



UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

ANNEE 2007

THESE N° 87

MALADIE DE BEHÇET : ANALYSE CLINIQUE ET COMPARAISON DES CRITERES DIAGNOSTIQUES

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

PAR

Mlle. Nora SKOUBANI

Née le 24/08/1979 à Safi

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS CLES

Maladie de Behçet – Vascularite – Critères diagnostiques

JURY

Mme. S. EL HASSANI

Professeur de Rhumatologie

PRESIDENTE

Mme. L. ESSAADOUNI

Professeur agrégée de Médecine Interne

RAPPORTEUR

Mme. N. GUENNOUNE

Professeur agrégée de Gastro-Entérologie

Mr. A. KHARCHAFI

Professeur agrégé de Médecine Interne

Mr. S. AMAL

Professeur agrégé de Dermatologie

Mr. A. OUBAAZ

Professeur agrégé d'Ophtalmologie

JUGES

PLAN

INTRODUCTION	1
PATIENTS ET METHODES	4
RESULTATS	7
I- COMPARAISON DES CRITERES DIAGNOSTIQUES	8
1- Critères de Mason et Barnes	8
2- Critères du Comité de recherche japonais sur la maladie de Behçet.....	8
3- Critères de O’Duffy.....	9
4- Critères de Hamza.....	9
5- Critères du groupe international d’étude sur la maladie de Behçet.....	10
6- Critères de Davachi	10
II- DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES	13
1- L’âge.....	13
2- Le sexe.....	14
3- Les cas familiaux	15
4- L’origine géographique.....	17
III- MANIFESTATIONS CLINIQUES	17
1- Les manifestations cutané-muqueuses.....	17
2- Les manifestations oculaires.....	18
2-1- Fréquence.....	18
2-2- Répartition selon le sexe.....	18
2-3- Répartition selon le type d’atteinte oculaire.....	19
3- Les manifestations articulaires.....	21
4- Les manifestations cardio-vasculaires.....	23
4-1- Vasculaires.....	23
4-2- Cardiaques.....	25
5- Les manifestations neurologiques et psychiatriques.....	25
5-1- Fréquence.....	25
5-2- Délai de survenue.....	26
5-3- Types d’atteinte neurologique.....	26
6- Les manifestations pleuro-pulmonaires.....	28

7- Les manifestations digestives.....	29
8- La fièvre.....	29
9- Les manifestations rénales.....	30
10- Les manifestations glandulaires.....	30
11- Autres.....	31
IV- BIOLOGIE.....	31
1- L'hémogramme	31
2- La vitesse de sédimentation.....	31
3- Autres.....	32
V- TRAITEMENT.....	32
VI -EVOLUTION.....	34
1-Evolution générale.....	34
2- Evolution en fonction du type d'atteinte	35
DISCUSSION.....	37
I- COMPARAISON DES CRITERES DIAGNOSTIQUES.....	38
1- Critères de Mason et Barnes	38
2-Critères du Comité de recherche japonais sur la la maladie de Behçet.....	39
3- Critères de O'Duffy.....	39
4- Critères de Hamza.....	40
5- Critères du groupe international d'étude sur la la maladie de Behçet.....	40
6- Critères de Davachi	41
II- DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES.....	43
1-Répartition géographique	43
2-Incidence et prévalence.....	44
3-L'âge.....	47
4-Le sexe.....	51
5-Les formes familiales.....	53
III- MANIFESTATIONS CLINIQUES.....	56
1-Manifestations cutané-muqueuses.....	56
1-1-Lésions muqueuses	56
1-2- Lésions cutanées.....	59
2-Manifestations oculaires.....	65
2-1- Fréquence.....	65
2-2-Répartition selon le sexe.....	66
2-3- Répartition selon le type d'atteinte oculaire.....	66
3- Manifestations articulaires.....	73
3-1- Fréquence.....	73
3-2- Chronologie d'apparition.....	73
3-3-Aspects cliniques.....	73
4- Manifestations cardio-vasculaires.....	78

4-1- Vasculaires.....	78
4-2-Cardiaques.....	83
5- Manifestations neurologiques.....	85
5-1-Fréquence.....	85
5-2-Délai de survenue.....	86
5-3-Types d'atteinte neurologique.....	86
6- Manifestations pleuro-pulmonaires.....	91
7- Manifestations digestives.....	94
8- La fièvre.....	96
9- L'atteinte rénale.....	97
10- Les manifestations glandulaires.....	99
IV- BIOLOGIE.....	100
V- TRAITEMENT.....	101
1- Buts.....	101
2-Traitement conventionnel.....	101
2-1 Aphtes buccaux et génitaux et autres manifestations cutanéomuqueuses.....	101
2-2-Manifestations articulaires.....	103
2-3-Manifestations oculaires.....	104
2-4-Manifestations neurologiques.....	105
2-5-Manifestations cardio-vasculaires.....	106
2-6-Entero-Behçet.....	107
3-Thérapies biologiques.....	109
4-Stratégies thérapeutiques alternatives.....	113
VII- EVOLUTION/PRONOSTIC.....	115
CONCLUSION.....	118
ANNEXES.....	121
RESUMES	
BIBLIOGRAPHIE	

ABREVIATIONS

AAP	:	Antiagrégants plaquettaires
AINS	:	Anti-inflammatoires non stéroïdiens
AMS	:	Artère mésentérique supérieure
Anti-TNFα	:	Anti-tumor necrosis factor α
AV	:	Acuité visuelle
AZP	:	Azathioprine
CRP	:	Protéine C Réactive
EN	:	érythème noueux
Fg	:	Fibrinogène
HSC	:	Hypersensibilité cutanée
HSP	:	Protéines du choc thermique
HTIC	:	Hypertension intracrânienne
IFN	:	Interféron
IPP	:	Interphalangiennes proximales
IRM	:	Imagerie par résonance magnétique
ISG	:	Groupe International d'étude sur la maladie de Behçet
LCR	:	Liquide céphalo-rachidien
lymphocytes T NK	:	Lymphocytes T natural killer

MB	: Maladie de Behçet
MCP	: Articulations métacarpophalangiennes
MTX	: Méthotrexate
NORB	: Névrite optique rétrobulbaire
PSF	: Pseudofolliculite
PTAI	: Purpura thrombopénique auto-immun
RCH	: Rectocolite hémorragique
SI	: Sacro-iliite
SPA	: Spondylarthrite ankylosante
TDM	: Tomodensitométrie
TVC	: Thrombose veineuse cérébrale
VS	: Vitesse de sédimentation

INTRODUCTION

La maladie de Behçet (MB) est une maladie systémique inflammatoire chronique, d'étiologie non encore élucidée mais certainement multifactorielle (facteurs génétiques, infectieux et immunologiques). Son substratum anatomique est une vascularite qui atteint davantage le système veineux qu'artériel.

C'est bien à Hulusi Behçet, un dermatologue turc, que revient le mérite d'avoir individualisé en 1937 une triade regroupant une aphtose bucco-génitale et une uvéite à hypopion (1).

C'est une affection ubiquitaire avec une nette prédominance dans les pays des deux rives de la Méditerranée, en Turquie, au Moyen et en Extrême Orient et au Japon. Sa répartition retrace l'itinéraire de «la route de la soie» (2). Un début au cours de la troisième décennie est typique, mais tous les âges peuvent être atteints. Le sexe ratio homme/femme varie avec l'origine ethnique des patients.

Elle est caractérisée cliniquement par la survenue d'aphtes buccaux et génitaux, associée à des manifestations systémiques diverses dont les plus importantes sont cutanées, oculaires, articulaires, neurologiques et vasculaires.

En l'absence de marqueur biologique ou anatomique spécifique, le diagnostic reste toujours clinique reposant sur un ensemble de critères constamment réévalués, essentiellement ceux définis par Mason et Barnes (3), par le comité japonais (4, 5), par O'Duffy (6), par Hamza (7), par le groupe international d'étude sur la MB (ISG) (8), et plus récemment par Davachi (9, 10).

L'évolution se fait par poussées imprévisibles dont la fréquence et la sévérité diminuent avec le temps. Le pronostic reste dominé par les atteintes oculaires, neurologiques et vasculaires, hypothéquant le pronostic fonctionnel et/ou vital.

Au plan thérapeutique, il s'agit d'une « maladie orpheline», dont le traitement était avant tout symptomatique, devenant plus adapté au fur et à mesure des progrès accomplis dans la connaissance des mécanismes physiopathologiques de la maladie.

Dans ce travail nous rapportons une série de 39 cas de MB colligés au service de médecine interne du CHU Mohamed VI de Marrakech. Le but de notre travail est double :

- ⇒ Appliquer à nos patients les 6 groupes de critères diagnostiques suscités afin de comparer leur sensibilité.
- ⇒ Etudier les particularités cliniques de nos patients et les comparer aux données de la littérature.

PATIENTS ET METHODES

I. RECRUTEMENT DES PATIENTS/TYPE DE L'ETUDE:

Il s'agit d'une étude rétrospective qui a porté sur 39 cas de MB, colligés au service de médecine interne du CHU Mohammed VI de Marrakech sur une période de 3 ans, s'étendant entre janvier 2004 et mars 2007. Les malades sont recrutés par le biais des urgences médicales ou adressés par des collègues généralistes ou internistes des hôpitaux périphériques, ou par d'autres spécialistes du secteur privé ou hospitalier.

II. METHODES :

1- Méthode de travail :

Nous avons recruté tous les dossiers des patients, diagnostiqués MB, durant la période précitée. Ensuite, le diagnostic a été révisé chez ces patients en appliquant pour chaque dossier les 6 groupes de critères diagnostiques suivants : les critères de Mason et Barnes (annexe 1), du comité japonais (annexe 2), ceux de O'Duffy (annexe 3), de Hamza (annexe 4), de l'ISG (annexe 5) et les critères de Davachi (annexe 6). Et ce afin de comparer leur sensibilité.

Chez tous les patients hospitalisés, il a été réalisé en plus d'un examen clinique complet les explorations suivantes de manière systématique :

- Bilan inflammatoire comportant au moins 2 des paramètres suivants: Vitesse de sédimentation (VS), Protéine C Réactive (CRP) et un dosage du fibrinogène (Fg).
 - Numération formule sanguine (NFS).
 - Un dosage de l'urée et de la créatinine.
 - Un bilan d'hémostase : TP, TCA
 - Une radiographie thoracique.
 - Un examen ophtalmologique : examen à la lampe à fente et du fond d'œil systématiques, angiographie rétinienne à la fluorescéine selon les résultats de ces derniers.
-

D'autres examens ont été demandés en fonction du contexte clinique (Echo- doppler veineux, TDM et IRM ...).

Le typage de la spécificité HLA n'a pas été réalisé chez nos patients.

Le recueil des données épidémiologiques, cliniques et évolutives des patients hospitalisés ou vus en consultation s'est fait grâce à une fiche d'exploitation préétablie (Annexe 7).

2- Saisie et analyse des données :

L'analyse statistique a été réalisée au laboratoire d'épidémiologie de la faculté de médecine et de pharmacie de Marrakech sous la direction du Pr. M Amine. Elle a fait appel aux techniques usuelles d'analyse univariée et bivariée.

- L'analyse univariée a utilisé les pourcentages, les moyennes et les écarts- types.
- L'analyse bivariée a fait appel aux tests statistiques notamment le test de khi2, et le test exact de Fisher.

La saisie et l'analyse des données ont été faites au moyen du logiciel Epi-Info version 6.04 dfr.

Le seuil de signification a été fixé à 5%.

RESULTATS

I. COMPARAISON DES CRITERES DIAGNOSTIQUES :

1-Critères de Mason et Barnes [annexe 1] :

Selon les critères de Mason et Barnes, 36 patients (92 %) ont une MB certaine (Tableau I). Pour les 3 patients restants, on retrouve 2 critères majeurs et 1 seul critère mineur chez 2 patients et un seul critère majeur et 2 critères mineurs chez l'autre patient.

Tableau I : Répartition des patients ayant une MB selon les critères de Mason et Barnes (n =36).

Critères	Nombre de cas positifs	Pourcentage %
4 majeurs	13	36
3 majeurs	21	58
2 majeurs et 2 mineurs	2	6

2- Critères du comité de recherche japonais sur la MB [annexe 2] :

D'après les critères du comité japonais, 36 patients sont positifs, soit (92%) (Tableau II), contre 3 qui présentaient 2 critères majeurs et 1 seul critère mineurs. Ces 36 malades se répartissent en 61 % de formes incomplètes et 39 % de formes complètes.

Tableau II : Répartition des patients ayant une MB selon les critères du Comité japonais (n = 36).

Critères	Nombre de cas positifs	Pourcentage %
4 majeurs	14	39
3 majeurs	20	55
2 majeurs et 2 mineurs	2	6

3-Critères de O'Duffy [annexe 3] :

Quinze patients (38 %) répondent aux critères de O'Duffy ; c'est-à-dire que tous ces patients ont une aphtose buccale et /ou génitale associée à au moins deux autres critères (Tableau III).

**Tableau III : Répartition des patients ayant une MB
selon les critères de O'Duffy (n = 15).**

Critères majeurs	Nombre de cas positifs	Pourcentage %
Aphthose buccale et/ou génitale + 3 majeurs	1	7
Aphthose buccale et/ou génitale +2 majeurs	14	93

4-Critères de Hamza [annexe 4] :

Selon Hamza 21 patients (53%) ont une MB, contre 18 patients négatifs (Tableau IV).

**Tableau IV : Répartition des patients ayant une MB
selon les critères de Hamza (n = 21).**

Nombre de critères positifs	Nombre de cas positifs	Pourcentage %
Triade de Behçet	14	66
Aphthose bucco-génitale+HSC	5	24
Aphthose buccale + uvéite+HSC	1	5
Aphthose buccale+critère mineur+HSC	1	5

5- Critères de l'ISG [annexe 5] :

La MB a été retenue dans 90 % des cas selon les critères de l'ISG, avec 35 patients positifs ; c'est-à-dire que tous ces patients présentent une aphtose buccale et au moins 2 critères mineurs (Tableau V).

Tableau V : Patients ayant une MB selon les critères de l'ISG (n = 35).
Répartition selon le nombre de critères mineurs.

Nombre de critères positifs	Nombre de cas positifs	Pourcentage %
4 mineurs	1	3
3 mineurs	16	46
2 mineurs	18	51

Les quatre patients qui ne répondaient pas à ces critères, répondent au moins à l'un des autres groupes de critères. Les observations de ces patients sont résumées dans le tableau VII.

6- Critères de Davachi [annexe 6]:

D'après les critères de Davachi, 38 patients (97%) sont positifs (Tableau VI). Pour le cas restant, on retrouve 6 points (aphtose buccale, test pathergique positif) associés à une thrombophlébite du membre inférieur et une atteinte du système nerveux central. Ce patient répond aux critères du comité japonais et ceux de Hamza.

**Tableau VI : Patients ayant une MB selon les critères de Davachi (n =38).
Répartition selon le total de points.**

Nombre de points	Nombre de patients	Pourcentage %
7-8	16	42
9-10	3	8
12-13	16	42
14-15	3	8

Quatorze patients (36%) répondaient à l'ensemble des groupes de critères.

La corrélation entre les critères internationaux et ceux de Davachi est positive chez 36 patients, soit 92 % des cas. En effet, les 35 patients ayant la MB selon les critères de l'ISG sont également positifs pour ceux de Davachi. Un seul patient est négatif pour les deux groupes de critères. Trois patients sont positifs selon les critères de Davachi et négatifs pour ceux de l'ISG.

La spécificité de ces critères ne peut pas être appréciée dans notre étude, car nous n'en avons pas comparé les résultats à un groupe contrôle.

La figure ci-dessous résume ces résultats :

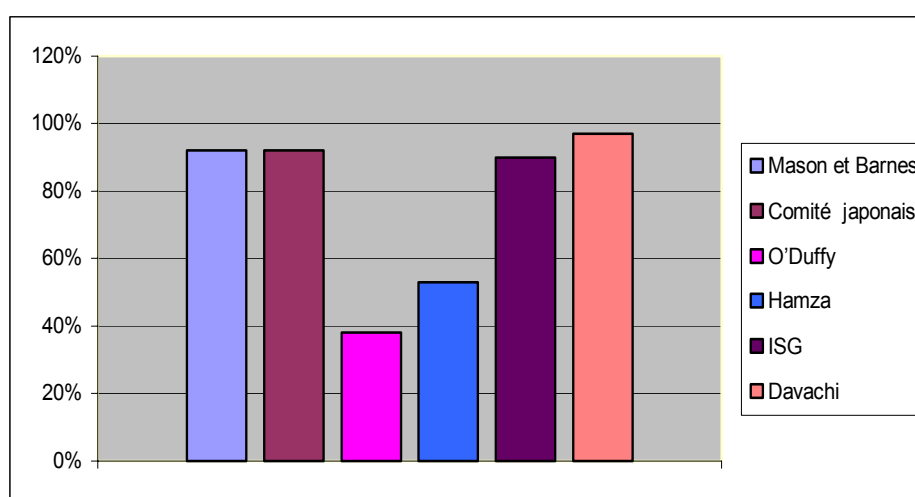


Figure 1 : Répartition des cas selon la sensibilité des différents critères diagnostiques de la MB

Tableau VII : Tableau récapitulatif des observations des patients qui ne répondaient pas aux critères de l'ISG.

Cas	Age/ sexe	Manifestation de la MB	Mason et Barnes	Comité japonais	Davachi	O'Duffy	Hamza
(1)	23 F	Aptose bipolaire Thrombophlébite cérébrale Fièvre au long cours	2 critères majeurs 1 critère mineur (négatif)	2 critères majeurs 1 critère mineur (négatif)	7 points (positif)	Aptose buccale et génitale (négatif)	Aptose bipolaire + 1 critère mineur (négatif)
(2)	23 M	Aptose bipolaire Thrombophlébite du membre inférieur	2 critères majeurs 1 critère mineur (négatif)	2 critères majeurs 1 critère mineur (négatif)	7 points (positif)	Aptose buccale et génitale (négatif)	Aptose bipolaire + 1 critère mineur (négatif)
(3)	31 F	Antécédent familial de MB Aptose bipolaire Polyarthrite	2 critères majeurs 2 critères mineurs (positif)	2 critères majeurs 1 critère mineur (négatif)	7 points (positif)	Aptose bipolaire + 1 critère majeur (négatif)	Aptose bipolaire + 1 critère mineur (négatif)
(4)	30 F	Aptose buccale Test pathergique positif Thrombose veineuse du membre inférieur Méningo-encéphalomyélite Radiculite.	1 critères majeurs 2 critères mineurs (négatif)	2 critères majeurs 2 critères mineurs (positif)	6 points négatif	Aptose buccale + 1 critère majeur (négatif)	Aptose buccale + 1 critère mineur + HSC (positif)

II–DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES :

1– L'âge :

L'âge moyen de nos malades au moment du diagnostic était de 33.4 ± 12.44 ans, avec des extrêmes de 17 à 59 ans.

Le délai moyen de diagnostic était de 7 ans avec des extrêmes de 6 mois à 39 ans. Chez un patient âgé de 59 ans, le diagnostic de la maladie a été porté au décours d'une intervention chirurgicale sur un anévrysme de l'artère sous clavière, l'interrogatoire avait révélé la notion d'aphtose buccale récidivante depuis l'âge de 20 ans et d'une aphtose génitale depuis l'âge de 25 ans.

L'âge d'apparition du premier signe de la maladie est en moyenne de 26.5 ± 10.8 ans. Chez un patient la première manifestation est apparue tard à 54 ans, par une thrombophlébite du membre inférieur, associée à d'autres signes : aphtose bipolaire, PSF, puis 10 ans après une thrombose cave supérieure et une pleuropéricardite.

Chez un autre patient, la maladie s'est déclarée tôt à l'âge de 12 ans par une baisse de l'AV en rapport avec une atteinte oculaire à type de maculopathie bilatérale, associée à une aphtose bipolaire puis 5 ans plus tard sont apparus d'autres signes de la maladie : thrombophlébite du membre inférieur, et une mono–arthrite de la cheville.

Chez 27 patients (69 %) la maladie a débuté entre 17 et 34 ans, un début juvénile avant l'âge de 16 ans a été observé chez 7 patients (18 %). Cinq cas (13 %) ont débuté leur maladie au-delà de 35 ans (Figure 2).

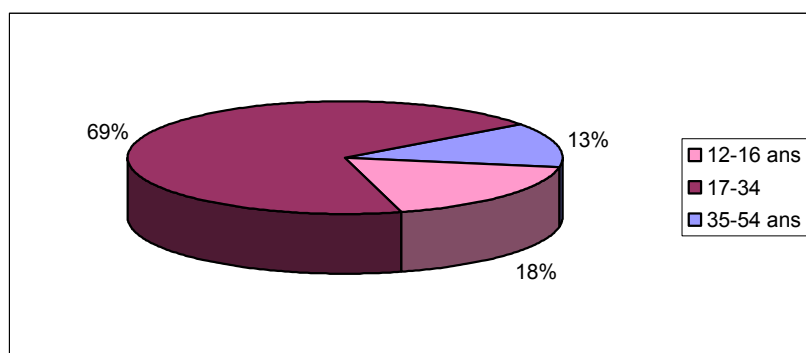


Figure 2 : Répartition des cas selon l'âge de la première poussée.

La corrélation entre la sévérité et l'âge de début de la maladie (forme des sujets jeunes <25 ans et forme tardive ≥25ans) a été étudiée (Tableau VIII) :

Tableau VIII : corrélation entre la sévérité et l'âge de début de la maladie.

Manifestations cliniques	Age de début <25 ans (n=18)	Age de début ≥25 ans (n=21)	P *
Atteinte oculaire	44%	57%	NS
Atteinte vasculaire	28%	28%	NS
Atteinte neurologique	6%	24%	NS

Aucune différence significative n'était notée pour la sévérité de la maladie (atteinte oculaire, neurologique et vasculaire) entre les formes des sujets jeunes (âge de début moins de 25 ans) et les formes plus tardives (âge de début égal ou supérieur à 25 ans).

2- Le sexe :

Dans notre série, nous avons noté une prédominance masculine avec 25 hommes (64%) et 14 femmes (36 %), soit un sex-ratio de 1.78 (Figure 3).

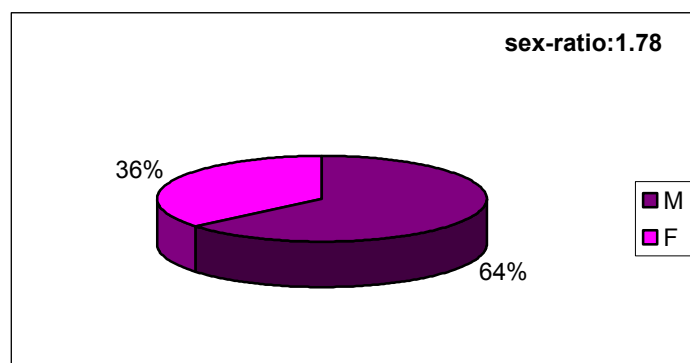


Figure 3 : Répartition des cas en fonction du sexe

Une comparaison de la fréquence des manifestations cliniques en fonction du sexe (Tableau IX) montre que l'atteinte oculaire était significativement plus fréquente chez l'homme, alors que l'atteinte neurologique était significativement plus fréquente chez la femme.

Tableau IX : comparaison de la fréquence des manifestations en fonction du sexe

Manifestations cliniques	Hommes (n=25)	Femmes (n=14)	P *
Aphthose génitale	100%	85%	NS
PSF	64%	64%	NS
EN	20%	7%	NS
Atteinte articulaire	32 %	43%	NS
Atteinte oculaire	64%	21 %	0.01
Thrombose veineuse	28%	14%	NS
Anévrysme artériel	8%	-	NS
Atteinte neurologique	4%	36%	0.016

3- Les cas familiaux :

Des antécédents familiaux de MB sont observés chez 8 patients (20,5%), avec 5 familles concernées. Il s'agit de trois frères, un frère et deux sœurs, un frère et une sœur, un père et un fils, et une mère et un fils, dont les observations sont résumées dans le tableau X. Le typage de la spécificité HLA B51 n'a pas été fait chez ces malades.

Tableau X : Tableau récapitulatif résumant les 8 observations familiales de la MB

Famille / Sujets atteints	Cas	Âge/ sexe	Antécédents	Manifestations de la MB
N1 Trois frères	(1)	22/M	Maladie de Hodgkin, PTAI	Aphthose bipolaire, PSF, uvéite antérieure
	(2)	18/M	RAS	Aphthose bipolaire, PSF
	(3)	-	RAS	non précisé
N2 Un frère et deux sœurs	(4)	M	RAS	Aphthose bipolaire, Uvéite antérieure à hypopion, vascularite rétinienne, maculopathie
	(5)	24/F	RAS	Aphthose bipolaire, PSF, fièvre
	(6)	17/F	Angines à répétition	Aphthose bipolaire, PSF, fièvre
N3 Un frère et une sœur	(7)	31/F	Amygdalectomisée	Aphthose bipolaire, polyarthrite, fièvre
	(8)	-	-	Atteinte vasculaire non précisée
N4 Une mère et un fils	(9)	33/F	Cholécystectomisée appendicectomisée	Aphthose bipolaire, EN, NORB, céphalées monoarthrite, aphthose intestinale, fièvre.
	(10)	-	-	Fils décédé à l'âge de 23 ans par MB déclarée par une TVC
N5 Un père et un fils	(11)	46/M	RAS	Aphthose bipolaire, uvéite postérieure, arthralgies
	(12)	-	-	Fils suivi pour MB (pas de documents)

4- L'origine géographique:

Afin d'étudier l'influence de l'origine géographique sur la MB, nous avons cherché à déterminer le nombre de patients d'origine urbaine et ceux d'origine rurale. Ainsi, nous avons trouvé que 24 patients étaient des citadins (61,5 %), les 15 restants étaient issus du milieu rural (38.5%).

III- MANIFESTATIONS CLINIQUES:

1-Manifestations cutané-muqueuses :

Présentes chez tous nos patients avec des associations variées, dominées par l'aphtose bipolaire. Elles se répartissent comme suit (Tableau XI) :

**Tableau XI: Répartition des patients
selon le type d'atteinte cutané-muqueuse (n=39) :**

Type d'atteinte cutané-muqueuse	Nombre de patients	Pourcentage %
Aphthose buccale	39	100
Aphthose génitale	37	95
PSF	25	64
EN	6	15
Lésions acnéiformes	3	8
Aphthé cutané vrai	1	2.5
Livedo réticulaire	1	2.5

L'aphtose buccale est constante, présente chez 100% des cas, elle a représenté la manifestation initiale de la MB dans 28 cas (72 %), et est apparue secondairement par rapport aux autres signes de la maladie chez 11 patients (28%), suivie de l'aphtose génitale notée chez 95 % des patients. L'aphtose bipolaire a été retrouvée dans 37 cas (95 %).

La PSF est constatée chez 25 patients (64 %) dont 16 hommes et 9 femmes.

Le test pathergique réalisé chez 10 patients, était positif chez 7 parmi eux.

Un EN a été noté chez 6 patients (15 %) dont 5 hommes et 1 femme. La biopsie cutanée réalisée chez un seul patient, avait trouvé un aspect de panniculite chronique septale avec une nécrose lobulaire et des signes de vascularite.

Enfin, nous soulignons la rareté de l'aphtose cutanée (1 cas), du livedo réticulaire (1 cas), et des lésions acnéiformes (3 cas), qui peuvent se confondre avec une véritable acné cortisonique, en effet, n'ont été comptabilisées que celles survenues en dehors de tout traitement corticoïde et de la période d'adolescence.

2-Manifestations oculaires :

2-1 Fréquence :

L'atteinte oculaire a été observée chez 19 patients (49 %), bilatérale 12 fois (63%) et unilatérale dans 7 cas (37%).

L'atteinte ophtalmique a été inaugurale chez 8 patients, soit 20 % des cas.

2-2 Répartition selon le sexe :

Dans notre série qui regroupe un total de 14 femmes et 25 hommes, l'atteinte oculaire est retrouvée chez 3 femmes (21%) et 16 hommes (64%). Ainsi, l'atteinte oculaire a été significativement plus fréquente chez l'homme ($p=0.01$).

2-3 Répartition selon le type d'atteinte oculaire :

La répartition des patients selon le type d'atteinte oculaire était comme suit :

Tableau XII : Répartition des patients selon le type d'atteinte oculaire. Pourcentage rapporté à l'ensemble des patients de la série (n=39) et au nombre de malades ayant une atteinte oculaire (n=19).

Type d'atteinte oculaire	Nombre de patients	Pourcentage (n=39)	Pourcentage (n=19)
Panuvéite	6	15	31.5
Uvéite postérieure	6	15	31.5
Uvéite antérieure	5	13	26
Cataracte	8	20.5	42
Maculopathie	7	18	37
Hyalite	7	18	37
Hypopion	6	15	31
Vascularite rétinienne	4	10	21
Choriorétinite	3	8	16
Atrophie optique	2	5	16
Œdème papillaire	4	10	21
Glaucome	2	5	10
Cécité	4	10	21

L'atteinte uvéale est prédominante, elle est retrouvée chez 17 patients (89 % des atteintes oculaires), dont 6 uvéites totales (31.5 %), 6 uvéites postérieures isolées (31.5 %), et 5 uvéites antérieures isolées (26%).

Un hypopion est retrouvé dans six cas, dont 3 avec une atteinte isolée du segment antérieur et 3 avec une atteinte uvéale totale.

Une maculopathie est retrouvée chez 7 patients, dominée par l'œdème maculaire cystoïde dans 6 cas (31.5 %), et le trou maculaire chez un patient (5%), complication inhabituelle de la maladie (Observation 1).

Une vascularite rétinienne a été notée chez 4 patients (21 %), elle s'est présentée sous forme de périphlébites rétiniennes dans 3 cas, associées une fois à une périartérite, et sous forme de thrombose de la veine centrale de la rétine chez une patiente.

On note aussi 4 cas d'œdème papillaire (21%). Celui-ci est en rapport avec une HTIC dans 2 cas, secondaire à une occlusion de la veine centrale de la rétine dans un cas et d'origine inflammatoire dans l'autre cas. Deux cas d'atrophie optique ont été retrouvés.

Deux patients étaient au stade de cécité bilatérale au moment du diagnostic et deux autres avaient développé une cécité monoculaire en rapport avec une atrophie optique.

Observation 1:

MR.L.A, âgé de 26 ans sans antécédent notable, a consulté pour une baisse bilatérale de l'AV. Lors de la première consultation l'AV de l'œil droit et gauche était à 1/10 non améliorée par une correction optique. L'examen biomicroscopique n'a révélé aucune anomalie du segment antérieur. L'examen du fond d'œil mettait en évidence un trou maculaire complet droit et quelques remaniements à gauche, une hyalite, et un œdème papillaire.

L'interrogatoire et l'examen clinique révélaient l'existence de plusieurs signes extra-ophtalmologiques : des aphtes buccaux, des antécédents d'aphtes génitaux, une PSF des cuisses, des lésions acnéiformes. Devant cette association de signes, le diagnostic de MB était

retenu. Un traitement par colchicine, 3 bolus de methylprednisone relayé par 1mg/kg/jour de prednisone, et bolus de cyclophosphamide étaient mis en œuvre.

L'évolution est marquée par la persistance du trou maculaire à l'œil droit et l'apparition d'un pseudo-trou à l'œil gauche.

3-Manifestations articulaires:

L'atteinte articulaire est rapportée chez 14 patients (36 %), soit environ chez un malade sur 3 dont 6 femmes et 8 hommes soit respectivement 43% et 32%. Il n'y a pas de différence significative entre les deux sexes.

Cette atteinte était inaugurale dans un cas (7 %), chez une patiente ayant présenté des polyarthralgies d'allure inflammatoire longtemps isolées, précédant de 17 ans l'apparition de l'aphtose buccale et de l'atteinte oculaire. Elle a été concomitante aux poussées d'aphtose buccale et/ou génitale dans 4 cas (29%) et ultérieure aux autres manifestations dans 9 cas (64%).

Ces manifestations articulaires se repartissent comme suit (Tableau XIII) :

Tableau XIII : Répartition des patients selon le type d'atteinte articulaire.
Pourcentages rapportés à l'ensemble des patients de la série (n=39)
et au nombre de malades ayant une atteinte articulaire (n=14).

Type d'atteinte	Nombre de cas	Pourcentage (n=39)	Pourcentage (n=14)
Arthralgies	9	23	64
Monoarthrite	4	10	28
Polyarthrite	2	5	14
Oligoarthrite	1	2.5	7
Rachialgies	2	5	14
Enthésopathie	1	2.5	7

Les arthralgies de type inflammatoire isolées ou associées à des arthrites représentent la manifestation articulaire la plus fréquente dans notre série, notées chez 9 patients (23% du total et de 64 % des atteintes articulaires).

Une monoarthrite est constatée chez 4 patients, une polyarthrite dans 2 cas et une oligoarthrite chez un patient.

Ce sont les grosses articulations qui sont les plus touchées : genou en premier (13 fois), cheville (8 fois), poignet (7 fois), coude (6 fois) et épaule (2 fois). L'atteinte des petites articulations des mains (MCP et IPP) est retrouvée chez 2 patients (Figure 4).

