

N° d'Ordre :

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



UNIVERSITÉ DJILLALI LIABES DE SIDI BEL ABBES

FACULTÉ DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE
DÉPARTEMENT DE BIOLOGIE

Mémoire

De fin d'études pour l'obtention du diplôme de Master

Domaine : Sciences de la nature et de la vie (S.N.V.)

Filière : Sciences biologiques

Spécialité : Biochimie –Immunologie

Intitulé du thème :

LA MALADIE DE BEHCET

**Etude des aspects épidémiologiques, biologiques et cliniques
au niveau du service de médecine interne du CHU de la ville
de Sidi Bel-Abbes (A propos de 13 cas)**

Présenté par : **Melle BRINISSAT Djehina**

Melle BOUGHRARA Wassila

Mémoire soutenu devant l'honorable jury composé de :

Président de jury :	Mr DIAF. M	(M.C.A/ UDL/SBA)
Examineur :	Mme ZEMRI. K	(M.C.A/ UDL/SBA)
Promoteur :	Mme HARIR.N	(Professeur/ UDL/SBA)
Co-Promoteur :	Melle ELMEHADJI. D	(Doctorant/ UDL/SBA)

Année universitaire 2019 - 2020

Session : « Septembre »

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

REMERCIEMENTS

« Après aimer et aider, remercier est assurément le troisième plus beau verbe dans toutes les langues »

Toute notre parfaite gratitude et remerciement à Allah le plus puissant qui nous a donné la force, le courage et la volonté pour élaborer ce travail.

*Nous tenons aussi à exprimer notre gratitude pour notre Encadreur **Professeur HARRIR Noria** pour la qualité d'encadrement exceptionnelle qu'il nous a procuré, pour ses encouragements et ses précieux conseils durant toute la période de de préparation de ce mémoire.*

*Nous avons l'honneur de présenter notre profonde gratitude et notre sincères remerciements au notre Co-encadreur **ELMEHADJI Douniazad** pour sa disponibilité et sa patience et d'être toujours là pour nous écouter, nous aider et notre guide à retrouver le bon chemin par sa sagesse et sa compréhension, ce qui nous données la force et le courage d'accomplir notre travail.*

Nous remercions aussi les membres de jury qui nous ont fait l'honneur de Juger notre travail.

A tous les enseignants qui nous ont enrichi de connaissances et de savoir de primaire jusqu'à l'université.

A tous ceux qui nous ont aidé de près ou de loin dans la réalisation de ce projet de fin d'étude.

Merci à tous...

Dédicace

Au nom d'Allah, le Tout Miséricordieux, le Très Miséricordieux

A mon cher père qui n'a pas cessé de m'encourager et de se sacrifier pour que je puisse franchir tout obstacle durant toutes mes années d'études, que dieu me le garde en très bonne santé.

A ma plus belle étoile qui puisse exister dans l'univers ; ma chère mère, celle à qui je souhaite une longue vie.

*A ma petite soeur **MARAM**.*

*A ma copine **ZAHRA** et sa fille **Melak**,*

*Une deuxième personne qui a partagé ce travail avec moi
; à mon binôme **Wassila**.*

A toutes la promotion 2020

Tous mes collègues sans exception.

A vous... merci

BRINISSAT Djehina



Dédicace

J'ai le grand plaisir de dédier ce mémoire :

A mes chers parents ma mère et mon père

Pour leur patience, leur amour, leur soutien et leurs encouragements.

A mes frères et leurs enfants.

*A ma chère binôme **Djehina***

Pour tout ce qu'il a fait pour la réussite de ce travail.

A mes professeurs et a tous ceux qui m'ont aidé afin de réaliser ce travail.

A vous... merci

BOUGHRARA Wassila



Résumé

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

L'objectif de notre travail est de contribuer à la connaissance de la maladie de Behçet, et ce en réalisant une enquête rétrospective afin de préciser les caractéristiques épidémiologique, cliniques, paracliniques et thérapeutiques des patients atteints de MB

Pour ce faire nous avons mené une étude rétrospective, portant sur 13 cas de maladie de Behçet, hospitalisés au sein du service de médecine interne du centre hospitalier universitaire (CHU) de la région de Sidi Bel Abbès, durant une période de 6 ans (du Janvier 2015 – Mai 2020).

Notre série a été caractérisée par une prédominance masculine avec 11 hommes (84.62%) et 2 femmes (15.38%) avec un sex-ratio de 5.5. L'âge moyen de nos malades au moment de la première hospitalisation était de 38 ans, avec un écart-type de 17.687 et des extrêmes d'âge allant de 19 ans à 78 ans. L'interrogatoire a également permis de déterminer à quel âge apparaissait le premier signe de la maladie ; Il était en moyenne a 37 ans. La fréquence des manifestations cliniques était comme suit : une atteinte cutanéomuqueuse fortement présente sous forme d'aphtose génitale chez 02 malades (15.38%) ; un aphtose bipolaire chez 02 malades (15.38 %) ; unelésion cutanée chez 02 malade (15.35%) , un aphtose buccale chez 01 malade, (7.69%) , une pseudo folliculites chez 01 malades,(7.69 %) , et 01 cas d'érythème noueux (7.69%) . Les manifestations oculaires (uvéite) ainsi que les atteints articulaires étaient chaqu'une notée chez un seul des cas ((7.69%).

Une prise en charge thérapeutique correcte permet de juguler rapidement la poussée inflammatoire et de réduire la fréquence et la gravité des récidives ce qui se traduit par une amélioration du pronostic visuel de nos patients. Néanmoins, le traitement repose sur la colchicine très efficace sur les manifestations muqueuses et articulaires. En cas d'atteinte plus sévère, l'utilisation de corticoïdes ou d'immunosuppresseurs peut être nécessaire.

Enfin, la maladie de Behçet est aujourd'hui mieux traitée et lorsqu'elle est correctement contrôlée, la vie redevient normale pour beaucoup de personnes atteintes.

Mots clés : Behçet, épidémiologie, profil clinique et paraclinique, profil thérapeutique, la région de Sidi Bel Abbès

Summary

Behçet's disease (BM) is a rare orphan, multisystemic, chronic inflammatory disease progressing by flare-ups, the etiology not yet elucidated but certainly multifactorial (genetic, infectious and immunological factors). Its anatomical substratum is vasculitis which affects the venous system more than the arterial system.

The objective of our work was to contribute to the knowledge of Behçet's disease, by carrying out a retrospective survey in order to specify the epidemiological, clinical, paraclinical and therapeutic characteristics of patients with BM

To do this, we carried out a retrospective study, relating to 13 cases of Behçet's disease, hospitalized in the internal medicine department of the university hospital center (CHU) of the region of Sidi Bel Abbes, during a period of 6 years (from January 2015 - May 2020).

Our series was characterized by a male predominance with 11 men (84.62%) and 2 women (15.38%) with a sex ratio of 5.5. The average age of our patients at the time of first hospitalization was 38 years, with a standard deviation of 17,687 and age extremes ranging from 19 to 78 years. The age the first sign of the disease was on average of 37 years old. The frequency of clinical manifestations was as follows: cutaneous and mucous membrane involvement strongly present in the form of genital aphthos is in 02 patients (15.38%); bipolar aphthos is in 02 patients (15.38%); a skin lesion in 02 patients (15.35%), an oral aphthos is in 01 patient (7.69%), pseudo folliculitis in 01 patients (7.69%), and 01 case of erythema nodosum (7.69%). Ocular manifestations (uveitis) as well as joint damage were each noted in only one of the cases ((7.69%).

Correct therapeutic management makes it possible to quickly curb the inflammatory outbreak and reduce the frequency and severity of recurrences, which results in an improvement in the visual prognosis of our patients. Nevertheless, the treatment is based on colchicine, which is very effective on mucous and joint manifestations. In more severe cases, the use of corticosteroids or immunosuppressants may be necessary.

Finally, Behçet's disease is now better treated and when properly controlled, life returns to normal for many people.

Keywords: Behçet, epidemiology, clinical and paraclinical profile, therapeutic profile, Sidi Bel Abbes region

الملخص

مرض بهجت هو مرض التهابي مزمن نادر ، يتطور من خلال تفجر المسببات المرضية التي لم يتم توضيحها بعد ولكنها بالتأكيد متعددة العوامل (العوامل الوراثية والمعدية والمناعة). الركيزة التشريحية لها هي التهاب الأوعية الدموية الذي يؤثر على كل من الجهازين الوريدي والشرياني

الهدف من عملنا هو المساهمة في معرفة مرض بهجت ، من خلال إجراء مسح بأثر رجعي من أجل تحديد الخصائص الوبائية ، والسريرية ، والسريرية ، والعلاجية للمرض

لقيام بذلك ، أجرينا دراسة بأثر رجعي ، غطت 13 حالة من مرض بهجت ، تم نقلهم إلى المستشفى في قسم الطب الباطني في منطقة سيدي بلعباس ، خلال فترة 6 سنوات (من يناير 2015 - مايو 2020)

تميزت سلسلتنا بغلبة الذكور 11 رجلاً (84.62%) وامرأتان (15.38%) بنسبة جنس تبلغ 5.5. كان متوسط عمر مرضانا الهدف من عملنا هو المساهمة في معرفة مرض بهجت ، من خلال إجراء مسح بأثر رجعي من أجل تحديد الخصائص الوبائية ، والسريرية ، والسريرية ، والعلاجية للمرضى.

في وقت دخولهم المستشفى لأول مرة 38 عامًا ، مع انحراف معياري قدره 17.687 وتتراوح أعمارهم من 19 إلى 78 عامًا. عامًا في المتوسط. كان مكن الاستجواب من تحديد العمر الذي ظهرت فيه أول علامة للمرض ؛ كان يبلغ من العمر 25 تواتر المظاهر السريرية على النحو التالي: إصابة الغشاء المخاطي الجلدي موجودة بقوة في شكل تقرح الأعضاء التناسلية في 02 مريض (15.38%) ؛ قلاع ثنائي القطب في 02 مريض (15.38%) ؛ آفة جلدية في 02 مريض (15.35%) ، قلاع فموي في 1 مريض (7.69%) ، التهاب حويصلات كاذب في 01 مريض (7.69%) ، و 01 حالة حمامي عقديية (7.69%). تم ملاحظة المظاهر العينية (التهاب القرنية) وكذلك تلف المفاصل في حالة واحدة فقط (7.69%)

تجعل الإدارة العلاجية الصحيحة من الممكن كبح انتشار الالتهاب بسرعة وتقليل تكرار وشدة التكرار ، مما يؤدي إلى تحسين التشخيص البصري لمرضانا. ومع ذلك ، فإن العلاج يعتمد على الكولشيسين ، وهو فعال للغاية في مظاهر الغشاء المخاطي والمفاصل. في الحالات الأكثر شدة ، قد يكون من الضروري استخدام الكورتيكوستيرويدات أو مثبطات المناعة

أخيرًا ، يتم الآن علاج مرض بهجت بشكل أفضل وعندما يتم التحكم فيه بشكل صحيح ، تعود الحياة إلى طبيعتها للعديد من الأشخاص

الكلمات المفتاحية: بهجت ، علم الأوبئة ، الملف السريري والجانب السريري ، الملف العلاجي ، منطقة سيدي بلعباس

Table des matières

INTRODUCTION	01
--------------	----

Etude théorique

CHAPITRE I : Généralités sur la maladie de BEHCET

I.1. Généralités	2
I.2. Epidémiologie	2
I.2.1. Age et sexe	2
I.2.1.1. Age	2
I.2.1.2. Sexe	3
I.3. Répartition géographique	3
I.4. Fréquence	04
I.5. La prevalence	04
I.6. Incidence	04
I.7. La sévérité	05
I.8. Morbidité et mortalité	05
I.9. Prédisposition familiale	06

CHAPITRE II: La maladie de BEHCET

II.1. Définition, nosologie de la maladie de Behçet	07
II.2. Etiopathogénie de la maladie de BEHCET	07
II.2.1. Facteur génétique	07
II.2.1.1. Association antigène HLA B51 et maladie de Behçet	07
II.2.1.2. Fonction de l'allèle HLA-B51 dans la maladie de Behçet	08
II.2.1.3. Gènes proches de HLA B	09
II.2.1.3.1. Gènes du TNF	09
II.2.1.3.2. Gène MEFV	09
II.2.1.3.3. Gènes du récepteur du TNF	09
II.2.1.3.4. Gènes de l'IL1	09
II.2.1.3.5. Gène codant pour IL-18	09
II.2.1.3.6. Gène codant pour la cytokine TNF- α	10
II.2.1.3.7. Gène codant pour STAT4	10
II.2.1.3.8. Gènes MICA	10
II.2.1.3.9. Gènes ICAM	10
II.2.2. Facteurs étiologiques	10
II.2.2.1. Facteurs infectieux et environnementaux	10
II.2.2.1.1. Infections virales	10
II.2.2.1.1.1. Human Herpes virus (HHV-1 et HHV-2)	11
II.2.2.1.1.2. Varicella zoster virus (HHV-3)	11
II.2.2.1.1.3. Epstein-Barr virus	11
II.2.2.1.1.4. Virus des hépatites A, B, C, E	11
II.2.2.1.2. Infections bactériennes	11

II.2.2.1.2.1. Streptococcus Sanguins	11
II.2.2.1.2.2. Saccharomyces cerevisiae et Helicobacter	12
II.2.2.2. Les facteurs de risque environnementaux non infectieux	12
II.2.2.2.1. Hypovitaminose D	12
II.2.2.2.2. Sélénium	12
II.2.2.2.3. Tabac	12
II.2.3. Facteur hormonal	12
II.3. Anomalies de la réponse inflammatoire	12
II.3.1. Rôle des protéines du choc thermique	12
II.3.2. Stress et radicaux libres	13
II.3.3. Rôle du VEGF	13
II.3.4. Variations des taux sériques de BAFF	13
II.4. Anomalies de l'angiogenèse	13
II. 5.Immunopathologie de la maladie de Behçet	14
II.5.1. Les polynucléaires neutrophiles (PNN)	14
II.5.2. Rôle des lymphocytes	14
II.5.2.1. Les cellules naturelles tueuses (NK pour « Natural Killer »)	14
II.5.2.2. Les lymphocytes gamma-delta ($L\gamma\delta$)	15
II.5.3. Les cytokines pro-inflammatoires	15
II.5.3.1. Les cytokines de types Th	15
II.5.3.1.1. La famille des IL-1	15
II.5.3.1.2. La famille des IL-6	15
II.5.3.1.3. La famille des TNF- α	15
II.5.3.1.4. IL-12 et INF- γ	16
II.5.3.1.5. IL-18	16
II.5.3.2. Les cytokines de type Th2	16
II.5.3.3. Les cytokines de type Th22	16
II.5.4. Les lymphocytes T régulateurs	16
II.5.5.Les auto-anticorps	17
II.5.6. Antigène S rétinien	17
II.6. Physiopathogénie	18-19
II.7. Manifestations cliniques	20
II.7.1. Manifestation dermatologique	20
II.7.1.1. L'atteinte des muqueuses	20
II.5.1.1.1. Aphtes buccaux	20
II.7.1.1.2. Aphtes génitaux	21
II.7.1.2. Les autres manifestations cutanées	21
II.7.1.2.1. L'atteinte cutanée	21
II.7.1.2.2. Les pseudo-folliculites	21
II.7.1.2.3. Les folliculites	22
II.7.1.2.5. Les nodules dermo-hypodermiques	22
II.7.2. L'atteinte oculaire	22
II.7. 3. Atteinte articulaire	23
II.7.4. Manifestations neurologiques : Neuro-Behçet	23

II.7.5. Manifestations vasculaires :(Angio-Behçet)	23
II.7.6. Entérot-Behçet	24
II.7.7. Manifestations cardiaques	24
II.7.8. Manifestations pulmonaires	24
II.7.9. Manifestations rénales	24
II.8. Etude paraclinique	25
II.8.1. Tests : analyse du sang, salivaire et de pathergique	25
II.8.1.1. Analyses du sang	25
II.8.1.2. Test salivaire	25
II.8.1.3. Test pathergique	25
II.8. 2. L'analyse du liquide céphalo-rachidien	26
II.8. 3. Examen ophtalmologique	27
II.8. 4. Recherche de l'Ag HLA-B51	27
II.9. ETUDE CLINIQUE	27
II.9.1. Critères diagnostiques	27
II.9.1.1. Critères de l'International Study Group for Behçet's Disease (1990)	28
II.9.1. 2. Les critères internationaux modifiés	28
II.9.2. Diagnostic immunologique	29
II.9.3. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL de la MB	30
II.10. TRAITEMENT DE LA MALADIE DE BEHÇET	31
II.10.1. Traitements symptomatiques	31
II.10.1.1. Anti-inflammatoires stéroïdiens : Corticoïdes	31
II.10.1.1.4 Injection intra-vitréenne du Bevacizumab (Avastin®)	32
II.10.1.2.Les anticoagulants	32
II.10 .2.Traitement pathogénique	32
II.10 .2.2. Les immunomodulateurs	32
II.10 .2.2.1. La colchicine (Colchimax®)	32
II.10.2.2.2. La Thalidomide	32
II.10 .2.1. Traitement de fond : Immunosuppresseurs	33
II.10.3. Thérapies biologiques	33
II.10.3.1. Agents tolérants	34
II.10.3.2. Greffe de moelle	34
II.10.3.3. Anticorps anti-CD52	34
II.10.3.4. L'interféron- α 2a	34
II.10.3.5. Les inhibiteurs du TNF- α (anti TNF- α)	34
II.10.4. La chirurgie	34
II.11. EVOLUTION ET PRONOSTIC DE LA MALADIE DE BEHÇET	35

Etude expérimentale

CHAPITRE I : Matériels et Méthodes

I.1.Objectif du travail	36
I.2. Méthodologie	36
I.3.La Population cible	36
I.4.Traitement des données	36

CHAPITRE II: Résultats et Discussion

II.1. Résultats	37
II.1.1. Les données épidémiologiques	37
II.1.1.1. Sexe	37
II.1.1.2. Age	37
II.1.1.3. Provenance et Origine géographique	38
II.1.1.3.1. Provenance	38
II.1.1.3.2. Origine géographique	38
II.1.1.4. Antécédents personnels	39
II.1.1.4. Antécédents médicaux	39
II.1.1.5. Antécédents familiaux	40
II.1.2. Les données cliniques	40
II.1.2.1 Histoire de la maladie	40
II.1.2.1.1. L'âge de l'apparition de la maladie	40
II.1.2.1.2. Signes généraux	41
II.1.2.1.3. Les signes fonctionnels	41
II.1.2.2. Les manifestations cliniques	42
II.1.2.3. Type de la maladie	43
II.1.3. Les données biologiques	43
II.1.3.1. Hémoglobine	43
II.1.3.2. La vitesse de sédimentation (VS)	43
II.1.3.3. La C réactive protéine (CRP)	44
II.1.3.4. La créatinine sanguine	44
II.1.3.5. Test Pathergique	45
II.1.3.6. Infection bactérienne	45
II.1.4. Traitements	45
II.2. Discussion	45
II.2.1. Les données épidémiologiques	45
II.2.1.1. Sexe	45
II.2.1.2. L'âge	46
II.2.1.3. Origine et répartition géographique	47
II.2.1.4. Antécédents personnels	47
II.2.1.5. Antécédents familiaux	47
II.2.2. Les données cliniques	48
II.2.2.2. Manifestations cliniques	48
II.2.2.3. Types de la maladie	49
II.2.3. Les données biologiques	49
II.2.3.1. Test pathergique	49
II.2.4. Traitement	50
II.2.4.1. Colchicine	50
II.2.4.2. La corticothérapie	50
II.2.4.3. Traitement immunosuppresseur	51
CONC LUSION	52

Liste des abbreviations

ADA	l'adénosine désaminase	LT	lymphocyte T
AECA	anticorps anti-cellules endothéliales	LTCD8	lymphocytes T cluster de différenciation
Ag S	L'antigène S rétinien	LT$\gamma\delta$	Les lymphocytes T gamma delta
ANCA	anti-cytoplasmes des PNN	MB	Maladie de Behçet
BAFF	B-cell activating factor	MCP-1	la protéine chimio attractive monocytaire
CD8+	classe de différenciation 8.	MICA	MCH class 1 Chain related gene.
CD4+	classe de différenciation 4.	MIC	Major Histocompatibility Complex class I Chain related gene
CMH	complexe majeur d'histocompatibilité.	ISGB	International study group for Behçet's disease
CRP	c-réactive protéine	NK	Natural Killer
CXCR	récepteurs de chimiokine	O2-	l'anion super oxyde
FMF	la fièvre méditerranéenne familiale	PCR	Réaction en chaîne par polymérase
HLA	human leucocytes antigens ou antigènes de leucocytes humains	PNN	polynucléaire neutrophile
HHV	Human Herpes virus	TIE2	tyrosine kinase with immunoglobulin and EGF homology domains
INF	Interferon	TNF	tumor necrosed factor
HSP	Heat shock protein	UV	Le rayonnement ultraviolet
H2O2	l'eau oxygénée	VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
ICAM	InterCellular Adhesion Molecule	KIR	récepteurs tueurs de types immunoglobuline
IgG	Les immunoglobulines de type G	LCR	liquide céphalo-rachidien

Liste des figures

Etude théorique

Figure 01 : Dr. Hulusi Behçet (1889-1948)	02
Figure 02 : Un modèle de la molécule HLA-B51	08
Figure 03 : Mécanismes de l'allèle HLA-B51 liés à la maladie de Behçet	08
Figure 04 : Physiopathogénie de la maladie de Behçet (Première étape)	18
Figure 05 : Physiopathogénie de la maladie de Behçet (Seconde étape)	19
Figure 06 : Les manifestations cliniques de la MB	20
Figure 07 : Aphtes géant sur lèvre inférieure	20
Figure 08 : Aphtose génitale du pénis	21
Figure 09 : Aspect de pseudofolliculite	21
Figure 10 : Nodules disposés linéairement sur les membres inférieurs caractérisant des thromboses veineuses superficielles au cours d'une MB	22
Figure 11 : Uvéite antérieure à hypopion	23
Figure 12 : Iridocyclite avec hypopion	23
Figure 13 : Multiples lésions aphtoïdes iléale en cas d'un entérobehçet	25
Figure 14 : Les étapes de test pathergique	26
Figure 15 : Pathergy -test positif : la réaction est nettement plus marquée ou l'aiguille a été appliquée	29
Figure 16 : Modèle hypothétique de la MB-implications physiopathologiques et thérapeutiques	31

Etude pratique

Figure 17 : Répartition des patients en fonction du sexe	37
Figure 18 : Répartition des patients selon les tranches d'âge	37
Figure 19 : Répartition des patients selon la provenance	38
Figure 20 : Répartition des patients selon l'origine géographique	38
Figure 21 : Répartition des patients selon le tabagisme	39
Figure 22 : Répartition des patients selon les antécédents médicamenteux	39
Figure 23 : Répartition des patients selon les antécédents familiaux	40
Figure 24 : Répartition des patients selon les signes généraux de MB	41
Figure 25 : Répartition des patients selon les signes fonctionnels de MB	42
Figure 26 : La Répartition des patients selon les différentes manifestations clinique	42
Figure 27 : Répartition des patients selon les types de la maladie de Behçet	43
Figure 28 : Répartition des cas de la MB selon la vitesse de sédimentation	43
Figure 29 : Répartition des cas de la MB selon La C réactive protéine (CRP)	44
Figure 30 et 31 : Les deux types des traitements administrés aux patient MB	45
Figure 31 : Répartition de la variabilité de la positivité du test pathergique selon les pays	50

Liste des tableaux

<u>Tableau 01</u> : La répartition géographiques de certains pays de La maladie de Behçet	03
<u>Tableau 02</u> : Taux d'incidence annuelle (pour 100000 habitants) de la maladie de Behçet.	05
<u>Tableau 03</u> : Critères de l'International Study Group for Behçet's Disease (1990)	28
<u>Tableau 04</u> : Diagnostic immunologique	29
<u>Tableau 05</u> : Les principaux diagnostics différentiels de la maladie de Behçet	30
<u>Tableau 06</u> : Principaux immunosuppresseurs utilisés au cours de la maladie de Behçet	33
<u>Tableau 07</u> : Répartition des patients selon l'âge de début de la maladie	40
<u>Tableau 08</u> : Répartition des patients selon tranche d'âge	41
<u>Tableau 09</u> : Répartition des cas de la MB selon le résultat du test de la créatinine sanguine	44
<u>Tableau 10</u> : Le sex-ratio selon les séries	46
<u>Tableau 11</u> : L'âge de diagnostic selon les séries	46
<u>Tableau 12</u> : Fréquence des formes familiales selon des séries littérature	48

INTRODUCTION

La maladie de Behçet (MB) est une affection inflammatoire multi systémique chronique, d'étiologie indéterminée mais certainement multifactorielle, survenant essentiellement chez l'adulte jeune ; marquée par des poussées d'inflammations aiguës séparées par des phases de rémission. Caractérisée par la fréquence et la bénignité des manifestations cutanéomuqueuses et articulaires et la gravité des manifestations oculaires, neurologiques centrales, vasculaires surtout artérielles et digestives (Aouba, 2008).

Cette pathologie touche essentiellement l'homme (2 fois plus que la femme) entre 20 et 40 ans, et elle est fréquente en Extrême-Orient et dans le pourtour méditerranéen.(BERBICH , 1993).

En absence de marqueur biologique pathognomonique, le diagnostic de la maladie de Behçet repose sur des critères cliniques variés, tels que ceux proposés par le groupe international d'étude de la MB (critères de l'international Study Group (ISG)) ou ceux de the International Criteria for Behçet'sDisease (ICBD) (Houman et Bel Feki ; 2014) (F.O, 2009).

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

Bien que le traitement de la MB reste à ce jour très empirique, il a été bien démontré qu'un traitement précoce et efficace des poussées aiguës inflammatoires et la prévention des rechutes améliore nettement le devenir de la maladie (F. O, 2009)

A la lumière de ce travail, on propose une étude rétrospective portant sur tous les malades atteints de la maladie de Behçet et hospitalisés au sein du service de médecine interne du centre hospitalier universitaire (CHU) de la ville de Sidi Bel Abbes, durant une période de 6 ans (du Janvier 2015 – Mai 2020).

