombose veineuse ou artérielle, anévrisme) **1 point**
- Test de pathergie cutané positif **1 point**

Le diagnostic de MB est retenu si le patient compte 4 points ou plus.

Les critères de l'ICBD sont beaucoup plus adaptés à notre étude, en raison de la particularité de l'atteinte thoracique chez nos patients avec la prédominance des manifestations vasculaires, critère totalement absent dans les items de l'ISG. L'ICBD représenteront par conséquent les critères d'inclusion des malades dans notre série.

Tableau II: caractéristiques des 5 systèmes de classification [16,17,28,225,257,258]

| <i>variables</i> | <i>critères</i> | | | | | |
|----------------------------------|-----------------|---------------|---------------|---------------|---------------------------|---|
| | Mason et Barnes | O'Duffy | JBDRRC 1974 | JBDRRC 1987 | International Study Group | International criteria for Behçet's disease |
| <i>Année de publication</i> | 1969 | 1974 | 1974 | 1987 | 1990 | 2013 |
| <i>Élément de classification</i> | | | | | | |
| Aphthose buccale (AB) | Majeur | Majeur | Majeur | Majeur | Obligatoire | 2 points |
| Aphthose génitale (AG) | Majeur | Majeur | Majeur | Majeur | Facultatif | 2 points |
| Atteinte oculaire | Majeur | Majeur | Majeur | Majeur | Facultatif | 2 points |
| Atteinte cutanée | Majeur | Majeur | Majeur | Majeur | Facultatif | 1 point |
| Test pathergique positif | | | | | Facultatif | 1 point* |
| Arthrite/ arthralgie | Mineur | Majeur | Mineur | Mineur | | |
| Atteinte vasculaire | | | Mineur | Mineur | | 1 point |
| Thrombophlébite | Mineur | | | | | |
| Atteinte cardiovasculaire | Mineur | | | | | |
| Atteinte neurologique | Mineur | Majeur | Mineur | Mineur | | 1 point |
| Atteinte digestive | Mineur | | Mineur | Mineur | | |

| | Mason et Barnes | O'Duffy | JBDRC 1974 | JBDRC 1987 | International Study Group | International criteria for Behçet's disease |
|---|------------------------------------|--|--|--|------------------------------------|---|
| Orchiépididymite | | | Mineur | Mineur | | |
| Histoire familiale | Mineur | | | | | |
| <i>Conditions de remplissage des critères</i> | 3 items majeurs et 2 items mineurs | Forme complète: AB ou AG et 2 autres items majeurs Forme incomplète: AB et 1 autre item majeur; AG et 1 autre item majeur | Forme complète: 4 items majeurs Forme incomplète: 3 items majeurs; atteinte oculaire et 1 autre item majeur | Forme complète: 4 items majeurs Forme incomplète : 3 items majeurs et 2 items mineurs; atteinte oculaire et 1 autre item majeur ; 2 items mineurs | AB et au moins 2 items facultatifs | Au moins 4 points |

JBDRC: Japanese Behçet's Disease Research Committee

**: Élément facultatif*

VI. Diagnostics différentiels

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

Tableau III: les diagnostics différentiels de la MB [84]

| <i>Pathologies</i> | <i>Caractéristiques communes</i> | <i>Critères de distinction</i> |
|-----------------------------|--|---|
| LED avec ou sans SAP | Aphtes buccaux, arthrite non érosive, manifestations neurologiques, vasculaires et constitutionnelles | Positivité des auto-anticorps (AC), baisse du complément C3 et C4 |
| Pathologie liée à l'HLA B27 | Aphtes buccaux, uveite, arthrite, manifestations cutanées et gastrointestinales | Positivité de l'HLA B27 |
| Maladie de Crohn | Aphtes buccaux, arthrite non érosive, manifestations cutanées et gastrointestinales | Sclérite, granulome inflammatoire |
| Colites ulcéreuses | Aphtes buccaux, gastrointestinaux, arthrite non érosive, uveite, manifestations cutanées | Proctite/colite ascendante |
| Maladie coeliaque | Aphtes buccaux, manifestations gastrointestinales et symptômes constitutionnels | Positivité des auto-AC et des caractéristiques histologiques |
| Maladies autoinflammatoires | Aphrose bipolaire, atteinte cutanée, neurologique, arthrite non érosive, symptômes constitutionnels | Fièvre élevée, début juvénile, test génétique |
| sarcoidose | Aphtes buccaux, atteinte pulmonaire, cutanée, érythème noueux, complications | Granulomatose histologique |

| | | |
|-----------------------------|---|-----------------------------------|
| | neurologiques | |
| Neutropénie cyclique | Aphtes buccaux, symptômes constitutionnels | Caractéristiques cycliques |
| SAPHO Syndrome | Arthrite, acnée, lésions pustuleuses | Osteite et hyperostose |
| MAGIC syndrome | Toutes les caractéristiques de la MB sont possible | chondrite |
| Vascularites à ANCA | Atteinte vasculaire, arthrite, manifestations cutanées, oculaires et constitutionnels | Positivité des ANCA |
| Autres pathologies | Scléroses multiples, tuberculose, VIH, pathologies malignes | - |

ANCA: antineutrophil cytoplasmic antibody; LED: lupus érythémateux disséminé; MAGIC: mouth and genital ulcers with inflamed cartilage; SAP: syndrome des antiphospholipides; SAPHO: synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis; VIH: virus d'immunodéficience humaine.

VII. Evolution, pronostic et complications

L'évolution de la MB est imprévisible, son histoire naturelle comportant des phases de rémission et de poussées, plus ou moins régressive au cours desquelles un nouvel organe peut être atteint [83,259].

Chez l'adulte, la maladie est très active pendant la troisième décennie de la vie; les poussées s'atténuant ensuite en fréquence et en sévérité après 10 ans d'évolution. La mortalité diminue avec le temps, les premières années étant les plus à risque [83,259].

Les formes sont plus sévères autour de la Méditerranée et en Asie que dans les populations occidentales, plus sévères chez les hommes que chez les femmes. Les femmes ainsi que les patients avec atteinte cutanéomuqueuse isolée ont relativement un plus bon pronostic [83,259].

Les séquelles fonctionnelles sont observées chez environ 30 % des malades. Les formes avec méningo-encéphalite, accident thromboembolique, rupture d'anévrisme en particulier pulmonaire ou perforation intestinale sont les formes responsables de la majorité des décès. Le risque fonctionnel majeur est la cécité due à l'uvéite [84].

L'observance stricte et prolongée du traitement (colchicine, thalidomide, immunosuppresseurs) est un facteur positif pour le pronostic diminuant l'incidence des complications [260].

VIII. Traitement

Le traitement des différentes manifestations de la MB demeure controversé du fait de la rareté des essais thérapeutiques contrôlés et de l'absence de critères standardisés de mesure de l'évolution de la maladie. La stratégie thérapeutique est guidé par la sévérité de la maladie et le type d'organe atteint (fig1) [261,262].

VIII.1. Objectifs

Quelle que soient la forme clinique et le traitement utilisé, le but est jusqu'à ce jour de diminuer la fréquence et la sévérité des poussées de la maladie.

La stratégie thérapeutique vise à éviter la survenue de lésions irréversibles, à minimiser le risque de séquelles définitives en particulier oculaires et neurologiques, à réduire ou à supprimer les poussées, à contrôler les lésions cutanéomuqueuses et articulaires retentissant sur la qualité de vie et à permettre une épargne cortisonique.

VIII.2. Moyens

Bien que la colchicine, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et les traitements topiques corticoïdes soient souvent suffisants pour contrôler les manifestations cutanéomuqueuses et articulaires, une stratégie d'emblée plus agressive avec des immunosuppresseurs est justifiée pour traiter les manifestations sévères qui mettent en jeu le pronostic vital ou fonctionnel, telles que l'uvéite postérieure, la vascularite rétinienne, les atteintes vasculaires, neurologiques et gastro-intestinales [261].

De récents travaux fondamentaux ont permis une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques de la MB, et conduit à l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques. Contrairement aux agents immunosuppresseurs actuels,

l'émergence de nouveaux médicaments biologiques offre la possibilité d'interférer spécifiquement avec les voies pathogènes de la MB. Ces traitements immunomodulateurs ciblés ouvrent de nouvelles perspectives thérapeutiques pour la MB, notamment dans les formes sévères ou réfractaires [261].

La stratégie thérapeutique est guidé par la sévérité de la maladie et le type d'organe atteint (fig1) [261,262].

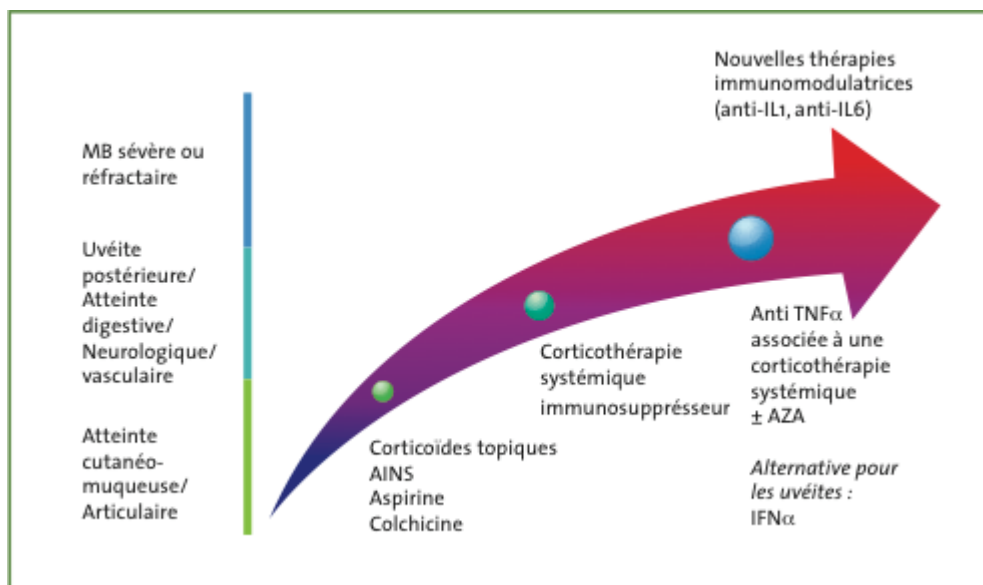


Figure 22: stratégie thérapeutique graduée dans la MB [261]

AZA : azathioprine, IFN α : interféron alpha, anti-IL1 : inhibiteur de l'interleukine 1, anti-IL6 : inhibiteur de l'interleukine 6, AINS : anti-inflammatoire non stéroïdiens, TNF α : tumor necrosis factor alpha.

Les traitements locaux de contact sont rapidement insuffisants. Un traitement systémique est habituellement nécessaire.

VIII.2.1. Traitements de première intention

– **Colchicine** : Elle est proposée en première intention (1 à 2 mg/j) plus ou moins associée à l'aspirine (100 mg/j). Son efficacité a été démontrée par une étude randomisée [263]. Elle est efficace également sur les atteintes articulaires. La colchicine ne permet pas toujours la rémission complète mais peut permettre au patient de supporter des lésions moins nombreuses. La prise doit être prolongée car

les récurrences sont rapides à l'arrêt du traitement. C'est un traitement bien toléré au long cours : les troubles digestifs sont les plus fréquents, la leucopénie est rare et les myoneuropathies sont exceptionnelles. La colchicine peut être maintenue pendant la grossesse [83].

- **Corticothérapie** n'est pas indiquée dans les formes cutanéomuqueuses et/ou articulaires isolées. Elle est indiscutable dans les formes vasculaires et neurologiques. La corticothérapie s'impose sous forme de bolus (1g IV 3 heures) associée au cyclophosphamide particulièrement dans les formes neurologiques.

La corticothérapie orale prend le relais des bolus et doit être maintenue 2 ans associée à un immunosuppresseur et à l'aspirine. La corticorésistance est exceptionnelle mais la corticodépendance est la règle, posant le problème des complications de la corticothérapie [83].

- **Disulone** (50 à 100 mg/j) Il existe une étude randomisée en double aveugle contre placebo et en cross-over chez 20 patients avec atteinte cutanéomuqueuse et articulaire [264]. La dapsonne était efficace en 1 mois environ. Les résultats n'étaient pas exprimés en termes de rémission mais en amélioration du nombre, de la taille, de la durée, de la fréquence des lésions et sur leur prévalence, ce qui rend la lecture difficile. L'efficacité semble voisine de celle de la thalidomide mais nécessite une surveillance hématologique en début de traitement. Les accidents d'hypersensibilité à la dapsonne sont rares mais parfois sévères.

- **Rebamipide** : Le rebamipide est un antiacide gastrique (stimulant la sécrétion de prostaglandines endogènes au niveau de la muqueuse gastrique) essentiellement commercialisé en Asie et aux États-Unis. Une étude contrôlée contre placebo chez 35 patients ayant des atteintes cutanéomuqueuses de la MB a montré une efficacité sur la réduction du nombre d'aphtes et de la douleur (65% pour le groupe traité versus

36% pour le groupe placebo). Il est impossible d'évaluer les résultats en termes de rémission complète ou incomplète sur la présentation de l'article [83].

- **Autres** : La pentoxifylline a été proposée, notamment dans les formes avec uvéite, mais il n'existe pas d'étude contrôlée [265,266]. Des plasmaphèreses et des injections d'immunoglobulines ont été essayées de façon anecdotique. Les antipaludéens de synthèse et le lévamisole se sont avérés décevants. Dans une étude contrôlée, l'association pénicilline-colchicine était plus efficace que la colchicine pour le contrôle des lésions cutanéomuqueuses et la prévention des manifestations articulaires [267]. La benzathinepénicilline prolongée permettrait de prévenir les poussées [267]. Le traitement chirurgical peut parfois être de mise en particulier pour l'atteinte vasculaire anévrismale.

- L'**anticoagulation** efficace et prolongée est indispensable dans les formes vasculaires.

VIII.2.2. Traitements immunosuppresseurs traditionnels

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

- **Thalidomide** : L'intérêt de la thalidomide dans les formes cutanéomuqueuses a été démontré par une étude contrôlée [268]. Elle est aussi efficace et mieux tolérée à la dose de 100 mg/j qu'à la dose de 300 mg/j. Les aphtes buccaux guérissent en 4 semaines, les aphtes génitaux en 8 semaines. Les lésions à type d'érythème noueux peuvent être exacerbées pendant les 8 premières semaines de traitement.

La thalidomide est un traitement purement suspensif. La survenue de thrombose lors de l'induction de la thalidomide a été observée; l'association

systematique d'aspirine à dose anti-aggrégante paraît intéressante mais n'a pas été étudiée. Les limites d'un traitement par thalidomide sont représentées par les risques de polynévrites sensitives (augmentes si alcoolisme ou diabète), de fœtopathies, de somnolence, de prise de poids et d'aménorrhée.

– **Cyclophosphamide** peut être utilisé per os (2 mg/kg) ou en bolus de 750 mg à 1g. Les immunosuppresseurs ne doivent pas être initiés seuls à cause de leur latence de réponse. Ils permettent une certaine épargne de la corticothérapie [83].

– **Azathioprine** est une alternative au cyclophosphamide mais son pouvoir mutagène supérieur en limite les prescriptions chez des patients jeunes. Il existe une étude contrôlée prouvant son efficacité à la dose de 2,5 mg/kg/j [269]. L'introduction précoce d'azathioprine semble améliorer le pronostic lointain, surtout dans les atteintes oculaires [270].

– **Ciclosporine** est très efficace sur les formes oculaires [271,272] mais la toxicité à long terme (HTA, néphrotoxicité) est fréquente. Son efficacité a été démontrée par une étude contrôlée versus colchicine [273]. La ciclosporine doit être évitée dans les formes neurologiques car elle pourrait aggraver les lésions neurologiques [274].

– **Méthotrexate** à faible dose (7,5 mg/kg) est une alternative. Il serait particulièrement intéressant dans les neurobehçet corticorésistants [275].

– **chlorambucil** est à réserver aux cas résistants.

VIII.2.3. Traitements immunomodulateurs

Bien que le pronostic de la MB soit amélioré par un traitement de mieux en mieux adapté, précoce et agressif, il existe toujours des formes réfractaires nécessitant la prescription de différentes combinaisons associant divers

immunosuppresseurs et glucocorticoïdes et exposant les patients à des complications infectieuses et cancéreuses graves [9].

Le recours à d'autres moyens thérapeutiques est donc nécessaire. L'amélioration des connaissances sur les mécanismes étiopathogéniques et particulièrement des bases moléculaires de la MB s'est traduite, ces dernières années, par le développement de nouveaux traitements [9].

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

- **Interféron** : l'interféron α apparaît comme efficace avec de meilleurs résultats pour les formes oculaires sévères ou résistantes aux traitements (94% de réponses). L'interféron était efficace également pour les patients avec une forme cutanéomuqueuse (84% de réponses) et/ou articulaire (96% de réponses) mais les rémissions complètes étaient moins nombreuses. Le temps de réponse complète variait en moyenne de 4 à 6 semaines. Les traitements avec forte dose d'interféron étaient plus efficaces mais il est difficile d'extraire de ces études la dose idéale tant les schémas variaient. À titre indicatif, le groupe des patients ayant une rémission à long terme avait reçu en moyenne 30 millions d'unités par semaine contre 16 millions d'unités dans le groupe avec rechute rapide à l'arrêt de l'interféron [83].

Les effets secondaires étaient ceux décrits avec l'interféron. Les auteurs de cette revue proposent de commencer le traitement entre 6 et 9 millions d'unités par jour pendant 4 semaines puis de diminuer à 4,5 millions par jour pendant 4 semaines puis à 3 millions 3 fois par semaine à maintenir pendant au moins 8 semaines après la rémission [83,276].

- **Anti-TNF- α** : Les concentrations de TNF- α et de son récepteur soluble sont augmentées dans le sérum des patients atteints de MB. Quelques observations de succès thérapeutique (infliximab, étanercept) chez des MB réfractaires aux traitements classiques est encourageant [277]. Il existe 13 publications concernant 20 patients avec 19 réponses sur 20 [278]. Lors de la dixième conférence internationale sur la MB en juin 2002, 35% des médecins présents ont déclaré avoir déjà utilisé un anti TNF- α dans cette indication [83].

- **Anti-CD52** : une étude ouverte incluant 18 patients a montré un taux de rémission de 72 %. Bien que le traitement ait été bien supporté, tous les patients ont eu une lymphopénie prolongée [260].

- **Anti-CD20**: Le rituximab est un anticorps anti-CD20 qui déplete les lymphocytes B. Il est habituellement administré en 2 perfusions de 1000 mg, à 15 jours d'intervalle. Son efficacité a été observée dans quelques cas de MB avec lésions oculaires sévères et vascularite rétinienne, résistantes aux corticoïdes, azathioprine et étanercept [261,279,280].

VIII.3. Indications

Le traitement des différentes manifestations de la MB demeure controversé du fait de la rareté des essais thérapeutiques contrôlés et de l'absence de critères standardisés de mesure de l'évolution de la maladie. Les principales recommandations actuelles concernant le traitement de la MB sont présentées dans le tableau IV [9].

Tableau IV: les recommandations actuelles du traitement de la MB [9]

| <i>Manifestations cliniques</i> | <i>Traitements proposés</i> |
|---------------------------------|--|
| Manifestations cutané-muqueuses | <p><i>Traitement local :</i></p> <p>Corticoïdes Sucralfate Lidocaine</p> <p><i>Traitement per os :</i></p> <p>Colchicine Dapsone Thalidomide Azathioprine Rebamipide</p> |
| Uvéite antérieure | <p><i>Traitement local :</i></p> <p>Mydriatiques/cycloplégiques (pour prévenir les synéchies iridocristaliniennes) Collyres ou injections sous-conjonctivales de prednisolone ou de dexaméthasone</p> <p><i>Traitement par voie générale :</i></p> <p>Colchicine Prednisone (0,5 mg/kg/j en cas de poussées aiguës) Méthotrexate (7,5 à 20 mg/semaine si corticorésistance)</p> |
| Uvéite postérieure | <p><i>Traitement local :</i></p> <p>Collyres de prednisolone ou de dexaméthasone Triamcinolone acétonide en injection intravitréenne en cas d'OCM</p> <p><i>Traitement par voie générale :</i></p> <p>Bolus intraveineux de méthylprednisolone (1 g/j pendant 3 jours) puis prednisolone (1 à 2 mg/kg/j per os)</p> <p>Immunosuppresseurs :</p> <p>Cyclophosphamide en bolus IV mensuel Ou Aziothiopine <i>per os</i> Ou Cyclosporine A <i>per os</i> Ou Chlorambucil <i>per os</i> Ou Thalidomide <i>per os</i> FK-506 (tacrolimus) <i>per os</i> IFN-α en injections sous-cutanées Infliximab en perfusions IV</p> |

| | |
|---------------------------------------|---|
| Manifestations articulaires | Anti-inflammatoires non stéroïdiens Colchicine Corticoïdes à faible doses (20mg/j) |
| Manifestations neurologiques | Bolus intraveineux de méthylprédnisolone (1 g/j pendant 3 jours) puis prédnisolone (1 à 2 mg/kg/j per os) Cyclophosphamide en bolus IV mensuel Azathioprine <i>per os</i> Méthotrexate <i>per os</i> Chlorambucil <i>per os</i> |
| Thromboses veineuses profondes | Héparine en IV ou en SC et antivitamineK Prednisone <i>per os</i> Azathioprine <i>per os</i> Cyclophosphamide en bolus IV mensuel (thrombose des veines caves) Aspirine <i>per os</i> (50 à 200 mg/j) ? Dipyridamole ? |
| Anévrysmes artériels | Corticoïdes + Cyclophosphamide en bolus IV |
| Entéro-behçet | Corticoïdes <i>per os</i> ou IV Azathioprine <i>per os</i> ? Cyclophosphamide en bolus IV ? |

IV : intraveineux; OCM : oedème cystoïde maculaire; SC : sous-cutané.

VIII.3.1. Aphtes buccaux et génitaux et autres manifestations cutanéomuqueuses

Malgré le préjudice engendré par ce type de lésions, le traitement ne devrait pas être délétère, il est donc recommandé d'éviter les médicaments potentiellement nocifs et de commencer par les "petits moyens" thérapeutiques tels que les bains de bouches, le sucralfate, les topiques locaux à base de tétracyclines, etc [9].

Le traitement des aphtes et des manifestations cutanées est basé sur la colchicine (0,5 à 2 mg/j) associée à des topiques corticoïdes lors des poussées.

La dapsonne (100 mg/j) constitue une alternative thérapeutique pour les aphtes buccaux et génitaux et les lésions cutanées [268].

L'azathioprine (2,5 mg/kg/j) s'est révélée significativement efficace dans la guérison des aphtes buccaux et la prévention des aphtes génitaux [269].

La thalidomide constitue aussi un traitement significativement efficace de ces manifestations et des pseudofolliculites; cependant, son utilisation devrait être réservée aux lésions sévères, invalidantes, rapidement récidivantes et/ou résistantes aux traitements suscités. Une dose quotidienne de 100mg semble être suffisante et aussi efficace que 300mg [264].

L'utilisation du thalidomide est limitée d'une part par la fréquence très élevée des récives des lésions après son arrêt et d'autre part par ses effets indésirables. Ces derniers sont dominés par ses graves effets tératogènes, les neuropathies périphériques et le risque de thrombose. De même, d'autres complications telles qu'une sédation, une somnolence, des vertiges, une exacerbation de l'érythème noueux, un rash cutané, une xérostomie, des céphalées et une constipation ont été rapportés [9].

Se fondant sur l'implication probable de certaines souches de streptocoques dans la pathogénie de la MB, certains auteurs ont utilisé avec succès la pénicilline [267] et plus récemment l'azithromycine dans le traitement et la prévention des lésions cutanéomuqueuses de la MB [281].

La pentoxifylline, par une action anti-TNF, a été rapportée comme efficace sur les lésions cutanées mais n'a pas fait l'objet d'études contrôlées [282].

VIII.3.2. Manifestations oculaires

Le traitement de l'atteinte oculaire dépend de sa sévérité. L'uvéite antérieure peut être efficacement traitée par des corticoïdes locaux en collyre associés à des mydriatiques ou des cycloplégiques locaux afin de prévenir la survenue de synéchies iridocristaliniennes [9].

Pour les manifestations les plus sévères, en particulier les uvéites postérieures et les vascularites rétiniennes, le traitement standard consiste en une association de glucocorticoïdes à fortes doses par voie systémique (per os ou en bolus intraveineux lors des poussées aiguës) à l'un des agents immunosuppresseurs suivants: cyclophosphamide 0,5 à 1g en bolus IV mensuels, azathioprine 2,5 mg/kg/j, chlorambucil 5 mg/j et enfin ciclosporine A. Ce dernier agent semble être le 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 [269,270,273,283-285] mais il existe un risque de rebond à l'arrêt du traitement. Il faut cependant souligner que parmi tous ces traitements, seul l'azathioprine a été évaluée dans une étude contrôlée [269].

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 [286] mais il est généralement admis que ce médicament est faiblement actif dans la MB.

Il faut noter que, de plus en plus, les manifestations oculaires sévères de la MB sont traitées par une association d'immunosuppresseurs incluant souvent des corticoïdes, l'azathioprine et la ciclosporine A [287].

Enfin, l'injection sous-conjonctivale de corticoïde (dexaméthasone 1 à 1,5mg) peut donner de bons résultats en cas de poussées aiguës [9].

VIII.3.3. Manifestations cardiovasculaires

Les manifestations cardiovasculaires de la MB sont représentées essentiellement par les thromboses veineuses, les anévrismes et les thromboses artérielles et les rares cas de thromboses intracardiaques [159,288]. Le caractère adhérent du thrombus sur une paroi siège d'une vascularite inflammatoire rend les thromboses vasculaires peu

emboligènes dans la MB et peut expliquer leur progression insidieuse et leur relative résistance au traitement anticoagulant [289].

Vue l'absence d'études contrôlées, aucun consensus n'existe pour le traitement de ces complications au cours de la MB [142] qui reste toujours symptomatique et discuté au cas par cas.

Ainsi, le traitement des thromboses veineuses profondes au cours de la MB demeure controversé. La plupart des auteurs recommandent l'utilisation des anticoagulants à doses curatives [142] alors que d'autres évitent leur emploi seuls et les associent aux corticoïdes à cause de leur inefficacité pour certains et du risque de saignement dû à l'inflammation de la paroi vasculaire pour d'autres [290].

Au cours des thromboses veineuses récidivantes et progressives, des veines caves et cérébrales ou des thromboses artérielles et intracardiaques, il est recommandé d'associer les corticoïdes et/ou les immunosuppresseurs (cyclophosphamide ou azathioprine) aux anticoagulants ou aux antiagrégants plaquettaires [159,288-292]. La chirurgie devrait être réservée aux cas de thrombus intracardiaques résistants au traitement médical ou aux embolies pulmonaires massives, car il s'agit d'un geste délicat avec risque de récurrence du thrombus [183,293].

La prise en charge des anévrismes artériels est plus problématique. Le traitement chirurgical par résection de l'anévrisme ou son exclusion par un pontage prothétique est souvent indiqué à cause du risque de saignement majeur causé par leur rupture. Mais, cette chirurgie est souvent compliquée par l'apparition de faux anévrismes anastomotiques et le lâchage des sutures dû à la réaction inflammatoire de la paroi vasculaire en rapport avec l'hypersensibilité aux points de piqûre caractéristique de la MB [294].

De nouvelles méthodes de traitement par voie endovasculaire sont de plus en plus employées. Elles reposent sur l'exclusion de l'anévrisme 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 certes de réduire les risques de la chirurgie conventionnelle, mais leurs résultats à long terme demeurent indéterminés [295,296].

Enfin, l'administration de corticoïdes et d'immunosuppresseurs en postopératoire semble nécessaire et efficace contre les récives des anévrismes artériels et l'association d'anticoagulants ou d'antiagrégants plaquettaires permet de prévenir les thromboses [297].

VIII.3.4. Manifestations articulaires

Dans la majorité des cas, ce traitement est symptomatique comportant le repos, des antalgiques périphériques, des AINS associés souvent à la colchicine (0,5 à 1,5mg/j). En cas d'arthrites résistantes à ce traitement, l'utilisation des corticoïdes per os à faibles doses voire en intra articulaire peut être efficace.

L'azathioprine s'est révélée aussi significativement efficace sur les arthrites de la MB [269].

La sulfasalazine, le méthotrexate et l'interféron ont été efficaces dans plusieurs cas d'arthrites sévères mais il n'existe aucun large essai contrôlé sur ces médicaments dans cette indication.

VIII.3.5. Manifestations neurologiques

Les manifestations neurologiques de la MB peuvent être en rapport soit avec une atteinte parenchymateuse secondaire à des lésions encéphaliques, médullaires et/ou méningées soit avec une atteinte vasculaire cérébrale (thromboses veineuses, anévrismes et/ou thromboses artériels) qualifiée d'angiobehçet cérébral [298]. Nous décrivons ici le traitement de l'atteinte parenchymateuse.

Le traitement d'attaque des poussées aiguës de ces atteintes se base sur les corticoïdes à fortes doses soit par voie orale; prednisone à la dose de 1mg/kg/j pendant au moins 4 semaines ou jusqu'à la constatation d'une amélioration, soit par voie intraveineuse; bolus quotidien de 1g de méthylprednisolone pendant 3 à 5 jours relayé par de la prednisone per os et à fortes doses [299,300]. Ensuite, une diminution progressive des doses doit être réalisée sur 2 à 3 mois pour prévenir les rechutes précoces; certains patients peuvent nécessiter le maintien au long cours de faibles doses de corticoïdes pour diminuer le risque de poussées [300].

Dans les formes sévères et/ou réfractaires, plusieurs agents immunosuppresseurs (azathioprine, ciclosporine A, cyclophosphamide et chlorambucil) peuvent être associés aux corticoïdes; mais il n'existe aucune étude contrôlée qui prouve l'efficacité de l'un de ces traitements dans la prévention, la réduction des poussées ou le contrôle de la progression des atteintes neurologiques au cours de la MB [300].

Dans un essai ouvert, l'administration de faibles doses de méthotrexate (5 à 12,5mg/semaine) chez 6 patients pendant 36 semaines a permis de prévenir la progression de leurs manifestations cliniques neuropsychiatriques avec une diminution nette du taux d'IL-6 dans le LCR. Cependant, une rechute des manifestations cliniques a été observée à l'arrêt du traitement [301].

Il est recommandé d'éviter la ciclosporine A en cas de neurobehçet, d'une part à cause d'une moindre efficacité par rapport aux autres immunosuppresseurs, et d'autre part à cause de son incrimination dans la survenue de certains effets indésirables neurologiques [9,274,302].

VIII.3.6. Manifestations digestives

Les manifestations gastro-intestinales de la MB ressemblent aux lésions de la maladie de Crohn, pouvant atteindre tout le tractus digestif, avec une prédominance pour la région iléocæcale.

Il n'y a pas de recommandation bien établie pour le traitement de l'atteinte digestive dans la MB. La sulfasalazine et l'acide 5-aminosalicylique (pentasa) sont utilisés de façon empirique mais paraissent efficace sur les entéro-Behçet [303]. Les corticoïdes, l'azathioprine, le méthotrexate et les anti-TNF peuvent être utilisés dans les formes plus sévères. Le recours à la chirurgie est exceptionnel, excepté en cas d'urgence chirurgicale (perforation, hémorragie) [261].