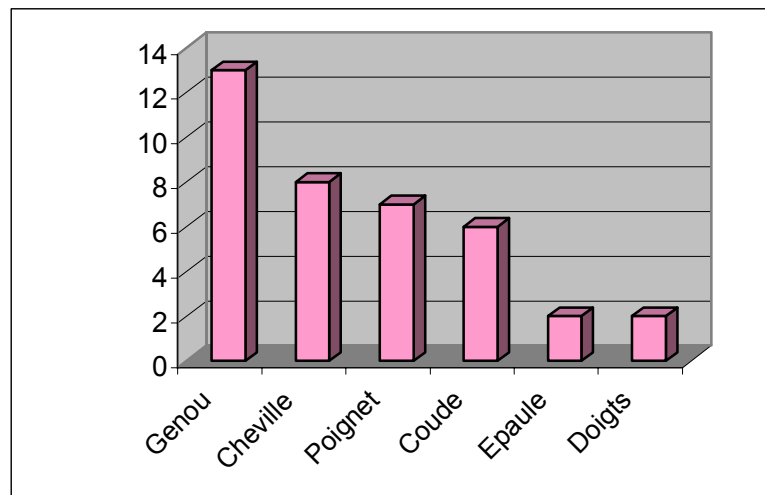


Figure 4 : Siége de l'atteinte articulaire périphérique.

Une atteinte axiale est notée chez 2 patients, à type de rachialgie de caractère inflammatoire et siégeant au niveau lombaire dans un cas et cervicale dans l'autre. Aucun cas de SI isolée ni de SPA n'a été retrouvé chez nos malades.

Une atteinte articulaire sous forme d'enthésopathie (talalgie bilatérale et inflammatoire) a été retrouvée dans un cas. Les résultats du bilan radiologique n'ont pas été mentionnés dans le dossier.

Le liquide synovial étudié 1 fois devant une monoarthrite du genou a objectivé une cellularité à 1200/ mm³ avec une prédominance de polynucléaires neutrophiles 70%.

4-Manifestations cardio-vasculaires :

4 -1. Vasculaires :

L'atteinte vasculaire est présente chez 11 patients (28 %), elle est veineuse dans 82 % des cas, et artérielle dans 18 % des cas.

L'atteinte des vaisseaux rétiniens étant exclue (voir manifestations oculaires).

La participation vasculaire était révélatrice de la maladie chez 5 patients (13% de l'ensemble des malades et 45% des patients ayant une atteinte vasculaire).

Les atteintes vasculaires se répartissent comme suit (Tableau XIV) :

Tableau XIV: Répartition des patients selon le type d'atteinte vasculaire.
Pourcentage rapporté à l'ensemble des patients (n=39) et au nombre de malades ayant une atteinte vasculaire (n=11)

Type d'atteinte	Nombre de cas	Pourcentage (n=39)	Pourcentage (n=11)
Thrombose veineuse profonde	9	23	81
Thrombose veineuse superficielle	5	13	45
Anévrisme artériel	2	5	18

La thrombose veineuse profonde est le type d'atteinte vasculaire le plus fréquent, elle concerne 9 patients (81% de l'ensemble des manifestations vasculaires). La thrombose veineuse cérébrale étant exclue (voir manifestations neurologiques).

Un aspect clinique compatible avec une phlébite superficielle a été signalé chez 5 patients (13%), révélée cliniquement par des élevures fermes à la palpation, siégeant aux membres inférieurs, inflammatoires, et associée dans tous les cas à une thrombose profonde.

Plusieurs localisations de la thrombose ont été observées (Tableau XV) :

Tableau XV: Répartition des patients selon le siège des thromboses veineuses (n=11).

Siège de la thrombose	Nombre de cas	Pourcentage (n=11)
Veines fémorales	7	63
Veines poplitées	7	63
Veines iliaques	5	45
Veines surales	4	36
Veine cave supérieure	2	18
Veine cave inférieure	1	9
Tronc veineux innominé	1	9
Veine sous-clavière	1	9
Veine jugulaire interne	1	9

La thrombose profonde des membres inférieurs est la localisation la plus fréquente, dans tous les cas confirmée par un échodoppler veineux, elle est notée chez 8 patients, bilatérale 5 fois : de façon synchrone 3 fois, 2 fois décalée dans le temps donnant lieu à la classique phlébite à bascule. Une thrombose cave inférieure s'y est rajoutée dans un cas.

La thrombose cave supérieure, documentée par une angio-TDM thoracique, a été diagnostiquée chez 2 patients (15 % des atteintes vasculaires), associée à une thrombose du tronc innominé et de la veine sous-clavière dans un cas, et à une thrombose de la veine jugulaire interne dans l'autre. Dans les deux cas, elle s'est manifestée cliniquement par un syndrome cave supérieur associant œdème en pèlerine, cyanose de la face et circulation veineuse thoracique. Le syndrome cave supérieur a été révélateur du diagnostic chez une patiente ayant présenté 13 ans auparavant une aptose bipolaire.

L'atteinte artérielle concerne 2 patients, les deux sont de sexe masculin. Il s'agissait dans les deux cas d'un anévrisme artériel. Chez un patient, il s'agit d'un anévrisme de l'aorte abdominale sous-rénale révélateur de la MB et dans l'autre cas il s'agissait d'un anévrisme de l'artère sous clavière survenu après 38 ans d'évolution de l'aphtose bucco-génitale, traité chirurgicalement (pontage). Les deux patients ont bénéficié en plus de la cure chirurgicale, d'un traitement médical associant une corticothérapie, des bolus de cyclophosphamide et colchicine. L'évolution était satisfaisante dans les deux cas.

Aucun cas de thrombose artérielle n'a été retrouvé chez nos patients.

4-2. Cardiaques :

L'atteinte cardiaque a été notée chez 2 patients (5 %) de sexe masculin. Il s'agissait d'une péricardite dans les deux cas.

- Chez un patient, la péricardite était de moyenne abondance, symptomatique, confirmée par une échocardiographie, associée à une pleurésie bilatérale et à une thrombose cave supérieure. Son évolution était marquée par des récives fréquentes.
- Chez l'autre patient, la péricardite s'est compliquée d'une tamponnade qui a emporté le malade.

5-Les manifestations neurologiques et psychiatriques :

5-1. Fréquence :

Dans notre série, 6 patients ont présenté une atteinte neurologique (15%). Il s'agit de 5 femmes et d'un homme.

Nous avons exclu les patients ayant des céphalées isolées avec LCR et imagerie cérébrale normaux.

5-2. Délai de survenue :

L'atteinte neurologique a été inaugurale dans 1 cas (2,5%), précédant de 4 ans les autres symptômes de MB chez une patiente. Elle est ultérieure aux autres signes dans les autres cas.

5-3.Type d'atteinte neurologique :

Le tableau XVI regroupe les différentes manifestations neurologiques observées.

**Tableau XVI : Répartition des patients
selon le type d'atteinte neurologique (n=6)**

Type d'atteinte	Nombre de cas	Pourcentage (n=6)
Céphalées	6	100
HTIC	4	66
Epilepsie	2	33
TVC	2	33
Méningo-encéphalomyélite	1	17
Encéphalite	1	17
syndrome pyramidal	1	17
Troubles sphinctériens	1	17
NORB	1	17
Trouble psychiatrique	1	27

L'atteinte parenchymateuse a été notée chez 2 patients :

Il s'agit dans un cas d'une méningo-encéphalomyélite d'installation rapidement progressive, révélée par des signes déficitaires divers: un syndrome pyramidal, avec paraplégie flasque, un syndrome d'HTIC (céphalées, vomissements en jet et œdème papillaire), des troubles sensitifs subjectifs au niveau des membres inférieurs (paresthésies), des troubles sphinctériens, une raideur méningée, une atteinte basilaire (VI), associée à des signes d'atteinte sus-médullaire. L'étude du LCR a montré une hypercytose (70 éléments/mm³) avec une

prédominance lymphocytaire 95%, Une hyperprotéinorrhachie (0,42 g/l). L'imagerie par résonance magnétique cérébrale (IRM) a montré un aspect de démyélinisation sus-tentorielle et du cône médullaire (hypersignaux T2 en sus tentoriel surtout en capsulo-thalamique et mesencéphalique avec un hypersignal T2 au cône médullaire).

Dans l'autre cas, il s'agissait d'une encéphalite, révélée par des crises épileptiques inaugurales et une HTIC avec une hydrocéphalie ayant nécessité une dérivation. L'IRM cérébrale a montré un aspect de démyélinisation avec des signes de dégénérescence hémisphérique.

Une atteinte non parenchymateuse a été diagnostiquée chez 2 patients représentée par une HTIC, en rapport avec une TVC dans les 2 cas, confirmée par l'angio-IRM cérébrale intéressant le sinus longitudinal supérieur dans un cas et le sinus latéral gauche dans l'autre.

D'autres formes cliniques ont été observées :

- Une radiculite associée à la méningo-encéphalomyélite, révélée par des paresthésies intéressant les deux membres inférieurs avec une impotence fonctionnelle. L'électromyogramme a montré des signes d'atteinte neurogène de type radiculaire aux membres inférieurs.
- Une NORB rapportée chez une patiente, illustrée dans (l'observation 2).
- Des troubles psychiatriques isolés ont été rapportés chez 1 patient ayant présenté un syndrome dépressif avec psychose hallucinatoire.

Les signes cliniques étaient dominés par les céphalées présentes chez tous les patients, associées à des signes d'HTIC chez 4 patients. Des crises épileptiques ont été notées chez 2 patients, compliquant une thrombophlébite cérébrale dans un cas et en rapport avec une encéphalite dans l'autre cas.

Observation 2 :

Mme.H.Z, âgée de 61 ans, ayant comme antécédent un fils décédé à l'âge de 23 ans (MB déclarée par une TVC), est suivie depuis 1976 pour MB à déterminisme cutanéomuqueux (aphtose bipolaire, EN) et articulaire (monoarthrite du genou).

Elle a été hospitalisée au service en octobre 2004 pour entero-Behçet révélé par des douleurs abdominales et rectorragies avec à la colonoscopie des ulcérations aphtoïdes de la muqueuse colique et au niveau du rectum, dont la biopsie avait révélé une muqueuse rectocolique oedémato-congestive avec un infiltrat inflammatoire lymphocytaire et polynucléaire. Traitée par une corticothérapie 0,5mg/kg/jr d'équivalent prednisone et 2g/jr de SLZ avec bonne évolution clinique. En 2005, la patiente a présenté une baisse de l'AV, douleurs à la mobilisation du globe oculaire gauche, et céphalées.

L'examen ophtalmologique a montré une AV gauche à 3/10, l'examen du fond d'œil était normal. L'examen du champ visuel montrait un scotome central à l'œil gauche. Les potentiels évoqués visuels étaient en faveur d'une NORB. L'IRM du nerf optique était normale.

La patiente avait reçu un bolus de methylprednisolone relayé par 0,5mg/kg/jr d'équivalent prednisone, n'empêchant pas une bilatéralisation de la NORB qui sera traitée par 6 bolus de cyclophosphamide, 1 mg/kg/jr d'équivalent prednisone, et colchicine 1mg/jr.

L'évolution ultérieure était marquée par une bonne récupération de la fonction visuelle.

6-Manifestations pleuro-pulmonaires :

Une pleurésie a été constatée chez un seul patient, elle était bilatérale, associée à un syndrome cave supérieur et à une péricardite. L'étude du liquide pleural montrait un liquide jaune citrin épais, protides à 20 g/l, globules blancs à 90/mm³, la recherche bactériologique ainsi que celle du bacille de Koch y était négative.

L'hémoptysie n'a pas été rapportée dans notre série.

7–Manifestations digestives :

Les manifestations gastro–intestinales ont été notées chez 3 patients (8 %).

- Il s’agissait dans un cas d’une gastrite atrophique révélée par des épigastralgies.
- Chez une patiente (observation 2), une recto–colonoscopie faite devant une rectorragie avec douleurs abdominales, a objectivé des ulcérations aphtoïdes sur la muqueuse colique avec une aphtose rectale associée. L’étude histologique avait montré une muqueuse rectocolique oedémato–congestive avec un infiltrat inflammatoire lymphocytaire et polynucléaire. Cette patiente a été mise sous corticothérapie à faible dose (0,5mg/kg/jr) et salazopyrine 2g/jr, avec une bonne évolution.
- Chez un autre patient, il s’agissait d’une gastrite et d’une colite à éosinophiles découvertes respectivement par une fibroscopie digestive haute et d’une colonoscopie faites devant un syndrome anémique. L’évolution était bonne sous traitement martial et une corticothérapie à faible dose (0,5mg/kg/jr).

8– La fièvre :

La fièvre a été notée chez 9 patients (23%). Elle était prolongée (au long cours), inaugurale de la maladie chez une patiente (observation 3).

Dans les autres cas, la fièvre était survenue de façon simultanée aux autres signes de la maladie :

- Chez une patiente, la fièvre s’est associée à une monarthrite du genou, un EN, une NORB et une aphtose intestinale.
 - Chez deux patients, la fièvre s’est associée à une thrombose veineuse des membres inférieurs, et à un EN dans un cas et à une méningo–encéphalomyélite dans l’autre.
 - un seul patient a présenté un syndrome cave supérieur fébrile.
 - chez un patient, la fièvre s’est associée à une pleuro–péricardite récidivante.
-

- Chez un autre patient, une atteinte oculaire sévère à type d'uvéite postérieure active, d'oligoarthrite, et de signes cutanéomuqueux, étaient présents.
- Chez deux patientes (sœurs), la fièvre était concomitante aux poussées d'aphtose bipolaire.

Observation 3 :

Mme.L.FZ. âgée de 23 ans, a été hospitalisée pour une fièvre prolongée évoluant depuis un mois. A son admission, on ne retrouvait pas la notion d'aphtose buccale ni génitale. Le bilan infectieux était négatif. On notait un syndrome inflammatoire biologique (VS=52mm, CRP=24mg/l). L'évolution a été marquée par la survenue simultanée de poussées d'aphtose bucco-génitale, d'un syndrome d'HTIC associé à des crises d'épilepsie. L'angio-IRM a objectivé une thrombophlébite cérébrale du sinus latéral gauche. Devant l'aphtose bipolaire, la TVC et l'absence d'autres explications, le diagnostic de la MB était retenu. Un traitement à base de colchicine 1mg/jr, corticothérapie (l'équivalent de 1mg/kg/jr de prednisone), immunosuppresseurs (AZP) associée à un traitement anticoagulant a été instauré. L'évolution était favorable au début avec une récurrence ultérieure de la TVC dans une autre localisation (la patiente avait arrêté son traitement anticoagulant).

9 - Manifestations rénales :

Aucun de nos malades n'a présenté de manifestations rénales.

10 - Manifestations glandulaires :

- Un syndrome sec subjectif avec xérostomie et xérophtalmie a été observé chez un patient. La biopsie labiale et le test de Shirmer n'ont pas été faits.
 - Un goitre multinodulaire a été signalé chez une patiente.
 - Une hydrocèle unilatérale a été notée chez un patient, associée à des signes cutanéomuqueux et à une thrombose veineuse des membres inférieurs.
-

11- Autres :

- Un phénomène de Raynaud a été constaté dans un cas.

IV- BIOLOGIE:

Les examens biologiques ont été réalisés chez tous les patients de notre série.

1- L'hémogramme:

- Une anémie a été trouvée dans 6 cas (15 %), hypochrome microcytaire dans 5 cas et normochrome normocytaire dans un cas. La baisse du taux d'hémoglobine était modérée entre 9 et 11 g/dl.
- Le taux de globules blancs était normal dans 28 cas (72 %). Une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles a été notée dans 11 cas (28 %) lors d'une poussée oculaire dans 7 cas, articulaire dans 2 cas et d'une thrombose veineuse dans 2 cas.
- Un cas de PTAI a été noté chez le patient qui a un antécédent de maladie de Hodgkin en rémission, ce patient a bien répondu à un traitement à base de corticostéroïdes.
- Une éosinophilie a été notée chez le patient qui a présenté une gastrite et une colite à éosinophiles.

2- La vitesse de sédimentation (VS):

La VS était accélérée dans 21 cas (54 %) (Tableau XVII). Lors d'une poussée de thrombose veineuse (9 cas), d'uvéite (5 cas), d'EN (3 cas), d'arthrite (2 cas), et de TVC (2cas). La VS était nettement plus élevée lors des thromboses veineuses que lors d'autres atteintes.

Tableau XVII: Répartition des cas en fonction du taux de la VS :

Taux de la VS (en mm)	Nombre de cas	Pourcentage %
20 à 40	8	38
40 à 60	2	9
60 à 80	5	24
80 à 100	2	9
au-delà de 100	4	19
Total	21	100

3-Autres :

- Le dosage de la CRP réalisé chez 20 patients était élevé dans 8 cas (24 à 111 mg/l).
- Le dosage du Fg réalisée chez 6 patients était normal.
- L'électrophorèse des protéines sériques réalisée chez 3 patients a montré un profil inflammatoire.
- La fonction rénale était normale chez tous les patients de notre série.

V. TRAITEMENT :

Le choix thérapeutique dépendait du type de l'atteinte et de sa sévérité (Tableau XVIII):

- ⇒ La colchicine a été prescrite chez tous nos patients (100 %) à la dose de 1mg/jr au long cours avec une double dose au moment des poussées d'aphtose.
 - ⇒ Une corticothérapie a été préconisée chez 28 patients (72 %) devant des signes oculaires, vasculaires ou neurologiques : par voie orale seule (prednisone:0,5-
-

1 mg/kg/jr) chez 16 patients, associée aux bolus intraveineux de methylprednisolone à la dose de 1g/jr 3 jours de suite chez 12 patients.

- ⇒ Un traitement immunosuppresseur a été indiqué chez 19 patients (49%) dans les formes graves (atteinte ophtalmique sévère, neurologique ou vasculaire), la molécule la plus sollicitée était le cyclophosphamide 17 fois (43.5 %) en bolus intraveineux mensuels à la dose de 0,5 à 0,8 mg/m²/mois, le MTX (3 fois) à la dose de 7,5 à 15 mg/semaine, et l'AZP (2 fois) à la dose de 2mg/kg/jr.
 - ⇒ Un traitement anticoagulant à base d'héparine à bas poids moléculaire ou standard relayé par les antivitamines K a été préconisé chez 11 patients. L'aspirine au long cours a été prescrite chez 14 patients.
 - ⇒ Les AINS étaient prescrits 4 fois (10 %) pour couvrir les manifestations articulaires de la maladie.
 - ⇒ Une seule patiente présentant une HTIC a bénéficié d'une valve de dérivation du LCR.
 - ⇒ D'autres thérapeutiques ont été associées : traitement adjuvant de la corticothérapie au long cours, traitement locaux des lésions cutanéomuqueuses et oculaires, antibiotiques, diurétiques...en fonction des situations. La pentoxifylline a été prescrite chez 2 de nos patients ayant une aphtose buccale résistante à la colchicine.
-

Tableau XVIII : Tableau récapitulatif des traitements utilisés chez nos patients

Traitement	Nombre de cas	Pourcentage %
Colchicine	39	100
Corticothérapie:	28	72
*voie orale seule	16	57
*associée aux bolus de methylprednisolone	12	43
Immunosuppresseurs:	19	49
*cyclophosphamide	17	43.5
*MTX	3	8
*AZP	2	5
Anticoagulants	11	28
Aspirine	14	36
AINS	4	10
Pentoxifylline	2	5

VI. EVOLUTION :

1- Evolution générale :

Nos patients ont été suivis pendant un délai moyen de 16 mois, avec des extrêmes de 1 à 3 ans. L'évolution a pu être appréciée chez 30 patients. Neuf malades ont été perdus de vue.

Deux patients (7 %) sont décédés. Les causes du décès étaient une péricardite compliquée de tamponnade dans un cas, et un syndrome cave supérieur dans l'autre cas.

Le profil évolutif a été déterminé pour les autres patients (Figure 5) :

- Une rémission a été obtenue dans 17 cas (56%), dont 11 traités par une corticothérapie associée à un traitement immunosuppresseur.
-

- 9 patients (30 %) avaient présenté une rechute pendant la dégression ou après l'arrêt de corticoïdes.
- L'évolution a été jugée stationnaire chez 2 patients (7%).

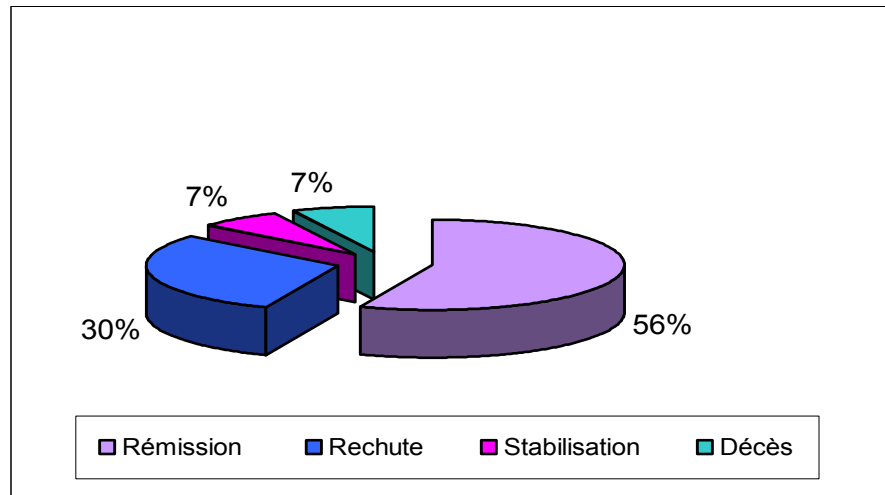


Figure 5 : Profil évolutif de la MB dans notre série

2- Evolution en fonction du type d'atteinte :

2-1. Atteinte cutané-muqueuse :

L'évolution de l'aphtose bipolaire était favorable sous colchicine chez 93% des patients avec une diminution de la sévérité et de la fréquence des poussées. Deux patients (7 %) ont eu besoin de la pentoxifylline pour une aphtose buccale réfractaire à la colchicine.

2-2. Atteinte oculaire:

Jugée par des contrôles ophtalmologiques :

- L'AV s'est améliorée chez 9 patients (53%) et s'est stabilisée chez 2 autres.
 - Trois patients avaient présenté une rechute oculaire pendant la dégression ou après l'arrêt des corticoïdes (10%).
-

- Une évolution cécitante a été notée chez 4 patients dont 2 étaient déjà au stade de cécité au moment du diagnostic.

2-3. Atteinte vasculaire :

Une récurrence de la thrombose veineuse a été notée chez 3 patients (33% des patients avec thromboses veineuses et 10% du total).

2-4. Atteinte neurologique :

- Une bonne évolution clinique avec régression des signes d'HTIC, récupération des déficits a été notée chez les 2 patients qui présentaient une atteinte parenchymateuse.
- Concernant l'atteinte non parenchymateuse, une patiente a présenté une récurrence de la TVC sur une autre localisation (sinus longitudinal supérieur) (3%).

DISCUSSION

I- COMPARAISON DES CRITERES DIAGNOSTIQUES :

En l'absence de marqueur biologique pathognomonique, le diagnostic de la MB reste toujours clinique reposant sur un faisceau de critères diagnostiques constamment réévalués. Behçet (1) a été le premier à définir la triade diagnostique : aphtose buccale, aphtose génitale et uvéite à hypopion.

Depuis, de multiples groupes de critères diagnostiques ont été proposés (Mason et Barnes, O'Duffy, Comité japonais, Hamza, Dilsen...), plus au moins exhaustifs, parfois peu axés sur l'aphtose buccale ou bipolaire qui est pourtant la manifestation la plus constante. Certains incluent des manifestations intestinales entraînant une confusion entre entero-behçet et entérocolopathie avec manifestations extra-intestinales, d'autres considèrent les arthrites comme critère majeur, rendant difficile le diagnostic de MB par rapport à certaines maladies systémiques où les arthrites sont fréquentes (11).

1- Critères de Mason et Barnes :

Mason et Barnes (3) ont étudié une population de patients d'origine celte. Pour retenir le diagnostic de la MB, ces auteurs ont suggéré 3 critères majeurs : ulcérations buccales, ulcérations génitales, lésions oculaires et lésions cutanées ou deux critères majeurs associés à deux critères mineurs : lésions gastro-intestinales, atteinte cardio-vasculaire, arthrite, lésions du système nerveux central et un antécédent familial de MB.

Dans notre série, 36 patients (92 %) répondent à ces critères, ce qui rejoint les chiffres de la littérature (Tableau I), sauf dans la série de Lakhdar (12) où ces critères valident uniquement 50% des cas, vu que cette étude n'a pas tenu compte de la PSF comme lésion cutanée spécifique de la maladie (critère majeur selon Mason et Barnes).

Trois patients ne remplissent pas ces critères. En effet, chez 2 patients, on retrouve 2 critères majeurs et un seul critère mineur (aphtose bucco-génitale et atteinte vasculaire) et chez l'autre patient, on retrouve un seul critère majeur et 2 critères mineurs (aphtose buccale, Test pathergique positif, Thrombose veineuse du membre inférieur, Méningo-encéphalomyélite).

2-Critères du comité de recherche japonais sur la MB :

Le comité japonais de recherche sur la MB (5), dans ses critères révisés en 1987 exige pour retenir le diagnostic de la MB, 4 critères majeurs parmi : aphtose buccale, lésions cutanées, lésions oculaires, ulcérations génitales et 5 critères mineurs (arthrite sans déformation, ulcérations iléo-caecale, épididymite, atteinte vasculaire et une atteinte du système nerveux central).

On parle de MB de type incomplet quand 3 critères majeurs ou 2 critères majeurs et 2 critères mineurs, ou uvéite et un critère majeur (ou 2 critères mineurs) sont présents. On parle de MB de type complet quand les quatre critères majeurs sont réunis. Cette forme a été diagnostiquée dans 39% des cas de notre série et moins de 20% des cas de la série de Lakhdar (12) et dans celle de Mangelsdorf (13). En effet, ces 2 études avaient un recrutement purement dermatologique. Ceci est dû au fait que 75% des critères majeurs du groupe japonais sont cutanéomuqueux et n'incluent que les manifestations ophtalmologiques parmi les atteintes systémiques. Dans une étude coréenne, les sensibilités et les spécificités respectives de ces critères étaient de : 85.7 % 95.7 % (14). Si l'on considère les formes incomplètes de la MB, la sensibilité de ces critères augmente à 92% dans notre série. Ce chiffre rejoint la majorité des grandes séries (Tableau I).

3-Critères de O'Duffy :

O'Duffy (6) a proposé 6 critères majeurs : aphtose buccale, aphtose génitale, uvéite, vascularite cutanée, arthrite et méningoencéphalite. Le diagnostic peut être affirmé s'il y a une aphtose buccale et/ou génitale associée à deux des autres critères majeurs.

Ces critères comportent les manifestations articulaires et neurologiques comme critères majeurs et n'admettent que l'EN avec l'aphtose buccale et/ou génitale comme signes cutanés (6). Ceci explique qu'ils valident uniquement 38% des cas de notre série et 68% des cas de la

série de Lakhdar (12). Dans d'autres séries à recrutement plus important, la sensibilité de ces critères est augmentée (85% en Turquie et 93% au Japon) (Tableau I).

4-Critères de Hamza :

Hamza (7) a étudié la population maghrébine et particulièrement tunisienne et a proposé quatre critères majeurs (aphtose buccale, aphtose génitale, uvéite ou vascularite rétinienne et HSC) et trois critères mineurs (phlébite, arthrite et PSF). Le diagnostic peut être assuré si les éléments de la triade de Behçet sont réunis ou si l'aphtose buccale s'associe soit à l'aphtose génitale et à une HSC, soit à une uvéite et une HSC, soit à un critère mineur avec HSC.

Dans notre série 53% des malades répondaient aux critères de Hamza et 64% dans la série de Lakhdar (12) (Tableau I). Ces critères sont assez rigides dans la mesure où ils se basent sur le phénomène pathergique qui est inconstant (60%) et surtout qui peut se négativer avec l'évolution spontanément ou sous traitement (11), d'autant plus que ce phénomène n'a pas été systématiquement recherché chez nos patients.

5- Critères de l'ISG :

Devant cette profusion de critères proposés et dans un souci de standardiser les critères diagnostiques de la MB, le groupe d'étude international sur la MB a établi des critères internationaux (8), admis par tous, où l'aphtose buccale récurrente est obligatoire et l'expression cutanéomuqueuse est prédominante. Cependant, plusieurs critiques ont été soulevées par cette classification puisque 3% des cas de MB n'ont pas d'aphtose buccale alors que ce critère est obligatoire pour l'ISG (15). De plus ces critères ne sont applicables qu'en l'absence d'autre explication clinique plausible tel qu'un syndrome de Reiter, une entérocolopathie chronique, une collagénose ou un syndrome de Sweet (11). D'autre part, ces critères ne tiennent pas compte des autres signes cliniques importants, qui sont entre autres les arthrites, les thromboses veineuses, l'atteinte des gros troncs artériels, l'épididymite et les

antécédents familiaux. Ces signes pourraient intervenir dans le diagnostic des patients pris individuellement.

Le choix du critère d'aphte buccal comme condition sine qua non du diagnostic fait abstraction des véritables MB vues précocement, à début non cutaneomuqueux (13.5–27%) (16). Dans ce contexte, ces critères ont surtout une valeur rétrospective (17). Malgré leur caractère imparfait, ils ont une bonne sensibilité et spécificité, respectivement 86% et 97% (18, 19). En effet, 90 % de nos malades répondaient à ces critères comme dans les autres séries (Tableau I). Les 4 patients ne répondant pas aux critères internationaux ont été discutés individuellement et avaient suffisamment de recul pour l'exclusion d'autres pathologies.

6- Critères de Davachi :

Davachi et al ont proposé des modifications des critères internationaux pour améliorer leur sensibilité sans trop altérer leur spécificité. En 1993, ils ont proposé un arbre de classification où 2 critères sont suffisants pour porter le diagnostic, en l'absence parfois d'aphtose buccale (9).

Récemment, Davachi et al, ont proposé une extrapolation arithmétique à leur arbre de classification diagnostique en attribuant à chaque atteinte un certain nombre de points : atteinte oculaire : cinq points, aphtose buccale : quatre points, aphtose génitale : trois points, phénomène pathergique : deux points, atteinte cutanée : un point. Le diagnostic de la MB est retenu pour tout patient totalisant sept points ou plus, avec une sensibilité de 97.2 % et une spécificité de 96.7 % (10), rejoignant là notre expérience : 97% de nos patients répondaient à ces critères. Ce qui illustre bien le gain en sensibilité des critères de Davachi.

Tableau I: Sensibilité des différents critères diagnostiques de la MB selon les séries

Critères	Tunisie (15) n=50	Turquie (15) n=285	Iran (15) n=366	Japon (15) n=141	USA (13) n=25	CHU Casablanca (12) n=70	CHU Rabat (20) n=162	Notre série n=39
Mason et Barnes	90	91	74	92	84	50	85	92
Comité japonais	88	88	93	92	48	90	-	92
O'Duffy	78	85	80	93	68	68	-	38
Hamza	-	-	-	-		64	-	53
ISG	88	92	86	91	88	93	97	90

En conclusion, la comparaison de la sensibilité des différents critères proposés a montré que la quasi-totalité de nos patients répondent aux critères de Davachi. Ces critères procurent une meilleure sensibilité et une bonne spécificité. D'autres critères procurent aussi une bonne sensibilité mais au détriment d'une moins bonne spécificité.

Notre étude souligne encore une fois l'insuffisance des critères internationaux qui sont essentiellement dermatologiques et ne prennent pas en compte les manifestations articulaires, vasculaires et neurologiques de la maladie, à coté de leur caractère restrictif puisqu'ils éliminent tous les malades n'ayant pas d'aphtose buccale. En revanche, ces critères ont une sensibilité similaire quelle que soit l'origine ethnique des patients permettant leur utilisation à des fins de classification et d'homogénéisation des séries et non pas pour le diagnostic de cas individuels (15). On estime que d'autres manifestations cliniques (telle que l'atteinte vasculaire) peuvent être retenues pour le diagnostic à titre individuel.

II-DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES :

1-Répartition géographique :

La MB est une affection ubiquitaire, observée avec prédilection dans les pays des deux rives de la Méditerranée, en Turquie, au Moyen et en Extrême Orient et au Japon (21,22). Sa répartition retrace l'itinéraire de la « route de la soie », qui s'étend depuis le bassin Méditerranéen jusqu'en Extrême-Orient, avec des pôles de fréquence aux extrémités, à l'ouest (Tunisie, Turquie, Grèce, Égypte, Liban, Iran, Irak) et à l'est (Corée, Chine, nord du Japon) de cet axe (21,22). Ce qui a valu à la maladie le nom de « la maladie de la route de la soie » par Ohno (2).

Au Maroc : Les différentes séries étudiées tendent à montrer l'origine côtière des malades: retrouvée dans 60 à 64 % des cas (23), dans la série de Filali-Ansary (20) la répartition géographique ne semble pas revêtir de caractère particulier, elle est plus fréquente dans les régions où la densité de la population est importante.