Le but de notre travail est de:

⇒ contribuer à la connaissance de la maladie de Behçet, et ce en réalisant une enquête rétrospective afin de préciser les caractéristiques épidémiologique, cliniques, paracliniques et thérapeutiques des patients atteints de MB

⇒ Etudier les particularités cliniques de nos patients et les comparer aux données de la littérature.

Partie I

Etude théorique



CHAPITRE I

Généralités sur la maladie de BEHCET

I.1. Généralités

Le syndrome de **Behçet** (*actuellement maladie de Behçet*), est un état chronique dû à des troubles du système immunitaire de l'organisme. Le système immunitaire, au lieu de protéger le corps contre des infections en provoquant des inflammations contrôlées, devient hyperactif et produit des crises imprédictibles d'inflammation indésirée et exagérée. Cette inflammation supplémentaire affecte les vaisseaux sanguins, en général les plus petits. Du coup, l'on observe des symptômes (*International study Group for Behçet's disease, 1990*) (*B'chir Hamzaoui et al. ; 2006*).

La maladie de Behçet (*aussi connue sous le nom de syndrome de Behçet, grande aphtose de Touraine, syndrome d'Adamantiades-Behçet, syndrome occulo-muco-cutané de Behçet ou encore tri syndrome de Behçet*) est une affection multi-systémique rare, chronique, évoluant par poussées. A ce jour, des incertitudes demeurent pour savoir s'il s'agit d'une maladie auto-immune ou d'une maladie auto inflammatoire ou bien les deux (*International study Group for Behçet's disease, 1990*) (*B'chir Hamzaoui et al. ; 2006*)

Cette pathologie touche essentiellement l'homme (2 fois plus que la femme) entre 20 et 40 ans, et elle est fréquente en **Extrême-Orient** et dans le pourtour méditerranéen (*B'chir Hamzaoui et al. ; 2006*).

Cette vascularite a été décrite en 1937 à Istanbul, où il est né en 1889, par Hulusi Behçet (**Figure 01**) dermatologue turc, fils d'Ahmed Behçet, qui avait des rapports étroits avec Mustapha Kamal -qui a voulu supprimer tous les patronymes arabes -ce qui a permis à son fils Hulusi d'obtenir une autorisation spéciale pour garder son nom de Behçet qui signifie la gaieté et la sérénité.



Figure 01: Dr. Hulusi Behçet (1889-1948)

I.2. Epidémiologie

I.2.1. Age et sexe

I.2.1.1. Age

La **maladie de Behçet** est une affection de l'adulte jeune, le pic de prévalence se situe entre 20 et 30 ans. En effet, quelle que soit la population étudiée, la **maladie de Behçet** s'installe généralement à la 3ème décennie de la vie ; un âge moyen de début de 31,7 ans est rapporté dans les séries de l'Asie de l'Est ; de 26,5 ans dans les pays maghrébins, de 25,6 ans en Turquie (*Zouboulis, 1999*).

La fréquence des formes juvéniles varie de 7% à 44% selon les séries ; d'ailleurs le diagnostic de **Behçet** juvénile est porté lorsqu'au moins deux critères majeurs de diagnostic sont apparus avant l'âge de 16 ans (*HAMZA, 1993*), une histoire familiale de maladie de **Behçet** est plus fréquente dans les formes juvéniles (*HAMZA et al., 1990*) (*Filali Ansary et al., 1999*).

I.2.1.2. Sexe

La **MB** touche essentiellement les hommes par rapport aux femmes ; d'ailleurs dans les séries marocaines, le sex-ratio était de 1,26 ; 2,43 et 3,26 (*B'chri Hamzaoui et al., décembre 2009*) (*Hamza & Meddeb ; 1996*).

Les séries des pays du Moyen-Orient présentaient un sex-ratio entre 3 et 5 (*B'chri Hamzaoui et al., décembre 2009*) (*Hamza & Meddeb ; 1996*).

La prédominance masculine semble stable au fil des années dans le bassin méditerranéen contrairement au Japon et la Turquie où le sex-ratio est entrain de baisser avec une tendance à l'égalisation des sexes ces 20 dernières années (*B'chri Hamzaoui et al., décembre 2009*) (*Hamza & Meddeb ; 1996*). Les femmes sont plus souvent atteintes que les hommes dans les régions où la **MB** est rare (*DABRAY, 1986*). Les formes féminines se singularisent par leur survenue plus tardive et leur caractère moins sévère que les formes masculines (*FAHSI, 1994*).

I.3. Répartition géographique

La **maladie de Behçet** se serait développée dans les pays du pourtour méditerranéen et à travers l'Asie jusqu'au Japon, suivant la route de soie qu'empruntaient les tribus nomades ou turques. Cette hypothèse de répartition géographique est soulevée devant l'association de la **maladie de Behçet** avec le portage du même allèle HLA dans les différentes ethnies étudiées (française, italienne, grecque, turque, anglaise, tunisienne, israélienne, iranienne, saoudienne, koweïtienne, chinoise, coréenne, taïwanaise et mexicaine). La susceptibilité à la maladie de Behçet serait liée à la présence chez les patients du phénotype HLAB51.

La **maladie de Behçet** c'est une maladie relativement rare, est ubiquitaire, mais elle touche avec prédilection les populations de l'Asie centrale et de l'Est, selon une distribution géographique rappelant les itinéraires de « la route de la soie » (*Mahr & Maldini ; 2014*) (*Tableau 01*)

Tableau 01 : La répartition géographiques de certains pays de La maladie de Behçet.

Pays	Prévalence
France	7.1
Allemagne	2.26-4.87
Italie	3.8-15.9
Turquie	19.6-420
Iran	16.7-68
Egypte	7.6
Japan	7.0-13.5
Etats -Unis	0.33-5.22

I.4. Fréquence

La fréquence est difficile à préciser, la **MB** varie incontestablement selon les différentes régions du globe. Au Japon sa fréquence varie de 5/100 000 au Sud à 10/100 000 au Nord. Son incidence qui a atteint un pic vers 1970, semble diminuer depuis 1980.

En Turquie : sa fréquence est considérable, avec des taux de 8/10 000 à Istanbul, et de 40/10 000 dans une région rurale du Nord (*BENAMOUR,1990*).

En Tunisie, la fréquence par rapport à la population générale est de l'ordre de 10/10 000 (*KAHN et al., 1991*)

I.5. Prevalence

La prévalence de la **Maladie de Behçet** est de 80 à 370 par 100000 habitants en Turquie ; et de 2 à 30 pour 100000 habitants en Asie, et de 0.1 à 7.5 par 100000 habitants en Europe et aux états unis (*International Study Group for Behçet's disease, 1990*) (*Zouboulis ,1999*).

Elle est de 110 par 100000 habitants en Tunisie (*International Study Group for Behçet's disease,1990*) (*Hamza et al., 2001*) et elle est fréquente au **Maroc** ; plus de 900 cas entre 1977 et 2002 (*International Study Group for Behçet's disease,1990*) (*Bennouna-Biaz et al., 1995*).

En Tunisie, les données sont hétérogènes ; puisque cette fréquence est de 7,7% dans la série de Hamzaoui (*B'chri Hamzaoui et al., décembre 2009*).

Au Maroc, elle est beaucoup plus rare <8%, dans la série de Khammar Z. quatre familles sont concernées, soit 6.2% de l'ensemble des patients (*Khammar,2008*).

I.6. Incidence

L'incidence de la **MB** n'a été que peu étudiée et cette situation peut être partiellement expliquée par la difficulté de définir l'incidence d'une affection dont le début est difficile à situer. En pratique, l'incidence est souvent mesurée en prenant comme indicateur la date de diagnostic (*Salvarani et al., 2007*) (*Mohammad et al., 2013*)(*Calamian et al., 2009*) mais le parfois très long délai diagnostique peut entraîner des imprécisions dans les mesures d'incidence. En raison de la rareté de la **MB**, l'incidence est fréquemment calculée à partir d'un faible nombre de cas ce qui est en soi un facteur d'imprécision dans l'estimation (**Tableau 02**) (*Salvarani et al., 2007*)(*Mohammad et al., 2013*)(*Deligny et al., 2012*) (*Calamia et al., 2009*) (*Ambresin et al., 2002*) (*Gonzalez-Gay et al., 1988–1997*).

Tableau 02 : Taux d'incidence annuelle (pour 100000 habitants) de la maladie de Behçet. Les études sont triées par ordre alphabétiques de publication ^a.

Références	Année de publication	Période d'étude	Méthode d'étude	Pays d'étude (région)	Critères de classification	Nombre de cas	Incidence
Nakae et al.	1993	1990	Recensement (multiples sources)	Japon (nationale)	JBDRC 1987	925	0,75
Gonzalez-Gay et al.	2000	1988–1997	Recensement (source unique)	Espagne (région de Lugo)	ISG	16	0,66
Ambresin et al.	2002	1990–1998	Recensement (source unique)	NR	JBDRC 1987	35	0,65
Salvarani et al.	2007	1988–2004	Recensement (multiples sources)	Italie (province de Reggio Emilia)	ISG	18	0,24
Calamia et al.	2009	1960–2005	Recensement (registre)	Etats-Unis (comté d'Olmsted)	Spécifique de l'étude	13	0,38
Deligny et al.	2012	1997–2011	Recensement (multiples sources)	France (île de la Martinique)	ISG	36	0,72
Mohammad et al.	2013	1997–2010	Recensement (source unique)	Suède (région de Skåne)	ISG	20	0,20

ISG :critères de l'International Study Group ; **JBDRC** :critères du Japanese Behçet's Disease Research Committee ; **NR** : non renseigné. ^a :Estimation pour la population adulte définie par un âge ≥ 15ans.

I.7. Sévérité

La **maladie de Behçet** est la plus sévère chez l'homme que chez la femme pour presque chaque manifestation. Le risque est plus grand chez l'homme de développer une inflammation oculaire, des éruptions papulo-pustulaires des manifestations vasculaires (anévrismes, thrombophlébites) pulmonaires, et une atteinte du système nerveux central. La prévalence de la maladie oculaires est plus grande chez l'homme, l'activité de la maladie est plus longue, et le pronostic d'acuité visuel est plus mauvais (*COULON et PIETTE ,2007*).

I.8. Morbidité et mortalité

En général, les symptômes de la **maladie de Behçet** sont limités aux premières années. Les aphtoses buccales graves affaiblissent, le patient par une réduction de la consommation d'aliments du fait des douleurs lors de la prise alimentaire. Le risque de perte visuelle augmente progressivement pour atteindre un quart des cas à 10 ans.

La mortalité est relativement faible et est la conséquence :

1. Une atteinte du système nerveux central.
2. Une participation pulmonaire.
3. Une hémorragie de gros vaisseaux.
4. Une perforation intestinale.
5. Une complication du traitement immunosuppresseur.

Le taux de mortalité diminue de manière significative avec le temps. Le pronostic après la première année est bon. Cela souligne l'importance de la reconnaissance rapide et d'un traitement approprié (*EVEREKLIOGLU , 2005*).

I.9. Prédisposition familiale

La prédisposition familiale est l'un des principaux traits épidémiologiques de la **maladie de Behçet**. En effet, elle est plus fréquente chez les familles d'origine coréennes que d'origine japonaise et chinoises. De la même façon, les patients d'origines arabe, israélienne, et turque présentent une fréquence plus élevée des cas familiaux que les patients européens (*Hamza et Meddeb ;1996*).

CHAPITRE II

La maladie de BEHCET

II.1. Définition, nosologie de la maladie de Behçet

La **maladie de Behçet** est une maladie systémique inflammatoire chronique, évoluant par poussées entrecoupées de rémissions, caractérisée cliniquement par :

1. Des ulcérations orales et génitales.
2. Des lésions cutanées (pseudo folliculite nécrotique, érythème noueux).
3. Des manifestations systémiques : oculaires (uvéïte, vascularite rétinienne) neurologiques (encéphalomyélite, méningite, hypertension intracrânienne) articulaires et vasculaires (thromboses, anévrysmes) (*Zouboulis, 1999*) (*Krause et al.; 1998*) (*HAMZA, 1993*).

Le substratum anatomique commun à ces différentes atteintes est une vascularite capable de toucher tous les vaisseaux, quelle que soit leur nature et leur calibre, avec néanmoins une prédominance pour l'atteinte veineuse (*Saadoun et al.;2010*) (*B'chirHamzaoui et al. ; 2006*).

II.2. Etiopathogénie de la maladie de BEHCET

Bien que la description de la **maladie de Behçet** remonte à 1937, son étiologie reste toujours largement incomprise. Des données expérimentales nouvelles permettent toutefois de mieux comprendre les mécanismes qui président à l'émergence de la maladie et/ou des atteintes viscérales notamment oculaires (*Amoura et al. ;2006*) (*Khammar ,2008*).

II.2.1. Facteur génétique

L'existence de formes familiales et la prépondérance de la maladie dans le bassin méditerranéen ont suggéré l'existence d'une susceptibilité génétique.

Le facteur génétique de la **maladie de Behçet** semble fortement incriminé chez l'enfant car dans 9 à 30% des cas, il existerait une personne de la famille ayant présenté cette maladie.

II.2. 1.1. Association antigène HLA B51 et maladie de Behçet

HLA-B51 est le principal allèle incriminé dans la pathogénicité de la **maladie de Behçet**. Il augmenterait le risque de développer la maladie d'un facteur 5 à 6. Il n'y a cependant pas d'association faite entre la présence de cet allèle et la sévérité de la maladie.

L'association génétique entre la **maladie de Behçet** et l'antigène HLA B51 a été décrite pour la première fois en 1982, par Ohno (*Ohno et al. ; 1982*), dans la population japonaise. L'antigène HLA B51 est présent chez 57% de la population atteint de la **maladie de Behçet** alors qu'il n'était retrouvé que dans 16% de la population générale ($P < 0,001$).

Cette association a été confirmée depuis, dans de nombreuses autres populations d'origine géographique et ethnique différentes (française, anglaise, italienne, grecque, turque, tunisienne, saoudienne, koweïtienne, chinoise, coréenne, taïwanaise et mexicaine).

Ces associations phénotype-génotype sont toutefois controversées car elles varient en fonction de l'origine ethnique des patients, de l'activité de la maladie et du type de l'étude (*Verity et al. ; 1999*).

II.2.1.2. Fonction de l'allèle HLA-B51 dans la maladie de Behçet

Le rôle exact de HLA-B51 dans la pathogénie de la MB n'est pas connu. Différentes hypothèses ont été générées pour expliquer le rôle pathogénie direct de HLA-B51. En revanche, l'antigène HLA-B52, seconde sous division de l'antigène B5, n'est pas associé à la MB. La différence de séquence entre HLA-B51 et HLA-B52 porte uniquement sur deux acides aminés en position 63 et 67, localisés dans le site de fixation peptidique au niveau d'une poche qui accueille le résidu ancré majeur du peptide (résidu P2) (**Figure 02**). Ces positions sont fortement impliquées dans la spécificité et l'affinité de la liaison peptidique, et pourraient avoir un rôle important dans la présentation d'un antigène (*Amoura et al. ; 2006*).

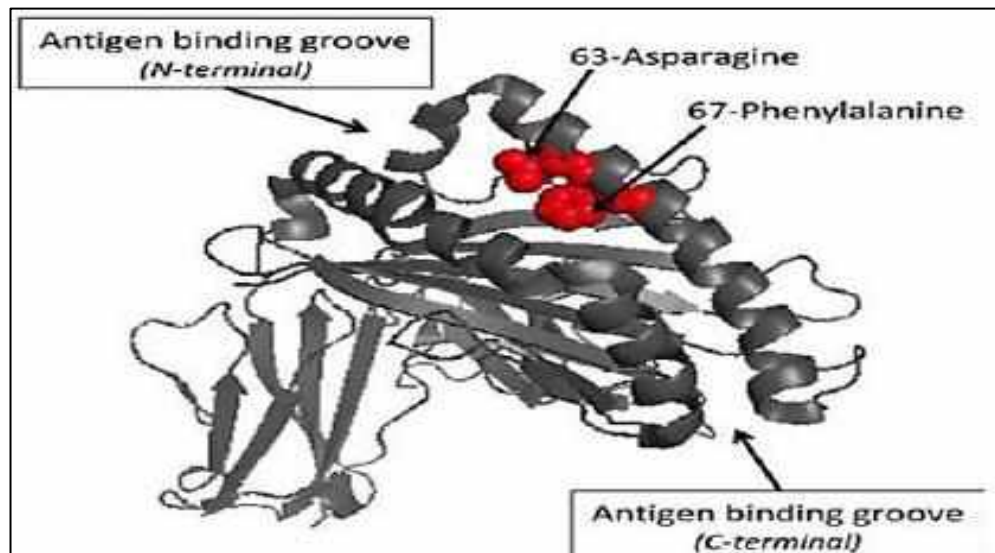


Figure 02 : Un modèle de la molécule HLA-B51 (*Yazici et Yazici ; 2010*).

HLA-B51 peut interagir avec les récepteurs tueurs de types immunoglobuline (KIR) des cellules tueuses naturelles (NK), les lymphocytes T cluster de différenciation (LTC8D+) et des LT $\gamma\delta$ grâce à son épitope HLA-Bw4 (*Ahmet-Gul et Shigeaki-Ohno ; 2012*), engendrant ainsi une inhibition du pouvoir cytotoxique de ces cellules tueuses (*Takeno et al. ; 2004*). HLA-B51 peut contribuer à la pathogénie de la MB par divers mécanismes, impliquant aussi bien les mécanismes de l'immunité adaptative (par la présentation de certains peptides pathogènes aux cellules T CD8) que innée (en interagissant par exemple avec des récepteurs des cellules NK ainsi que l'activation voie inflammatoires intracellulaires

associée à des problèmes de repliement de la chaîne lourde et le stress du réticulum endoplasmique) les réponses immunitaires (*Gul, 2015*) (Figure 03).

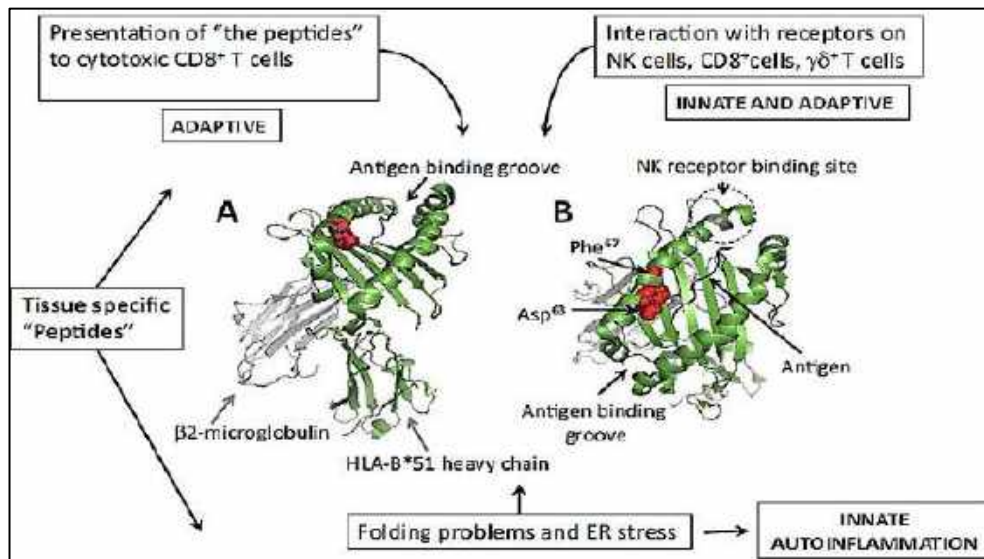


Figure 03 : Mécanismes de l'allèle HLA-B51 liés à la maladie de Behçet

II.2.1.3. Gènes proches de HLA B

L'absence du rôle fonctionnel précis de HLA-B51 dans la physiopathologie de la **maladie de Behçet** a fait évoquer la possibilité qu'il soit un marqueur génétique en déséquilibre de liaison avec un autre gène proche, qui serait lui-même impliqué dans la physiopathologie de la maladie (*Alami, 2011*).

II.2.1.3.1. Gènes du TNF

Le TNF est une des cytokines majeures de la **maladie de Behçet**. Le polymorphisme du gène du TNF pourrait influencer la production de TNF au cours de la **maladie de Behçet** (*Turan et al. ; 1997*)

II.2.1.3.2. Gène MEFV

Ce gène est lié à la fièvre méditerranéenne familiale (FMF). La **MB** présente des similitudes épidémiologiques et anatomopathologiques avec la FMF, qui ont conduit des auteurs à proposer que la maladie de Behçet pourrait appartenir au groupe des maladies auto-inflammatoires. Plusieurs études ont montré que la présence de mutations de MEFV, en particulier M694V, était un marqueur de susceptibilité des manifestations vasculaires de la **maladie de Behçet** (*Imirzalioglu et al. ; 2005*) (*Atagunduz et al. ; 2003*).

II.2.1.3.3. Gènes du récepteur du TNF

Deux gènes, TNFRS1A et TNFRS1B codent pour les récepteurs du TNF. Dans une étude de 74 patients européens non apparentés atteints de **maladie de Behçet**, nous avons montré qu'il existait une sur prévalence de la mutation R92Q du gène TNFRS1A qui était associée à un risque de thrombose veineuse périphérique (*Amoura et al. ; 2005*).

II.2.1.3.4. Gènes de l'IL1 : IL-1 induit :

- Des réponses immunes pro-inflammatoires.
- Activation des cellules endothéliales .
- L'expression de molécules d'adhésion.
- Une production accrue d'IL-1 a été rapportée au cours de la **maladie de Behçet** (*Amoura et al. ; 2006*) (*Hamzaoui et al. ; 1990*).

II.2.1.3.5. Gène codant pour IL-18

Une association significative entre le SNP 607 du gène codant pour l'IL-18 et la prédisposition pour la **maladie de Behçet** a été montrée (*Hazzaa et al. ; Nov 2014*).

II.2.1.3. 6. Gène codant pour la cytokine TNF- α

Récemment, des études génétiques essayent de mettre en association une partie du gène codant pour le TNF- α et la **maladie de Behçet**. Les résultats sont contradictoires (*Calamia et al. ; 2009*).

II.2.1.3.7. Gène codant pour STAT4

La protéine STAT4 (Transducteur de signal et activateur de transcription 4) est activée par des cytokines pro inflammatoires telles qu'IL-12 et IL-23, et est impliquée dans la différenciation de lymphocytes T naïfs en lymphocytes Th1 et Th17. Le fait de posséder un allèle à risque de développer la **maladie de Behçet** pourrait contribuer à une différenciation excessive des lymphocytes T naïfs en lymphocytes Th17 et par la suite, à une surproduction d'IL-17 (*Takeuchi et al . ; Nov 2015*).

II.2.1.3.8. Gènes MICA

Certains allèles de MICA tels que MICA-A6 et MICA A-9 semblent être associés à une augmentation du risque de développer une **maladie de Behçet**. Mais ceci serait la conséquence d'un déséquilibre de liaison entre les MICA-A6 et MICA-A9 et l'HLA-B 51(*Houman et Bel Feki ; 2013*).

II.2.1.3.9. Gènes ICAM

La molécule ICAM est une glycoprotéine de surface qui appartient à la superfamille des immunoglobulines. C'est une molécule d'adhérence intercellulaire. Elle interagit avec des molécules à la surface des lymphocytes et à la surface des macrophages et permet leur adhésion à l'endothélium vasculaire, leur migration Trans-endothéliale et leur activation. Une association faible mais significative a été trouvée entre la **maladie de Behçet** et la présence de l'allèle ICAM-1 E469 chez des populations palestiniennes, jordaniennes et italiennes (*Verity et al. ; 2000*).

II.2.2. Facteurs étiologiques

II.2.2. 1. Facteurs infectieux et environnementaux

A ce jour, il n'y a aucune certitude au sujet de l'implication de facteurs de risque infectieux dans le déclenchement d'un processus physiopathologique à l'origine de la **maladie de Behçet**. Certains virus et/ou bactéries pourraient cependant avoir un rôle.

II.2.2.1.1. Infections virales

Dès 1937, **Behçet** avait mis en évidence des inclusions intra et extranucléaires dans les frottis d'aphtes et d'hypopion suggérant une origine virale.

Plusieurs virus de la famille Herpès ont été incriminés dans la genèse des lésions muqueuses de la **maladie de Behçet**.

II.2.2.1.1.1. Human Herpes virus (HHV-1 et HHV-2)

Il existe différentes études mettant en relation le virus HHV avec la **maladie de Behçet** (*Houmanet Bel Feki ; 2013*). Deux études cas-témoin ont trouvé d'avantage des séquences génomiques du virus herpès simplex dans les leucocytes circulant chez les patients atteints de la **maladie de Behçet** que chez les patients sains.

Une autre étude a montré que le fait d'administrer des antiviraux contre le HHV-1 n'empêcherait pas l'apparition de la maladie et ne réduirait pas les lésions provoquées par celle-ci (*Houman et Bel Feki ;2013*).

II.2.2.1.1.2. Varicella zoster virus (HHV-3)

Le fait d'administrer des antiviraux contre le virus varicelle zona n'empêcherait pas

l'apparition de la maladie et ne réduirait pas les lésions provoquées par celle-ci. On peut donc se demander si ce virus déclenche réellement un processus à l'origine de la **maladie de Behçet** (*Houman et Bel Feki ;2013*)

II.2.2.1.1.3. Epstein-Barr virus

Du génome du virus Epstein-Barr a été trouvé par PCR dans des biopsies d'aphtose buccale chez des patients atteints de la **maladie de Behçet** (*Studd et al. ; Jan 1991*).

II.2.2.1.1.4. Virus des hépatites A, B, C, E

Il n'y aurait pas de lien entre la **maladie de Behçet** et ces virus. Une étude montrerait même une association négative avec le virus de l'hépatite B (*Aksu et al. ; 1999*).

Le fait d'administrer des antiviraux contre les virus de l'hépatite B et C n'empêcherait pas l'apparition de la maladie et ne réduirait pas les lésions provoquées par celle-ci (*Houman et Bel Feki ; 2013*).

II.2.2.1.2. Infections bactériennes

II.2.2.1.2.1. Streptococcus Sanguins

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

Cette bactérie exprime la HSP (protéine de chocs thermiques), qui est similaire à 60% à la HSP 60 exprimée par l'Homme (*Houman et Bel Feki ; 2013*).