Tableau V: Différents traitements utilisés dans la MB : indications et effets secondaires [261]

| Médicaments | Doses | Cibles moléculaires et cellulaires | Mécanismes d'action | Indications | Toxicité |
|---|--------------------------------|---|--|---|---|
| Colchicine | 1 à 2 mg/j | Neutrophiles (PNN) Microtubules | Diminution Chimiotactisme et Mitoses | Cutanéo- muqueux, articulation | Diarrhée, neutropénie |
| Pentoxifylline | 800 à 1200 mg/j | Phosphodiéstéras AMPC | Diminution Chimiotactisme des PNN, de la Production de superoxide et de la Production de TNF | Cutanéo- muqueux | Hépatite, thrombopénie |
| Thalidomide | 25 à 100 mg/j | TNF (diminution stabilité des ARN messagers du TNF) | Diminution Prolifération lymphocytaire et angiogénèse | Cutanéo- muqueux | Teratogénicité, neurotoxicité, thrombose, constipation |
| Dapsone | 100 mg/j | Neutrophiles | Diminution Activité de la myéloperoxydase et Stress oxydatif | Cutanéo- muqueux, articulation | Hémolyse |
| Prednisone | 0,5-1 mg/kg/j | Récepteur des glucocorticoïdes | Modification au niveau transcriptomique | Uvéite, SNC, vasculaire, digestif, arthrite réfractaire | Diabète, infections, syndrome de Cushing, ostéoporose, cataracte |
| Interféron-α2a | 3 à 9 \times 10 ⁶ | NK, T γ δ | Augmentation | Uvéite | Syndrome |

| | | | | | |
|--|--|--------------------------------|---|---|---|
| | UI, 3 fois par semaine | | Fonctions des NK diminution Phagocytose des PNN, de l'Adhésion des LT et de la Production des radicaux libres | | grippal: fièvre, frissons, céphalées, asthénie, arthralgies, dépression, leucopénie |
| Ciclosporine A | 3 à 5 mg/kg/j | Lymphocytes T (LT) | Diminution Apoptose | Uvéite | Néphrotoxicité |
| Méthotrexate | 7,5 à 15 mg/semaine | Antagoniste de l'acide folique | Diminution Prolifération lymphocytaire | SNC, Arthrites réfractaires | Hépatite, insuffisance rénale |
| Azathioprine | 2 à 3 mg/kg/j | ADN | Diminution Prolifération lymphocytaire | Uvéite, digestif, vasculaire, SNC, arthrite réfractaire | Anémie, Neutropénie, Hépatite, Pancréatite |
| Cyclophosphamide | 600-750 mg/m ² /mois | Alkylant | Diminution Prolifération lymphocytaire | SNC ; formes sévères | Infertilité, cancer de vessie, leucémie, infections |
| Autogreffe de cellules souches hématopoïétiques | Mobilisation avec CYC (2-4 g/m ²) +G-CSF, conditionnement avec melphalan (200mg/m ²) | Myéloablatrice | Reconstitution des LT | Formes sévères engageant le pronostic vital | Fièvre, infections |
| Anti-cytokines | | | | | |
| Anti-TNF (infliximab) | Doses variables | TNF α | Inhibition des voies de | Uvéite, digestif, | Infections, réactivation |

| | | | | | |
|--|-------------------------------------|---|-------------------------------|---------------------------|---|
| (adalimumab) | | | signalisation cytokiniques | SNC, forme réfractaire | tuberculeuse et du VHB, réactions d'hypersensibil ité |
| Anti-IL1 (gevokizumab) | 0,3 mg/kg (1 seule injection) | IL-1 β | | Uvéite | Réactions d'hypersensibil ité, infections |
| Anti-IL-6 (tocilizumab) | 8 mg/kg (injection mensuelle) | Récepteurs soluble et membranaire de l'IL-6 | | Uvéite, SNC | Infections, cytopénie |
| <i>Thérapies ciblant les lymphocytes</i> | | | | | |
| Anti-CD20 (rituximab) | 1000 mg (jour 0 et jour 15) | Lymphocyte B | Déplétion LB | Uvéite | Réaction à l'injection, Infections |
| Anti-CD52 (alemtuzumab) | 134 mg (1 seule injection) | Lymphocytes Macrophages | Déplétion LT | Uvéite, SNC | Réaction à l'injection, Infections |

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

MATERIELS ET METHODES

I. Objectifs de l'étude

L'objectif de notre étude est de contribuer à la connaissance de la MB et particulièrement de l'atteinte thoracique, dont son diagnostic précoce permet la mise en route d'un traitement adapté et l'amélioration du pronostic. Ce travail permet également de souligner la fréquence de cette atteinte, de déterminer ses aspects cliniques, les modalités de prise en charge et les facteurs pronostiques, et enfin d'étudier le profil évolutif tout en confrontant nos données avec celles de la littérature.

II. Matériels et méthodes

II.1 Type de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive et analytique, portée sur 12 cas d'atteinte thoracique au cours de la MB colligées aux 2 services de pneumologie (11 cas) et de médecine interne (MI) (1 cas) du centre hospitalier universitaire (CHU) Hassan II de Fès, durant une période de 7ans (janvier 2010– décembre 2016).

L'exploitation des dossiers a commencé en janvier 2017 et a pris fin en février 2018, en se basant sur les archives des 2 services ainsi que sur la base de données informatique « Hosix » de notre CHU.

II.2. Population cible

II.2.1. Critères d'inclusion

Ont été inclus dans notre étude tous les patients quelque soit leur âge, pris en charge pour une MB retenue sur les critères de l'ICBD et qui présentent des manifestations thoraciques en rapport avec la maladie, au sein des services de pneumologie et de médecine interne du CHU Hassan II de Fès. Huit de nos patients avaient un score plus de 4 selon les critères de l'ICBD, par contre, les autres cas

avaient un score à 3, l'inclusion s'est faite alors sur la base d'un faisceau d'arguments, notamment l'atteinte vasculaire, après avoir éliminé toutes autres étiologies pouvant donner la même symptomatologie.

II.2.2. Critères d'exclusion

Ont été exclus tous les patients ne répondant pas aux critères de l'ICBD et ne présentant pas d'autres symptomatologies apparentées à la MB dans sa forme thoracique.

Les patients atteints de MB retenue sur la base des critères de l'ICBD et ne présentant pas de manifestations thoraciques ont été également exclus de l'étude.

II.3. Recueil des données

Le recueil des données a été effectué sur la base d'une fiche d'exploitation détaillée, regroupant huit sections dont :

- 1^{ère} section : données sociodémographiques (âge, sexe, origine géographique)
- 2^{ème} section : antécédents personnels et familiaux
- 3^{ème} section : manifestations cliniques (signes fonctionnels et physiques)
- 4^{ème} section : paraclinique (HLA B51, radiographie, scanner, angioscanner thoracique...)
- 5^{ème} section : critères diagnostiques
- 6^{ème} section : type de Behçet
- 7^{ème} section : traitement
- 8^{ème} section : évolution

Les items de la fiche d'exploitation peuvent être consultés en détails en annexes.

II.4. Analyse statistique

Les données recueillies ont été codées, saisies sur Microsoft Excel 2007, puis validées pour être analysées à l'aide du logiciel Epi info version 7. L'analyse a consisté en une description des différentes variables de l'étude dans l'ensemble de l'échantillon étudié. Les variables quantitatives étaient représentées par la moyenne \pm écart-type; et les variables qualitatives par des pourcentages (%).

II.5. Aspect éthique

La réalisation de l'étude a nécessité l'obtention de l'autorisation des chefs de services de MI et de pneumologie afin de pouvoir exploiter les dossiers.

II.6. Déroulement de l'étude

L'exploitation des dossiers a commencé en janvier 2017 et a pris fin en février 2018, période durant laquelle on a travaillé sur les archives des 2 services, sachant que l'archive de l'année 2011 de MI n'a pas pu être retrouvée. Ces archives contiennent le nom, l'identifiant du patient (IP) et le diagnostic d'entrée qui est souvent absent.

Le reste de l'exploitation s'est basé sur les données informatiques de notre CHU « Hosix » et sur les dossiers imprimés des malades, il est à noter que le système « Hosix » a connu une perte de données durant cette période rendant sa consultation impossible pendant une certaine durée avec perte définitive d'un ensemble d'informations.

Il est à préciser que parmi les difficultés rencontrées pendant notre travail, on peut citer principalement, le manque de certaines données cliniques et radiologiques soit dans les dossiers archivés ou numériques.

Les données cliniques ont été recueillies à l'aide de la fiche d'exploitation, colligeant ainsi 72 cas entre les 2 services durant notre période d'étude, puis après

application des critères d'inclusion et d'exclusion on a retenu 12 observations soit 11 hommes et 1 femme qui correspondaient parfaitement à nos critères.

RESULTATS

Les résultats concernent les 12 cas colligés au sein du service de MI et de pneumologie du CHU Hassan II de Fès.

I. Données épidémiologiques

I.1. Age et sexe

I.1.1. Age

La moyenne d'âge chez nos patients était de $36,8 \pm 13,7$ ans, avec des extrêmes entre 20 et 60 ans.

I.1.2. Sexe

Dans notre étude, la prédominance masculine était claire, avec 11 hommes soit 91,7% et 1 femme soit 8,3%.

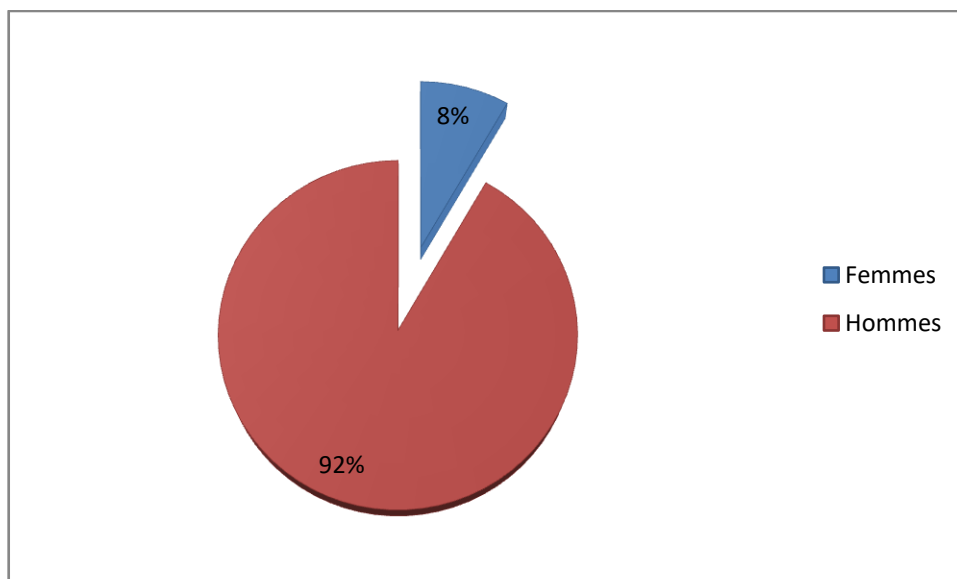


Figure 23 : répartition selon le sexe

I.2. Répartition géographique

La majorité de nos patients sont originaires de Fès, le reste des cas résident dans les villes suivantes : Meknès, Ifrane, Guerssif, Taza, Mirt et Lhajeb.

I.3. Incidence et fréquence de l'atteinte

Le nombre de cas d'atteinte thoracique est en moyenne de 1 cas par année, on a noté dans notre série un pic de fréquence en 2013 avec 5 cas représentant 41,7% de l'ensemble des malades.

La fréquence de l'atteinte thoracique dans notre étude est de 16,7% (tableau VI).

Tableau VI : fréquence de l'atteinte thoracique

| | Nombre de dossiers consultés | Cas d'atteinte thoracique n(%) |
|------------------|------------------------------|--------------------------------|
| Médecine interne | 53 | 1 (1,4%) |
| Pneumologie | 19 | 11 (15,3%) |
| Total | 72 (100%) | 12 (16,7%) |

II. Données cliniques

II.1. Mode d'installation

II.1.1. Age de la première manifestation

L'âge moyen de la première manifestation chez nos patients est de $31,9 \pm 12,2$ ans, avec des extrêmes de 14 et 50 ans.

II.1.2. Motif de consultation

Dans notre série, les principaux symptômes menant les patients à consulter (tableau VII) sont l'hémoptysie à 33,3%, la dyspnée à 25%, l'association des deux manifestations est rencontrée dans 8,3% des cas, le reste des symptômes était le

syndrome cave supérieur dans 2 cas soit 16,7% et un gros membre inférieur dans 1 cas soit 8,3%.

Tableau VII : répartition selon le motif de consultation

| motif | effectif | % [Intervalle de Confiance (IC) à 95%] |
|-----------------------|----------|--|
| hémoptysie | 4 | 33,3% [9,92–65,11%] |
| dyspnée | 3 | 25% [5,49–57,19%] |
| hémoptysie+dyspnée | 1 | 8,3% [0,21–38,48%] |
| Syndrome cave sup | 2 | 16,7% [2,09–48,41%] |
| Gros membre inférieur | 1 | 8,3% [0,21–38,48%] |

II.1.3. Type de la première manifestation

Les signes cutanéomuqueux (tableau VIII) représentent les premiers symptômes par lesquels se dévoile la maladie avec une fréquence de 75% dans notre série.

En 2^{ème} rang, ce sont les signes pulmonaires qui sont plus fréquents avec 7 cas soit 58,3%, ensuite les symptômes vasculaires étaient inauguraux chez 5 de nos patients soit 41,7%, l'atteinte oculaire n'est rencontrée que dans 16,7% des cas soit chez 2 malades.

Par contre, aucun de nos patients n'avait des signes neurologiques ou rhumatologiques comme première manifestation.

Tableau VIII : répartition selon le type de la première manifestation

| Type de la manifestation | effectif | % [IC à 95%] |
|--------------------------|----------|----------------------|
| Cutanéo-muqueuse | 9 | 75% [42,81-94,51%] |
| Neurologique | 0 | - |
| oculaire | 2 | 16,7% [2,09-48,41%] |
| vasculaire | 5 | 41,7% [15,17-72,33%] |
| rhumatologique | 0 | - |
| pulmonaire | 7 | 58,3% [27,67-84,83%] |

II.2. Signes généraux

Les signes généraux recherchés sont notamment la fièvre, l'amaigrissement et l'altération de l'état général. Il est à noter qu'aucun de nos patients n'a présenté ces signes.

II.3. Manifestations cliniques

II.3.1. Signes fonctionnels

La majorité de nos patients soit 91,7% ont rapporté des symptômes cutanéomuqueux à type d'aphtose buccale et/ou génitale, une pseudofolliculite ou un érythème noueux (tableau IX).

Les signes fonctionnels oculaires et articulaires sont rapportés chacun chez 2 de nos patients soit 16,7%.

Aucun de nos patients n'avait des signes neuropsychiatriques.

Tableau IX : répartition selon le type de signes fonctionnels rapportés

| signes fonctionnels | effectif | % [IC à 95%] |
|---------------------|----------|----------------------|
| Cutanéo-muqueux | 11 | 91,7% [61,52–99,79%] |
| ophtalmologiques | 2 | 16,7% [2,09–48,41%] |
| Neuropsychiatriques | 0 | – |
| articulaires | 2 | 16,7% [2,09–48,41%] |

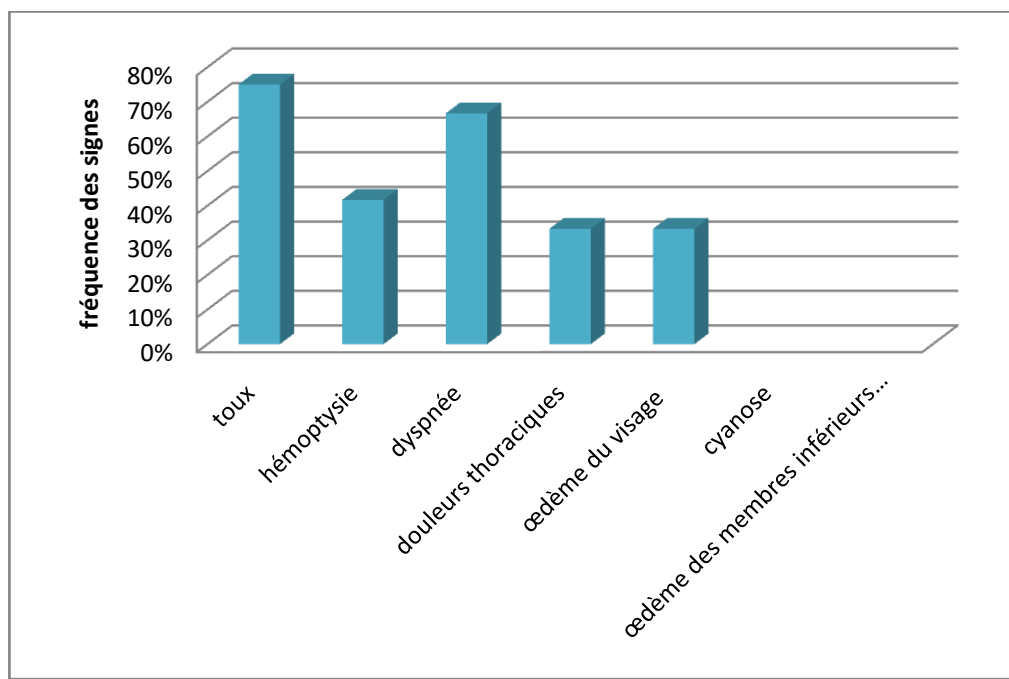


Figure 24 : répartition selon les signes fonctionnels thoraciques

Les signes fonctionnels orientant vers une participation thoracique dans notre série (fig 24, tableau IX) sont représentés essentiellement par la toux comme principal symptôme chez 75% de nos patients, la dyspnée est présente chez 8 de nos patients, l'hémoptysie qui peut être minime ou abondante est rapportée dans 41,7%, les douleurs thoraciques et l'œdème du visage représentent le reste des symptômes.

Tableau X : répartition selon les principaux signes fonctionnels thoraciques

| Signes fonctionnels thoraciques | effectif | % [IC à 95%] |
|------------------------------------|----------|----------------------|
| toux | 9 | 75% [42,81–94,51%] |
| hémoptysie | 5 | 41,7% [15,17–72,33%] |
| dyspnée | 8 | 66,7% [34,89–90,08%] |
| Douleurs thoraciques | 4 | 33,3% [9,92–65,11%] |
| Œdème du visage | 4 | 33,3% [9,92–65,11%] |
| cyanose | 0 | – |
| Œdème des membres inférieurs (OMI) | 0 | – |

II.3.2. Signes physiques

II.3.2.1. Manifestations cutané-muqueuses

A l'examen physique, les lésions cutané-muqueuses sont rencontrées dans 91,7% des cas, avec présence de l'aphte buccal dans 50% soit chez 6 patients, l'aphte génital retrouvé chez 7 patients soit 58,3% et l'aphtose bipolaire chez 3 patients soit 25%, pseudofolliculite rencontrée chez 6 cas et l'érythème noueux chez 1 patient. Par contre, aucun de nos 12 patients n'avait un test pathergique positif (tableau XI).

II.3.2.2. Manifestations oculaires et digestives

Pour le reste des signes physiques, on note la présence de l'atteinte oculaire et digestive chacune chez 3 patients, le reste des manifestations notamment articulaires et neuropsychiatriques n'a cependant pas été observé (tableau XI).

Tableau XI : répartition selon les signes physiques

| Signes physiques | effectif | % [IC à 95%] |
|-----------------------------------|----------|----------------------|
| <u>Cutanéo-muqueux</u> | 11 | 91,7% [61,52–99,79%] |
| • Aphte buccal | 6 | 50% [21,09–78,91%] |
| • Aphte génital | 7 | 58,3% [27,67–84,83%] |
| • Aphtose bipolaire | 3 | 25% [5,49–57,19%] |
| • Pseudofolliculite | 6 | 50% [21,09–78,91%] |
| • Erythème noueux | 1 | 8,3% [0,21–38,48%] |
| • Pathergy test | 0 | – |
| <u>Ophthalmologiques</u> | 3 | 25% [5,49–57,19%] |
| • Uvéite | 2 | 16,7% [2,09–48,41%] |
| • Vascularite | 1 | 8,33% [0,21–38,48%] |
| <u>Articulaires</u> | 0 | – |
| <u>Neuropsychiatriques</u> | 0 | – |
| <u>Digestifs</u> | 3 | 25% [5,49–57,19%] |
| • Ascite | 2 | 16,7% [2,09–48,41%] |
| • CVC | 2 | 16,7% [2,09–48,41%] |
| • Douleur abdominale | 1 | 8,33% [0,21–38,48%] |

II.3.2.3. Manifestations thoraciques

Les manifestations thoraciques (fig 25, tableau XII), objet de notre étude, sont variables chez nos patients.

Tableau XII : signes cliniques des principales manifestations thoraciques (pleuro-pulmonaires, médiastinales et cardiovasculaires)

| Manifestations thoraciques | effectif | % [IC à 95%] |
|------------------------------------|----------|----------------------|
| <u>Pleuro-pulmonaires</u> | | |
| <u>et médiastinales</u> | | |
| • Syndrome cave supérieur | 5 | 41,7% [15,17-72,33%] |
| • Syndrome d'épanchement liquidien | 4 | 33,3% [9,92-65,11%] |
| • Syndrome de condensation | 0 | - |
| • Râles | 0 | - |
| <u>Cardiovasculaires</u> | | |
| • OMI | 1 | 8,3% [0,21-38,48%] |
| • Signe de Homans | 0 | - |
| • TSVJ | 2 | 16,7% [2,09-48,41%] |
| • RHJ | 1 | 8,3% [0,21-38,48%] |
| • Souffles | 2 | 16,7% [2,09-48,41%] |

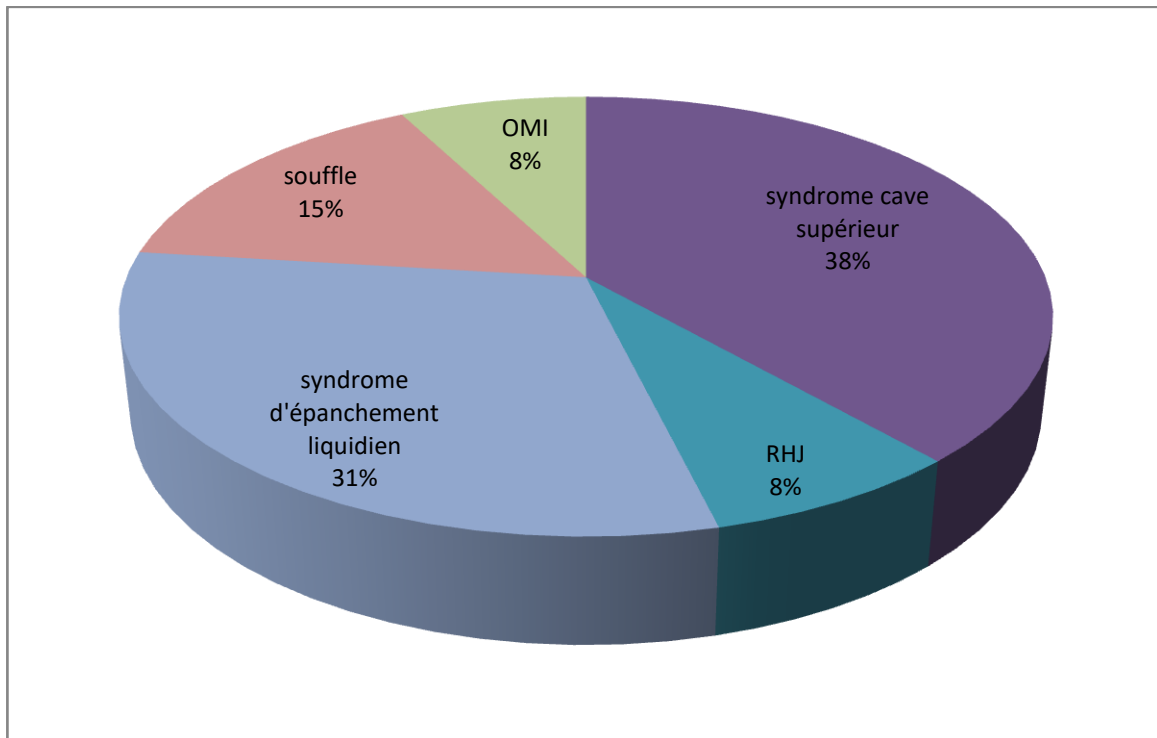


Figure 25 : répartition selon les signes cliniques thoraciques

Dans notre série, le syndrome cave supérieur regroupant la circulation veineuse collatérale (CVC), le comblement des creux sus claviculaire et la turgescence spontanée de la veine jugulaire (TSVJ) constitue la manifestation la plus fréquente retrouvée chez 5 patients soit 41,7%, le syndrome d'épanchement liquidien en 2^{ème} rang avec un pourcentage de 33,3%, le Reflux hépato-jugulaire (RHJ) est présent 8,3% des cas.

L'atteinte cardiaque se déclare principalement par un OMI dans 8,3% ainsi que par la présence de souffle retrouvée chez 2 de nos patients soit 16,7% des cas de notre série.

Le reste des symptômes, à savoir les râles pulmonaires, le signe de Homans et les signes d'atteinte vasculaire périphérique n'ont par contre pas été retrouvés.

III. Paraclinique

Malgré l'absence de marqueurs biologiques ou radiologiques pathognomoniques permettant le diagnostic de la MB, le recours aux examens complémentaires était indispensable chez nos malades, afin de permettre le diagnostic des lésions thoraciques, d'évaluer l'état du patient et de réfuter les autres étiologies pouvant avoir un tableau clinique similaire.

III.1. Biologie

Dans notre série, et vu le contexte thrombotique chez nos malades, l'évaluation du taux de plaquettes grâce à la numération formule sanguine (NFS) ainsi que du bilan de crase avec taux de prothrombine (TP) + temps de céphaline activée (TCA) était impérative, le bilan inflammatoire dont la vitesse de sédimentation (VS) et la C-reactive protein (CRP) faisait également partie du bilan biologique en raison de la composante inflammatoire prédominante dans la MB. Cependant, aucune perturbation de ses bilans n'a été constatée chez nos patients.

III.2. Immunologie

La forte association entre le gène de l'HLA B51 et la MB était fréquemment rapportée dans la littérature. Le seul patient de notre série ayant bénéficié de la recherche du gène est celui de M1, son résultat est revenu positif. Le test n'a cependant pas été effectué chez le reste des patients.

III.3. Imagerie

Pour l'atteinte thoracique, le diagnostic repose en plus de la clinique sur la radiographie du thorax, le scanner et l'angioscanner thoracique ainsi que l'échographie trans-thoracique (ETT) pour caractérisation des lésions cardiovasculaires, la bronchoscopie avec biopsie peut également être envisagée.

III.3.1. Radiographie standard

Sur la radiographie standard, les lésions thoraciques peuvent avoir différents aspects, dont l'élargissement médiastinal ou les opacités hilaires en particulier en cas d'anévrysme, la cardiomégalie en cas d'épanchement péricardique ou une opacité de type pleurale devant une pleurésie. Cependant, il est à noter qu'une radiographie normale ne permet pas d'éliminer une atteinte thoracique sous jacente (fig 30).

La radio thorax représentait l'examen de première intention chez l'ensemble des patients de notre étude, et a objectivée des opacités médiastinales bilatérales chez un patient (fig 26), un lâcher de ballon proximal chez 2 patients , un élargissement médiastinal (fig 27) avec gros hile dans 2 cas, un épanchement pleural bilatéral d'abondance variable chez 4 patients, deux d'entre eux avaient une cardiomégalie (fig 27 et 28).



Figure 26: radio thorax de face objectivant des opacités arrondies hilaires bilatérales
(patient O.R, service de radiologie/ CHU Hassan II)

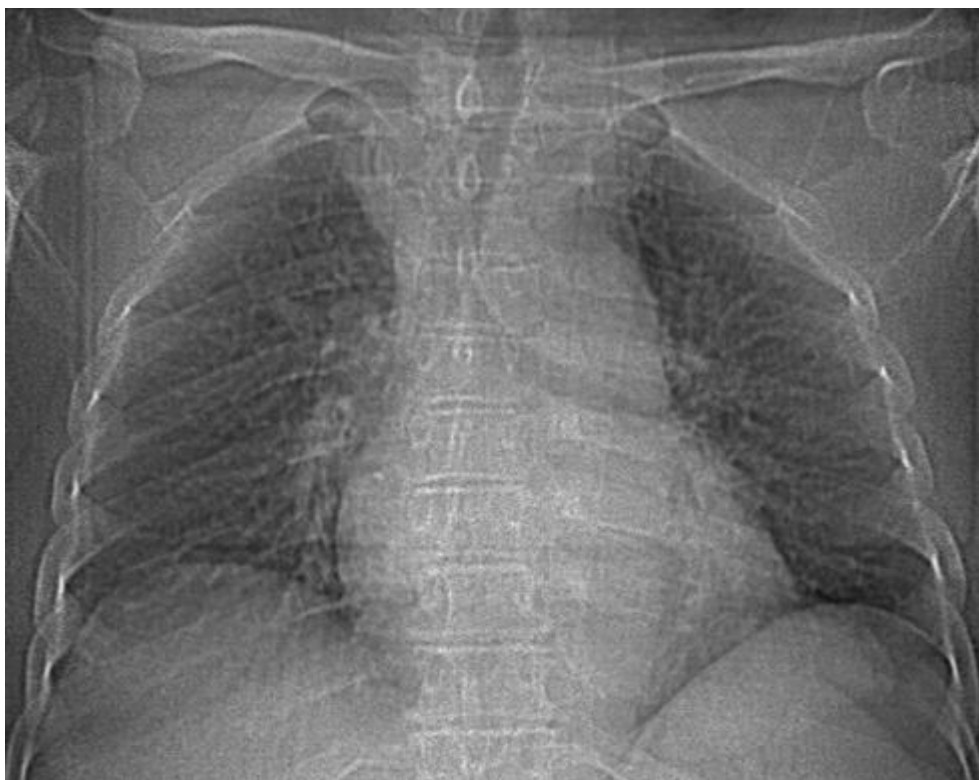


Figure 27: radio thorax de face mettant en évidence un élargissement médiastinal avec cardiomégalie (patient A.E, service de radiologie/ CHU Hassan II)



Figure 28: radio thorax de face mettant en évidence une cardiomégalie (patient O.R, service de radiologie/ CHU Hassan II)

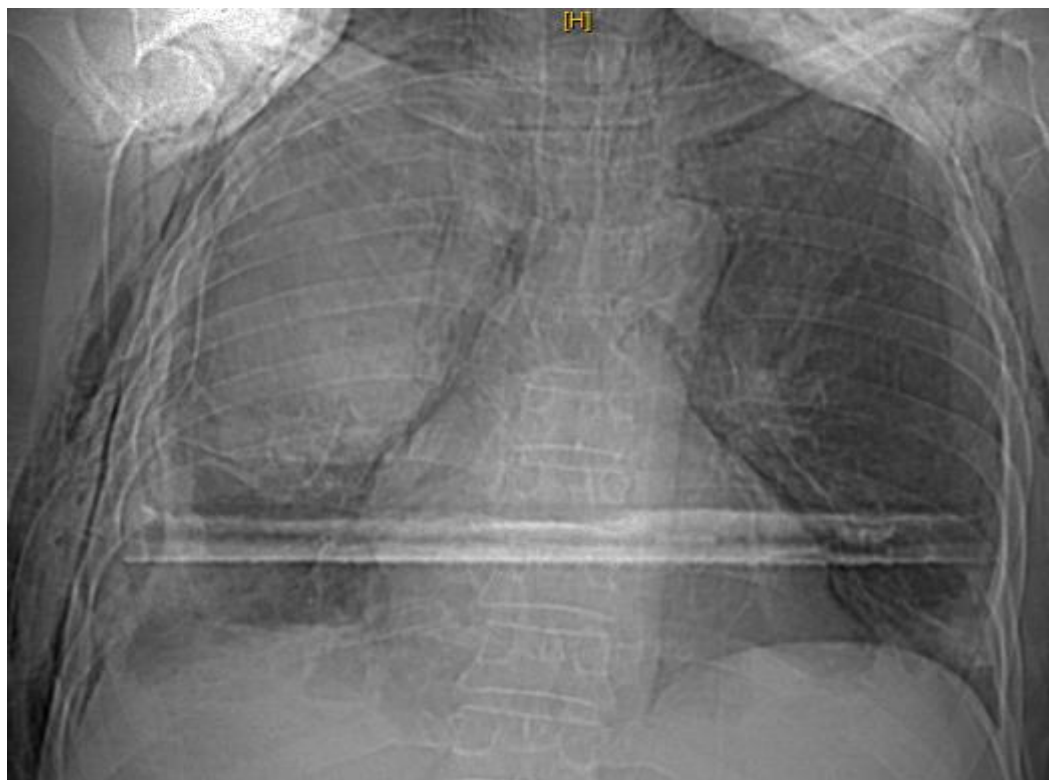


Figure 29: radio thorax de face objectivant une volumineuse opacité des 2/3 supérieurs du poumon droit + emphysème sous cutanéé (patient E.E , service de radiologie/ CHU Hassan II)



Figure 30: radio thorax de face normale chez un patient avec signes d'appels thoracique (patient M.H, service de radiologie/ CHU Hassan II)

III.3.2. TDM et angio-TDM thoracique

Elle montre en cas de thrombose récente, l'absence d'opacification de la veine thrombosée qui est le plus souvent élargie, à paroi régulière, rehaussée par le produit de contraste. En cas de thrombose chronique et ancienne, la TDM montre un aspect filiforme de la veine cave supérieure et des troncs veineux innominés.