Dans notre série, nous avons constaté une prédominance du milieu urbain ; En effet 61.5% de nos patients étaient des citadins contre 38.5% seulement issus du monde rural. En fait, la méconnaissance de la MB, la sous médicalisation des populations rurales, le manque de recueil d'informations systématiques à l'échelle nationale sont autant d'éléments qui entravent la constitution de données épidémiologiques fiables quand à la fréquence de la MB dans les différentes régions du Maroc.

Plus intéressant encore, certains auteurs ont constaté des variances de l'expression clinique de la maladie en fonction de l'origine ethnique des patients (11). Ainsi le test pathergique et l'antigène HLA-B51 sont positifs chez 70 % des patients dans l'est du bassin méditerranéen et au Japon, mais pas chez les patients vivant en Angleterre ou aux États-Unis. L'atteinte gastro-intestinale est fréquente au Japon, mais rare en Turquie (17, 24), où la MB est caractérisée par une plus grande fréquence des formes masculines, des formes familiales, des

lésions cutanées type PSF et d'atteinte oculaire, alors que l'épididymite est plus fréquente dans la population allemande. La survenue de l'affection paraît exceptionnelle chez les sujets de race noire. Il faut également souligner que la MB est fréquente dans des régions où les affections auto-immunes sont elles-mêmes fréquentes (17).

2-Incidence et prévalence:

La prévalence de la MB est difficile à préciser, elle varie incontestablement selon les différentes régions du globe (Tableau II). Ainsi, la prévalence de la maladie est plus élevée en Turquie où jusqu'à 380 cas pour 100.000 habitants sont recensés (24, 25). L'environnement modifie les risques : la prévalence de la maladie parmi les Turcs vivant en Allemagne, bien que supérieure à celle observée chez les Allemands de souche, est nettement inférieure à celle observée en Turquie (24).

Au Japon, la MB semble toujours en augmentation où 18 000 cas sont recensés avec une prévalence de 30,5/100 000 (26), ce qui en a fait un problème de santé publique, du fait de la cécité qu'elle entraîne (11, 17). Son incidence par contre semble y décroître : 0.89 nouveaux cas pour 100000 en 1984, et 0.75 pour 100000 en 1992 (24). On note également dans ce pays un gradient d'incidence de l'affection, avec une fréquence maximale au nord. Près de 10 % de la population japonaise présentent l'antigène HLA-B51, et 0.1 % de ces sujets développent une MB (17). Les Hawaïens et les Brésiliens d'origine japonaise sont épargnés par l'affection (11, 17), ce qui montre que le facteur racial est au second plan par rapport au facteur environnemental (11). De plus, les modifications environnementales influencent les manifestations de la maladie. En trente ans, d'importantes variations de la fréquence et de la sévérité des tableaux cliniques ont été observées au Japon : diminution de la fréquence des atteintes oculaires, augmentation relative des formes bénignes (27).

En Arabie saoudite, 20 cas pour 100 000 habitants sont rapportés (17, 25).

En Iran par contre, l'incidence diminuerait avec une plus grande fréquence des formes bénignes, peut être du fait d'un diagnostic plus précoce (26), avec une prévalence de 16.7 cas pour 100 000 habitants (25).

En chine 14 cas pour 100000 habitants sont rapportés (24, 25).

En Tunisie, la prévalence est de l'ordre de 10 pour 100000 habitants (11). Il s'agit sans conteste de la vascularite la plus fréquente dans ce pays (28).

En revanche une prévalence inférieure est observée en Europe du nord avec une prévalence de 2 cas/100 000 habitants en Allemagne; 0,6/100000 habitants en Grande Bretagne (24). En Allemagne le diagnostic est retardé de 25 mois chez les Allemands autochtones par rapport à la population turque immigrée chez qui la gravité serait plus grande (26). En Italie, dans la région Nord (Reggio-Emilia) l'incidence de la MB était de 0.24 pour 100.000 habitants sur une période de 17 ans et sa prévalence de 3.8 pour 100.000 en 2005 (29). Aux USA la prévalence varie de 0.12 à 0.33 pour 100,000 (30).

L'augmentation de la prévalence dans certaines régions est probablement liée à une meilleure détection de la maladie, ou aux migrations.

Tableau II: Prévalence de la MB dans différentes régions du monde (24)

Pays	Année d'étude	Prévalence pour 100000 habitants
Asie		
Turquie		
Anatolie	1987	370
Ankara	1998	115
Arabie-Saoudite	1997	20
Iran	1996	16.67
Chine	1988	14
Japon	1991	13.5
Hokkaido (Nord)	1991	30.50
Kyushu	1991	0.99
Afrique		
Egypte	1997	7.6
Tunisie	1994	10
Europe		
Espagne	1998	7.5
Italie	1988	2.5
Reggio-Emilie (29)	2005	3.8
Allemagne	1994	2.26
Portugal	1993	1.53
Suède	1993	1.73
Grande Bretagne		
Yorkshire	1977	0.64
Amérique		
USA	1997	0.12

Au Maroc nous n'avons pas de données épidémiologiques à l'échelle nationale, les seules études qui ont été réalisées concernent les CHU de Rabat et de Casablanca rapportant plus de 63 cas par an (Tableau III).

Tableau III : Fréquence de la MB selon quelques séries marocaines.

Série	Service	CHU	Année	Nombre de cas/an
Benouna-Biaz (23)	dermatologie	Ibn Sina	1977-1993	5
Benamour (31)	-	Ibn Rochd	1981-1989	39
Filali-Ansary (20)	médecine interne	Ibn Sina	1983-1996	12
Notre série	médecine interne	Mohammed VI	2004-2007	13

3-L'âge :

La MB est une affection de l'adulte jeune qui se manifeste généralement vers la troisième décennie de la vie (11, 22, 24). Avec un pic de fréquence entre 20 et 40 ans (11, 32), et des extrêmes allant des premiers mois de la vie jusqu'à l'âge de 72 ans. Elle reste exceptionnelle après l'âge de 60 ans (11, 24, 33).

Dans notre série, l'âge moyen de début de la maladie est de $26.5 \pm 10,8$ ans avec des extrêmes de 12 et 54 ans. L'âge moyen au moment du diagnostic est de $33.4 \pm 12,44$ ans, 69 % des patients sont âgés de 17 à 34 ans. Nos résultats sont comparables aux données de la littérature où l'âge moyen d'installation des premiers symptômes se situe entre 26 et 35 ans (24) (Tableau IV). En Israël, la MB semble survenir plus précocement avec une moyenne d'âge de début de 19.9 ans. Au Japon, la MB a tendance à survenir plus tardivement que chez les maghrébins.

**Tableau IV: Comparaison des caractères démographiques
de notre série aux données de la littérature (24)**

Série	Nombre de patients	Âge de début	Extrêmes d'âge	Âge de diagnostic	Sex-ratio M/F
Notre série	39	26.5	12-54	32,4	1.78
Filali-Ansary (20)	162	26.5	5-53	32,5	3.26
Benamour (34)	673	31.7	5-60	-	2.54
Hamza (35)	702	28.9	(±9,9)	-	3
Hamzaoui (28)	519	28.7	(± 9,3)	32,7	2.7
Arabie-Saoudite	119	22.9	13-51	29,3	3.4
Turquie	2147	25.6	-	-	1.03
Iran	3153	26.2	(±9,7)	-	1.13
Japon	3938	35.7	-	46,5	1.07
Corée	1155	28.8	7-71	-	0.63
Israël	59	19.9	2-54	-	0.79
France	126	28.5	2-64	-	1.57
Italie	155	25	5-53	-	2.44
Allemagne	96	24.5	0-72	-	1
USA	131	25.6	5-49	-	0.42
Brésil	197	30.2	9-61	-	0.91

Quatre formes sont possibles selon l'âge du début de la maladie:

- **Formes tardives** :

Les âges extrêmes d'installation de la maladie vont des premiers mois de la vie jusqu'à l'âge de 54 ans dans le pourtour du bassin méditerranéen, en Europe et dans les pays arabes (11,16, 20, 24). Ils peuvent arriver jusqu'à 72 ans selon les études menées dans les pays asiatiques (33, 36), tout en sachant que l'installation après 60 ans est excessivement rare. La rareté de l'installation tardive de la maladie rend difficile l'analyse des particularités d'une telle situation. Cette forme tardive de la maladie recouvre le plus souvent une erreur de diagnostic (33).

- **Formes juvéniles** :

Les formes juvéniles de la MB comprennent des patients chez lesquels les premiers symptômes de la maladie remontent à avant l'âge de 16 ans mais chez qui la maladie s'est complétée à l'âge adulte. Donc, ce sont les données de l'interrogatoire qui font poser à posteriori le diagnostic de MB juvénile (37). Selon Hamza cette notion correspond aux cas chez lesquels au moins deux critères majeurs sont apparus avant 16 ans (11). Il faut rappeler que souvent la MB de l'adulte est précédée d'une aphtose buccale à rechute qui évolue depuis l'enfance. La fréquence des formes juvéniles varie de 7 % au Maroc (38), à 44 % en Israël (24).

Dans notre série, nous rapportons 7 cas de MB dont le premier signe est apparu avant l'âge de 16 ans, mais une authentique MB juvénile, comme l'a décrit Hamza n'a été confirmé que chez 6 patients (15 %). Les caractéristiques cliniques des MB juvéniles sont encore mal connues; l'inclusion fréquente dans la littérature d'authentiques cas pédiatriques explique certaines discordances entre les séries (Tableau V).

Le pronostic de ces formes particulières reste à définir. Les patients décrits par Benamour (qui n'inclut pas de cas pédiatriques) ont une évolution oculaire particulièrement sévère (38). Selon Hamza, les formes juvéniles se voient dans 2% des cas (11). Le sex-ratio dans le Behçet juvénile est identique à celui de l'adulte. Ainsi dans les séries méditerranéennes dont la nôtre, il y a une prédominance masculine. Sur le plan clinique, l'aphtose buccale, l'aphtose

génitale, les lésions cutanées et le test pathergique ont la même fréquence que chez l'adulte. Alors que chez l'adulte la thrombose veineuse des membres inférieurs est le tableau clinique le plus fréquent, dans les formes à début juvénile, l'angio-Behçet est caractérisé par une atteinte multiple et particulièrement sévère par sa topographie viscérale, surtout neurologique, menaçant ainsi le pronostic vital (11, 39). L'angio-behçet est malin dans les formes à début juvénile et constitue la principale cause de décès (11).

Contrairement aux données de la littérature, dans notre série les patients ayant une MB juvénile avaient une bonne évolution. Ceci est probablement dû aux faibles recul et effectif.

Tableau V: Les signes cliniques de la MB juvénile ; revue de la littérature (37).

Auteur	Bahrabri S	Kim DK	Benamour S	Ben Ghorbel	Notre serie
Pays	Arabie Saoudite	Corée	Maroc (38)	Tunisie (40)	Maroc
Nombre de patients	12	40	22	15	6
M/F	1.4	0.67	1.44	1,5	2
Cas familiaux	-	22.5%	-	-	50
Aphtes buccaux	100%	100%	NP	86%	100%
Aphtes génitaux	91%	82.5%	90.9%	60%	100%
Signes cutanés	83%	72.5%	77%	60%	83%
Test pathergique	57%	17.5%	-	-	16.6%
Uvéite	50%	27%	72.7%	26,7%	33.3%
Signes neurologiques	50%	2.5%	-	6,7%	-
Signes digestifs	-	5%	NP	-	-
Arthrite	11.8%	27%	NP	-	33.3%
Thrombose	5.8%		13.63%	26,7%	33.3%
Fièvre	30%	NP	NP	-	33.3%

- **Formes pédiatriques :**

La MB est rarement décrite chez l'enfant, sa fréquence varie de 0,9 % à 7,6 % selon les séries (41). Ses aspects cliniques et évolutifs semblent différents de ceux de la forme de l'adulte (37). Le pronostic demeure sombre et conditionné par l'atteinte oculaire particulièrement sévère dans cette tranche d'âge (42,43).

- **Formes néonatales:**

Des formes néonatales transitoires ont été rapportées chez des nouveau-nés dont les mères ont une MB connue. Ce sont des formes cutané-muqueuses avec une aphtose bipolaire parfois gangreneuse et des lésions cutanées pustuleuses, bulleuses et ulcéro-nécrotiques, parfois, il y a même une HSC aux points de piqûres. Les lésions apparaissent les premiers jours de la vie et disparaissent définitivement entre la 3^e et la 8^e semaine. Ces formes peuvent poser le problème de diagnostic différentiel avec l'herpès néonatal. La régression rapide et l'absence de récurrence dans les 2 à 11 ans semblent en faveur d'une transmission transplacentaire de facteurs maternels type anticorps ou complexes immuns (11).

L'âge intervient dans l'expression clinique et la sévérité de la maladie. En effet, l'installation précoce, avant l'âge de 25 ans, semble être associée à une prévalence élevée d'atteinte oculaire, ainsi qu'à une maladie cliniquement plus active et par conséquent un pronostic réservé (11). Dans notre série, nous n'avons pas trouvé de différence significative de la sévérité de la maladie (atteinte oculaire, atteinte vasculaire et neurologique) entre les formes des sujets jeunes et les formes plus tardives. Ce qui rejoint la série de Ben Ghorbel (40).

4-Le sexe:

La prédominance masculine longtemps décrite tend vers l'égalité du sex-ratio dans les séries récentes. Néanmoins, dans les séries arabes dont la nôtre, le sexe masculin reste toujours prédominant (20, 24, 28, 31) (Tableau IV).

La prédominance masculine semble stable au fil des années au Maroc (20, 31) et en Tunisie (28). Contrairement au Japon et en Turquie, où le sex-ratio est entrain de baisser avec une tendance à l'égalisation au cours de ces 20 dernières années (24). Par contre, dans la plupart des séries anglo-saxonnes, on note une prédominance féminine (24), avec également une tendance à l'égalisation des deux sexes (Figure1).

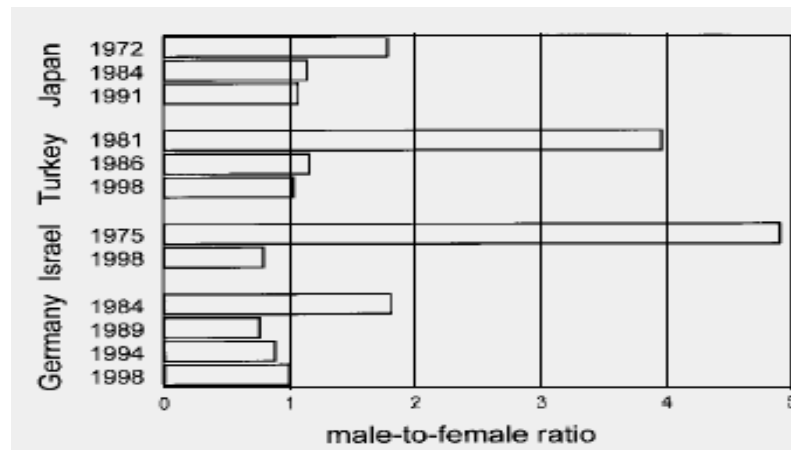


Figure 1: Variation du sex-ratio en fonction des années (24)

Le sexe semble moduler le mode d'expression et la sévérité de la MB. Ainsi, le sexe masculin est unanimement admis comme facteur de mauvais pronostic (24, 44, 45). En effet, plusieurs études confirment la grande sévérité des formes masculines significativement associées à l'atteinte oculaire (46), à la thrombose veineuse, et à une grande mortalité (11, 28, 47). Dans la série de Hamzaoui, les hommes avaient été significativement plus traités par les corticoïdes que les femmes, ce qui reflète indirectement une sévérité plus importante des formes masculines (28). Les formes masculines seraient plus graves en Corée, et en Turquie où la mortalité est multipliée par 10 chez l'homme jeune (26).

Dans notre série, l'atteinte oculaire est plus fréquente chez les hommes que chez les femmes. Les 2 cas de décès observés dans notre série étaient tous les deux de sexe masculin.

D'autres différences signalées dans la littérature : survenue précoce, fréquence plus importante de la PSF, de l'HSC et de l'atteinte neurologique chez l'homme, alors que l'EN, l'aphtose génitale et les atteintes articulaires sont l'apanage des formes féminines.

5-Les formes familiales :

Dans la majorité des cas, la MB survient de manière sporadique. Néanmoins, il existe des formes familiales, dont la fréquence varie entre 2 et 18% selon les populations (24, 32, 48), et dont l'existence conforte la théorie selon laquelle la maladie survient sur un terrain génétique particulier, d'autant plus que la MB s'associe de façon significative au gène HLA B51 (39, 48). Les formes familiales sont plus fréquentes chez les coréens (15.4 %) que les chinois et les japonais (2.2-2.6 %). Elles sont également plus fréquentes chez les patients d'origine arabe, israélienne ou turque (2-18.2 %) que les patients d'origine européenne (0,0-4.5 %) (Tableau VI).

Tableau VI : Fréquence des formes familiales de la MB (24)

Populations	Nombre de patients	Fréquence en (%)
Turquie	170	18.2
Israël	38	13.2
Corée	178	15.4
Inde	58	13.8
Arabie Saoudite	119	7.5
Liban	32	6.3
Iran	1242	5.5
Japon	223	2.2
Egypte	274	10.7
Maroc		
Benamour (34)	673	5.6
Filali-Ansary (20)	162	3.7
Tunisie		
Hamza (35)	702	2
Hamzaoui (28)	519	7.7
Espagne	22	9.1
Angleterre	33	3.6
Allemagne	96	3.2
Italie	177	1.3
Notre série	39	20

Au Maroc, la fréquence des formes familiales est faible, estimée à 5.6 % dans la série de Benamour portant sur 673 cas (34) et de 3.7 % dans celle de Filali-Ansary (20). Dans notre série, nous avons relevé 8 cas familiaux, soit 20.5 %. Cette fréquence importante est probablement due au faible effectif ou au fait qu'on a recruté plusieurs personnes appartenant à la même famille. Si paradoxalement les formes familiales restent peu fréquentes c'est probablement parce que les formes frustes ne sont pas prises en considération.

Ces cas familiaux observés, surtout chez des germains, semblent plus graves que les formes sporadiques, et plus fortement associés à l'antigène HLA B51 (39, 48, 49, 50). Ce point a été vérifié dans une étude de cohorte portant sur 203 patients algériens, où les formes familiales estimées à 7%, étaient particulièrement graves (prépondérance des formes vasculaires, 3 décès) et liées au typage HLA B5 (50). Ce qui est également le cas chez le fils de l'une de nos patientes qui est décédé à l'âge de 23 ans dans les suites d'un coma sur TVC (les informations manquent quant aux autres atteintes chez ce patient).

Quelques familles au sein desquelles la maladie est transmise sur plusieurs générations successives ont été décrites avec un phénomène d'anticipation génétique dans 84 % des cas, sous forme d'un début plus précoce dans l'enfance, mais sans aggravation de l'affection, avec une sévérité différente dans la fratrie, et des phénotypes très variables (17, 39). Les facteurs génétiques semblent prépondérants dans la pathogénie de la MB de l'enfant puisque les cas familiaux y sont 10 fois supérieurs à ce qui est observée chez l'adulte (16% vs 2%) (24, 37, 38).

Il est à noter qu'en dehors des formes familiales, on retrouve fréquemment une aphtose dans l'entourage du malade (11). D'après une publication indienne récente l'aphtose buccale récurrente familiale doit être considérée comme une forme familiale de la MB (49).

III- MANIFESTATIONS CLINIQUES :

1-Manifestations cutanéomuqueuses :

Elles représentent l'atteinte la plus fréquente au cours de la MB, dominée par l'aphtose bipolaire (51, 52). Les manifestations cutanéomuqueuses ont un grand intérêt diagnostique ; elles représentent 3/4 voire 4/5 des critères dits majeurs de la MB (53). Ces manifestations peuvent précéder ou survenir concomitamment aux autres éléments systémiques. Banales, elles peuvent être mal reconnues et négligées par le patient. Elles peuvent survenir plusieurs mois, voire plusieurs années, après les autres manifestations; lorsqu'elles sont absentes, un diagnostic de certitude est alors impossible, expliquant d'importants retards diagnostiques (53). Dans notre série, elles étaient présentes chez tous les patients.

1-1- Lésions muqueuses :

Les aphtes sont les principales lésions muqueuses de la MB (51). En l'absence d'aphtose, le diagnostic est significativement retardé (26).

a- L'aphtose buccale :

Elle est constamment rencontrée (92 à 100 % des cas) (24), inaugurale dans 25 à 75% des cas, mais son absence n'élimine pas le diagnostic (51). Selon les critères internationaux (8), elle est obligatoire pour poser le diagnostic.

Sur le plan clinique, il s'agit d'une ulcération douloureuse, isolée ou multiple, dont les bords sont taillés à pic, entourée d'un halo érythémateux et dont le fond est jaune beurre.

Selon la taille de l'ulcération, l'aphte est classé en mineur, majeur ou herpétiforme :

- L'aphte mineur a un diamètre inférieur à 10 mm et guérit sans séquelle au bout d'une à 2 semaines.
-

- L'aphte majeur a un diamètre supérieur à 10 mm, et est plus profond et plus douloureux, guérit au bout de 10 à 30 jours et laisse une cicatrice.
- L'aphte herpétiforme est caractérisé par des ulcérations nombreuses de 1 à 2 mm, jaunâtres avec des lésions papuleuses confluant en placards (17, 54, 55).

Ces aphtes siègent sur les faces internes des joues, la muqueuse gingivale, les bords latéraux de la langue et le plancher buccal, parfois même au niveau de la voute palatine, les amygdales et le pharynx. Ils entraînent une gêne fonctionnelle modérée à type de brûlure ou de picotement au contact des aliments chauds ou épicés. L'évolution se fait vers la régression des lésions en 2 à 3 semaines, en règle sans cicatrice et sans adénopathie. Ils récidivent avec une fréquence variable (fréquence minimale de 3 poussées par an retenue dans les critères internationaux (8). L'aphtose buccale manque exceptionnellement (11). En général, elle précède ou s'installe en même temps que les autres manifestations cliniques. Rarement, les manifestations systémiques la précèdent de plusieurs mois voire de quelques années, période appelée phase préaphteuse (11).

L'examen anatomopathologique ne révèle souvent que des lésions non spécifiques telle qu'une ulcération, à bords nets, comblée par un exsudat avec un infiltrat dans le chorion constitué de lymphocytes, de monocytes, de polynucléaires, de mastocytes et de plasmocytes. Rarement, il existe une vascularite leucocytoclasique ou lymphocytaire. D'après les études immunohistochimiques, la population lymphocytaire est essentiellement de type T avec des lymphocytes T4 et T8 (51).

D'autres dermatoses peuvent parfois simuler des aphtes. Ainsi en est-il de l'herpès théoriquement vésiculo-érosif avec adénopathies cervicales, en fait parfois à l'origine de lésions aphtoïdes sans adénopathie d'où l'intérêt du cytodagnostic et de la culture virale qui doivent être réalisés au moindre doute diagnostique, des lésions érosives des maladies bulleuses auto-immunes, des toxidermies, du lupus, du syndrome hyperéosinophilique.

L'aphtose buccale de la MB est identique à celle qu'on observe parfois dans : la polychondrite atrophiante, la maladie cœliaque, le déficit en fer, en acide folique ou en vitamine B12 et surtout la RCH, et la maladie de Crohn (51).

Aucun caractère clinique ou histologique distinctif ne permet de différencier l'aphtose buccale de la MB des aphtoses buccales d'autres causes ou idiopathiques.

Il est difficile de distinguer entre l'aphtose chronique récidivante idiopathique et celle de la MB. Les deux atteintes semblent proches du point de vue étiopathogénique, avec l'aphte comme manifestation clinique de base (17). Cependant, un nombre important d'aphtes, supérieur à six, apparus en même temps, de taille différente (herpétiforme ou majeur) et une localisation au voile du palais et à l'oropharynx seraient évocateurs de la MB (55, 56).

Dans notre série et conformément aux données de la littérature, l'aphtose buccale était constante, présente chez tous nos patients (Tableau VII). Elle était inaugurale dans 72% des cas.

b. L'aphtose génitale :

Moins constante que l'aphtose buccale, elle se voit dans 57 à 93% des cas (24). D'un aspect similaire à celui de l'aphtose buccale, avec des récives beaucoup moins fréquentes, laissant une cicatrice indélébile permettant un diagnostic rétrospectif. Elle est très évocatrice de la MB.

Chez l'homme, elle siège préférentiellement sur le scrotum (90%) (55) (Photo 1), plus rarement sur le sillon balano-prépuçial et le gland. Chez la femme, l'atteinte classique vulvaire (la face interne des grandes et petites lèvres) peut être associée à une atteinte vaginale ou cervicale. L'aphtose génitale est généralement associée à l'aphtose buccale, définissant l'aphtose bipolaire (51).

En cas de doute diagnostique avec un herpès, une syphilis primaire ou secondaire, une donovanose, un chancre mou, seront réalisés un cytodiagnostics, des prélèvements bactériologiques et virologiques. Les maladies bulleuses donnent des lésions plus superficielles érosives ; le syndrome de Reiter donne une balanite circonscrite (51).

L'aphtose bipolaire n'est pas spécifique de la MB; elle peut être isolée ou plus rarement observée dans les entérocolites inflammatoires, la polychondrite atrophiante ou les leucémies myéloïdes traitées par interféron alpha (51).

Dans notre série, la fréquence de l'aphtose génitale est plus élevée par rapport aux autres séries, présente chez 95% des cas (Tableau VII).



Photo 1 : Aphte scrotal

(Service de Médecine Interne CHU Mohammed VI)

c. Autres localisations :

Les aphtes peuvent se localiser également au niveau du larynx, de la muqueuse nasale, la muqueuse conjonctivale, les urètres, l'œsophage et surtout la marge anale, ce qui marque le tropisme pluri-orificiel de la maladie (57).

1-2- Lésions cutanées :

Les manifestations cutanées, très variées, se voient dans environ 80% des cas (54). Elles sont représentées par les lésions papulo-pustuleuses, les nodules dermo-hypodermiques, l'hypersensibilité cutanée aspécifique et l'aphtose cutanée, mais les lésions les plus

caractéristiques sont la PSF, et l'HSC. Elles ont en commun un tropisme vasculaire en particulier veineux avec un infiltrat inflammatoire souvent à prédominance de polynucléaires neutrophiles. L'infiltrat lymphocytaire souvent associé est composé de lymphocytes essentiellement T (51).

a. La pseudofolliculite (PSF) :

Est la plus fréquente des lésions cutanées, observée dans 36 à 66 % des cas (24). Les lésions forment initialement des papules avec secondairement une pustule centrale non centrée par un poil et un halo érythémateux périphérique évoluant vers une croûte, ou une ulcération, guérissant spontanément sans cicatrice. Elles siègent principalement sur le tronc, les membres inférieurs, les fesses, les bourses, voire même le visage (11, 51). Elles sont également décrites au niveau palmo-plantaire (57). Parfois, elles disparaissent avant de devenir pustuleuses. Le diagnostic clinique avec une simple folliculite ou une acné, éventuellement induite par une corticothérapie, est très difficile. Ces pustules sont amicrobiennes avec en histologie un foyer de nécrose suppurée, non centrée par un poil. Fréquemment, il existe également un infiltrat lymphocytaire puis une vascularite leucocytoclasique en regard et à distance intéressant les veinules du derme profond (51, 55).

Dans notre série, nous avons notés 25 cas de PSF (61%), ce qui rejoint les chiffres de la littérature (Tableau VII).

b. La Folliculite :

À côté des lésions de PSF, non centrées par un poil, peuvent exister au cours de la MB de véritables folliculites réalisant une éruption acnéiforme papulo-nodulaire sans évolution pustuleuse (11). Elles sont plus larges que les lésions de PSF, de couleur rouge vif et siégeant sur le dos des mains, les faces latérales des doigts, les avant-bras et les jambes.

La PSF et l'éruption acnéiforme sont regroupés sous le terme de lésions papulo-pustuleuses ou nodules acnéiformes dans les critères diagnostiques de l'ISG (8). Les prélèvements bactériologiques sont généralement stériles.

Histologiquement, ces lésions correspondent à un infiltrat neutrophilique pileaire indistinguable de celui d'une folliculite bactérienne excepté lorsqu'il existe une vascularite leucocytoclasique satellite inconstante (51).

Dans notre série, les lésions acnéiformes ont été notées chez 3 patients (7%), en dehors de la période d'adolescence et indépendamment d'un traitement corticoïde (Tableau VII).

c. Les nodules dermo-hypodermiques :

Des nodules ou des nouures sont observés dans 15 à 64 % des cas (24, 51, 58). Cliniquement, on peut distinguer deux types de lésions dermo-hypodermiques :

- L'érythème noueux (EN):

Caractérisé cliniquement par des nodules érythémateux, sensibles, évoluant secondairement selon les teintes de la biligénie locale et siégeant surtout sur les faces d'extension des membres, au niveau des avant-bras et des jambes. Ils régressent spontanément en quelques semaines et s'accompagnent volontiers d'arthrites. Néanmoins, l'EN au cours de la MB ne présente aucune particularité d'ordre diagnostique ni pronostique et semble plus fréquent chez la femme (55, 59). Ces lésions peuvent être inaugurales de la maladie (11). Histologiquement, il s'agit d'une hypodermite septale avec un infiltrat périvasculaire du derme profond et des cloisons interlobulaires. Dans quelques cas ont été décrits une vascularite des vaisseaux dermiques et hypodermiques avec un infiltrat comportant des polynucléaires ou des lymphocytes (60). Plus rarement sont observés des aspects de panniculite lymphohistiocytaire ou granulomateuse avec dans des cas exceptionnels fistulisation à la peau. Dans notre série, nous avons noté 6 cas d'EN (15%), associé aux manifestations articulaires chez 4 patients et souvent situé à la face antérieure des jambes (Tableau VII).

- Les phlébites superficielles :

Que l'on distingue des nouures en raison d'une disposition linéaire fréquente. Cependant sur le plan clinique, il est difficile de faire la distinction entre EN et phlébite superficielle (voir manifestations vasculaires).

d. Le phénomène pathergique cutané :

C'est la manifestation cutanée la plus fréquente en dehors de la PSF. Il s'agit d'une hypersensibilité aux points de piqûres qui se traduit par une lésion papuleuse ou papulopustuleuse, reproduisant la lésion spontanée de la PSF nécrotique (51). Cette HSC est très caractéristique de la MB et constitue pour certains auteurs un critère majeur pour le diagnostic de la MB (5). Cependant, La sensibilité de ce test varie considérablement selon l'origine géographique des patients. Il est plus fréquemment positif dans les pays du pourtour méditerranéen et au Japon : 60% à 70 % (24) et rarement positif en Europe et en Amérique du nord (58). Ce phénomène a très probablement, un support génétique car il est plus fréquent et plus intense chez le sujet de sexe masculin, et peut être constaté dans l'entourage sain d'un porteur de la MB (11, 55).

Outre les variations inhérentes à l'origine ethnique des patients, la dispersion des résultats peut également être expliquée par l'hétérogénéité des techniques du test. En effet, la piqûre peut être faite en intraveineux, en intradermique ou en sous-cutanée avec ou sans injection de sérum physiologique (0,1 à 0,2 ml) sur différentes zones de la surface corporelle. La sensibilité augmente avec le diamètre de l'aiguille et le caractère émoussé de son extrémité (51). Selon Hamza, le test à la piqûre sous-cutanée serait plus sensible, mais moins spécifique puisqu'il est positif dans 10% des cas dans d'autres maladies inflammatoires. Le test à la piqûre intraveineuse serait sensible, et spécifique de la MB (11).

Devant cette diversité des techniques et d'interprétations des résultats, des recommandations internationales ont été proposées pour tenter d'homogénéiser la réalisation et la lecture du test pathergique (8) :

- la piqûre doit être faite à la face antérieure de l'avant-bras, avec une aiguille stérile G21, introduite verticalement jusqu'au tissu sous-cutané avec une rotation de 360 %.
 - Le résultat est lu entre la 24 et la 48^e heure. Le test est négatif en cas d'érythème ou de lésion cicatricielle; il est faiblement positif en présence d'une papule, moyennement
-

positif en cas de papule recouverte d'une discrète lésion vésiculo-pustuleuse (< 2 mm) et fortement positif si la lésion vésiculo-pustuleuse dépasse 5 mm de diamètre.

Ainsi réalisé et interprété, le test pathergique constitue un des critères diagnostiques de l'ISG (8). Enfin, ce test n'est pas exclusif à la peau. Il peut intéresser la muqueuse buccale, la synoviale, les veines et les artères (11).

Histologiquement, sont notés dans les 48 premières heures des infiltrats composés de lymphocytes et de polynucléaires avec leucocytoclasie, exceptionnellement une vascularite.