On retrouve des taux élevés d'anticorps anti-HSP 60/65 dans le sérum et dans le liquide céphalorachidien de patients ayant une neuro-**Behçet** (*Tasci et al. ; 1998*), ainsi qu'au niveau des lésions muqueuses actives de patients atteints de la **maladie de Behçet** (*Ergun et al. ;2001*).

II.2.2.1.2.2. Saccharomyces cerevisiae et Helicobacter

Des études ont essayé de mettre en évidence un lien entre ces bactéries et la **maladie de Behçet**. Les résultats retrouvés dans la littérature ne convergent pas vers une conclusion unanime (*Mahr et Maldini ;2014*).

II.2.2.2. Les facteurs de risque environnementaux non infectieux

II.2.2.2.1. Hypovitaminose D

Une étude suggère que l'hypovitaminose D pourrait être un facteur étiologique de la **maladie de Behçet**. Mais cette hypothèse semble difficile à croire car les zones géographiques où prédomine la **maladie de Behçet** sont des pays à fort ensoleillement (*Mahr et Maldini ; 2014*).

II.2.2.2.2. Sélénium

Il existe différentes études montrant des taux sériques de sélénium moins élevés chez les patients atteints par la **maladie de Behçet** que chez des sujets sains (*Delilbaşı et al. ; Jan 1991*) (*Esalatmanesh et al. ; Oct 2011*).

II.2.2.2.3. Tabac

Des études ont montré que le tabagisme pourrait moduler l'expression phénotypique d'une **maladie de Behçet**. Mais cela n'est pas suffisant pour conclure que le tabac a une réelle implication dans cette maladie (*Mahr et Maldini ; 2014*).

II.2.3. Facteur hormonal

L'intervention de nombreuses hormones dans la réponse immunitaire, l'âge et le sexe qui modulent l'expression de la **maladie de Behçet** sont autant d'indices qui laissent supposer que les facteurs hormonaux interviennent dans sa pathogénie (*Hamza, 1987*).

L'influence de la grossesse sur la maladie est variable. Elle peut entraîner une dix-huit rémission, tout comme elle peut occasionner une aggravation avec des poussées cutanéomuqueuses de cette affection qui disparaissent à la 8ème semaine de vie (*FAHSI ,1994*).

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

Chez la femme la réaction de la maladie au cycle menstruel, à la grossesse et à la ménopause, ainsi que la fluctuation de la sévérité de la **MB** par les hormones sexuelles, suggèrent un terrain hormonal.

II.3. Anomalies de la réponse inflammatoire

II.3.1. Rôle des protéines du choc thermique

Les protéines du choc thermique (heat shock proteins : HSP) sont une classe des protéines hautement conservées retrouvées dans les micro-organismes et les tissus des mammifères. Elles sont exprimées suite à un état de stress tel que la chaleur, l'hypoxie, ou les infections.

Leur rôle, crucial pour toutes les cellules procaryotes et eucaryotes, est la prévention de la dégradation et la dénaturation des protéines intracellulaires, protégeant ainsi les cellules stressées d'une mort prématurée. Elles constituent aussi des antigènes candidats potentiels comme initiateurs de l'apparition de la **maladie de Behçet** ou des poussées et puissants pour l'activation des lymphocytes T.

Les HSP jouent le rôle de protéines transporteuses pour les autres protéines intracellulaires quand la cellule est soumise à des conditions de stress comme l'infection, l'hypoxie, les traumatismes, les irradiations par les UV et les drogues toxiques (*Direskeneli et SaruhanDireskeneli ;2003*).

II.3.2. Stress et radicaux libres

Lorsque la **maladie de Behçet** est active, il y a une production excessive de l'anion super oxyde (O₂⁻) et de l'eau oxygénée (H₂O₂) provoquant une augmentation des radicaux libres et du stress oxydant.

L'activité des enzymes chargées de lutter contre le stress oxydatif est diminuée (*Erkiliç et al. ; 2003*). Cette diminution est corrélée à une augmentation de l'activité de l'adénosine désaminase (ADA), marqueur d'activation des polynucléaires neutrophiles.

II.3.3. Rôle du VEGF

Vascular endothelial growth factor (VEGF) est un facteur important dans l'angiogenèse et l'inflammation ces deux dernières sont Co dépendantes et interviennent dans la physiopathologie de la **maladie de Behçet** ; selon une étude tunisienne comportant 135 malades via 157 témoins le VEGF est impliqué dans la survenue des manifestations oculaires de la maladie de Behçet et dans les formes sévères de la maladie mais le polymorphisme du VEGF n'était pas associé à la susceptibilité à la **MB** dans cette série (*Ben Salem et al. ; 2009*).

II.3.4. Variations des taux sériques de BAFF

Le BAFF (B-cell activating factor) appelé aussi B lys (B-lymphocyte simulator) est une cytokine de la famille des tumors necrosis factor (TNF), impliqué dans la maturation et la survie des lymphocytes B. Il est actuellement bien démontré, notamment dans des modèles murins, que le BAFF intervient dans la pathogénie des maladies auto-immunes ainsi que des maladies auto inflammatoires.

Selon une étude prospective type cas témoins le BAFF est surexprimé chez les patients atteints d'une **MB** et qu'il était corrélé à l'activité de la maladie, suggérant l'implication de cette molécule dans la pathogénie de la **MB** (*Ouertani et al. ; 2009*).

II.4. Anomalies de l'angiogenèse

L'angiogenèse est caractérisée par le développement de nouveaux capillaires qui naissent ou émergent du réseau vasculaire existant. Les médiateurs de l'angiogenèse peuvent être classés en deux groupes de facteurs angiogéniques (proangiogéniques) et antiangiogéniques (angiostatiques).

Normalement, l'angiogenèse est contrôlée par un équilibre délicat entre les facteurs angiogéniques et anti- angiogéniques. Un dérèglement de cet équilibre peut conduire à une mauvaise cicatrisation, ainsi qu'à diverses maladies chroniques inflammatoires. Plusieurs études ont montré que les facteurs angiogéniques comme le VEGF, la MCP-1 (la protéine chimio attractive monocytaire 1) et l'endotheline-1 dans le liquide de lavage broncho alvéolaire sont significativement augmentés chez les patients **MB**, particulièrement ceux dont la maladie est active, et ils sont étroitement associés à l'activité ou aux caractéristiques cliniques de la **MB**

D'autres facteurs sont également impliqués l'angiopoiétine-1 et l'angiopoiétine-2: ils ont des rôles distincts dans le développement de l'angiogenèse : la liaison de l'angiopoiétine-1 avec le récepteur Tie2 induit la phosphorylation du récepteur qui stimule la survie et la migration des cellules endothéliales, alors que l'angiopoiétine-2 agit comme un ligand antagoniste de ce système ; selon une étude coréenne étudiant le rôle éventuel de l'angiopoiétine dans l'activité et aux manifestations cliniques de la **MB** (*Jung-Yoon Choe et al , Serumangiopoietin-1 level is increased in patients with Behçet's disease*)

II.5. Immunopathologie de la maladie de Behçet

II.5.1. Les polynucléaires neutrophiles (PNN)

Les neutrophiles des patients atteints de **maladie de Behçet** expriment :

1. Des récepteurs d'activation, des protéines d'adhésion.
2. Des récepteurs de chimiokine (CXCR2).
3. Produisent des radicaux libres en excès.
4. Ont une activité phagocytaire accrue.

Les lymphocytes T participent également au recrutement et à l'activation des neutrophiles au sein des lésions (*Keller et al. ; 2005*).

Ces données suggèrent que les chimiotactismes augmentés chez les PMN serait à l'origine de la réaction inflammatoire, alors que l'activation lymphocytaire est indispensable au développement ultérieur de la réaction pathergique globale.

La présence du HLA B51 disposerait les patients à l'hyperactivité des Polynucléaires par un mécanisme qui n'est pas encore élucidé. L'hyperproduction du monoxyde d'azote favorise également l'activation des polynucléaires neutrophiles. Cette hyperactivité est en effet diminuée en présence d'inhibiteurs de la production d'oxyde nitrique (*Atalay et al. ;2002*).

II.5.2. Rôle des lymphocytes

II.5.2.1. Les cellules naturelles tueuses (NK pour « Natural Killer »)

On distingue les NK de type 1 (NK-1) qui possèdent en fort taux le récepteur IL-12R β 2 et qui sécrètent essentiellement l'INF- γ et l'IL-10 des NK de type 2 (NK-2) qui expriment faiblement le récepteur IL-12R β 2 et sécrètent essentiellement IL-5 et IL-13 (*Houman et Bel Feki ;2013*). Une étude suggère que le rapport NK-1/NK-2 aurait une influence sur les poussées et rémissions de la **maladie de Behçet** via la modulation de l'expression des lymphocytes Th1 par les NK-2.

II.5.2.2. Les lymphocytes gamma-delta (L $\gamma\delta$)

Les L $\gamma\delta$ joueraient un rôle dans la pathogénicité de la **maladie de Behçet**. Il existe une augmentation accrue des lymphocytes $\gamma\delta$ circulant dans la **maladie de Behçet** ainsi que dans les lésions actives. Les lymphocytes $\gamma\delta$ expriment des marqueurs d'activation et produisent des cytokines pro-inflammatoires (*Houman et Bel Feki :2013*).

II.5.3. Les cytokines pro-inflammatoires

II.5.3.1. Les cytokines de types Th

Les lymphocytes T helpers (Th) secrètent des cytokines qui permettent de les identifier. On distingue les lymphocytes Th0 (naïves), Th1, Th2, Th17, Th22. La réponse immunitaire au cours de la **maladie de Behçet** ferait appel essentiellement aux Th1 et aux Th17, qui secrètent respectivement des cytokines de type Th1 (par exemple l'INF γ) et de type Th17 (essentiellement des IL-17). Il y aurait un déséquilibre dans la balance Th17/Th1 en faveur des Th17. L'IL-10 fait partie des cytokines de type Th2. Elle pourrait être impliquée dans la pathogénicité de la **maladie de Behçet** (*Houman et Bel Feki ; 2013*).

II.5.3.1.1. La famille des IL-1

L'interleukine 1 est sécrétée par les monocytes, les macrophages et les cellules dendritiques. Elle a pour but entre autres d'activer les cellules endothéliales, d'induire l'expression des molécules d'adhésion. Elle joue un rôle dans les réponses immunes pro-inflammatoires. On distingue les IL-1 α des IL-1 β (*Houman et Bel Feki ; 2013*). L'IL-33 fait partie de la superfamille des interleukines 1. Elle pourrait avoir un rôle pro-inflammatoire dans la **maladie de Behçet** (*Hamzaoui et al. ; Mai 2015*).

II.5.3.1.2. La famille des IL-6

L'IL-6 est la principale cytokine impliquée dans la synthèse des protéines de la phase aiguë de l'inflammation. Elle intervient aussi dans la chronicisation de celle-ci, via en particulier une action directe sur les lymphocytes T et les lymphocytes B. Elle induit le recrutement des PNN au niveau des sites inflammatoires et active la production des cellules endothéliales. Dans la **MB**, le taux sérique de l'IL-6 semble corrélé à l'activité de la maladie et à l'atteinte neurologique. De plus, *Chang et al* ont conclu à l'association entre le polymorphisme du gène codant pour l'IL-6 et la **MB**. Quelques cas isolés de **MB** avec atteinte neurologique traités avec succès par le Tocilizumab (anticorps anti-IL-6) ont été rapportés (*Houman et Bel Feki ; 2013*).

II.5.3.1.3. La famille des TNF- α

Le TNF est sécrété par de nombreuses cellules dont principalement les macrophages. Il a de très nombreux effets. Il est surtout impliqué dans la phase aiguë de la réaction inflammatoire. Son effet pro-inflammatoire est direct mais aussi indirect en stimulant la

libération des cytokines (IL-1, IL-6 et interféron- γ). Il est impliqué dans la pathogénie de la MB depuis les années 1990. En dehors des études génétiques, c'est surtout l'efficacité des agents anti-TNF- γ dans le traitement de la MB qui conforte son rôle (*Houman et Bel Feki ; 2013*) (*Misumi et al. ; Déc 2003*).

II.5.3.1.4. IL-12 et INF- γ

Zhou et al. (2012) ont retrouvé des taux élevés d'IL-12 et d'INF- γ chez les patients MB souffrant d'uvéite. **Ahn et al. (2006)** ont signalé que le taux d'INF- γ dans l'humeur aqueuse des patients atteints de MB avec uvéite était plus élevé que dans les cas d'uvéite causées par d'autres maladies ce qui souligne le rôle important de l'INF- γ dans l'uvéite au cours de la MB (*Ahn JK et al. ;2006*). Enfin, il faut quand même signaler que les résultats de la majorité des études sur l'IL-12 ne sont pas statistiquement significatifs, par conséquent, son rôle dans la MB est limité (*Chambrun et al. ; 2012*).

II.5.3.1.5. IL-18

L'IL-18 favorise la différenciation des Th0 en Th1 plutôt qu'en Th2. Une élévation considérable du taux sérique d'IL-18 a été notée chez des patients avec MB. Cette élévation corrélait bien avec une augmentation du TNF et même avec l'activité de la maladie ; ce qui soutient indirectement le fait que les cytokines de type Th1 jouent un rôle dominant dans la maladie (*Zhou ZY et al. ; 2012*).

II.5.3.2. Les cytokines de type Th2

À notre connaissance, et parmi toutes les cytokines de type Th2 (IL-4, IL-5, IL-10, IL-13) seules des études sur IL-10 ont été rapportées au cours de la MB. Dans une étude menée en 2004, nous avons trouvé que le degré de l'élévation de l'IL-10 était assez comparable à celui de l'INF- γ chez des patients avec une MB active. Le rôle de l'IL-10 dans la MB reste néanmoins à préciser (*Sugita et al. ;2013*).

II.5.3.3. Les cytokines de type Th22

Récemment, une nouvelle population de T helpers, appelée Th22, produisant l'IL-22 a été identifiée. **Sugita et al. (2013)** ont mis en évidence des clones de Th22 au niveau de l'humeur aqueuse des patients atteints d'une MB avec uvéite active. Ces clones produisaient des taux élevés d'IL-22 et de TNF- α mais pas de cytokine de type Th1 (INF- γ) ni Th17 (IL-17). Des lymphocytes T CD4+ prélevés du sang périphérique de patients atteints de MB se

différentiaient, in vitro, en Th22 en présence de l'IL-6 et TNF- α . Et, en présence d'anticorps anti-TNF- α et anti-IL-6, les Th22 des patients atteints de **MB** étaient incapables de produire l'IL-22. De plus, des lymphocytes T produisant de l'IL-22 ont été retrouvés chez un modèle murin de **MB** avec uvéite expérimentale auto-immune. Ces données suggèrent que l'IL-22 jouerait un rôle clé dans l'atteinte oculaire de la **MB** (*Sugita et al. ;2013*).

II.5.4. Les lymphocytes T régulateurs

Ces lymphocytes ont pour but de réguler les mécanismes de tolérance du soi et d'empêcher l'apparition de maladies auto-immunes. Les études concernant leur implication dans la **maladie de Behçet** sont contradictoires (*Houman et Bel Feki ; 2013*). Une d'entre elles a montré que les lymphocytes T régulateurs activés étaient moins nombreux chez les patients que chez les sujets sains (*Geri et al. ; Sept 2011*).

II.5.5. Les auto-anticorps

Plusieurs auto-anticorps ont été étudiés au cours de la **MB** sans résultat probant. Les anticorps anti-cellules endothéliales (AECA) ont été les plus étudiés. Ils sont présents dans 18 à 50 % des cas, mais ne sont pas spécifiques de la **MB** et leur corrélation avec l'activité de la maladie et les lésions vasculaires reste spéculative. La γ -énolase constitue la cible des AECA. Plusieurs autres anticorps, en particulier, les anticardiolipines, les anti-cytoplasmes des PNN (ANCA), les anti- α tropomyosin, les anti-kinectine, etc. ont été recherchés au cours de la **MB** sans résultats concluants (*Houman et Bel Feki ; 2013*).

II.5.6. Antigène S rétinien

L'antigène S rétinien (Ag S). L'Ag S est une protéine de la rétine, à l'abri du système immunitaire. Des réponses cellulaires T contre Ag S ont été décrites chez l'homme au cours des uvéites, parmi lesquelles l'uvéite du **Behçet**

Dans des conditions inflammatoires, il y aurait une augmentation de l'expression des molécules HLA à la surface cellulaire, et donc une dégradation accrue de ces antigènes. Les peptides dérivés du HLA classe I seraient alors présentés aux LT et activeraient les LT dirigés contre ces peptides HLA.

Par réactivité croisée, ces LT réagiraient contre l'Ag S et lyseraient les cellules rétinienne. Cette réaction immunitaire, à l'origine des lésions rétinienne, ne pourrait être observée que chez les patients porteurs d'antigène HLA B partageant des homologies avec l'Ag S, comme HLA B51 ou HLA B27 (*Amoura et al. ; 2006*).

II.6. Physiopathogénie

La pathogénie reste inconnue. Successivement des facteurs environnementaux, immunologiques, infectieux ont été incriminés. Sur la base des données expérimentales, un modèle physiopathologique a progressivement émergé permettant de mieux comprendre les étapes successives qui président à l'apparition des lésions tissulaires de la MB (figure 04&05).

Premier temps : temps polynucléaire neutrophiles et monocytaires (Amoura et al. ; 2006)

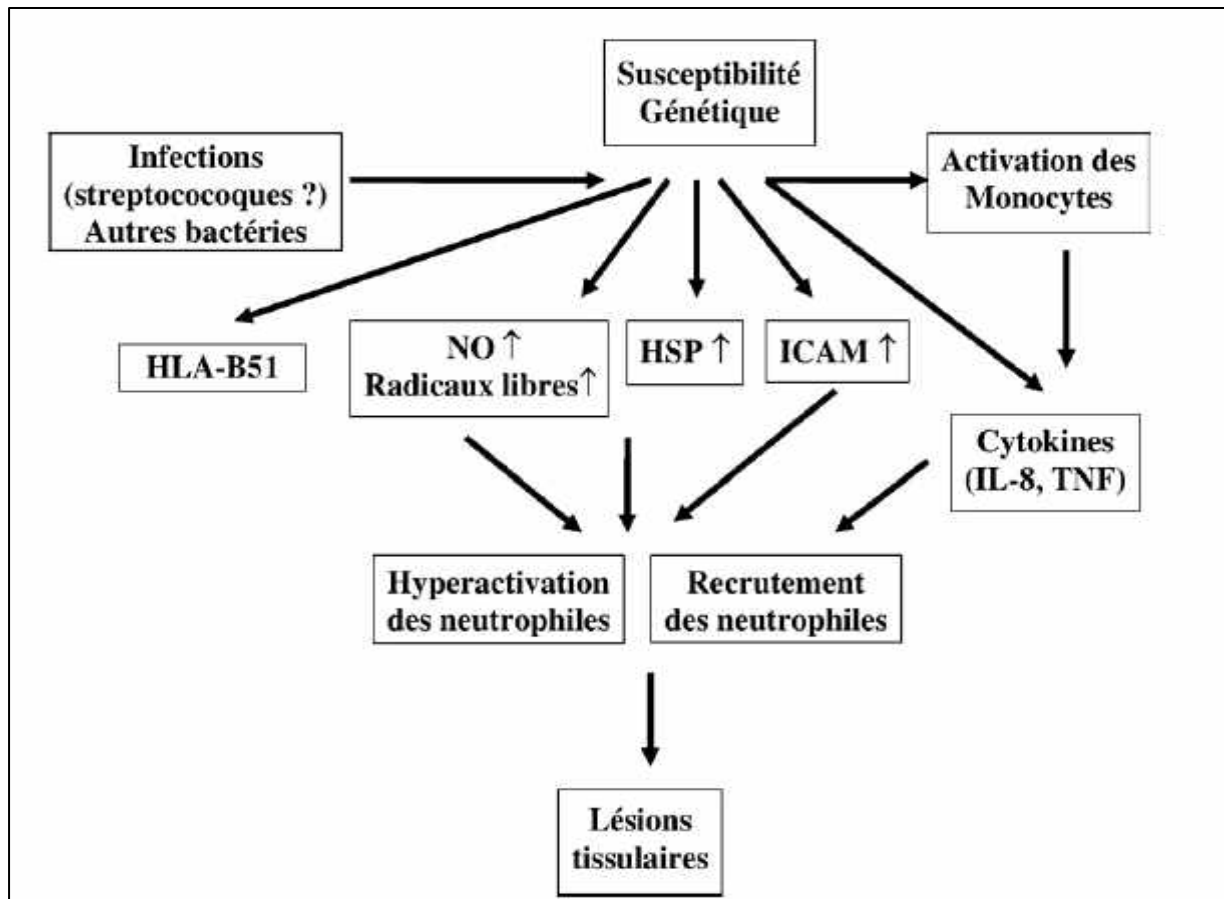


Figure 04 : Physiopathogénie de la maladie de Behçet (Première étape) (Amoura et al. ; 2006).

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

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

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

d : premières lésions tissulaires par les neutrophiles hyperactifs.

Deuxième temps : Temps lymphocytaires

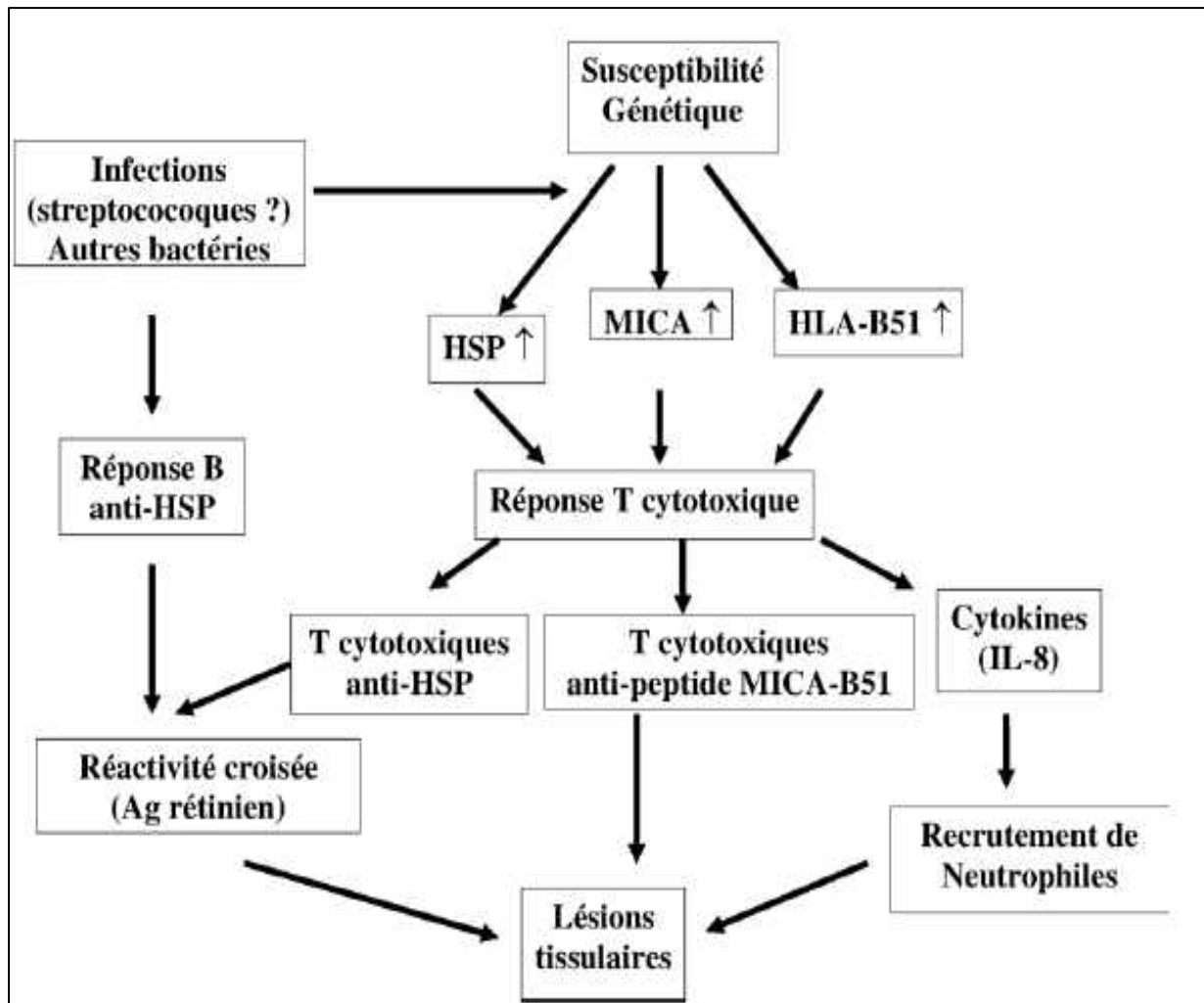


Figure 05 : Physiopathogénie de la maladie de Behçet (Seconde étape) (Amoura et al. ; 2006).

a : Développement d'une réponse T cytotoxique dirigée contre les cellules exprimant les

HSP, le peptide formé par l'association HLA-B51-MICA (susceptibilité génétique) ou l'Ag-S.

b : lésions tissulaires liées à la lyse dépendante des LT cytotoxiques dirigés contre les HSP, le peptide formé par l'association HLA-B51-MICA (susceptibilité génétique) ou l'Ag-S (réactivité croisée)

c : recrutement des neutrophiles lié à la sécrétion de cytokines par les lymphocytes T .

d: pérennisation et amplification de la réponse inflammatoire et immunitaire .

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

II.7. Manifestations cliniques

C'est une vascularite touchant essentiellement les vaisseaux de petit calibre. Elle se définit avant tout par une uvéite associée à une aphtose bipolaire. À ces manifestations s'ajoutent des signes articulaires, vasculaires, neurologiques, digestifs (*Berrebi, 2008*) (**Figure 06**).