En cas d'anévrysme, la TDM permet de l'étudier dans son ensemble et de faire la part entre le chenal circulant et la partie thrombosée, elle montre par ailleurs un aspect de verre dépoli en cas d'hémorragie alvéolaire.

Dans notre série, tous nos patients ont bénéficié d'une TDM avec angio-TDM thoracique, objectivant un ensemble de lésions qui seront détaillées et illustrées dans la partie des "*manifestations thoraciques et vasculaires extra-thoraciques retenues dans notre série*", parmi ces lésions on retrouve en particulier les anévrysmes chez 5 patients, uniques ou multiples partiellement ou totalement thrombosés (fig 31), les thromboses de la VCS (fig 32) dans 6 cas, l'hémorragie alvéolaire (fig 33) chez 2 patients, les épanchements pleuraux retrouvés chez 4 patients et péricardiques dans 2 cas.



Figure 31: angio-TDM thoracique objectivant un anévrysme totalement thrombosé de l'artère lobaire supérieure gauche (patient F.G, service de radiologie/ CHU Hassan II)

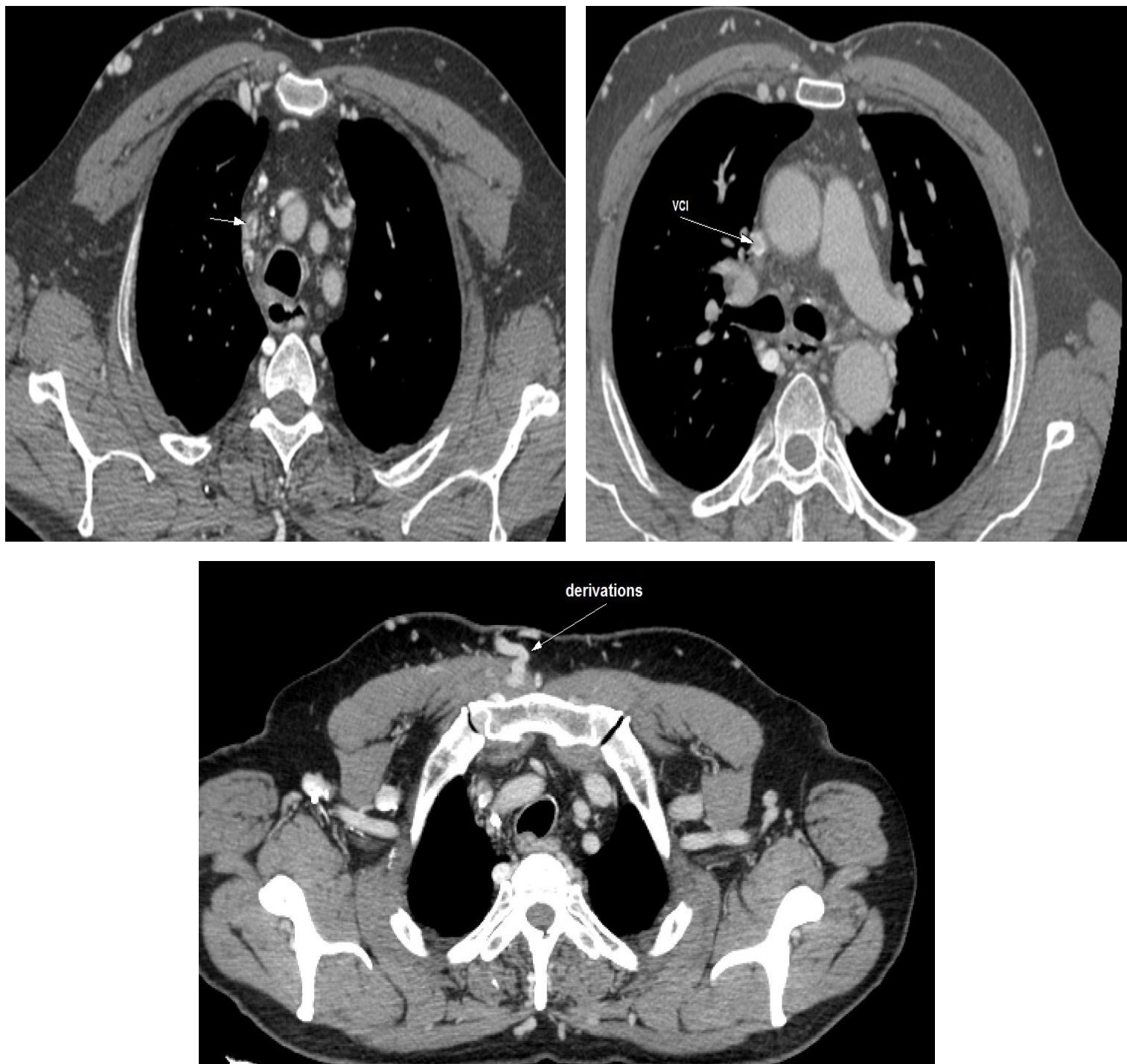


Figure 32: angio-TDM montrant une thrombose du tronc innominé étendue à la VCS + circulation collatérale thoracique (patient A.E, service de radiologie/ CHU Hassan II)

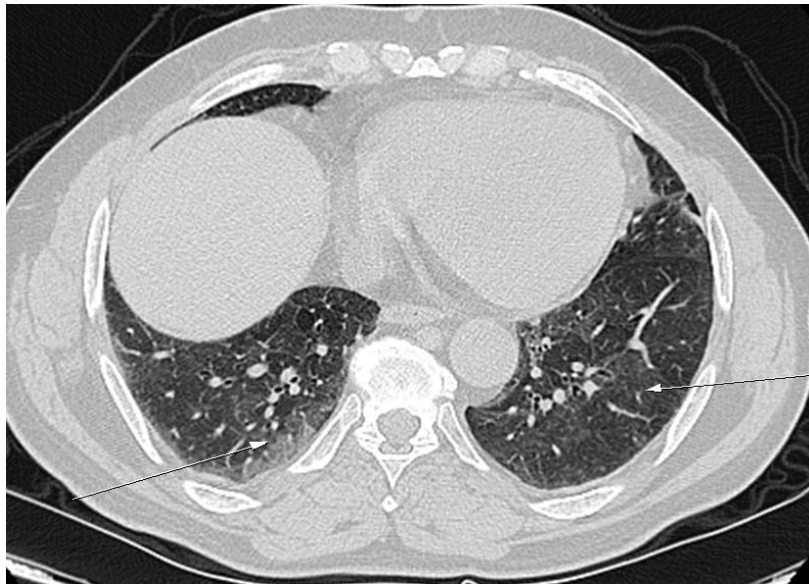


Figure 33: angio-TDM thoracique objectivant des plages de verre dépoli en rapport avec une hémorragie alvéolaire (patient A.E, service de radiologie/ CHU Hassan II)

III.3.3. Echodoppler

L'échodoppler représentait la méthode de choix pour le diagnostic et le suivi sous traitement des thromboses veineuses, ses limites sont représentées par les localisations profondes et les contraintes techniques.

Dans notre étude, 6 patients ont bénéficié d'une échodoppler qui a objectivé chez 4 patients une TVP étendue des territoires iliaques, fémoraux et poplités, et est revenue normale chez les 2 autres cas.

III.3.4. ETT

L'ETT est un examen très sensible et indispensable en cas d'atteinte cardiaque, permettant l'individualisation de l'ensemble des lésions, à savoir les thrombus intracardiaques, les épanchements péricardiques, les troubles de contractilité myocardique...

Parmi nos malades, 7 patients avec suspicion d'atteinte cardiaque ont bénéficié d'une ETT, qui a objectivé, un thrombus intracardiaque dans 5 cas, un épanchement

péricardique abondant avec tableau de tamponnade dans 2 cas, et une HTAP à 45mmgh retrouvée chez un patient.

III.3.5. Autres

La fibroscopie bronchique est utile dans le bilan des hémoptysies. En effet, 3 patients de notre série ont bénéficié d'une bronchoscopie.

Le reste des explorations à savoir, l'échographie abdominale, la ponction pleurale, la nasofibroscopie, l'imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale... ont été fait selon le contexte.

IV. Manifestations thoraciques et vasculaires extra-thoraciques retenues dans notre série

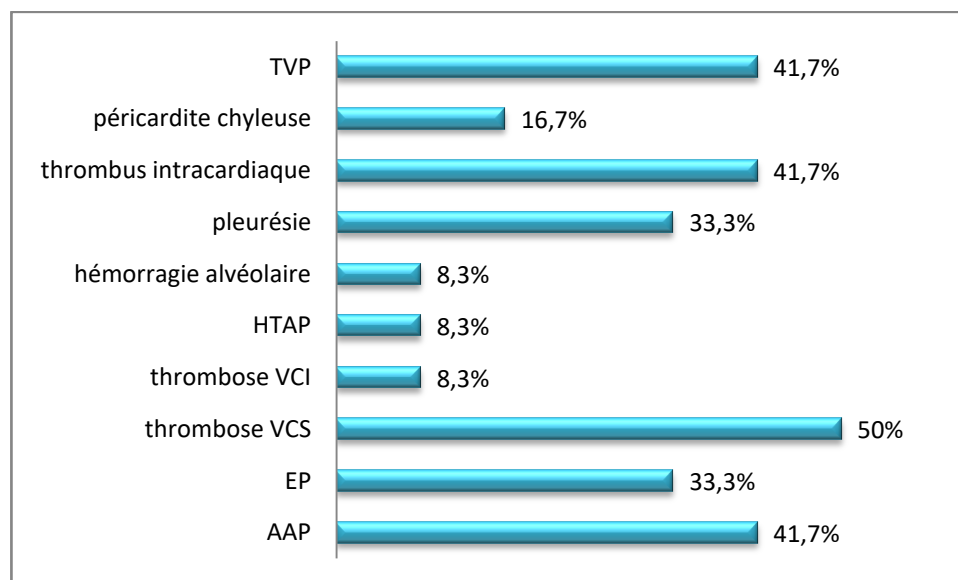


Figure 34 : principales atteintes thoraciques

IV.1. Anévrismes de l'artère pulmonaire

Dans notre série, l'AAP a été retrouvé dans 41,7% des cas soit chez 5 patients. La radio thorax a objectivé l'image d'un gros hile dans 3 cas, un lâcher de ballon proximal bilatéral dans les 2 autres cas (fig 26). La TDM et l'angio-TDM ont conclu la nature vasculaire des lésions montrant un AAP bilatéral chez 2 patients, et la présence

d'anévrismes multiples de l'artère pulmonaire (AP) chez le reste des cas (fig 34, 35, 36 et 37).

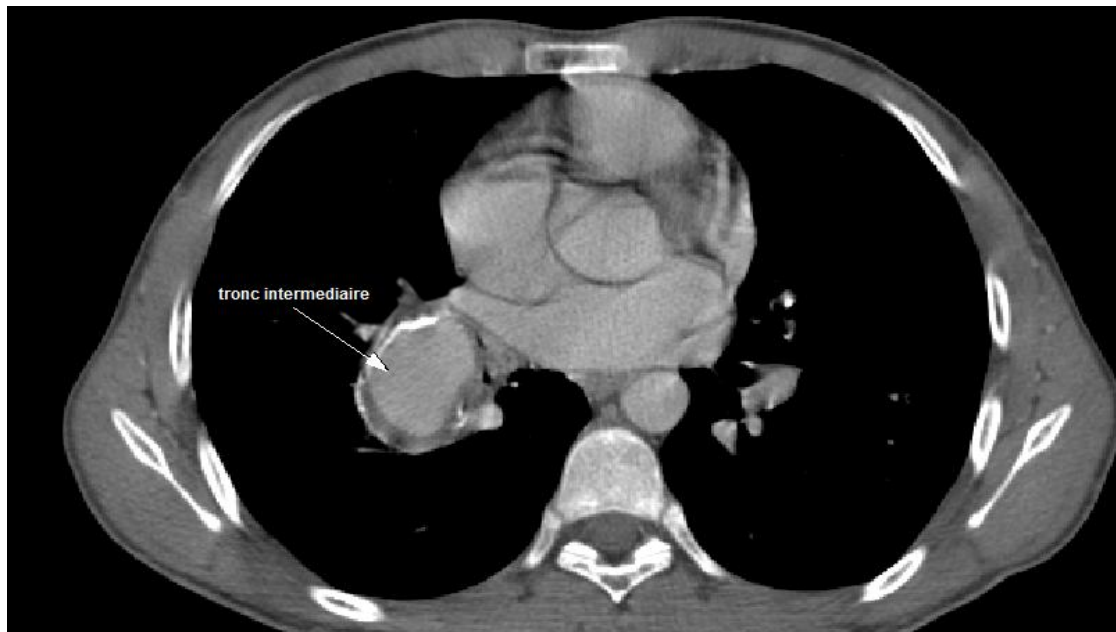


Figure 35: angio-TDM thoracique montrant un anévrisme du tronc intermédiaire de l'artère pulmonaire droite (patient O.R, service de radiologie/CHU Hassan II)

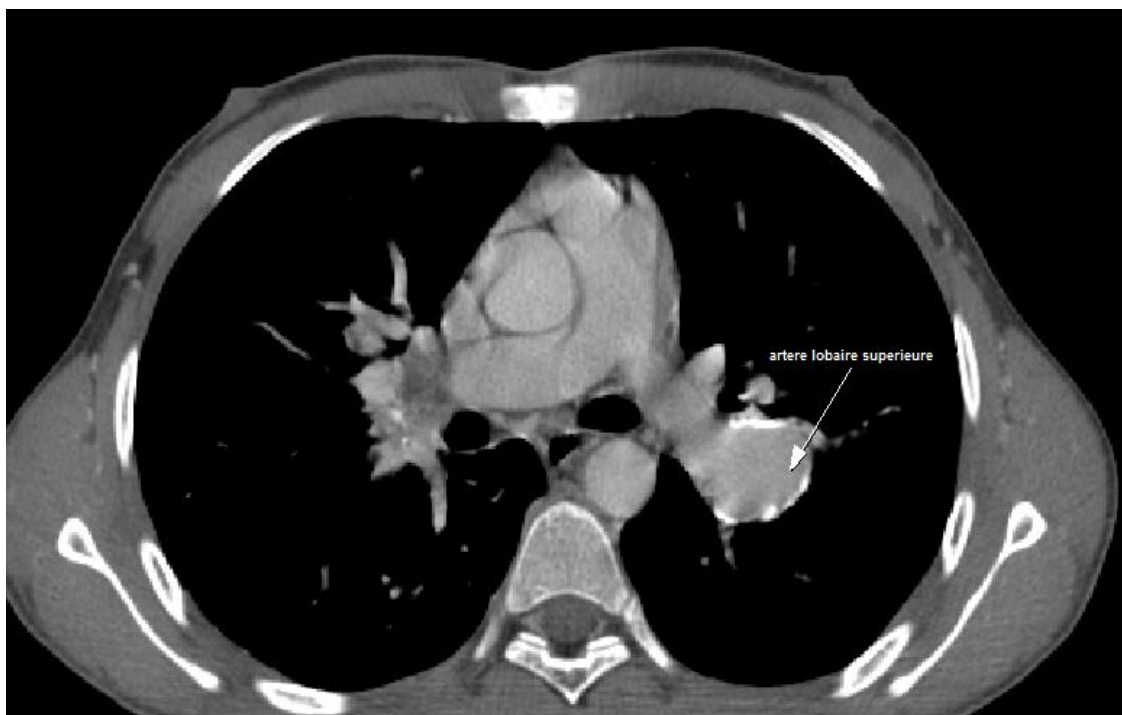


Figure 36: angio-TDM thoracique montrant un anévrisme de l'artère lobaire supérieure gauche (patient O.R, service de radiologie/CHU Hassan II)

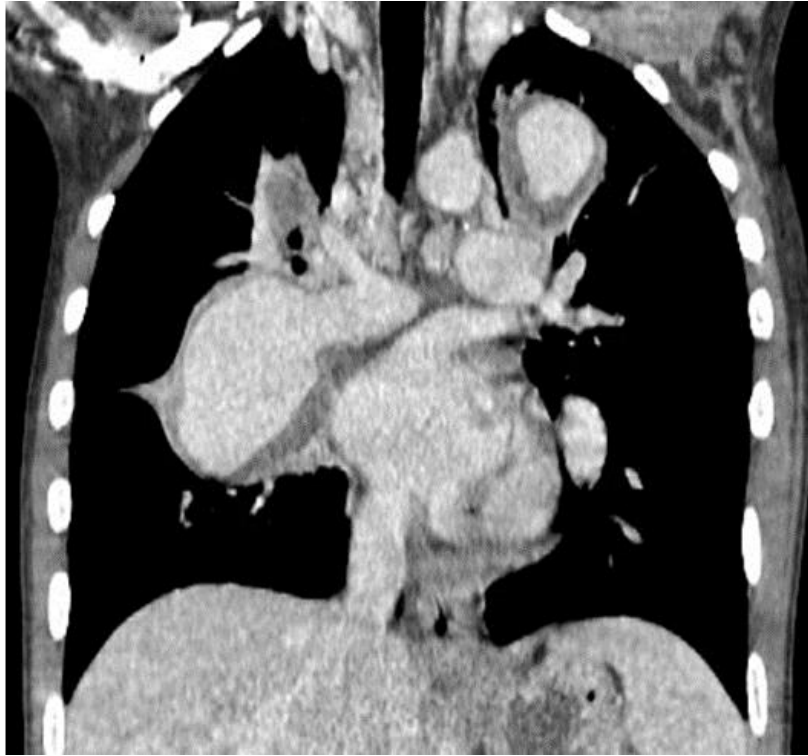


Figure 37: image scannographique objectivant des AAP multiples (patient O.R, service de radiologie/CHU Hassan II)

IV.2. Thrombose de l'artère pulmonaire

Chez 3 de nos patients, il s'agissait principalement d'AAP partiellement thrombosés (fig 38). Par contre, un de nos patients a présenté une embolie pulmonaire (EP) massive (fig 39 et 40) avec à la TDM thoracique de multiples foyers de condensation compatible avec un infarctus pulmonaire (fig 34 et 41).



Figure 38: angio-TDM thoracique montrant des anévrysmes partiellement thrombosés de l'artère pulmonaire droite et de l'artère lobaire inférieure gauche (patient F.G, service de radiologie/ CHU Hassan II)

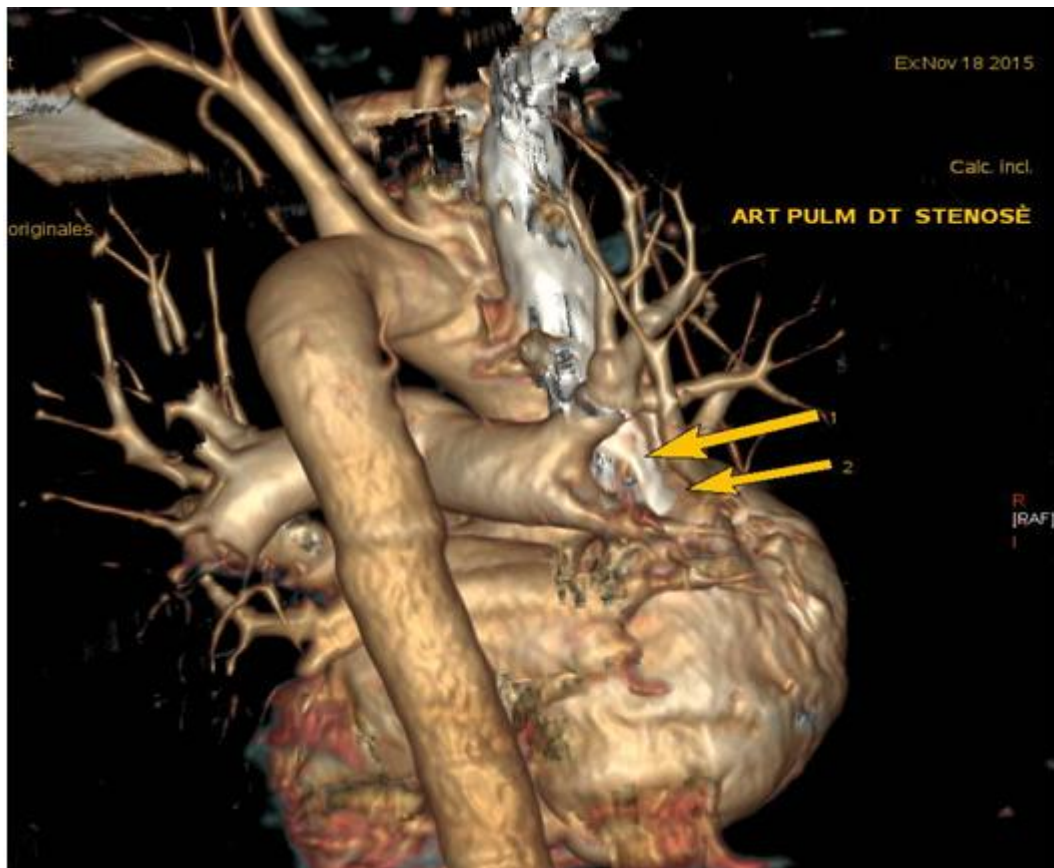
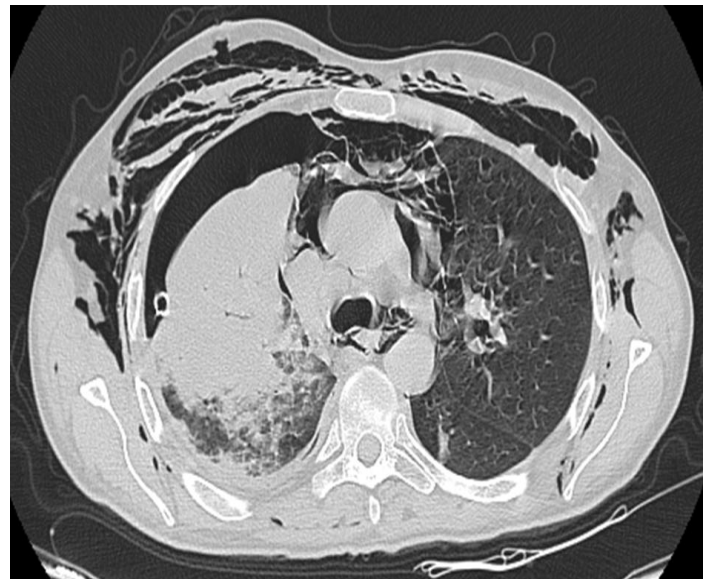


Figure 39: reconstruction d'une angio-TDM objectivant une sténose de l'AP droite (patient E.E, service de radiologie/ CHU Hassan II)



Figure 40: aspect scannographique d'une embolie pulmonaire (patient E.E, service de radiologie/ CHU Hassan II)



**Figure 41: image scannographique en faveur d'une embolie pulmonaire segmentaire
LIG, associé à un hydropneumothorax droit, un pneumomédiastin, des foyers de
condensation, un emphysème sur cicatrice disséquant et une hémorragie alvéolaire**
(patient E.E, service de radiologie/CHU Hassan II)

IV.3. Thrombose de la VCS

Il s'agissait de la manifestation la plus fréquente dans notre série (fig 42, 43 et 44), présente dans 50% des cas soit chez 6 patients, et se révélait cliniquement par un syndrome cave supérieure (fig 45). La radio thorax montrait un élargissement médiastinal dans la majorité des cas. Chez un patient, la thrombose de la VCS était étendue au tronc veineux brachio-céphalique (TVBC) gauche et la veine jugulaire (VJ) droite (fig 34).



Figure 42: angio-TDM thoracique avec un aspect en faveur d'une thrombose totale de la VCS (patient O.R, service de radiologie/ CHU Hassan II)

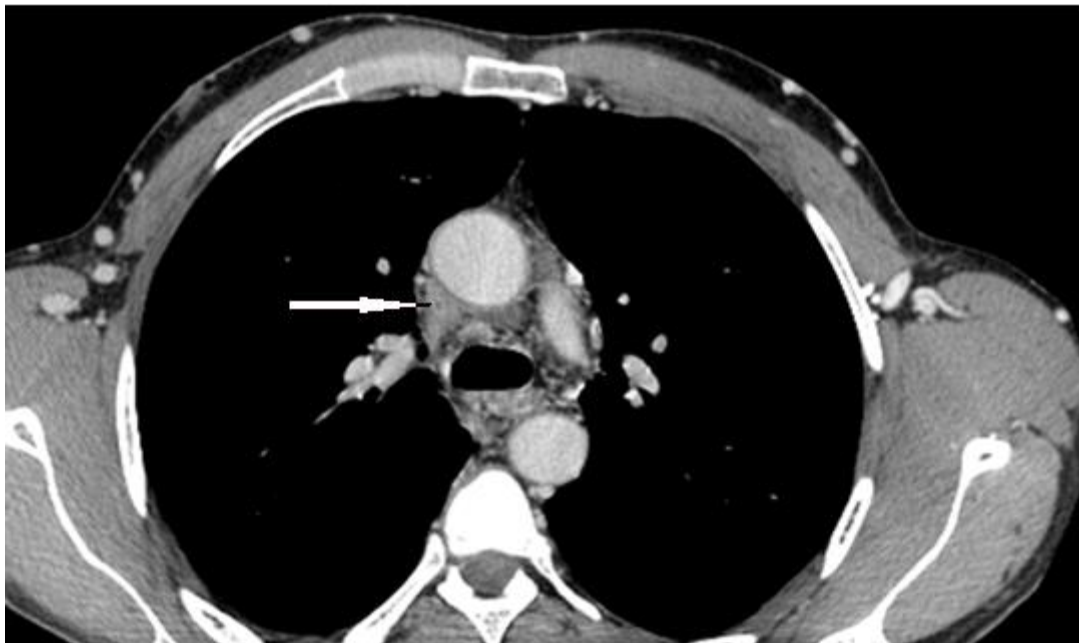


Figure 43: angio-TDM thoracique avec un aspect en faveur d'une thrombose de la VCS (patient M.H, service de radiologie/ CHU Hassan II)

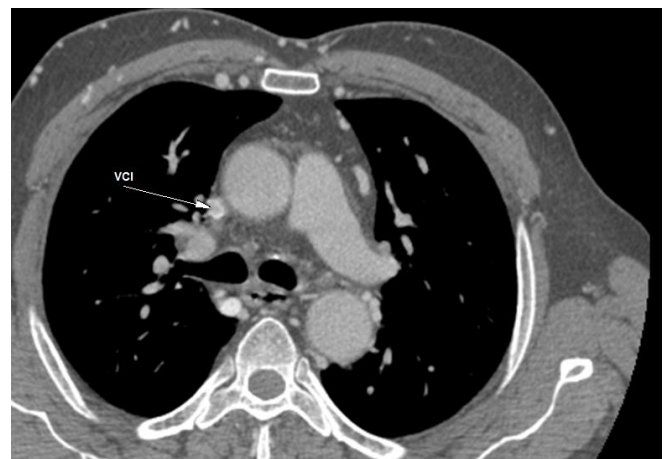


Figure 44: angio-TDM thoracique montrant une thrombose partielle de la veine inominée droite étendue à la VCS (patient A.E, service de radiologie/ CHU Hassan II)

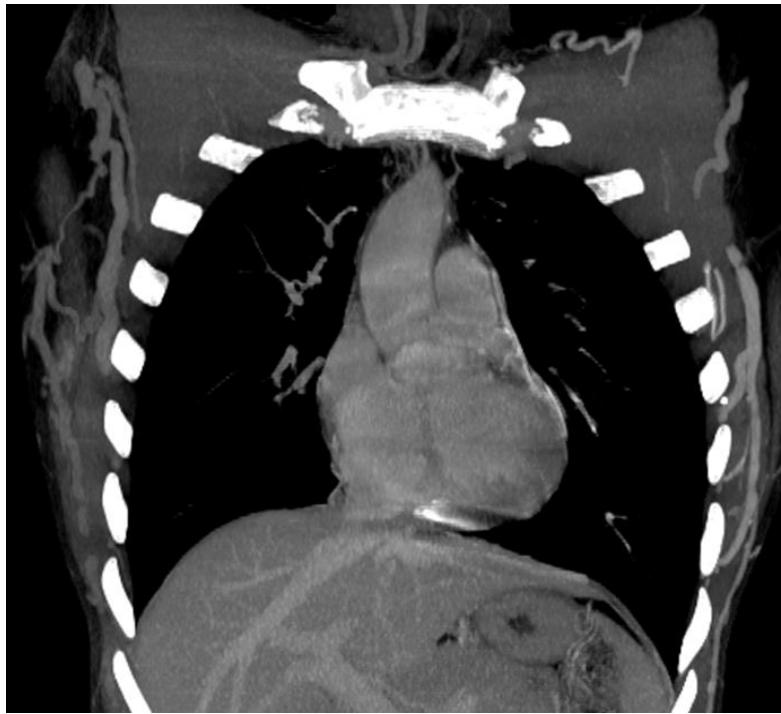


Figure 45: reconstruction d'une angio-TDM thoracique objectivant des dérivations pariétales en rapport avec le syndrome cave supérieure (patient M.H, service de radiologie/ CHU Hassan II)

IV.4. Thrombose de la VCI

Présente dans seulement 1 cas soit 8,3%, la thrombose de la VCI était associée à une thrombose de la VCS étendue vers les veines sus hépatiques (fig 34).

IV.5. HTAP

Dans notre étude, seulement un patient (8,3%) avec de multiples AAP thrombosés a présenté une HTAP à 45mmHg (fig 34).

IV.6. Hémorragie alvéolaire

La TDM thoracique chez 2 de nos patients dont un avec de multiples anévrysmes et HTAP a mis en évidence l'aspect de verre dépoli péri-anévrysmal (fig 46) revenant en faveur d'une hémorragie alvéolaire (fig 34).

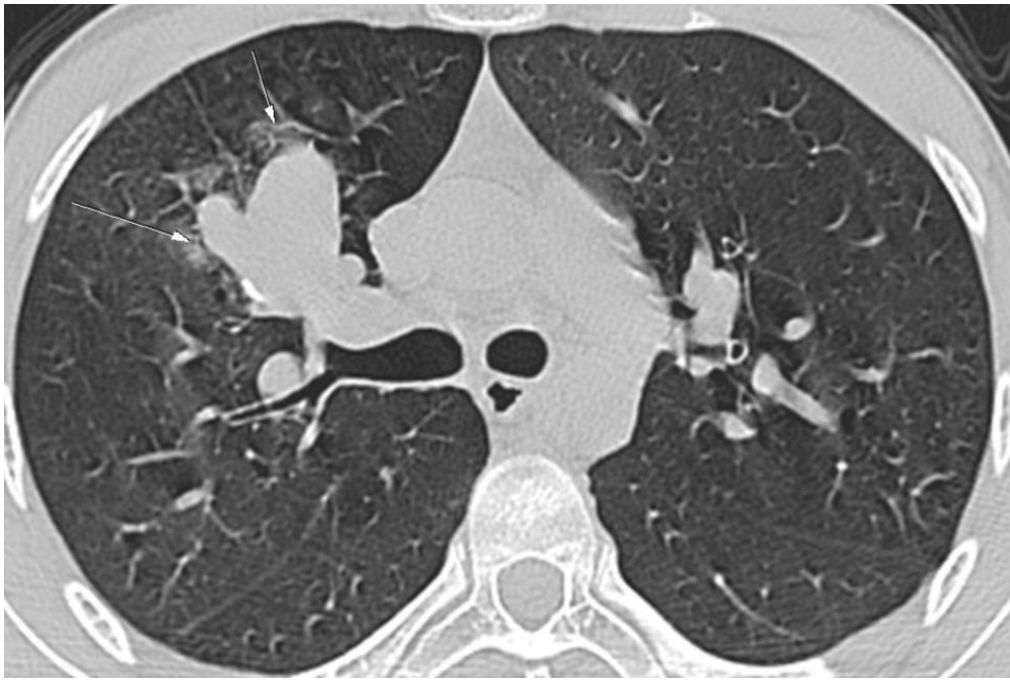


Figure 46: aspect scannographique montrant un verre dépoli péri-anévrysmal en rapport avec une hémorragie alvéolaire (patient O.R, service de radiologie/CHU Hassan II)

IV.7. Pleurésie

La radio thorax chez 4 patients a objectivé bilatéralement une opacité basale de tonalité hydrique homogène en faveur d'une pleurésie, l'abondance était variable entre une lame d'épanchement pleural jusqu'à la pleurésie abondante nécessitant l'évacuation immédiate pour soulager le patient (fig 34).