La spécificité de ce test semble élevée. Le test pathergique peut aider au diagnostic prédictif, mais 80 % des patients dont l'aphtose est le premier signe de la MB ont un test négatif. Cependant, l'hypersensibilité aux points de piqûre est signalée dans d'autres affections, en particulier dans le pyoderma gangrenosum et les leucémies myéloïdes chroniques traitées par interféron. Il est plus fréquemment positif en cas de poussée évolutive de la maladie et se négative rapidement sous traitement corticoïde ou immunosuppresseur. Dans une étude iranienne, la positivité du test pathergique a été retrouvée significativement associée à une aphtose buccale évolutive et sa négativité à l'uvéite antérieure (51).

Dans notre série, le test pathergique a été réalisé uniquement chez 10 patients, il était positif 7 fois (70 %) (Tableau VII).

e. L'aphte cutané :

L'aphte "cutané vrai" est plus rare, observé dans 3 % des cas (55). Il doit être distingué de la PSF nécrotique ; il réalise une ulcération par nécrose des cellules épithéliales avec un fond jaunâtre et un halo érythémateux périphérique, sans pustule préalable. Il siège essentiellement au niveau des plis (axillaires, inguinaux, inter-orteils et plis sous mammaires). L'aphte cutané vrai a été retrouvé chez un de nos patients (2%), il siégeait au niveau du pli axillaire (Photo 2) (Tableau VII).



Photo 2: Aphte cutané

(Service de Médecine Interne CHU Mohammed VI)

Tableau VII: Tableau comparatifs des principales manifestations cutanéomuqueuses de la MB (%)

Série	Notre série (n=39)	CHU Ibn Sina (n=162) (20)	CHU Ibn Rochd (n=105) (52)	Tunisie (519) (28)	Turquie (n=2147) (16)	USA (n=197) (51)
Apthose buccale	100	96.91	100	100	100	99
Apthose génitale	95	88.88	89,5	87.5	88	86
PSF	61	55.55	62	67.6	54	48
Test pathergique	70 (n=10)	39.5	40,6	51	57	33
EN	15	27.16	36	17.5	47	37
Lésion acnéiforme	7	7.4	19	7.9	-	-
Apthose cutanée	2	1.23	5.7	4.4	-	-
Apthose périanale	-	3.08	-	1.9	-	-

f. Autres lésions cutanées :

Quelques cas d'association de syndrome de Sweet et de MB ont été rapportés dans la littérature (61). En effet, des placards papuleux œdémateux, évocateurs cliniquement de syndrome de Sweet, localisés sur le visage, le cou et le dos, parfois fébriles, peuvent accompagner les poussées évolutives de la maladie. Histologiquement ces lésions correspondent à un œdème avec infiltrats à polynucléaires localisés dans le derme superficiel. Des localisations profondes de syndrome de Sweet sont également possibles réalisant des nodules inflammatoires proches de l'EN. Ailleurs, l'aspect histologique de ces lésions diffère de celui du syndrome Sweet du fait de la présence d'une vascularite lymphocytaire et d'un infiltrat dermique polymorphe (51).

De très rare cas de pyoderma gangrenosum sont décrits dans la littérature (11), la présence d'une atteinte digestive associée pose un problème du diagnostic différentiel avec les entéropathies inflammatoires.

D'autres lésions cutanées sont plus rarement décrites : livedo, ecchymoses spontanées, purpura infiltré, érythème polymorphe, papules des paumes et des doigts à type d'engelures.

2-Manifestations oculaires:

2-1-Fréquence :

L'atteinte oculaire représente l'un des critères diagnostiques majeurs de la MB (8). Elle est fréquente et grave mettant en jeu rapidement le pronostic visuel. C'est une cause de cécité dans 25% des cas de MB en Turquie et au Japon (54, 62). Sa fréquence se situe entre 32 et 80% des cas selon les séries (Tableau VIII).

Dans notre série, Les manifestations ophtalmologiques ont été observées chez 19 patients, soit une fréquence de 49%. Ainsi, l'atteinte oculaire occupe le deuxième rang après l'atteinte cutanéomuqueuse, ce qui est comparable à la littérature (12, 20, 46). Elle était révélatrice de la MB chez huit patients (20%) dans notre série. Dans la littérature, cette atteinte peut être inaugurale dans 8 à 71 % des cas (20, 63). Ailleurs, elle fait suite à l'aphtose, dans les 3

ou 4 ans (32, 62). Unilatérale au début, elle se bilatéralise inéluctablement, en l'absence de traitement, dans les deux à trois premières années après le début de la maladie (54, 64). L'atteinte ophtalmologique était d'emblée bilatérale chez 63% des cas dans notre série, dans 64% pour Janati (46) et 78% pour Filali-Ansary (20). La bilatéralisation en cours de l'évolution était observée dans 10% des cas dans notre série, 20% dans celle de Janati (46) et 33 % dans celle d'El Belhadji (64).

2-2 Répartition selon le sexe :

L'homme est nettement plus touché que la femme, avec une prédominance des formes sévères. Le rôle aggravant des androgènes a été suggéré. Mais les recherches manquent à ce sujet (28, 45, 65).

Une étude analytique, multifactorielle effectuée sur 224 MB dont 88 avec atteinte oculaire (66), montre que les facteurs de risque oculaires sont :

- ❖ L'âge inférieur à 30 ans.
- ❖ l'atteinte vasculaire.
- ❖ l'atteinte du système nerveux central.
- ❖ le sexe masculin.

Ces données ont été confirmées par Janati (46).

Dans une série de 880 patients japonais avec atteinte oculaire, l'uvéite était plus fréquente et plus sévère chez les hommes avec significativement plus d'œdème et de dégénérescence maculaire, de cataracte et de décollement rétinien avec un risque de perte de la vision utile à cinq ans (21 vs 10 %) et à dix ans (30 vs 17 %) significativement plus important chez les hommes que chez les femmes (67).

Dans notre série, l'atteinte oculaire a été significativement plus fréquente chez les hommes ($p=0,01$).

2-3-Répartition selon le type d'atteinte oculaire :

L'inflammation intraoculaire peut être antérieure (iridocyclite), postérieure (uvéorétinite) ou totale (panuvéite). Se manifestant au plan fonctionnel par une baisse de l'acuité visuelle, une

douleur oculaire, une photophobie et un larmoiement (32). Il s'agit le plus souvent d'une uvéite postérieure ou d'une panuvéite dans plus de 80 % des cas (62). L'atteinte isolée du segment antérieur est rare (10%) (62).

La MB constitue dans beaucoup de pays l'étiologie la plus fréquente des uvéites. Ainsi, dans l'expérience de Shikano, sur un nombre total de 1607 uvéites rassemblés en 8 ans, la MB est retrouvée dans 23,5% des cas (68). Dans le département d'ophtalmologie de l'université de Tokyo, la MB est responsable de 6,2 % des cas d'uvéite (69).

Dans notre série, la baisse de l'AV était le signe fonctionnel le plus habituel. L'atteinte uvéale était la plus fréquente (89%), avec dans 63 % des cas une atteinte du segment postérieur. Les mêmes données sont retrouvées dans les différentes séries publiées (Tableau VIII).

a. L'uvéite antérieure isolée :

Dans la MB, l'uvéite antérieure est de nature non granulomateuse. Elle est rarement isolée, elle accompagne souvent les manifestations postérieures plus fréquentes (62). En effet, dans notre série, elle est notée dans 26% des cas, et est associée à une atteinte postérieure dans 31.5% des cas.

Elle se manifeste par une rougeur oculaire avec cercle périkératique, tyndall inflammatoire de l'humeur aqueuse et fins précipités rétrocornéens. Elle est souvent torpide, sans signes irritatifs importants, d'où la nécessité d'un examen ophtalmologique systématique au cours de la MB (11). Cette uvéite évolue de manière insidieuse avec des récurrences, le plus souvent sans hypopion. L'aspect le plus typique est l'iridocyclite à hypopion (dépôt mobile, principalement neutrophilique au début de la poussée inflammatoire puis lymphocytaire, de 1 ou 2 mm de haut, à niveau horizontal ou en « lunule », disposé dans le bas-fond de la chambre antérieure de l'oeil). Cet hypopion est fugace; il peut être minime, détecté uniquement en gonioscopie (32). Sa fréquence est de 8 % des cas dans la série de Janati (46), 31.5% des cas dans notre série. L'hypopion est le signe le plus évocateur, mais il n'est ni constant ni pathognomonique de la MB puisqu'il s'observe aussi dans l'uvéite de la SPA, du syndrome de Reiter ou au cours de la lèpre.

Cette uvéite antérieure peut rétrocéder spontanément, laissant des séquelles minimales au début, mais les poussées récidivantes finissent par entraîner des modifications structurales dans la chambre antérieure de l'œil, à type d'atrophie de l'iris, de synéchies antérieures, iridocornéennes ou postérieures, iridocristalliniennes, voire de seclusions pupillaires, avec hypertension et glaucome, et d'une cataracte choroïdienne. Cette dernière rend impossible la surveillance des lésions postérieures (62).

La cataracte du Behçet oculaire représente 20 % de toutes les cataractes dans le Nord du Maroc (46). Dans notre série, nous avons retrouvé huit cataractes secondaires aux poussées répétées d'uvéites (42%).

b. L'atteinte du segment postérieur :

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

Cliniquement, on observe une inflammation vitréenne, des vascularites, des occlusions vasculaires, un œdème maculaire, des nécroses rétinienne hémorragiques (62). Pour Bengisu (71), l'atteinte oculaire commencerait par le segment postérieur puis se propagerait progressivement vers le segment antérieur : un foyer rétinien apparaît d'abord avec un trouble vitréen réactionnel puis surviennent des signes d'iritis et enfin l'hypopion. La hyalite est le signe le plus constant dans cette atteinte postérieure (11, 32), sa fréquence est de 61.1% dans la série de Lakhdar (72), 22% dans celle de Janati (46) et de 37% dans notre série. Une fois le vitré éclairci, on voit souvent au fond d'œil une choroïdite, une papillite et surtout une atteinte de la macula qui est oedématiée. Un œdème rétinien est souvent noté (11).

L'atteinte du segment postérieur peut être associée à l'inflammation antérieure réalisant une panuvéite, qui est le tableau clinique le plus fréquemment rencontré (Tableau VIII).

Deux types de lésions conditionnent le pronostic visuel :

- La vascularite rétinienne :

C'est l'atteinte oculaire la plus préoccupante car responsable de 90% des cas de cécité. Elle s'associe fréquemment à une uvéite, cependant elle peut survenir isolément. Elle doit toujours faire rechercher une MB : dans une série de 108 de vascularites rétiniennes, la MB est observée dans 68.5% des cas (73). Elle était observées dans 51 % des cas dans la série de Ouazzani (74) et dans 21% des cas chez nos malades (Tableau VIII).

Elle se traduit par des lésions de périphlébite, de périartérite et de thrombose vasculaire (11):

- Les lésions veineuses sous forme de périphlébite sont les plus fréquentes (11).
- Les lésions artérielles sont rares et tardives. Elles se manifestent sous la forme de périartérites, et sont toujours associées à une périphlébite réalisant de ce fait une panvascularite, observée chez un seul patient dans notre étude.
- Les thromboses veineuses rétiniennes sont relativement rares (75). Elles peuvent intéresser la veine centrale de la rétine ou plus fréquemment l'une de ses branches. Parfois elles sont inaugurales de la maladie, leur fréquence est de 2 % dans la série de Cochereau–Massin (76), de 9,3 % dans la série de El Fekih (75). Un cas d'occlusion de la veine centrale de la rétine a été rapporté dans notre série (2.5%). La thrombose veineuse rétinienne au cours de la MB, représente toutefois un accident vasculaire grave car elle est à haut risque de néovascularisation rétinienne, de récurrences et de bilatéralisation. Une prise en charge précoce est impérative afin de préserver la fonction visuelle (75).

L'examen ophtalmoscopique montre un rétrécissement du calibre artériel associé à des engainements vasculaires blanchâtres, segmentaires ou diffus, qui siègent au début en périphérie rétinienne et atteignent ensuite le pôle postérieur (32). Ces lésions vasculaires sont responsables de foyers hémorragiques rétiniens (11).

L'angiographie à la fluorescéine est un examen capital : elle permet de révéler une vascularite rétinienne infraclinique notée chez 12 % des patients dans la série de Cassoux (62). Elle représente un document objectif essentiel dans l'évolution.

- L'atteinte maculaire :

Les altérations maculaires au cours de la MB sont fréquentes mais non caractéristiques. Leur survenue conditionne le pronostic visuel. Elle est observée dans 24 % à 41% des cas selon les séries (46, 77, 72), et dans 37% des cas dans notre série. Pour certains auteurs, cette atteinte serait constante en présence d'une atteinte ophtalmologique au cours de la MB, sous-estimée du fait des lésions oculaires associées (uvéite antérieure, cataracte, hyalite, synéchies postérieures) qui gênent la visibilité du fond d'œil (77). En effet, l'évaluation de l'état maculaire est difficile pendant les poussées en raison d'une opacification des milieux. C'est pourquoi il doit être évalué en période de rémission.

Il peut s'agir d'un oedème maculaire associé à des lésions inflammatoires de type hémorragique ou exsudatif, de trous ou pseudo trous maculaires, de maculopathie ischémique, de néovascularisation ou de membranes épitréiniennes (77). Cependant, plusieurs types de lésions maculaires peuvent coexister rendant l'évaluation clinique plus difficile.

- L'oedème est l'altération maculaire la plus souvent rencontrée. Il peut s'agir d'un oedème maculaire focal associé typiquement à des lésions exsudatives et/ou hémorragiques ou d'un oedème maculaire cystoïde responsable d'une baisse de l'AV. Dans notre série, un oedème maculaire cystoïde a été noté chez 6 patients (31.5% des atteintes oculaires).
 - Les pseudos trous et les trous maculaires peuvent être la conséquence de la dégénérescence maculaire cystoïde ou survenir en dehors de tout oedème maculaire. Nous les avons noté chez un seul patient de notre série. Le traitement chirurgical du trou maculaire n'a pas été réalisé pour deux raisons, d'une part le trou était complet, d'autre part il existait une inflammation intraoculaire non jugulée. La photocoagulation au laser argon peut stabiliser l'AV dans les pseudo trous maculaires. Une telle évolution est toutefois très rare lors des maladies inflammatoires et en particulier au cours de la
-

MB, mais particulièrement grave puisqu'elle entraîne, malgré un traitement rapide et l'amélioration des signes inflammatoires, une perte définitive de la vision de l'oeil atteint. C'est pourquoi il nous a paru intéressant de rapporter ce cas.

L'évolution de cette uvéite postérieure est caractérisée par des rechutes fréquentes au cours desquelles apparaissent des lésions irréversibles : atrophie optique, dégénérescence maculaire, et décollement rétinien.

Tableau VIII: Fréquence des différents types d'atteintes oculaires selon les séries (%)

Série	Atteinte oculaire	Panuveite	Uvéite antérieure	Uvéite postérieure	Vascularites rétiniennes
Hamza (11) (n=234)	100	67	13	30	50
Hamzaoui (28) (n=519)	32.2	45.5	12	12	-
Ouazzani (74) (n=123)	100	72	-	-	51
El Belhadji (64) (n=520)	80	37	30	45	32
Filali (20) (n=162)	50.6	-	20,3	14.8	11.1
Cochereau-Massin (76) (n=41)	68	-	53	-	100
Janati (46) (n=113)	44.2	24	20	42	32
Lakhdar (72) (n=105)	34.28	22.2	22.2	30.5	44.4
Notre série (n=39)	49	31	26	31	21

c. Autres :

Parmi les manifestations neuro-ophtalmologiques de la MB, l'atteinte du nerf optique serait la plus fréquente, rencontrée chez une de nos patientes. Il s'agit généralement d'une neuropathie optique évoluant sur un mode chronique vers l'atrophie optique (78). Celle-ci serait secondaire à l'occlusion des petits vaisseaux nourriciers du nerf optique (78).

L'œdème papillaire bilatéral peut être en rapport avec une HTIC secondaire à une thrombophlébite des sinus veineux de la base du crâne ou avec une neuropathie optique inflammatoire et/ou ischémique (11,32).

D'autres manifestations oculaires plus bénignes (conjonctivites, hémorragies sous-conjonctivales récidivantes, kératites superficielles ou profondes, sclérites ou épisclérites), généralement précoces et peu évocatrices, sont rarement décrites. Certaines pourraient être des associations fortuites. Les paralysies oculomotrices sont exceptionnelles (11).

Outre sa fréquence, l'atteinte oculaire reste préoccupante par son retentissement sur le pronostic visuel : 18.5 % de cécité uni ou bilatérale dans la série de Hamzaoui (28%), 15.85% dans la série de Filali-Ansary (20), 28% dans la série de Benamour (31), 12 % de cécité bilatérale dans celle de Janati (46) et 10% dans notre série. La diminution de la fréquence des cécités ces dernières années est due à une prise en charge plus agressive des uvéites avec utilisation des immunosuppresseurs.

En conclusion, L'uvéite liée à la MB est grave potentiellement cécitante. Son pronostic peut être amélioré par une prise en charge précoce et un suivi clinique et angiographique rigoureux. La collaboration étroite entre ophtalmologiste et interniste est donc particulièrement importante afin de préserver l'avenir visuel des patients.

3- Manifestations articulaires:

3-1-Fréquence :

Les manifestations articulaires de la MB sont fréquentes. Elles surviennent dans 45 à 76% des cas selon les séries (Tableau IX) :45% pour Filali-Ansary (20) et 76% des cas dans une série tunisienne de 400 cas de MB n'ayant pas de biais de recrutement rhumatologique (79). Toutefois, l'atteinte articulaire de la MB passe souvent au second plan après les complications systémiques les plus graves.

Dans notre série, l'atteinte articulaire a été notée dans 36% des cas, occupant la 3^e position après l'atteinte cutané-muqueuse et oculaire. Elle semble être plus fréquente chez la femme (43 %) que chez l'homme (32 %), mais la différence n'est pas significative. Cette prédominance féminine était plus marquée dans la série de Hamzaoui (28) (70.7% des femmes et 49.9% des hommes, $p < 0,001$). D'autres séries par contre, rapportent une prédominance masculine (20,80).

3-2 Chronologie d'apparition :

L'atteinte articulaire peut être inaugurale, précédant l'aphtose de plusieurs mois, voire plusieurs années. Dans notre série, l'atteinte articulaire était inaugurale chez une patiente (7%), elle a précédé de 17 ans les autres symptômes de la maladie. Dans la série de Ben Taarit (80), l'atteinte articulaire a été inaugurale dans 19 % des cas et la circonstance de découverte de la maladie dans 34.5 % des cas. Dans la série publiée récemment par l'équipe de l'hôpital militaire de Marrakech (81), les formes rhumatologiques inaugurales représentaient 16.5% des cas, Benamour (82) en notait 18.2%. En fait, l'atteinte articulaire peut être concomitante à l'aphtose, mais le plus souvent elle apparaît après les autres manifestations avec un délai de 2 à 4 ans (82). C'était le cas chez 64% des cas de notre série.

3-3 Aspects cliniques :

Il est classique d'opposer les manifestations articulaires périphériques aux manifestations articulaires axiales: atteinte rachidienne, SI et SPA.

a. Les atteintes périphériques :

Les manifestations articulaires périphériques sont les plus fréquentes. Elles touchent avec prédilection les grosses articulations des membres inférieurs: genoux et chevilles, suivis des poignets, des coudes et des épaules (83). L'atteinte des petites articulations des mains et des pieds est beaucoup moins fréquente. Cependant, Une haute prévalence de l'atteinte de la main (clinique et scintigraphique) et son association à la durée de la maladie ont été démontrées au cours de la MB. En effet, dans une étude turque portant sur 57 cas de MB, 56.1 % des cas avaient des anomalies cliniques de la main : Une atrophie pulpaire de la phalange terminale, des signes « rhumatoïde like », une atrophie dorsale des interosseux et un érythème digital. Quarante deux pour cent des cas avaient une atteinte scintigraphique. La durée de la maladie est apparue être un facteur important associé aux atteintes de la main cliniques ($p = 0.040$) et scintigraphiques ($p = 0.011$). Ainsi, cette étude suggère que la main pourrait être un des points clés de l'évaluation de la MB (84).

L'atteinte inflammatoire des grosses articulations des membres inférieurs est largement prédominante dans notre série, rejoignant les données de la littérature (80, 81,82).

Plusieurs aspects peuvent être observés, selon la topographie, la durée et l'intensité de l'inflammation articulaire réalisant de simples arthralgies ou de véritables arthrites.

- Les arthralgies d'allure inflammatoire isolées ou associées à de véritables arthrites sont plus fréquentes (11, 83), prédominant toujours aux genoux et aux chevilles. Dans notre série, les arthralgies représentent la manifestation articulaire la plus fréquente (64% des cas), des résultats similaires sont rapportés dans d'autres séries de la littérature (Tableau IX).
 - L'arthrite est souvent mono-articulaire, siégeant habituellement au genou, et à la cheville. Parfois, elle est oligoarticulaire, touchant deux ou trois articulations. Rarement elle intéresse plus de trois articulations (11). La monoarthrite et l'oligoarthrite touchent essentiellement l'homme (80, 82). Les poussés d'arthrite sont souvent contemporaines des poussées d'aphtose ou des signes oculaires, s'accompagnent plus souvent d'EN, de PSF et d'HSC et moins fréquemment d'atteinte vasculaire et neurologique (11, 81, 82).
-

Rarement, le tableau clinique peut être celui d'une hydarthrose intermittente (11). Dans notre étude, les monoarthrites sont notées dans 28% des cas, les oligoarthrites ont été moins fréquentes, comme pour la plupart des auteurs (Tableau IX).

- La polyarthrite rapportée comme rare par certains auteurs (11, 20, 81) est relativement fréquente (14%) dans notre série (Tableau IX). Elle surviendrait assez volontiers plus chez la femme que chez l'homme (80, 82). Elle associe une atteinte des grosses articulations à celles des petites articulations des mains et des pieds, souvent symétrique.

En fait la distinction entre formes mono, oligo- et polyarticulaires est trop schématique car le passage d'une forme mono-ou oligoarticulaire à une forme polyarticulaire est possible expliquant la fréquence relativement élevée de la forme polyarticulaire.

Quel que soit le tableau articulaire réalisé, l'évolution est le plus souvent aiguë ou subaiguë, récidivante, rarement chronique. Les accès d'inflammation articulaire se produisent à intervalles irréguliers, coïncidant assez souvent avec les poussées d'aphtes. Ces polyarthrites de la MB guérissent sans séquelles, le plus souvent non destructrices et non déformantes, à tel point que la présence de l'un de ces caractères remet en question le diagnostic de MB. C'est souvent l'association aux autres signes majeurs de cette affection qui le conforte.

Très rarement, la polyarthrite est bilatérale, chronique, symétrique touchant les petites articulations des mains, exposant donc à la confusion avec la polyarthrite rhumatoïde bien qu'elle ne soit ni déformante, ni destructrice (11, 82). Néanmoins, l'atteinte destructrice et/ou déformante a été rapportée par certains auteurs (20, 80, 82).

Le liquide synovial est de type inflammatoire. L'histologie, rarement pratiquée, met en évidence une synovite non spécifique.

b. Les atteintes axiales :

Une atteinte spécifique de la sacro-iliaque est possible au cours de la MB, de même que l'association à une authentique SPA.

En effet, une SI isolée a été rapportée de façon variable selon les auteurs (Tableau IX). Elle a été plus fréquemment retrouvée dans la série de Ait Badi (81) (7.5%) et dans celle de Ben Taarit (80) où 201 radiographies systématiques des sacro-iliaques ont permis de déceler une SI bilatérale chez 6 % des patients. Aucun cas n'a été rapporté dans notre série (Les radiographies systématiques des sacro-iliaques n'ont pas été réalisées chez nos patients).

L'association d'une MB avec une SPA authentique est rare, mais de plus en plus rapportée suscitant une discussion nosologique (85), rapportée chez 5% des patients de la série de Ait Badi (82) (un seul patient était porteur de l'antigène HLA B27) (Tableau IX).

La MB fait-elle partie des spondylarthropathies séronégatives? Les problèmes méthodologiques, liés notamment à des biais de sélection et à l'interprétation des clichés radiologiques, ne permettent pas de trancher ce délicat problème nosologique, ces différences de fréquence observées par les auteurs peuvent être liées à la difficulté d'interprétation radiologique de la SI au stade de début, aux critères utilisés pour le diagnostic de la MB et des spondylarthropathies. Certains auteurs proposent que d'autres études épidémiologiques soient faites dans différents pays en se basant sur les critères de l'ISG (8) et sur les critères d'Amor (86) ou de l'European Study Group (87) pour les spondylarthropathies.

L'association SPA et MB n'a jamais été signalée au Japon, malgré la grande fréquence de la SPA où en revanche, l'antigène HLA B27 est très rare (11). Selon Hamza la MB augmente le risque de survenue de la SPA chez les sujets porteurs de l'antigène HLA B27. Plusieurs auteurs pensent que la MB ne doit pas être intégrée dans le groupe des spondyloarthropathies, mais qu'elle peut s'associer rarement et probablement fortuitement à une authentique SPA (81,88).

Tableau IX: Fréquence des différents types d'atteintes articulaires selon les séries (%)

Série	Atteinte articulaire	Arthralgie	mono - Arthrite	oligo- Arthrite	poly - Arthrite	SI	SPA
Hamzaoui (28) (n=288)	55.5	50.9	14		-	1.4	0.4
Turki (79) (n=304)	76	60	40		-	2	-
Ben Taarit (80) (n=309)	68.3	65.4	12	13.5	19.8	6	0.6
Benamour (82) (n=340)	56.5	62.3	50	11.76	17	1.2	1.5
Filali (20) (n=73)	45	89	15	13.7	2.7	2.7	1.4
Ait Badi (81) (n=79)	45	81	6,5	7.5	5	7.5	5
Khammar (89) (n=60)	53	75	-	11			
Notre série (n=14)	36	64	28	7	14	-	-

c. Les formes particulières :

La survenue de kystes poplités est possible, dont la rupture peut être difficile à différencier d'une thrombophlébite, d'autant plus que des associations ont pu être observées. Cinq patients avaient des kystes poplités documentés par une échographie dans la série de Hamzaoui (28).

Des ostéonécroses aseptiques ont été rapportées sans qu'il soit possible de dissocier ce qui revient à la vascularite et à la corticothérapie (20, 82).

Une enthésopathie sans SPA ou SI rapportées par plusieurs auteurs (10, 90), a été signalée chez un seul patient dans notre série ayant présenté des talalgies bilatérales inflammatoires isolées.

4–Manifestations cardio–vasculaires :

4-1- vasculaires :

L'atteinte vasculaire dite « Angio–Behçet » fait toute l'originalité de cette affection car elle survient chez les sujets jeunes, souvent de sexe masculin, sans facteur de risque vasculaire en dehors d'un tabagisme associé. Le tropisme vasculaire de la MB, a été signalé par Adamantiadés 1946 (91). L'atteinte vasculaire touche aussi bien les veines que les artères de tout calibre. Elle revêt une gravité particulière, puisqu'elle engage aussi bien le pronostic vital que fonctionnel et responsable d'un tiers des causes de décès (92).

a. Fréquence :

La fréquence des manifestations vasculaires est très variable d'une série à l'autre : 13% dans la série de Tohmé (93), 23 à 39% dans une revue de la littérature (31, 94), et 62% dans la série de Filali (20) (Tableau X). Elle est de 28% dans notre série. Dans une étude faite en 1997, sur 2147 turcs ayant la MB, la prévalence des atteintes vasculaires est de 17 % et le risque de développer des manifestations vasculaires est 5 fois plus important chez l'homme ayant la maladie que chez la femme (16).

Une fréquence significativement plus élevée de l'atteinte vasculaire chez l'homme a été retrouvée dans plusieurs études http://72.30.186.56/language/translatedPage?lp=en_fr&intl=fr&tt=url&text=http%3a%2f%2fwww.ncbi.nlm.nih.gov%2fentrez%2fquery.fcgi%3fdb%3dpubmed%26cmd%3dSearch%26itool%3dpubmed_AbstractPlus%26term%3d%2522Duzgun%2bN%2522%255BAuthor%255D (93, 95). Pour Filali–Ansary (20) cette prédominance masculine n'est autre que le reflet de la prépondérance de la maladie chez le sujet de sexe masculin.

b. Chronologie d'apparition :

Ces manifestations se développent, en général, tardivement durant les 10 années après le diagnostic initial avec une période critique : les 2 premières années (93) ; comme elles

peuvent apparaître au début de la maladie en même temps que l'aphtose dominant le tableau clinique inaugural et constituer un mode de révélation de la maladie (11), comme c'est le cas chez 5 de nos malades.

c. Type d'atteinte vasculaire :

a1. Atteinte veineuse:

C'est la plus fréquente des atteintes vasculaires de la MB. Il s'agit de thromboses veineuses qui représentent 72 à 97.7% des cas d'angio-behçet (Tableau X). Dans notre série, les thromboses veineuses représentent 81% des cas.

Elle touche à la fois le réseau veineux profond et superficiel. L'atteinte du réseau veineux profond est la plus fréquente :

❖ **Les Thromboses veineuses superficielles :**

Elles sont en revanche beaucoup moins fréquentes. Elles sont fugaces, migratoires, pouvant être confondues avec un EN. Les lésions sont dures, rouges-sombres, violacées, d'évolution torpide sur plusieurs semaines s'associant fréquemment à une phlébite profonde. Ces thrombophlébites sont souvent de découverte histologique du fait du caractère aspécifique des nodules (51). Elles concernent 13 à 25 % des des atteintes vasculaires (Tableau X). Elles sont probablement sous-estimées du fait de leur similitude clinique avec des lésions d'EN.

Dans notre série, un aspect compatible avec une phlébite superficielle a été noté chez 5 patients (45% des atteintes vasculaires), associé dans tous les cas à une thrombose veineuse profonde.

❖ **Les Thromboses veineuses profondes :**

Elles semblent nettement plus fréquentes dans les pays du pourtour méditerranéen et en Turquie : 23% dans notre série, 18 à 58% dans d'autres séries marocaines (20, 31), 24.9% en Tunisie (28), 25.8% en Algérie (96), 37.7% en Turquie (94). Cette prédominance n'est pas retrouvée au Japon, en Amérique du nord et en Europe où les lésions veineuses sont moins fréquentes que les lésions artérielles (93).

Les thromboses veineuses sont fréquemment associées aux lésions cutanées, type EN et PSF nécrotique (11, 93). Une association significative avec l'uvéite est signalée par certains auteurs (93) qui ont même considéré que les thromboses dans la MB étaient prédictives d'une atteinte oculaire.

L'atteinte veineuse intéresse tout le réseau veineux, avec une nette prédilection pour les territoires veineux des membres inférieurs : sural, poplité, fémoral, iliaque (11, 93). Elle est extensive, récidivante mais rarement emboligène (97).

Quelques localisations inhabituelles méritent d'être détaillées :

- ⇒ Les thromboses caves, dont la MB constitue une des principales étiologies (98) sont rapportées avec une fréquence de 0,2 à 10 % des atteintes systémiques (20, 99, 100). Elles semblent plus fréquentes dans les pays méditerranéens : France 9% (101), Tunisie 8.2 % (100), Maroc 9.5 % (102) qu'en Extrême-Orient : Japon 2 %, Corée 0.2%. Dans notre série, nous rapportons deux cas de thromboses caves supérieures (5%), et un seul cas de thrombose cave inférieure. Le délai moyen de leur survenue après le diagnostic de la MB a été évalué à environ 4 ans (31,103) ; néanmoins, elles peuvent révéler la maladie (1 cas dans notre série). La thrombose cave supérieure, plus fréquente que la thrombose cave inférieure pour certains (20, 31, 95), est moins fréquente pour d'autres (104), se manifeste par un syndrome cave supérieur qui représente un des modes de révélation de la MB. Elle peut se compliquer d'embolie pulmonaire ou d'hémoptysie par rupture des veines bronchiques. La thrombose cave inférieure peut résulter d'une extension progressive de la thrombose à partir du réseau veineux profond des membres inférieurs (11). Ainsi, la survenue d'une phlébite des membres inférieurs récidivante à bascule ou unilatérale chez un patient porteur d'une MB doit faire rechercher une thrombose cave inférieure. Une association d'une thrombose cave supérieure et inférieure a également été observée (11). Plusieurs auteurs ont insisté sur le caractère volontiers extensif des thromboses au cours de la MB. En effet, dans notre série la thrombose cave supérieure s'est associée à une thrombose veineuse du membre supérieur chez un patient. La
-

thrombose cave inférieure s'est associée à une thrombose veineuse du membre inférieur chez l'autre patient.

⇒ La thrombose des veines sus-hépatique ou syndrome de Budd-Chiari, peut compliquer la MB, et son pronostic reste sombre avec exceptionnellement la possibilité de survenue d'une insuffisance hépatique aiguë mortelle (105, 106).

a2. Atteinte artérielle :

L'atteinte artérielle est plus rare, de 2,2 à 9,5 % selon les séries (92, 107,108), mais probablement sous estimée (34% dans les travaux autopsique de Lakhanapal). Son pronostic est sévère (92). L'atteinte masculine est quasi exclusive ; les traumatismes artériels sont des causes déclenchantes classiques ; de survenue tardive, généralement trois à huit ans après le début de la maladie (92).