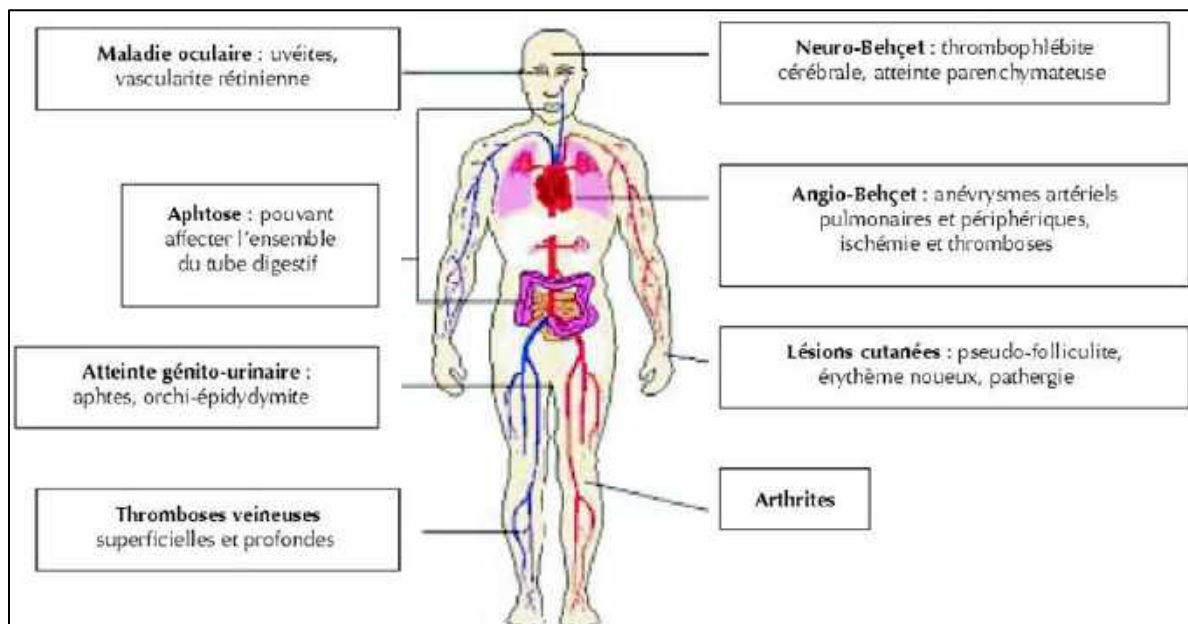


Figure 06 : les manifestations cliniques de la MB (*Verity et al. ; 2003*).

II.7.1. Manifestations dermatologiques

II.7.1.1. L'atteinte des muqueuses

II.5.1.1.1. Aphtes buccaux

Ils existent dans 98% des cas, il s'agit d'ulcérations douloureuses, isolées ou multiples, parfois précédées d'une vésicule éphémère de quelques millimètres à 1 cm de diamètre à bords nets ; l'ulcération est tapissée d'un enduit son pourtour est inflammatoire et douloureux. Ils siègent sur la face interne des lèvres, des joues (**Figure 07**), le sillon gingivolabial , le pourtour de la langue , le frein , le plancher buccal, le palais , les amygdales et le pharynx (*BOUKANTAR, 2011*).



Figure 07 : *Aphtes géant sur lèvre inférieure (EVEREKLIOGLU, 2005).*

II.7.1.1.2. Aphtes génitaux

Des ulcérations génitales récurrentes se produisent chez 80% environ des patients atteints de la **MB** et elles touchent la vulve , le vagin ,le pénis (**Figure 08**), le scrotum, ainsi que le périnée .Elles sont plus douloureuses chez les hommes et peuvent être asymptomatiques chez les femmes (*Mark ,2004*).



Figure 08 : *Aphthose génitale du pénis (Parent et Vaillant ; 2008)*

II.7.1.2. Les autres manifestations cutanées

II.7.1.2.1. L'atteinte cutanée

Les lésions cutanées sont présentes dans 41%-94% avec des présentations diverses. Elles ont en commun un infiltrat inflammatoire fait de polynucléaires neutrophiles et de lymphocytes à l'histologie (*Camille, 1999*).

II.7.1.2.2. Les pseudo-folliculites

Ce sont des lésions non centrées par un poil à type de papule de 2 mm de diamètre. Elles se recouvrent en 2 à 3 jours d'une vésicule qui devient une pustule, puis d'une croûte qui se détache pour laisse réapparaître une petite ulcération qui disparaît sans laisser de cicatrices

(**Figure 09**) .Les lésions siègent essentiellement au niveau du dos, de la face antérieure des cuisses, du visage, des membres inférieurs, des fesses et des bourses (*Camille , 1999*).

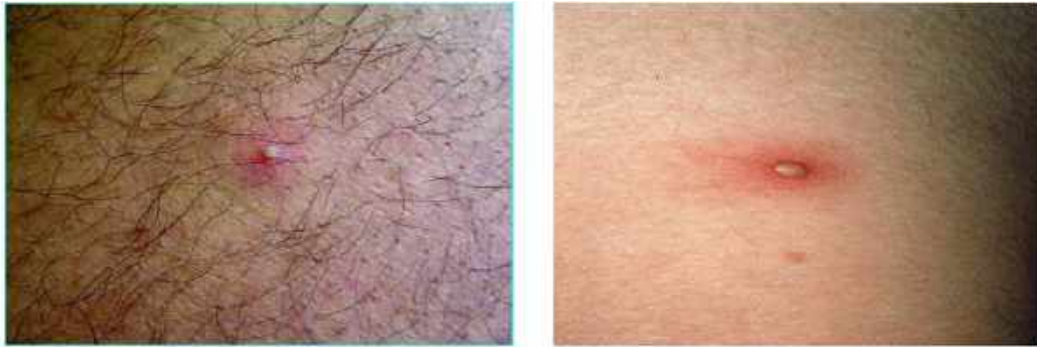


Figure 09: *Aspect de pseudofolliculite (Wechsler et Du-Boutin ; 2000) (Guichard et al. ; 2010 Jan)*

II.7.1.2.3.Les folliculites

Au cours de la maladie de Behçet, peuvent exister des véritables folliculites réalisant une éruption acnéiforme.

II.7.1.2.4 .Les nodules dermo-hypodermiques

Se voient dans 30% à 40% des cas (*Camille ,1999*).

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

- 01- Les nodules à type d'érythème noueux qui disparaissent en quelques jours,répondant rapidement aux traitements symptomatiques anti-inflammatoires et correspondant à des lésions de vascularite neutrophilique (*Bessis ,2007*).
- 02- Les nodules liés aux phénomènes thrombotiques veineux (phlébites etparaphlébites) que l'on distingue par leur caractère linéaire, rouge sombre ouviolacé, dur, d'évolution plus torpide en plusieurs semaines (*Bessis , 2007*) (*Figure 10*).

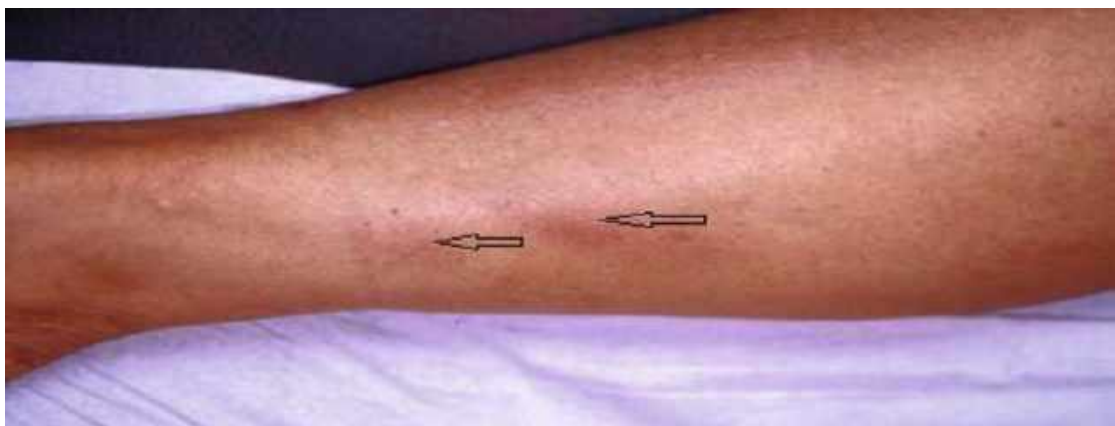


Figure 10 : *Nodules disposés linéairement sur les membres inférieurs caractérisant des thromboses veineuses superficielles au cours d'une MB(Bessis, 2007).*

II.7.2. L'atteinte oculaire

L'atteinte oculaire est la première manifestation de la **maladie de Behçet** chez environ 10% des patients, mais elle apparaît en général après les ulcérations buccales. Les patients ayant des lésions oculaires ont des symptômes variables, incluant une vision trouble, des douleurs oculaires, une photophobie, une larmimation exagérée, une rougeur oculaire (*Makni et al. ; 1997*).

L'uvéite au cours de la **maladie de Behçet** survient dans 76% à 95% des cas ;elle est souvent bilatérale, parfois décalée dans le temps de 1 mois à 2 ans.

En général, les premières poussées inflammatoires sont plutôt unilatérales et antérieures. Par la suite, les récurrences vont intéresser le segment postérieur et deviennent bilatérales. L'uvéite peut être inaugurale dans 10% à 20% des cas, autrement elle apparaît 2 à 3 ans après l'aphtose buccale (*Zeghidi et al. ; 2014*)(*Figure 11 et 12*)



Figure 11: Uvéite antérieure à hypopion
(*Seve et Kodjokian ;2014*)



Figure 12 : Iridocyclite avec hypopion
(*Kanski Jack, 2007*)

II.7.3. Atteinte articulaire

Des arthrites ou des arthralgies sont présentes dans 45% des cas. Elles sont non érosives et touchent principalement les grosse articulaires (genoux, chevilles). Elles peuvent précéder ou être concomitantes aux autre atteintes (*Ambrose et Haskard ; 2013*).

II.7.4. Manifestations neurologiques : Neuro-Behçet

Les manifestations neurologiques de la **MB** sont fréquentes (10 à 40 % des complications et apparaissent habituellement entre 30 et 40 ans. Elles sont exceptionnellement révélatrices de la maladie. Dans l'immense majorité des cas, elles sont précédées par la survenue d'aphtes buccaux et génitaux (*Noel, 2013*).

Les manifestations neurologiques sont très polymorphes, car les lésions peuvent siéger à n'importe quel point du système nerveux central avec une prédilection pour le tronc cérébral, les ganglions de la base, et les capsules internes (*Saadoun et al. ; 2010*).

II.7.5. Manifestations vasculaires :(Angio-Behçet)

L'atteinte vasculaire signalée par Adamantiades dès 1946 est particulière, vu sa survenue chez des sujets jeunes sans facteurs de risque vasculaire autre que le tabagisme.

Elle touche jusqu'à 40% des patients selon les séries et survient une fois sur quatre au bout de la première année d'évolution, sans empêcher pour autant qu'elle soit inaugurale (*Alami ,2011*).

II.7.6. Entérot-Behçet

Se traduit par des ulcérations intestinales qui siègent dans 76% des cas sur la région iléocœcale. Le rectum en est indemne. Dans 6% des cas, les ulcérations sont diffuses aux trois segments (œsophage, jéjunum, côlon) sans atteindre l'iléon.

Habituellement, elles sont très creusantes et larges (1 à 4cm) et ont tendance à se compliquer de perforations qui sont le plus souvent inaugurales de l'entéro-Behçet avec à l'examen un tableau évoquant une appendicite ou une péritonite (**Figure 13**).



Figure 13 : Multiples lésions aphtoïdes iléale en cas d'un entéroBehçet (*Chuv service d'immunologie et d'allergie.*).

II.7.7. Manifestations cardiaques

C'est l'atteinte cardiaque la plus fréquente et la première à être décrite. Il s'agit d'une péricardite aigue fébrile d'allure banale, parfois asymptomatique et découverte devant des anomalies de l'électrocardiogramme systématiquement réalisé.

II.7.8. Manifestations pulmonaires

Elles sont rares au cours de la **maladie de Behçet**, mais importante à connaître vu leur extrême gravité et leur risque mortel. Elles se présentent sous forme d'angéite pulmonaire qui peut prendre trois points différents :

- 01- Infarctus pulmonaire.
- 02- Atteinte parenchymateuse : sous forme de foyers broncho-pneumoniques.
- 03- Anévrysmes pulmonaires.

II.7.9. Manifestations rénales

En dehors de l'amylose, elles sont exceptionnelles. Une glomérulonéphrite segmentaire et focale, et une glomérulonéphrite proliférative à croissants épithéliaux avec nécrose fibrinoïde ont été décrites (*Filali Ansary et al. ;1999*)

II.8. Etude paraclinique

La biologie est peu contributive dans le cadre de l'aide au diagnostic. En effet, un patient atteint de **MB** peut présenter comme anomalie biologique une hyperleucocytose à (PNN), une accélération de la vitesse de sédimentation (VS), une hyperfibrinémie et une perturbation du métabolisme du fer (*Wechsler, 2009*).

II.8.1. Tests : analyse du sang, salivaire et de pathergique

II.8.1.1. Analyses du sang

Les analyses de sang permettent de donner beaucoup d'informations aidant à faire le diagnostic ou à écarter des maladies ressemblantes (autres vascularites notamment). Elles permettent également de vérifier qu'il n'y a pas d'atteinte de la fonction rénale ni d'anémie (globules rouges en quantité insuffisante dans le sang), troubles survenant fréquemment dans les maladies inflammatoires (*Guichard et al. ; Jav 2010*).

Par ailleurs, chez de nombreux malades, les analyses de sang mettent en évidence la présence d'une inflammation, qui se traduit par une augmentation du nombre de globules blancs

(cellules qui permettent à l'organisme de se défendre) et par une augmentation de la vitesse de sédimentation. La vitesse de sédimentation est la vitesse à laquelle sédimentent (tombent librement) les éléments sanguins (globules blancs, globules rouges et plaquettes) (*Guichard et al. ; Jav 2010*).

II.8.1.2. Test salivaire

Le test salivaire est en corrélation avec l'hypothèse suivante : la **maladie de Behçet** serait induite par des bactéries telles que les streptocoques et en particulier les Streptococci Sanguis. Les patients atteints de **maladie de Behçet** auraient une hypersensitivité envers les streptocoques. Les cellules buccales présentatrices de l'antigène entreraient en contact avec les Streptococci Sanguis buccaux ; ce qui déclencherait une réaction en chaîne à l'origine d'une inflammation. Le test salivaire consiste à piquer le patient avec une aiguille induite de sa salive dans son avant-bras. Les résultats du test salivaire ne sont pas corrélés à la possession du gène HLA B51 mais à la présence de streptocoques oraux particulièrement sensibles chez les personnes atteintes de **maladie de Behçet**. 90% des patients atteints de **maladie de Behçet** présenteraient un test salivaire positif (*Guichard et al. ; Jav 2010*).

II.8.1.3. Test pathergique (*hypersensibilité aux points de ponction*)

C'est une réaction cutanée non spécifique d'hyperréactivité induite par une piqure d'aiguille intradermique cette réaction est appelée réaction hypersensibilité de type retardé. Elle est réalisée par deux piqûres sous cutanée avec une aiguille mousse stérile de calibre 20 Gauge au niveau du bras, et deux autres par aiguille tranchante au niveau de l'autre bras.

Le test pathergique est un critère diagnostique important. Il est peu sensible (positif dans 15 à 36% selon les séries), mais très spécifique (>90%).

La positivité du test varie également en fonction de la technique utilisée. La désinfection locale en diminuerait l'intérêt (*Fresko et al. ; 1993*)

La technique recommandée par le Study Group for Behçet's Disease consiste à réaliser le test à la face antérieure de l'avant-bras, avec une aiguille de 21G.

L'injection doit se faire verticalement jusqu'au tissu sous cutané, le test est considéré comme positif si une papule ou une pustule est présente 48h après l'injection, Il est négatif si le médecin constate un érythème ou une lésion cicatricielle (**Figure 14**)

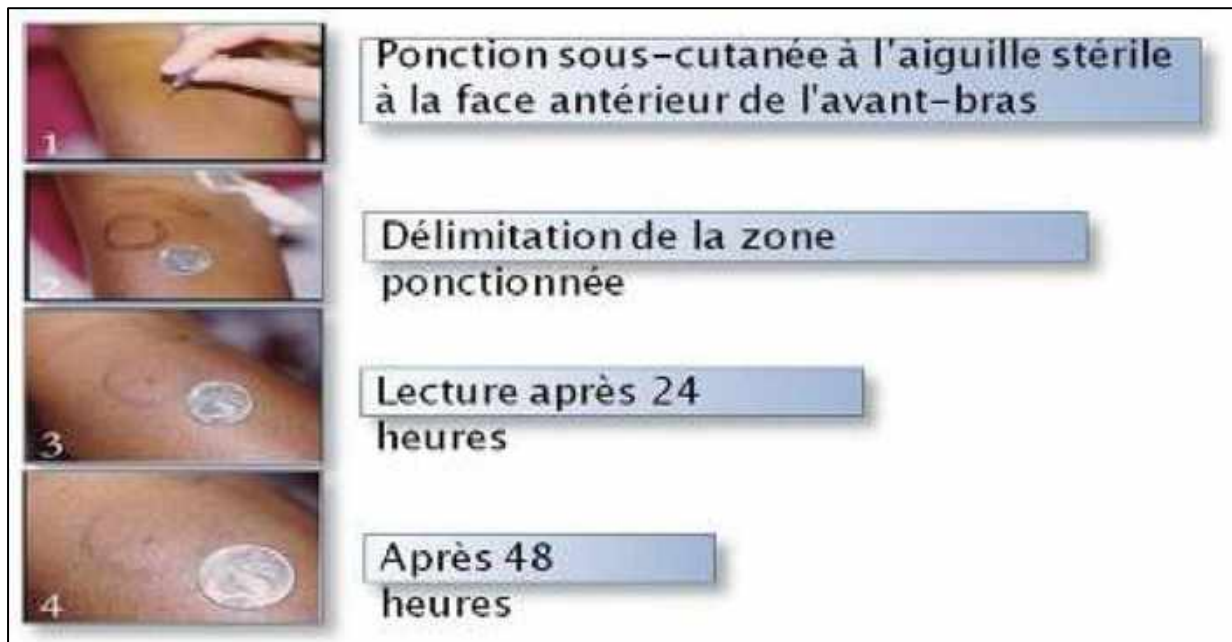


Figure 14 : les étapes de test pathergique

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

- 01- L'activité de la maladie au moment du test.
- 02- La population étudiée (plus forte fréquente quand les groupes de patients issus de « la route du soie »).
- 03- Le sexe : plus forte fréquente chez l'homme.
- 04- La taille des aiguilles.
- 05- D'autres affections peuvent positiver ce test : spondylarthropathie, leucémie chronique myéloïde traitée par interféron alpha.

II.8. 2. L'analyse du liquide céphalo-rachidien

Le but de l'étude du LCR diffère entre le Neuro **Behçet** parenchymateux, et le non parenchymateux. C'est que dans le parenchymateux on note une pléiocytose (à prédominance lymphocytaire ou polynucléaire neutrophile) avec une hyperprotéinorachie mais normoglycorachique, ces données sont souvent retrouvées, mais on peut trouver un LCR tout à fait normal (*Khammar, 2008*) (*Akman-Demir et al. ; 1999*). Dans la majorité des cas d'angio-**Behçet** veineux, on trouve un LCR normal mais avec une pression d'ouverture élevée, et c'est un geste qui permet l'évacuation du LCR pour soulager le patient et éviter une atrophie optique. Dans de larges séries de Neuro **Behçet** parenchymateux on note une synthèse intrathécale d'immunoglobulines dans des cas minoritaires de patients (*Sharief et al. ; 1991*)

II.8. 3. Examen ophtalmologique

L'examen ophtalmologique doit être fait systématiquement dans la **maladie de Behçet** du fait de la gravité et la fréquence de l'atteinte oculaire. Le segment antérieur peut être atteint par isolement et se présente comme une uvéite antérieure aigue sérofibrineuse parfois associée à un hypopion. L'atteinte du segment postérieur [uvéite postérieure] peut être associée à une uvéite antérieure. Cette atteinte postérieure est grave et menace la vision (*Alami , 2011*).

II.8. 4. Recherche de l'Ag HLA-B51

L'association entre la **maladie de Behçet** et HLA-B51 a été confirmée dans plusieurs groupes ethniques. Cette association qui peut aller jusqu'à 80 % des cas (*Sakane , 1997*). Certaines études ont mis en évidence l'association significative du gène.

Cet ensemble de caractéristiques fait des gènes HLA d'excellents candidats dans la prédisposition à de nombreuses maladies auto-immunes ou inflammatoires, telles que la **maladie de Behçet** (*Mizuki et al . ;1997*) (*Yabuki et al . ; 1999*).

II.9. ETUDE CLINIQUE

Le diagnostic de la **maladie de Behçet** est un diagnostic clinique, c'est-à-dire que les Médecins l'établissent en se fondant sur les signes présentés par le malade. La présence d'aphtes buccaux ou génitaux, d'inflammation de l'œil (uvéite ou vascularité rétinienne) et de signes cutanés (érythème noueux, pustules ou pseudo-folliculite) sont particulièrement révélateurs de la maladie.

II.9.1. Critères diagnostiques

Les premiers critères diagnostiques étaient établis par Mason et Barnes en 1969. Plusieurs groupes ont proposé d'autres critères diagnostiques : le comité de recherche japonais en 1972, Hubault et Hamza en 1974, O'Duffy en 1974, Zhang en 1986, Dilsen et al en 1986 et le groupe international d'étude de la **maladie de Behçet** (ISGBD) en 1990. Les critères les plus récents d'application clinique ont été introduits par Davatchi et al (*Sungnack Lee et al. ; 2001*) (**Tableau 03**)

II.9.1.1. Critères de l'International Study Group for Behçet's Disease (1990)

Tableau 03: Critères de l'International Study Group for Behçet's Disease (1990)

Un Critère obligatoire : Ulcération buccale récurrente

Ulcération aphtoïde mineure, majeure, ou herpétiforme, constatée par un clinicien ou par le patient, ayant récidivé au moins 3 fois dans une période de 12 mois.

Et 2 critères parmi les suivants :

Ulcération génitale récurrente : Ulcération aphtoïde ou cicatrice, constatée par un clinicien ou par le patient.

Atteinte oculaire : Uvéite antérieure, uvéite postérieure, ou cellules dans le vitré lors de l'examen à la lampe à fente ; ou vascularite rétinienne observée par un ophtalmologiste.

Lésions cutanées : Erythème noueux constaté par un clinicien ou par le patient, pseudo-folliculite, ou lésions papulo-pustuleuses ou nodule acnéiforme observé par un clinicien en dehors de la période d'adolescence et d'un traitement corticoïde.

Test pathergique positif : Constatation d'une pustule aseptique par un clinicien dans les 48 heures suivant une piqûre sous-cutanée avec une aiguille stérile

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

II.9.1. 2. Les critères internationaux modifiés

01-Aphtose buccale : **2 point**

02-Aphtose génitale : **2point**

03-Manifestations cutanées : **1 point**

04-Test pathergique positif : **1 point**

05-Manifestations oculaires : **2 points.**

06-Manifestations neurologiques: **1 point**

07-Manifestations vasculaires: **1 point**

Le diagnostic de **maladie de Behçet** est posé si trois points ou plus sont totalisés. Cette modification a permis un gain de sensibilité de 10%, mais aux dépens d'une perte de spécificité de 3% (*Khammar , 2008*).

II.9.2. Diagnostic immunologique

Le diagnostic de cette affection repose sur un diagnostic clinique. Actuellement, les auteurs se réfèrent aux critères internationaux publiés en 1990 (**Tableau 04**) (**Figure 15**)

Lésions cutanées :

Erythème noueux constaté par un clinicien ou par le patient, pseudo-folliculite, où lésions papulopustuleuses ou nodules acnéiformes constatées par un clinicien chez un patient ayant passé la période de l'adolescence et en dehors de tout traitement corticoïde.

Test pathergique positif :

Constataion d'une pustule aseptique par un clinicien dans les 48 heures après une piqûre sous-cutanée avec une aiguille stérile

Critères applicables uniquement en l'absence d'autres explications cliniques



Figure15 : *Pathergy -test positif : la réaction est nettement plus marquée où l'aiguille a été appliquée (COULON et PIETTE ; 2007)*

II.9.3. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL de la MB

Afin de retenir le diagnostic de la MB, il est impératif de chercher les critères d'exclusion d'autres diagnostics. Le tableau suivant résume les principaux diagnostics différentiels de la MB (Aouba, 2008) (Tableau 05)

Tableau 05 : Les principaux diagnostics différentiels de la maladie de Behçet
(Achille Aouba, 2008).

Pathologies	Manifestations communes avec la maladie de Behçet	Manifestations discriminants
Syndrome de Reiter	Ulcérations buccales et génitales	Urétrite, Lésions papuleuses palmoplantaires
Sarcoïdose	Erythème noueux, Uveïte, Arthralgies	Absence d'aphtes, Nodules pulmonaires, Adénopathies
Maladie de Crohn	Ulcérations buccales et anogénitales, Tableau de pseudoentéro-Behçet	Fistules péri-anales et digestives vers d'autres organes
Sclérose en plaque	Tableau de pseudo-neuro-Behçet	Absence de tout signe extraneurologique, IRM de névras
Lupus érythémateux	Aphtes buccaux, Tableau de maladie de système	Anticorps spécifiques
Maladie cœliaque	Aphtes buccaux, Manifestations systémiques	Anticorps spécifiques, Atrophie villositaire endoscopique et histologique
Herpès récidivant	Ulcérations buccales et génitales, Possibles altération de l'état général, Fièvre	Sérologie de l'herpès positive en IgM, Identification de virus sur un prélèvement muqueux
Spondylarthrite ankylosante	Uvéïte, Douleurs articulaires, Lésions cutanées, Possible association avec la maladie de Crohn	Signes radiologiques articulaires
Aphtose idiopathique	Aphtose possiblement bipolaire	Aphtose isolée
Infection par VIH	Aphtose persistance, Contexte généra (fièvre, douleur,....)	Sérologie positive pour le VIH

II.10. TRAITEMENT DE LA MALADIE DE BEHÇET

Les thérapeutiques médicales visent essentiellement à contrôler les deux principaux mécanismes pathogéniques vasculaires de la maladie correspondant à l'inflammation et à la thrombose aboutissant à la vascularite thrombosante.

Ces thérapeutiques comprennent ainsi essentiellement : d'une part, des molécules d'activité anti-inflammatoire ou immuno-modulatrice ciblant les effecteurs pathogéniques cellulaires (polynucléaires neutrophiles, lymphocytes T activés ...) ou cytokiniques (TNF α) supposés de la maladie ; d'autre part, des molécules anti thrombotiques comprenant des antiagrégants plaquettaires et des anticoagulants (*De Smet MD ,2005*) (Figure 16).