La ponction pleurale était revenue en faveur d'un chylothorax chez nos 4 malades tous porteur d'une thrombose de la VCS, il est à préciser que le chylothorax est la conséquence de l'obstruction de la VCS.

IV.8. Atteinte cardiaque

Les thrombus intracardiaques constituaient l'atteinte cardiaque la plus fréquente rencontrée dans 41,7% soit chez 5 de nos patients, il s'agissait de thrombus du cœur droit principalement au niveau de l'oreillette droite (OD) chez 4 patients/5, dans le cas restant le thrombus était à l'intérieur du ventricule droit (VD) (fig 34 et 47).



Figure 47: aspect scannographique montrant un thrombus du ventricule droit (patient O.R, service de radiologie/ CHU Hassan II)

L'épanchement péricardique représentait le 2^{ème} type d'atteinte cardiaque dans notre étude, retrouvé dans 16,7% soit chez 2 patients, dans les 2 cas il s'agissait d'un épanchement abondant responsable d'un tableau de tamponnade récidivant secondaire à une thrombose de la VCS, le diagnostic finalement retenu était celui d'une péricardite chyleuse (fig 34, 48 et 49).



Figure 48: aspect scannographique en faveur d'un épanchement péricardique de grande abondance (patient O.R, service de radiologie/ CHU Hassan II)



Figure 49: drainage péricardique d'un liquide laiteux en faveur d'une péricardite chyleuse (patient O.R, service de pneumologie/ CHU Hassan II)

IV.9. Manifestations vasculaires extra-thoraciques

41,7% soit 5 de nos patients ont présenté des TVP des territoires vasculaires périphériques, principalement au niveau des membres inférieurs. Les thromboses intéressaient principalement le territoire de la veine iliaque externe (2 cas), la veine fémorale commune (1 cas), les veines jambières (1 cas) et la veine poplitée (1 cas) (fig 34).

V. Critères diagnostic

Etant plus adaptés à notre étude par l'inclusion de l'atteinte vasculaire parmi les items, les critères de l'ICBD ont été choisis au lieu de ceux de l'ISG, 8 de nos patients ont eu donc un score entre 5 et 8, le reste des malades avaient un score à 3, le diagnostic de MB dans ce cas était retenu après exclusion des autres étiologies de l'atteinte vasculaire par un bilan exhaustif.

Tableau XIII : répartition des cas selon les critères de l'ICBD

| Cas/items de l'ICBD | Aptose buccale | Aptose génitale | lésions oculaires | lésions cutanées | lésions vasculaires | Pathergy test | Score total |
|---------------------|----------------|-----------------|-------------------|------------------|---------------------|---------------|-------------|
| Mr. A E | - | 2 | - | - | 1 | - | 3 |
| Mr. R O | 2 | - | - | - | 1 | - | 3 |
| Mr. M E | 2 | 2 | - | 1 | 1 | - | 6 |
| Mr. M M | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | - | 8 |
| Mr. I O | 2 | - | - | - | 1 | - | 3 |
| Mr. A T | 2 | 2 | - | 1 | 1 | - | 6 |
| Mr. A B | 2 | 2 | - | 1 | 1 | - | 6 |
| Mme. K S | 2 | - | - | - | 1 | - | 3 |
| Mr. M H | 2 | 2 | - | 1 | 1 | - | 6 |
| Mr. E E | 2 | 2 | - | - | 1 | - | 5 |
| Mr. Y E | 2 | 2 | - | - | 1 | - | 5 |
| Mr. F B | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | - | 8 |

VI. Traitement

Le traitement reste à ce jour non bien codifié et controversé, en effet il se base essentiellement sur les moyens médicaux avec le recours parfois à la chirurgie dans les formes graves mettant en jeu le pronostic vital.

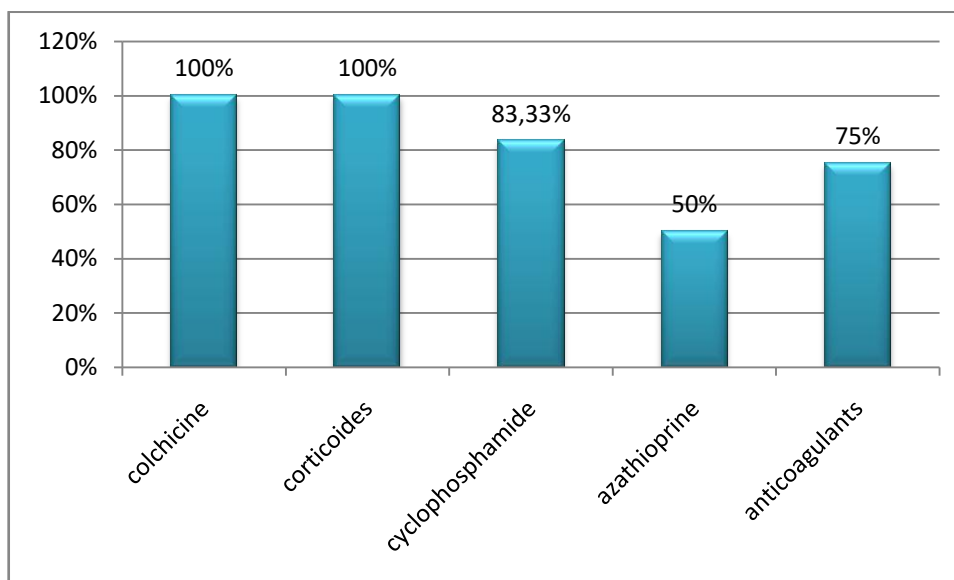


Figure 50 : répartition selon les traitements utilisés

VI.1. Colchicine

Tous nos patients ont bénéficié d'un traitement initial à base de colchicine à la dose de 1 mg/j pour les lésions cutané-muqueuses (fig 50).

VI.2. Traitement immunosuppresseur

Etant donnée l'atteinte vasculaire prédominante dans notre étude, l'introduction de traitements immunosuppresseurs était obligatoire, le protocole se basait sur la corticothérapie et la cyclophosphamide (ENDOXAN) par bolus qui a été utilisée chez 10 cas soit chez 83,3% de nos patients. Le relais s'est fait par l'azathioprine (IMUREL) après 6 cures d'Endoxan chez 6 patients soit dans 50% des cas (fig 50).

Les patients avec angiobehçet de notre série ont suivi un protocole bien codifié de traitement immunosuppresseur, selon le schéma suivant:

– Bolus de solumédrol à 15mg/kg/j pendant 3j puis relais per os à la dose de 1mg/kg/j

Protocole de la cure d'Endoxan:

- Réhydratation par du sérum salé (SS) 0.9% à passer en 2 heures
- Mesna posologie représente 60% de la dose d'Endoxan dans 125cc de SS 0.9% à passer en 30 min
- Endoxan la dose en mg/m² de surface corporelle/mois: une perfusion dans 60ml de SS 0.9% à passer en 30 min
- Mesna posologie représente 60% de la dose d'Endoxan 125cc de SS 0.9% à passer en 30 min
- Réhydratation par SS 0.9% à passer en 2 heures

VI.3. Traitement anticoagulant

L'introduction du traitement anticoagulant pose toujours un dilemme chez nos malades, et représente une décision stressante pour le médecin traitant, étant donné l'association thrombo-anévrysmale; le contexte thrombotique impose une anticoagulation curative, contrastant avec le risque d'hémoptysie foudroyante en cas d'anévrysmes. La décision reste alors au cas par cas.

L'anticoagulation curative était donc utilisée chez 9 patients, à base d'énoxaparine sodique (LOVENOX) à la dose de 0,6cc/12h puis relayée par les anticoagulants oraux à base d'acénocoumarol (SINTROM) la posologie était adaptée en fonction de l'INR (International Normalized Ratio) de chaque patient (fig 50).

VI.4. Autres

Le traitement chirurgical était de recours chez 3 patients, deux entre eux ont bénéficié d'une fenêtré pleuropéricardique pour leur épanchement péricardique chyleux récidivant, le 3^{ème} patient a bénéficié d'un talcage.

VII. Evolution

L'évolution était difficile à apprécier chez certains de nos patients. En effet 2 de nos patients n'ont pas consulté depuis 2014 quoique la dernière mise à jour montre une amélioration clinico-radiologique chez l'un d'entre eux présentant initialement un AAP avec thrombus intracardiaque avec même aspect radiologique chez l'autre initialement avec un AAP bilatéral.

Deux autres patients ont été perdus de vue depuis 2015, leurs dernières observations montrent la persistance des anévrysmes avec amélioration de la dyspnée, le patient était gardé sous colchicine seul, le 2^{ème} patient par contre initialement avec des AAP multiples thrombosés et thrombus de l'OD a présenté un échec de l'ENDOXAN avec réactivation d'une tuberculose pulmonaire sous traitement immunosuppresseur d'où l'indication du REMICADE (anti TNF) cependant le patient n'avait pas les moyens et n'a pas été revu depuis.

Depuis 2016, quatre de nos patients ont été également perdus de vue, deux entre eux avaient une amélioration de l'atteinte pulmonaire ayant initialement un AAP unilatéral contrastant avec une aggravation de l'atteinte oculaire. Les informations sur le reste des patients n'étaient pas mentionnées (initialement avec thrombose de la VCS et tamponnade).

Seulement 5 malades avaient encore des observations jusqu'à 2017 ; la seule patiente de notre série avait une amélioration totale de sa péricardite chyleuse

récidivante d'où l'arrêt de l'IMUREL et a été gardée sous SINTROM seul avec surveillance régulière. Un autre patient initialement avec EP massive et thrombus du VD a évolué favorablement sous traitement immunosuppresseur avec amélioration de son atteinte pulmonaire.

L'évolution des 3 autres patients était comme suit ; un cas de pleurésie de grande abondance récidivante ayant échoué au talcage puisqu'il avait une stabilisation de sa thrombose de la VCS et de la VCI étendue aux VSH sous IMUREL et ENDOXAN, cependant le patient a repris son activité professionnelle avec une évolution favorable. Les deux autres patients avaient une stabilisation de la thrombose de la VCS, l'un des 2 cas avait une corticodépendance (initialement avec thrombose de VCS, épanchement péricardique et pleurésie bilatérale abondante) et l'autre (initialement avec thrombose de VCS étendue et HLA B51 positif) a fait apparaître un aphte génital avec une atteinte oculaire.

Tableau XIV: récapitulatif des 12 observations de notre étude

| N° Observation | Age/sexe | Manifestation clinique | Nombre de critères | Radiologie | Traitement | Evolution |
|----------------|----------|------------------------------|--------------------|--|---|--|
| 1 | 52ans/H | Syndrome cave supérieure | 3 | -Thrombose VCS jusqu'au TVBC et VJ droite -Lame d'épanchement pleural, ADP médiastinales -Thrombose partielle veine(V) fémorale superficielle droite et fémorale commune | -Colchicine -Bolus cortico puis per os -3 cures d'Endoxan puis relais par Imurel -Anticoagulants | Favorable sur plan pulmonaire, apparition d'atteinte oculaire |
| 2 | 20ans/H | Hémoptysie moyenne abondance | 3 | -Opacités médiastinales bilatérales -AAP bilatéraux, hémorragie alvéolaire, thrombus intracardiaque, -HTAP à 45mmHg -TVP étendue des V jambieres jusqu'à V iliaque gauche | -Colchicine -Bolus cortico puis per os -6 cures d'Endoxan -Anticoagulants | Favorable; persistance de l'anévrysme avec contrôle de l'hémoptysie |
| 3 | 55ans/H | Hémoptysie moyenne | 6 | -Gros hile, surcharge hilare bilatérale | -Colchicine -Bolus cortico puis | Favorable; amélioration clinico- |

| | | | | | | | |
|---|---------|--------------------------|---|--|---|--|--|
| | | abondance | | | -Anévrysme de la lobaire sup gauche thrombosé -Thrombus intraVD -TVP étendue bilatérale | per os -1 cures d'Endoxan puis arrêt à cause de l'hépatite B mis sous interferon -Anticoagulants | radiologique avec disparition totale des lésions et peu d'épisodes d'hémoptysie |
| 4 | 60ans/H | Aptose bipolaire | 8 | | -Thrombose VCS et tronc inominé | N/A | Perdu de vue |
| 5 | 20ans/H | Dyspnée aigue | 3 | | -Lâcher de ballon proximal -Multiples AAP partiellement thrombosés -ADP médiastinales | -Bolus cortico per os -6 cures d'Endoxan -Relais par Imurel | Favorable; avec stabilisation des lésions radiologiques |
| 6 | 29ans/H | Syndrome cave supérieure | 6 | | -Thrombose VCS, VCI et VSH -Chylothorax | -Bolus cortico per os -6 cures d'Endoxan -Relais par Imurel -Anticoagulants | Favorable; avec reprise de l'activité professionnelle, récidence de pleurésie après talcage par persistance thrombose VCS |

| | | | | | | |
|---|---------|------------------------------|---|--|---|---|
| 7 | 26ans/H | Hémoptysie moyenne abondance | 6 | <ul style="list-style-type: none"> -Lâcher de ballon proximal -Multiples AAP thrombosés, foyers d'infarctus pulmonaire Thrombus de l'OD, dilatation importante de l'AP | <ul style="list-style-type: none"> -Colchicine -Bolus cortico puis per os -6 cures d'Endoxan -Relais par Imurel arrêt trt vu réactivation de tuberculose pulmonaire -Anticoagulants -Rémicade (pas de moyens) | <p>Echec d'Endoxan (atteinte VSH) puis perdu de vue</p> |
| 8 | 36ans/F | Dyspnée aigue | 3 | <ul style="list-style-type: none"> -Elargissement médiastinal -Thrombose VCS, ADP médiastinales -Epanchement pleural bilatéral faible abondance -Epanchement péricardique grande abondance, thrombus intraOD | <ul style="list-style-type: none"> -Bolus cortico puis per os -6 cures d'Endoxan -Relais par Imurel -Anticoagulants | <p>Favorable; rémission complète</p> |

| | | | | | | |
|----|---------|---------------------------|---|--|--|---|
| 9 | 42ans/H | Syndrome cave supérieure | 6 | -Thrombose VCS -Pleurésie grande abondance -Epanchement péricardique grande abondance | -Colchicine -Bolus cortico puis per os -Pas d'infos sur reste du trt | Favorable; stabilisation de thrombose |
| 10 | 45ans/H | Hémoptysie, dyspnée aigue | 5 | -Embolie pulmonaire massive de l'AP droite et gauche, foyers d'infarctus -Thrombus intraVD -Lame d'épanchement pleural bilatéral -TVP de V iliaque externe gauche | -Colchicine -Bolus cortico puis per os -6 cures d'Endoxan -Relais par Imurel -Anticoagulants | Favorable; problème d'infection nosocomiale |
| 11 | 27ans/H | Syndrome cave supérieure | 5 | -Thrombose VCS -Péricardite chyleuse avec tamponnade -Lame d'épanchement pleural bilatéral | -Colchicine -Bolus cortico puis per os -Bolus d'Endoxan -Anticoagulants | Perdu de vue juste après début de trt |
| 12 | 30ans/H | hémoptysie | 8 | -Gros hile droit -Anévrisme des bronches de | -Bolus cortico puis per os | Rémission sur plan |

| | | |
|---------------------------|--------------------------------|---|
| division de l'AP | -3 cures d'Endoxan | pulmonaire |
| -Phlébite poplitée gauche | -Imurel introduit dès le début | mais aggravation sur plan oculaire (cécité) |

DISCUSSION

I. Données épidémiologiques

I.1. Age et sexe

I.1.1. Age

Bien que la MB puisse survenir à tout âge, l'âge moyen de début dans la majorité des rapports se situe vers la 3^{ème} décennie. En effet, la moyenne d'âge de début dans notre série était de 31,9 ans avec des extrêmes de 14 et 50 ans, rejoignant la série de Zhang [190] avec 33,8 ans et de Bang [101] avec 33 ans et celle de Nakae [189] avec 35,7 ans, un peu plus que la série de Benamour [304] avec 26,2 ans et la série de Tursen [30] avec 25,6 ans.

Tableau XV : comparaison de l'âge moyen de début

| séries | Age moyen de début |
|-------------|--------------------|
| Zhang | 33,8 ans |
| Bang | 33 ans |
| Nakae | 35,7 ans |
| Benamour | 26,2 ans |
| Tursen | 25,6 ans |
| Notre série | 31,9 ans |

I.1.1.2. Sexe

La prédominance masculine est plus fréquemment rapportée dans la littérature, la même constatation était faite dans notre étude, ou la prédominance masculine était nette, avec 11 hommes soit 91,7% et 1 femme soit 8,3% et un sexe ratio (SR) à 11, tout comme la série de Benamour [304] avec un SR à 2,4, et celle de Zhang [190] à 1,34, la prédominance féminine par contre était rapportée dans la série de Bang [101] avec un SR à 0,57, les deux sexes étaient également impliqués selon les séries de Tursen [30] et de Nakae [189] avec un SR respectivement à 1,03 et 1,02.

Tableau XVI : prédominance des sexes selon les séries

| séries | Sexe ratio |
|-------------|------------|
| Benamour | 2,4 |
| Zhang | 1,34 |
| Bang | 0,57 |
| Nakae | 1,02 |
| Tursen | 1,03 |
| Notre série | 11 |

I.2. Fréquence de l'atteinte thoracique

La véritable prévalence de l'atteinte thoracique dans la MB est inconnue parce qu'aucune étude prospective n'a évalué tous les symptômes pulmonaires dans un groupe de patients non sélectionnés [128].

Cependant, il est bien connu que l'atteinte thoracique est rare, en effet une fréquence de 5 à 10% était rapportée dans la série de Erkan [130], alors que 11,9% était notée dans la série de Gunen [127], tandis que la série de Filali-Ansary [86] rapporte une fréquence à 13% se rapprochant nettement de notre série ou la fréquence de l'atteinte thoracique était de 16,7%.

Tableau XVII : fréquence de l'atteinte thoracique selon les séries

| Séries | Fréquence de l'atteinte thoracique |
|---------------|------------------------------------|
| Erkan | 5-10% |
| Gunen | 11,9% |
| Filali-Ansary | 13% |
| Notre série | 16,7% |

II. Données cliniques

II.1. Mode d'installation

II.1.1. Motif de consultation

Les manifestations cutanéomuqueuses et oculaires constituent le principal motif de consultation dans les revues de la littérature [101,256,305], ce qui n'est pas le cas dans notre série, ou les principaux symptômes menant les patients à consulter sont l'hémoptysie, la dyspnée, le syndrome cave supérieur et la thrombose, cette différence est peut être due au contexte marocain qui fait que les malades ont des difficultés d'accès aux soins et ne consultent que devant des symptômes « importants », ainsi qu'au fait que le recrutement de nos malades s'est fait dans le service de pneumologie et de MI d'un centre hospitalier de 3^{ème} niveau.

II.1.2. Type de la première manifestation

Les signes cutanéomuqueux représentent dans la littérature les premiers symptômes par lesquels se dévoile la maladie avec une fréquence de 75% dans notre série, regagnant la série d'Alpsoy [92] avec un pourcentage de 85% et celle de Zouboulis [241] entre 47-86%.

La fréquence des signes pulmonaires inauguraux est rare dans la littérature, par contre dans notre étude la fréquence est de 58,3% ce qui les classe en 2^{ème} rang, cette

différence est peut être liée à la sélection des patients qui s'est effectuée principalement dans un service de pneumologie. Ensuite les symptômes vasculaires étaient au premier plan chez 5 de nos 12 patients soit 41,7%, tout comme dans la série de Tohmé [306] ou 7 patients/18 avaient des symptômes vasculaires inauguraux.

II.2. Signes généraux

Les signes généraux recherchés sont notamment la fièvre, l'amaigrissement et l'altération de l'état général. Il est à noter qu'aucun de nos patients n'a présenté ces signes, tout comme dans la littérature ils sont rares. Une fièvre isolée a été constatée comme signe de début selon la série de Hong [81,82].

II.3. Manifestations cliniques

I.2.3.1. Manifestations cutanéomuqueuses

Fréquemment rapportées dans la littérature, les lésions cutanéomuqueuses constituent le principal symptôme pour le diagnostic de la maladie, ils sont en effet rencontrés dans 91,7% des cas de notre série, l'aphte buccal rapporté dans 50% des cas ce qui est clairement inférieur à toutes les séries dont celles de Shahram [307] à 97%, la série de Nakae [189] avec 98%, la série de Bang [101] à 99% et celle de Benamour [304] à 100%, cette différence peut être attribuée au fait que les malades tendent à oublier les premières manifestations surtout si elles surviennent très précocement dans l'histoire de leur maladie, ce qui est habituellement le cas avec l'aphtose buccale.

Un peu moins fréquent, l'aphte génital retrouvé dans 73% selon Nakae [189], 83% selon Bang [101] et 86% selon Benamour [304], et dans 65% des cas selon Shahram [307], ce qui se rapproche légèrement de notre fréquence qui était la plus basse avec 58,3% des cas uniquement.

La pseudofolliculite est la première manifestation cutanée en ordre de fréquence après l’aphtose rencontrée dans 50% des cas de notre série rejoignant la série de Shahram [307] avec 57% alors que Benamour [304] rapporte une valeur de 64%, l’érythème noueux beaucoup moins fréquent rencontré chez seulement 8,3% de nos patients alors que Benamour [304] a rapporté une valeur de 16% et Shahram [307] 22%.

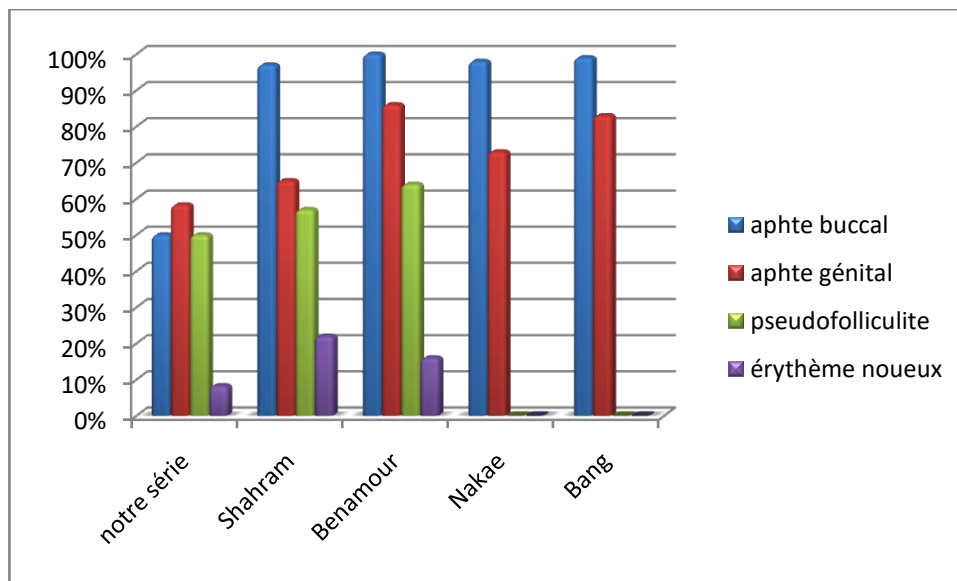


Figure 51 : manifestations cutanéomuqueuses selon les séries

La positivité du test pathergique varie largement selon les différents pays, dans notre série aucun de nos 12 patients n’avait un test pathergique positif, alors que Shahram (Iran) [307] avait un test positif dans 52,5% des cas, Benamour (Maroc) [304] a également rapporté une valeur de 53,9% et Pande (Inde) [308] n’avait que 8,6% de cas de positivité. Cette diversité peut être attachée probablement à un problème de technique responsable d’une variabilité des résultats selon les études.

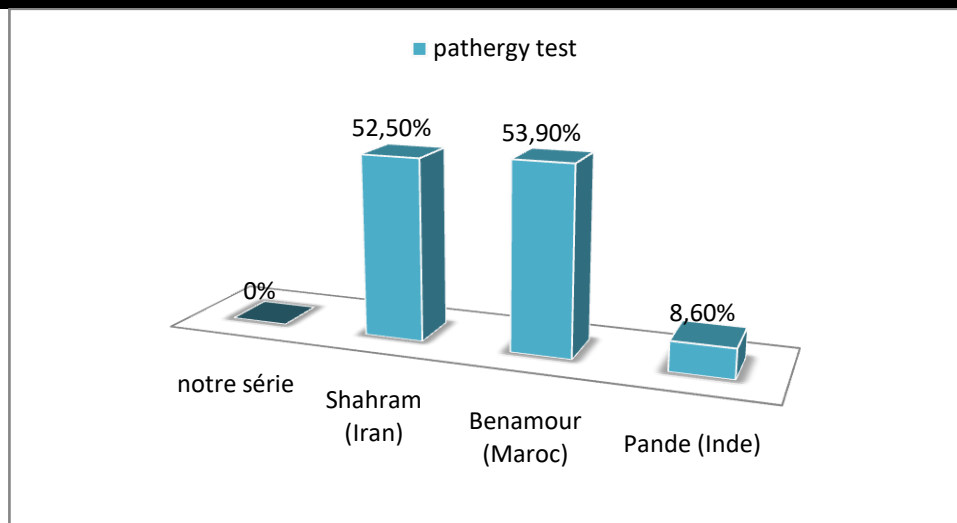


Figure 52 : variabilité de la positivité du test pathergique selon les pays

1.2.3.2. Manifestations oculaires et digestives

L'atteinte oculaire est caractéristique de la MB faisant partie des critères diagnostique, l'uvéite antérieure est rapportée dans 40% selon Shahram [307], 44% selon Benamour [304], 50% selon Calamia [309] et 18% selon Zhang [190] rejoignant notre série avec 16,7% de fréquence, la vascularite rétinienne était notée dans 8,3% des cas de notre étude un peu plus que ce qui a été rapporté par Zhang [190] avec 3,5%, cependant notre fréquence était faible comparativement à la série de Shahram [307] avec 30%, Benamour [304] avec 19% et Calamia [309] avec 20%. Cette différence de résultats peut être expliquée par le biais de sélection étant donné que le recueil de nos malades s'est fait dans le service de pneumologie et de MI.

Les symptômes digestifs sont rencontrés chez 25% de nos patients, ce qui est supérieur à ce qui a été rapporté par Shahram [307] et Zhang [190] dont la fréquence était respectivement 7 et 9%, cependant une seule série rejoignait notre fréquence avec 29% qui a été rapportée par Calamia [309].

Malgré qu'ils sont très fréquemment rapportés dans la MB, les manifestations articulaires n'ont cependant pas été notées chez nos patients, contrastant avec les données de la littérature qui rapporte des valeurs de 33% de 30% de 52% et 53%

respectivement selon les séries de Shahram [307], Zhang [190], Benamour [304] et Calamia [309].

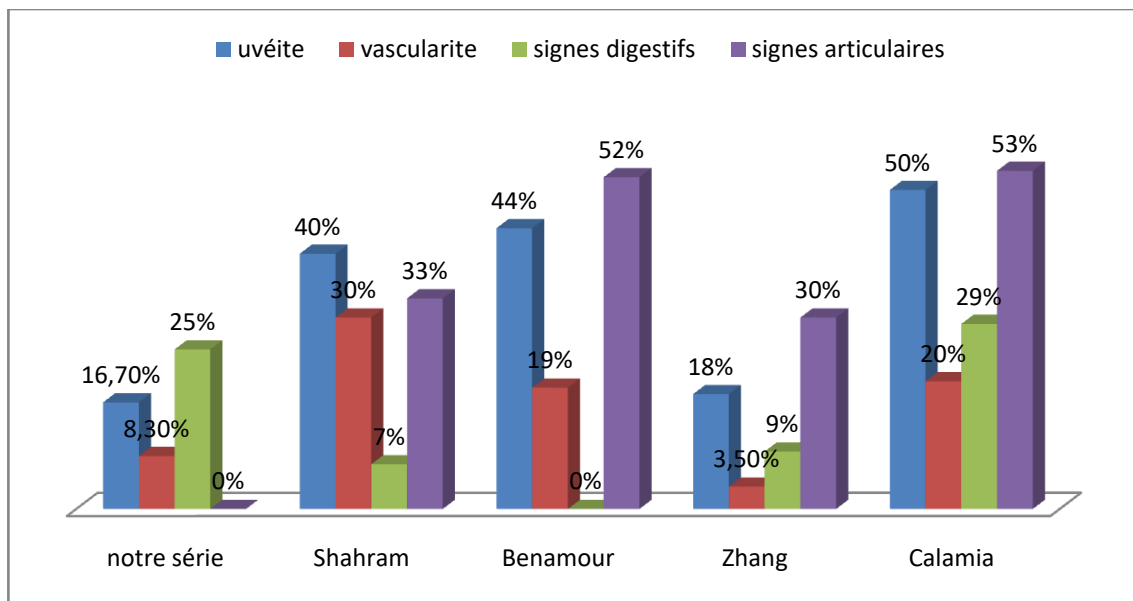


Figure 53 : atteinte oculaire, digestive et articulaire selon les séries

I.2.3.3. Manifestations thoraciques

La MB possède un large spectre de manifestations thoraciques impliquant une variété de structures anatomiques dans le thorax. Considérée comme une rare manifestation de la maladie, l’atteinte thoracique reste la principale cause de mortalité, sa mise en évidence conditionne donc le pronostic vital.

Il a été rapporté que 5 à 10% des patients atteints de MB présentaient l’hémoptysie, la toux, la dyspnée et la douleur thoracique pleurétique comme symptômes principaux de l’atteinte thoracique [127], même constat était fait dans notre série ou les principaux symptômes étaient la toux chez 75% de nos patients, la dyspnée, l’hémoptysie, les douleurs thoraciques et l’œdème du visage représentaient le reste des symptômes dans notre étude.

III. Paraclinique

Malgré l'absence de marqueurs biologiques ou radiologiques pathognomoniques permettant le diagnostic de la MB, le recours aux examens complémentaires était indispensable chez nos malades, afin de permettre le diagnostic des lésions thoraciques, d'évaluer l'état du patient et de réfuter les autres étiologies pouvant avoir un tableau clinique similaire.

III.1. Biologie

Dans notre série, et vu le contexte thrombotique chez nos malades, l'évaluation du taux de plaquettes grâce à la numération formule sanguine (NFS) ainsi que du bilan de crase avec taux de prothrombine (TP) + temps de céphaline activée (TCA) était impérative, le bilan inflammatoire dont la vitesse de sédimentation (VS) et la C-reactive protein (CRP) faisait également partie du bilan biologique en raison de la composante inflammatoire prédominante dans la MB.

Tous nos malades avait un bilan inflammatoire normal, par contre Shahram rapportait une élévation de la VS dans 46,5% des cas principalement chez les malades en phase active [256]. Tohmé [306] a noté que le dosage des facteurs de coagulation dans sa série est revenu normal ce qui regagne nos résultats avec un bilan de coagulabilité strictement normal chez nos patients malgré le contexte thrombotique.

III.2. Immunologie

La forte association entre le gène de l'HLA B51 et la MB était fréquemment rapportée dans la littérature. En effet, L'HLA B51 était positif chez 47,9% des cas selon Shahram [307], alors que dans notre série il n'a été positif que dans 8,3% des cas soit chez le seul patient de MI, puisque la recherche n'a pas été effectuée chez le reste des malades.