Il peut s'agir de thromboses ou d'anévrismes :

- Les anévrismes artériels :

Ils sont les plus fréquents (2/3) et font toute la gravité de la MB en raison de leur fort taux de rupture spontanée (109), constituant ainsi une cause importante de décès. La mortalité par rupture est estimée à 60% chez les porteurs de ces anévrismes (93, 110). Elles peuvent intéresser tous les territoires avec une prédilection pour l'aorte abdominale et les artères pulmonaires. Les atteintes anévrysmales artérielles pulmonaires et aortiques sont gravissimes avec un taux de mortalité inaugurale de 20 à 50% en cas de rupture d'anévrisme artériel pulmonaire et de 60% dans les anévrismes de l'aorte thoracique (111, 112). L'atteinte anévrysmale est souvent plurifocale d'où l'intérêt de dépister systématiquement les anévrismes aortique et pulmonaires (113).

L'atteinte des artères pulmonaires se traduit le plus souvent par des hémoptysies, ou être asymptomatique, diagnostiquée par des examens radiologiques.

L'atteinte de l'aorte abdominale est trompeuse se manifestant par une symptomatologie atypique responsable d'un retard diagnostique (114). Nous en rapportons un cas diagnostiqué par une échographie abdominale faite devant une douleur abdominale.

Les anévrismes des artères des membres sont relativement moins fréquents, intéressant surtout l'artère fémorale et l'artère poplitée. L'atteinte de l'artère sous clavière, constatée dans notre série, est moins fréquente. Filal-Ansary en a rapporté un cas.

Les autres localisations anévrysmales sont exceptionnelles. En effet, l'atteinte des coronaires qui sera citée ci-dessous peut être asymptomatique ou se traduire par des signes d'ischémie myocardique. L'anévrisme de l'artère rénale est une cause d'hypertension artérielle chez le jeune. L'atteinte de l'AMS est rare (115). L'atteinte anévrysmale intracrânienne est exceptionnelle (113). Seulement une dizaine de cas est rapportée dans la littérature.

Plusieurs auteurs insistent sur l'intérêt de ne pas opérer ces anévrismes en phase inflammatoire afin de diminuer les récives anastomotiques. Cependant, la grande fragilité de ces anévrismes souvent découverts au stade de rupture ou de prérupture impose souvent une intervention chirurgicale en urgence.

- Les thromboses artérielles :

Moins fréquemment signalées au cours de la MB, sont plus fréquentes dans la série de Tohmé (93) et celle de Le Thi Huong (116) (Tableau X). Aucun cas de thrombose artérielle n'a été retrouvé chez nos patients.

Un pseudo-Takayasu par sténose des gros troncs artériels des membres a été rapporté (93). Des cas d'infarctus du myocarde par thrombose ou anévrisme des artères coronaires ont aussi été rapportés (117).

Tableau X: Comparaison de la fréquence de l'atteinte vasculaire aux données de la littérature

Série	Atteinte vasculaire	Thrombose veineuse profonde	Thrombose veineuse superficielle	Anévrisme artériel	Thrombose artérielle
Filali (20) (n=101)	62	94	13	9	4
Benamour(31) (n=72)	22,7	80.5	25	2.7	1
Tohmé (93)	13	72	-	5.5	27.7

(n=18)					
Hamzaoui(28) (n=132)	25	97.7	8	15	5
Duzgun (94) (n=71)	39	96	-	19.7	
Notre série (n=11)	28	81	45	18	-

Un cas de MB avec atteinte vasculaire multiple associant en même temps des thromboses veineuses des membres inférieurs récidivantes, une thrombose de l'oreillette droite, puis une thrombose de l'artère pulmonaire droite, un anévrisme de l'artère pulmonaire gauche et un anévrisme coronarien, a également été rapporté (118).

L'étiologie exacte des thromboses au cours de la MB reste à déterminer mais pourrait faire intervenir des lésions des cellules endothéliales et/ou une activation endothéliale anormale, dont l'existence constitue une caractéristique de la maladie. D'autres anomalies prothrombotiques, telles que la mutation du facteur V Leiden, la mutation du gène de la prothrombine, et les anomalies de la fibrinolyse peuvent favoriser la thrombose (106, 119). La mise en évidence de ces anomalies héréditaires au moment du diagnostic de MB permet de repérer les malades chez qui le risque de thrombose est particulièrement élevé.

4-2- Cardiaques:

L'atteinte cardiaque est rare au cours de la MB, sa fréquence est de 5 à 10 % dans les séries cliniques, et de 17 % dans une série autopsique japonaise (120).

Les trois tuniques peuvent être atteintes :

➤ La péricardite :

Elle semble être la localisation la plus fréquente (121), représentant 40 % des atteintes cardiaques (92). En effet, Filali-Ansary (20) en rapporte 2 cas parmi 5 ayant une atteinte cardiaque et Hamzaoui (28) 5 cas parmi 519 MB. Dans notre série, nous en avons noté 2 cas. Chez un patient, elle s'est compliquée de tamponnade (généralement exceptionnelle au cours de la MB) qui a emporté le malade.

Habituellement, la péricardite se traduit par un tableau de péricardite aigue fébrile de faible abondance, parfois asymptomatique, elle peut être inaugurale (122), récidivante, isolée ou associée à une autre atteinte cardiaque concomitante ou non : (infarctus, anévrisme ventriculaire, myocardite) ou à un épanchement pleural.

Le traitement de choix est la corticothérapie. L'évolution se fait généralement vers la régression de l'épanchement.

➤ L'atteinte coronaire :

C'est la deuxième par ordre de fréquence, mais elle reste exceptionnelle, en effet, 20 cas seulement ont été décrits dans la littérature (123).

Elle se manifeste le plus souvent par un infarctus du myocarde qui touche le sujet jeune (<40 ans), de sexe masculin et sans facteurs de risque cardio-vasculaire (92), elle est rarement inaugurale. Il peut s'agir de l'occlusion d'une coronaire ou plus rarement d'un anévrisme coronarien. L'occlusion de l'inter ventriculaire antérieure est à l'origine dans 50% des cas, d'un anévrisme ventriculaire qui est de mauvais pronostic. La mortalité, est de 20 %, et est liée aux complications directes de l'insuffisance coronarienne.

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

Dans notre série on n'a pas relevé de cas d'atteinte coronarienne.

➤ L'atteinte myocardique :

Rarement symptomatique, serait plus fréquente si on effectue une exploration systématique par echodoppler et scintigraphie. Elle est pourvoyeuse de troubles du rythme et de la conduction et même d'anévrismes ventriculaires (124). Tous ces signes peuvent être réversibles sous corticoïdes.

➤ L'atteinte endocardique :

Elle est plus rare, se traduit plus souvent par un tableau d'endocardite aigue ou subaiguë avec une insuffisance valvulaire, plus souvent aortique que mitrale ou tricuspideenne (11, 92).

L'insuffisance valvulaire peut disparaître sous corticothérapie. En cas d'échec, le remplacement valvulaire est indiqué, il expose au risque de désinsertion qui doit être prévenu par la mise en route d'une thérapeutique immunosuppressive (92).

La fibrose endomyocardique paraît exceptionnelle, une dizaine de cas ont été rapportés. Il est possible qu'elle puisse être la conséquence tardive d'une endo et/ou d'une myocardite compliquée de thrombus intraventriculaire. La prescription d'une corticothérapie et d'un traitement anticoagulant pourrait avoir une action préventive (92).

La thrombose intracardiaque est très rare, une revue récente de la littérature faisant état de 25 observations rapportées (125). Cette complication survient généralement chez des hommes jeunes du bassin méditerranéen et du moyen orient et prédomine dans les cavités droites du cœur, plus fréquemment ventriculaires qu'auriculaires (92). Plus de la moitié des cas de thrombose cardiaque dans la MB révèlent la maladie. Le diagnostic évoqué dans ces cas est souvent celui d'une tumeur intracardiaque, et la chirurgie est fréquente (126). Elle est fréquemment associée à une atteinte pulmonaire (127). Le traitement médical postopératoire, associant colchicine, corticoïdes et un traitement anticoagulant, pourrait prévenir les rechutes.

5-Manifestations neurologiques :

Elles font toute la gravité de la MB car elles engagent le pronostic fonctionnel mais aussi vital.

5-1- Fréquence :

La fréquence de l'atteinte neurologique est diversement appréciée. Elle varie de 2 à 48 % (24) avec une moyenne de 15.25 % selon la population étudiée, le recrutement des séries et l'inclusion ou pas des céphalées isolées. En effet, lorsqu'elles sont isolées, les céphalées ne signifient pas obligatoirement l'existence d'une atteinte neurologique puisque dans une étude prospective de 27 patients atteints de MB et souffrant de céphalées isolées suivis pendant 7 ans, 2 seulement avaient développé une complication neurologique (128).

L'atteinte neurologique semble plus fréquente dans les séries du Moyen-Orient et des pays méditerranéens (11-44 %) (20, 28, 34, 129, 130, 131) (Tableau XI) que dans les séries turques et asiatiques (2-11 %) (15, 132). Elle est observée chez 15% des patients de notre série. Une fréquence similaire a été retrouvée dans une série marocaine récente (16.6 %), qui n'a pas tenu compte des céphalées isolées (133). Filali-Ansary (20) a rapporté une fréquence plus élevée 43.2%, vu l'inclusion des céphalées isolées parmi les signe neurologiques.

Plusieurs études ont révélé une prédominance masculine de l'atteinte neurologique (28, 134, 135, 136). Dans notre série, on note une prédominance féminine nette (36% vs 4%). Ceci a été également le cas dans les séries de Benamour (133) et Filali-Ansary (20).

5-2-Délai de survenue :

Les manifestations neurologiques surviennent le plus souvent au delà de 40 ans, en général après plusieurs années d'évolution avec un délai moyen de 2 à 6,4 ans (131, 133, 137). Elles peuvent être inaugurales dans 5 % des cas et posent d'énormes problèmes diagnostiques en l'absence d'autres signes de la MB. Dans notre série, l'atteinte neurologique a été inaugurale dans un cas (2.5 %). Ces formes inaugurales, sont surtout l'apanage des séries à recrutement neurologique.

5-3-Type d'atteinte neurologique :

Les manifestations neurologiques sont très polymorphes. Pour Regemont et al (1982), l'atteinte neurologique en cas de MB comprend les méningo-encéphalites ou les méningo-encéphalomyélites et les TVC responsables du syndrome d'HTIC dite «bénigne» (133). Or, actuellement, on distingue deux principaux types d'atteinte du système nerveux central : l'atteinte parenchymateuse liée à une affection inflammatoire directe du système nerveux central (méningo-encéphalomyélite) et l'atteinte non parenchymateuse représentée par les atteintes des gros vaisseaux cérébraux ou angio-Behcet cérébral.

a. L'atteinte parenchymateuse :

L'atteinte parenchymateuse, encore qualifiée de neuro-Behçet, est la plus fréquente rendant compte de 60 à 80 % des atteintes neurologiques (129, 131, 138). Elle est observée chez 40 patients parmi 60 ayant une atteinte neurologique (66.6 %) dans la série de Hamzaoui (28) et dans 61% des atteintes neurologiques dans celle de Benamour (133) (Tableau XI). Dans notre série, une atteinte parenchymateuse a été notée chez 2 patients, il s'agissait d'une méningo-encéphalomyélite dans un cas et d'une encéphalite dans l'autre cas.

L'atteinte parenchymateuse est dominée par l'atteinte du tronc cérébral observée dans 25 à 60% des cas, suivie de l'atteinte hémisphérique rapportée dans 10 à 12.5% des cas et l'atteinte médullaire retrouvée dans 2.5 à 18 % (137, 139, 140). Ces atteintes sont souvent associées.

L'analyse des symptômes cliniques neurologiques indépendamment de la topographie de l'atteinte a montré que le symptôme le plus fréquent était la céphalée présente chez 100% des patients, fréquence variant entre 40 et 63% selon les séries (28, 131, 136). Dans notre série, les céphalées étaient associées à des signes d'HTIC chez 2 patients. Dans les autres séries à recrutement plus important, les signes cliniques étaient dominés par le syndrome pyramidal, présent dans 58.5% des cas dans la série de Benamour (133), 55.5 % des cas dans la série de Hamzaoui (28), et 52 % des cas dans celle de Houman (131), suivi de l'atteinte des paires crâniennes :37 % pour Houman (131) et 27% pour Hamzaoui (28) , le déficit moteur de type central (26 %-43 %) (28,133), et les troubles mentaux (25.5-36.5 %) (28, 133).

En cas d'atteinte du tronc cérébral, on peut observer un syndrome pseudo-bulbaire, une paralysie des nerfs crâniens ou un syndrome vestibulaire.

Certains auteurs ont individualisé d'autres formes cliniques : le syndrome pyramidal isolé, qui, en l'absence d'imagerie ne permet pas de diagnostic topographique (137), une méningite aseptique isolée, dont la survenue fait craindre l'apparition d'une atteinte neurologique grave (141, 131, 133). L'atteinte isolée des nerfs crâniens (133), l'atteinte psychiatrique pure ou « psycho-Behçet » pour Siva (134), la forme pseudo-tumorale (136, 142), et un syndrome parkinsonien (141) ont été rapportés.

L'atteinte médullaire isolée au cours de la MB est peu rapportée dans la littérature. Elle se manifeste par une paraparésie et/ou une irritation pyramidale des membres inférieurs associées à des troubles sensitifs et des troubles sphinctériens. Houman (131) en a rapportée un cas. Dans une étude marocaine, sur 28 cas de myélopathies aiguës, hospitalisés en Neurologie, 3 cas de MB ont été identifiés (143).

Le LCR dans les méningites ou les méningo-encéphalites est le plus souvent à prédominance lymphocytaire, mais un liquide stérile à prédominance de neutrophiles peut être observé. La glucorachie est normale, par contre les protéines sont élevées avec synthèse oligoclonale d'Ig G (11, 136).

L'atteinte isolée de nerfs crâniens est dominée par l'atteinte des nerfs oculo-moteurs, et la 5^e paire crânienne (133), la NORB est une complication rarissime de la MB (11, 144), notre série comprend une observation de NORB qui a très bien répondu au traitement par bolus d'Endoxan. De La Blanchardiere (144) rapporte le premier cas de NORB récidivant malgré l'azathioprine. Une atteinte cochléo-vestibulaire est possible au cours de la MB : sur une cohorte de 203 patients algériens, 33 patients (16.25 %) présentent une atteinte cochléo-vestibulaire (145). La surdité au cours de la MB est relativement fréquente (12-80 %), certains auteurs suggèrent de considérer l'atteinte cochléo-vestibulaire comme une atteinte commune de la MB (146).

L'atteinte périphérique est exceptionnelle avec une fréquence variant de 2 et 19 % des cas de neuro-Behcet (147, 148). Elle peut être isolée ou associée à une atteinte centrale. Elle est due à une vascularite multifocale des fibres nerveuses et se manifeste par des polynévrites, des multinévrites ou des polyradiculonévrites (133, 148). Quand l'atteinte neurologique périphérique est inaugurale ou révélatrice on conçoit la difficulté de la rattacher à une MB. Ainsi, elle doit être évoquée, en l'absence d'étiologie patente, chez un patient originaire d'une région de haute prévalence. Dans notre série, un seul cas de radiculite a été retrouvé, localisée aux membres inférieurs.

Des troubles psychiatriques ont été décrits chez la moitié des patients ayant un Neuro-Behçet (149). Cependant, les manifestations psychiatriques sont peu documentées et non spécifiques : sous forme de confusion mentale, de troubles du comportement avec agitation et d'états dépressifs. Quelques cas de psychose ont été signalés (11, 149). Elles peuvent révéler la méningo-encéphalite ou même la précéder de plusieurs années (11). Benamour (133) a rapporté 2 cas d'atteinte psychiatrique isolée : une schizophrénie paranoïde et un syndrome dépressif majeur. Dans notre série, des troubles psychiatriques isolés ont été rapportés chez 1 patient ayant présenté un syndrome dépressif avec psychose hallucinatoire.

b. L'atteinte non parenchymateuse (angio-behçet cérébral) :

L'atteinte vasculaire comprend les thromboses des veines cérébrales et des sinus duraux et exceptionnellement, les atteintes des artères à destinée cérébrale (141).

Les thromboses des sinus duraux et des veines cérébrales paraissent plus rares que l'atteinte parenchymateuse (131). Elles sont certainement sous-diagnostiquées étant donnée la fréquence des symptômes d'HTIC spontanément résolutifs. Toutefois, elles semblent plus fréquentes dans les pays arabes et en France où elles sont responsables du tiers des manifestations neurologiques de la MB (150, 151). Elles sont plus rares au Japon, puisque dans une série de 21 patients avec atteinte neurologique aucun n'a présenté une TVC (152). En Turquie, la fréquence est intermédiaire (12.2 %) (134).

Dans notre série, 2 patients ont présenté une TVC isolée, soit une fréquence de 33% des TVC parmi les patients avec atteinte neurologique et de 5% parmi tous les patients. Ces fréquences étaient respectivement de 37 % et 16 % dans la série de Filali-Ansary (20), 14.8 et 3.8 % dans la série de Houman (131), 20 % et 2.3 % dans la série de hamzaoui (28) et de 20 et 2.6 % dans celle de Ben Taarit (136) (Tableau XI).

La thrombophlébite cérébrale apparaît en moyenne 3.6 ans après le début de la maladie mais peut être inaugurale dans 33% des cas (153). Le tableau clinique est dominé par un syndrome d'HTIC associée ou non à signes focaux voire des troubles de vigilance (154).

La notion d'HTIC « bénigne » au cours de la MB doit être remise en question car elle dépend des moyens d'investigations mis en œuvre pour confirmer ou infirmer une TVC, du délai de leur mise en œuvre par rapport à l'institution du traitement et de la sensibilité de ces moyens pour le diagnostic de TVC.

Tableau XI: Fréquence de l'atteinte neurologique au cours de la MB selon les différentes séries

Série	Atteinte neurologique	Atteinte parenchymateuse	TVC
Notre série (n=6)	15	33	33
Benamour (133) (n=154)	16.6	61	2
Filali-Ansary (20) (n=70)	43	-	37
Houman (131) (n=27)	25.7	70.3	14.8
Hamzaoui (28) (n=60)	11.6	66.6	20

La rareté de l'association de l'atteinte parenchymateuse et des TVC a été soulignée par plusieurs auteurs : aucun cas dans notre série et dans la série de Filali (20), un cas parmi les 27 patients de Houman (3.7 %) (131), trois cas dans la série de Hamzaoui (4.7 %) (28).

L'atteinte des artères à destinée cérébrale est exceptionnelle. Sur une série de 200 MB avec atteinte neurologique, une telle atteinte n'a été observée que dans 3 cas (1.5 %) (137).

Sur le plan neuro-radiologique, la TDM cérébrale reste peu spécifique. En cas d'atteinte parenchymateuse, la TDM cérébral peut mettre en évidence des images d'hypodensités multiples fréquemment notées à l'étage sus-tentorial (131, 133). Sa normalité n'élimine pas le diagnostic. L'IRM cérébrale est en revanche plus sensible, c'est l'examen de référence pour le diagnostic et la surveillance des lésions parenchymateuses. Classiquement, elle montre des hypersignaux en T2.

Les lésions se localisent préférentiellement au niveau du tronc cérébral (66 %), de la capsule interne (47 %), de la substance blanche (33 %) et des noyaux gris centraux (24 %) (136, 155). En cas de thrombophlébite cérébrale, l'apport de la TDM est faible. Le signe du « delta vide » est peu sensible et peu spécifique d'où l'intérêt de l'IRM et de l'angio-IRM dont la sensibilité est de 90 à 100% (154).

L'artériographie cérébrale dont le risque anévrysmal après ponction est élevé chez les patients présentant une MB n'a plus de place dans le diagnostic des thromboses veineuses cérébrales échappant à l'IRM.

Les thromboses cérébrales et l'atteinte parenchymateuse ont été probablement sous-estimées dans le passé à cause des risques encourus par l'artériographie et la non disponibilité de l'IRM. Actuellement, avec les moyens d'exploration peu invasifs comme l'angiographie numérisée, la TDM, ou la résonance magnétique, leur étude est beaucoup plus aisée.

6-Manifestations médiastino-pulmonaires :

Les manifestations pulmonaires sont rares, mais comptent parmi les atteintes systémiques les plus graves de la MB, pouvant emporter le malade au cours d'une hémoptysie foudroyante.

Elles correspondent dans la plupart des cas à une angéite pulmonaire à déterminisme essentiellement vasculaire composée d'anévrysmes et de thromboses artériels pulmonaires.

Classiquement, la fréquence des atteintes vasculaires pulmonaires varierait de 1 à 8 % (156, 157), mais elle serait sous estimée : 12.96 % dans la série de Filali-Ansary (20). Dans une série de 42 patients ayant bénéficié systématiquement d'une radiographie thoracique, d'une spiromètre et d'une TDM, 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 diagnostiques de la maladie (19 %) (158).

Les sujets jeunes de sexe masculin représentent la majorité des patients. Les signes d'appel regroupent : dyspnée, toux, douleurs thoraciques et hémoptysies (159, 160). Dans une série à recrutement pneumologique, sur 37 cas de MB avec une atteinte médiastino-pulmonaire, 16 cas d'angéite pulmonaire et 21 cas de thrombose cave ont été rapportés (161). Loudadsi et al (162) rapportent 8 cas de MB avec atteinte thoracique colligés au service des maladies respiratoires de l'hôpital Ibn Rochd sur une période de 9 ans : 7 cas de thrombose cave supérieure associée à une pleurésie dans 4 cas et un cas d'anévrisme des artères pulmonaires.

Cliniquement, cette angéite se traduit schématiquement par trois tableaux qui sont le plus souvent intriqués (11) :

➤ ***Infarctus pulmonaire :***

Les embolies pulmonaires sont rares. La thrombose des artères pulmonaires responsable des infarctus pulmonaires se forme généralement in situ. L'hémoptysie en est le symptôme majeur, d'abondance variable, d'aggravation progressive ou massive d'emblée, associée à des douleurs et une dyspnée (159). La multiplication des thromboses aboutirait à une hypertension artérielle pulmonaire, ainsi qu'à une inhomogénéité des rapports ventilation perfusion (159). Cette hypertension pulmonaire peut être révélatrice de la MB, associant une dyspnée d'effort à des phlébites surales.

➤ ***Atteintes parenchymateuses :***

Elles regroupent d'une part des anomalies secondaires à la vascularite ; infarctus, hémorragies et atélectasies, et d'autres parts des pneumonies récidivantes, organisées cryptogéniques, à éosinophiles, des fibroses et de l'emphysème. Les hémorragies alvéolaires se manifestent par des hémoptysies souvent minimes, se traduisant par des opacités alvéolaires ou alvéolo-interstitielles, souvent péri-hilaires ou basales, épargnant les apex et la périphérie. La récurrence des hémorragies alvéolaires aboutit à une fibrose.

➤ ***Les anévrismes pulmonaires :***

La MB est la principale étiologie des anévrismes pulmonaires, ils peuvent compliquer une MB connue ou en constituer la première manifestation. La prédominance masculine est nette (160).

Ils se manifestent cliniquement par des hémoptysies récidivantes de faible abondance pouvant parfois être foudroyantes, mettant en jeu le pronostic vital. Ces anévrismes sont habituellement multiples, bilatéraux, partiellement ou totalement thrombosés et de siège proximal intéressant les troncs et les branches lobaires ou segmentaires des artères pulmonaires (60).

Ils réalisent sur la radiographie du thorax des opacités juxta-hilaires arrondies ou ovalaires, bien limitées, de contours parfois polycycliques, ayant des connexions avec les branches des artères pulmonaires sur toutes les incidences. La TDM hélicoïdale avec injection intraveineuse de produit de contraste en bolus représente actuellement la méthode de choix pour le diagnostic des anévrismes des artères pulmonaires (163).

Les séries les plus importantes d'anévrysmes pulmonaires dans la MB ont été colligées par Humuryudan (164, 165). La première concernait 24 patients parmi 2179 de MB (1.1 %) et la deuxième concernait 26 patients parmi 4400 de MB (0.6 %). Les données épidémiologiques sont comparables, mais le pronostic est de loin meilleur dans la 2^e série avec 62 % de survie à 5 ans, bien que 20 % des patients soient décédés au cours de la 1^e année. Les auteurs expliquent l'amélioration du pronostic par un délai diagnostique plus court, réduit en moyenne à 2 mois, et à un traitement codifié associant corticoïdes et immunosuppresseurs pendant 24 mois, ainsi qu'au recours à l'embolisation par du cyanoacrylate pour des saignements menaçants (160). Dans notre série, nous n'avons relevé aucun cas d'anévrisme pulmonaire.

Le syndrome de Hughes-Stovin, considéré par certains comme une forme incomplète de la MB, est caractérisé par des anévrismes des artères pulmonaires, des embolies pulmonaires et des thromboses veineuses profondes (166).

L'atteinte pleurale est exceptionnelle. En effet, 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 (167). Unilatérale ou bilatérale, elle s'associe souvent à une péricardite (11). On a décrit des cas de chylothorax, secondaires à une thrombose cave supérieure (11, 160). Abounadi et al (168) ont rapporté un cas de chylothorax par thrombose cave supérieur révélateur de la MB. Filali-Ansary (20) rapporte 7 cas

de pleurésie, dont un a développé un chylothorax et Benamour (31) a noté seulement un cas de pleurésie sérofibrineuse et un cas de pleuropneumopathie fébrile parmi 316 patients. Dans notre série, un seul patient a présenté une pleurésie associée au syndrome cave supérieur.

Quelques cas d'adénopathies médiastinales responsables d'un syndrome cave supérieur sont rapportés (11).

La fibrose médiastinale est exceptionnellement décrite, elle se manifeste par un syndrome cave supérieur. Othmani (169) rapporte 3 cas de MB au cours desquelles la fibrose médiastinales était inaugurale.

7-Manifestations digestives :

L'atteinte digestive de la MB ou entéro-Behçet est peu étudiée. Sa fréquence est diversement appréciée en fonction des séries, allant de 50 % dans les séries japonaises à moins de 5 % dans les séries turques et maghrébines (170) (Tableau XII).

Tableau XII : Fréquence de l'atteinte digestive de la MB dans différentes régions du monde (170, 171)

Pays	Fréquence (%)
Japon	50 - 60
Scotland	50
USA	21
Kuwait	21
France	14
Angleterre	14
Algérie (90)	6.4
Inde	5.2
Maroc (20)	5
Turquie	2.8 - 5

Tunisie (172, 173)	1.2 -17
Notre série	8

Au Maroc : 8 cas sur 162 (5 %) rapportés par Filali-Ansary (20) (6 ulcères gastro-duodénaux, des aphtes du rectum dans un cas et des ulcérations sur l'iléon terminal dans un autre cas). Maaouni (174) n'a constatée qu'un seul cas de colite ulcéreuse sur 120 malades. Benamour (175) a retrouvé des aphtes isolés du tube digestif intéressant l'œsophage 2 fois, l'estomac 2 fois, le rectum 4 fois et l'anus 3 fois ainsi que 22 colites ulcéreuses. Dans notre série, nous n'en avons relevés que 3 cas (8 %), une gastrite atrophique (1 cas), des ulcérations aphtoïdes coliques avec une aphtose rectale (1 cas) et une gastrite et une colite à éosinophiles (1 cas). Concernant cette dernière entité, aucun cas n'a été rapporté dans la littérature à notre connaissance.

En Tunisie, Hamza (176) a rapporté 3 cas avec perforation iléo-caecale, secondaire à des ulcérations digestives. Vingt-sept cas (1.2 %) dans une étude multicentrique portant sur 228 cas (173) et 6 cas (17 %) dans une étude de 34 patients (172). Un entéro-Behçet histologiquement documenté a été noté chez deux patients dans une étude récente multicentrique ayant portée sur 519 cas (28).

En Algérie : sur une cohorte de 203 patients les manifestations digestives sont rapportées 13 fois (6,4 %) (90).

L'atteinte la plus habituelle est iléo-caecale ou iléo-colique (11, 17, 171), réalisant des ulcérations séparées par des zones saines (17). Ces ulcérations multiples, larges, habituellement très creusantes, et ayant tendance à se compliquer de perforation souvent révélatrices de l'entéro-Behçet (11), parfois indiscernables d'une entéro-colopathie inflammatoire (RCH ou la maladie de Crohn) posant un problème diagnostique et nosologique vu que ces trois affections peuvent produire des aphtes, une uvéite, un EN et des arthralgies ou des arthrites non déformantes (17). Il faut noter que dans une entéro-colopathie inflammatoire, les aphtes buccaux ne sont habituellement pas graves, que les ulcérations génitales y sont exceptionnelles,

que l'atteinte de la chambre postérieure de l'œil est plus rare, et que le test d'hypersensibilité est souvent négatif (177).

Cependant, l'association d'une MB et d'une maladie de Crohn est possible mais elle reste exceptionnelle. Seuls 8 observations ont été rapportées dans la littérature (178). Cliniquement, l'hypersensibilité au point d'injection et le caractère postérieur ou total de l'uvéite orientent plutôt vers la MB. A l'endoscopie certaines particularités permettent de différencier l'entéro-Behçet de la maladie de Crohn. Ainsi, les aspects ronds et ovalaires des ulcérations seraient caractéristiques de l'entéro-Behçet alors que l'aspect longitudinal évoquerait plutôt la maladie de Crohn (178). En fait, ce n'est que l'étude histologique des biopsies intestinales qui permet, dans certains cas, de trancher entre les deux maladies en révélant un granulome épithélioïde et géo-cellulaire caractéristique de la maladie de Crohn, l'existence de lésions de vascularite est, en revanche, suggestive de la MB.

La symptomatologie fonctionnelle est aspécifique: flatulence, nausées, ballonnement, éructations, diarrhée, anorexie, douleurs abdominales. Les rectorragies sont possibles (11, 17).

Radiologiquement, les images les plus fréquemment retrouvées sont des floculations anormales de la baryte, des épaisissements des plis muqueux et des dilatations segmentaires de l'intestin grêle avec stase (17).

L'étude histologique montre des lésions de vascularite qui seraient responsables d'une infiltration inflammatoire péri-vasculaire (par des lymphocytes, polynucléaires neutrophiles, des histiocytes et des éosinophiles) (11), comme c'est le cas chez une de nos 3 patients avec atteinte digestive.

L'atteinte œsophagienne (ulcérations et fistules), gastroduodénale (ulcères gastrique et duodénale) ou recto-anale est beaucoup plus rare.

Quelques cas de pancréatite ont été rapportés (179), parfois révélatrices de la MB et sont de nature ischémique.

8- La fièvre:

Elle est habituelle au cours des poussées évolutives de la MB, notamment en cas d'arthrite, d'EN ou de thrombose veineuse profonde (11, 180). Cependant, on a décrit des cas où la maladie se présente par un tableau de fièvre au long cours (11, 181, 182). Une fièvre est observée dans 6 % d'une série de 786 cas (48 cas) liée essentiellement à un processus infectieux intercurrent (8 cas), ou à une atteinte vasculaire (10 cas) (26).

Une fièvre au long cours a été observée chez 5 patients dans la série de Filali-Ansary (20), correspondant à un mode de début de la maladie dans deux cas, posant un délicat problème diagnostique. Niamane et al (181) ont rapporté un cas de MB révélé par une fièvre prolongée inexplicée, précédant de trois mois la survenue de la thrombose cave supérieure chez un patient qui n'avait pas d'antécédents d'aphtose, celle-ci est survenue au moment de la complication thromboembolique.

Dans notre série, la fièvre était présente chez 8 patients (20 %). Elle était prolongée (au long cours), précédant de 4 mois la survenue d'une thrombophlébite cérébrale chez une patiente. Dans les autres cas, la fièvre est survenue de façon simultanée avec les autres signes de la maladie notamment vasculaires.

Ainsi, la survenue d'une fièvre au cours de la MB doit faire rechercher une complication infectieuse intercurrente, des atteintes asymptomatiques de la maladie tel qu'une péricardite, des manifestations thromboemboliques ainsi que des complications dramatiques telle qu'une rupture d'anévrisme artériel thoracique.

Une fièvre prolongée inexplicée, inaugure exceptionnellement la scène clinique de la MB. On doit cependant évoquer la MB au même titre que les autres vascularites tout particulièrement au pourtour méditerranéen chez un patient jeune ayant une fièvre prolongée inexplicée. Elle doit faire rechercher essentiellement une complication thromboembolique.

9-L'atteinte rénale:

Elle est exceptionnelle. Le rein paraissait curieusement épargné, jusqu'aux années 1970, lorsque furent publiées les premières données des biopsies rénales (183). Depuis lors, l'atteinte

rénale au cours de la MB a été mieux précisée. L'amylose est la plus signalée, à côté de rare cas de néphropathies non amyloïdes.