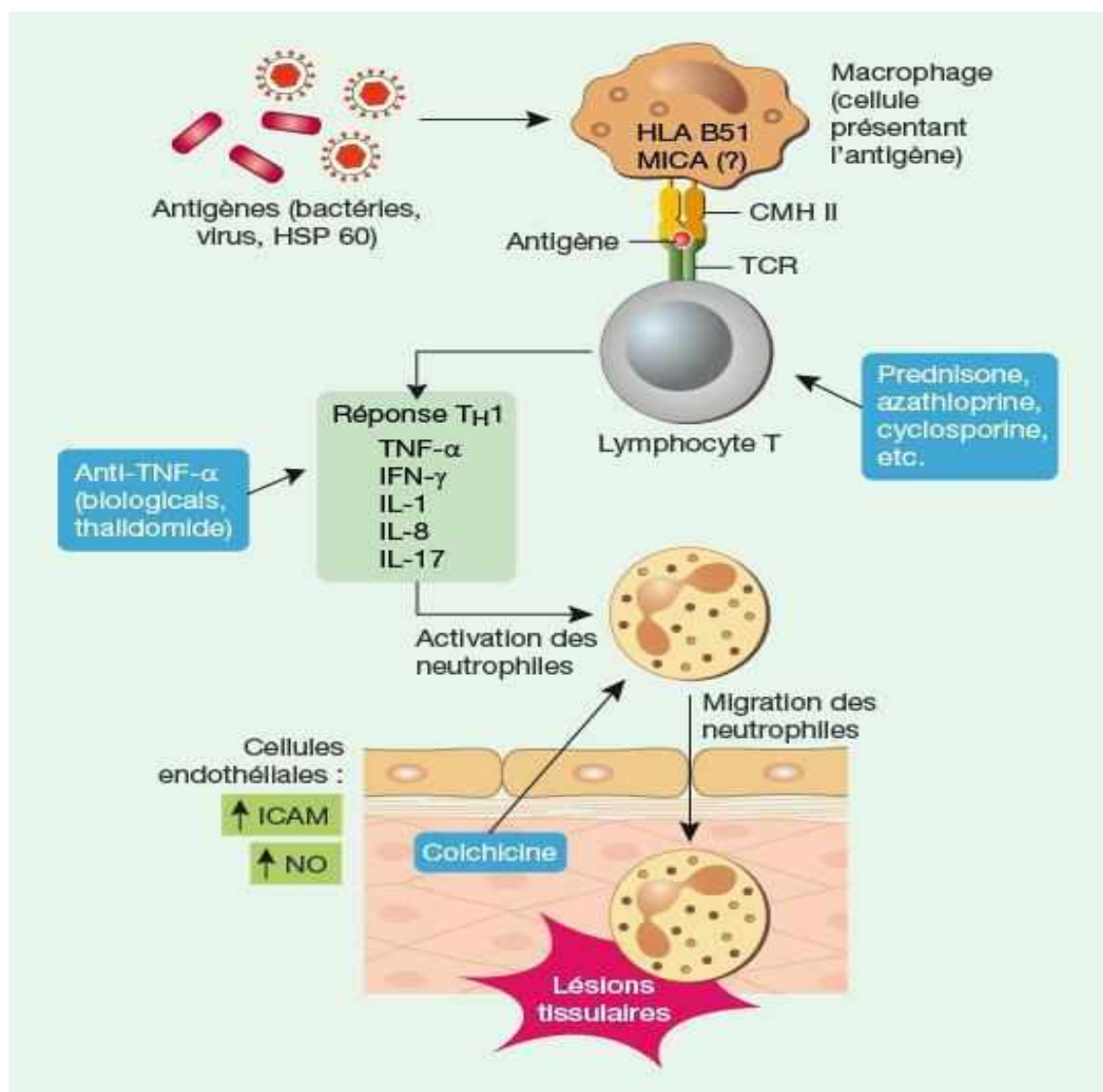


Figure 16 : modèle hypothétique de la MB-implications physiopathologiques et thérapeutiques (*De Smet MD ,2005*)

II.10.1. Traitements symptomatiques

II.10.1.1. Anti-inflammatoires stéroïdiens : Corticoïdes

Ils gardent la première place dans le traitement de l'uvéïte, c'est le traitement de première intention qui existe sous plusieurs formes permettant des doses et des voies d'administration variées.

Deux mécanismes d'action sont majoritairement responsables de l'effet anti inflammatoire puissant des corticoïdes :

- Action au niveau du noyau cellulaire :

Après liaison aux récepteurs des glucocorticoïdes, la molécule migre au niveau du noyau et induit la synthèse de certaines protéines comme la lipocortine et la lipomoduline. La lipocortine inhibe la phospholipase et par conséquent la synthèse des prostaglandines et des leucotriènes qui ont une action inflammatoire, alors que la lipomoduline possède des effets immunosuppresseurs.

- Action au niveau de la membrane cellulaire ou action extra génomique :

Les corticoïdes réduisent la libération des prostaglandines. Ils bloquent également la production de certaines cytokines pro-inflammatoires (*Bodaghi Bahram et LeHoang Phuc ;2009*).

- Injection intra-vitréenne du Bevacizumab (Avastin®)

Le Bevacizumab est un anticorps monoclonal de type IgG se liant spécifiquement au VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), empêchant ainsi sa liaison à ses récepteurs 1 et 2 et donc leur activation. Initialement utilisé pour le traitement des cancers coliques métastasés, l'Avastin® est utilisé en ophtalmologie hors-AMM à la dose de 1,25 mg, en injection intra-vitréenne, pour le traitement de l'œdème maculaire cystoïde post-uvéïtique, et du glaucome néovasculaire (*Gunther et Altaweel ;2009*).

II.10.1.2. Les anticoagulants

Une discussion controversée est tenue sur l'anticoagulation des complications thrombotiques de la MB, il n'y a pas de guidelines. Ajouter l'anticoagulation peut aider à prévenir la progression et la récurrence des thromboses chez quelques patients. Les anticoagulants restent proposés en cas de thromboses artérielles et veineuses profondes.

II.10 .2. Traitement pathogénique

II.10 .2.2. Les immunomodulateurs

II.10 .2.2.1. La colchicine (Colchimax®)

La colchicine est un immuno-modulateur qui agit en inhibant le chimiotactisme des polynucléaires, par dépolymérisation de leurs microtubules cytoplasmiques (*Otmani, 2009*).

L'action anti-inflammatoire n'est pas bien définie mais semble reposer sur la stabilisation lysosomiale, l'inhibition de l'activité des polynucléaires neutrophiles et leur migration sur le site de l'inflammation. La posologie est de 1 à 2 mg/jr.

II.10.2.2.2. La Thalidomide

La thalidomide est un médicament sédatif qui a été retiré du marché en raison de ses effets tératogènes désastreux quand il fut administré durant la grossesse.

Cependant, il possède des actions immuno-modulatrices importantes et revient sur la scène du fait de son large éventail d'usages cliniques potentiels. Prescrit à la dose de 100 à 300 mg/jr, il est très efficace sur l'atteinte cutanéomuqueuse en jugulant les ulcérations buccales après échec des autres thérapeutiques. Son efficacité est démontrée dans la **maladie de Behçet** associée au pyoderma gangrenosum. Il peut prévenir l'atteinte oculaire d'après certaines études. Son mode d'action n'est pas connu, mais il pourrait être lié à un changement d'orientation des réponses des cellules T à des antigènes ou à des mitogènes où la réponse de type TH2 serait favorisée aux dépens de la réponse TH1 (*Katzung, 2000*).

II.10 .2.1. Traitement de fond: Immunosuppresseurs

Les immunosuppresseurs vu leur délai d'action ne peuvent être prescrit en monothérapie d'emblée. Ils doivent être associés à la corticothérapie permettant de réduire les doses de celle-ci. Il n'y a pas de protocole codifié pour traiter les uvéites sévères, le choix est variable selon les équipes, en fonction de l'évolutivité de la maladie (**Tableau 06**)

Tableau 06 : *principaux immunosuppresseurs utilisés au cours de la maladie de Behçet*

<i>Immunosuppresseurs</i>	<i>Présentation</i>	<i>Posologie et voie d'administration</i>	<i>Surveillance</i>
Cyclophosphamide	Endoxan® (cp à 50 mg, voie IV à 100, 500 mg et 1g)	750mg/m²/mois en IV	NFS bimensuelle Creatinin et ionogramme mensuels
Chlorambucil	Chloraminophène®	0.1-0.2 mg/ kg /jr PO	NFS
Azathioprine	Imurel ® (cp à 25 et 50 mg)	1-3 mg /kg/jr x 8 sem PO	NFS- Plaquettes toutes les 4-6 semaines , bilan hépatiques toutes les 12 semaines
Ciclosporine	Sandimmun®, Néoral®	2-5 mg/ kg/ jr en deux prises	Pression artérielle, NFS ,bilan hépatique ,bilan rénal toutes les 6 semaines
Tacrolimus (FK 506)	Progral® (gel à 1 et 5 mg)	0.05 -0.015 mg/kg/jr PO	Mesure initiale de la pression artérielle , bilan rénal, Glycémie.

II.10.3. 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).

II.10.3.1. Agents tolérants

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

II.10.3.2. 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. L'efficacité de l'autogreffe a été également démontrée chez une patiente âgée de 4 ans ayant une atteinte intestinale sévère.

II.10.3.3. Anticorps anti-CD52

Se basant sur l'implication des lymphocytes T auto réactifs dans la pathogénie de la **MB**, **Lockwood et al. (2012)** 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.

II.10.3.4. L'interféron- α 2a

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

L'IFN α 2 est administré par voie sous cutanée bihebdomadaire. Il est utilisé chez des patients présentant des uvéites résistantes à des traitements corticoïdes. Il semble efficace dans la **MB** avec une réponse au traitement dans 60 à 70% des cas.

II.10.3.5. Les inhibiteurs du TNF- α (anti TNF- α)

La **MB** est une maladie inflammatoire où le TNF- α est une cytokine pro inflammatoire fortement impliquée, sécrétée de manière importante au cours des poussées. Les anti-TNF α agissent par inhibition de la fixation du TNF α sur les récepteurs membranaires.

II.10.4. La chirurgie

Quelle que soit l'indication, le traitement chirurgical reste délicat et réservé aux cas où la maladie ne peut pas être contrôlée médicalement. Il doit être dans tous les cas encadrés par

un traitement anti-inflammatoire afin d'éviter les réactions à l'agression vasculaire liées aux phénomènes d'hyperergie.

Il s'adresse aux complications graves de la MB :

1. **Oculaire** : cataracte, glaucome, synéchie irido-cristalliniennes et le décollement rétinien.
2. **Vasculaire** : anévrysmes pulmonaires à condition que la lésion soit limitée et unique, embolie pulmonaire par interruption cave avec ou sans thrombectomie ou désobstruction des veines sus hépatiques sur aiguës
3. **Digestive** : en cas de perforation intestinale ou de fistule, la résection intestinale large en passant à distance des lésions permet d'éviter les récives.

II.11. EVOLUTION ET PRONOSTIC DE LA MALADIE DE BEHÇET

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). Ainsi, le patient est considéré en poussée s'il présente une manifestation évolutive et des stigmates d'inflammation. 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.

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) (*Zeghidi, 2014*).

Partie II

Etude expérimentale

CHAPITRE I

Matériels et Méthodes

I.1.Objectif du travail

L'objectif de notre travail est de contribuer à la connaissance de la **maladie de Behçet**, et ce en réalisant une enquête rétrospective afin de préciser les caractéristiques épidémiologique, cliniques, paracliniques et thérapeutiques des patients atteints de **MB**, pris en charge au niveau du service de médecine interne du CHU de la ville de Sidi Bel-Abbes. Les cas ont été recensés à partir des comptes rendus du même service.

I.2. Méthodologie

Notre étude a été portée sur l'analyse rétrospective des dossiers tous les malades atteints de **maladie de Behçet**, hospitalisés au sein du service de médecine interne du centre hospitalier universitaire (CHU) de la ville de Sidi Bel Abbes, durant une période de 6 ans (du Janvier 2015 – Mai 2020).

Le recueil des données a été fait à partir des dossiers des malades au niveau des archives du service de Médecine Interne du CHU de Sidi Bel Abbes, tout en respectant la confidentialité des données et comprenait des caractéristiques, en précisant les paramètres suivants :

- Sexe et âge
- Bilan biologique,
- Antécédents familiaux et personnels,
- Les manifestations cliniques de la maladie ont été également notées à savoir par exemple le pathergy test qui était réalisé lorsqu'il n'y avait pas assez de critères pour retenir la maladie ou si la maladie de Behçet n'était pas connue,
- Les traitements administrés.

I.3.La Population cible

1. Les critères d'inclusion : Nous avons retenu les dossiers de tous les patients **MB**, quel que soit leur âge, répondant aux critères diagnostiques du groupe international d'étude sur la **MB**.

2. Les critères d'exclusion : Les patients ne répondant pas aux critères diagnostiques du groupe international d'étude sur la **MB**, ont été exclus de notre étude. Les malades pris en charge dans d'autres services ont également été exclus.

I.4.Traitement des données

Les données ont été saisies à l'aide du logiciel **EXCEL version 2019** et l'analyse statistique et descriptive a été réalisée en utilisant le logiciel de statistique **SPSS (IBM version 22)**. Les variables quantitatives étaient représentées par la moyenne \pm écart-type ; et les variables qualitatives par des pourcentages (%).

I.5. Aspect éthique

La réalisation de l'étude a nécessité l'obtention de l'autorisation du médecin chef du service de médecine interne afin de pouvoir exploiter les dossiers.

CHAPITRE II

Résultats et Discussion

II.1. Résultats

Dans notre étude nous avons colligés 13 cas, diagnostiqués par le syndrome de **Behçet** au niveau du service de médecine interne, du centre hospitalier universitaire (CHU), Wilaya de Sidi Bel-Abbes.

II.1.1. Les données épidémiologiques

II.1.1.1. Sexe

Notre série est caractérisée par une prédominance masculine avec 11 hommes soit (84.62%) et 2 femmes (15.38 %), soit un sex-ratio H/F de 5.5 (**Figure 17**).

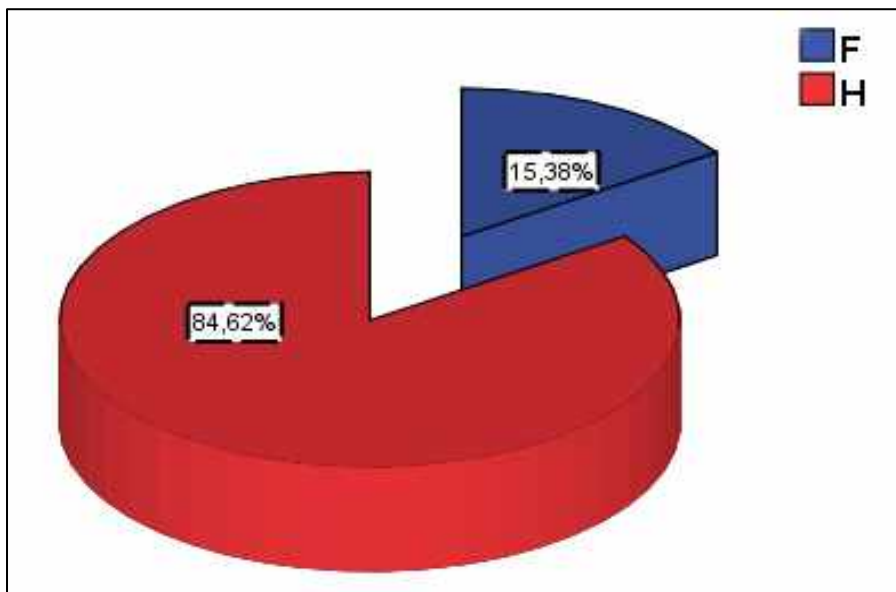


Figure 17 : Répartition des patients en fonction du sexe

II.1.1.2. Age

La moyenne d'âge dans notre série au moment de l'hospitalisation était de 38 ans, avec un écart-type de 17.687 et des extrêmes d'âge allant de 19 ans à 78 ans.

La répartition des cas par décennie a révélé un pic pour la tranche d'âge entre [20 et 30] soit à 38.46 % avec un effectif de 5 cas. Toutefois, nous avons noté un taux relativement élevé pour les catégories d'âge entre [30 et 40] ans et de plus de 50 ans soit à 23.08%. Alors que la tranche d'âge moins de 20 ans et entre [40 et 50] ans représentait un taux de 7.69 % (**Figure 18**).

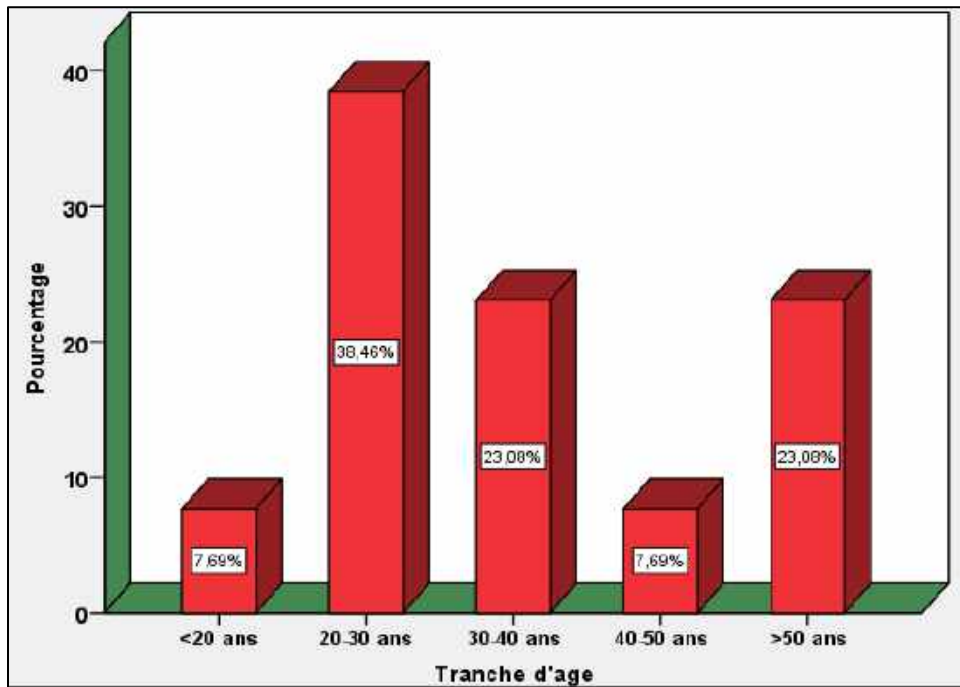


Figure 18 : Répartition des patients selon les tranches d'âge

II.1.1.3. Provenance et Origine géographique

II.1.1.3.1. Provenance

9 patients étaient de provenance urbaine (69.23 %), alors que les 4 restants étaient issus d'une provenance rurale (30.77 %) (Figure 19).

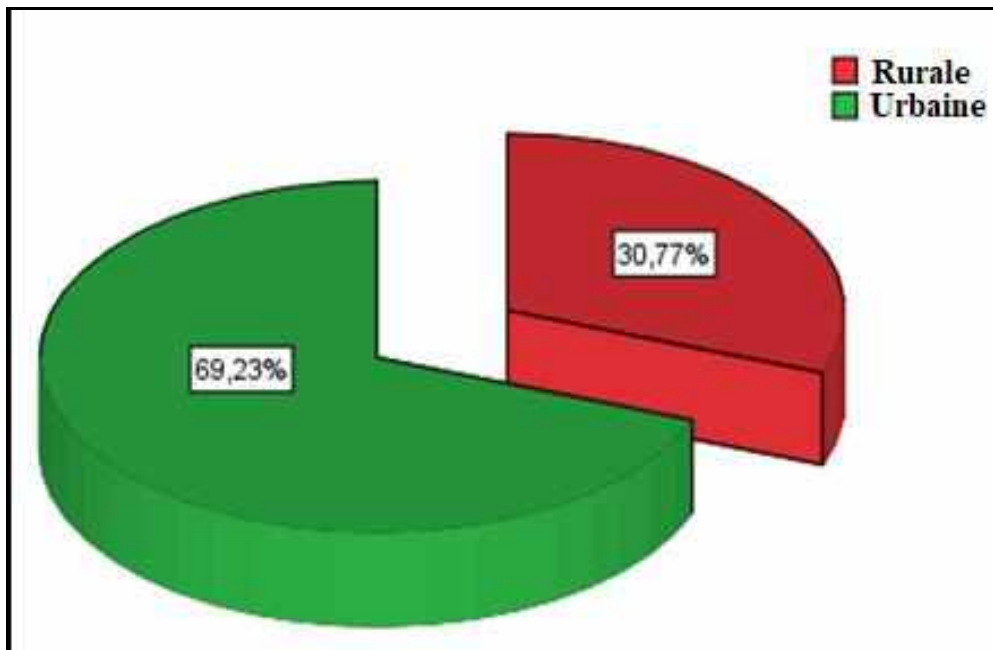


Figure 19 : Répartition des patients selon la provenance.

II.1.1.3.2. Origine géographique

Dans notre série, les patients résidaient en majorité dans la ville de Sidi- Bel Abbès (84.62 %), alors que 2 patients étaient issus de la wilaya de Saida soit 15.38 % (**Figure 20**).

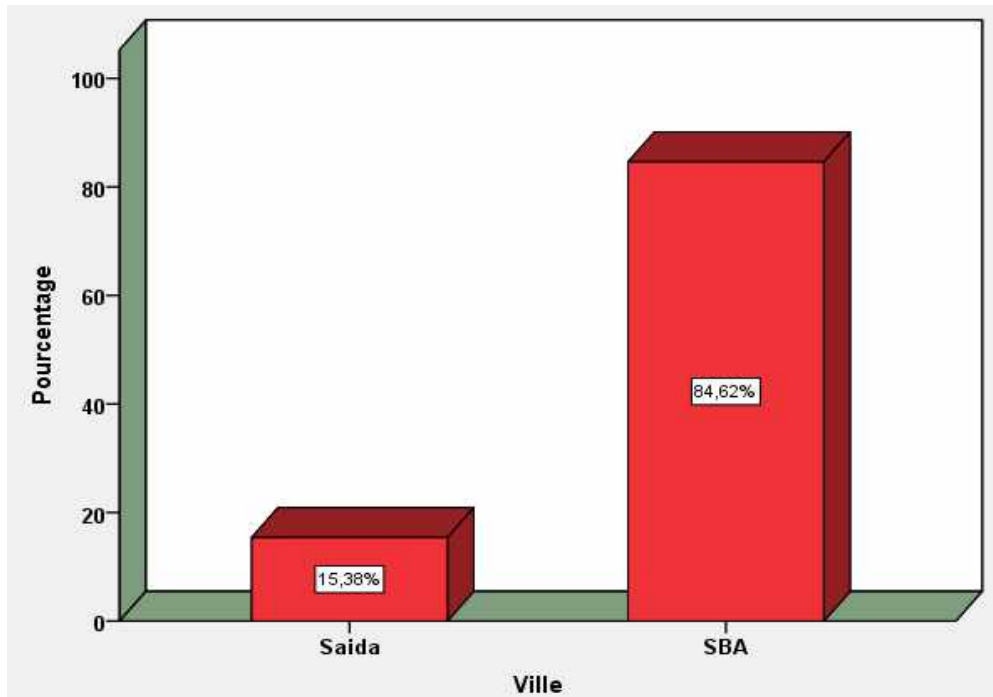


Figure 20 : Répartition des patients selon l'origine géographique

II.1.1.4. Antécédents personnels

Sept patients (53.85%) étaient des fumeurs par contre 46.15% étaient non-fumeurs, sachant que la notion du tabagisme passif n'était pas mentionnée dans les dossiers des patients (**Figure 21**).