III.3. Imagerie

Pour l'atteinte thoracique, le diagnostic repose en plus de la clinique sur la radiographie du thorax, le scanner et l'angioscanner thoracique ainsi que l'ETT pour caractérisation des lésions cardiovasculaires, la bronchoscopie avec biopsie peut également être envisagée.

III.3.1. Radiographie standard

Sur la radiographie standard, les lésions thoraciques peuvent avoir différents aspects, dont l'élargissement médiastinal ou les opacités hilaires en particulier en cas d'anévrysme ou de thrombose de la veine cave, la cardiomégalie en cas d'épanchement péricardique ou une opacité de type pleurale devant une pleurésie. Cependant, il est à noter qu'une radiographie normale ne permet pas d'éliminer une atteinte thoracique sous jacente.

Tous nos patients ont bénéficié d'une radio thorax qui reste l'examen de première intention devant une symptomatologie thoracique comme ce qui a été rapporté par Gunen [127], parmi les lésions ayant été décrits dans sa série on retrouve l'élargissement médiastinal et hilaire et les opacités parahilaires arrondies, ce qui rejoint les résultats de notre série ou il s'agissait principalement d'opacités médiastinales bilatérales chez un patient, un lâcher de ballon proximal chez 2 patients, un élargissement médiastinal avec gros hile dans 2 cas, un épanchement pleural bilatéral d'abondance variable chez 4 patients, deux d'entre eux avaient une cardiomégalie.

III.3.2. TDM et angio-TDM thoracique

Elle montre en cas de thrombose récente, l'absence d'opacification de la veine thrombosée qui est le plus souvent élargie, à paroi régulière, rehaussée par le produit

de contraste. En cas de thrombose chronique et ancienne, la TDM montre un aspect filiforme de la veine cave supérieure et des troncs veineux innominés.

En cas d'anévrisme, la TDM permet de l'étudier dans son ensemble et de faire la part entre le chenal circulant et la partie thrombosée, elle montre par ailleurs un aspect de verre dépoli en cas d'hémorragie alvéolaire.

Gunen [127] et Zidi [180] ont indiqué dans leurs séries la supériorité de la TDM thoracique par rapport à la radio standard en la plaçant en tête des examens paracliniques en cas d'atteinte thoracique [127,180], même constat était fait dans notre étude ou tous nos patients ont bénéficié d'une TDM avec angio-TDM thoracique permettant une meilleure caractérisation des lésions constatées par la radiographie standard, parmi ces lésions on retrouve en particulier les anévrysmes chez 5 patients, uniques ou multiples partiellement ou totalement thrombosés, les thromboses de la VCS dans 6 cas, l'hémorragie alvéolaire chez 2 patients, les épanchements pleuraux retrouvés chez 4 patients et péricardiques dans 2 cas.

III.3.3. Echodoppler

L'échodoppler représentait la méthode de choix pour le diagnostic et le suivi sous traitement des thromboses veineuses, ses limites sont représentées par les localisations profondes et les contraintes techniques, comme ce qui a été décrit par Bachaoui dans sa série [310].

Dans notre étude, 6 patients ont bénéficié d'une échodoppler qui s'est avérée plus sensible que les autres examens pour le diagnostic des thromboses veineuses, et a donc objectivé chez 4 patients une TVP étendue des territoires iliaques, fémoraux et poplités, et est revenue normale chez les 2 autres cas.

III.3.4. ETT

L'ETT est un examen très sensible et indispensable en cas d'atteinte cardiaque selon ce qui est rapporté par Desbois dans sa cohorte [197], permettant l'individualisation de l'ensemble des lésions, à savoir les thrombus intracardiaques, les épanchements péricardiques, les troubles de contractilité myocardique... Même constat parmi nos malades, ou 7 patients avec suspicion d'atteinte cardiaque ont bénéficié d'une ETT, qui a objectivé, un thrombus intracardiaque dans 5 cas, un épanchement péricardique abondant avec tableau de tamponnade dans 2 cas, et une HTAP à 45mmgh retrouvée chez un patient.

III.3.5. Autres

La fibroscopie bronchique est utile dans le bilan des hémoptysies, qui peuvent être en rapport avec une fissuration d'anévrisme, une trachéite ou une bronchite hémorragique selon l'étude de Hamzaoui [3]. En effet, 3 patients de notre série ont bénéficié d'une bronchoscopie.

Le reste des explorations à savoir, l'échographie abdominale, la ponction pleurale, la nasofibroscopie, l'imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale... ont été fait selon le contexte.

IV. Manifestations thoraciques et vasculaires extra-thoraciques retenues dans notre série

IV.1. AAP

Selon les données de la littérature [311], les artères pulmonaires constituent la seconde localisation anévrysmale par ordre de fréquence après l'aorte abdominale, la fréquence des AAP est estimée à 1,1% des cas selon Hamuryudan [126] , il s'agit d'une complication rare et grave de la MB. Dans notre série, l'AAP représente le siège de prédilection ou il est retrouvé dans 41,7% de nos cas.

Tableau XVIII: fréquence de l'AAP selon les séries

| Séries | Fréquence de l'AAP |
|-------------|--------------------|
| Hamuryudan | 1.1% |
| Notre série | 41.7% |

IV.2. Thrombose de l'artère pulmonaire

La diffusion de l'inflammation expliquait la fréquence de l'association des anévrysmes pulmonaires à une thrombose profonde selon Hamzaoui [3], en effet, 25% de nos patients, avaient des AAP partiellement thrombosés. Hamuryudan confirmait que la thrombose des artères pulmonaires responsable des infarctus pulmonaires se forme généralement in situ [312], ce qui a été rapporté dans un cas de notre étude ou une embolie pulmonaire (EP) massive avec à la TDM thoracique de multiples foyers de condensation compatible avec un infarctus pulmonaire était constatée.

IV.3. Thrombose de la VCS

Il s'agissait de la manifestation la plus fréquente dans notre série, présente chez 50% des patients, nettement plus importante que la fréquence rapportée par Kabbaj [313] qui est de 16,5%, Hamzaoui [314] à 8,5% et Sekkach [311] à 11% qui a également noté que la thrombose de la VCS peut être étendue aux veines sous clavières et au tronc innominé, dans notre série, elle est étendue au tronc veineux brachio-céphalique (TVBC) gauche et la veine jugulaire (VJ) droite.

Tableau XIX: fréquence de la thrombose de la VCS selon les séries

| Séries | Fréquence de la thrombose VCS |
|-------------|-------------------------------|
| Kabbaj | 16.5% |
| Hamzaoui | 8.5% |
| Sekkach | 11% |
| Notre série | 50% |

IV.4. Thrombose de la VCI

La fréquence dans notre série est de 8,3%, résultat similaire à celui rapporté par Kabbaj [313] et Sekkach [311] à 11%, et Hamzaoui [314] à 12% qui a parallèlement noté une extension vers les veines sus hépatiques, même constatation est faite chez un de nos patients ou la thrombose de la VCI est associée a une thrombose de la VCS et étendue vers les veines sus hépatiques.

Tableau XX: fréquence de la thrombose de la VCI selon les séries

| Séries | Fréquence de la thrombose VCI |
|-------------|-------------------------------|
| Kabbaj | 11% |
| Hamzaoui | 12% |
| Sekkach | 11% |
| Notre série | 8.3% |

IV.5. HTAP

C'est la multiplication des thromboses qui aboutirait à une HTAP, ainsi qu'à une inhomogénéité des rapports ventilation perfusion selon Hamzaoui [3]. Dans notre étude, seulement un patient avec de multiples AAP thrombosés a présenté une HTAP à 45mmHg.

IV.6. Hémorragie alvéolaire

L'hémorragie alvéolaire est une manifestation rare de la MB rapportée dans seulement quelques cas dans la série de Ayoub [171] et Erkan [128], regagnant notre série ou la TDM thoracique chez 2 de nos patients dont un avec de multiples anévrysmes et HTAP a mis en évidence l'aspect de verre dépoli périvanévrysmal revenant en faveur d'une hémorragie alvéolaire.

IV.7. Pleurésie

La pleurésie est rapporté chez 3 patients dans la série de Tunaci [141], dans notre série, la radio thorax chez 4 cas a objectivé bilatéralement une opacité basale de tonalité hydrique homogène en faveur d'une pleurésie, l'abondance était variable entre une lame d'épanchement pleural jusqu'à la pleurésie abondante nécessitant l'évacuation immédiate pour soulager le patient.

IV.8. Atteinte cardiaque

Aussi rare que l'atteinte pulmonaire, l'atteinte cardiaque était rapportée dans 0,5% selon Shahram [307], 4% selon Zhang [190], 3,1% selon Benamour [304] et 33% selon Desbois [197] dans sa cohorte, ce qui tendrait à rejoindre le résultat de notre série ou 6/12 patients soit dans 50% avaient des manifestations cardiaques.

Tableau XXI: fréquence de l'atteinte cardiaque selon les séries

| Séries | Fréquence de l'atteinte cardiaque |
|-------------|-----------------------------------|
| Shahram | 0.5% |
| Zhang | 4% |
| Benamour | 3.1% |
| Desbois | 33% |
| Notre série | 50% |

Mogulkoc [184] et Desbois [197] avaient décrit les thrombus intracardiaques prédominant au côté droit du cœur comme étant la manifestation la plus fréquente, rejoignant exactement les résultats de notre étude ou leur fréquence était de 41,67% par rapport à 29% selon Desbois [197] et représentant ainsi la principale manifestation cardiaque, il s'agissait dans notre cas de thrombus du cœur droit principalement au niveau de l'OD chez 4 patients/5, dans le cas restant le thrombus était à l'intérieur du VD.

L'épanchement péricardique peut être le résultat d'une vascularite péricardique ou de la thrombose de la VCS selon Mogulkoc [155,184] et représentait dans notre étude le 2^{ème} type d'atteinte cardiaque, retrouvé dans 16,67%, dans les 2 cas il

s'agissait d'un épanchement abondant responsable d'un tableau de tamponnade récidivant secondaire à une thrombose de la VCS, le diagnostic finalement retenu était celui d'une péricardite chyleuse.

IV.9. Manifestations vasculaires extra-thoraciques

Les thromboses veineuses étaient les plus fréquentes dans la plupart des séries intéressant le territoire poplité et iliofémoral [311], et représentaient 92,5% selon Sekkach [311], 85% selon Hamzaoui [314] et 67% selon Kabbaj [313], la fréquence était relativement plus basse dans notre série ou seulement 41,7% de nos patients avaient présenté des TVP des territoires vasculaires périphériques, principalement au niveau des membres inférieurs. Les thromboses intéressaient principalement le territoire de la veine iliaque externe (2 cas), la veine fémorale commune (1 cas), les veines jambières (1 cas) et la veine poplitée (1 cas). Cette diversité peut être attribuée au fait que la sélection des malades s'est faite à partir principalement dans un service de pneumologie.

V. Critères diagnostic

Les critères de l'ISG utilisent 5 items, dont 2 manifestations muqueuses qui sont l'aphtose buccale dont la présence est obligatoire, et l'aphtose génitale, le 3^{ème} item est la manifestation cutanée dont la pseudofolliculite et l'érythème noueux, le 4^{ème} est l'atteinte oculaire avec principalement l'uveite antérieure, postérieure et la vascularite rétinienne, le 5^{ème} et dernier élément est le pathergy test [15]. La sensibilité de ces critères est de 82,4% en comparaison avec 96,1% pour les critères de l'ICBD qui comptent en plus des 5 items de l'ISG la manifestation vasculaire qui est une caractéristique importante de la MB [15].

Etant plus adaptés à notre étude par l'inclusion de l'atteinte vasculaire parmi les items, les critères de l'ICBD ont été choisis au lieu de ceux de l'ISG, 8 de nos patients ont eu donc un score entre 5 et 8, le reste des malades avaient un score à 3, le diagnostic de MB dans ce cas était retenu après exclusion des autres étiologies de l'atteinte vasculaire par un bilan exhaustif. Alors qu'en utilisant les critères de l'ISG on n'a pu inclure que 5 patients, le reste avait des critères incomplets.

Ceci nous amène à penser qu'il serait fondamental de réviser les critères de l'ISG encore largement utilisés par les cliniciens, afin d'inclure les différentes atteintes de la MB jugées plus graves, à savoir l'atteinte vasculaire, neurologique et digestive. Autrement, nombreux patients dont les symptômes sont principalement en rapport avec ces dernières manifestations seront classés comme "non atteint de MB" si l'on se basait uniquement sur les critères de l'ISG.

Tableau XXII : comparaison des critères de l'ICBD et ISG dans notre série

| Cas | ICBD | ISG |
|----------|------|--------------------------------|
| Mr. A E | 3 | Critère majeur |
| Mr. R O | 3 | Critère majeur |
| Mr. M E | 6 | Critères remplis |
| Mr. M M | 8 | Critère majeur+ critère mineur |
| Mr. I O | 3 | Critère majeur |
| Mr. A T | 6 | Critères remplis |
| Mr. A B | 6 | Critères remplis |
| Mme. K S | 3 | Critère majeur |
| Mr. M H | 6 | Critères remplis |
| Mr. E E | 5 | Critère majeur+ critère mineur |
| Mr. Y E | 5 | Critère majeur+ critère mineur |
| Mr. F B | 8 | Critères remplis |

VI. Traitement

Le traitement des différentes manifestations de la MB demeure controversé du fait de la rareté des essais thérapeutiques contrôlés et de l'absence de critères standardisés de mesure de l'évolution de la maladie, le but est jusqu'à ce jour de diminuer la fréquence et la sévérité des poussées de la maladie et de minimiser le risque de séquelles définitives.

VI.1. Colchicine

Houman [9], Davatchi [24], Vignes [315] ainsi que de nombreux autres auteurs ont décrit l'efficacité de la colchicine en continue à la dose de 0,5 à 2mg/j dans la diminution du nombre, de l'importance et de la récurrence des lésions cutanéomuqueuses, et qu'elle pourrait même avoir un effet préventif sur les poussées de la MB associée ou pas aux corticoïdes topiques lors des poussées. En effet, tous nos patients ont bénéficié d'un traitement initial à base de colchicine à la dose de 1mg/j pour les lésions cutanéomuqueuses avec bonne évolution.

VI.2. Traitement immunosuppresseur

Dans notre série, étant donnée l'atteinte vasculaire prédominante, l'introduction de traitements immunosuppresseurs était obligatoire, le protocole se basait sur la corticothérapie et la cyclophosphamide (ENDOXAN) par bolus qui a été utilisée chez 10 cas soit chez 83,3% de nos patients. Le relais s'est fait par l'azathioprine (IMUREL) après 6 cures d'Endoxan chez 6 patients soit dans 50% des cas.

Les patients avec angiobehçet de notre série ont suivi un protocole bien codifié de traitement immunosuppresseur, selon le schéma suivant:

– Bolus de solumédrol à 15mg/kg/j pendant 3j puis relais per os à la dose de 1mg/kg/j

Protocole de la cure d'Endoxan:

- Réhydratation par du sérum salé (SS) 0.9% à passer en 2 heures
- Mesna posologie représente 60% de la dose d'Endoxan dans 125cc de SS 0.9% à passer en 30 min
- Endoxan la dose en mg/m² de surface corporelle: une perfusion dans 60ml de SS 0.9% à passer en 30 min
- Mesna posologie représente 60% de la dose d'Endoxan dans 125cc de SS 0.9% à passer en 30 min
- Réhydratation par du SS 0.9% à passer en 2 heures

Notre étude rejoint celle d'Erkan [128] qui rapporte dans sa série ce même arsenal avec l'utilisation de bolus intraveineux mensuels de cyclophosphamide à la dose de 1000mg en association à la méthylprédnisolone à 1 mg/kg dont la dose variait selon l'évolution clinique des symptômes. Le relais de l'ENDOXAN se faisait en général par l'IMUREL après un an d'évolution.

VI.3. Traitement anticoagulant

L'introduction du traitement anticoagulant pose toujours un dilemme chez nos malades, et représente une décision stressante pour le médecin traitant, étant donné l'association thrombo-anévrysmale; le contexte thrombotique impose une anticoagulation curative, contrastant avec le risque d'hémoptyisie foudroyante en cas d'anévrysmes. La décision reste alors au cas par cas.

L'anticoagulation curative était utilisée chez 9 de nos patients, à base d'énoxaparine sodique (LOVENOX) à la dose de 0,6cc/12h puis relayée par les

anticoagulants oraux à base d'acénocoumarol (SINTROM) la posologie était adaptée en fonction de l'INR (International Normalized Ratio) de chaque patient.

Notre protocole rejoint donc celui proposé par Tohmé [306] Huong [297] et Ehrlich [316] dans lequel ils décrivent que l'association d'emblée des immunosuppresseurs aux corticoïdes et aux anticoagulants, dans les syndromes caves supérieurs, les occlusions artérielles extracérébrales multiples et les occlusions artérielles des gros vaisseaux, semble être plus efficace que la combinaison corticoïdes-anticoagulants, alors que les thromboses artérielles isolées ne nécessitent pas de traitement agressif car le plus souvent une circulation collatérale de suppléance se constitue [306].

VI.4. Autres

Desbois [197] affirme dans sa cohorte que si une prise en charge chirurgicale s'avère nécessaire, le contrôle de l'inflammation en périopératoire reste néanmoins indispensable afin de limiter le nombre de complications post-opératoires, fréquentes dans la MB.

Dans notre étude, le traitement chirurgical n'était de recours que chez 3 patients, deux entre eux ont bénéficié d'une fenêtre pleuropéricardique pour leur épanchement péricardique chyleux récidivant, le 3^{ème} patient a bénéficié d'un talcage.

VII. Evolution

L'évolution naturelle de la MB se fait par poussées entrecoupées de rémission. Le sexe masculin et le jeune âge d'apparition sont des marqueurs de sévérité du pronostic. La formation d'AAP a un très mauvais pronostic et constitue l'une des principales causes de décès, en effet, 30% des malades avec un AAP décèdent dans les 2 ans qui suivent [126,129]. La survie moyenne après apparition de l'hémoptysie était d'environ 10 mois selon Erkan [128], et selon Desbois [197] les atteintes artérielles et cardiaques représentent indéniablement des facteurs de mauvais pronostic associés à un risque accru de décès. En effet, l'association de l'atteinte cardiaque à l'atteinte veineuse multiplie par 4 le risque de décès [197].

L'évolution était difficile à apprécier chez certains de nos cas en raison du caractère rétrospectif de l'étude et le manque de données, en effet 2 de nos patients n'ont pas consulté depuis 2014 quoique la dernière mise à jour montre une amélioration clinico-radiologique chez l'un d'entre eux présentant initialement un AAP avec thrombus intracardiaque avec même aspect radiologique chez l'autre initialement avec un AAP bilatéral.

Deux autres patients ont été perdus de vue depuis 2015, leurs dernières observations montrent la persistance des anévrysmes avec amélioration de la dyspnée, le patient était gardé sous colchicine seul, le 2^{ème} patient par contre, initialement avec des AAP multiples thrombosés et thrombus de l'OD a présenté un échec de l'ENDOXAN avec réactivation d'une tuberculose pulmonaire sous traitement immunosuppresseur d'où l'indication du REMICADE (anti TNF) cependant le patient n'avait pas les moyens et n'a pas été revu depuis.

Depuis 2016, quatre de nos patients ont été également perdus de vue, deux entre eux avaient une amélioration de l'atteinte pulmonaire ayant initialement un AAP

unilatéral contrastant avec une aggravation de l'atteinte oculaire. Les informations sur le reste des patients n'étaient pas mentionnées (initialement avec thrombose de la VCS et tamponnade).

Seulement 5 malades avaient encore des observations jusqu'à 2017 ; la seule patiente de notre série avait une amélioration totale de sa péricardite chyleuse récidivante d'où l'arrêt de l'IMUREL et a été gardée sous SINTROM seul avec surveillance régulière. Un autre patient initialement avec EP massive et thrombus du VD a évolué favorablement sous traitement immunosuppresseur avec amélioration de son atteinte pulmonaire.

L'évolution des 3 autres patients était comme suit; un cas de pleurésie de grande abondance récidivante ayant échoué au talcage puisqu'il avait une stabilisation de sa thrombose de la VCS et de la VCI étendue aux VSH sous IMUREL et ENDOXAN, cependant le patient a repris son activité professionnelle avec une évolution favorable. Les deux autres patients avaient une stabilisation de la thrombose de la VCS, l'un des 2 cas avait une corticodépendance (initialement avec thrombose de VCS, épanchement péricardique et pleurésie bilatérale abondante) et l'autre (initialement avec thrombose de VCS étendue et HLA B51 positif) a fait apparaître un aphte génital avec une atteinte oculaire.

CONCLUSION

La MB est une vascularite multisystémique caractérisée par des poussées d'inflammation aiguë, séparées par des phases de rémission. Elle se présente cliniquement par une aphtose buccale ou le plus souvent buccogénitale associée à des manifestations systémiques dont les plus fréquentes sont cutanées, oculaires, articulaires et les plus graves sont neurologiques, cardiovasculaires et intestinales.

Le diagnostic s'appuie sur des critères cliniques standardisés en raison de l'absence de marqueurs biologiques ou radiologiques pathognomoniques. Les plus utilisés sont ceux de l'ISG et de l'ICBD.

Considérée comme étant une manifestation rare de la maladie, l'atteinte thoracique comprend essentiellement les anévrysmes pulmonaires, les infarctus pulmonaires, les hémorragies alvéolaires, et les thromboses de la VCS, dont le diagnostic alourdit sévèrement le pronostic en raison de ses complications graves à type de rupture d'anévrysmes et thrombose étendue.

Les moyens d'imagerie à savoir la radiographie thoracique, mais surtout la TDM et l'angio-TDM thoracique représentent la pierre angulaire du diagnostic de l'atteinte thoracique chez les malades avec des signes d'appels.

Le traitement reste à ce jour non codifié et controversé, en effet il se base essentiellement sur les moyens médicaux avec le recours parfois à la chirurgie dans les formes graves mettant en jeu le pronostic vital.

Ce travail de thèse nous a permis de mettre le point sur les difficultés de cette entité particulière de la MB aussi bien sur le plan diagnostique que thérapeutique; nous soulignons par conséquent, l'immense intérêt de l'interdisciplinarité de la prise en

charge permettant l'éventuelle élaboration de nos propres critères diagnostic pour assurer une meilleure gestion de cette atteinte thoracique.

Des études ultérieures sont donc nécessaires afin de maitre en route des moyens permettant le diagnostic précoce ainsi que pour standardiser le traitement et la prise en charge de ce type d'atteinte au cours de la MB.

ANNEXES

FICHE D'EXPLOITATION

DONNEES SOCIODEMOGRAPHIQUES

- Nom, prénom : -Âge :
- Origine géographique : -Sexe :

ANTECEDENTS

- Antécédents personnels : -Motif de consultation :
- Cas similaire dans la famille :
- Âge au moment de la première poussée :
- Date de la première manifestation (mois, années) :
- type de la première manifestation: Cutanéomuqueuse neurologique oculaire
- Vasculaire rhumatologique pulmonaire

MANIFESTATIONS CLINIQUES:

SIGNES FONCTIONNELS:

A/ MANIFESTATIONS CUTANEO-MUQUEUSES :

- a- Muqueuses :**
- Aphtose buccale :
 - Aphtose génitale :
 - Autres localisations :
- Nombre d'épisodes par an :
- Nombre d'épisodes par an :
- b- Cutanées :**
- Lésions spontanées:
- Pseudofolliculite :
 - Erythème noueux :
 - Lésions acnéiformes :
- c- Autres lésions cutanéomuqueuses :**

B/ MANIFESTATIONS OPHTALMIQUES :

- | | | |
|----------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| a- BAV : | OUI: <input type="checkbox"/> | NON: <input type="checkbox"/> |
| b- Rougeur oculaire: | OUI: <input type="checkbox"/> | NON: <input type="checkbox"/> |
| c- Douleur oculaire: | OUI: <input type="checkbox"/> | NON: <input type="checkbox"/> |

C/ MANIFESTATIONS ARTICULAIRES :

- a- Périphériques :
- Arthralgies: -Siège:
 - Arthrite:
 - Mono-arthrite: -Siège:
 - Oligo-arthrite: -Siège:
 - Poly-arthrite: -Siège:
- b- Axiales:
- Rachis :
 - Sacro-iliaque:

D/ MANIFESTATIONS PLEUROPULMONAIRES, CARDIAQUES ET MEDIASTINALES :

- Toux :
- Hémoptysie:
- Dyspnée :
- Douleurs thoraciques :
- Oedème du visage:
- Cyanose :
- OMI :

E/ MANIFESTATIONS VASCULAIRES PERIPHERIQUES :

Atteinte veineuse

- Grosse jambe:
- Rougeur du membre:
- Douleur du membre:

Atteinte artérielle

- Pâleur : -localisation:
- Froideur : -localisation :
- Douleur : -localisation:

F/ MANIFESTATIONS NEUROLOGIQUES ET PSYCHIATRIQUES:

- Céphalées
- Syndrome d'H.T.I.C
- Epilepsies
- Troubles de conscience
- Névralgie cervico-brachiale ⇒ Type:
- Lourdeur des membres
- Ataxie
- Troubles psychiatriques
- Autres :

G/ MANIFESTATIONS DIGESTIVES:

- Douleurs abdominales:
- Diarrhée:
- Rectorragies:
- Ictère:

H/ MANIFESTATIONS RENALES

- Hématurie:
- OMI:

I/ AUTRES:

- Fièvre :
- Atteinte musculaire :
-Myalgies
- Adénopathies:

SIGNES PHYSIQUES

A/ MANIFESTATIONS CUTANEO-MUQUEUSES :

a- Muqueuses :

- Aphotose buccale : -siège :
- Aphotose génitale : -siège :
- Autres localisations :

b- Cutanées :

Lésions spontanées :

- a. Pseudofolliculite :

b. Erythème noueux :

c. Lésions acnéiformes

Lésions provoquées :

d. Hypersensibilité cutanée non spécifique (test pathergique):

c- Autres lésions cutanéomuqueuses :

B/ MANIFESTATIONS OPHTALMIQUES :

a- A.V : OD: OG:

b- Segment antérieur : OD OG

| | | |
|--|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> · Iridocyclite : · Tyndall chambre antérieure: · Précipités rétro-descémique : · Hypopion : · Synéchies iridocristalinienne: · Séclusion pupillaire: · Cataracte : | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> |
|--|--|--|

c- Segment postérieur:

| | | |
|--|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> · Hyalite: · Chorioretinite : · Hémorragies rétiniennes : · Ischémie rétinienne : · vascularites rétiniennes : · Maculopathie: · Œdème papillaire: · Atrophie optique : | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> |
|--|--|--|

d- Autres :

C/ MANIFESTATIONS ARTICULAIRES :

a- Périphériques:

- Arthrite:
 - Mono-arthrite: -Siège:
 - Oligo-arthrite: -Siège:
 - Poly-arthrite: -Siège:

b- Axiales:

- Rachis :
- Sacro-iliaque:

D/ ATTEINTES PLEUROPULMONAIRES ET MEDIASTINALES :

- circulation veineuse collatérale
- Comblement des creux sus-claviculaires
- Syndrome cave supérieur
- syndrome d'épanchement liquidien:
- syndrome de condensation :
- râles : => type:
- Autre atteinte:

E/ MANIFESTATIONS CARDIO-VASCULAIRES :

a- Vasculaires:

Atteinte veineuse

- Oedème du membre:
- Rougeur du membre:
- Signe de Homans:
- Autres:

Atteinte artérielle

- Abolition du pouls:
- Pâleur du membre:
- froideur du membre:
- Autres:

b- cardiaques:

- a. TSVJ :
- b. RHJ:
- c. OMI :
- d. Souffle:
- e. Frottement péricardique:
- f. Pouls paradoxal

F/ MANIFESTATIONS NEUROLOGIQUES ET PSYCHIATRIQUES:

- a. Epilepsies
- b. Déficit neurologique => types:
- c. Syndrome pyramidal
- d. Syndrome cérébelleux
- e. Syndrome pseudo-bulbaire
- f. Atteinte des paires crâniennes
- g. Méningoencéphalomyélite
- h. Encéphalite
- i. Méningite
- j. Thrombophlébites cérébrales
- k. Neuropathie périphérique
- l. Troubles psychiatriques
- m. Autres :

G/ MANIFESTATIONS DIGESTIVES :

- a. Circulation veineuse collatérale:
- b. masse abdominale:
- c. Ascite:
- d. Splénomégalie :
- e. Hépatomégalie:
- f. Réctorragies:
- g. Autres lésions :

H/ MANIFESTATIONS RENALES

- a. Hématurie:
- b. Protéinurie:
- c. Syndrome néphrotique:

I/ MANIFESTATIONS GLANDULAIRES :

- a. Orchiépididymite :
- b. Syndrome sec :
- c. Parotidite :
- d. Autres :

J/ AUTRES :

- a. Fièvre :
- b. Atteinte musculaire :
 - Myalgies
 - Myosite
- c. Adénopathies :
- d. Autres:

BILAN PARACLINIQUE:

- a. NFS:
- b. Bilan inflammatoire :
 - VS
 - CRP
 - Fg
- c. bilan d'hémostase :
 - TP
 - TCA
- d. Bilan rénal
 - Urée
 - Créatinine
- g. Autres: HLA B51
- h. Radiographie thoracique :
- i. TDM thoracique :
- j. Angio-TDM thoracique :
- k. Fibroscopie bronchique :
- l. Echocardiographie trans-thoracique ETT :
- m. Echocardiographie trans-oesophagienne ETO :
- n. Artériographie :
- o. Autres explorations selon le type d'atteinte :

Critères diagnostiques de l'International Criteria for Behçet's Disease

| | |
|--|----------------|
| Ulcérations buccales récidivantes : aphtose ayant récidivé au moins 3 fois en 12 mois | 2points |
| Ulcérations génitales récidivantes | 2points |
| Lésions oculaires (uvéite antérieure ou postérieure, hyalite ou vascularite rétinienne) | 2points |
| Lésions cutanées (érythème noueux, pseudo-folliculites ou papulo-pustules, ou - nodules acnéiformes en dehors de l'adolescence) | 1 point |
| Lésions vasculaires (thrombose veineuse ou artérielle, anévrisme) | 1 point |
| Test de pathergie cutané positif | 1 point |
| Diagnostic retenu si 4 points ou plus | |

Type de behçet retenu

- cutanéomuqueux
- angio-behçet
- neuro-behçet
- oculaire
- rhumatologique

TRAITEMENT:

| Molécules | Dose | Durée |
|---|------|-------|
| COLCHICINE : CORTICOIDES : - Bolus - Per os IMMUNOSUPPRESSEURS : - Cyclophosphamide - AZP - MTX - Cyclosporine ANTICOAGULANTS : AAP : AINS : AUTRES : | | |

EVOLUTION:

A/ GENERALE:

- Date de la dernière consultation :
- Durée du suivi :
- perdu de vue :
- Profil évolutif :
 - Rémission : Stabilisation : Rechute :
 - Décès : Causes:.....