L'atteinte rénale peut se manifester par des anomalies urinaires asymptomatiques à type d'hématurie et/ou de protéinurie, ou par un syndrome néphrotique avec insuffisance rénale. Les lésions rénales peuvent être infracliniques comme cela a été rapporté dans certaines séries de MB avec biopsie rénales systématique (184, 185). Il s'agissait notamment de dépôts irréguliers extramembraneux et/ou mésangiaux de C3 et des lésions artériolaires sans amylose (17, 184).

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

On peut distinguer des lésions parenchymateuses essentiellement glomérulaires et des lésions vasculaires ou pédiculaires:

- ***Les lésions parenchymateuses :***

Elles sont dominées par l'amylose, plus de 53 observations ont été rapportées dans la littérature. La fréquence de l'amylose rénale dans la MB varie de 0.5 à 3 % selon les séries (20, 186, 187). L'amylose semble être liée à la durée prolongée de la MB (186, 188), elle est nettement plus fréquente en méditerranée où sévit la maladie périodique (11) et apparaît en général après une dizaine d'années d'évolution, en se manifestant le plus souvent par une protéinurie et/ou un syndrome néphrotique (11, 188). La protéine amyloïde est de type AA comme dans les autres processus inflammatoires et infectieux chronique. La MB doit être recherchée en cas d'amylose rénale AA inexplicée (189). Une fois installée, l'amylose évolue vers l'insuffisance rénale et fait partie des causes de décès et des états de cachexie sévère observés dans la MB. Sur le plan thérapeutique, la colchicine n'a pas toujours fait la preuve de son efficacité, si ce n'est en prévention dans la maladie périodique (11) et de quelques observations d'évolution favorable signalées dans la littérature (190). Néanmoins sa prescription peut être justifiée pour tenter de stabiliser les lésions amyloïdes.

Outre l'amylose, l'atteinte rénale au cours de la MB peut comporter une néphropathie glomérulaire pouvant se manifester par une protéinurie, une hématurie avec ou sans insuffisance rénale (188). Les glomerulopathies les plus fréquentes sont représentées par les

glomérulonéphrites prolifératives et les glomérulonéphrites à dépôts mésangiaux d'immunoglobulines Ig A. Ont également été rapportées des cas de glomérulonéphrites segmentaires et focales, des lésions glomérulaires minimes, et la glomérulonéphrite extra membraneuse (185, 188).

▪ ***L'atteinte vasculaire :***

L'atteinte vasculaire intra parenchymateuse est rare pouvant réaliser une nécrose fibrinoïde des artères intra rénales.

Les lésions pédiculaires peuvent intéresser aussi bien l'artère que la veine rénale. La veine rénale peut être essentiellement le siège d'une thrombose qui peut être associée à celle de la veine cave inférieure. La thrombose veineuse rénale peut se manifester par une protéinurie, une hématurie et/ou une douleur lombaire. L'atteinte des artères rénales est peu fréquente. Elle comporte des thromboses ou des anévrysmes pouvant être asymptomatiques ou se compliquer d'infarctus rénal et/ou de rupture avec hémorragie péritonéale.

La néphropathie iatrogène induite par la ciclosporine A est un autre aspect de l'atteinte rénale au cours de la MB. Elle peut être responsable d'une insuffisance rénale aigue fonctionnelle qui est réversible à la réduction ou à l'arrêt de la ciclosporine A.

En conclusion, bien que l'atteinte rénale au cours de la MB soit rare, un examen des urines avec la recherche d'une hématurie microscopique et d'une protéinurie ainsi qu'une exploration de la fonction rénale doivent être systématique chez les patients ayant une MB afin de déceler une atteinte rénale infraclinique.

10-Les manifestations glandulaires :

L'orchiepididymite est classée parmi les critères Japonais pour le diagnostic de la MB (4). Sa fréquence est diversement appréciée selon les séries, variant de 2 à 31% (11, 191, 192). De caractère aigu le plus souvent, elle régresse rapidement sans laisser de séquelles. Elle est

rarement inaugurale. Son mécanisme est inflammatoire, probablement secondaire à des lésions de vascularite locale (191).

Une parotidite bilatérale peut se voir au cours de la MB. En effet, Turki en rapporte 3 cas dans une série de 400 patients (79).

L'association MB et syndrome de Gougerot-Sjögren est anecdotique. Dans une série de 340 cas de MB avec atteinte articulaire (82), 2 patients ont présenté un syndrome de Gougerot-Sjögren (0.6 %). Pour certains auteurs l'association MB et syndrome de Gougerot-Sjögren est une coïncidence. Dans notre série, un syndrome sec subjectif a été constaté chez un patient.

Les autres atteintes glandulaires sont exceptionnelles : thyroïde, pancréas. Nous rapportons un cas avec un goitre multinodulaire.

IV- BIOLOGIE :

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

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

Une augmentation de la VS se voit en cas d'EN, de poussées de thrombose veineuse et d'arthrite aiguë (les formes mono- et polyarticulaires plus que dans les formes arthralgiques ou oligoarticulaires) (11). Dans notre série, la VS était nettement plus élevée lors des thromboses veineuses que lors des autres atteintes mais la différence n'était pas significative.

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

Une étude récente a montré que les niveaux moyens de la VS et de la CRP, sont significativement plus élevés chez les patients en phase active de la maladie que chez les contrôles sains et les groupes en rémission ($p < 0.001$), suggérant que ces paramètres biologiques pourraient être utilisés pour évaluer l'activité de la MB (193).

Une étude tunisienne a montré qu'il existe une élévation significative de l'hyperhomocystéine plasmatique dans la MB, corrélée à l'existence d'une atteinte oculaire (uvéite et vascularite rétinienne) (194).

V-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. Les principales recommandations actuelles concernant le traitement de la MB sont présentées dans le tableau XIII (195).

1. But :

Quels 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 et de minimiser le risque de séquelles définitives en particulier oculaires et neurologiques.

2. Traitement conventionnel :

2-1- Aphtes buccaux et génitaux et autres manifestations cutanéomuqueuse :

Ces lésions ne comportent certes pas de risque vital ni de séquelles définitives majeures mais peuvent altérer la qualité de vie quotidienne; leur traitement n'est pas bien codifié et

l'efficacité des différents moyens utilisés est très variable et inconstante. Malgré le préjudice engendré par ce type de lésions, le traitement ne devrait pas être délétère et il est 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.

- **La colchicine :**

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.

Dans un essai randomisé en double aveugle mené sur une durée de 2 années, la colchicine (1 à 2 mg/j) n'était pas significativement efficace sur les aphtes buccaux, en revanche elle réduisait significativement la fréquence des ulcérations génitales et de l'EN chez la femme (196). Cependant, la prescription de la colchicine en continue semble active sur les manifestations cutanéomuqueuses de la MB en diminuant le nombre, l'importance et la récurrence des lésions, et c'est aussi notre impression. En effet, la prescription de la colchicine en continue était active chez 93% des patients avec une diminution de la fréquence et de la gravité des poussées. Ces patients n'ont pas eu besoin d'un autre médicament pour le traitement de l'aphtose. Elle pourrait même avoir un effet préventif sur les poussées de la maladie (197, 198).

- **La dapsone :**

La dapsone (100 mg/j) constitue une alternative thérapeutique pour les aphtes buccaux et génitaux et les lésions cutanées (199).

- **L'azathioprine :**

L'AZP (2.5 mg/kg/j) s'est révélée significativement efficace dans la guérison des aphtes buccaux et la prévention des aphtes génitaux (200).

▪ **La thalidomide :**

Elle constitue aussi un traitement significativement efficace de ces manifestations et des PSF (201); cependant, son utilisation devrait être réservée aux lésions sévères, invalidantes, rapidement récidivantes et/ou résistantes aux traitements suscités. Une dose quotidienne de 100 mg semble être suffisante et aussi efficace que 300 mg (201).

L'utilisation de la thalidomide est limitée d'une part par la fréquence très élevée des récurrences 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'EN, un rash cutané, une xérostomie, des céphalées et une constipation ont été rapportés (202, 203, 204).

▪ **La pénicilline / l'azithromycine :**

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 (205) et plus récemment l'azithromycine dans le traitement et la prévention des lésions cutanéomuqueuses de la MB (206).

▪ **La pentoxifylline :**

La pentoxifylline, par une action anti-TNF, a été rapportée comme efficace sur les lésions cutanées cutanées mais n'a pas fait l'objet d'études contrôlées (207). Ce médicament a été utilisé avec succès chez 2 de nos patients ayant une aphtose buccale résistante à la colchicine.

2-2-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 (20 mg/jr) voire en intra-articulaire peut être efficace. Dans notre série, 13 patients avec

manifestations articulaires ont répondu favorablement aux antalgiques et AINS. Un seul patient avec monoarthrite a répondu favorablement à une corticothérapie à forte dose prescrite pour des manifestations ophtalmologiques associées.

L'AZP s'est révélée aussi significativement efficace sur les arthrites de la MB (200). La sulfasalazine, le MTX 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.

2-3 Manifestations oculaires :

Le traitement de l'atteinte oculaire de la MB dépend de sa sévérité :

➤ L'uvéite antérieure :

Elle 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 (195).

➤ L'uvéite postérieure et les vascularites rétinienne :

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 1 g en bolus IV mensuels.
 - AZP 2.5 mg/kg/j : seul l'azathioprine a été évaluée dans une étude contrôlée (200).
 - Chlorambucil 5 mg/j.
 - Ciclosporine A : semble être la 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 (200, 208, 209), mais il existe un risque de rebond à l'arrêt du traitement. Elle est prescrite à la dose de 5 à 10 mg/kg/jr, répartie en 2 à 3 prises. Sa néphrotoxicité limite son utilisation en monothérapie.
-

- MTX (7.5 à 20 mg/semaine) : s'est révélé plus efficace sur les uvéites antérieures que sur les uvéites postérieures ou les vascularites rétiniennes (210), 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'AZP et la ciclosporine A (211). Enfin, l'injection sous-conjonctivale de corticoïde (dexaméthasone 1 à 1.5 mg) peut donner de bons résultats en cas de poussées aiguës.

Dans notre série toutes les uvéites antérieures ont bénéficié d'une corticothérapie locale. Les patients avec une uvéite postérieure et/ou une vascularite rétinienne ont tous reçu du cyclophosphamide associé à la corticothérapie orale, relayée 1 fois par l'AZP.

2-4-Manifestations neurologiques :

Nous décrivons ici le traitement des atteintes parenchymateuses, on exclut de ce cadre les thrombophlébites cérébrales dont le traitement rejoint celui de l'angio-Behçet. Paradoxalement, malgré la gravité de l'atteinte neurologique, il n'y a pas eu d'études contrôlées concernant l'efficacité de son traitement.

Le traitement d'attaque des poussées aiguës de ces atteintes se base sur les corticoïdes à fortes doses soit par voie orale (prédnisone à la dose de 1 mg/kg/j pendant au moins 4 semaines ou jusqu'à la constatation d'une amélioration), soit par voie intraveineuse (bolus quotidien de 1 g de méthylprednisolone pendant 3 à 5 jours relayé par de la prednisone per os et à fortes doses) (212, 213). 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 (213). Dans les formes sévères et/ou réfractaires, plusieurs agents immunosuppresseurs, en particulier cyclophosphamide et chlorambucil, peuvent être associés aux corticoïdes (131).

Il est recommandé d'éviter la ciclosporine A en cas de neuro-Behçet, d'une part à cause d'une moindre efficacité par rapport aux autres immunosuppresseurs, et d'autre part à cause de

son incrimination dans l'aggravation de certaines atteintes neurologiques, impliquant la réalisation d'une IRM cérébrale avant sa prescription (214).

Dans un essai ouvert, l'administration de faibles doses de MTX (5 à 12.5 mg/semaine) chez 6 patients pendant 36 semaines a permis de prévenir la progression des manifestations cliniques neuro-psychiatriques 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 (214).

Les deux immunosuppresseurs utilisés chez nos patients avec atteinte neurologique sont le cyclophosphamide et l'AZP.

La durée du traitement est mal codifiée, mais elle doit être prolongée voire indéfinie. Les arrêts thérapeutiques ; même de la colchicine seule, exposent à des rechutes (131). Selon Wechsler et al (141), les immunosuppresseurs sont à administrer pour une durée de 2 ans.

2-5- Manifestations cardio-vasculaires :

Il n'y a pas de consensus pour le traitement des atteintes vasculaires au cours de la MB (195). Celui-ci reste toujours symptomatique et discuté au cas par cas.

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 (215).

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, alors que d'autres évitent leur emploi seul 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.

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 AZP) aux anticoagulants ou aux antiagrégants plaquettaire (93, 140). Dans notre série, l'association corticothérapie et AZP aux anticoagulants a été prescrite chez un patient ayant une TVC avec une récurrence de la

thrombose à l'arrêt des trois médicaments. 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 (216).

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.

Dans une expérience de Houman (195), plusieurs anévrismes artériels de différentes tailles et localisations ont complètement disparu sous traitement médical associant de la prédnisone à fortes doses au cyclophosphamide en bolus IV mensuels. La chirurgie en première intention est réservée aux anévrismes fissurés, rompus ou de taille > 6 cm. Dans notre série, les 2 cas d'anévrismes ont été recrutés après la cure chirurgicale.

De nouvelles méthodes de traitement par voie endovasculaire (endoprothèse), sont de plus en plus employées. Ces procédures permettent certes de réduire les risques de la chirurgie conventionnelle, mais leurs résultats à long terme demeurent indéterminés.

Enfin, l'administration de corticoïdes et d'immunosuppresseurs en postopératoire semble nécessaire et efficace contre les récurrences des anévrismes artériels et l'association d'anticoagulants ou d'antiagrégants plaquettaires permet de prévenir les thromboses (110). Cette attitude a été également préconisée chez nos 2 patients.

Le cas particulier des anévrismes secondaires aux ponctions ou aux cathétérismes artériels ne fait pas l'objet de consensus. Néanmoins, la prescription d'une corticothérapie en bolus intraveineux durant 3 jours (avant, pendant et après la ponction ou l'exploration) a permis dans plusieurs cas de prévenir l'apparition de tels anévrismes (195).

2-6- Entéro-Behçet :

Le traitement médical des ulcérations compliquées ou non de perforation repose sur l'association sulfalazine, corticothérapie à faible dose à cause de la composante inflammatoire

et l'angéite intestinale qui caractérise l'entéro-Behçet sur le plan histologique (11). Chez notre patiente qui présentait des ulcérations coliques et rectales, l'évolution était spectaculairement favorable sans rechute sous corticothérapie et salazopyrine.

L'AZP ou la thalidomide peuvent être utiles (58). Cependant, la résection chirurgicale pourrait être indiquée, elle s'effectue le plus souvent en catastrophe et comporte une résection iléale ou iléo-caecale, parfois même une hémicolectomie. Les rechutes postopératoires sont fréquentes lors des six premiers mois.

Tableau XIII : Les recommandations actuelles du traitement de la MB (195)

Maladie de Behçet : Analyse clinique et comparaison des critères diagnostiques

Manifestations cliniques	Traitements proposés
Manifestations cutanéomuqueuses	<p>Traitement local :</p> <ul style="list-style-type: none"> Corticoïdes Sucralfate Lidocaïne <p>Traitement per os :</p> <ul style="list-style-type: none"> Colchicine Dapsone Thalidomide Azathioprine Rebamipide
Manifestations articulaires	<ul style="list-style-type: none"> Anti-inflammatoires non stéroïdiens Colchicine Corticoïdes à faible dose (20 mg/j)
Uvéite antérieure	<p>Traitement local :</p> <ul style="list-style-type: none"> Mydriatiques/cycloplégiques (pour prévenir les synéchies iridocristaliniennes) Collyres ou injections sous-conjonctivales de prednisolone ou de dexaméthasone <p>Traitement par voie générale :</p> <ul style="list-style-type: none"> Colchicine Prednisone (0,5 mg/kg/j en cas de poussées aiguës) Méthotrexate (7,5 à 20 mg/semaine si corticorésistance)
Uvéite postérieure	<p>Traitement local :</p> <ul style="list-style-type: none"> Collyres de prednisolone ou de dexaméthasone Triamcinolone acétonide en injection intravitréenne en cas d'OCM <p>Traitement par voie générale :</p> <ul style="list-style-type: none"> Bolus intraveineux de méthylprednisolone (1 g/j pendant 3 jours) puis prednisolone (1 à 2 mg/kg/j per os) <p>Immunosuppresseurs :</p> <ul style="list-style-type: none"> Cyclophosphamide en bolus IV mensuel Ou aziothioprine per os Ou cyclosporine A per os Ou chlorambucil per os Ou thalidomide per os FK-506 (tacrolimus) per os IFN-α en injections sous-cutanées Infliximab en perfusions IV
Manifestations neurologiques	<ul style="list-style-type: none"> Bolus intraveineux de méthylprednisolone (1 g/j pendant 3 jours) puis prednisolone (1 à 2 mg/kg/j per os) Cyclophosphamide en bolus IV mensuel Azathioprine per os Méthotrexate per os Chlorambucil per os
Thromboses veineuses profondes	<ul style="list-style-type: none"> Héparine en IV ou en SC et antivitamine K Prednisone per os Azathioprine per os Cyclophosphamide en bolus IV mensuel (thrombose des veines caves) Aspirine per os (50 à 200 mg/j) ? Dipyridamole ?
Anévrismes artériels	<ul style="list-style-type: none"> Corticoïdes + cyclophosphamide en bolus IV
Entéro-Behçet	<ul style="list-style-type: none"> Corticoïdes per os ou IV Azathioprine per os ? Cyclophosphamide en bolus IV ?

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

Cependant, 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 (211), et exposant les patients à des complications infectieuses et cancéreuses graves. Le recours à d'autres moyens thérapeutiques est donc nécessaire.

2- Thérapies biologiques :

L'amélioration des connaissances sur les mécanismes étiopathogéniques et particulièrement des bases moléculaires de la MB s'est traduite par le développement de nouvelles formes de traitements immunomodulateurs dont certains sont en cours d'investigation (anti-TNF- α , interféron- α -2a, agents tolérants, bloqueurs de molécules d'adhésion intercellulaire). Ces découvertes ont une implication importante dans la prise en charge des patients réfractaires aux schémas habituels (217).

Cependant, très peu d'études contrôlées randomisées ont été réalisées de sorte qu'il est difficile de porter un jugement définitif sur leur intérêt.

✓ Interféron alpha :

Les interférons constituent une large famille de glycoprotéines qui possèdent des propriétés antivirales, antitumorales et immunomodulatrices. Le rationnel de leur utilisation dans la MB est fondé d'une part sur l'association putative entre la MB et une infection virale et, d'autre part, sur leurs effets biologiques incluant leur capacité à stimuler l'activité des lymphocytes T NK et à inhiber les lymphocytes T $\gamma\delta$.

De nombreuses publications rapportèrent son efficacité, particulièrement dans le traitement des atteintes oculaires sévères (218, 219, 220).

Ainsi, dans un essai ouvert incluant 50 patients ayant une uvéite postérieure ou une panuvéite résistante à un traitement conventionnel, l'administration de l'IFN α -2a à une dose

quotidienne de 6 millions UI (MUI) pendant une période initiale d'au moins 14 jours a permis d'obtenir une réponse dans 92 % des cas (221).

Dans un essai randomisé en double aveugle, Alpsoy et al (222) ont observé une diminution significative de la sévérité et de la fréquence des poussées oculaires chez 83 % des patients traités par l'IFN α -2a à la dose de 6 MUI administrée seulement 3 fois par semaines pendant 3 mois.

Wechsler et al (223) avaient également rapporté des résultats positifs dans une série de 8 patients ayant résisté à divers traitements immunosuppresseurs mais traités avec seulement 3 MUI d'IFN α -2a administrés 3 fois par semaines.

L'association de l'INF alpha à une corticothérapie systémique était efficace dans 81% avec une réduction du seuil de corticodépendance, dans une étude portant sur 22 patients ayant une uvéite réfractaire aux traitements conventionnels (224).

L'INF α a également été proposé dans les manifestations cutanéomuqueuses : Zouboulis et al (218) ont signalé une amélioration des manifestations cutanéomuqueuses à partir du 2e mois de traitement avec une rechute dans 38 % des cas, immédiatement ou dans les 7 mois suivant l'arrêt du traitement ; l'IFN α -2a semblait plus efficace que l'IFN α -2b sur l'atteinte cutanée (47 contre 7 % de réponse complète).

Les atteintes vasculaires (dont celles des artères pulmonaires et du système nerveux central) ont bénéficié aussi de l'interféron α en association aux AAP avec une rémission complète dans 9 cas sur 10. Les données manquent pour les atteintes digestives, et neurologiques (219, 220).

Dans la majorité des cas, la durée optimale du traitement n'était pas claire. Mais dans les formes avec atteinte oculaire grave, par analogie aux autres traitements immunomodulateurs, les différents auteurs ont tendance à privilégier un traitement de longue durée et à espacer les injections à partir du sixième mois pour envisager un sevrage au terme de 12 à 24 mois de traitement (220). La survenue d'une rechute conduit à la reprise du traitement de façon plus prolongée. La dose d'IFN α proposée est 5 millions d'unités en SC initialement, diminuée progressivement jusqu'à la dose d'entretien minimale. Des récurrences surviennent dans plus de la

moitié des cas à l'arrêt du traitement (203). Par ailleurs, les doses élevées et intermédiaires d'IFN α étaient plus efficaces que les faibles doses et les rémissions les plus longues étaient observées avec les doses les plus élevées mais pas avec un traitement plus long (195).

Les effets indésirables étaient fréquents mais dose dépendantes et non sévères. Il s'agissait des mêmes effets rapportés au cours de l'utilisation de l'IFN α dans le traitement d'autres maladies, telle que l'hépatite C, la leucémie myéloïde chronique et les lymphomes non hodgkiniens. Cependant, plusieurs autres effets indésirables décrits dans la littérature n'ont pas été observés au cours du traitement de la MB ; il s'agit essentiellement de symptômes de "pseudo Behçet" tel qu'une rétinopathie, une neuropathie optique, un phénomène pathergique ou même une MB avérée (195, 220, 225).

En conclusion, L'IFN α constitue donc une arme nouvelle dans le traitement de la MB. Cependant, il est important de souligner qu'aucune étude contrôlée et randomisée n'existe à ce jour, qu'aucune comparaison avec d'autres traitements immunosuppresseurs de la maladie n'est disponible, et que la comparabilité des études réalisées est gênée par la diversité des méthodologies employées. Ses effets indésirables et ses astreintes d'administration doivent être mis en balance avec son efficacité, le faisant réserver aux formes oculaires et articulaires résistantes.

L'avenir permettra de mieux préciser les doses, le type d'IFN et la durée du traitement. Son utilisation dans les atteintes neurologique et vasculaire ou en première intention nécessite plus d'informations et/ou la réalisation d'études prospectives multicentriques (220).

✓ **Inhibiteurs du Tumor Necrosis Factor α (anti-TNF alpha):**

Les inhibiteurs du TNF α représentent une révolution thérapeutique en médecine interne dans le traitement des maladies auto-immunes et des vascularites dont la MB. Parmi l'anti-TNF, l'infliximab (Remicade) et l'Etanercept (Enbrel) sont à l'essai clinique dans les formes sévères et récidivantes de la MB. L'utilisation de l'étanercept n'a été rapportée que dans une cinquantaine de cas (226) alors que plus de 120 patients ont été traités par infliximab (227, 228).

L'infliximab est un anticorps chimérique murin/humain monoclonal anti-TNF α . Le rationnel de son utilisation dans la MB est fondé sur la forte implication du TNF dans la pathogénie de cette maladie. Plusieurs études suggèrent que ce médicament est hautement efficace dans l'induction de rémission à court terme de toutes les manifestations de la MB, en particulier les panuvéites sévères et résistantes aux traitements conventionnels.

Depuis les 5 premiers cas de panuvéites rapportés par Sfikakis en 2001(229) l'expérience du traitement des manifestations oculaires par l'infliximab s'agrandit de plus en plus : en effet, dans la plus large série publiée à ce jour, 24 des 25 patients avec une atteinte oculaire (dont 15 réfractaires) ont eu une rémission rapide dès la première perfusion d'infliximab avec une amélioration de l'AV de 3/10 sur l'échelle de Snellen (230).

Dans une autre série rapportée par Wechsler et al (231), incluant 4 patients atteints d'une MB avec une panuvéite réfractaire, l'infliximab a été jugé efficace dans tous les cas.

Lanthier et al (232) ont évalué, respectivement chez 4 patients, l'efficacité de l'adjonction de l'infliximab au traitement des uvéites sévères réfractaires aux corticoïdes et immunosuppresseurs. Avec un suivi à long terme (2 à 29 mois, moyenne 11 mois) et en moyenne 8 perfusions (3 à 16) de 5 mg/kg d'infliximab, ce traitement était efficace dans 50% des cas.

Plus récemment, l'efficacité de l'infliximab a été évaluée chez 12 patients atteints de MB avec une uvéite réfractaire, une rémission a été obtenue dans 91.6% (233).

L'infliximab a été utilisé dans la majorité des cas de MB pour le traitement des manifestations oculaires, néanmoins quelques patients ont été traités pour des atteintes gastro-intestinales (234), articulaires (235) ou neurologiques centrales.

L'étanercept (récepteur soluble) a permis la régression de lésions cutanéomuqueuses et oculaires réfractaires, mais les rechutes sont constantes dans les mois suivant l'arrêt du traitement. L'infliximab semble supérieure à l'étanercept dans le traitement de la MB (228).

Cependant, son utilisation peut être limitée par la survenue de nombreux effets indésirables. Il s'agit de réactions lors des perfusions à type d'irritation aux points d'injections, de céphalées, vertiges, nausées, douleurs thoraciques, dyspnée ou prurit. Des infections sévères

peuvent survenir et sont dominées par la réactivation d'une tuberculose latente à laquelle il faut systématiquement penser d'autant plus qu'elle est relativement fréquente dans les pays où la MB a une prévalence élevée, notamment au dans notre pays. L'apparition d'anticorps antinucléaires voire de véritables syndromes "lupus-like", l'aggravation d'une insuffisance cardiaque, la survenue d'embolies pulmonaires, de maladies démyélinisantes et de lymphomes ont été aussi rapportés, justifiant la prescription simultanée d'un immunosuppresseur, le plus souvent le MTX ou l'AZP, quand on veut l'utiliser au long cours (195).

Pour toutes ces raisons et à cause de son coût élevé, il est difficile de considérer l'infliximab comme un traitement de fond de première intention dans la MB. Du fait de sa rapidité d'action, il serait possible de l'administrer au début de l'évolution de l'atteinte visée dans un but d'épargne de corticoïdes et de faciliter l'action d'autres immunosuppresseurs conventionnels (195).

En conclusion, l'infliximab semble être un traitement efficace de la MB, particulièrement des uvéites réfractaires aux immunosuppresseurs et immunomodulateurs classiques. Cependant, la posologie, le rythme et la durée optimaux des perfusions méritent d'être standardisés (231).

3 – Stratégies thérapeutiques alternatives :

- ***Agents tolérissants :***

Le rationnel de l'induction d'une tolérance est fondé sur le fait que les uvéites sont causées par des lymphocytes autoréactifs vis-à-vis d'antigènes rétinien, particulièrement l'antigène-S rétinien. Le concept thérapeutique le plus séduisant est celui de l'induction d'une tolérance aux protéines HSP.

Récemment, Stanford (236) a rapporté une méthode d'induction de la tolérance orale pour la prévention des poussées d'uvéites et autres manifestations de la MB en utilisant le peptide p 336-351 de la HSP. Après l'arrêt de l'induction de la tolérance, la majorité des patients sont restés en rémission complète de leur uvéite pendant 10-18 mois après l'arrêt de tous les traitements. Les arthralgies, la PSF, et l'EN ont disparu sans récidiver pendant toute la période du suivi.

Ainsi, l'induction d'une tolérance immunitaire spécifique semble efficace et bien tolérée dans la MB. Mais l'essai thérapeutique était ouvert et a été mené sur un nombre limité de patients; par conséquent ces résultats doivent être interprétés avec circonspection.

- **Greffe de moelle :**

L'efficacité de l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques dans l'induction d'une rémission au cours des MB particulièrement sévères a été rapportée chez 2 patients souffrant d'une MB avec anévrysmes pulmonaires, ne répondant pas aux traitements conventionnels (prednisone + cyclophosphamide), l'objectif était l'induction d'une tolérance au soi par inhibition des clones T auto-réactifs. À 5 ans, le premier patient est asymptomatique, en réponse complète, stable sans traitement, le second est en réponse complète au niveau pulmonaire, mais nécessite une faible dose quotidienne de corticoïdes, pour une aphtose bipolaire (237). L'efficacité de l'autogreffe a été également démontrée chez une patiente âgée de 4 ans ayant une atteinte intestinale sévère (238).

- **Agents antioxydants :**

Le rationnel de l'utilisation de ces agents antioxydants dans le traitement de la MB découle de la mise en évidence d'un effet du stress oxydant dans la genèse des lésions endothéliales. Quelques études ont suggéré qu'une supplémentation en vitamines (vitamine C, vitamine E) et/ou en oligoéléments pourrait diminuer le stress oxydant et par conséquent s'accompagner d'une amélioration de certaines manifestations cliniques de la MB (239).

- **Anticorps anti-CD52 :**

Se basant sur l'implication des lymphocytes T autoréactifs dans la pathogénie de la MB, Lockwood et al (240) ont évalué la réponse thérapeutique d'une déplétion lymphocytaire par un anticorps humanisé anti CD52 - l'alemtuzumab (Macampath®) à une dose de 134 mg chez 18 patients ayant une MB active. Après 6 mois de traitement, 13 patients étaient en rémission clinique. La dose moyenne quotidienne de prednisone a été réduite de 17,7 à 6,7 mg/j ($p <$

0.005). Mais après un suivi moyen de 37 mois (extrêmes de 6 et de 60 mois), 7 patients avaient eu des rechutes dans un délai moyen de 25 mois.

VI-EVOLUTION/PRONOSTIC :

La MB a une évolution chronique avec des poussées entrecoupées de rémissions imprévisibles; cependant, la fréquence des poussées et leur sévérité diminuent généralement avec l'âge. L'affection est plus sévère chez l'homme jeune que chez la femme. Le pronostic est influencé par les atteintes oculaires, neurologiques et vasculaires.

Il n'existe pas de critères standardisés de mesure de l'activité de la maladie. Quelques systèmes d'évaluation, essentiellement cliniques, ont été proposés en fonction des symptômes présents dans les 4 semaines précédant l'évaluation. Seuls les signes cliniques attribuables à la MB sont retenus, en tenant compte des nouveaux symptômes au niveau des systèmes nerveux et vasculaires. L'index d'activité de l'affection comprend également certains paramètres biologiques témoins de la phase active (VS, CRP) (17). Ainsi, le patient est considéré en poussée s'il présente une manifestation évolutive et des stigmates d'inflammation (27).

Si le pronostic fonctionnel peut être gravement compromis au cours de la MB par ses localisations oculaires et/ou neurologiques. Le pronostic vital est exceptionnellement mis en jeu. La mortalité est faible, estimée à 2-4 % (24, 28), elle est en rapport avec l'atteinte anévrismale (60%) (Aorte, artère pulmonaires, artères cérébrales) (93), la perforation intestinale et l'atteinte du système nerveux central. La survenue d'une tamponnade compliquant une péricardite est également responsable de décès (174). Comme c'était le cas chez un de nos patients. Dans la série de Filali-Ansary (20) 5 patients (2.46 %) sont décédés. Les causes du décès étaient une rupture d'un anévrysme de l'artère pulmonaire avec hémoptysie foudroyante (3fois), une hémoptysie massive inexplicée (1fois), un sepsis grave (1fois), un infarctus entéro-mésentérique (1fois). Dans la série de Hamzaoui (28), Treize patients (2.3 %) sont décédés. Les causes du décès étaient une atteinte neurologique parenchymateuse du tronc cérébral (cinq patients), des hémoptysies foudroyantes (deux patients), un syndrome de Budd-chiari aigu (un

patient), une néphropathie amyloïde (un patient), une néoplasie chez deux patients (un lymphome cérébral et un cancer broncho-pulmonaire) et non précisée chez un patient. Dans notre série, la mortalité est estimée à 5%, elle est due à une péricardite compliquée de tamponnade dans un cas, et un syndrome cave supérieur dans l'autres cas.

Le pronostic général est bon en l'absence d'atteinte des gros vaisseaux et/ou du système nerveux central.

La MB demeure une source de morbidité significative dominée par la cécité : 25 à 75 % des cas après 10 ans d'évolution. Dans notre série, 10 % de nos patients ont évolué vers la cécité. Deux de ces patients avaient déjà une cécité au moment de l'admission initiale.

Les rechutes oculaires sont fréquentes : 70 % (17). Dans la série de Janati (46), 15 patients (30%) avaient présenté de nouvelles poussées oculaires survenues pendant la dégression des corticoïdes ou après arrêt intempestif des thérapeutiques. Dans notre série, une rechute oculaire a été notée chez 3 patients (16 %) pendant la dégression des corticoïdes, jugulée par une réaugmentation des doses.