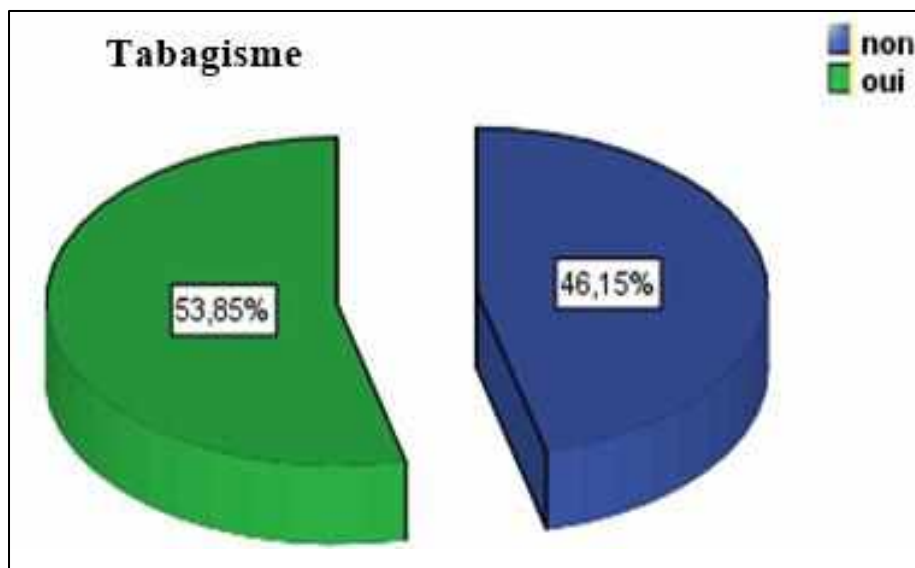


Figure 21 : Répartition des patients selon le tabagisme

II.1.1.4. Antécédents médicaux

L'analyse des données a démontré que 23.08% des patients souffraient de thrombose et 7.69% de vitiligo, de thromboses des membres inférieurs, de thrombose cérébrale, de thrombose veineuse, de pseudo-polyarthrite rhizomélique et de lésions démyélinisantes (**Figure 22**)

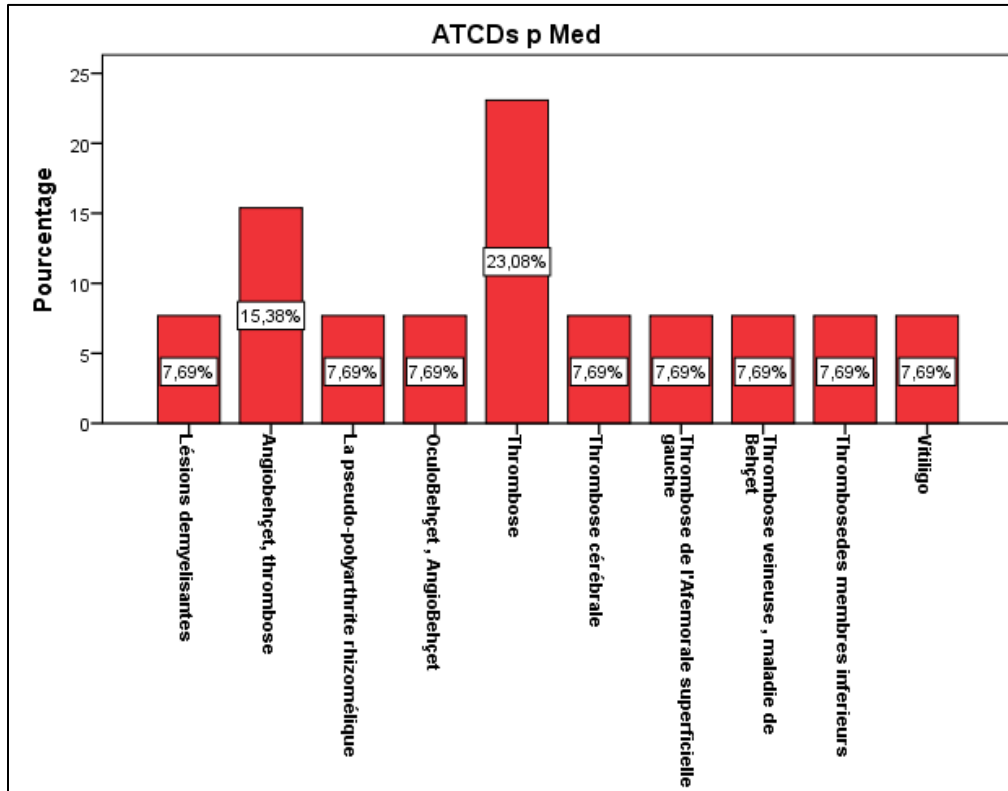


Figure 22 : Répartition des patients selon les antécédents médicaux

II.1.1.5. Antécédents familiaux

Les antécédents familiaux de **maladie de Behçet** étaient retrouvés chez trois patients, soit a 23.08 % de l'ensemble des cas (**Figure 23**).

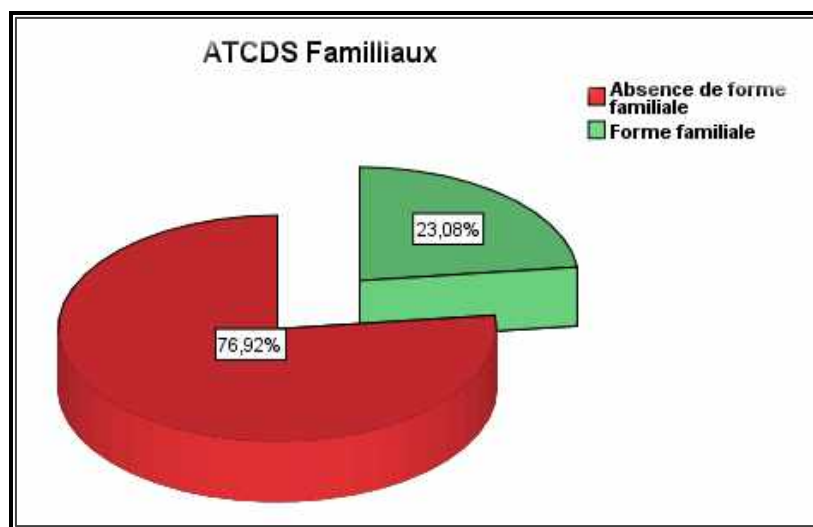


Figure 23 : Répartition des patients selon les antécédents familiaux

II.1.2. Les données cliniques

II.1.2.1 Histoire de la maladie

II.1.2.1.1. L'âge de l'apparition de la maladie

L'âge moyen au début des signes était de (25.5- 26.5) ans . Un seul patient avait présenté des signes en rapport avec la maladie à l'âge de 19 ans (**Tableau 07**).

Tableau 07 : Répartition des patients selon l'âge de début de la maladie

<i>Age des patients</i>	<i>Effectifs</i>	<i>Pourcentage</i>
19,0	1	7,7
25,5	2	15,4
26,0	1	7,7
26,5	2	15,4
29,5	1	7,7
33,5	1	7,7
35,5	1	7,7
46,5	1	7,7
52,5	1	7,7
64,5	1	7,7
77,5	1	7,7
Total	13	100,0

La répartition par décennie montre que la fréquence maximale est trouvée entre la deuxième et la troisième décennie avec un pourcentage de 38.5% pour la deuxième. Alors que pour les tranches d'âge (30-40) et de (>50), la fréquence de la maladie était notée a 23.1% (**Tableau 08**).

Tableau 08 : Répartition des patients selon tranche d'âge

<i>Age</i>	<i>Fréquence</i>	<i>Pourcentage</i>
<20	1	7,7
20-30	5	38,5
30-40	3	23,1
40-50	1	7,7
>50	3	23,1
Total	13	100,0

II.1.2.1.2. Signes généraux

Dans notre série, Les signes généraux étaient retrouvés chez 13 patients. La fièvre était présente au moment du diagnostic chez (61.54%) des patients. Alors que l’asthénie a été rapportée chez (38.46%) des patients (**Figure 4**).

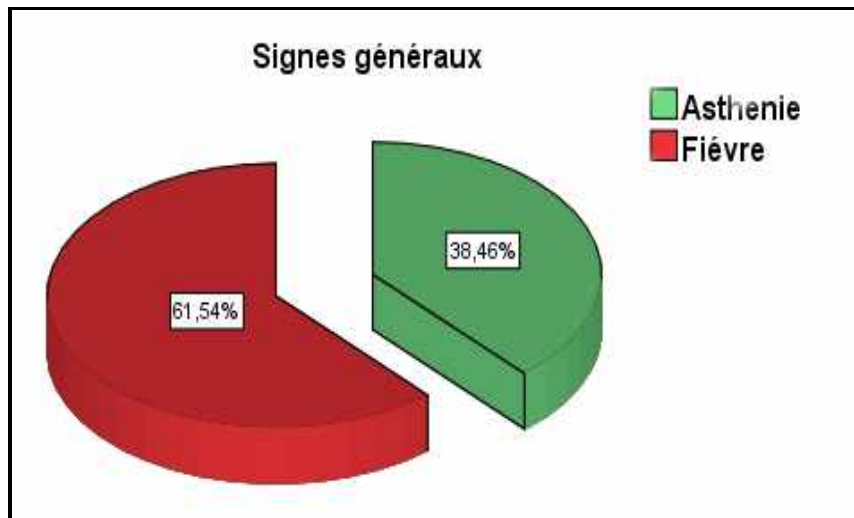


Figure 24 : Répartition des patients selon les signes généraux de MB

II.1.2.1.3. Les signes fonctionnels

Les signes fonctionnels dans notre série étaient majorés essentiellement par un œdème comme principal symptôme chez 38.46 % des cas suivie par la céphalée et la toux qu’étaient notées chez 23.08% des patients (**Figure 25**).

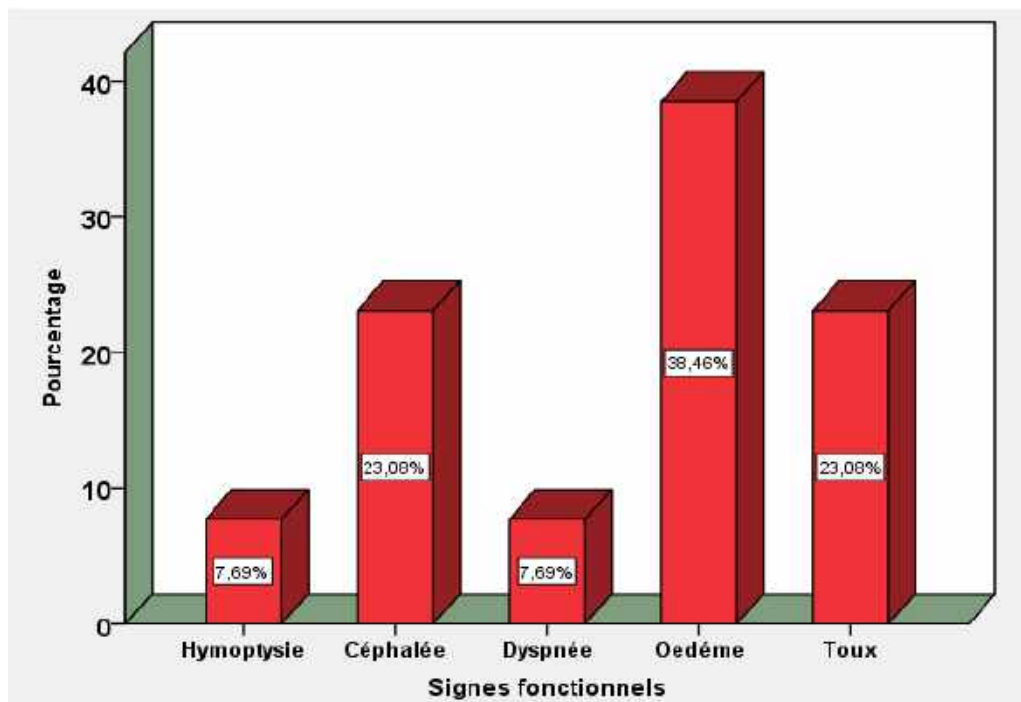


Figure 25 : Répartition des patients selon les signes fonctionnels de MB

II.1.2.2. Les manifestations cliniques

L'atteinte cutané-muqueuse était fortement présente sous forme d'aphtose génitale chez 02 malades soit à 15.38% ; d'aphtose bipolaire chez 02 malades, soit à 15.38 % ; de lésion cutanée chez 02 malade soit a15.35%, d'aphtose buccale chez 01 malade, soit à 7.69%, de pseudo folliculites chez 01 malades, soit à 7.69 %, et 01 cas d'érythème noueux soit à 7.69%. Les manifestations oculaires (uvéite) ainsi que les atteints articulaires étaient chaqu'une notée chez 7.69 % des cas (Figure 26).

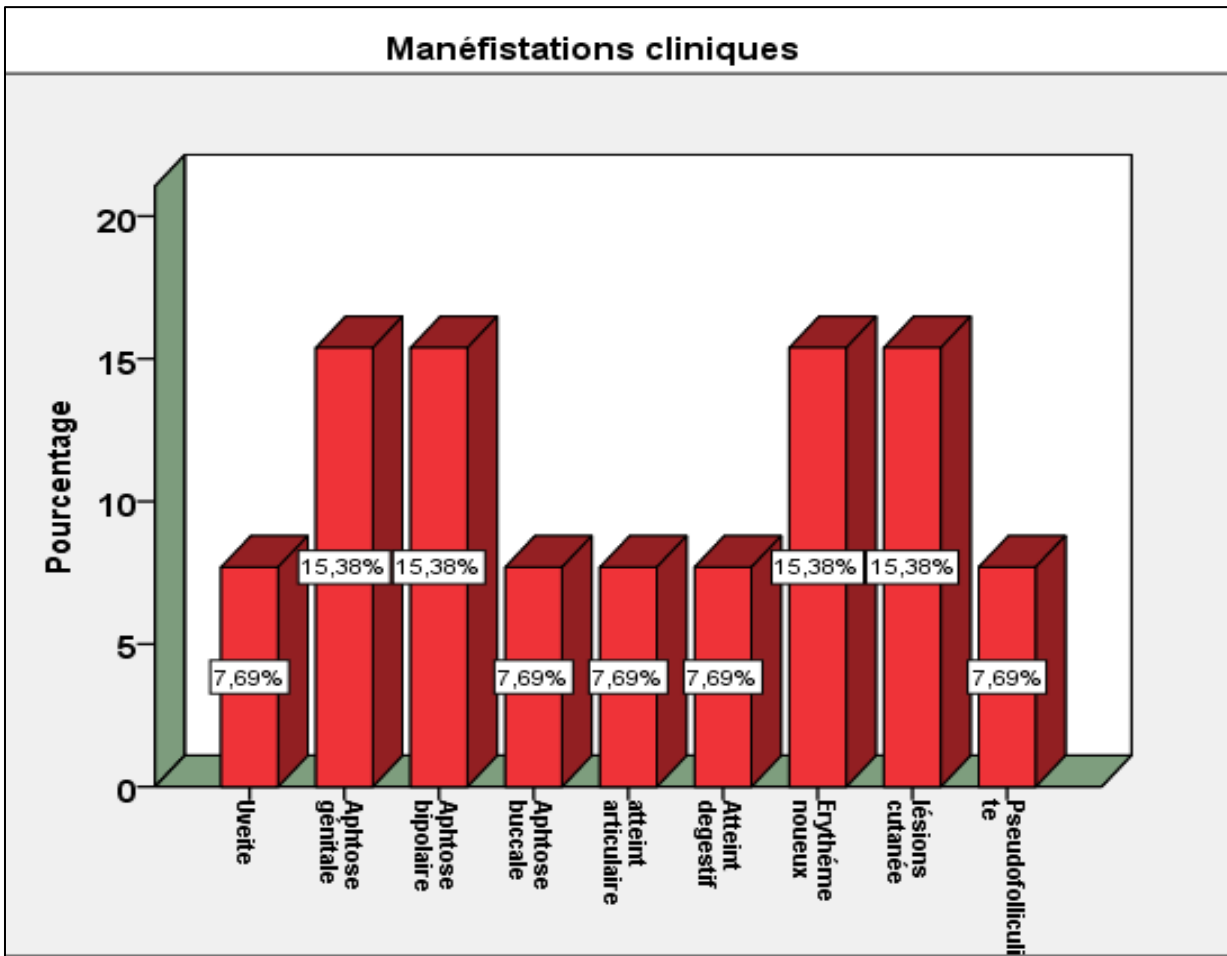


Figure 26 : La Répartition des patients selon les différentes manifestations cliniques

II.1.2.3. Type de la maladie

Notre enquête a démontré une prédominance du type Behçet chez (61.5%) des cas, suivie par le type AngioBehçet note chez 23.08% des cas, et de type NeuroBehçet chez 15.38% des cas atteints (Figure 27).

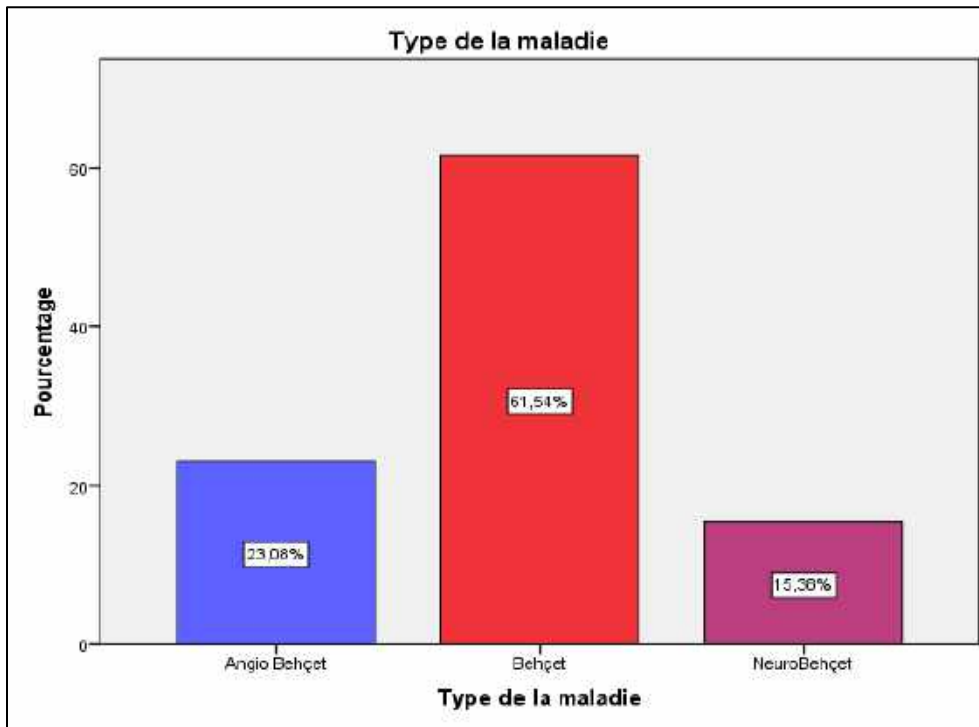


Figure 27 : Répartition des patients selon les types de la maladie de Behçet

II.1.3. Les données biologiques

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

II.1.3.1. Hémoglobine

La moyenne d'Hémoglobine dans notre série au moment de l'hospitalisation était de 12.66, avec un écart-type de 17.61, le Hb était normale entre l'intervalle (12.5-15g/100ml)

II.1.3.2. La vitesse de sédimentation (VS)

La VS était accélérée dans 12 cas (92.31 %) et normale chez 01 cas (7.69%).

La vitesse de sédimentation était entre 4-10 (mm) (Figure 28)

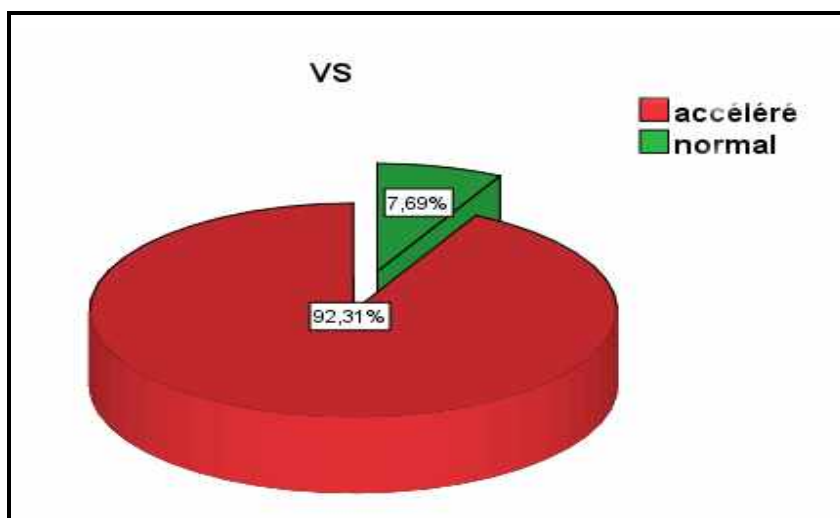


Figure 28 : Répartition des cas de la MB selon la vitesse de sédimentation (VS)

II.1.3.3. La C réactive protéine (CRP)

Le résultat du dosage de la CRP était négatif chez 84.62% des cas (n=11) et positif, supérieur à 8mg/l, chez 15.38% des cas (n=02) (**Figure 29**)

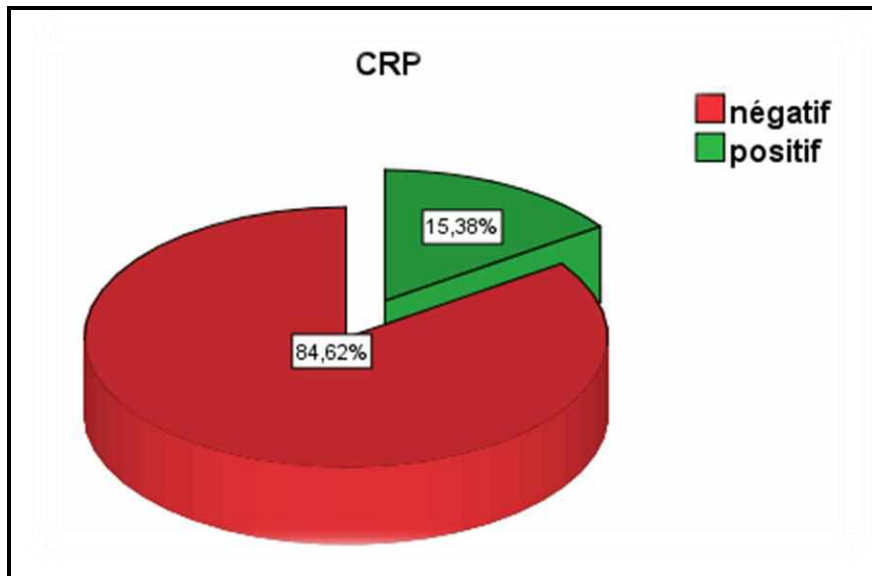


Figure 29: Répartition des cas de la MB selon La C réactive protéine (CRP)

II.1.3.4. La créatinine sanguine

La moyenne de la créatinine sanguine chez 13 patients atteints de la maladie de Behçet était de 9.3 mg/l ±1.81 (**Tableau 09**)

Tableau 09 : Répartition des cas de la MB selon le résultat du test de la créatinine sanguine

	Fréquence	Pourcentage
7,50	1	7,7
8,12	1	7,7
8,14	2	15,4
8,17	1	7,7
8,20	1	7,7
8,48	1	7,7
8,64	1	7,7
8,66	1	7,7
10,11	1	7,7
11,43	1	7,7
12,22	1	7,7
13,09	1	7,7
Total	13	100,0

II.1.3.5. Test Pathergique

Tous les patients de notre série ont bénéficié d'un test pathergique qui s'est révélé positif.

II.1.3.6. Infection bactérienne

Dans notre serie , les 13 patient avait des résultats d'infection bactérienne stérile

II.1.4. Traitements

⇒ La colchicine a été prescrite pour tous nos patients (100 %) à la dose de 1mg/jr au long cours avec une double dose au moment des poussées d'aphtose.

Les corticothérapies et les immunosuppresseurs étaient les traitements majoritaires dans notre série. En effet, 84.62% des patients étaient traités par les corticothérapies et 69.32% ont été traites par des immunosuppresseurs (**Figure 30 et 31**)

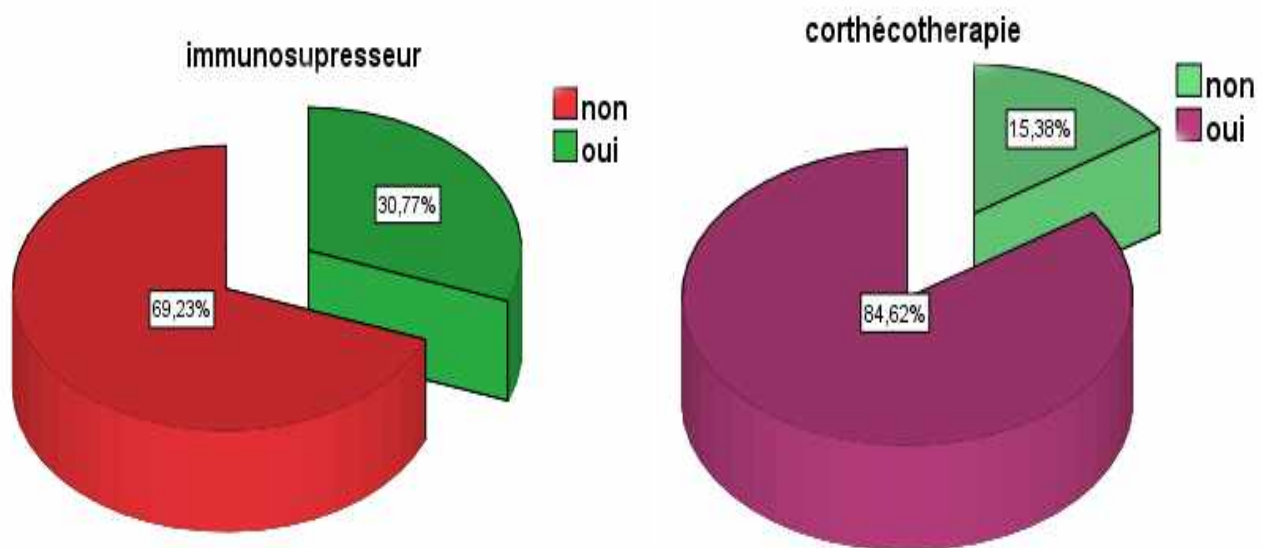


Figure 30 et 31 : Les deux types des traitements administrés aux patient MB

II.2. Discussion

Dans ce chapitre, nous allons discuter les données obtenues à partir de nos observations avec les données de la littérature, tout en prenant en compte les particularités des patients atteints de la *maladie de Behçet*

II.2.1. Les données épidémiologiques

II.2.1.1. Sexe

La répartition selon le sexe a été caractérisée, dans notre série, par une nette prédominance masculine (84.62% des hommes pour 15.38% des femmes) soit un sex-ratio de 5.5.

La prédominance masculine de notre série est retrouvée dans les plusieurs séries de la littérature (**Tableau 10**).

Tableau 10 : *Le sex-ratio selon les séries*

Série	Sex-Ratio
Notre Série	5.5
<i>FILALI-Rabat (Filali Ansary et al. ; 1999)</i>	3.26
<i>HAMZAOUI-Tunisie (Hamzaoui et al. ; 2006)</i>	2.75
<i>ALAMI BOUCHERA -Fés (Alami, 2011)</i>	2.3
<i>BENAMOUR-Casablanca (Benamour et al. ;1990)</i>	2.43
<i>KHAMMAR-Fés</i>	1.26
<i>NAKAE, Japon</i>	0,97

II.2.1.2. L'âge

L'âge moyen de nos patients au moment de la première hospitalisation était de 38 ans \pm 17.68, avec des extrêmes de 19 ans et de 78 ans.

L'âge de début de la maladie de nos patients est comparable aux données de plusieurs séries d'études. En effet, quelle que soit la population étudiée, la **maladie de Behçet** s'installe généralement à la troisième décennie de la vie. Un âge moyen de début de 32 a été rapporté dans la série de Filali-Ansary à Rabat (*Filali Ansary et al. ; 1999*).

Dans la série de Hamzaoui à Casablanca qui a évalué l'atteinte de **MB** chez 148 malades sur une période de 8 ans, l'âge moyen était de 34 ans (*Lamari et al. ;2003*).

Dans les séries de l'Asie de l'Est, l'âge moyen de début est de 31,7 ans.

Il est de 26,5 ans dans les pays arabes et de 25,6 ans en Turquie (*Khammar, 2008*) (*Zouboulis ,1999*) (**Tableau 11**).