B/ EN FONCTION DU TYPE D'ATTEINTE :

- Cutanéomuqueuse :
- Oculaire :
- Vasculaire :
- Neurologique :

LISTE DES TABLEAUX

| | |
|---|-----|
| Tableau I: Topographie des lésions anévrismales au cours de la MB | 50 |
| Tableau II: caractéristiques des 5 systèmes de classification | 61 |
| Tableau III: les diagnostics différentiels de la MB | 63 |
| Tableau IV: les recommandations actuelles du traitement de la MB..... | 73 |
| Tableau V: Différents traitements utilisés dans la MB : indications et effets secondaires | 81 |
| Tableau VI : fréquence de l'atteinte thoracique..... | 91 |
| Tableau VII : répartition selon le motif de consultation | 92 |
| Tableau VIII : répartition selon le type de la première manifestation | 93 |
| Tableau IX : répartition selon le type de signes fonctionnels rapportés..... | 94 |
| Tableau X : répartition selon les principaux signes fonctionnels thoraciques..... | 95 |
| Tableau XI : répartition selon les signes physiques..... | 96 |
| Tableau XII : signes cliniques des principales manifestations thoraciques (pleuro-pulmonaires, médiastinales et cardiovasculaires)..... | 97 |
| Tableau XIII : répartition des cas selon les critères de l'ICBD..... | 118 |
| Tableau XIV: récapitulatif des 12 observations de notre étude | 123 |
| Tableau XV : comparaison de l'âge moyen de début..... | 129 |
| Tableau XVI : prédominance des sexes selon les séries | 130 |
| Tableau XVII : fréquence de l'atteinte thoracique selon les séries..... | 131 |
| Tableau XVIII: fréquence de l'AAP selon les séries | 140 |
| Tableau XIX: fréquence de la thrombose de la VCS selon les séries | 141 |
| Tableau XX: fréquence de la thrombose de la VCI selon les séries | 142 |
| Tableau XXI: fréquence de l'atteinte cardiaque selon les séries | 143 |
| Tableau XXII : comparaison des critères de l'ICBD et ISG dans notre série..... | 146 |

LISTE DES FIGURES

| | |
|---|----|
| Figure 1: Carte géographique représentant l'ancienne route de la soie..... | 15 |
| Figure 2: répartition mondiale de la prévalence de la MB (les chiffres représentent des taux de prévalence pour 100 000 habitants)..... | 16 |
| Figure 3: Modèle hypothétique de la pathogénèse de la MB..... | 18 |
| Figure 4: Distribution globale du portage de l'antigène HLA-B51 en fonction des mouvements démographique..... | 20 |
| Figure 5: Principales manifestations cliniques au cours de la MB..... | 25 |
| Figure 6: Exemples de localisations de l'aphte buccal au cours de la MB..... | 27 |
| Figure 7: exemples de localisations de l'aphte génital | 28 |
| Figure 8: autres localisations aphtoides..... | 29 |
| Figure 9: aspect de pseudofolliculite | 30 |
| Figure 10: Nodules disposés linéairement sur les membres inférieurs caractérisant des thromboses veineuses superficielles au cours d'une MB | 30 |
| Figure 11: pathergy test positif (Formation de papule après injection)..... | 32 |
| Figure 12: uvéite à hypopion | 33 |
| Figure 13: Atteinte oculaire angiographique au cours d'une MB..... | 34 |
| Figure 14: Exsudats vitréens pré-rétiniens disséminés en périphérie inférieure..... | 35 |
| Figure 15: Photographie du fond d'œil montrant une périphlébite compliquée d'occlusion de branche veineuse rétinienne temporale supérieure | 36 |
| Figure 16: infiltrats rétiniens | 37 |
| Figure 17: Photographie du fond d'œil montrant des vaisseaux rétiniens déshabités blancs + atrophie rétinienne (stade terminal)..... | 38 |
| Figure 18: Radiographie thoracique de face: opacité para-hilaire gauche avec signe de convergence évoquant l'origine vasculaire ; AAP au cours d'une MB | 41 |
| Figure 19: CVC thoraco-abdominale..... | 43 |
| Figure 20: Scanner cérébral avec injection de produit de contraste; coupe axiale : prise de contraste centrale au sein d'une lésion hypodense capsulothalamique gauche ; Forme pseudotumorale cérébrale chez un patient avec neurobehçet..... | 54 |

| | |
|---|-----|
| Figure 21: multiples lésions aphtoides iléale en cas d'un entérobehçet | 56 |
| Figure 22: stratégie thérapeutique graduée dans la MB | 67 |
| Figure 23 : répartition selon le sexe..... | 90 |
| Figure 24 : répartition selon les signes fonctionnels thoraciques..... | 94 |
| Figure 25 : répartition selon les signes cliniques thoraciques..... | 98 |
| Figure 26: radio thorax de face objectivant des opacités arrondies hilaires bilatérales (patient O.R, service de radiologie/ CHU Hassan II) | 100 |
| Figure 27: radio thorax de face mettant en évidence un élargissement médiastinal avec cardiomégalie (patient A.E, service de radiologie/ CHU Hassan II) | 101 |
| Figure 28: radio thorax de face mettant en évidence une cardiomégalie (patient O.R, service de radiologie/ CHU Hassan II)..... | 101 |
| Figure 29: radio thorax de face objectivant une volumineuse opacité des 2/3 supérieurs du poumon droit + emphyème sous cutané (patient E.E , service de radiologie/ CHU Hassan II)..... | 102 |
| Figure 30: radio thorax de face normale chez un patient avec signes d'appels thoracique (patient M.H, service de radiologie/ CHU Hassan II) | 102 |
| Figure 31: angio-TDM thoracique objectivant un anévrysme totalement thrombosé de l'artère lobaire supérieure gauche (patient F.G, service de radiologie/ CHU Hassan II)..... | 103 |
| Figure 32: angio-TDM montrant une thrombose du tronc innominé étendue à la VCS + circulation collatérale thoracique (patient A.E, service de radiologie/ CHU Hassan II) | 104 |
| Figure 33: angio-TDM thoracique objectivant des plages de verre dépoli en rapport avec une hémorragie alvéolaire (patient A.E, service de radiologie/ CHU Hassan II) | 105 |
| Figure 34 : principales atteintes thoraciques | 106 |
| Figure 35: angio-TDM thoracique montrant un anévrysme du tronc intermédiaire de l'artère pulmonaire droite (patient O.R, service de radiologie/CHU Hassan II) | 107 |
| Figure 36: angio-TDM thoracique montrant un anévrysme de l'artère lobaire supérieure gauche (patient O.R, service de radiologie/CHU Hassan II) | 107 |
| Figure 37: image scannographique objectivant des AAP multiples (patient O.R, service de radiologie/CHU Hassan II) | 108 |
| Figure 38: angio-TDM thoracique montrant des anévrysmes partiellement thrombosés de l'artère pulmonaire droite et de l'artère lobaire inférieure gauche (patient F.G, service de radiologie/ CHU Hassan II) | 109 |

| | |
|--|-----|
| Figure 39: reconstruction d'une angio-TDM objectivant une sténose de l'AP droite (patient E.E, service de radiologie/ CHU Hassan II) | 109 |
| Figure 40: aspect scannographique d'une embolie pulmonaire (patient E.E, service de radiologie/ CHU Hassan II) | 110 |
| Figure 41: image scannographique en faveur d'une embolie pulmonaire segmentaire LIG, associé à un hydropneumothorax droit, un pneumomédiastin, des foyers de condensation, un emphysème sur cicatrice disséquant et une hémorragie alvéolaire (patient E.E, service de radiologie/CHU Hassan II) | 110 |
| Figure 42: angio-TDM thoracique avec un aspect en faveur d'une thrombose totale de la VCS (patient O.R, service de radiologie/ CHU Hassan II)..... | 111 |
| Figure 43: angio-TDM thoracique avec un aspect en faveur d'une thrombose de la VCS (patient M.H, service de radiologie/ CHU Hassan II) | 112 |
| Figure 44: angio-TDM thoracique montrant une thrombose partielle de la veine inominée droite étendue à la VCS (patient A.E, service de radiologie/ CHU Hassan II)..... | 112 |
| Figure 45: reconstruction d'une angio-TDM thoracique objectivant des dérivations pariétales en rapport avec le syndrome cave supérieure (patient M.H, service de radiologie/ CHU Hassan II) | 113 |
| Figure 46: aspect scannographique montrant un verre dépoli péri-anévrysmal en rapport avec une hémorragie alvéolaire (patient O.R, service de radiologie/CHU Hassan II)..... | 114 |
| Figure 47: aspect scannographique montrant un thrombus du ventricule droit (patient O.R, service de radiologie/ CHU Hassan II)..... | 115 |
| Figure 48: aspect scannographique en faveur d'un épanchement péricardique de grande abondance (patient O.R, service de radiologie/ CHU Hassan II)..... | 116 |
| Figure 49: drainage péricardique d'un liquide laiteux en faveur d'une péricardite chyleuse (patient O.R, service de pneumologie/ CHU Hassan II) | 116 |
| Figure 50 : répartition selon les traitements utilisés | 119 |
| Figure 51 : manifestations cutanéomuqueuses selon les séries..... | 133 |
| Figure 52 : variabilité de la positivité du test pathergique selon les pays | 134 |
| Figure 53 : atteinte oculaire, digestive et articulaire selon les séries..... | 135 |

RESUME

Introduction

La maladie de Behçet (MB) est une vascularite multisystémique d'étiologie inconnue, caractérisée par des manifestations cutanéomuqueuses et oculaires, moins fréquemment vasculaires et neurologiques centrales. En raison de l'absence de marqueurs biologiques ou radiologiques pathognomoniques, le diagnostic repose donc essentiellement sur les critères l'ICBD (International Criteria for Behçet's Disease) ou de l'ISG (International Study Group for Behçet's Disease).

L'atteinte thoracique quoique rare est responsable d'une dégradation du pronostic et est dominée par l'atteinte veineuse et l'atteinte artérielle, et comprend surtout les anévrysmes pulmonaires, les infarctus pulmonaires, les hémorragies alvéolaires, et les thromboses de la veine cave supérieure (VCS).

Objectifs

nos objectifs consistaient à améliorer la connaissance de l'atteinte thoracique très peu étudiée, à souligner l'importance du diagnostic précoce de cette atteinte permettant la mise en route d'un traitement adapté et l'amélioration du pronostic. Et finalement à comparer les résultats de notre étude à ceux de la littérature concernant la fréquence, les aspects cliniques et les modalités de prise en charge de cette atteinte.

Matériels et méthodes

Nous proposons une étude rétrospective descriptive et analytique, portée sur 12 cas d'atteinte thoracique au cours de la MB colligées aux 2 services de pneumologie (11 cas) et de médecine interne (1 cas) du centre hospitalier universitaire (CHU) Hassan II de Fès, durant une période de 7ans (janvier 2010– décembre 2016). L'exploitation s'est effectuée à l'aide d'une fiche d'exploitation préalablement établie. les

informations ont été recueillies à partir des dossiers médicaux des patients ayant répondu aux critères de l'ICBD.

Résultats

Au total, 12 cas d'atteinte thoracique ont été inclus dans notre série, réparti entre 11 hommes et 1 femme soit un sexe ratio de 11/1.

La moyenne d'âge chez nos patients est de 36,8 ans avec des extrêmes entre 20 et 60 ans.

La fréquence de l'atteinte thoracique dans notre étude est de 16,7%. L'hémoptysie et la dyspnée étaient les principaux motifs de consultation orientant vers la participation thoracique .

La radiographie standard est l'examen de première intention chez nos malades, mais la tomodensitométrie (TDM) et l'angio-TDM est essentielle pour une meilleure caractérisation des lésions thoraciques.

La fréquence des principales manifestations thoraciques dans notre série était comme suit: La thrombose de la VCS dans 50% des cas, les thrombus intracardiaques, les anévrysme de l'artère pulmonaire (AAP) et la thrombose veineuse profonde (TVP) chacune dans 41,7% des cas. l'embolie pulmonaire et pleurésie dans 33,3% des cas, et la péricardite chyleuse dans 16,7% des cas.

Nos résultats étaient globalement comparables à ceux publiés par les différentes séries de la littérature.

ABSTRACT

Introduction

Behçet's disease (BD) is a multisystemic vasculitis of unknown etiology, characterized by cutaneo-mucous and ocular manifestations, less frequently vascular and central neurological manifestations. Due to the absence of pathognomonic biological or radiological markers, the diagnosis is therefore based on the International Criteria for Behcet's Disease (ICBD) or the International Study Group for Behcet's Disease (ISG) criteria. Chest injury, though rare, is responsible for prognostic degradation and is dominated by venous and arterial involvement, and includes mainly pulmonary aneurysms, pulmonary infarcts, alveolar hemorrhages, and vena cava superior thrombosis (VCS).

Goals

Our objectives were to improve the knowledge of the less studied thoracic lesions, to emphasize the importance of the early diagnosis of this attack allowing the initiation of a suitable treatment and the improvement of the prognosis. Finally to compare the results of our study with those of the literature concerning the frequency, the clinical aspects and the methods handling this attack.

Materials and methods

We propose a retrospective descriptive and analytical study, carried out on 12 cases of thoracic involvement during BD collected at the departments of pneumology (11 cases) and of internal medicine (1 case) of the University Hospital Center Hassan II (CHU) Fez, during a period of 7 years (January 2010– December 2016). The exploitation was carried out using a previously established exploitation sheet. The information was collected from the medical records of patients who met the criteria of the ICBD.

Results

A total of 12 cases of thoracic involvement were included in our series, divided into 11 men and 1 woman, a sex ratio of 11/1. The average age of our patients is 36.8 years with extremes between 20 and 60 years.

The frequency of thoracic involvement in our study is 16.7%. Hemoptysis and dyspnea were the main reasons for consultation hinting to thoracic involvement.

Standard radiography is the first-line examination for our patients, but computed tomography (CT) and angio-CT are essential for better characterization of thoracic lesions.

The frequency of the main thoracic manifestations in our series was as follows: VCS thrombosis in 50% of cases, intracardiac thrombi, pulmonary artery aneurysm (PAA) and deep vein thrombosis (DVT) each in 41,7% of cases. Pulmonary embolism and pleurisy in 33,3% of cases, and chylous pericarditis in 16.7% of cases.

Our results were broadly comparable to those published by the different series of the literature.

ملخص

مقدمة

مرض بهجت هو التهاب الأوعية الدموية متعددة النظم من مسببات غير معروفة، ويتمظهر بالأساس على مستوى الجلد والعين، بينما هو نادر على مستوى الأوعية الدموية والأعصاب المركزية.

وبالنسبة لتشخيص هذا المرض فيعيقه انعدام وجود علامات بيولوجية أو إشعاعية خاصة به، مما يجعله يعتمد أساسا على المعايير الدولية لمرض بهجت (ICBD)، أو مجموعة الدراسات الدولية لمعايير مرض بهجت (ISG).

وإصابة الصدر أثناء مرض بهجت على الرغم من ندرتها، تعد عاملا يندر بخطورة الحالة، وهي إصابة تشمل الأوردة والشرايين، وتخص أساسا تمدد الأوعية الدموية الرئوية والاحتشاء الرئوي، والنزيف السنخي وجلطات الوريد الأجوف العلوي.

الأهداف

تلخصت أهدافنا في محاولة زيادة المعارف، حول الإصابات الصدرية التي لم يتم دراستها إلا قليلا، قصد التأكيد على أهمية التشخيص المبكر لهذا المرض، مما يتيح بدء علاج مبكر، وتحسين التكهن، ومقارنة نتائج دراستنا مع نتائج الدراسات الدولية المتعلقة بالتردد، والجوانب السريرية، وأساليب الاعتناء بمرض بهجت.

الأدوات والطريقة

نقترح دراسة استعادية وصفية وتحليلية، أجريت على 12 حالة مصابة بمرض بهجت على مستوى الصدر، وقد تم جمع (11 حالة) من قسم أمراض الجهاز التنفسي، و(حالة واحدة) في قسم الطب الباطني، كلها من المركز الاستشفائي الجامعي الحسن الثاني بفاس (CHU)، خلال فترة 7 سنوات تراوحت ما بين (يناير 2010-ديسمبر 2017)؛ والتشخيص الإيجابي تم بالاعتماد على المعايير الدولية لمرض بهجت (ICBD).

النتائج

- شملت الدراسة 12 حالة موزعة على 11 رجل وامرأة واحدة، متوسط العمر لدينا هو 36,8% (20 سنة - 60 سنة).

- معدل الإصابة الصدرية هو 16,7%، وأهم الأعراض الداعية لطلب التشخيص هي نفث الدم وضيق التنفس.

- استفاد مرضانا من التصوير الإشعاعي التقليدي، والتصوير المقطعي المحوسب (TDM) لتوصيف أفضل للإصابة الصدرية.

- وكانت أهم أعراض الإصابة كالتالي:

تخثر الوريد الأجوف العلوي في 50% من الحالات؛ تخثر داخل القلب، تمدد الشريان الرئوي والتخثر الوريدي العميق في كل واحدة منها في 41,7%؛ الانسداد الرئوي وذات الجنب في 33,3%؛ التهاب الغشاء القلبي في 16,7% من الحالات؛

وأخيرا، كانت نتائجنا في غالبها تقارب نتائج الدراسات العالمية.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] **Jabri, H., Qassimi, L., Elkhatabi, W., & Afif H.** Détermination thoracique de la maladie de Behçet. *Rev Mal Respir.* 2016;33:A202.
- [2] **Saadoun D, Wechsler B.** Behcet's disease. *Orphanet J Rare Dis.* 2012;7:20.
- [3] **Hamzaoui a., Hamzaoui K.** Manifestations thoraciques des maladies de Behçet et de Takayasu. *Rev Mal Respir.* 2005;22(6):999-1019.
- [4] **Ahn JM, Im JG, Ryoo JW, Kim SJ, Do YS, Choi YW, et al.** Thoracic manifestations of Behcet syndrome: radiographic and CT findings in nine patients. *Radiology.* 1995;194(1):199-203.
- [5] **Suzuki Kurokawa M, Suzuki N.** Behcet's disease. *Clin Exp Med.* 2004;4(1):10-20.
- [6] **Houman MH, Bel Feki N.** Physiopathologie de la maladie de Behçet. Vol. 35, *Revue de Medecine Interne.* 2014. p. 90-6.
- [7] **B W.** Le diagnostic de la maladie de Behçet. *Rev médecine interne.* 2009;30:S227-8.
- [8] **F O.** Maladie de Behçet: les nouvelles thérapeutiques. *Rev médecine interne.* 2009;30:S243-52.
- [9] **Houman, M. H., Smiti-Khanfir, M., & Hamzaoui K.** Traitements actuels et perspectives thérapeutiques dans la maladie de Behçet. *Presse Med.* 2008;37(2):e25-35.
- [10] **A F.** Description of Behçet's syndrome in the Hippocratic third book of endemic diseases. *Br J Ophthalmol Br J Ophthalmol.* 1956;40(6):355.
- [11] **Hamza M, Ayed K, Zribi A, et al. Kahn MF, Meltier AP, Meyre O PJ.** Maladie de Behçet. In: *maladies systémiques.* Flammarion. Paris; 1991. p. 917-47.
- [12] **H B.** Uber rezidiverende aphtose durch ein virus verursachte geschawure am mund, an auge und an der genitalen. *Dermatol Wochenschr.* 1973;105:1152-7.

- [13] T J. Aphthous ulcerations of oral mucosa and of skin of genitals combined with ocular symptoms (syndrome of Behcet). *dermat venereol.* 1941;22:64–79.
- [14] **DILSEN, N.** Our diagnostic criteria for Behcet's disease – an overview. In, *Recent Advances in Behcet's Disease.* Royal Society of Medicine Services. *Int Congr Symp Ser* [Internet]. 1986 [cited 2018 Apr 25];103:177–80. Available from: <https://ci.nii.ac.jp/naid/10006379413/>
- [15] **Davatchi F.** Diagnosis/classification criteria for behcet's disease [Internet]. Vol. 2012, *Pathology Research International.* 2012 [cited 2018 Apr 22]. p. 1–5. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/pri/2012/607921/>
- [16] **Mizushima Y.** Recent research into Behçet's disease in Japan. *Int J Tissue React* [Internet]. 1988 [cited 2018 Feb 25];10(2):59–65. Available from: <http://europepmc.org/abstract/med/3053482>
- [17] **Anonymous.** Criteria for diagnosis of Behçet's disease. International Study Group for Behçet's Disease. *Lancet* [Internet]. 1990;335(8697):1078–80. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med3&NEWS=N&AN=1970380%5Cnhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=criteria+for+diagnosis+of+Behcet's+disease+International+Study+Group%5Cnhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1970380>
- [18] **F. Davatchi, F. Shahram MA et al. BW and PG.** Accuracy of existing diagnosis criteria for Behcet's disease. *Excerpta Medica Int Congr Ser.* 1993;1037:225–228.
- [19] **Verity DH, Wallace GR, Vaughan RW, Stanford MR.** Behçet's disease: From Hippocrates to the third millennium. Vol. 87, *British Journal of Ophthalmology.* 2003. p. 1175–83.
- [20] **Dilsen N.** "About diagnostic criteria for Behcet's disease: our new proposal,". In: D. Bang, E. S. Lee A, Lee S, editors. *Behcet's Disease.* Seoul, korea: Design Mecca Publishing; 2000. p. 101–4.

- [21] **Khairallah M, Accorinti M, Muccioli C, Kahloun R, Kempen JH.** Epidemiology of behçet disease. *Ocul Immunol Inflamm.* 2012;20(5):324–35.
- [22] **Evereklioglu C.** The migration pattern, patient selection with diagnostic methodological flaw and confusing naming dilemma in Behçet disease. Vol. 8, *European Journal of Echocardiography.* 2007. p. 167–73.
- [23] **Zouboulis CC, Kotter I, Djawari D, Kirch W, Kohl PK, Ochsendorf FR, et al.** Epidemiological features of Adamantiades–Behcet’s disease in Germany and in Europe. *Yonsei Med J.* 1997;38:411–22.
- [24] **Davatchi F, Shahram F, Chams–Davatchi C, Shams H, Nadji A, Akhlaghi M, et al.** Behcet’s disease: from East to West. *Clin Rheumatol.* 2010;29:823–33.
- [25] **P P–P.** Behçet’s disease in 1988. In: LN F de O, editor. *Ophthalmology Today.* New York: Elsevier; 1988. p. 81–83.
- [26] **Salvarani C, Pipitone N, Catanoso MGM, Cimino L, Tumiatì B, Macchioni P, et al.** Epidemiology and clinical course of Behcet’s disease in the Reggio Emilia area of northern Italy: A seventeen–year population–based study. *Arthritis Care Res* [Internet]. 2007;57(1):171–8. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L46256740%5Cnhttp://dx.doi.org/10.1002/art.22500>
- [27] **Mohammad A, Mandl T, Sturfelt G, Segelmark M.** Incidence, prevalence and clinical characteristics of Behcet’s disease in southern Sweden. *Rheumatology (Oxford)* [Internet]. 2013;52(2):304–10. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=medl&NEWS=N&AN=23012468>
- [28] **Mahr A, Maldini C.** Épidémiologie de la maladie de Behçet. *La Rev Médecine Interne* [Internet]. 2014 Feb [cited 2018 Feb 4];35(2):81–9. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0248866313011387>

- [29] **Bang DS, Oh SH, Lee KH, Lee ES, Lee SN.** Influence of sex on patients with Behçet's disease in Korea. *J Korean Med Sci* [Internet]. 2003;18(2):231–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12692421>
- [30] **Tursen U, Gurler A, Boyvat A.** Evaluation of clinical findings according to sex in 2313 Turkish patients with Behçet's disease. *Int J Dermatol.* 2003;42(5):346–51.
- [31] **CALAMIA KT, Wilson F, Icen M, Crowson C, Gabriel S, Kremers H.** Epidemiology and Clinical Characteristics of Behçet's Disease in the US: A Population-Based Study. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2009;61(5):600–4. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.24423/abstract>
- [32] **Kural–Seyahi E, Fresko I, Seyahi N, Ozyazgan Y, Mat C, Hamuryudan V, et al.** The long-term mortality and morbidity of Behçet syndrome: A 2-decade outcome survey of 387 patients followed at a dedicated center. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2003 Jan [cited 2018 Feb 4];82(1):60–76. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12544711>
- [33] **Saadoun D, Wechsler B, Desseaux K, Le Thi Huong D, Amoura Z, Resche–Rigon M, et al.** Mortality in Behçet's disease. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2010 Sep [cited 2018 Feb 4];62(9):2806–12. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/art.27568>
- [34] **Bibliothèque virtuelle La route de la soie (notions avancées)** [Internet]. [cited 2018 May 7]. Available from: <http://www.alloprof.qc.ca/BV/pages/h1051.aspx>
- [35] **Demirhindi O, Yazici H, Binyildiz P, Dayioglu N, Tuzun Y, Altac M et al.** The prevalence of Behçet's disease in Fener village (Silivri, Istanbul) and its surroundings [in Turkish]. *Cerrahpasa Tip Fak Derg.* 1981;12:509–14.

- [36] **Idil A, Gürler A, Boyvat A, Çaliskan D, Özdemir Ö, Isik A, et al.** The prevalence of Behçet's disease above the age of 10 years The results of a pilot study conducted at the Park Primary Health Care Center in Ankara, Turkey. *Ophthalmic Epidemiol* [Internet]. 2002 Jan 8 [cited 2018 Feb 4];9(5):325–31. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1076/ojep.9.5.325.10338>
- [37] **Çakir N, Pamuk ÖN, Dervis E, Imeryüz N, Uslu H, Benian Ö, et al.** The prevalences of some rheumatic diseases in western Turkey: Havsra study. *Rheumatol Int*. 2012;32(4):895–908.
- [38] **BENAMOUR S. et coll.** Maladie de BEHCET (316 cas). *Presse Med*. 1990;32:19.
- [39] **KAHN, M.F., PELTIER, A.P., MEYER, O., PIETTE JC.** Les Maladies Systémiques, Maladie de Behçet [Internet]. Flammarion Ed, Paris. 1991 [cited 2018 Feb 5]. 917–947 p. Available from: <https://www.google.com/search?ei=K494WojpLljcUcu1nfgN&q=HAMZA%2C+M.%2C+AYED%2C+K.%2C+ZRIBI%2C+A.+Maladie+de+Behcet.+In+%3A+KAHN%2C+M.F.%2C+PELTIER%2C+A.P.%2C+MEYER%2C+O.%2C+PIETTE%2C+J.C.+Les+Maladies+Systemiques%2C+Flammarion+Ed%2C+Paris%2C+1991.+pp>
- [40] **Benouna–Biaz F, Ait Ourhrouil M, Senouci K, Hassam B, Heid E LI.** maladie de Behcet profil épidémiologique. *Médecine du Maghreb*. 1995;52:23.
- [41] **BENHAYOUN.** Neuro Behçet (à propos de 20 cas). *FMPR*; 1992.
- [42] **A. S.** Contribution à l'étude de la maladie de BEHCET A propos de 25 observations. *FMPR*; 1992.
- [43] **BERBICH A.** Maladie de BEHCET : à propos de 315 cas. In: Journées d'Automne de la Société Marocaine de Dermatologie, Tanger. tanger; 1993.
- [44] **EL OUHABI, NOURI, AIT OURHOUIL EK.** Hypertension intra–crânienne bénigne et maladie de BEHCET (à propos de 17 cas). *Médecine du Maghreb*. 1973;4:27–9.

- [45] **Chuv service d'immunologie et d'allergie.** maladie de behçet [Internet]. Available from: <http://www.immunologyresearch.ch/ial-prof-sante-info-maladies-immunol-maladie-de-behcet.htm>
- [46] **Masatlioglu S, Seyahi E, Tahir-Turanli E et al.** . A twin study in Behcet's syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 2010;28(Suppl.:S62-6.
- [47] **Yazici H, Ugurlu S, Seyahi E.** Behçet syndrome: Is it one condition? *Clin Rev Allergy Immunol* [Internet]. 2012 Dec 7 [cited 2018 Feb 25];43(3):275-80. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s12016-012-8319-x>
- [48] **Ohno S, Ohguchi M, Hirose S, Matsuda H, Wakisaka A, Aizawa M.** Close Association of HLA-Bw51 With Behcet's Disease. *Arch Ophthalmol* [Internet]. 1982;100(9):1455-8. Available from: <http://archopht.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=634316>
- [49] **de Menthon M, LaValley MP, Maldini C, Guillevin L, Mahr A.** HLA-B51/B5 and the risk of Behçet's disease: A systematic review and meta-analysis of case-control genetic association studies. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2009 Oct 15 [cited 2018 Feb 25];61(10):1287-96. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/art.24642>
- [50] **Maldini C, Lavalley MP, Cheminant M, de menthon M, Mahr A.** Relationships of HLA-B51 or B5 genotype with Behçet's disease clinical characteristics: Systematic review and meta-analyses of observational studies. *Rheumatology.* 2012;51(5):887-900.
- [51] **Hamzaoui A, Houman MH, Messaoudia M, Ben Salem T, Khanfir MS, Ben Ghorbell et al.** Contribution of HLA-B51 in the susceptibility and specific clinical features of Behcet's disease in Tunisian patients. *Eur J Intern Med.* 2012;23:347-9.
- [52] **Verity DH, Marr JE, Ohno S, Wallace GR, Stanford MR.** Behcet's disease, the Silk Road and HLA-B51: Historical and geographical perspectives. Vol. 54, *Tissue Antigens.* 1999. p. 213-20.

- [53] **Meguro A, Inoko H, Ota M, Katsuyama Y, Oka A, Okada E, et al.** Genetics of Behçet disease inside and outside the MHC. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(4):747–54.
- [54] **Kang EH, Kim JY, Takeuchi F, Kim JW, Shin K, Lee EY, et al.** Associations between the HLA–A polymorphism and the clinical manifestations of Behcet’s disease. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 2011 [cited 2018 Feb 25];13(2):R49. Available from: <http://arthritis-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/ar3292>
- [55] **Remmers EF, Cosan F, Kirino Y, Ombrello MJ, Abaci N, Satorius C, et al.** Genome-wide association study identifies variants in the MHC class I, IL10, and IL23R–IL12RB2 regions associated with Behçet’s disease. *Nat Genet.* 2010;42(8):698–702.
- [56] **Mizuki N, Meguro A, Ota M, Ohno S, Shiota T, Kawagoe T, et al.** Genome-wide association studies identify IL23R–IL12RB2 and IL10 as Behçet’s disease susceptibility loci. *Nat Genet.* 2010;42(8):703–6.
- [57] **Mumcu G, Inanc N, Yavuz S, Direskeneli H.** The role of infectious agents in the pathogenesis, clinical manifestations and treatment strategies in Behcet’s disease. *Clin Exp Rheumatol* [Internet]. 2007;25:S–27–S–33. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L47616630>
<http://novacat.nova.edu:4550/resserv?sid=EMBASE&issn=0392856X&id=doi:&atitle=The+role+of+infectious+agents+in+the+pathogenesis%2C+clinical+manifestations+and+treatment+stra>
- [58] **Mizushima Y, Matsuda T, Hoshi K, Ohno S.** Induction of Behçet’s disease symptoms after dental treatment and streptococcal antigen skin test. *J Rheumatol.* 1988;15(6):1029–30.
- [59] **Kaneko F, Oyama N, Yanagihori H, Isogai E, Yokota K, Oguma K.** The role of streptococcal hypersensitivity in the pathogenesis of Behçet’s disease. Vol. 18, *European Journal of Dermatology.* 2008. p. 489–98.