Le pronostic visuel reste le problème majeur, conditionné par l'atteinte papillomaculaire. Il dépend de plusieurs facteurs :

- Le siège anatomique (la panuvéite a un pronostic plus sévère que l'uvéite antérieure).
- L'âge au moment du diagnostic (plus le sujet est jeune, plus le pronostic est mauvais).
- Le délai de consultation par rapport au début des symptômes et le sexe (sexe masculin de mauvais pronostic).
- La coexistence d'un neuro-Behçet est un élément de mauvais pronostic visuel.

Un traitement corticoïde intraveineux instauré précocement lors de la poussée inflammatoire (combiné à un traitement immunosuppresseur de fond) améliore les résultats fonctionnels, avec une AV supérieure à 5/10 à 6 ans dans 58 % des cas (32).

Le faible taux de cécité et de rechute observé chez nos patients peut être expliqué par la précocité et l'agressivité du traitement des uvéites postérieures, le faible effectif et également le suivi moyen court de 16 mois.

En cas d'atteinte neurologique, une mortalité de 20 % est rapportée dans les 7 ans. En cas d'atteinte artérielle pulmonaire, 50 % des patients décèdent après le début des hémoptysies dans les 12 mois qui suivent. Les autres causes d'issue fatale sont les syndromes caves supérieur (comme chez un de nos patient) ou inférieur.

CONCLUSION

Dans ce travail, l'analyse rétrospective des 39 cas de MB a permis de relever les particularités suivantes :

- Sur le plan diagnostique: la quasi-totalité de nos patients répondent aux critères de Davachi qui ont procuré la meilleure sensibilité. Les critères de l'ISG, de Mason et Barnes et du Comité japonais permettent de retenir le diagnostic dans la majorité des cas; comme dans la plupart des grandes séries. Tous nos patients répondent au moins à l'un des groupes de critères.
 - Sur le plan épidémiologique : les caractéristiques de nos patients rejoignent les données de la littérature quant à la prédominance masculine et à l'installation à la troisième décennie de la vie. Notre série se singularise par une grande fréquence des formes familiales.
 - Au plan clinique:
 - La fréquence des différentes manifestations cutanéomuqueuses est parmi les plus élevées des séries de la littérature.
 - L'atteinte oculaire occupe le deuxième rang. L'atteinte uvéale était prédominante, avec dans la majorité des cas une atteinte du segment postérieur. Elle était significativement plus fréquente chez les hommes ($p=0,01$). Ces résultats concordent avec les données de la littérature.
 - L'atteinte articulaire était moins fréquente chez nos patients en comparaison avec les autres séries publiées.
 - La fréquence des thromboses veineuses profondes était comparable aux autres séries méditerranéennes.
 - La fréquence des manifestations neurologiques est comparable aux séries méditerranéennes les plus récentes. Nous avons relevé par ailleurs des atteintes neurologiques rares (une NORB et une neuropathie périphérique).
 - Les manifestations digestives sont rares ; comme dans les séries turques et maghrébines.
 - L'atteinte pleurale est exceptionnelle, nous en relevons un cas.
-

➤ Sur le plan évolutif:

La mortalité est faible, estimée à 5 %, elle est en rapport avec une tamponnade une fois et un syndrome cave supérieur l'autre fois.

ANNEXES

Annexe 3 : Critères de O' Duffy (6):

Six criteres majeurs
Aphthose buccale Aphthose génitale Uvéite Vascularite cutanée Arthrite Méningo-encéphalite
Diagnostic positif si: Aphthose buccale et/ou génitale associée à deux autres critères.

Annexe 4 : Critères de Hamza (7):

Critères majeurs	Critères mineurs
Aphthose buccale Aphthose génitale Uvéite ou vascularite rétinienne Hypersensibilité cutanée	Phlébite Arthrite Pseudofolliculite
Diagnostic positif si : Triade de Behçet ou Aphthose buccale +aphthose génitale+ hypersensibilité cutanée ou Aphthose buccale + uvéite + hypersensibilité cutanée ou Aphthose buccale+ critère mineur + hypersensibilité cutanée	

Annexe 5 : Critères du groupe international d'études sur la maladie de Behçet (8):

Critères	Commentaires
-Ulcération buccale récurrente	-Apthose mineure, majeure ou ulcération herpétiforme survenant au moins 3 fois par an (critère obligatoire).
-Ulcération génitale récurrente	-Apthose ou cicatrice.
-Lésions oculaires	-uvéite antérieure, uvéite postérieure ou hyalite à l'examen à la lampe à fente ou vascularite rétinienne.
-Lésions cutanées	-érythème noueux, pseudo-folliculite nécrotique, lésions papulo-pustuleuses ou nodules acnéiformes observés en dehors de la période d'adolescence et du traitement corticoïde.
-Test pathergique positif	- lu par un clinicien après 24-48 heures.
Diagnostic positif si critère obligatoire + 2 autres critères au moins	

Annexe 6 : Critères de Davachi (10) :

Critères	Nombre de points
Apthose buccale	4 point
Apthose génitale	3 point
Manifestations cutanées	1 point
Test pathergique	2 point
Atteinte oculaire	5 points
Diagnostic positif si 7 points ou plus.	

Annexe 7:

FICHE D'EXPLOITATION

- Nom, prénom : -Âge :
- Origine géographique : -Sexe :
- Antécédents personnels : -Première manifestation :
- Cas similaire dans la famille : -Circonstances du diagnostic :
- Âge au moment de la première poussée :

MANIFESTATIONS CLINIQUES:

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 :

Lésions provoquées :

- Hypersensibilité cutanée non spécifique (test pathergique) :

c- Autres lésions cutané-muqueuses :

B/ MANIFESTATIONS OPHTALMIQUES:

a- A.V :

OD:

OG:

b- Segment antérieur :

OD

OG

- Iridocyclite :
- Tyndall chambre antérieure:
- Précipités rétro-descémique :
- Hypopion :
- Synéchies iridocristalinienne:
- Séclusion pupillaire:
- Cataracte :

c-Segment postérieur:

- Hyalite:
- Chorioretinite :
- Hémorragies rétiniennes :
- Ischémie rétinienne :
- vascularites rétiniennes :
- Maculopathie:
- Œdème papillaire:
- Atrophie optique :

d- Autres :

C/ MANIFESTATIONS ARTICULAIRES :

a- Périphériques :

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

b- Axiales:

- Rachis :
- Sacro-iliaque:

c- SPA :

- Critères diagnostiques :
-

D/ MANIFESTATIONS CARDIO-VASCULAIRES :

a- Vasculaires:

Atteinte veineuse

- Thrombose :
 - Superficielle : -localisation :
 - Profonde : -localisation :
- Autres :

Atteinte artérielle

- Thrombose : -localisation :
- Anévrisme : -localisation :
- Autres :

b- cardiaques:

- Péricardite :
- Endocardite :
- Myocardite :
- Atteinte coronarienne :
- Thrombose intracardiaque :

E/ MANIFESTATIONS NEUROLOGIQUES ET PSYCHIATRIQUES:

- Céphalées
 - H.T.I.C
 - Epilepsies
 - Déficit neurologique ⇒ Type:
 - Syndrome pyramidal
 - Syndrome cérébelleux
 - Syndrome pseudo-bulbaire
 - Atteinte des paires crâniennes
 - Méningoencéphalomyélite
 - Encéphalite
 - Méningite
 - Thrombophlébites cérébrales
 - Neuropathie périphérique
 - Troubles psychiatriques
 - Autres :
-

F/ MANIFESTATIONS DIGESTIVES :

- Douleurs abdominales:
- Diarrhée:
- Rectorragies:
- Aphte œsophagien:
- Aphte gastroduodéal :
- Aphte iléal :
- Aphte colique :
- Aphte rectal :
- Autres lésions :

G/ ATTEINTES PLEUROPULMONAIRES ET MEDIASTINALES :

- Hémoptysie:
- Dyspnée :
- Douleurs thoraciques :
- Pleurésie:
- Infarctus pulmonaire :
- Anévrysme pulmonaire :
- Adénopathies médiastinales:
- Autre atteinte:

H/ MANIFESTATIONS RENALES

- Hématurie:
- Protéinurie:
- Syndrome néphrotique:
- Néphropathie glomérulaire:
- Amylose :
-

I/ MANIFESTATIONS GLANDULAIRES :

- Orchiépididymite :
 - Gougerot-Sjögren :
 - Parotidite :
 - Autres :
-

J/ AUTRES :

- Fièvre :
- Atteinte musculaire :
 - Myalgies
 - Myosite

- Splénomégalie :
- Hépatomégalie :
- Adénopathie :
- Autres :

BILAN PARACLINIQUE:

- **NFS:**

 - **Bilan inflammatoire :**
 - VS
 - CRP
 - Fg

 - **Bilan d'hémostase :**
 - TP
 - TCA

 - **Bilan rénal**
 - Urée
 - Créatinine

 - **Radiographie thoracique :**
 - **HLA B51:**
 - **Autres explorations selon le type d'atteinte :**
-

CRITERES DIAGNOSTIQUES:

Critères diagnostiques	Nombre de critères
Mason et Barnes	
Comité japonais	
O'Duffy	
Hamza	
ISG	
Davachi	

TRAITEMENT:

Molécules	Dose	Durée
COLCHICINE :		
CORTICOÏDES:		
-Bolus		
-Per os		
IMMUNOSUPRESSEURS:		
-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 :
-

RESUMES

RESUME

La maladie de Behçet est une maladie systémique inflammatoire chronique. Son diagnostic est clinique et repose sur un ensemble de critères diagnostiques constamment réévalués.

Nous avons mené une étude rétrospective, portant sur 39 cas de maladie de Behçet, colligés au service de médecine interne du CHU Mohamed VI de Marrakech, entre janvier 2004 et mars 2007, afin de déterminer la sensibilité des 6 groupes de critères diagnostiques, et d'analyser les caractéristiques cliniques de la maladie de Behçet dans notre contexte.

Ainsi, en appliquant les différents critères diagnostiques : 97% des patients avaient une maladie de Behçet selon les critères de Davachi, 92% selon Mason et Barnes, 92% selon le comité japonais, 90% selon le groupe international d'étude sur la maladie de Behçet, 53% selon Hamza et 38% selon O'Duffy. Trente six pour cent de nos patients répondaient à l'ensemble des groupes de critères. L'âge moyen au début des signes cliniques était de 26.5 ± 10.8 ans, il était de 33.4 ± 12.44 ans au moment du diagnostic. Le sex-ratio était de 1,78 avec une prédominance masculine. La fréquence des formes familiales était de 20.5%. L'analyse des différentes manifestations cliniques révèle une aphtose buccale constante, retrouvée chez 100% de nos patients, l'aphtose génitale chez 95% des cas, les manifestations oculaires dans 49% des cas, articulaires dans 36% des cas, vasculaires chez 28% des cas, neurologiques chez 15% des cas, digestives chez 8% des cas, cardiaques chez 2 patients et pleuro-pulmonaires chez un patient. Durant une période de suivi moyen de 16 mois, nous déplorons 2 décès.

Dans notre étude les critères de Davachi procurent une meilleure sensibilité. Les données de notre série rejoignent celles de la littérature quant à la prédominance masculine et à la fréquence des différentes manifestations systémiques avec une prévalence moins importante de l'atteinte articulaire et de l'atteinte pleuro-pulmonaire. On note par ailleurs, une grande prévalence des formes familiales.

SUMMARY

Behçet's disease is a multisystem inflammatory disorder. Its diagnosis is based on clinical criteria constantly reevaluated.

We performed a retrospective study of 39 cases of Behçet's disease followed-up at the department of Internal Medicine of the Mohamed VI's University Hospital Center in Marrakech, between January 2004 and March 2007, to determine sensitivity of the six diagnostic criteria scorings and to describe clinical features of Behçet's disease in our context.

According to the criteria of Davachi, 97% of the cases had Behçet's disease, 92 % for Mason and Barnes criteria, 92 % for the Japanese Committee criteria, and 90 % for the criteria of the International Group for the Study of Behçet's disease, 53% for Hamza criteria, and 38% for O'Duffy criteria. Twenty six percent of the patients had all the criteria described in these scores. The average age of onset was 28.7 ± 9.3 years; it was 32.7 ± 9.2 years at diagnosis. The male to female ratio was 1,78 with male predominance. The frequency of familial occurrence was 20%. All 39 patients had oral ulcers and 94% had genital ulcers. Ocular involvement in 49% of the patients, joint involvement in 36%, vascular in 28%, neurological in 15%, gastrointestinal in 8 %, cardiac in 2 patients, and pulmonary in one patient. During a mean follow up as 16 months, there were two deaths.

In our study, the criteria of Davatchi were procured the best sensitivity. Our results correspond to the literature data, as the androtropism of the disease and as the frequency of different systemic features with a less frequency of joint and pulmonary involvement. Otherwise, we noticed a high frequency of familial occurrence.

ملخص

إن داء بهجت، داء باطني التهابي مزمن . يعتمد تشخيصه على مجموعة من المعايير السريرية التي تعرف تغييرا مستمرا.

لقد قمنا بدراسة استعادية لتسعة وثلاثين حالة داء بهجت تمت متابعتها بمصلحة الطب الباطني بالمركز الإستشفائي الجامعي محمد السادس بمراكش ما بين يناير 2004 و مارس 2007، لأجل تحديد حساسية معايير التشخيص الستة و تحليل الخصائص السريرية لداء بهجت في وسطنا.

هكذا و بتطبيق مختلف المعايير، فإن التشخيص الايجابي سجل عند 97% من الحالات حسب معايير دافانثي، 92 % حسب ماسون و بارنس، 92 % حسب هيئة الأبحاث اليابانية، 90% حسب معايير المجموعة الدولية لدراسة داء بهجت، 53% حسب معايير حمزة و 38% حسب معايير اودوفي. كان معدل العمر عند ظهور أول علامة للمرض هو 26.5 ± 10.8 سنة وعند التشخيص 33.4 ± 12.44 سنة، مع غالبية الحالات الذكورية. نسبة الحالات الوراثية تقدر ب 20,5%. لقد تم تسجيل القلاع الفوهي عند جميع الحالات، القلاع التناسلي عند 94% من الحالات، إصابة العيون عند 49% من الحالات، الإصابة المفصالية عند 36% من الحالات، الوعائية عند 28% من الحالات، العصبية عند 15% من الحالات، الهضمية عند 8% من الحالات، القلبية عند مريضين، و الجنبية الرئوية عند مريض واحد. خلال فترة تطور دامت 16 شهرا سجلنا حالي وفاة. من خلال دراستنا توفر معايير دافانثي الحساسية الأفضل.

إن نتائجنا توافق إلى حد كبير معطيات الدراسات الأخرى فيما يخص غلبة الذكور ونسبة مختلف الأعراض الباطنية، إلا أن دراستنا تتميز بنسب صغيرة للإصابة المفصالية و الجنبية الرئوية. كما سجلنا نسبة كبيرة من الحالات الوراثية.

BIBLIOGRAPHIE

1. Behçet H.

A propos d'une entité morbide due probablement à un virus spécial donnant lieu à une manifestation généralisée.

Bull Soc Fr Dermatol Syphilis 1938; 45:420-433.

2. Ohno S, Ohguchi M, Hirose S, Matsuda H, Wakisaka A, Aizawa M.

Close association of HLA-BW 51 with Behçet's disease.

Arch Ophthalmol 1982; 100:1455-8.

3. Mason RM, Barnes CG.

Behçet's syndrome with arthritis.

Ann Rheum Dis 1969; 28:95-103

4. Behçet's Disease Research Committee of Japan.

Behçet's disease: guide to diagnosis of Behçet's disease.

Jpn J Ophthalmol 1974; 18:291-4.

5. Mizushima Y.

Recent research into Behçet's disease in Japan.

Int J Tiss React 1988; 10: 59-65.

6. O'Duffy JD.

Critères proposés pour le diagnostic de la maladie de Behçet et notes thérapeutiques.

Revue de Médecine 1974; 36 : 2371-9.

7. Hubault A, Hamza M.

La maladie de Behçet en 1975.

Nouv Presse Med 1975; 4 (8):559-62.

8. International Study Group for Behçet's Disease.

Criteria for diagnosis of Behçet's disease.

Lancet 1990; 335:1078-80

9. Davatchi F, Shahram F et al.

Accuracy of existing diagnosis criteria for Behçet's disease.

Experta Medica 1993:225-228.

10. Davatchi F, Chitsaz S, Jamshidi AR, Nadji AH, Chams-Davatchi C, Shams H, et al.

New simple way to use the classification tree for the diagnosis of Behçet's disease.

APLAR J Rheumatol 2005; 8:43-4.

11. Hamza M.

Maladie de Behçet.

In : Kahn MF, Peltier AP, Meyer O, Piette JC. Maladies et syndromes systémiques. Quatrième édition. Paris Flammarion Médecine Sciences; 2000:883–924.

12. EL Fajri S, Benchchikhi H, Jarmouni RI, Lakhdar H.

Comparaison des critères diagnostiques de la maladie de Behçet chez des malades marocains. Ann Dermatol Venerol 2000 ; 127 :1068–1072.

13. Mangelsdorf HC, White WL.

Behçet's disease: Report of twenty-five patients from the United States with prominent mucocutaneous involvement.

J Acad Dermatol 1996; 34:745–50.

14. Chang HK, Kim SY.

Survey and Validation of the Criteria for Behçet's Disease Recently Used in Korea: a Suggestion for Modification of the International Study Group Criteria.

J Korean Med Sci 2003; 18: 88–92.

15. International Study Group for Behçet's Disease.

Evaluation of diagnostic criteria in Behçet's disease. Towards internationally agreed criteria.

Br J Rheumatol 1992; 31:299–308

16. Güler A, Boyvat A, Türsen Ü.

Clinical manifestations of Behçet's disease: an analysis of 2147 patients.

Yonsei Med J 1997; 38: 423–7

17. Coulon JP, Piette E.

Aphtes, aphtose buccale récidivante et maladie de Behçet.

Encycl Méd Chir (Elsevier, paris). Stomatologie, 22-050-N-10, 1999, 12 p

18. Ferraz MB, Walter SD, Heymann R, Atra E.

Sensitivity and specificity of different diagnostic criteria for Behçet's disease according to the latent class approach.

Br J Rheumatol 1995; 34(10):932–5.

19. Feutrie ML, Hachulla E, Hatron PY, Flipo RM, Brouillard M, Labalette P, Delaporte E, Wallaert B, Gosset D, Devulder B.

Behçet's disease. Comparative aspect of diagnostic criteria.

Presse Med 1994; 23(39):1809–12.

20. Filali-Ansary N.

La maladie de Behçet : A propos de 162 cas.

Thèse N : 39; 1997. Faculté de médecine et de pharmacie de Rabat.

21. Dilsen N.

History and development of Behçet's disease.

Rev Rhum 1996; 63: 512-9.

22. Verity DH, Marr JE, Ohno S, Wallace GR, Stanford MR.

Behçet's disease, the Silk Road and HLA-B51: historical and geographical perspectives.

Tissue Antigens 1999; 54:213-220.

23. Benouna-Biaz F, Ait ourhrouil M, Senouci K, Hassam B, Heid E, Lazrek B.

Maladie de Behçet : profil épidémiologique.

Médecine du Maghreb 1995; 52:21-4.

24. Zouboulis CC.

Epidemiology of Adamantiades-Behçet's disease.

Ann Med Interne 1999; 150(6) :488-498.

25. Davatchi F, Shahram F, Chams C, Chams H, Nadji A.

Behçet's disease.

Acta Med Iran 2005; 43:233-42.

26. Weschler B.

Dixième Conférence internationale sur la maladie de Behçet : Berlin, 27-29 juin 2002.

Revue de Médecine Interne 2002; 23:808-809.

27. Suzuki Kurokawa M, Suzuki N.

Behçet's disease.

Clin Exp Med 2004; 3: 10-20.

28. B'chir Hamzaoui S, Harmel A, Bouslama K, M'rad S, Abdallah M, Ennafaa M, Ben Dridi M.

La maladie de Behçet en Tunisie : Étude clinique de 519 cas.

Revue de médecine interne 2006; 27 :742-750.

29. Salvarani C, Pipitone N, Catanoso MG, Cimino L, Tumiatì B, Macchioni P, Bajocchi G, Olivieri I, Boiardi L.

Epidemiology and clinical course of Behçet's disease in the Reggio Emilia area of Northern Italy: a seventeen-year population-based study.

Arthritis Rheum 2007; 57(1):171-8.

30. Welsh JP, Skvarka C, Ko C, Cusack CA.

Mystery of the Silk Road.

The American Journal of Medicine 2007; 120: 322–324.

31. Benamour S, Zeroual B, et coll.

Maladie de Behçet (316 cas).

La Presse Médicale 1990 ; 19(32) :1485–9.

32. Hajji Z, Berraho A.

Œil et maladie de Behçet.

Encycl Méd Chir (Elsevier, paris). Ophtalmologie, 21–225–C–20, 2003, 8 p.

33. Ziadé N, Awada H.

Formes tardives de la maladie de Behçet.

Revue du rhumatisme 2006 ; 73(9) :957–959.

34. Benamour S, Chaoui L, Zeroual B et al.

Study of 673 cases of Behçet's disease.

In: Zouboulis CC. Epidemiology of Adamantiades–Behçet's disease.

Ann Med Interne 1999; 150(6) :488–498.

35. Hamza M, Meddeb S.

Behçet's disease in Tunisia.

Rev Rhum 1996; 63: 538.

36. Bang D.

Treatment of Behçet's disease.

Yonsei Med J 1997; 38:401–410.

37. Koné–Paut I.

Maladie de Behçet: aspects pédiatriques,

Ann Med Interne 1999; 150(7) :571–57.

38. Benamour S, et al.

Juvenile Behçet's disease and juvenile onset Behçet's disease in Morocco.

In: Zouboulis CC. Epidemiology of Adamantiades–Behçet's disease.

Ann Med Interne 1999; 150(6) :488–498.

39. Panicker JN, Vinayan KP, Ahsan Moosa NV, Elango EM, Anand Kumara A.

Juvenile Behçet's disease: Highlighting neuropsychiatric manifestations and putative genetic mechanisms.

Clinical Neurology and Neurosurgery 2007; 109: 436–438.

40. Ben Ghorbel I, Neffati H.

La maladie de Behçet à début juvénile.

Rev Med Interne 2003; 24 (suppl4): 447.

41. Laghmari M, Karim A, Elmadani A, Ibrahimy W, Hajjaj Hassouni N, Chkili T, Elmalki Tazi A, Mohcine Z.

La maladie de Behçet chez l'enfant, aspects cliniques et évolutifs : À propos de 13 cas.

J Fr Ophtalmol 2002; 25(9): 904–908.

42. Atmani S, Sidatt M, Elarqam L, Bouharrou A, Hida M.

La maladie de Behçet chez l'enfant : à propos de trois cas pédiatriques.

Journal de pédiatrie et de puériculture 2006; 19: 313–317.

43.

http://72.30.186.56/language/translatedPage?lp=en_fr&intl=fr&tt=url&text=http%3a%2f%2fwww.ncbi.nlm.nih.gov%2fentrez%2fquery.fcgi%3fdb%3dpubmed%26cmd%3dSearch%26itool%3dpubmed_AbstractPlus%26term%3d%2522Allali%2bF%2522%255BAuthor%255DAllali F,

Benomar A, Karim A, Lazrak N, Mohcine Z, EL Yahyaoui M, Chkili T, Hajjaj–Hassouni N.

Behçet's disease in Moroccan child: 12 cases pediatric cases.

Scand J Rheumatol 2004; 33(5):362–3.

44. Kural–Seyahi E, 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) 2003; 82:80.

45. Bang DS, et al.

Influence of sex on patients with Behçet's disease in Korea.

J Korean Med Sci 2003; 18:231–5.

46. Janati K, El Omari K, Benchiki H, Hamdani M, Lakhdar H.

Les manifestations oculaires de la maladie de Behçet (étude de 50 patients consultant en dermatologie).

Rev Med Interne 2005; 26:771–6.

47. Houman MH, Braham A, Ben Ghorbel I, Khanfir M, Lamoum M, Miled M.

Influence du sexe dans la maladie de Behçet en Tunisie.

Rev Med Interne 2002; 23(suppl1): 91.

48. Hüe-Lemoine S, Amoura Z, Weschler B, Piette JC, Caillat-Zucman S.

Aspects récents de la génétique de la maladie de Behçet.

Ann Med Interne 1999 ; 150(6) : 499-503.

49. Neeraj S, Satish C, Manish B, Kanchan S, Sanjay S.

Familial Behçet's disease.

Indian J Dermatol Venereol Leprol 2007;73:260-261.

50. Hakem D, Ouadahi N, Zemmour D, Bensalah D, Boucelma M, Kessal F, Mokrane L.

Particularités des formes familiales de maladie de Behçet.

Rev Med Interne 2003; 24(1):110.

51. Francès C.

Les manifestations cutané-muqueuses de la maladie de Behçet.

Ann Med Interne 1999; 150(7):535-541.

52. Baraka M, Khadir K, El Omari K, Mari, El ouazzani, Lakhdar H.

Les manifestations cutané-muqueuses de la maladie de Behçet (105 cas).

Ann Dermatol Venereol 2003;130(suppl4):108.

53. Wechsler B, Du-Boutin LTH.

Maladie de behçet.

Encycl Méd Chir (Elsevier, paris). App locomoteur, 14-206-B-10, 1998, 5 p.

54. Chiheb S, Chakib A, Lakhdar H.

Maladie de Behcet.

Ann Dermatol Venereol 2003;130:657-63.

55. Alpsoy E, Zouboulis CC, Ehrlich GE.

Mucocutaneous lesions of Behcet disease.

Yonsei Medical Journal 2007; 48(4):573-585.

56. Scully C, Porter S.

Oral mucosal disease: Recurrent aphthous stomatitis,

Br J Oral Maxillofac Surg 2007, doi:10.1016/j.bjoms.2007.07.201.

57. Ait Ourhrouil M, Bennouna-Biaz F, Yazidi A, Senouci K, Hassam B, Heid E, Lazrek B.

Maladie de Behçet : profil dermatologique (82 cas).

Médecine du Maghreb 1993; 37:7-11.

58. Yazici H, Fresko I, Yurdakul S.

Behçet's syndrome: disease manifestations, management, and advances in treatment. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2007; 3(3):148–55.

59. Sioud–Dhrif A, Ben Ghorbel I, Braham A, Houman MH, Mied M.

L'érythème noueux au cours de la maladie de Behçet : Analyse de 182 observations. *Rev Med interne* 2003; 24 (4):446.

60. Chen KR, Kawahara Y, Miyakawa S, Nishikawa T.

Cutaneous vasculitis in Behçet's disease: a clinical and histological studies in 20 patients. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36: 689–96.

61. Hassikou H, Tabache F, Baaï M, Safi S, Hadri L.

Sweet's syndrome in Behçet's disease. *Revue du Rhumatisme* 2007, doi:10.1016/j.rhum.2006.11.033.

62. Cassoux N, Fardeau C, Lehoang P.

Manifestations oculaires de la maladie de Behçet. *Ann Med Interne* 1999; 7:529–534.

63. Zierhut M, Saal J, Peyer U, Kotter I, Durk H, Fierl–Beck G.

Behçet's disease: epidemiology and eye manifestations in German and Mediterranean patients. *German J Ophtalmol* 1995; 4:246–51.

64. El Belhadji M, Hamdani M, Laouissi N, Zaghloul K, Amraoui A, Benamour S.

L'atteinte ophtalmologique dans la maladie de Behçet. *J Fr Ophtalm* 1997; 28:592–8.

65. Türsen Ü, Gürler A, Boyvat A.

Evaluation of clinical findings according to sex in 2313 Turkish patients with Behçet's disease. *Int J Dermatol* 2003; 42:346–51.

66. Demirogue H, Barista I, Dödar S.

Risk Factor Assessment and prognosis of Eye involvement in Behçet's disease in Turkey. *Ophtalmology* 1997; 104:701–5.

67. Tugal–Tutkun I, Onal S, Altan–Yaycioglu R, Altunbas HH, Urgancioglu M.

Uveitis in Behçet disease: an analysis of 880 patients. *Am J Ophtalmol* 2004; 138:373–80.

68. Shikano S.

Ocular pathology of Behçet's syndrome.

In : Kahn MF, Peltier AP, Meyer O, Piette JC. Maladies et syndromes systémiques. Quatrième édition. Paris Flammarion Médecine Sciences; 2000:883-924.

69. Goto H, Mochizuki M, Yamaki K, Kotake S, Usui M, Ohno S.

Epidemiology of ocular inflammatory in Japan .

Jpn J Ophthalmol 2007; 51(1):41-4.

70. Atmaca LS, Idil A, Batioglu F.

A descriptive study on Behçet's disease.

Acta Ophthalmol Scand 1996; 74: 403-6.

71. Bengisu N.

La maladie de Behçet.

Ann Oculist 1969; 202:165-176.

72. Janati K, El Omari K, Chiheb S, Benchikhi H, Hamdani M, Lakhdar H.

Manifestations oculaires de la maladie de Behçet (36 cas).

Ann Dermatol Vener 2003;130(suppl4): 108- 109.

73. Ouazzani B et al.

Les vascularites rétiniennes.

J Fr Ophtal 1996; 19 :8-12.

74. Ouazzani B, Benchekroun N, Berrahou-Hammani A.

Devenir de la maladie de Behçet en milieu ophtalmologique marocains.

J Fr Ophtalm 1995;18(5) :373-375.

75. El Fekih L, Khaldi N, Hmaied W, Ksantini I, Mestiri A, Doggi M.

Occlusions veineuses rétiniennes et maladie de Behçet.

La Revue de médecine interne 2007; 28 : 742-745

76. Cochereau-Massin I, Wechsler B, Girard B, Roussellie F.

Pronostic oculaire de la maladie de Behçet.

J Fr Ophtalmol 1992; 15:343-7.

77. Benchekroun O, Lahbil D, Lamrani H, Rachid R, El Belhadji k, Laouissi N.

La maculopathie dans la maladie de Behçet.

Journal français d'ophtalmologie 2004; 27(2) : 154–159.

78. Gallinaro C, Robinet–Combes A, Sale Y, Richard P, Saraux A, Colin J.

Neuropapillite de la maladie de Behçet.

J Fr Ophtalmol 1995; 18 : 147–150.

79. Turki S, Turki S, Ben Taarit C, Ben Matz H.

La maladie de Behçet : une série de 400 cas.

Rev Med Interne 2002; 23(1):67.

80. Ben Taarit C, Turki S, Ben Maiz H.

Les manifestations rhumatologiques de la maladie de Behçet : à propos de 309 cas.

Rev Med Interne 2001; 22: 1049–55.

81. 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.

La Revue de médecine interne 2007, doi:10.1016/j.revmed.2007.09.031

82. Benamour S, Zeroual B, Alaoui FZ.

Joint manifestations in Behçet's Disease. A review of 340 cases.

Rev Rhum 1998; 65: 299–307.

83. Benamour S.

Manifestations rhumatismales de la maladie de Behçet.

Ann Med Interne 1999; 150(7) :562–570.

84. Yurtkuran M, Alp A, Sivrioglu K, Dilek K, Tamgaç F, Tunali Ş, Sarıcaoğlu H, Nasircilar A.

Atteinte de la main au cours de la maladie de Behçet.

Revue du Rhumatisme 2007; 73 :1346–1350.

85. Etaouil N, Benhayha E, Bennis R, Mkinsi O.

Association spondylarthrite ankylosante et maladie de Behçet. A propos de deux cas.

Rev Rhum 2002; 69 :103–105.

86. Amor B.

Le concept des spondylarthropathies.

Rev Rhum 1990; 57: 85–90.

87. European Spondylarthropathy Group.

Preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy.

Arthritis Rheum 1991; 34:1218–27.

88. Maghraoui AE, Tabache F, Bezza A, Abouzahir A, Ghafir D, Ohayon V, et al.

A controlled study of sacroiliitis in Behçet's disease.

Clin Rheumatol 2001; 20:189-91.

89. Khammar Z, Harzy T, Lamchacht L, Berrady R, Ouazzani M, Ajdi F, Bono W.

Les manifestations articulaires au cours de la maladie de Behçet. A propos de 60 cas .

Revue du Rhumatisme 2007, doi:10.1016/j.rhum.2007.10.592.

90. Berrah A.

Caractéristiques cliniques de la maladie de Behçet observées sur une cohorte de 203 patients.

La Revue de Médecine Interne 2003; 24(suppl1): 109.

91. Adamantiades B.

La thrombophlébite comme 4^e symptôme de l'iritis récidivante à hypopion.

Ann Oculist 1946;179 :143-8.

92. Wechsler B, Le Thi Huong D, Keiffer E.

Manifestations cardio-vasculaires de la maladie de Behçet.

Ann Med Interne 1999;150(7):542 -554.

93. Tohme A, Aoun N, El Rassi B.

Manifestations vasculaires de la maladie de Behçet:18 observations dans une cohorte de 140 malades.

Revue du rhumatisme 2003; 70 :766-772.

94.