Tableau 11 : L'âge de diagnostic selon les séries

Série	Age de diagnostic
Notre série -SIDI BEL ABBES -Saida	38 ans
FILALI-Rabat-Tunisie (<i>Filali Ansaryet al. ;1999</i>)	32 ans
HAMZAOUI (<i>Hamzaoui et al. ; 2006</i>)	34 ans

II.2.1.3. Origine et 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. 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 cette taxe. Ce qui a valu à la maladie le nom de « la maladie de la route de la soie » par Ohno (*Ohno et al. ;1982*)

Au Maroc : Les différentes séries étudiées tendent à montrer l'origine côtière des malades : retrouvée dans 60 à 64 % des cas, dans la série de Filali-Ansary (*Filali Ansaryet al. ; 1999*) 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 69.23% de nos patients contre 30.77 % 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 quant à la fréquence de la **MB** dans les différentes régions du Maroc.

II.2.1.4. Antécédents personnels

Le taux des patients tabagiques est considérable donc il y a une corrélation positive entre la maladie de Behçet et le nombre des cigarettes par jour.

Peu fréquente dans notre série, présent chez notre les patients, nettement plus importante que la fréquence rapportée par Kabbaj (*Kabbaj et al. ; 1993*) qui était de 16,5%, à 8,5% dans les résultats de (*Hamzaoui et al. ; 2006*) et à 11% dans la série de (*Sekkach et al. ; 2012 Feb 1*).

II.2.1.5. Antécédents familiaux

Dans notre série, 23.08 % des cas familiaux ont été notés par la mère, la tante ou la sœur. La fréquence des formes familiales varient entre 2 et 18% selon les populations étudiées. Elles semblent être plus graves que les formes sporadiques et sont fortement associées à l'antigène HLA B51. Les formes familiales sont plus fréquentes en Corée (15,4%) et en Turquie. Dans les séries marocaines, la série de Khammar (Fès) avait trouvé 4 familles concernées parmi les 127 malades colligés, soit 6,2% (*Khammar , 2008*). La série de FILALI (Rabat) avait trouvé 6 cas parmi les 162 patients, soit a 3,7% (*Filali Ansary et al., 1999*) par contre, BENAMOUR (Casablanca) rapporte 13 cas familiaux sur 316 patients, soit 4,11% (*Benamour et al. ;1990*) (Tableau 12)

Tableau 12 : Fréquence des formes familiales selon des séries littérature

Série	Fréquence
Notre série	23.08%
Khammar (Khammar ,2008)	6.2%
Filali-Ansary (Filali Ansary et al., 1999)	3.7%
Benamour (Benamouret al. .1990)	4.11%
Hamzaoui (Hamzaoui et al. ; 2006)	7.7%
Hamza (HAMZAet al. ; 1990)	2%

II.2.2. Les données cliniques

II.2.2.2. Manifestations cliniques

Dans notre série, l'atteinte cutanéomuqueuse prédominait les manifestations cliniques. Fréquemment rapportées dans la littérature, les lésions cutanéomuqueuses constituent le principal symptôme pour le diagnostic de la maladie, ils sont en effet rencontrés dans des cas de notre série, l'aphte buccal rapporté dans 7.69 % des cas ce qui est clairement inférieur à toutes les séries dont celles de Shahram (*Shahram et al. ;2004*) à 97%, la série de Nakae (*Nakae et al. ;1993*) avec 98%, la série de Bang (*Bang et al. ; 2001*) à 99% et celle de Benamour (*Benamour et al. ; 2006*) à 100%, cette différence peut être attribuée au fait que les malades tendent à oublier les premières manifestations surtout si elles surviennent très précocement dans l'histoire de leur maladie, ce qui est habituellement le cas avec l'aphtose buccale.

Un peu moins fréquent, l'aphte génital retrouvé dans 73% selon Nakae (*Nakae et al. ;1993*) 83% selon Bang (*Bang et al. ;2001*) et 86% selon Benamour (*Benamour et al. ; 2006*), et dans 65% des cas selon Shahram (*Shahram et al. ; 2004*), ce qui se rapproche légèrement de notre fréquence qui était la plus basse avec 58,3% des cas uniquement.

La pseudo folliculite est la première manifestation cutanée en ordre de fréquence après l'aphtose rencontrée dans 7.69 % des cas de notre série rejoignant la série de Shahram (*Shahram et al. ; 2004*) avec 57% alors que Benamour (*Benamour et al. ; 2006*) rapportait une valeur de 64%,

L'érythème noueux beaucoup moins fréquent rencontré chez (7.69 %) de nos patients alors que Benamour (*Benamour et al. ; 2006*) a rapporté une valeur de 16% et Shahram (*Shahram et al. ;2004*) 22%.

L'atteinte oculaire (Uvéite) est caractéristique de la **MB** faisant partie des critères diagnostic, l'uvéite antérieure est rapportée dans 40% selon Shahram (*Shahram et al. ;2004*), 44% selon Benamour (*Benamour et al. ; 2006*), 50% selon Calamia (*Calamia et al. ; 2009*).

Les symptômes articulaires sont rencontrés chez 7.69% de nos patients, ce qui est supérieur à ce qui a été rapporté par Shahram (*Shahram et al. ; 2004*) et cependant une seule série rejoignait notre fréquence avec 29% qui a été rapportée par Calamia (*Calamia et al. ; 2009*)

Les autres manifestations (cardiaques, rénales, pulmonaires) n'ont pas été retrouvées dans notre série, vu le faible échantillon de la série, et la prise en charge multidisciplinaire des malades.

II.2.2.3. Types de la maladie

La **maladie de Behçet** est une maladie inflammatoire chronique caractérisée cliniquement par une aphtose buccale ou le plus souvent buccogénitale associée à des manifestations systémiques dont les plus fréquentes sont cutanées, oculaires et articulaires et les plus graves sont neurologiques, cardiovasculaires et intestinales (*Zouboulis, 1999*) (*Krause et al.; 1998*) (*HAMZA, 1993*).

L'angio-**Behçet** est en rapport avec le tropisme vasculaire bien connu de la maladie, et les anévrysmes des artères pulmonaires constituent une des complications majeures de cette maladie. Nous rapportons le cas d'un patient qui s'est présenté en consultation pour douleur thoracique avec toux et crachats hémoptoïques. Le diagnostic d'une maladie de Behçet est retenu sur des arguments cliniques et confirmé par un angioscanner thoracique qui a objectivé des dilatations anévrysmales des bronches lobaires et segmentaires des deux artères pulmonaires

Les manifestations neurologiques de la **maladie de Behçet** (MB) sont retrouvées chez 5,3 à plus de 50 % des patients selon les séries. Elles sont séparées en deux grands types d'atteintes : les formes « parenchymateuses », regroupant les atteintes intracérébrales (méningo-encéphalites), par opposition aux formes « extra-parenchymateuses », incluant les thromboses veineuses cérébrales et

les anévrismes artériels. Les atteintes médullaires et les atteintes périphériques sont exceptionnelles. Un syndrome de neuro-**Behçet** (NB) doit être évoqué devant la survenue de troubles neurologiques, en particulier des céphalées et une atteinte pyramidale) (*HAMZA, 1993*).

II.2.3. Les données biologiques

Dans notre série, et vu le contexte thrombotique chez nos malades, le bilan inflammatoire dont la vitesse de sédimentation (VS) et la C-reactive protein (CRP) faisait également partie du bilan biologique en raison de la composante inflammatoire prédominante dans la MB.

Tous nos malades avaient un bilan inflammatoire élevé, même que de Shahram rapportait une élévation de la VS dans 46,5% des cas principalement chez les malades en phase active (*Shahram et al. ;2004*).

II.2.3.1. Test pathergique

La positivité du test pathergique varie largement selon les différents pays, dans notre série tous nos patients avaient un test pathergique positif, alors que Shahram (Iran) (*Shahram et al. ; 2004*) avait un test positif dans 52,5% des cas, Benamour (Maroc) (*Benamour et al. ; 2006*) a également rapporté une valeur de 53,9% et Pande (Inde) (*PANDE et al. ; 1995 Sep 1*) n'avait que 8,6% de cas de positivité. Cette diversité peut être attachée probablement à un problème de technique responsable d'une variabilité des résultats selon les études (**Figure 31**)

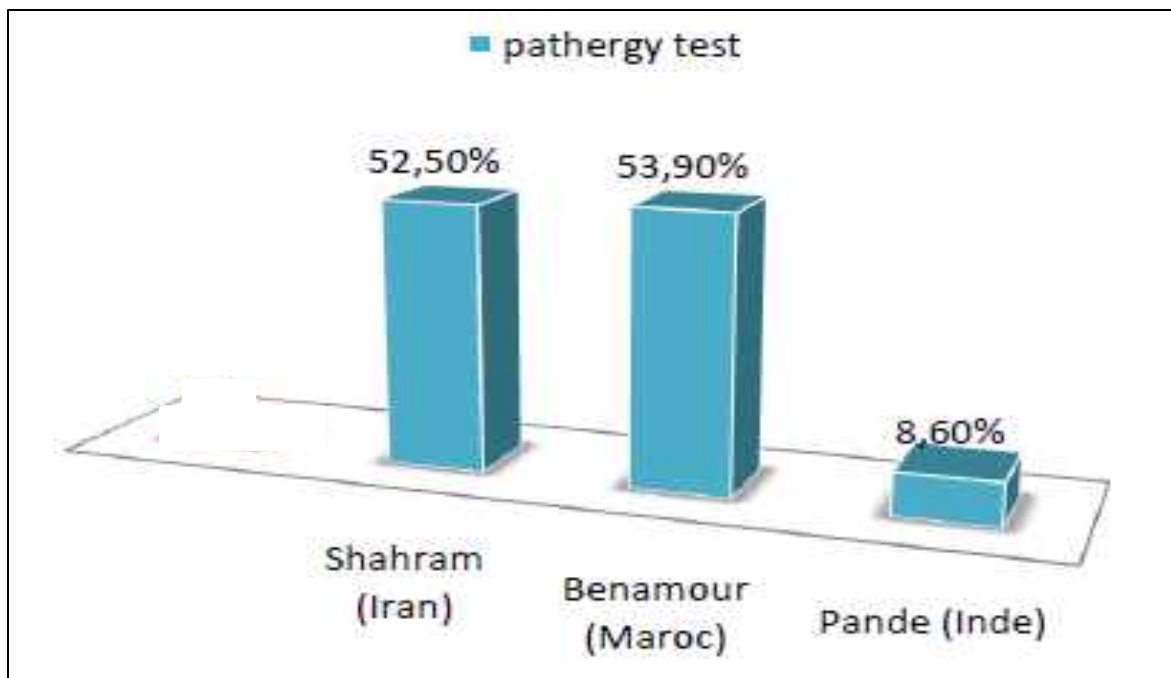


Figure 31 : Répartition de la variabilité de la positivité du test pathergique selon les pays

II.2.4. Traitement

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

II.2.4.1. Colchicine

Davatchi. (2013) ainsi que de nombreux autres auteurs ont décrit l'efficacité de la colchicine en continue à la dose de 0,5 à 2mg/j dans la diminution du nombre, de l'importance et de la récurrence des lésions cutanéomuqueuses, et qu'elle pourrait même avoir un effet préventif sur les poussées de la **MB** associée ou pas aux corticoïdes topiques lors des poussées. En effet, tous nos patients ont bénéficié d'un traitement initial à base de colchicine à la dose de 1mg/j pour les lésions cutanéomuqueuses avec bonne évolution.

II.2.4.2. La corticothérapie

Elle est indiquée essentiellement pour traitement des manifestations neurologiques, oculaires, vasculaires ainsi qu'à faible dose dans les manifestations articulaires. La corticothérapie peut être initiée lors des poussées aiguës de la maladie par des bolus quotidiens (de 03 à 05 jours) de méthylprédnisolone à la dose de 1g /1,73m², relayés par une corticothérapie orale à dose initiale de 1mg/kg/j de prédnisone.

Pour éviter les rechutes surtout neurologique cette corticothérapie devrait être maintenue à dose 0,1 mg /kg/j pendant plusieurs mois ce qui implique un suivi métabolique et diététique afin de limiter les effets secondaires.

II.2.4.3. Traitement immunosuppresseur

Dans notre série, l'introduction de traitements immunosuppresseurs était obligatoire, le protocole se basait sur la corticothérapie et la cyclophosphamide (ENDOXAN) par bolus qui a été utilisée chez 69.23% de nos patients. Le relais s'est fait par l'azathioprine (IMUREL) après 6 cures d'Endoxan chez 84.62% des cas.

CONCLUSION

Au terme de notre étude effectuée sur 13 cas atteints de la **maladie de Behçet** on peut recueillir les éléments suivants :

- ✓ **Maladie de Behçet** est de fréquence faible, chronique mais rare,
- ✓ La **maladie de Behçet** touche une population jeune et active, à prédominance masculine.
- ✓ Les formes familiales (plusieurs cas dans une même famille) représentent environ 23.08 % des cas de **maladie de Behçet**.
- ✓ Les manifestations cliniques surviennent durant des 03 premières années de la maladie.
- ✓ Cependant les causes environnementales infectieuses et non infectieuses restent peu étudiées et n'ont pour l'instant pas permis d'identifier une piste convaincante
- ✓ On peut soigner les symptômes de la **maladie de Behçet** et limiter la fréquence des poussées, mais pas la guérir. Le traitement comporte de la colchicine, mais aussi des corticoïdes et/ou des immunosuppresseurs
- ✓ Le développement de nouvelles thérapeutiques, ces dernières années, basées sur les bloqueurs des IL17 et IL21 et la régulation du TGF b promet un avenir meilleur pour les patients souffrant de la **maladie de Behçet**.

Enfin, une collaboration multidisciplinaire est indispensable à la prise en charge du patient elle permet d'établir un plan de traitement adapté au patient et d'éviter les erreurs thérapeutiques, notamment les interactions médicamenteuses. Il faut espérer qu'à l'avenir un test biologique validé puisse être créé, ce qui permettrait de mieux repérer les formes débutantes et/ou incomplètes de la **maladie de Behçet**.

REFERENCE BIBIOGRAPHIQUE

« A »

A.S (1992) : « Contribution à l'étude de la maladie de BEHCET A propos de 25 observations.» *FMPR*.

Adamantiades, B (1931) : « Sur un cas d'iritis à hypopion récidivant.» 168 ; p: 271- 8.

Ahmed, T, et al (2003) : «Mappingthe HLA association in Behçet's disease : a role for tumor necrosos factor polymorphismes? » ; *Arthritis Rheum* ; 48(3) ,p: 807-13.

Ahn JK , Yu HG , Chung H et Park YG (2006): « cytokine environment in active Behçet uveitis » ; *Am J Ophthalmol* ; 142 ; p :429-34.

Akdeniz S, Harman M, Atmaca S et Akpolat N (2003): « The seroprevalence of varicella zoster antibodies in Behçet's and other skin diseases »; *Eur J Epidemiol* ;18(1) ; p :91-3.

Akman-Demir G, Serdaroglu P et Tasci B (1999): « the Neuro-Behçet Study Group.Clinical patterns of neurological involvement in Behçet's disease: evaluation of 200 patients »; *Brain* 122; p:2171–2181.

Aksu K, Kabasakal Y et A Sayiner (1999): « Prevalences of hepatitis A, B, C and E viruses in Behçet's disease.» ; *Rheumatology* ; 38(12); p:1279–81.

Alami, B (2011) : « Les manifestations ophtalmologiques au cours de la maladie de behcet (A propos de 33 cas) », thèse de médecine N° 042/11.

Al-Fahad Sa et Al-A Raji Ah (1999): «Neuro-Behçet's disease in Iraq: a study of 40 patients.» ; *J Neurol Sciences* ;170,p:105-111.

Ambresin A, Tran T, Spertini F et Herbort C (2002): «Behçet's disease in Western Switzer-land: epidemiology and analysis of ocular involvement.» ; *Ocul Immunol Inflamm* ;10 ; p : 53-63.

Ambrose N.L et Haskard D.O (2013): « Differential diagnosis and management of Behçet's syndrome.» ; *Nat Rev Rheumatol* ; 9, p:79-89 .

Amoura Z, Dodé C, Hue S, Caillat-Zucman S, Bahram S et al (2005): « Association of the R92Q TNFRSF1A mutation and extracranial deep vein thrombosis in patients with Behçet's disease » ; *Arthritis Rheum* , 52(2) ; p:608-11.

Amoura Z, Guillaume M, Caillat-Zucman S, Wechsler B et Piette J.C (2006) : « Pathophysio-logy of Behçet'sdisease » ; *Rev Med Interne* ; Vol 27. n° 11 ; p : 843-853.

ANTHONY L (2009) : «Immunité: la réponse immunitaire dans les maladies infectieuses et inflammatoires.» ; Belgique, Boeck Université ;p : 215.

Aouba Achille (15 Mars 2008) : *Maladie de Behçet ; la revue du praticien ; Vol 58.*

Aslan N, Demirci K, Güler T, Dörtbaşı F et Kale E (2017) : « The effect of vitamin D on clinical manifestations and activity of Behçet's disease » ; *Adv Dermatol Allergol* , 1 ; p:15-20.

Atagunduz P, T Ergun et Direskeneli H (2003) : « MEFV mutations are increased in Behçet's disease (BD) and are associated with vascular involvement » ; *Clin Exp Rheumatol* ; 21(4 Suppl 30) ;p : 35-7.

Atalay , Ekşioğlu-Demiralp E , Akoglu T et Direskeneli H (2002) : « The effects of nitric oxide donors and inhibitors on neutrophil functions in Behçet's disease » ; *Clin Exp Rheumatol* ; 20(4 Suppl 26), p:S17–20.

« B »

Ben Salem T et al (2009): «Variations des taux sériques de BAFF au cours de la maladie de Behçet » ; 30 ; P:392.

Bessis, D (2007) :« Maladie de Behçet, manifestations dermatologiques des connectivites vasculites et affections systémiques apparentées. In: Dermatologie et médecine » ; *Springer-V* Vol 1 ; P:127-37.

Bang D, Lee JH , Lee ES , Lee S et al (2001): « Epidemiologic and clinical survey of Behçet's disease in Korea: the first multicenter study » , *J Korean Med Sci* ;16(5) ; P:615-8.

Banna, M et El-Ramahi K (1991): «Neurologic involvement in Behçet disease: imaging findings in 16 patients » ; *Am J Neurodiol* ; 12 ;P :791-796 .

B'chir Hamzaoui S, Harmel A, Bouslama K, Abdallah M, M Ennafaa et M'rad S (2006): « La maladie de Behçet en Tunisie. Étude clinique de 519 cas » ; *Rev Med Interne* ; 27 n° 10 ;P : 742-750.

B'chri Hamzaoui S et al (décembre 2009): « La maladie de Behçet au Maghreb ,Etude Behçet Maghreb à propos de 1460 patients » ; 30 ;P : 229-231 .

Behçet , H(1937): « Über rezidivierende, aphthöse, durch ein Virus verursachte Geschwüre am Mund » ;105 ;P :1152-7.

Behçet , H (1938):« A propos d'une entité morbide due probablement à un virus spécial donnant lieu à une manifestation généralisée.», *Bull Soc Fr Dermato Syphilis*, 45, P:420-433.

Ben Ahmed M, Houman H , Miled M, Dellagi K et Louzir H (2004) : « Involvement of chemokines and Th1 cytokines in the pathogenesis of mucocutaneous lesions of Behçet's Disease.» ; *Arthritis Rheum* ; 50 ; P :2291-5.

Ben Ghorbel I, Ibnelhadj Z, Zouari M, Nagi S, Khanfir M, Hentati F et al (2005): « Neuropathie périphérique au cours de la maladie de Behçet.» ; *Rev Neurol* ; 161(2) ; P:218-20 .

Benamour S, Naji T et al (2006): « Study of 1034 cases of Behcet's Disease.» ; *Clin Exp Rheumatol* ; 24(42) ; P:13.

Benamour S, Naji T, Alaoui F.Z, El Kabli H et El Aidouni S (2006): « Manifestations neurologiques de la maladie de Behçet.» ; *Rev Neurol* ; 162(11) ;P:1084-1090.

Benamour S, Zeroual B, Bennis R, Amraoui A et Bettal S (1990): « Maladie de BEHCET : 316 cas.» ,19, P :1485–1489 .

BENHAYOUN (1992) : « Neuro Behçet (à propos de 20 cas).» ; *FMPR*.

Bennouna-Biaz F, Ourhouic M AIJ, Senouci K, Hassen B, Heid E et Lazrek B (1995): « Maladie de Behçet, profil épidémiologique.» ; *Maghreb Médical* , 290, P :30-2.

Ben Salem T et al(2009): « Variations des taux sériques de BAFF au cours de la maladie de Behçet » ;30S ;P:392.

BERBICH A (1993) : « Maladie de BEHCET : à propos de 315 cas.» ;*Journées d'Automne de la Société Marocaine de Dermatologie*

Berrebi A (2008) : « Maladies rares et grossesse de A à Z.» ; *Flammarion SA*, P: 636 .

Bessis D (2007): « Maladie de Behçet, manifestations dermatologiques des connectivites vasculites et affections systémiques apparentées. In: Dermatologie et médecine.» *Springer-V* ; Vol 1; P:127-37.

Bird-Steawaet JA (1986): « Genetics analysis of familial of patient with Behçet's syndrome :data incompatible with autosomal recessive inheritance.» ; *Annals of the Rheumatic Disease* ; 45 ; P: 265.

Bletry O, Mohattane A, Wechsler B, Beaufile PH, Valère P, Grougon R et al (1988):« Atteinte cardiaque de la maladie de Behçet: 12 observations» ; *Presse Med* ; 17(45) ; P:2388-91

Bodaghi Bahram et LeHoang Phuc (2009) : « Uvéite (Collection Atlas en Ophtalmologie).» ; *Elsevier Masson* ; P :416 .

Bohlega S, Alkawi Mz, Omer S, Mc Lean D, Stigsby B, Al-Dalaan A et al (1993) : « Neuro-Behçet's disease: clinical syndrome and prognosis. In: Wechsler ,Godeau B,P, editors. Behçet's disease. International Congress Series 1037.» ; *Amsterdam:Excerpta Medica*, P :145–51.

BOUKANTAR I (2011) : « la maladie de behçet révélée par un syndrome de budd chiari.» ; *these de Doctorat*, P: 72 .

« C »

Calamia KT, Wilson FC, Icen M, Crowson CS, Gabriel SE et Kremers HM (2009) : « Epidemiology and clinical characteristics of Behçet's disease in the US: apopulation-based study.» ; *Arthritis Rheum* ; 61 ; P : 600-4.

Camille F (1999): « Manifestations cutanéomuqueuses de la maladie de Behçet. » , *Ann Med Int* ; 150(7), P:535-41 .

Chambrun PM, Wechsler B, Geri G, Cacoub P et Saadoun D (2012): « New insights into the pathogenesis of Behçet's disease. *Autoimmun Rev.* » ; *Autoimmun Rev* ,11 ; P:687-98 .

Charradi Hind (2007) : « L'atteinte oculaire de la maladie de behçet :aspects évolutifs et difficultés thérapeutiques.Thèse de Doctorat en médecine.» , Dans *Faculté de médecine et de pharmacie de Rabat* , P :157 .

Chatenoud B (2012) : « Immunologie-6e édition.» , *Brigitte Peyrot*, Paris, P :469 .

Chikamori T, Doi YL, Yonezawa Y, Takata J, Kawamura M et Ozawa T (1990): « Aortic regurgitation secondary to Behçet's disease: A case report and review of the literature.» , *Eur Heart J* ; 11(6) ; P:572-6 .

Choukri, F Chakib A, Himmich H, Marih L et Caillat-Zucman S (2003): « HLA-B phenotype modifies the course of Behçet's disease in Moroccan patients.» ; *Tissue Antigens* ;61(1) ; P:92-6

Christoph M.E.D et al (2008): « Behçet's disease : Ocular effects and treatment.» ; *Progress in Retinal and Eye Research* ; 27 ; P:111-136.

Chuv service d'immunologie et d'allergie : «maladie de Behçet [Internet].» , *Available from:* <http://www.immunologyresearch.ch/ial-prof-sante-info-maladies-immunol-maladie-de-behçet.htm>. s.d.

Coban O, Bahar S, Akman-Dermir G et al (1999): « Masked assessment of MRI findings: is it possible to differentiate neuro- Behçet's disease from other central nervous system.» ; *Neuroradiol* ; 41, P :255-260 .

Collège hospitalo-universitaire français de chirurgie maxillo-faciale et stomatologie (2014) : « Coordonné par Isabelle Bathélémy et Jacques Lebeau. Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie.» , Édité par 3ème édition ; ssy-les-Moulineaux: Elsevier Masson, P :281-290.

Comarmond C et al (2014): « Traitement de la maladie de Behçet.» ; *Revue de médecine interne* ; 35; P:126-138.

COULON JP et PIETTE E (2007) : « Aphthoses banales,aphthosesbuccale récidivante et maladie de Behçet.» ; *Encycl Med Chir*.

« D »

DABRAY J (1986): « la mb et son epidemiologie.» ; *sem,hop* 62 n° 19 ; P :1311-1313.

Davachi F, Chitsaz S, Jamshidi AR, Nadji AH, Chams_davatchi C, Shams H et al (2005): « New simple way to use the classification tree for the diagnosis of Behçet's disease. » , *APLAR J Rheumatol* , 8 ; P:43-4.

Davachi F, Shahram F et al (1993) : « Accuracy of existing diagnosis criteria for Behçet's disease. » ; *Experta Medica* , P:225-228.

Davatchi F (2012) : « Diagnosis/classification criteria for Behçet's disease. » ; *Pathology Research International*, P :1-5.

Davatchi F, Sadeghi Abdollahi B et Chams-Davatchi C (2013): « Impact of the positive pathergy test on the performance of classification/diagnosis criteria for Behçet's disease. » , *Mod Rheumatol* , 23(1) ; P:125-32.

De Smet MD (2005): « Actualités sur les modalités thérapeutiques des uvéites. » ; *J Fr Ophtalmol* ; 28(5) ; P:556-61 .

Deirdre Graham MB, BCh, Allan McCarthy BAO, MRCPI, FRCPI, FFR, Killian O'Rourke RCSI (2013): « Teaching NeuroImages: Longitudinally extensive transverse myelitis in neuro-Behçet disease. » ; *Neurology* , 80 ; P:189-190.