- [60] **Taşçi B, Direskeneli H, Serdaroglu P, Akman-Demir G, Eraksoy M, Saruhan-Direskeneli G.** Humoral immune response to mycobacterial heat shock protein (hsp)65 in the cerebrospinal fluid of neuro-Behçet patients. *Clin Exp Immunol* [Internet]. 1998 Jul 19 [cited 2018 Feb 25];113(1):100–4. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1046/j.1365-2249.1998.00620.x>
- [61] **Ergun T, Ince Ü, Ekşioğlu-Demiralp E, Direskeneli H, Gürbüz O, Gürses L, et al.** HSP 60 expression in mucocutaneous lesions of Behçet's disease. *J Am Acad Dermatol.* 2001;45(6):904–9.
- [62] **Guenane, H., Hartani, D., Chachoua, L., Lahlou-Boukoffa, O. S., Mazari, F., & Touil-Boukoffa C.** Production des cytokines Th1/Th2 et du monoxyde d' azote au cours de l'uvéite «Behçet» et de l'uvéite «idiopathique». *J Fr Ophtalmol.* 2006;29(2):146–52.
- [63] **Kiraz S, Ertenli I, Calguneri M, Ozturk MA, Haznedaroglu IC AB et al.** Interactions of nitric oxide and superoxide dismutase in Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol.* 2001;19(Suppl 2):25–9.
- [64] **Orem A, Vanizor B, Cimsit G, Kiran E, Deger O, Malkoc M.** Decreased nitric oxide production in patients with Behçet's disease. *Dermatology.* 1999;198(1):33–6.
- [65] **Evereklioglu C, Turkoz Y, Er H, Inaloz HS, Ozbek E, Cekmen M.** Increased nitric oxide production in patients with Behçet's disease: is it a new activity marker? *J Am Acad Dermatol.* 2002;46(1):50–4.
- [66] **Matsumura N, Mizushima Y.** Leucocyte movement and colchicine treatment in Behçet's disease. Vol. 306, *The Lancet.* 1975. p. 813.
- [67] **Neves FS, Spiller F.** Possible mechanisms of neutrophil activation in Behçet's disease. *Int Immunopharmacol* [Internet]. 2013;17(4):1206–10. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23973446>

- [68] **Pineton de Chambrun M, Wechsler B, Geri G, Cacoub P, Saadoun D.** New insights into the pathogenesis of Behçet's disease. Vol. 11, *Autoimmunity Reviews*. 2012. p. 687–98.
- [69] **Hamzaoui K, Berraies A, Kaabachi W, Ammar J, Hamzaoui A.** Pulmonary manifestations in Behçet disease: Impaired natural killer cells activity. *Multidiscip Respir Med [Internet]*. 2013 [cited 2018 Feb 25];8(4):29. Available from: <http://mrmjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/2049-6958-8-29>
- [70] **Bank I, Duvdevani M, Livneh A.** Expansion of gammadelta T-cells in Behçet's disease: role of disease activity and microbial flora in oral ulcers. *J Lab Clin Med [Internet]*. 2003;141(1):33–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12518166>
- [71] **Freysdottir J, Hussain L, Farmer I, Lau SH, Fortune F.** Diversity of $\gamma\delta$ T cells in patients with Behçet's disease is indicative of polyclonal activation. *Oral Dis [Internet]*. 2006 May [cited 2018 Feb 25];12(3):271–7. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1601-0825.2005.01185.x>
- [72] **Hamzaoui K, Hamza M, Ayed K.** Production of TNF- α and IL-1 in active Behçet's disease. Vol. 17, *Journal of Rheumatology*. 1990. p. 1428–9.
- [73] **Pay S, Erdem H, Pekel A, Simsek I, Musabak U, Sengul A, et al.** Synovial proinflammatory cytokines and their correlation with matrix metalloproteinase-3 expression in Behçet's disease. Does interleukin-1 β play a major role in Behçet's synovitis? *Rheumatol Int [Internet]*. 2006 May 5 [cited 2018 Feb 25];26(7):608–13. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00296-005-0040-0>
- [74] **Adam B, Calikoglu E.** Serum interleukin-6, procalcitonin and C-reactive protein levels in subjects with active Behçet's disease. *J Eur Acad Dermatology Venereol [Internet]*. 2004 May [cited 2018 Feb 25];18(3):318–20. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1468-3083.2004.00907.x>

- [75] **Zhou ZY, Chen SL, Shen N, Lu Y.** Cytokines and Behcet's Disease. Vol. 11, Autoimmunity Reviews. 2012. p. 699–704.
- [76] **Chang HK, Jang WC, Park SB, Han SM, Nam YH, Lee SS et al.** Association between interleukin 6 gene polymorphisms and Behcet's disease in Korean people. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:339–40.
- [77] **Urbaniak P, Hasler P, Kretzschmar S.** Refractory neuro-Behcet treated by tocilizumab: a case report. *Clin Exp Rheumatol.* 2012;30(3 Suppl 72):S73–5.
- [78] **Misumi M, Hagiwara E, Takeno M, Takeda Y, Inoue Y, Tsuji T, et al.** Cytokine production profile in patients with Behcet's disease treated with infliximab. *Cytokine.* 2003;24(5):210–8.
- [79] **Geri G, Terrier B, Rosenzweig M, Wechsler B, Touzot M, Seilhean D, et al.** Critical role of IL-21 in modulating TH17 and regulatory T cells in Behcet disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128(3):655–64.
- [80] **Ahmedi ML, Belguendouz H, Messaoudene D, Mesbah-Amroun H, Terahi M, Lahlou-Boukoffa OS, et al.** Influence des hormones stéroïdes sur la production de deux marqueurs inflammatoires, l'IL-12 et le monoxyde d'azote, au cours de la maladie de Behçet. *J Fr Ophtalmol.* 2016;39(4):333–40.
- [81] **Pagnoux C.** Maladie de Behçet. In: *Cours d'Odontologie.* 2006.
- [82] **LE THI HUONG D, WECHSLER GP et coll.** Fièvre prolongée inexplicée et révélatrice d'une maladie de behçet : trois observations. *Sem hop paris.* 1990;66:578–467.
- [83] **D.Bessis.** Maladie de Behçet, manifestations dermatologiques des connectivites vasculites et affections systémiques apparentées. In: *Dermatologie et médecine vol 1.* Springer-V. Paris; 2007. p. 127–37.

- [84] **Haskard DO, Ambrose NL.** Differential diagnosis and management of Behçet syndrome [Internet]. Vol. 9, Nature Reviews Rheumatology. 2013 [cited 2018 Jan 20]. p. 79–89. Available from: <http://www.nature.com/articles/nrrheum.2012.156>
- [85] **Nazzaro P.** Cutaneous manifestations of Behçet's disease. In: Behçet's disease. Karger Pub. 1966. p. 15–41.
- [86] **Filali-Ansary N, Tazi-Mezalek Z, Mohattane A, Adnaoui M, Aouni M, Maaouni A, et al.** [Behçet disease. 162 cases]. Ann Med Interne (Paris) [Internet]. 1999 Apr;150(3):178–88. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10445087>
- [87] **Francès PC.** Aphthes et maladie de behçet. [cited 2018 May 7]; Available from: <http://www.atlas-dermato.org/atlas/behcetfin2.htm>
- [88] **Francès C.** Dermato-mucosal manifestations of Behçet's disease. Ann Med Interne [Internet]. 1999 [cited 2018 Feb 25];150:535–41. Available from: <http://europepmc.org/abstract/med/10637669>
- [89] **Chams C, Mansoori P, ... FS-EM, 1993 U.** Iconography of muco cutaneous lesions of Behcet's disease. BW, P G E, editor. Elsevier [Internet]. 1993 [cited 2018 Feb 25];359–62. Available from: https://scholar.google.com/scholar?hl=fr&as_sdt=0%2C5&q=Chams+C%2C+Mansoori+P%2C+Shahram+F+et+al.+Iconography+of+mucocutaneous+lesions+of+Behçet's+disease.+In+Behçet's+disease+%28BW%2C+P+G%2C+eds%29.+Amsterdam+%3A+Elsevier+Science+Publishers%2C+1993%2C+35
- [90] **Alpsoy E, Aktekin M, Er H, Durusoy Ç, Yilmaz E.** A randomized, controlled and blinded study of papulopustular lesions in Turkish Behcet's patients. Int J Dermatol [Internet]. 1998 Nov [cited 2018 Feb 25];37(11):839–42. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1046/j.1365-4362.1998.00401.x>
- [91] **D.Bessis.** Maladie de Behçet. In: Dermatologie et Infections Sexuellement Transmissibles. p. 530–2.

- [92] **Alpsoy E, Zouboulis C, Ehrlich GE.** Mucocutaneous lesions of Behçet's disease. Vol. 48, Yonsei Medical Journal. 2007. p. 573–85.
- [93] **Wechsler B, Du-Boutin LTH.** Médecine thérapeutique : MT. [Internet]. Vol. 5, Médecine thérapeutique. John Libbey Eurotext; 2000 [cited 2018 May 7]. 762–76 p. Available from: http://www.jle.com/fr/revues/met/e-docs/maladie_de_behcet_180070/article.phtml?tab=images
- [94] **Guichard I, Debard A, Cathébras P.** La maladie de Behçet : une vascularite fréquente aux multiples facettes. Médecine thérapeutique [Internet]. 2010 Jan 1 [cited 2018 May 7];16(1):25–33. Available from: http://www.jle.com/fr/revues/met/e-docs/la_maladie_de_behcet_une_vascularite_frequente_aux_multiples_facettes_284334/article.phtml?tab=images
- [95] **Demirkesen C, Tüzüner N, Mat C, Senocak M, Büyükbabani N, Tüzün Y, et al.** Clinicopathologic evaluation of nodular cutaneous lesions of Behçet syndrome. Am J Clin Pathol [Internet]. 2001 [cited 2018 Feb 25];116(3):341–6. Available from: <https://academic.oup.com/ajcp/article-abstract/116/3/341/1758181>
- [96] **Chen Y, – HC, Immunology U, Yu and infection= W mian, 2001 U.** Clinical characteristics of Behçet's disease in southern Taiwan. europepmc.org [Internet]. 2001 [cited 2018 Feb 25];34(3):207–10. Available from: <http://europepmc.org/abstract/med/11605813>
- [97] **Chang, H. K., & Cheon KS.** The clinical significance of a pathergy reaction in patients with Behcet's disease. J Korean Med Sci. 2002;17(3):371–4.
- [98] **Odabas AR, Karakuzu A, Cetinkaya R, Selcuk Y, Keles S, Bilen H.** Increased serum ferritin levels in active Behcet's disease. Int J Clin Pr [Internet]. 2002 [cited 2018 Feb 25];56(4):310–1. Available from: <http://europepmc.org/abstract/med/12074217>

- [99] **Yazici H, Chamberlain MA, Tuzun Y.** A comparative study of the pathergy reaction among Turkish and British patients with Behçet's disease. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 1984 [cited 2018 Feb 25];43(1):74–5. Available from: <http://ard.bmj.com/content/43/1/74.short>
- [100] **Davies PG, Fordham JN, Kirwan JR.** The pathergy test and Behçet's syndrome in Britain. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 1984 [cited 2018 Feb 25];43(1):70–3. Available from: <http://ard.bmj.com/content/43/1/70.short>
- [101] **Bang D, Lee JH, Lee ES, Lee S, Choi JS, Kim YK, et al.** Epidemiologic and clinical survey of Behçet's disease in Korea: the first multicenter study. *J Korean Med Sci* [Internet]. 2001;16(5):615–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3057606/%5Cnhttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3057606&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- [102] **Fresko, I., Yazici, H., Bayramiçli, M., Yurdakul, S., & Mat C.** Effect of surgical cleaning of the skin on the pathergy phenomenon in Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 1993;52(8):619–20.
- [103] **Michelson JB, Chisari F V.** Behçet's disease [Internet]. Vol. 26, *Survey of Ophthalmology*. 1982 [cited 2018 Jan 20]. p. 190–203. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0039625782900790>
- [104] **Khairallah M, Ben Yahia S, Kahloun R, Khairallah-Ksiaa I, Messaoud R.** Œil et maladie de Behçet. Vol. 35, *Journal Francais d'Ophtalmologie*. 2012. p. 826–37.
- [105] **Chen KR, Kawahara Y, Miyakawa S, Nishikawa T.** Cutaneous vasculitis in Behçet's disease: a clinical and histopathologic study of 20 patients. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 1997;36(5 Pt 1):689–96. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9146529>

- [106] **Nussenblatt RB, Whitcup SM.** Uveitis : fundamentals and clinical practice. 3rd ed. Saint-Louis: Mosby; 2004. 350—71.
- [107] **Sakane T, Takeno M, Suzuki N, Inaba G.** Behçet's Disease. N Engl J Med [Internet]. 1999 Oct 21 [cited 2018 Feb 25];341(17):1284–91. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM199910213411707>
- [108] **Zierhut M, Stübiger N, Deuter C KI.** Behçet's disease. Uveitis and immunological disorders. In: Pleyer U MB, editor. Uveitis and immunological disorders. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2005. p. 173—200.
- [109] **Deuter CME, Kötter I, Wallace GR, Murray PI, Stübiger N, Zierhut M.** Behçet's disease: Ocular effects and treatment. Vol. 27, Progress in Retinal and Eye Research. 2008. p. 111–36.
- [110] **Demiroglu H, Barista I, Dundar S.** Risk factor assessment and prognosis of eye involvement in Behcet's disease in Turkey. Ophthalmology. 1997;104(4):701–5.
- [111] **Cassoux N, Fardeau C, Lehoang P.** Ocular manifestations of Behcet's disease. Ann Med Interne (Paris). 1999;150(7):529–34.
- [112] **I, Tugal-Tutkun, Gupta A, Gupta V, Herbort CP KM.** Behçet's disease. Uveitis, text and imaging. In Inde: Jaypee; 2009. p. 397—413.
- [113] **Zafirakis P, Foster CS VA.** Adamantiades-Behcet disease. Diagnosis and treatment of uveitis. In: Diagnosis and treatment of uveitis. WB Saunder. Philadelphia, USA; 2002. p. 632—52.
- [114] **Benezra D, Cohen E.** Treatment and visual prognosis in Behçet's disease. Br J Ophthalmol [Internet]. 1986;70(8):589–92. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1040777&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

- [115] **Tugal-Tutkun I, Onal S, ophthalmology RA-Y-... journal of, 2004 undefined.** Uveitis in Behçet disease: an analysis of 880 patients. *ajo.com* [Internet]. [cited 2018 Feb 25]; Available from: [http://www.ajo.com/article/s0002-9394\(04\)00361-7/abstract](http://www.ajo.com/article/s0002-9394(04)00361-7/abstract)
- [116] **hypopyon - Recherche Google [Internet].** [cited 2018 May 7]. Available from: https://www.google.com/search?client=firefox-b-ab&biw=1366&bih=654&tbm=isch&sa=1&ei=gGnwWoD9CYapUcfWI4gN&q=hypopyon&oq=hypopyon&gs_l=img.3..0j0i30k119.200032.202526.0.202984.2.2.0.0.0.0.154.278.0j2.2.0....0...1c.1.64.img..0.2.274...35i39k1j0i7i30k1j0i24k1
- [117] **Khairallah M, Attia S, Yahia S Ben, Jenzeri S, Ghrissi R, Jelliti B, et al.** Pattern of uveitis in Behçet's disease in a referral center in Tunisia, North Africa. *Int Ophthalmol* [Internet]. 2009 Jun 26 [cited 2018 Feb 25];29(3):135-41. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10792-008-9203-9>
- [118] **Dursun D, Akova YA, Yücel AE.** Myositis and scleritis associated with Behçet's disease: An atypical presentation. *Ocul Immunol Inflamm.* 2004;12(4):329-32.
- [119] **Zamir E, Bodaghi B, Tugal-Tutkun I, See RF, Charlotte F, Wang RC, et al.** Conjunctival ulcers in Behcet's disease. *Ophthalmology* [Internet]. 2003;110(6):1137-41. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med4&NEWS=N&AN=12799237>
- [120] **Shenoy R.** Conjunctival Ulcer - Mucocutaneous or Ocular Manifestation of Behçet's Disease? a Case Report. *Eur J Ophthalmol* [Internet]. 2002 Jan 18 [cited 2018 Feb 25];12(5):435-6. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/112067210201200516>

- [121] **Hammami S, Yahia SB, Mahjoub S, Khairallah M.** Orbital inflammation associated with Behçet's disease. *Clin Exp Ophthalmol* [Internet]. 2006 Mar [cited 2018 Feb 25];34(2):188–190. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1442-9071.2006.01181.x>
- [122] **Kahloun R, Ben Yahia S, Mbarek S, Attia S, Zaouali S, Khairallah M.** Macular involvement in patients with Behçet's uveitis. *J Ophthalmic Inflamm Infect* [Internet]. 2012 Sep 2 [cited 2018 Feb 25];2(3):121–4. Available from: <http://www.springerlink.com/index/10.1007/s12348-012-0075-9>
- [123] **Saadoun D, Cassoux N, Wechsler B, Boutin D, Terrada C, Lehoang P, et al.** Manifestations oculaires de la maladie de Behçet. Vol. 31, *Revue de Medecine Interne*. 2010. p. 545–50.
- [124] **I. Zendah HG.** Manifestations thoraciques de la maladie de Behçet. *EMC – Pneumol*. 2012;9(4):1–9.
- [125] **Malik KJ, Weber SL, Sohail S, Balaan MR.** Hilar mass and papilledema on presentation. Vol. 113, *Chest*. 1998. p. 227–9.
- [126] **Hamuryudan V, Yurdakul S, Moral F, Numan F, Tüzün H, Tüzüner N, et al.** Pulmonary arterial aneurysms in behçet's syndrome: A report of 24 cases. *Rheumatology*. 1994;33(1):48–51.
- [127] **Gunen H, Evereklioglu C, Kosar F, Er H, Kizkin O.** Thoracic involvement in Behçet's disease and its correlation with multiple parameters. *Lung* [Internet]. 2000 May 1 [cited 2018 Feb 25];178(3):161–70. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s004080000019>
- [128] **Erkan F, Gül A, Tasali E.** Pulmonary manifestations of Behçet's disease. Vol. 56, *Thorax*. 2001. p. 572–8.
- [129] **Raz I, Okon E, Chajek-Shaul T.** Pulmonary manifestations in Behçet's syndrome. *Chest*. 1989;95(3):585–9.

- [130] **Erkan F, Cavdar T.** Pulmonary vasculitis in Behçet's disease. *Am Rev Respir Dis* [Internet]. 1992 Jul [cited 2018 Feb 25];146(1):232-9. Available from: <http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm/146.1.232>
- [131] **O'Duffy JD, Carney JA DS.** Behçet's disease. Report of 10 cases, three with new manifestations. *Ann Intern Med.* 1971;75:561-70.
- [132] **F E.** Pulmonary involvement in Behçet disease. *curr opin pulm med.* 1999;5:314-8.
- [133] **Özer C, Duce MN, Ulubaş B, Biçer A, Türsen Ü, Apaydin FD, et al.** Inspiratory and expiratory HRCT findings in Behçet's disease and correlation with pulmonary function tests. *Eur J Radiol.* 2005;56(1):43-7.
- [134] **Uzun O, Erkan L, Akpolat I, Findik S, Atici AG, Akpolat T.** Pulmonary involvement in Behçet's disease. *Respiration.* 2008;75(3):310-21.
- [135] **A.N.C. S, T. A, J.M. DB, R.A. K, C.R.R. DC, C.S.V. B.** Pulmonary involvement in Behçet's disease: A positive single-center experience with the use of immunosuppressive therapy [Internet]. Vol. 34, *Jornal Brasileiro de Pneumologia.* 2008. p. 362-6. Available from: http://www.scielo.br/pdf/jbpneu/v34n6/en_v34n6a05.pdf%5Cnhttp://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed8&NEWS=N&AN=18622502
- [136] **Chajek T, Fainaru M.** Behçet's disease. Report of 41 cases and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 1975;54(3):179-96. Available from: <http://eutils.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed&id=1095889&retmode=ref&cmd=prlinks%5Cnpapers3://publication/uuid/3EE3F38E-BFA9-47FF-A31A-2698F4F78F4A>
- [137] **Abid R, Haj Taieb Abid F, Chaabane M, Boussem K, Robbana A, Bouhaouala H et al.** Syndrome cave supérieur causé par une médiastinite fibreuse dans la maladie de Behçet. *J Radiol.* 1995;76:155-7.

- [138] **Abadoğlu Ö, Osma E, Uçan ES, Çavdar C, Akkoç N, Küpeliöğlu A, et al.** Behçet's disease with pulmonary involvement, superior vena cava syndrome, chyloptysis and chylous ascites. *Respir Med.* 1996;90(7):429–31.
- [139] **Uzun O, Akpolat T, Erkan L.** Pulmonary vasculitis in Behçet disease: A cumulative analysis. *Vol. 127, Chest.* 2005. p. 2243–53.
- [140] **B. W, L.T.H. D, E. K.** Cardiovascular manifestations of Behcet's disease. *Ann Med Interne (Paris)* [Internet]. 1999;150(7):542–54. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L30020174%5Cnhttp://sfx.library.uu.nl/utrecht?sid=EMBASE&issn=0003410X&id=doi:&atitle=Cardiovascular+manifestations+of+Behcet's+disease&stitle=Ann.+Med.+Interne&title=Annales+de+Mede>
- [141] **Tunaci A, Berkmen YM, Gokmen E.** Thoracic involvement in Behcet's disease: Pathologic, clinical, and imaging features [Internet]. *Vol. 164, American Journal of Roentgenology.* 1995 [cited 2018 Feb 25]. p. 51–6. Available from: <http://www.ajronline.org/doi/10.2214/ajr.164.1.7998568>
- [142] **Koc Y, Gullu I, Akpek G, Akpolat T, Kansu E, Kiraz S, et al.** Vascular involvement in Behcet's disease. *J Rheumatol.* 1992;19(3):402–10.
- [143] **Matsumoto T, Uekusa T, Fukuda Y.** Vasculo-Behcet's disease: a pathologic study of eight cases. *Hum Pathol.* 1991;22(1):45–51.
- [144] **Celenk C, Celenk P, Akan H, Basoglu A.** Pulmonary artery aneurysms due to Behcet's disease: MR imaging and digital subtraction angiography findings. *AJR Am J Roentgenol* [Internet]. 1999 Mar [cited 2018 Feb 25];172(3):844–5. Available from: <http://www.ajronline.org/doi/10.2214/ajr.172.3.10063904>

- [145] **Grenier P, Bletry O, Cornud F, Godeau P, Nahum H.** Pulmonary involvement in Behçet disease. *AJR Am J Roentgenol* [Internet]. 1981 Sep [cited 2018 Feb 25];137(3):565–9. Available from: <http://www.ajronline.org/doi/10.2214/ajr.137.3.565>
- [146] **Filiz A DÖ.** Lethal aneurysm formation of pulmonary arteries in a woman with Behçet's disease. *Rheumatology*. 2000;39:222–3.
- [147] **Hassine E, Bousnina S, Marniche K, Fennira H, Ben Khelil J, Ben Mustapha MA, et al.** [Pulmonary artery aneurysms in Behçet's disease: contribution of imaging in 5 cases]. *Ann Med Interne (Paris)*. 2002;153(3):147–52.
- [148] **Kooli C, Salem M, Hamzaoui A, Fredj M, Kaouache Z, Khalfallah N, Chabbou A HA.** Hémoptysies dues à des anévrysmes artériels pulmonaires, révélant une maladie de Behçet. A propos de 2 cas. *Rev Pneumol Clin*. 1997;53:51–6.
- [149] **Azzabi S, Bouacha H, Hamzaoui A, Kanzari A, Daoues A MM.** Anévrysme artériel pulmonaire et infarctus pulmonaires multiples révélant une maladie de Behçet. *Ann Med Interne*. 1991;142:544–6.
- [150] **Tunaci M, Ozkorkmaz B, Tunaci A, Gül A, Engin G, Acunaş B.** CT findings of pulmonary artery aneurysms during treatment for Behçet's disease. *Am J Roentgenol* [Internet]. 1999 Mar [cited 2018 Feb 25];172(3):729–33. Available from: <http://www.ajronline.org/doi/10.2214/ajr.172.3.10063870>
- [151] **Erkan D, Yazici Y, Sanders A, Trost D, Yazici H.** Is Hughes–Stovin syndrome Behçet's disease? Vol. 22, *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2004.
- [152] **Bouomrani S, Baïli H, Béji M.** Anévrysmes pulmonaires bilatéraux à issue fatale au cours de la maladie de Behçet. *Research* [Internet]. 2016 Jul 10 [cited 2018 May 7];fr3. Available from: <http://www.labome.fr/research/Fatal-bilateral-pulmonary-aneurysm-in-Beh-et-s-disease.html>

- [153] **Ceylan N, Bayraktaroglu S, Erturk SM, Savas R, Alper H.** Pulmonary and vascular manifestations of Behçet disease: Imaging findings. *Am J Roentgenol* [Internet]. 2010 Feb [cited 2018 Feb 25];194(2):158–64. Available from: <http://www.ajronline.org/doi/10.2214/AJR.09.2763>
- [154] **Lakhanpal S, Tani K, Lie JT, Katoh K, Ishigatsubo Y, Ohokubo T.** Pathologic features of Behçet's syndrome: a review of Japanese autopsy registry data. *Hum Pathol.* 1985;16(8):790–5.
- [155] **Hiller N, Lieberman S, Chajek-Shaul T, Bar-Ziv J, Shaham D.** Thoracic manifestations of Behçet disease at CT. *Radiographics* [Internet]. 2004 May [cited 2018 Feb 25];24(3):801–8. Available from: <http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/rg.243035091>
- [156] **Seyahi E, Melikoglu M, Akman C, Hamuryudan V, Ozer H, Hatemi G, et al.** Pulmonary artery involvement and associated lung disease in Behçet disease: A series of 47 patients. *Medicine (Baltimore).* 2012;91(1):35–48.
- [157] **Roguin A ESE.** Superior vena cava syndrome as a primary manifestation of Behçet's disease. A case report. *Angiology.* 1997;48:365–8.
- [158] **Castelli P, Caronno R, Piffaretti G, Tozzi M, Lomazzi C, Laganà D, et al.** Endovascular treatment for superior vena cava obstruction in Behçet disease. *J Vasc Surg* [Internet]. 2005;41(3):548–51. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-17144399152&partnerID=40&md5=a0c7debbc9fe3293e9bade9ff62a2991>
- [159] **Houman MH, Ben Ghorbel I, Khiari Ben Salah I, Lamloum M, Ben Ahmed M, Miled M.** Deep vein thrombosis in Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol.* 2001;19(5 Suppl 24):S48–50.

- [160] **G. Espinosa, I. Blanco, J. Antón, M. Sánchez, P. Macchiarini JB.** Chronic thromboembolic pulmonary hypertension in Behçet`s disease: effectiveness of endarterectomy. *Clin Exp Rheumatol.* 2010;28:79–81.
- [161] **Sacre K, Ducrocq G, Hernigou A, Laissy J–P, Papo T.** Unusual cardiovascular events in Behcet’s disease. *Clin Exp Rheumatol.* 2010;28(4 Suppl 60):S82–5.
- [162] **Seyahi E.** Behçet’s disease: How to diagnose and treat vascular involvement. *Best Pract Res Clin Rheumatol [Internet].* 2016 Apr 1 [cited 2018 May 11];30(2):279–95. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1521694216300420>
- [163] **Park JH, Chung JW, Joh JH, Song SY, Shin SJ, Chung KS, et al.** Aortic and Arterial Aneurysms in Behçet Disease: Management with Stent–Grafts—Initial Experience. *Radiology [Internet].* 2001 Sep [cited 2018 Feb 25];220(3):745–50. Available from: <http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.2203001418>
- [164] **Okita Y, Ando M, Minatoya K, Kitamura S, Matsuo H.** Multiple pseudoaneurysms of the aortic arch, right subclavian artery, and abdominal aorta in a patient with Behçet’s disease. Vol. 28, *Journal of vascular surgery : official publication, the Society for Vascular Surgery [and] International Society for Cardiovascular Surgery, North American Chapter.* 1998. p. 723–6.
- [165] **Nonaka K, Makuuchi H, Naruse Y, Kobayashi T, Goto M, Yamamoto T.** [Pseudoaneurysm of aortic arch and rupture into pericardium, a case report of successful surgical management]. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg [Internet].* 1998 Aug [cited 2018 Feb 25];46(8):772–6. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/BF03217819>
- [166] **Marzban M, Mandegar MH, Karimi A, Abbasi K, Movahedi N, Navabi MA, et al.** Cardiac and great vessel involvement in “Behcet’s disease” [Internet]. Vol. 23, *Journal of Cardiac Surgery.* 2008 [cited 2018 Feb 25]. p. 765–8. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1540-8191.2008.00607.x>

- [167] **Tanaseanu S, Tanaseanu C, Pompilian V, Badea C.** Clinical particularities in a Romanian series of Behcet's disease patients. *Rom J Intern Med* [Internet]. 2003;41(1):41–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15529584>
- [168] **Gül A, Yilmazbayhan D BN.** Organizing pneumonia associated with pulmonary artery aneurysms in Behçet's disease. *Rheumatology*. 1999;38:1285–9.
- [169] **Bakhatar A, El Biaze M, Abounadi R, Boukadi F, Alaoui–Yazidi A, Yassine N, El Meziane A BA.** Hypertension pulmonaire d'allure primitive révélatrice de la maladie de Behçet. À propos de 2 cas. *Rev Mal Respir*. 2004;21:1S61.
- [170] **Fullmer JJ, Langston C, Dishop MK, Fan LL.** Pulmonary capillaritis in children: A review of eight cases with comparison to other alveolar hemorrhage syndromes. Vol. 146, *Journal of Pediatrics*. 2005. p. 376–81.
- [171] **Ayoub AK, Kolsi R JA.** Localisation intra–thoracique de la maladie de Behçet. *Rev Mal Respir*. 1985;2:279–87.
- [172] **Primack SL, Miller RR, Müller NL.** Diffuse pulmonary hemorrhage: clinical, pathologic, and imaging features. *AJR Am J Roentgenol* [Internet]. 1995 Feb [cited 2018 Feb 25];164(2):295–300. Available from: <http://www.ajronline.org/doi/10.2214/ajr.164.2.7839958>
- [173] **Korkmaz C, Aydinli A, Erol N, Yildirim N, Akgün Y, Inci R, et al.** Widespread nocardiosis in two patients with Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2001;19(4):459–62.
- [174] **Tüzün H, Hamuryudan V, Yildirim S, Beşirli K, Yörük Y, Yurdakul S, et al.** Surgical therapy of pulmonary arterial aneurysms in Behçet's syndrome. *Ann Thorac Surg* [Internet]. 1996;61(2):733–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8572805><http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0003497595009132>

- [175] **Yoshimura H, Ishii J, Watanabe N, Aida A, Miyamoto K, Kawakami Y, et al.** [A case of cardiovascular Behçet's disease detected as multiple nodular shadows on chest X - ray]. *Nihon Kyōbu Shikkan Gakkai zasshi* [Internet]. 1997;35(10):1074-9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9465618>
- [176] **Plotkin GR, Calabro ODJ.** Part I: cardiac, vascular, renal and pulmonary features in Behçet's disease. In: *Miscellaneous clinical manifestations*. Futura. New York; 1988. p. 203-38.
- [177] **Crozier F, Arlaud J, Tourniaire P, Bodiou Y, Christides C, Paris M, et al.** [Manubrio-sternal arthritis and behcet's disease: report of 3 cases]. *J Radiol* [Internet]. 2003;84(12 Pt 1):1978-81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14710049>
- [178] **Bousslama A, Aouina H, Mustapha R, Chaabane M, Ladeb MF GA.** Chylothorax secondaire à la thrombose de la veine cave supérieure dans la maladie de Behçet. *Rev Mal Respir.* 1987;4:177-9.
- [179] **Oz N, Sarper A, Erdoğan A, Demircan A, Işin E.** DESCARTA(OTRO)----- Video-assisted thoracic surgery for the management of pleural and pericardial effusion in Behçet's syndrome. *Tex Heart Inst J* [Internet]. 2000;27(3):304-6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11093420> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC101087>
- [180] **Zidi A, Ben Miled Mrad K, Hantous S, Nouira K, Mestiri I, Mrad S.** Angio-Behçet à localisation thoracique [Internet]. Vol. 87, *Journal de Radiologie*. 2006 [cited 2018 Feb 25]. p. 285-9. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0221036306740021>

- [181] **Moreno-Rodrigo A, Munoz-Sanchez J, Boveda-Romeo FJ, Santamaria-Jauregui JM.** Intracardiac thrombosis associated with Behçet's disease. Vol. 63, *Revista espanola de cardiologia*. 2010. p. 1513-5.
- [182] **Huong DL, Wechsler B, Papo T, de Zuttere D, Bletry O, Hernigou a, et al.** Endomyocardial fibrosis in Behçet's disease. *Ann Rheum Dis*. 1997;56(3):205-8.
- [183] **Ghorbel IBEN, Elhadj ZIBN, Khanfir M, Braham A, Fekih M, Drissa H, et al.** THROMBUS INTRACARDIAQUE AU COURS DE LA MALADIE DE BEHÇET . *J Mal Vasc*. 2004;29(4):159-61.
- [184] **Mogulkoc N, Burgess MI, Bishop PW.** Intracardiac thrombus in Behçet's disease: a systematic review. *Chest [Internet]*. 2000;118(2):479-87. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10936144>
- [185] **Puckette TC, Jolles H, Proto a V.** Magnetic resonance imaging confirmation of pulmonary artery aneurysm in Behçet's disease. *J Thorac Imaging [Internet]*. 1994;9(3):172-5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8083934>
- [186] **Ergelen M, Soylu O, Uyarel H, Yildirim A, Osmonov D, Orhan AL.** Management of acute coronary syndrome in a case of Behçet's disease. *Blood Coagul Fibrinolysis [Internet]*. 2009;20(8):715-8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19786867>
- [187] **Othmani S, Bahri M, Louzir B, Borhan K, Bahri M.** Fibrose mediastinale et maladie de Behçet. A propos de trois observations. *Rev Med Interne [Internet]*. 2000 Apr 1 [cited 2018 Apr 25];21(4):330-6. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0248866300889353>
- [188] **Davatchi F, Shahram F, Chams-Davatchi C, Shams H, Nadji A, Akhlaghi M, et al.** Behçet's disease in Iran: analysis of 6500 cases. *Int J Rheum Dis [Internet]*. 2010 Oct [cited 2018 Feb 25];13(4):367-73. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1756-185X.2010.01549.x>

- [189] Nakae, K. et al. Godeau, P. & Wechsler B. Recent epidemiological features of Behcet's Disease in Japan * Nationwide survey. *Excerpta Med.* 1993;145-151.
- [190] Zhang Z, Peng J, Hou X, Dong Y. Clinical manifestations of Behcet's disease in Chinese patients. *APLAR J Rheumatol.* 2006;9(3):244-7.
- [191] Altenburg A, Papoutsis N, Orawa H, Martus P, Krause L, Zouboulis CC. Epidemiology and clinical manifestations of Adamantiades-Behçet disease in Germany -- current pathogenetic concepts and therapeutic possibilities. *J Dtsch Dermatol Ges* [Internet]. 2006 Jan [cited 2018 Feb 25];4(1):49-64; quiz 65-66. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1610-0387.2006.05841.x>
- [192] Yurdakul S, Hamuryudan V, Yazici H. Behçet syndrome. Vol. 16, *Current Opinion in Rheumatology.* 2004. p. 38-42.
- [193] Gürler A, Boyvat A, Türsen Ü. Clinical Manifestations of Behçet's Disease: An Analysis of 2147 Patients. *Yonsei Med J.* 1997;38(6):423-7.
- [194] Koşar A, Öztürk M, Haznedaroğlu I, Karaaslan Y. Hemostatic parameters in Behçet's disease: A reappraisal. *Rheumatol Int* [Internet]. 2002 May 1 [cited 2018 Feb 25];22(1):9-15. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00296-001-0169-4>
- [195] Seyahi E, Yurdakul S. Behçet's syndrome and thrombosis. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2011;3(1).
- [196] Naouli H, Zrihni Y, Jiber H, Bouarhroum A. Un anévrysme de l'aorte abdominale révélant une maladie de Behçet. *J Mal Vasc.* 2014;39(6):434-8.
- [197] Desbois AC, Wechsler B, Cluzel P, Helft G, Boutin D, Piette JC, et al. Atteintes cardiovasculaires de la maladie de Behçet. Vol. 35, *Revue de Medecine Interne.* 2014. p. 103-11.