[http://72.30.186.56/language/translatedPage?lp=en_fr&intl=fr&tt=url&text=http%3a%2f%2fwww.ncbi.nlm.nih.gov%2fentrez%2fquery.fcgi%3fdb%3dpubmed%26cmd%3dSearch%26itool%3dpubmed_AbtractPlus%26term%3d%2522Duzgun%2bN%2522%255BAuthor%255DDuzgun N,](http://72.30.186.56/language/translatedPage?lp=en_fr&intl=fr&tt=url&text=http%3a%2f%2fwww.ncbi.nlm.nih.gov%2fentrez%2fquery.fcgi%3fdb%3dpubmed%26cmd%3dSearch%26itool%3dpubmed_AbtractPlus%26term%3d%2522Duzgun%2bN%2522%255BAuthor%255DDuzgun N, Ates A, Aydintug OT, Demir O, Olmez U.)

Ates A, Aydintug OT, Demir O, Olmez U.

Caractéristiques de la participation vasculaire dans la maladie de Behçet.

Scand J Rheumatol 2006; 35(1):65-8.

95. Kabbaj K et al.

Les atteintes vasculaires de la maladie de Behçet.

J Radiol 1993;74:649-56.

96. Chikhi Y, Ayoub S, Brouri M.

Maladie de behçet et thrombose veineuse.

Journal des maladies vasculaires 2005; 30(4) :46.

97. Baba–Ahmed M, Bressollette L, Gal G, Talbi D, Krim D.

Prévalence, caractéristiques et intérêt diagnostique de la maladie veineuse thromboembolique au cours de la maladie de Behçet.

Journal des maladies vasculaires 2006; 31(4):25.

98. Fassin D, Wechsler B, Herson S, Godeau P.

Thromboses caves et maladie de système.

Ann Med Interne (Paris) 1986; 137:456–60.

99. Basarn M, Sever K, Kafali E.

Les manifestations vasculaires de la la maladie de Behcet : a propos d'un cas.

Ann Cardio Angeiologie 2005; 54:86–88.

100. Houman H, Lamloom M, Ben Ghorbel I, Khiari–Ben Salah I.

Thromboses caves dans la la maladie de Behçet (10 observations).

Ann Med Interne 1999; 150(8):587–590.

101. Terzioglu E, Kirmaz C, Uslu R, et al.

Superior vena cava syndrome together with multiple venous thromboses in Behcet's disease.

Clin Rhumatol 1998; 17:176–7.

102. Benamour S, Alaoui FZ, Rafik M, Taktak MT.

Vena cava thrombosis in a serie of 601 casea of BD.

In : Houman H, Lamloom M, Ben Ghorbel I, Khiari–Ben Salah I. Thromboses caves dans la la maladie de Behcet (10 observations). Ann Med Interne 1999; 150(8):587–590.

103. Lamloom M, et al.

Les thromboses cave au cours de la maladie de Behçet.

Rev Med Interne 1998; 19 (1):140.

104. Wechsler B, et al.

Les thromboses veineuses profondes dans la la maladie de Behçet : 106 localisations sur une série de 177 malades.

Presse medicale 1987; 16 :661–4.

105. Nassaf M, Afif H, Trombati N, et al

Syndrome de budd–chiari, complication inhabituelle de la maladie de Behçet.

Revue des maladies respiratoire 2005; 22 (HS1) :53.

106. Korkmaza C, Kasifoglu T, Kebapçia M.

Syndrome de Budd–Chiari au cours de la maladie de Behçet : signes cliniques et biologiques dans quatre observations.

Revue du Rhumatisme 2007; 74 : 461–464.

107. Wechsler B, Asli B, Piette JC.

Atteinte artérielle de la maladie de Behçet.

Journal des maladies vasculaires 2005; 30(4–c2) :14.

108. Asli B, Wechsler B, Piette JC, Duhaut P.

Manifestations artérielles de MB : a propos de 63 cas.

Rev Med Interne 2002; 23(suppl 5) :577s.

109. Hamuryudan V et al.

Pulmonary arterial anevrysm in Behçet’s syndrome: A report of 24 cases.

Br J Rheumatol 1994; 92:48–51.

110. Le Thi Huong D, Wechsler B, Papo T, Piette JC, Bletry O, Vitoux JM et al

Arterial lesions in Behçet’s disease: a study in 25 patients.

J Rheumatol 1995; 22 :2103–13.

111. Trombati N, Souabny A.

Anévrysmes artériels pulmonaires révélateurs de la maladie de Behçet : du diagnostic au traitement.

Rev Med Interne 2002; 23 :334–341.

112. Salioup C, Jego P et al.

Complications vasculaires de la maladie de Behçet : aspects chirurgicaux.

Sang Thrombose Vaisseaux 1995; 7(3) :185–194.

113. Rosenseting S, Dupuy E.

Maladie de behçet révélée par un anévrysm intracrânien.

Rev Med Interne 2001; 22 :177–182.

114. Ben Ghorbel I, Ibn Elhadj Z, Miled M, Houman H.

Hématémèse de grande abondance par rupture d’un anévrysm de l’aorte abdominale dans le tube digestif au cours d’une maladie de Behçet.

La Revue de médecine interne 2006; 27 :504–506.

115. Hafsa C, Kriaa S, Zbidi M, Laifi A, Noomene F, Golli M, Gannouni A.

Anévrisme de l'artère mésentérique supérieure, révélateur de la maladie de Behçet : à propos d'un cas.

Annales de Cardiologie et d'Angéiologie 2006; 55 : 291– 293.

116. Le Thi Huong D, Wechsler B, Papo T, Piette JC, Blétry O, Vitoux JM, et al.

Arterial lesions in Behçet's disease. A study in 25 patients

J Rheumatol 1995; 22:2103–13.

117. Ipek G et al.

Coronary artery bypass grafting in a 26-years-old man with total occlusion of the left main coronary artery related to Behçet disease.

J Thorac Cardiovasc Surg 2001; 122:1247–9.

118. Bono W, Filali-Ansary N, Mouhattane A, Tazi-Mezalek Z, Adnaoui M, Aouni M.

Manifestation cardiaques et pulmonaires artérielles au cours d'une maladie de Behçet.

Rev Med Interne 2000;21 :905–907.

119. Gul A, Ozbek U, Inanc M, Konice M, Ozcelik T.

Coagulation factor V gene mutation increases the risk of venous thrombosis in Behçet's disease.

Br J Rheumatol 1996; 35:1178–80.

120. Ioakimidis D, Georganas C, Panagoulis C, Gournizakis A, Iliopoulos A, Krimastinos D.

A case of Adamantiadis. Behçet's syndrome presenting as myocardial infarction.

Clinical and experimental Rheumatology 1993; 11:183–6.

121. Blétry O, et al.

Atteinte cardiaque de la la maladie de Behçet.

Presse Med 1988;17 :2388–91.

122. Masseau A, Hamidou M, Connait JC, Bouteau C, Grolleau Y.

Péricardite récidivante et myocardite au cours de la maladie de Behçet.

Rev Med Interne 2003; 24 (1) :110.

123. Kraiem S.

Maladie de Behçet : cause rare d'infarctus du myocarde.

Annales de Cardiologie et d'Angiologie 2004; 53 :109–113.

124. Basaran M, et al.

Les manifestations vasculaires de la maladie de Behçet : à propos d'un cas.
Annales de Cardiologie et d'angéologie 2005 ; 54 :86–88.

125. Darie C, Knizinsky M.

Pseudotumeur cardiaque révélant une maladie de behcet
La revue du rhumatisme 2005; 26 :420–424.

126. Darie C, Knizinsky M, Demolombe–Raguel S, Pin L, Perinetti M, Ninet JF.

Maladie de Behcet révélée par une pseudotumeur cardiaque : une observation.
Rev Med Interne 2001; 22(4):544.

127. Hassikou H, Bono W, Bahiri R, Abri S, Benamour M, Hajjaj Hassouni N.

Angiobehcet. À propos de deux cas.
Rev Rhum 2002; 69 :759–62.

128. 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 1996; 53:691–4.

129. Al Araji A, Sharquie K, Al–Rawi Z.

Prevalence and patterns of neurological involvement in Behçet's disease: a prospective study from Iraq.
J Neurol Neurosurg Psychiatry 2003;74:608–13.

130. Al–Dalaan A, Al Balaa SR, El Ramahi K, Al Kawi Z, Bohlega S, Bahabri S, et al.

Behçet's disease in Saudi Arabia.
J Rheumatol 1994; 21:658– 61.

131. Houman MH, Hamzaoui–B'Chir S, Ben Ghorbel I, Ben Ahmed M, Lamoum M, Miled M

Les Manifestations neurologiques de la maladie de Behçet : analyse d'une série de 27 patients.
Rev Med Interne 2002; 23 :592–606.

132. Nakae K, Masaki F, Hashimoto T, Inaba G, Mochizuki M, Sakane T.

Recent epidemiological features of Behçet's disease in Japan.
In: Houman MH, Hamzaoui–B'Chir S, Ben Ghorbel I, Ben Ahmed M, Lamoum M, Miled M.
Les Manifestations neurologiques de MB : analyse d'une série de 27 patients.
Rev Med Interne 2002; 23 :592–606.

133. Benamour S, Naji T, Alaoui FZ, El Kabli H, El Aidouni S.

Manifestations neurologiques de la maladie de Behçet.
Revue Neurologique 2006; 162(11) :1084 – 1090.

134. Siva A, Kantarci OH, Saip S, Altintas A, Hamuryudan V, Islak C, et al.

Behçet's disease: diagnostic and pronostic aspects of neurological involvement.

J Neurol 2001; 248:95-103.

135. Kidd D, Stener A, Denman AM, Rudge P.

Neurological complications in Behçet's Syndrome.

Brain 1999;122:2183-94.

136. Ben Taarit<C:\Documents and Settings\karim\Desktop\Article These\NEURO\neuro300.htm - ART4-ORG1#ART4-ORG1> **C, Turki**<C:\Documents and Settings\karim\Desktop\Article These\NEURO\neuro300.htm - ART4-ORG1#ART4-ORG1> **S, Ben Maïz H.**

Manifestations neurologiques de la maladie de Behçet (40 observations dans une cohorte de 300 malades).

Journal des Maladies Vasculaires 2002; 27(2):77 - 81.

137. Akman Demir G, Serdaroglu P, Taşçi B.

Clinical Patterns of Neurological Involvement in Behçet's Disease: Evaluation of 200 patients.

Brain 1999; 122:2171-81.

138. Wechsler B, Sbai A, Du-Boutin LT, Duhaut P, Dormont D, Piette JC.

Neurological manifestations of Behçet's disease.

Rev Neurol (Paris) 2002; 158:926-33.

139. Al-Fahad SA, Al-Araji AH.

Neuro-Behçet's disease in Iraq: a study of 40 patients.

J Neurol Sci 1999; 170:105-11.

140. 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 (24): S48-50.

141. Weschler B et al

Manifestations neurologiques de la maladie de Behçet.

Ann Med Interne 1999; 150(7):555-561.

142. Tohme A, Haddad F, Ghayad E.

Manifestations neurologiques de la maladie de Behçet. Seize observations dans une cohorte de 110 malades.

Ann Med Interne 1997; 148:118-24.

143. Rabhi R, Maamar M, Rahmani M, Benabdejlil M, Aidi S, El Alaoui Faris M.

Myélopathies aiguës : étude de 28 cas au Maroc.

Revue Neurologique 2007; 163(4) :130.

144. De La Blanchardiere A, Guillaume JB, Salman B, Olivieri D, Olivier P, Arlaud J.

Névrite optique rétrobulbaire récidivant sous azathioprine au cours de la maladie de Behçet.

Rev Med Interne 2003; 24 (1) :111.

145. Hakem D, Oudah N, Boucelma M, Bensalah D, Berrah A.

Les atteintes cochole-vestibulaires au cours de la maladie de Behçet.

Rev Med Interne 2003; 24 suppl 1:109.

146. Bakhshae M.

Hearing loss in Behçet syndrome.

Otolaryngology-Head and Neck Surgery 2007; 137:439-442.

147. Atasoy HT, et al.

Peripheral nervous system involvement in patients with Behçet disease.

Neurologist 2007; 13(4):225-30.

148. Jalal O, Niamane R, Zyani M, Moudden MK, Hda A.

Polyneuropathie révélatrice d'une maladie de Behçet : À propos d'une observation.

Rev Med Interne 2005; 26(1):76-79.

149. Nkam I, Cottereau MJ.

Trouble psychotique aigu et maladie de Behçet : à propos d'un cas.

L'Encéphale 2006; 32(3) : 385 - 8.

150. Wechsler B, Vidailhet M, Piette JC, Bousser MG, Dell Isola B, Blétry O, et al.

Cerebral venous thrombosis in Behçet's disease: Clinical study and long-term follow-up of 25 cases.

Neurology 1992; 42:614-8.

151. Farah S, Al-Shubaili A, Montaser A, Hussein JM, Malavya AN, Mukhtar M, et al.

Behçet's syndrome: a report of 41 patients with emphasis on neurological manifestations.

J Neurol Neurosurg Psy 1998; 64:382-4.

152. Tajima Y, Homma S, Simpo K, Maruo Y, Moriwaka F, Tashiro K.

Clinico-radiological findings of neuro-Behçet's syndrome.

Intern Med 1994; 33:136-41.

153. Sekkat Z, et al.

Thrombophlébites cérébrales révélatrices d'une maladie de Behçet (à propos de 6 observations).
Revue neuro 2007; 163(suppl 4):47s.

154. Triquenot-Bagan A.

Thromboses veineuses cérébrales.
Presse Med 2007; 36: 158-65.

155. Mnif N, Rajhi H, Mlika N, Kechaou S, Abdallah Nejmeddine B, Hamza R.

Aspect en IRM du neuro-behçet.
Journal de Neuroradiologie 2006; 33(4) :250 - 254.

156. Chakroun N, Marzouk S, Trabelsi L., Frigui M, Kesentini W, Kaddour N, Bahloul Z.

Les manifestations pulmonaires au cours de la maladie de Behçet. A propos de 19 cas.
Rev Med Interne 2001; 22 (Suppl4): 542s.

157. Ozyagan Y, Yazici H.

Pulmonary arterial aneurysms in Behcet's syndrome: a report of 24 cases.
Br J Rheumatol 1994; 33: 48-51.

158. Gunen H, Evereklioglu C, Kosar F, Er H, Kizkin O.

Thoracic involvement in Behcet's disease and its correlation with multiple parameters.
Lung 2000; 178 :161-7.

159. Erkan F, Cavdar T.

Pulmonary vasculitis in Behcet's disease.
Am Rev Respir Dis 1992; 146 : 232-9.

160. Hamzaoui A, Hamzaoui K.

Manifestations thoraciques de la maladie de Behçet et de Takayasu.
Rev Maladie Respiratoire 2005; 22 : 999-1019.

161. Achachi L, El Ouazzani H, Amro L, El Fettouh M, El Fassy MT.

Manifestations médiastino-pulmonaires de la maladie de Behçet (37cas).
Rev Maladie Respiratoire 2006; 23 (4-c2):130.

162. Loudadsi F, Rachid H, El Biaze M, Bakhatar A, Yassine N, Alaoui Yazidi A, El Meziane A, Bahlaoui A.

Les manifestations thoraciques de la maladie de Behçet
Revue des Maladies Respiratoires 2004; 21(HS1):58.

163. Zidi A, Ben Miled

Mrad<http://www.masson.fr/masson/portal/bookmark?Global=1&Page=18&MenuIdSelected=224&MenuItemSelected=0&MenuSupportSelected=0&CodeProduct4=581&CodeRevue4=JR&Path=REVUE/JR/2006/87/3/ARTICLE11429384974.xml - JR-03-2006-87-3-0221-0363-101019-200600032-ORG1#JR-03-2006-87-3-0221-0363-101019-200600032-ORG1>

K, Hantous<http://www.masson.fr/masson/portal/bookmark?Global=1&Page=18&MenuIdSelected=224&MenuItemSelected=0&MenuSupportSelected=0&CodeProduct4=581&CodeRevue4=JR&Path=REVUE/JR/2006/87/3/ARTICLE11429384974.xml - JR-03-2006-87-3-0221-0363-101019-200600032-ORG1#JR-03-2006-87-3-0221-0363-101019-200600032-ORG1>

S, Nouria<http://www.masson.fr/masson/portal/bookmark?Global=1&Page=18&MenuIdSelected=224&MenuItemSelected=0&MenuSupportSelected=0&CodeProduct4=581&CodeRevue4=JR&Path=REVUE/JR/2006/87/3/ARTICLE11429384974.xml - JR-03-2006-87-3-0221-0363-101019-200600032-ORG2#JR-03-2006-87-3-0221-0363-101019-200600032-ORG2>

K, Mestiri<http://www.masson.fr/masson/portal/bookmark?Global=1&Page=18&MenuIdSelected=224&MenuItemSelected=0&MenuSupportSelected=0&CodeProduct4=581&CodeRevue4=JR&Path=REVUE/JR/2006/87/3/ARTICLE11429384974.xml - JR-03-2006-87-3-0221-0363-101019-200600032-ORG1#JR-03-2006-87-3-0221-0363-101019-200600032-ORG1>

I, Mrad S
<http://www.masson.fr/masson/portal/bookmark?Global=1&Page=18&MenuIdSelected=224&MenuItemSelected=0&MenuSupportSelected=0&CodeProduct4=581&CodeRevue4=JR&Path=REVUE/JR/2006/87/3/ARTICLE11429384974.xml - JR-03-2006-87-3-0221-0363-101019-200600032-ORG3#JR-03-2006-87-3-0221-0363-101019-200600032-ORG3>

Angio-Behçet à localisation thoracique.

Journal de Radiologie 2006; 87(3) : 285 – 289.

164. Hamuryudan V, Yurdakul S, Moral F, Numan F, Tuzun H, Tuzuner N, Mat C, Tuzun Y, Ozyagan Y, Yazici H

Pulmonary arterial aneurysms in Behçet's syndrome: a report of 24 cases.

Br J Rheumatol 1994; 33:48–51.

165. Hamuryudan V, Seyahi E, Akman C, Tuzun H, Fresko I, Yurdakul S, Numan F, Yasici H.

Pulmonary artery aneurysms in Behçet's syndrome.

Am J Med 2004; 117: 867–70.

166. Announ N, Retornaz F.

Une hémoptysie au cours de la maladie de Behçet.

Rev Med Interne 2004; 25:762–7633.

167. Uzun O, Akpolat T, Erkan L .

Pulmonary vasculitis in Behçet disease: a cumulative analysis.

Chest 2005; 127 : 2243–53.

168. Abounadi R, Yassine N, Bakhatar A, Aammal K, El Meziane A, Alaoui-Yazidi A, Bahlaoui A.

Chylothorax par thrombose de la veine cave supérieure au cours de la maladie de Behçet (à propos d'un cas).

Rev maladies respiratoires 2003; 20 (HS1): 141 – 146.

169. Othmani S, Bahri M.

Fibrose médiastinale et maladie de Behçet : à propos de trois observations.

Rev Med Interne 2000; 21 :330–336.

170. Bayraktar Y, Ozaslan E, Van Thiel DH.

Gastrointestinal manifestations of Behçet's disease.

J Clin Gastroenterol 2000; 30: 144–154.

171. Osman Ersoy, Reyhan Ersoy, Ozlem Yayar, Huseyin Demirci, Semih Tatlican

H pylori infection in patients with Behçet's.

World J Gastroenterol 2007; 13(21): 2983–2985.

172. Ben Chaabane N, Bdioui F, Mahjoub S, Hammami S, Brahimi I, Safer L, Safer H.

Manifestations digestives de la maladie de Behçet: étude de 34 cas.

Rev Med Interne 2002; 23 (2) :633.

173. Khaled M.

La maladie de Behçet. Aspect cliniques, étude multicentrique de 228 cas.

Thèse Tunis 5/7/1997.

174. Maaouni A, Aouni M, Adnaoui M et coll.

Maladie de Behçet : A propos de 120 cas. Symposium sur la maladie de Behçet, Casablanca

1984. In : Filali-Ansary N. La maladie de Behçet : A propos de 162 cas. Thèse N : 39; 1997.

Faculté de médecine et de pharmacie de Rabat.

175. Benamour S, Benmimoun M, Dadi-Benmoussa F.

Colite ulcéreuse et maladie de Behçet

Sem Hôp Paris 1987; 63 (5):325–327.

176. Hamza M, Eleuch M.

Perforation iléale dans 3 cas de maladie de Behçet.

Ann Med Interne 1994; 145(2):99–102.

177. Tolia V, Abdullah A, Thirumorthi MC, Chang CH.

A case of Behçet's disease with intestinal involvement due to Crohn's disease.

Am J Gastroenterol 1989; 84 :322-5.

178. Houman H, Ben Dahmeni F, Ben EN Ghorbel I, Chouaib S, Lamloum M, Kchir N.

Association d'une maladie de Behçet et d'une maladie de crohn.

Ann Med Interne 2001; 150(7) :480-482.

179. Ben Yaghlene L, Hammel P, Palazzo L, et al.

Pancréatite aigue revelant une maladie de behçet.

Gastroenterol Clin et Bio 2005; 29(3):54-58.

180. Wechsler B.

Maladie de Behçet.

Medecine thérapeutique 1999; 5 :762-76.

181. Niamane R, Moudden MK, Zyani M, Hda A.

Fièvre prolongée inexpiquée révélant une maladie de Behçet: A propos d'une observation.

Revue du rhumatisme 2005 ; 72 :250-251.

182. Granel B, Berbis P, Serratrice J, Pelletier J, Weiller PJ

Une cause rare de fièvre au long cours : la maladie de Behçet.

La presse medicale 1999; 28 (40):2221.

183. Beaufils H, Cassou B, Weschler B.

Renal pathological and immunofluorescent findings in Behcet's disease: a report of 11 cases.

Kidney Int 1978; 14:541-2.

184. Herreman G, Beaufils H, Godeau P, Cassou B, Weschler B, Boujeau J.

Behcet's syndrome and renal involvement: a histological and immunofluorescent study of eleven renal biopsies.

Am J Med Sci 1982; 284:10-7.

185. El Ramahi KH, Al adaalan, Al Shaikh A, Akhtar M.

Renal involvement in Behcet's disease: Review of 9 cases.

J Rheumatol 1998; 25 :225-60.

186. Yurdakul S, Yurdakul I, Yazisi H.

Amyloidosis in Behcet's syndrome.

Arthritis Rheum 1990; 33: 1586-9.

187. Tasdemir I, Sivri B, Emir S, Yasavulu Caglar S.

The expanding spectrum of Behçet's disease associated with amyloidosis.
Nephron 1989; 52:154-7.

188. Zahiri K, Hachim K, Zamad A, Fatihi E, Ben Ghanem MG, Ramdani B, Sqalli S, Zaid D.

L'atteinte rénale au cours de la maladie de Behçet. A propos de six observations.
La revue du rhumatisme 2003; 24 :4-10.

189. Akpolat T, Akpolat T, Kandemir B.

Behçet's disease and AA-type amyloidosis.
Am J Nephrol 2000; 20:68-70.

190. Ben Hassine L, Khalfallah N, Kooli C, Azzabi S, Kaouache Z, Haddad A

Amylose et maladie de Behçet.
Rev Med Interne 2001; 22(Suppl4) :543.

191. Rapelenoro R, Lamarque P, Rousseau L, Malvey D, et al

Epididymite au cours de la maladie de Behçet.
La presse medicale 1997; 26(29) :1385.

192. Cappele O, Nicolas J, Bottet P, Bensaadoun H.

Manifestations uro-génitales de la maladie de Behçet.
Progrès en Urologie 2003; 13:329-33.

193. Coskun N, Saral Y, Godekmerdan A, Erden I, Coskun N.

Activation markers in Behçet's disease.
Skinmed 2005; 4(5):282-6.

194. Houman MH, Fikri M.

L'hyperhomocysteinémie: facteur de risque indépendant de l'atteinte oculaire au cours de la maladie de Behçet.
Rev Med Interne 2003; 24 (4) :420.

195. Houman MH, Smiti-Khanfir M, Hamzaoui K.

Traitements actuels et perspectives thérapeutiques dans la maladie de Behçet,
La Presse Médicale 2007, doi: 10.1016/j.lpm.2007.03.037.

196. Yurdakul S, Uysal O et al.

A double-blind trial of colchicine in Behçet's syndrome.
Arthritis Rheum 2001; 44: 2686-92.

197. Vignes S, Vidailhet M, Dormont D, Soulié J, Wechsler B.

Présentation pseudotumorale de neuro-Behçet : rôle de l'arrêt de la colchicines.

Rev Med Int 1998; 19: 55-9.

198. Wechsler B.

Colchicine et maladie de Behçet: une efficacité enfin reconnue.

Rev Med Interne 2002; 23:355-356.

199. Sharquie KE, Najim RA, Abdugharif AR.

Dapsone in Behçet's disease a double-blind, placebo-controlled study.

J Dermatol 2002; 29: 267-79.

200. Yazici H, Pazarli H, Barnes CG, Tuzun Y, Ozyazgan Y, Silman A et al.

A controlled trial of azathioprine in Behçet's syndrome.

N Engl J Med 1990; 322: 281-5.

201. Hamuryudan V, Mat C, Saip S, Ozyazgan Y, Siva A, Yurdakul S et al.

Thalidomide in the treatment of the mucocutaneous lesions of the Behçet's syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial.

Ann Intern Med 1998; 128: 443-50.

202. Combe B.

Le thalidomide : vers de nouvelles indications.

Revu Rhum 2001; 68: 951-7.

203. Calabrese L, Fleischer AB.

Thalidomide: current and potential clinical applications.

Am J Med 2000; 108: 487-95.

204. Shek LP.

Thalidomide in behçet's disease.

Biomed Pharmacother 2002; 56:31-5.

205. Calguneri M, Ertenli I, Kiraz S, Erman M, Celik I.

Effect of prophylactic benzathine penicillin on mucocutaneous symptoms of Behçet's disease.

Dermatology 1996; 192: 125-8.

206. Mumcu G, Ergun T, Elbir Y, Eksioğlu-Demiralp E, Yavuz S, Atalay T et al.

Clinical and immunological effects of azithromycin in Behçet's disease.

J Oral Pathol Med 2005; 34: 13-6.

207. Yasui K, Ohta K, Kobayashi M, Aizawa T, Komiyama A.

Successful treatment of Behçet's disease with pentoxifylline.
Ann Intern Med 1996; 124: 891-3.

208. Hamuryudan V, Ozyazgan Y, Hizli N, Mat C, Yurdakul S, Tuzun Y et al.
Azathioprine in Behçet's syndrome: effects on long-term prognosis.
Arthritis Rheum 1997; 40: 769-74.

209. Sullu Y, Oge I, Erkan D, Ariturk N, Mohajeri F.
Cyclosporine A therapy in severe uveitis of Behçet's disease.
Acta Ophthalmol Scand 1998; 76: 96-9.

210. Davatchi F, Shahram F, Chams H, Akbarian N, Nadji A, Gharibdoost C et al.
Methotrexate for ocular lesions of Behçet's disease. Cohort study on 262 patients.
Arthritis Rheum 1998; 41:356.

211. Yazici H, Ozyazgan Y.
Medical management of Behçet's syndrome.
Dev Ophthalmol 1999; 31: 118-31.

212. Serdarglu P.
Behçet's disease and the nervous system.
J Neurol 1998; 245: 197-205].

213. Siva A, Fresko I.
Behçet's Disease.
Curr Treat Options Neurol 2000; 2: 435-48.

214. 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.

215. Calamia KT, Schirmer M, Melikoglu M.
Major vessel involvement in Behçet disease.
Curr Opin Rheumatol 2005; 17: 1-8.

216. Ben Ghorbel I, Ibn Elhadj Z, Khanfir M, Braham A, Fekih M, Drissa H et al.
Tromboses intracardiques au cours de la maladie de Behçet.
J Mal Vasc 2004; 29: 159-61.

217. Pipitone N, Olivieri I, Cantini F, Triolo G, Salvarani C.

New approaches in the treatment of Adamantiades–behçet’s disease.
Current opinion in rheumatology 2006; 18(1):3–9.

218. Zouboulis CC, Orfanos CE.

Treatment of Adamantiades– Behçet disease with systemic interferon alfa.
Arch Dermatol 1998; 134:1010–6.

219. Kotter I, Günaydin I, Zierhut M, Stübiger N.

The use of interferon α in Behçet disease: review of the literature.
Semin Arthritis Rheum 2004; 33: 320–35.

220. Weschler B, Du Boutin LTH.

Interferon et maladie de behçet.
Rev Med Interne 2002; 23(4), 495–499.

221. Kotter I, Zierhut M, Eckstein A, Vonthein R, Ness T, Gunaydin I et al.

Human recombinant interferon alfa–2 a for the treatment of Behçet’s disease with sight threatening posterior or panuveitis.
Br J Ophthalmol 2003; 87:423–31.

222. Alpsoy E, Durusoy C, Yilmaz E, Ozgurel Y, Ermis O, Yazar S et al.

Interferon alfa–2a in the treatment of Behçet disease: a randomized placebo controlled and double–blind study.
Arch Dermatol 2002; 138: 467–71.

223. Wechsler B, et al.

Efficacy of interferon alfa–2 a in severe and refractory uveitis associated with Behçet’s disease.
Ocul Immunol Inflamm 2000; 8: 293–301.

224. Gendron G, Wechsler B.

Efficacité de l’interféron alpha–2a dans le traitement des uvéites sévères de maladie de Behçet.
Rev Med Interne 2002; 23(5):578.

225. Kadayifcilar S, Boyacioglu S, Kart H, Gursoy M, Aydin P.

Ocular complications with high–dose interferon alpha in chronic active hepatitis.
Eye 1999; 13: 241–6

226. Melikoglu M, Ozyazgan Y, Fresko I, Mat C, Yurdakul S, Hamuryudan V et al.

The response of treatment resistant uveitis in Behçet’s syndrome to a TNF–a blocker, etanercept: an open study.

Arthritis Rheum 2002; 46:181.

227. Estrach C, Mpofu S, Moots RJ.

Behçet's syndrome: response to infliximab after failure of etanercept.
Rheumatol 2002; 41: 1213-4.

228. Barnes CG.

Treatment of behçet's syndrome
Oxford Journal Rhumatology 2006; 45(3):245-247.

229. Sfikakis PP, Kaklamanis PH, Katsilambros N, Theodossiadis PG, Papaefthimiou S.

Effect of Infliximab on sight-threatening panuveitis in Behçet's disease.
Lancet 2001; 358: 295-296.

230. Sfikakis PP, Kaklamanis PH, Elezoglou A, Katsilambros N, Theodossiadis PG, Papaefthimiou S et al.

Infliximab for recurrent, sight-threatening ocular inflammation in Adamantiades-Beçet disease.
Ann Intern Med 2004; 140: 404-6.

231. Wechsler B, Sablé-Fourtassou R, Boghadi B, Houong DLT, Cassoux N, Badelon I et al.

Infliximab in refractory uveitis due to Behçet's disease.
Clin Exp Rheumatol 2004; 22(suppl 34): 14-6.

232. Lanthier N, Parc C, Scavennec R, Dhôte R, Brézin AP, Guillevin L.

Infliximab in the treatment of posterior uveitis in Behçet's disease. Long term follow-up in four patients.
Presse Med 2005; 34: 916-8.

233. Accorinti M, Pirraglia MP, Paroli MP, Priori R, Conti F, Pivetti-Pezzi P.

Infliximab treatment for ocular and extraocular manifestations of Behçet's disease.
Jpn J Ophthalmol 2007; 51(3):191-6.

234. Kram MT, May LD, Goodman S, Molinas S.

Behçet's ileocolitis: successful treatment with tumor necrosis factor-alpha antibody [infliximab] therapy: report of a case.
Dis Colon Rectum 2003; 46: 118-21.

235. Andonopoulos AP, Meimaris N, Daoussis D, Bounas A, Yiannopoulos G.

Intra-articular anti-tumor necrosis factor alpha antibody in recalcitrant arthritis of Behçet's disease.

Clin Exp Rheumatol 2003; 21: S57-8.

236. Stanford M, Whittall T, Bergmeier LA, Lindblad M, Lundin S, Shinnick T et al.

Oral tolerization with peptide 336-351 linked to cholera toxin B subunit in preventing relapses of uveitis in Behçet's disease.

Clin Exp Immunol 2004; 137: 201-8.

237. Breitbart A, Ho AD.

Autologous Hematopoietic Stem-Cell Transplantation for Behçet's Disease with Pulmonary Involvement.

N Engl J Med 2004; 344: 69.

238. Rossi G, Moretta A, Locatelli F.

Autologous hematopoietic stem cell transplantation for severe/refractory intestinal Behçet's disease.

Blood 2004; 103: 748-50.

239. Saglam K, Serce AF, Yilmaz MI, Bulucu F, Aydin A, Akay C et al.

Trace elements and antioxidant enzymes in Behçet's disease.

Rheumatol Int 2002; 22: 93-6.

240. Lockwood CM, Hale G, Waldman H, Jayne DR.

Remission induction in Behçet's disease following lymphocyte depletion by the anti-CD52 antibody CAMPATH 1-H.

Rheumatology (Oxford) 2003; 42: 1539-44.