- [198] **Enoch BA, Castillo–Olivares J, Khou TCL et al.** Major vascular complications in Behçet's syndrome. *Postgr Med J.* 1968;44:453–9.
- [199] **EA H.** Behçet's syndrome with aortic aneurysms. *Br Med J.* 1967;4:152–4.
- [200] **S, Shikano Monacelli M NP.** Ocular pathology of Behçet's syndrome. In: *Int Symp on Behçet's Disease.* Basel, S K. Rome; 1966. p. 111–36.
- [201] **STEVENS AM, JOHNSON FC.** A NEW ERUPTIVE FEVER ASSOCIATED WITH STOMATITIS AND OPHTHALMIA. *Am J Dis Child* [Internet]. 1922;24(6):526. Available from:
<http://archpedi.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archpedi.1922.04120120077005>
- [202] **H M.** Behçet's recurrent disease. Analytical review of the literature. *Missouri Med.* 1958;55:1209–22.
- [203] **Taberkant M, Chtata H, Lekehal B, Alaoui M, Sefiani Y, Boughroum A et al.** Anévrisme de l'aorte abdominale au cours de la maladie de Behçet. À propos de 4 cas. *J Mal Vasc.* 2003;28:265–8.
- [204] **Ben Taarit C, Turki S, Ben Maiz H.** [Arterial aneurysm in Behcet's disease. Report of 5 cases]. *J Mal Vasc* [Internet]. 2001;26(5):314–7. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11917664>
- [205] **Hachulla, E., & Beregi JP.** Diagnosis of aortitis. *J Mal Vasc.* 2001;26(4):223–7.
- [206] **Nassar I, Jdid H, Bouklata S, Hammani L, Imani F.** Atteinte artérielle rare au cours de la maladie de Behçet : à propos de trois cas. *Feuill Radiol.* 2009;49(3):195–9.
- [207] **Park JH, Han MC, Bettmann MA.** Arterial manifestations of Behcet disease. *Am J Roentgenol* [Internet]. 1984 Oct [cited 2018 Jan 18];143(4):821–5. Available from:
<http://www.ajronline.org/doi/10.2214/ajr.143.4.821>
- [208] **Koike S, Matsumoto K, Kokubo M, Mori Y, Murakawa S, Hirose M.** [A case of aorto–enteric fistula after reconstruction of an abdominal aortic aneurysm associated

- with Behcet's disease and special reference to 95 reported cases in Japan]. *Nihon Geka Gakkai Zasshi*. 1988;89(6):945-51.
- [209] **rheumatology MH-TJ of, 1987 undefined**. Large artery involvement in Behçet's disease. *europemc.org* [Internet]. [cited 2018 Feb 25]; Available from: <http://europemc.org/abstract/med/3625635>
- [210] **Shimizu T, Ehrlich GE, Inaba G, Hayashi K**. Behçet disease (Behçet syndrome). *Semin Arthritis Rheum*. 1979;8(4):223-60.
- [211] **Bensaid Y, Ameur A, Kabiri H, Mekouar T, Mesnaoui A AF**. Les complications artérielles de la maladie de Behçet. À propos de 13 cas. *J Mal Vasc*. 1997;22:24-8.
- [212] **Sraieb T, Romdhane NB, Longo S, Manaa J, Louzir B, Othmani S**. Arterial aneurysms in Behcet's disease: Three case reports [Aneurismes artériels et maladie de Behcet: A propos de trois cas]. *Rev Med Interne* [Internet]. 1999;20(6):517-21. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-0033149943&doi=10.1016%2FS0248-8663%2899%2980087-3&partnerID=40&md5=3a3f5d9b5c0094d2a6df36e1a0944da4>
- [213] **Wechsler B, Huong Du LT, de Gennes C, Blétry O, Piette JC, Mathieu A, et al**. Manifestations artérielles de la maladie de Behçet. Douze observations. *La Rev Med interne*. 1989;10(4):303-11.
- [214] **Çakir Ö, Eren N, Ülkü R, Nazaroglu H**. Bilateral subclavian arterial aneurysm and ruptured abdominal aorta pseudoaneurysm in Behçet's disease. *Ann Vasc Surg* [Internet]. 2002 Jul [cited 2018 Feb 25];16(4):516-20. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0890509606623170>
- [215] **Venkatasubramaniam K V, Swinehart DR**. Behcet's syndrome: case report and literature review. *Henry Ford Hosp Med J* [Internet]. 1981 [cited 2018 Feb 25];29(3):153-9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7333880>

- [216] **Little AG, Zarins CK.** Abdominal aortic aneurysm and Behçet's disease. *Surgery*. 1982;91(3):359-62.
- [217] **Kim HK, Choi HH HS.** Anévrysme rompu de l'artère iliaque associé à un faux anévrysme aortique chez un patient présentant une maladie de Behçet. *Ann Vasc Surg*. 2010;24:255 [e5-8].
- [218] **Gruber HE, Weisman MH.** Aortic Thrombosis During Sigmoidoscopy in Behçet's Syndrome. *Arch Intern Med*. 1983;143(2):343-5.
- [219] **Saadoun D, Asli B, Wechsler B, Houman H, Geri G, Desseaux K, et al.** Long-term outcome of arterial lesions in Behçet disease: A series of 101 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2012;91(1):18-24.
- [220] **Ben Taarit C, Turki S, Ben Maïz H.** Les manifestations rhumatologiques de la maladie de Behçet: À propos de 309 cas. *Rev Med Interne [Internet]*. 2001 Oct [cited 2018 Jan 20];22(11):1049-55. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0248866301004702>
- [221] **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. *Rev Med Interne [Internet]*. 2008 Apr 1 [cited 2018 Jan 20];29(4):277-82. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0248866307008338>
- [222] **Benamour S.** [Rheumatic manifestations of Behçet's disease]. *Ann Med Interne (Paris) [Internet]*. 1999;150(7):562-70. Available from: <http://linkserver.bristol.ac.uk:9003/prod?sid=OVID:medline&id=pmid:10637672&id=doi:&issn=0003-410X&isbn=&volume=150&issue=7&spage=562&pages=562-70&date=1999&title=Annales+de+Medecine+Interne&atitle=Manifestations+rhumatismales+de+la+maladie+de+Behcet.&aul>

- [223] **BEHÇET H.** Some observations on the clinical picture of the So-Called Triple Symptom Complex. *Dermatologica* [Internet]. 1940 [cited 2018 Feb 25];81:73–83. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/253787>
- [224] **Strachan RW WF.** Polyarthrititis in Behçet's multiple symptom complex. *Ann Rheum Dis.* 1963;22:26–35.
- [225] **Mason RM, Barnes CG.** Behçet's syndrome with arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1969;28(2):95–103.
- [226] **Yurdakul S, Yazici H, Tüzün Y, Pazarli H, Yalçın B, Altaç M, et al.** The arthritis of Behçet's disease: a prospective study. *Ann Rheum Dis.* 1983;42(5):505–15.
- [227] **Benamour S, Zeroual B, Alaoui FZ.** Joint manifestations in Behcet's disease. A review of 340 cases. *Rev Rhum Engl Ed.* 1998;65(5):299–307.
- [228] **Roux H, Richard P, Arrighi A BN.** La maladie de Behçet autochtone : à propos de 73 cas. *Rev Rhum.* 1989;56:383–8.
- [229] **Imbert I, Legros P, Prignen ED, Bergaoui N, Sekkat T, ChaouniBerbich A et al.** Manifestations articulaires de la maladie de Behçet. À propos de 65 observations. *Rev Rhum.* 1987;54:93–6.
- [230] **M, Hamza Kahn MF, Peltier AP, Meyer O PJ.** Maladie de Behçet. In: Flammarion Médecine Sciences, editor. *Maladies et syndromes systémiques.* 4th ed. Paris; 2000. p. 883–924.
- [231] **Hamza M AK.** Association spondylarthrite ankylosante et maladie de Behçet À propos de 4 cas. Étude du système HLA. *Rev Rhum Mal Osteoartic.* 1981;abstr 0297.
- [232] **Abou Seïf M, Assad Khalil S, El Siwy F, El Sawy M Wechsler B GP.** Prevalence of ankylosing spondylitis and sacroiliitis in 250 patients with Behçet's disease: clinical, radiological and genetic study. In: *Behçet's disease.* Amsterdam: Elsevier Science Publishers; 1993. p. 285–9.

- [233] **El Maghraoui A, Tabache F, Bezza A, Abouzahir A, Ghafir D, Ohayon V, et al.** A controlled study of sacroiliitis in Behçet's disease. *Clin Rheumatol* [Internet]. 2001 May 13 [cited 2018 Feb 25];20(3):189–91. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s100670170063>
- [234] **Ronco P, Wechsler B, Sailland G GP.** Ostéonécrose aseptique au cours de maladies de Behçet traitées par corticoïdes. *Nouv Press Méd.* 1981;10:1707–10.
- [235] **Moroi Y, Takeuchi A, Mori M, Tanimoto K, Miyamoto T.** Antinuclear antibody in Behçet's disease. *J Rheumatol* [Internet]. 1982 [cited 2018 Feb 25];9(5):809–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6983583>
- [236] **Vernon Roberts B, Barnes CG, Revell PA.** Synovial pathology in Behcet's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 1978;37(2):139–45.
- [237] **Saadoun D WB.** Maladie de Behçet. *EMC, Trait médecine Akos.* 2012;5–0360.
- [238] **Knapp P.** Beitrag zur Symptomatologie und Therapie der rezidivierenden Hypopyoniritis und der begleitenden aphtösen Schleimhauterkrankungen. *Schweiz Med Wochenschr* [Internet]. 1941 [cited 2018 Feb 25];71:1288–90. Available from: https://scholar.google.com/scholar?hl=fr&as_sdt=0%2C5&q=Knapp+P.+Beitrag+zur+Symptomatologie+und+Therapie+der+Rezidivierenden.+Hypopyon+iritis+und+der+begleitenden+ophthiosen+Schleim+hauter+krankungen.+Schweiz+Med+Wochenschr+1941%3B+77%3A1288-1290&btnG=
- [239] **Bernhard GC HL.** Transfer factor treatment of Behçet's syndrome. *J Rheumatol.* 1974;1:34–7.
- [240] **Essaadouni L, Jaafari H, Abouzaid CH, Kissani N.** Les manifestations neurologiques de la maladie de Behçet: étude de 67 patients. *Rev Neurol (Paris)* [Internet]. 2010 Aug [cited 2018 Jan 20];166(8–9):727–33. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0035378710001311>

- [241] **Zouboulis CC.** Epidemiology of Adamantiades–Behçet’s disease. *Ann Med Interne* (Paris) [Internet]. 1999;150(6):488–98. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10615535>
- [242] **Rougemont D, Bousser MG, Wechsler B, Bletry O, Castaigne P, Godeau P.** [Neurologic manifestations of Behçet’s disease. 24 cases]. *Rev Neurol*. 1982;138:493–505.
- [243] **Kidd DP, Steuer A, Denman A., Rudge P.** Neurological complications of Behçet’s syndrome. *Brain*. 1999;122:2183–94.
- [244] **Hirohata S.** Histopathology of central nervous system lesions in Behçet’s disease. *J Neurol Sci*. 2008;267(1–2):41–7.
- [245] **Hadfield, M. G., Aydin, F., Lippman, H. R., Kubal, W. S. & Sanders KM.** Neuro–Behçet’s disease. *Clin Neuropathol* [Internet]. 1996 [cited 2018 Feb 25];15:249–255. Available from: <http://europepmc.org/abstract/med/8879863>
- [246] **Bouomrani S, Hammami S, Braham R, Mahjoub S.** Forme pseudotumorale cérébrale de la maladie de Behçet sous ciclosporine. *Rev Neurol* (Paris). 2010;166(10):849–54.
- [247] **Al–Araji A, Kidd DP.** Neuro–Behçet’s disease: epidemiology, clinical characteristics, and management. *Lancet Neurol* [Internet]. 2009;8(2):192–204. Available from: [http://eutils.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed&id=19161910&retmode=ref&cmd=prlinks%5Cnpapers3://publication/doi/10.1016/S1474-4422\(09\)70015-8](http://eutils.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed&id=19161910&retmode=ref&cmd=prlinks%5Cnpapers3://publication/doi/10.1016/S1474-4422(09)70015-8).
- [248] **O’Duffy J, NP Goldstein –.** Neurologic involvement in seven patients with Behçet’s disease. *Am J Med* [Internet]. 1976 [cited 2018 Feb 25];67:170–8. Available from: [http://www.amjmed.com/article/0002-9343\(76\)90166-2/fulltext](http://www.amjmed.com/article/0002-9343(76)90166-2/fulltext)

- [249] **Akman–Demir G, Baykan–Kurt B, Serdaroglu P, Gürvit H, Yurdakul S, Yazici H, et al.** Seven–year follow–up of neurologic involvement in Behçet syndrome. *Arch Neurol* [Internet]. 1996;53(7):691–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8929179>.
- [250] **Akman–Demir G, Serdaroglu P, Taşçi B.** Clinical patterns of neurological involvement in Behçet’s disease: evaluation of 200 patients. The Neuro–Behçet Study Group. *Brain* [Internet]. 1999 Nov 1 [cited 2018 Feb 25];122 (Pt 1(11):2171–82. Available from: <https://academic.oup.com/brain/article-lookup/doi/10.1093/brain/122.11.2171>
- [251] **Siva A, Kantarci OH, Saip S, Altintas A, Hamuryudan V, Islak C, et al.** Behçet’s disease: Diagnostic and prognostic aspects of neurological involvement. *J Neurol* [Internet]. 2001 Feb 5 [cited 2018 Feb 25];248(2):95–103. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s004150170242>
- [252] **Y STS.** Behcet’s syndrome. *Clin Sci*. 1971;7:451–3.
- [253] **Shimizu T OT.** Clinico–pathological studies on the intestinal lesions in Behcet’s disease with special reference to entero–Behçet’s syndrome. *Stomach Intest*. 1975;10:1593–9.
- [254] **Yurdakul S, Tüzüner N, ... İY–.** Gastrointestinal involvement in Behcet’s syndrome: a controlled study. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 1996 [cited 2018 Feb 25];55:208–10. Available from: <http://ard.bmj.com/content/55/3/208.short>
- [255] **Aygündüz M, Bavbek N, Öztürk M, Kaftan O, Koşar A, Kirazli Å.** Serum beta 2–microglobulin reflects disease activity in Behçet’s disease. *Rheumatol Int* [Internet]. 2002 May 1 [cited 2018 Feb 25];22(1):5–8. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00296–002–0180–4>

- [256] **Davatchi F, Chams–Davatchi C, Shams H, Shahram F, Nadji A, Akhlaghi M, et al.** Behcet's disease: epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis. *Expert Rev Clin Immunol* [Internet]. 2017 Jan 2 [cited 2018 May 21];13(1):57–65. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/1744666X.2016.1205486>
- [257] **Davatchi F, Assaad–Khalil S, Calamia KT, Crook JE, Sadeghi–Abdollahi B, Schirmer M, et al.** The International Criteria for Behçet's Disease (ICBD): A collaborative study of 27 countries on the sensitivity and specificity of the new criteria. *J Eur Acad Dermatology Venereol* [Internet]. 2014 Mar [cited 2018 Feb 25];28(3):338–47. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/jdv.12107>
- [258] **JD O.** Suggested criteria for diagnosis of Behçet's disease (abstract). *J Rheumatol* [Internet]. 1974 [cited 2018 Feb 25];1:18. Available from: <https://ci.nii.ac.jp/naid/10015460953/>
- [259] **Koné–Paut I, Tran T.** Maladie de behçet. *Médecine Thérapeutique/Pédiatrie* [Internet]. 2011 [cited 2018 Feb 25];14(5):371–6. Available from: http://www.jle.com/fr/revues/mtp/e-docs/maladie_de_behcet_291493/article.phtml
- [260] **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):1539–44.
- [261] **Comarmond C, Wechsler B, Cacoub P, Saadoun D.** Traitement de la maladie de Behçet. *La Rev Médecine Interne*. 2014;35(2):126–38.
- [262] **G. H, A. S, D. B, B. B, A.M. C, A. G, et al.** Management of Behcet disease: A systematic literature review for the European League Against Rheumatism evidence–based recommendations for the management of Behcet disease [Internet]. Vol. 68, *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2009. p. 1528–34. Available from: <http://ard.bmj.com/cgi/reprint/68/10/1528%5Cnhttp://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed9&NEWS=N&AN=2009509606>

- [263] Yurdakul S, Mat C, Tuzun Y, Ozyazgan Y, Hamuryudan V, Uysal O, et al. A double-blind trial of colchicine in Behçet's syndrome. *Arthritis Rheum.* 2001;44(11):2686-92.
- [264] Sharquie KE, Najim RA, Abu-Raghif AR, Sharquie KE, Najim RA, Abu-Raghif AR. Dapsone in Behcet's disease: a double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *J Dermatol.* 2002;29(5):267-79.
- [265] Oliveira-Soares R, Freitas JP SRP et al. Treatment with pentoxifylline in Behçet's disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2002;16:181-2.
- [266] Hamuryudan V, Ozyazgan Y YH. Treatment of Behçet's disease with pentoxifylline. *Ann Intern Med.* 1997;126:493.
- [267] çalgüneri M, Ertenli I, Kim S, Erman M, çelik I. Effect of prophylactic benzathine penicillin on mucocutaneous symptoms of behçet's disease. *Dermatology.* 1996;192(2):125-8.
- [268] Hamuryudan V, Mat C, Saip S, Özyazgan Y, Siva A, Yurdakul S, et al. Thalidomide in the treatment of the mucocutaneous lesions of the Behcet syndrome: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med.* 1998;128(6):443-50.
- [269] Yazici H, Pazarli H, Barnes CG, Tüzün Y, Özyazgan Y, Silman A, et al. A Controlled Trial of Azathioprine in Behçet's Syndrome. *N Engl J Med [Internet].* 1990;322(5):281-5. Available from:
<http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM199002013220501>
- [270] Hamuryudan V, Ozyazgan Y, Hizli N, Mat C, Yurdakul S, Tüzün Y, et al. Azathioprine in Behcet's syndrome: effects on long-term prognosis. *Arthritis Rheum [Internet].* 1997;40:769-74. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9125262>

- [271] **Sakane T, Takeno M.** Current therapy in Behcet's disease. *Skin Therapy Lett.* 2000;5:3-5.
- [272] **Yazici H, Yurdakul S, Hamuryudan V.** Behçet disease. *Curr Opin Rheumatol.* 2001;13:18-22.
- [273] **Masuda K, Urayama A, Kogure M, Nakajima A, Nakae K, Inaba G.** DOUBLE-MASKED TRIAL OF CYCLOSPORIN VERSUS COLCHICINE AND LONG-TERM OPEN STUDY OF CYCLOSPORIN IN BEHÇET'S DISEASE. *Lancet.* 1989;333(8647):1093-6.
- [274] **Kotake S, Higashi K, Yoshikawa K, Sasamoto Y, Okamoto T, Matsuda H.** Central nervous system symptoms in patients with Behçet disease receiving cyclosporine therapy. [Internet]. Vol. 106, *Ophthalmology.* 1999. p. 586-9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10080218>
- [275] **Hirohata S, Suda H, Hashimoto T.** Low-dose weekly methotrexate for progressive neuropsychiatric manifestations in Behcet's disease. *J Neurol Sci.* 1998;159(2):181-5.
- [276] **Alpsoy E, Durusoy C, Yilmaz E, al et.** Interferon alfa-2a in the treatment of behçet disease: A randomized placebo-controlled and double-blind study. *Arch Dermatol* [Internet]. 2002;138(4):467-71. Available from: <http://dx.doi.org/10.1001/archderm.138.4.467>
- [277] **Goossens PH, Verburg RJ BF.** Remission of Behçet's syndrome with tumour necrosis factor alpha blocking therapy. *Ann Rheum Dis.* 2001;60:637.
- [278] **Marshall S.** Behçet's disease. *Best Pr Res Clin Rheumatol.* 2004;18:291-311.
- [279] **Davatchi F, Shams H, Rezaipoor M, Sadeghi-Abdollahi B, Shahram F, Nadji A, et al.** Rituximab in intractable ocular lesions of Behcet's disease; randomized single-blind control study (pilot study). *Int J Rheum Dis.* 2010;13(3):246-52.
- [280] **Sadreddini S, Noshad H, Molaeefard M, Noshad R.** Treatment of retinal vasculitis in Behcet's disease with rituximab. *Mod Rheumatol* [Internet]. 2008;18(3):306-8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18438602>

- [281] **Mumcu G, Ergun T, Elbir Y, Eksioglu–Demiralp E, Yavuz S, Atalay T, et al.** Clinical and immunological effects of azithromycin in Behcet's disease. *J Oral Pathol Med* [Internet]. 2005;34(1):13–6. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1600-0714.2004.00265.x>
- [282] **Yasui K, Ohta K, Kobayashi M, Aizawa T KA.** Successful treatment of Behçet's disease with pentoxifylline. *Ann Intern Med.* 1996;124:891–3.
- [283] **Mudun BA, Ergen A, Ipcioglu SU, Burumcek EY, Durlu Y, Arslan MO.** Short-term chlorambucil for refractory uveitis in Behcet's disease. *Ocul Immunol Inflamm.* 2001;9(4):219–29.
- [284] **Ozyazgan Y, Yurdakul S, Yazici H, Tuzun B, Iscimen A, Tuzun Y, et al.** Low-Dose Cyclosporine–A Versus Pulsed Cyclophosphamide in Behcets–Syndrome – A Single Masked Trial. *Br J Ophthalmol* [Internet]. 1992;76(4):241–3. Available from: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1311115
- [285] **Sullu Y, Oge I, Erkan D, Ariturk N, Mohajeri F.** Cyclosporin–A therapy in severe uveitis of Behcet's disease. *Acta Ophthalmol Scand* [Internet]. 1998;76(1):96–9. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med4&NEWS=N&AN=9541443>
- [286] **Davatchi F, Shahram F, Chams H, Akbarian N, Nadji A GC et al.** Methotrexate for ocular lesions of Behçet's disease. Cohort study on 262 patients (abstr). *Arthritis Rheum.* 1998;41:S356.
- [287] **Yazici H OY.** Medical management of Behçet's syndrome. *Dev Ophthalmol.* 1999;31:118–31.
- [288] **Houman MH, Ksontini I, Ben Ghorbel I, Lamloom M, Braham A, Mnif E, et al.** Association of right heart thrombosis, endomyocardial fibrosis, and pulmonary artery aneurysm in Behçet's disease. *Eur J Intern Med.* 2002;13(7):455–7.

- [289] **Calamia KT, Schirmer M, Melikoglu M.** Major vessel involvement in Behçet disease. Vol. 17, *Current Opinion in Rheumatology*. 2005. p. 1–8.
- [290] **Espinosa G, Cervera R, Reverter JC, A´ ssies DT, Font J IM.** Vascular Involvement in Behçet’s Disease. *Isr Med Assoc J*. 2002;4:614–6.
- [291] **Evereklioglu C.** Current concepts in the etiology and treatment of Behçet disease. Vol. 50, *Survey of Ophthalmology*. 2005. p. 297–350.
- [292] **JD O.** Vasculitis in Behçet’s disease. *Rheum Dis Clin North Am*. 1990;16:423–31.
- [293] **Dincer I, Dandachi R, Atmaca Y, Erol C, Caglar N, Oral D.** A recurrent right heart thrombus in a patient with Behçet’s disease. *Echocardiography* [Internet]. 2001;18(1):15–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11182776>
- [294] **Nitecki SS, Ofer A, Karram T, Schwartz H, Engel A, Hoffman A.** Abdominal aortic aneurysm in Behcet’s disease: new treatment options for an old and challenging problem. *Isr Med Assoc J* [Internet]. 2004;6(3):152–5. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15055270
- [295] **Robenshtok E KI.** Arterial involvement in Behçet’s disease—the search for new treatment strategies. *Isr Med Assoc J*. 2004;6:162–3.
- [296] **Bautista–Hernández V, Gutierrez F, Capel A, García–Puente J, Arribas J, Ray VG, et al.** Endovascular Repair of Concomitant Celiac Trunk and Abdominal Aortic Aneurysms in a Patient With Behçet’s Disease. *J Endovasc Ther* [Internet]. 2004;11(2):222–5. Available from: <http://jet.sagepub.com/lookup/doi/10.1583/03-1037.1>
- [297] **Le Thi Huong D, Wechsler B, Papo T, Piette JC, Bletry O, Vitoux JM, et al.** Arterial lesions in Behcet’s disease. A study in 25 patients. *J Rheumatol*. 1995;22(11):2103–13.

- [298] **Houman MH, Hamzaoui-B'Chir S, Ben Ghorbel I, Lamloum M, Ben Ahmed M, Abdelhak S, et al.** Les manifestations neurologiques de la maladie de Behçet: Analyse d'une série de 27 patients. *Rev Med Interne*. 2002;23(7):592-606.
- [299] **P S.** Behçet's disease and the nervous system. *J Neurol*. 1998;245:197-205.
- [300] **Siva A FI.** Behçet's Disease. *Curr Treat Options Neurol*. 2000;2:435-48.
- [301] **Kikuchi H, Aramaki K, Hirohata S.** Low dose MTX for progressive neuro-Behçet's disease. A follow-up study for 4 years. *Adv Exp Med Biol*. 2003;528:575-8.
- [302] **Kotter I, Gunaydin I, Batra M, Vonthein R, Stubiger N FG 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. *Clin Rheumatol*. 2005;1-5.
- [303] **Jung YS, Hong SP, Kim T II, Kim WH, Cheon JH.** Long-term clinical outcomes and factors predictive of relapse after 5-aminosalicylate or sulfasalazine therapy in patients with intestinal Behçet disease. *J Clin Gastroenterol*. 2012;46(5):e38-45.
- [304] **Benamour S, Naji T EK, Al E.** Study of 1034 cases of Behcet's Disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2006;24(42):S13.
- [305] **Davatchi F, Shahram F, Chams-Davatchi C, Shams H, Nadji A, Akhlaghi M, et al.** Behcet's disease: from east to west. *Clin Rheumatol* [Internet]. 2010 Aug 31 [cited 2018 May 21];29(8):823-33. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10067-010-1430-6>
- [306] **Tohmé A, Aoun N, El-Rassi B, Ghayad E.** Manifestations vasculaires de la maladie de Behçet: 18 observations dans une cohorte de 140 malades. *Rev du Rhum (Edition Fr* [Internet]. 2003 Oct [cited 2018 May 24];70(9):766-72. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1169833003001601>

- [307] **Shahram F, Nadji A, Jamshidi A-R, Chams H, Chams C, Shafaie N, et al.** BEHCET'S DISEASE IN IRAN, ANALYSIS OF 5,059 CASES. Arch Iran Med [Internet]. 2004 [cited 2018 May 25];7(1):9-14. Available from: <http://ams.ac.ir/AIM/NEWPUB/13/16/8/AIM/0471/004.pdf>
- [308] **PANDE I, UPPAL SS, KAILASH S, KUMAR A, MALAVTYA AN.** BEHCET'S DISEASE IN INDIA: A CLINICAL, IMMUNOLOGICAL, IMMUNOGENETIC AND OUTCOME STUDY. Rheumatology [Internet]. 1995 Sep 1 [cited 2018 May 25];34(9):825-30. Available from: <https://academic.oup.com/rheumatology/article-lookup/doi/10.1093/rheumatology/34.9.825>
- [309] **Calamia KT, Mazlumzadeh M BM et al.** Clinical characteristics of United States patients with Behcet's Disease. In: Bang D, Lee E LS, editor. Behcet's Disease. seoul: esign Mecca Publishing; 2000. p. 48 - 51.
- [310] **Bachaoui Y., Bouayed M.N.** Revue Phébologie – annales vasculaires – Les atteintes veineuses insolites de la Maladie de Behçet [Internet]. [cited 2018 Jun 19]. Available from: http://www.revue-phlebologie.org/donnees/archives/affiche_article.php?cid=927
- [311] **Sekkach Y, Elomri N, Jira M, Elqatni M, Fatihi J, Mekouar F, et al.** Maladie de Behçet: trente observations avec atteintes vasculaires pulmonaires et des vaisseaux périphériques. Press Medicale [Internet]. 2012 Feb 1 [cited 2018 May 27];41(2):e52-62. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0755498211003502>
- [312] **Hamuryudan V, Yurdakul S, Moral F, ... FN-, 1994 undefined.** Pulmonary arterial aneurysms in Behçet's syndrome: a report of 24 cases. academic.oup.com [Internet]. [cited 2018 Feb 25]; Available from: <https://academic.oup.com/rheumatology/article-abstract/33/1/48/1777336>

-
- [313] **Kabbaj N, Benjelloun G, Gueddari FZ, Dafiri R, Imani F.** [Vascular involvements in Behçet disease. Based on 40 patient records]. *J Radiol [Internet]*. 1993 Dec [cited 2018 May 27];74(12):649–56. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8151529>
- [314] **B'chir Hamzaoui S, Harmel A, Bouzlama K, Abdallah M, Ennafaa M, M'rad S, et al.** La maladie de Behçet en Tunisie. Étude clinique de 519 cas. *La Rev Médecine Interne [Internet]*. 2006 Oct 1 [cited 2018 May 27];27(10):742–50. Available from:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S024886630600302X>
- [315] **Vignes S, Vidailhet M, Dormont D, Soulié J, Wechsler B.** Présentation pseudotumorale de neuro-Behçet: rôle de l'arrêt de la colchicine? *La Rev Médecine Interne [Internet]*. 1998 Jan [cited 2018 May 28];19(1):55–9. Available from:
<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0248866397837010>
- [316] **Ehrlich GE.** Vasculitis in Behçet's Disease. *Int Rev Immunol [Internet]*. 1997 Jan 10 [cited 2018 May 28];14(1):81–8. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9203028>