Deligny C, Antonio L, Garnery B, Merle H, Numeric P et Signate A (2012) : «Épidémiologie et description à base de population de la maladie de Behçet en Martinique.» ; *Rev Med Interne* ; 33 n° (Suppl. 1) ; P:90 .

Delilbaşı E, Turan B, Yücel E, Şaşmaz R et Işimer A (Jan 1991): « Selenium and Behçet's disease. » ; *Biol Trace Elem Res* ; 28(1) ; P:21-5.

Devlin T, Gray L, Allen NB, Friedman AH, Tien R et Morgenlander JC (1995): « Neuro-Behçet's disease: factors hampering proper diagnosis. » ; *Neurology* ; 45(9) ; P:1754-7.

Dilsen Nihat (1996): « historique de la maladie de Behçet. » ; *Revue de rhumatologie* ; 63 ; P :599-606.

Dinc A, Takafuta T, Jiang D, Melikoglu M, Saruhan-Direskeneli G et Shapiro SS (2003): « Anti-endothelial cell antibodies in Behçet's disease. » ; *Clin Exp. Rheumatol* ; 21(4 Suppl 30) ; P:27-30.

Direskeneli H et al (2000): « T cell responses to 60/65 kDa heat shock protein derived peptides in Turkish patients with Behçet's disease. » ; *J. Rheumatol* ; 27(3) ; P:708-13 .

Direskeneli H et Saruhan-Direskeneli G (2003): « The role of heat shock proteins in Behçet's disease. » ; *Clin Exp Rheumatol* ; 21 ; P :44-8.

Duygulu F, Evereklioglu C, Caliş M, Borlu M, Cekmen M et Ascioğlu O (2005): « Synovial nitric oxide concentrations are increased and correlated with serum levels in patients with active Behçet's disease: a pilot study. » ; *Clin Rheumatol* , 24(4) , P :324-30.

« E »

Ech-Cherif El Kettania N et al (2012): « Les pachyméningite intracrâniennes : aspects TDM et IRM.», *Feuillets de radiologie* ,52, P:263-272.

Eksioglu-Demiralp E, Kibaroglu A, Direskeneli H, Yavuz S, Karsli F, Yurdakul S et al (1999): « Phenotypic characteristics of B cells in Behçet's disease: increased activity in B cell subsets.» ; *J. Rheumatol* ;26(4) ; P:826-32.

EL OUHABI N et AIT OURHOUIL EK (1973): « Hypertension intra-crânienne bénigne et maladie de BEHCET (à propos de 17 cas).» ; *Médecine du Maghreb* ,4 ; P : 27-9.

Eliaou F (2002) : «Région HLA et pathologies ostéoarticulaires.» , *Editions Scientifiques Médicales Elsevier ;SAS ;Vol 14 ; P : 1-10.*

Ergun, T, Ince U, Eksioglu-Demiralp E, Direskeneli H, Gurbuz O, Gurses L et al (2001): « HSP 60 expression in mucocutaneous lesions of Behçet's disease.» ; *J Am Acad Dermatol* ;45 ; P : 904-9 .

Erkiliç K, Evereklioglu C, Cekmen M, Ozkiris A, Duygulu F et Dogan H (2003): « Adenosine deaminase enzyme activity is increased and negatively correlates with catalase, superoxide dimutase and glutathione peroxidase in patients with Behçet's disease: originalcontributions/clinical and laboratory investigations.» ; *Mediators Inflamm* , 12(2) ; P : 107-16

Esalatmanesh K, Jamshidi A, Shahram F et al (Oct 2011): « Study of the correlation of serum selenium level with Behcet's disease: Correlation of serum selenium level with Behcet's disease.» ; *Int J Rheum Dis* ;14(4) ; P:375–8.

Dr. MEHADJ . Pr. BENHALIMA (2010) : Etude algérienne.

Evereklioglu C, Cekmen M, Ozkiriş A, Karabaş L et Caliş M (2003): « The pathophysiological significance of red blood cell nitric oxide concentrations in inflammatory Behçet's disease.» ; *Mediators Inflamm* ; 12(4) ; P : 255-6.

Evereklioglu C, Turkoz Y, Er H, Inaloz HS, Ozbek E et Cekmen M (2002): « Increased nitric oxide production in patients with Behçet's disease: is it a new activity marker ?», *J. Am. Acad. Dermatol* ; 46(1) ; P :50-4 .

EVEREKLIOGLU C (2005): « current concepts in the etiology and treatment of Behçet disease.» ; *Surv Ophthalmol* ; 50 n° 4 ; P :297-350.

« F »

FAHSI O (1994) : « les complications artérielles de la maladie de behçet (a propos de 13 cas.» ; Dans *thèse médecine ; n 229 , Rabat, P :223.*

Fain O, Seror O, Wirth JF, Heron C, Mathieu E et al (1999): « Les pachyméningites crâniennes. » , *Revue de Médecine Interne* ; 20 ; P:234-46.

Falk K et al (1995) : « Peptide motifs of HLA-B52 and implications for Behçet's disease. » , Vol 7 ; *Int Immunol* ;P : 223-8.

Feigenbaum A (1956): « Description of Behçet's syndrome in the Hippocratic third book of endemic diseases *Brit J Ophtalmol.* » , 40 ; P :355-7.

Filali Ansary N, Tazi Mezalek Z, Mohattane A, Adnaoui M, Aouini M et Maaouni A (1999): « La maladie de Behçet: 162 observations. » ; *Ann Med Interne* ;150 ; P :178-88.

Fresko I, Yazici H, Bayramiçli M, Yurdakul S et Mat C (1993): « Effect of surgical cleaning of the skin on the pathergy phenomenon in Behçet's syndrome. » ; *Ann Rheum Dis* ;52(8) ; P:619-20.

Frgun T, Ince U, Eksioğlu-Demirçıl E, Direskeneli H, Gurses L et al (2001): « HPS 60 expression in mucocutaneous lesions of Behçet's disease. » ; *J Am Acad Dermatol* ;45 ; P:904-9.

Fukae J, Noda K, Fujishima K et al (2010): « Subacute longitudinal myelitis associated with Behçet's disease. » ; *Intern Med* ; 49 ; P:343-347.

« G »

Gabay C (2008): « Syndrome de Behçet. » ; *Rev Med Suisse* ;149 ; P:728-733.

Gerber S, Biondi A, Dormont D et al (1998): « Long-term MR follow-up of cerebral lesions in neuro-Behçet's disease. » ; *Neuroradiology* ;38 ; P:761-768.

Gerber S, Biondi A, Dormont D et al (1996): « Long-term MR follow-up of cerebral lesions in neuro-Behçet's disease. » ; *Neuroradiology* ;38 ; P:761-768.

Geri G, Terrier B, Rosenzweig M et al (Sept 2011): « Critical role of IL-21 in modulating TH17 and regulatory T cells in Behçet's disease. » ; *J Allergy Clin Immunol* ; 128(3) ; P:655-64.

Gilbert S et Erwann Q (2002) : « Exploration du système HLA: pratiques et indications. » ; *Revue Française des Laboratoires* ;Vol 341 ; P : 53-62.

Gilhar A, Winterstein G, Turan H et al (1989): « Skin hyperreactivity response(pathergy) in Behçet's disease. » ; *J Am Acad Dermatol* ; 21 ; P:547-552.

Gonzalez-Gay MA, Garcia-Porrúa C, Branas F, Lopez-Lazaro L et Olivieri I (1988–1997): « Epidemiologic and clinical aspects of Behçet's disease in a defined area of Northwestern Spain. » ; *J Rheumatol* 2000 ; 27 ; P : 703–7.

Grenier P, Bletry O, Cornud F, Godeau P et Nahum H (1981 Sep) : « Pulmonary involvement in Behçet disease. » ; *AJR Am J Roentgenol [Internet]* ; P:565-9.

Guichard I, Debard A et Cathébras P (Jav 2010): « La maladie de Behçet : une vascularite fréquente aux multiples facettes.» ; *Médecine Thérapeutique* ; 16(1) ; P:25-33.

Gül A et al (2002): « A weak association of HLA-B2702 with Behçet's disease.» ; *Genes Immun* ; 3(6) ; P :368-72 .

Gul A et Ohno S (2012) : « HLA-B51 and Behçet's disease.» ; Vol 20(1) ; *Ocular Immunol Inflamm*, P :37-43.

Gul A (2015) : « Pathogenesis of Behçet's disease : autoinflammatory features and beyond.» ; *Semin Immunopathol* ; Vol 15 ; P : 502-8.

Gunther JB et Altaweel MM (2009): « Bevacizumab (Avastin) for the treatment of ocular disease.» ; *Surv Ophthalmol* ; 54(3) ; P:372-400 .

« H »

Hajji Z et Berraho A (2003): « Oeil et maladie de Behçet.» ; *EMC ,Elsevier Masson, SAS, Paris ; Ophtalmologie* ; 21 ; P : 225-20.

HAMZA M (1993) : « juvenile BEHCET's disease in Tunisia. 6ieme conference internationale sur MB.» ; *6ieme conference internationale sur MB*

Hamza M (1987): « large artery involvement in Behçet's disease» ; *J Rheumatol* ; 14 ; P: 554-9.

Hamza M et Meddeb S (1996) : « Behçet's disease in Tunisia.» ; Édité par ed 63 ; *Rev Rhum Engl* ; P :539-8.

HAMZA M, AYED K et ZRIBI A (1990) : « *MB:maladies systemique KAHNPELETIER* » ; Édité par flammariion ; Vol 9 ; *Medecine interne: flammariion*.

Hamza M, Kahn MF, Pelletier AP et Meyer O (2001) : « *la maladie de Behçet : In maladie et syndromes systémiques* » ; Chap 30.

Hamzaoui K, Bouali E et Hamzaoui A (Mai 2015): « Interleukin-33 and Behçet's disease: Another cytokine among others.» ; *Hum Immunol* ; 76(5) ; P:301-6.

Hamzaoui K, Hamza M et Ayed K (1990): « Production of TNF-alpha and IL-1 in active Behçet's disease.» ; *J.Rheumatol* ; 17(10) ; P : 1428-9.

Hamzaoui S, Harmel A, Bouslama K et al (2006): « La maladie de Behçet en Tunisie :étude clinique de 519 cas.» ; *Rev Med Interne* ; 27(10) ; P :742-750.

Hassikou H, Bono W, Bahiri R, Benomar M et Hassouni NH (2002): « Angiobehçet; à propos de deux cas.» ; *Rev Rhum* : 69 ; P:759-62 .

REFERENCE BIBIOGRAPHIQUE

Hazzaa HHA, Rashwan WAM et Attia EAS (Nov 2014): « IL-18 gene polymorphisms in aphthous stomatitis vs. Behçet's disease in a cohort of Egyptian patients.» ; *J Oral Pathol Med* ; 43(10) ; P:746-53.

Hisanaga K (2007): « Neuro-neutrophilic disease: neuro-Behçet disease and neuro-Sweet disease.» ; *Intern Med* ; 46(4) ; P : 153-4.

Houman MH et Bel Feki N (2013) : « Physiopathologie de la maladie de Behçet.» , *Revue de medecine interne,*.

Hubault A et Hamza M (1974): « La maladie de Behçet en 1974, In :De seze S et al, eds.» ; *L'actualité Rhumatologique paris, Expansion scientifique* ; 15 ; P:43-55.

Hughes EH et al (2005): « Associations of major histocompatibility complex class I chain - relatedmolecule polymorphisms with Behçet's disease in Caucasian patients.» ; *Tissue Antigens* 66(3) ; P :195-9 .

« I »

Ian Coulter, Saif Huda, Atik Baborie et Anu Jacob (2012): « Longitudinally extensive transverse myelitis as the sole presentation of neuro-Behçet's disease responding to infliximab.» ; *The Journal of Spinal Cord Medicine* ; 35(2) ; P: 122-124.

Imirzalioglu N, Dursun A, Tastan B, Soysal Y et Yakicier MC (2005): « MEFV gene is a probable susceptibility gene for Behçet's disease.» ; *Scand J Rheumatol* ; 34(1) ; P:56-8 .

International study Group for Behçet's disease (1990) : « criteria for the diagnosis of Behçet's disease.» ; P: 1078-80.

Isogai E, Ohno S, Takeshi K et al (1990): « Close Association of Streptococcus sanguis Uncommon Serotypes with Behcet's Disease.» ; *Bifidobact Microflora* ; 9(1) ; P:27-41.

« J »

Jager HR, Albrecht T, Curati-Alasonatti WL et al (1999): « MRI in neuro- Behçet's syndrome: comparison of conventional spin-echo and FLAIR pulse sequences.» , *Neuroradiology* ; 41 ; P:750-758.

Journal Français D'Ophtalmologie (1988) : « Behçet's disease in 1988 » ; *ophtalmology today* , ; P : 81-83.

Jung-Yoon Choe , Sung-Hoon Park et Seong-Kyu Kim (s.d.) : « Serum angiopoietin-1 level is increased in patients with Behçet's disease.» ; *Joint Bone Spine* ; Vol 77 ; P:340-344.

« K »

Kabbaj N, Benjelloun G, Gueddari FZ, Dafiri R et Imani F (1993): « Vascular involvements in Behçet disease. Based on 40 patient records.» ; *J Radiol* ; 74(12) ; P:649-56.

KAHN M F, P PELTIER A, MEYER O et PIETTE JC (1991): « Les Maladies Systémiques, Maladie de Behçet [Internet]» Édité par Flammarion : <https://www.google.com/search?ei=K494WojpLIjcUcu1nfgN&q=HAMZA%2C+M.%2C+AYED%2C+K.%2C+ZRIBI%2C+A.+Maladie+de+Behcet.+In+%3A+KAHN%2C+M.F.%2C+PELTIER%2C+A.P.%2C+MEYER%2C+O.%2C+PIETTE%2C+J.C.+Les+Maladies+Systémiques%2C+Flammarion+Ed%2C+Paris%2C+1991.+pp> ; (accès le Feb 05, 2018).

Kaneko F, Oyama N, Yanagihori H, Isogai E, Yokota K et Oguma K (2008): « The role of streptococcal hypersensitivity in the pathogenesis of Behçet's disease.» ; *European Journal of Dermatology* ; 18(5) ; P :489-498 .

Kaneko F, Togashi A, Nomura E et Nakamura K (2014) : « A New Diagnostic Way for Behçet's Disease: Skin Prick with Self-Saliva.» ; *Genet Res Int* ; P :1-10.

Kanski Jack J, Stanislaw A, Milewski , Bertil E, Damato et Vaughan Tanner (2006) : « Les pathologies du fond d'oeil (Collection Atlas en ophtalmologie).» ; *Paris: Elsevier MASSON* ; P :382 .

Kanski Jack J (2007) : « Clinical Ophtalmology: A systematic approach.» ; UK: Elsevier Science, Butterworth-Heinemann: 6th edition ; P: 952 .

Kataoka S, Hirose G et Tsukada K(1989): « Brainstem type neuro-Behçet's syndrome: correlation of enhanced CT scans and MRI during the acute and chronic stage of the illness.» ; *Neuroradiology* ; 31 ; P:258-262.

Katzung (2000) : « Pharmacologie fondamentale et clinique.» ; 7ème Ed, PICCIN ; P :945 -58.

Keller M, Spanou Z, Schaerli P, Britschgi M, Yawalkar N, Seitz M et al (2005): « Tcell-regulated neutrophilic inflammation in autoinflammatory diseases.» ; *J Immunol* ; 175(11) ; P:7678-86 .

Keogan MT (2009): « Clinical immunology review series : an approach to the patient with recurrent orogenital ulceration , including Behçet's syndrome.» ; *Clin Exp Immunol* ; 156 ; P :1-11 .

Khaled Bouden A, Cherif O, Boussama F, Rokbani L et Daghfous MH (1999): « Apport l'imagerie au diagnostic du Neuro-Behçet a propos de 5 cas.» ; *La tunisie médicale* ; 77 N°11 ; P:562-571.

Khammar Z et al (2008) : « la maladie de Behçet (A propos de 127 cas) » ; *Thèse de médecine* ; faculté de médecine et de pharmacie FES.

Kidd D, Steuer A, Denman A et al (1999): « Neurological complications in Behçet's syndrome.» ; *Brain* : 122 ; P:2183-2194 .

Kiraz S, Öztürk MA, Ertenli I et Çalgüneri M (Août 2001): « Parvovirus B19 infection in Behcet's disease.» ; *Ann Rheum Dis* ; 60(8) ; P:814–5.

Kirino Y, Bertsias G, Ishigatsubo Y, Mizuki N, Tugal-Tutkun I, Seyahi E et al (2013) : « Genome-wide association analysis identifies new susceptibility loci for Behçet's disease and epistasis between HLA-B51 and ERAP1.» ; Vol 45 n° 2 ; *Nat Genet*, P :202-207.

Kirino Y, Zhou Q, Ishigatsubo Y et al (Mai 2013): « Targeted resequencing implicates the familial Mediterranean fever gene MEFV and the toll-like receptor 4 gene TLR4 in Behcet disease.» ; *Proc Natl Acad Sci* ; 110(20) ; P:8134–9.

Koçer N, Islak C, Siva A et al (1999): « CNS involvement in neuro-Behçet syndrome: an MR study.» ; *Am J Neuroradiol* ; 20 ; P:1015-1024 .

Krause I, Uziel Y, Guedj D, Mukamel M, Mola Y et al (1998) : « Mode of presentation and multisystem involvement in Behçet's disease: the influence of sex and age of disease onset.» ; *J Rheumatol* ; Vol 25 ; P :1566-1569 .

Kurauchi T, Yokota K, Matsuo T, Fujinami Y, Isogai H et al (2005): « Neutrophil and lymphocyte responses to oral Streptococcus in Adamantiades-Behçet's disease.» ; *FEMS Immunol Med Microbiol* ; 43 ; P:125-31 .

« L »

Lackmann GM, Lyding S, Scherer A et Niehues T (2004): « Acute disseminated encephalomyelitis and mucocutaneous ulcerations.» ; *Neuropediatrics* ; 35 ; P : 253-4.

Lamari H, Baha Ali T, Benhaddou M, Alikane O, Hamdani M, Zaghloul K et al (2003): « Les atteintes du nerf optique au cours de la maladie de Behçet (A propos de 148 cas).» ; *Bull Soc Belge Ophtalmol* ; 289 ; P:9-14.

Le Thi Huong D, Cassoux N, Lebrun-Vignes B et Wechsler B (2007): « Traitement des uvéites chroniques non infectieuses.» ; *Rev Med Interne* ; 28 ; P:232-41.

LE THI HUONG D, WECHSLER GP et al (1990): « Fièvre prolongée inexplicée et révélatrice d'une maladie de behçet : trois observations.» ; *Sem hop* ; 66 ; P:578-467.

Lee S, Bang D, Cho YH, Lee ES et Sohn S (1996): « Polymerase chain reaction reveals herpes simplex virus DNA in saliva of patients with Behçet's disease.» ; *Arch Dermatol Res* ; 288(4) ; P:179-83 .

Lee H, Yi HA, Lee SR, Nam SI et Lee J (2006): « An unusual case of neuro-Behçet's disease presenting with reversible basilar artery occlusion.» ; *NeurolSci* ; 27 ; P:70-73.

Lee KH, Chung HS, Kim HS, Oh SH, Ha MK, Baik JH et al (2003): « Human alpha-enolase from endothelial cells as a target antigen of antiendothelial cell antibody in Behçet's disease.» ; *Arthritis Rheum* ; 48(7) ; P:2025-35 .

« M »

Maaouni A, Aouni M, Mohattane A, El Kabbaj M, Balafrej M et Berbich A (1987): « Les manifestations cardiovasculaires de la maladie de Behçet. » ; *Sem Hôp Paris* ; 63 ; P:2057-9 .

Maarouf, A, Hadj-Henni L, Caucheteux N, Renke C, Serre I, Bakchine S et al (2011) : « Neuro-Behçet avec atteinte du corps calleux » ; *Revue Neurologique* ; 167 ; P :533-536.

Mahesh SP, Li Z, Buggage R, Mor F, Cohen IR, Chew EY et al (2005): « Alpha tropomyosin as a self-antigen in patients with Behçet's disease. » ; *Clin Exp Immunol* ; 140(2) ; P:368-75 .

Mahr A et Maldini C (2014): « Epidémiologie de la maladie de Behçet. » ; *Rev Med Interne* ; 4707 ; P :9 .

Makni H, Kolsi R et Kolsi S (1997) : « Clinical and immunological study of 26 cases of familial Behçet's disease. » ; *In: M. Hamza, Editor, Behçet's disease* (Pub Adhoua, Tunis), 154.

Manolette R Roque (2010) : « Ocular Manifestations of Syphilis. » ; *Ophthalmology* ; *Medicine Specialities*.

Mark G (2004) : « Peau et maladie systémiques. » ; *Elsevier Limited* ; P : 223 .

Masafumi Kanoto, Takaaki Hosoya, Yuuki Toyoguchi et Atsuko Oda (2013): « Brain stem and cerebellar atrophy in chronic progressive neuro-Behçet's disease. » ; *European Journal of Radiology* ; 82 ; P:146-150 .

Mason RM et Barnes CG (1969): « Behçet's syndrome with arthritis. » ; *Am Rheumatol Dis* ; 28 ; P:95-103.

MC CLUSKEY J et PEH CA (1999): « The human leucocyte antigens and clinical medicine : an overview. » ; *Rev Immunogenet* ; 1 ; P : 3-20.

Misumi M, Hagiwara E, Takeno M et al (Déc 2003): « Cytokine production profile in patients with Behçet's disease treated with infliximab. » ; *Cytokine* ; 24(5) ; P:210–8.

Mizuki N, Ota M, Kimura M, Ohno S, Ando H, Katsuyama Y et al (1997): « Triplet repeat polymorphism in the transmembrane region of the MICA gene : a strong association of six GCT repetitions with Behçet's disease. » ; *Proc Natl Acad Sci ; USA* ;94 ; P:1298–303.

Mizuki N, Meguro N, Tohnai I, Gül A, Ohno S et Mizuk N (Nov-Dec 2007): « Association of Major Histocompatibility Complex Class I Chain-Related Gene A and HLA-B Alleles with Behçet's Disease in Turkey. » ; *Jpn J Ophthalmol* ;51(6) ; P :431-6.

Mizushima Y (1998): « Les atteintes ophtalmologiques dans le cadre de la maladie de Behçet. » ; *Int J, Tiss Reac* ;10 ; P:59-65.

Mizushima Y, Matsuda T, Hoshi K et Ohno S (1988): « Induction of Behçet's disease symptoms after dental treatment and streptococcal antigen skin test.» ; *J Rheumatol* ; 15(6) ; P:1029-30 .

Mnif N, Rajhi H, Mlika N, Kechaou S, Abdallah Nejmeddine B et Hamza R (2006) : « Aspect en IRM du Neuro-Behçet » ; *J Neuroradiol* ; 33 ; P :250-254.

Mochizuki M, Suzuki N, Takeno M, Nagafuchi H, Harada T, Kaneoka H et al (1994): « Fine antigen specificity of human $\gamma\delta$ Tcell lines (Vgamma 9+) established by repetitive stimulation with a serotype(KTH-1) of a Gram-positive bacterium , Streptococcus sanguis.» ; *Eur J Immunol* ;2 ; P :1536-43 .

Montani D (2009) : « Maladie de Behçet » ; *Rev Mal Respir Actual* ; P :160-163.

Mor F, Weinberger A et Cohen IR (2002): « Identification of alpha-tropomyosin as a target self-antigen in Behçet's syndrome.» ; *Eur J Immunol* ; 32(2) ; P:356-65.

Morrissey SP, Miller DH, Hermaszewski R et al (1993): « Magnetic resonance imaging of the central nervous system in Behçet's Disease » ; *Eur Neurol* ; 33 ; P:287-293 .

Moskau S, Urbach H, Hartmann A et Schmidt S (2003): « Multifocal myelitis in Behçet's disease.» ; *Neurology* ; 60, P:517 .

Mr le Professeur BELAHCEN ; Professeur agrégé de NEUROLOGIE.HOPITAL HASSANII FES : «Maladie de behcet.» s.d.

Mrabet A, Saidi H, Touibi S, Kchouk M et Laouiti H (11 Novembre 1993): « Appart de la tomomodensitométrie cérébrale au cours du Neuro-Behçet [à propos de 50 cas].» ; *La tunisie médicale* ;71(11) ; P:523-528 .

Mumen C, Inane N, Yavuz S et Direskeneli H (2007) : « The role of infections agents in the pathogenesis ,clinical manifestations and treatment strategies in Behçet's disease.» ; *Clin Exp Rheumatol* ; 25 ; P:27-33.

« N »

Noel N (2013): « Manifestations neurologiques de la maladie de Behç et.» ; *Rev Med Interne* ; 4679 ; P:9.

Naggara O, Ben Hadj Yahia B, Guarnieri G, Rodrigo S, Oppenheim C et Meder JF (2006): «Thrombophlébite cérébrale.» ; *Feuillets de Radiologie* ; 46(2) ; P:155-160.

Nakae K, Masaki F, Hashimoto T, Inaba G, Mochizuki M et Sakane T (1993) : « Recent epidemiological features of Behçet's disease in Japan. In: Wechsler B, Godeau.» ; Édité par editors ; International Congress Series 1037 ; Wechsler B, Godeau: Amsterdam: Excerpta Medica, P :145-32.

Nicolas Noel et al (2012): « Pseudotumoural presentation of neuro-Behçet's disease: case series and review of literature.» ; *Rheumatology* ;51 ; P:1216-1225.

Nussel F, Wegmuller H, Laseyras F et al (1991): « Neuro-Behçet's: acute and sequential aspects by MRI and MRS.» ; *Eur Neurol* ; 31 ; P:399-402.

« O »

O'Duffy JD (1974): « Critères proposés pour le diagnostic de la maladie de Behçet et notes thérapeutiques.» ; *Rev Med* ; 36 ; P:2371-2379.

Okman-Tanor O, Raykan-Kun R, Gurvit IH et al (1999): « Neuropsychological follow-up of 12 patients with neuro-behç et's disease.» , *J Neurol* ; 246 ; P:113-9.

Ohno S, Ohguchi M, Hirose S, Matsuda H, Wakisaka A et Aizawa M (1982): « Close association of HLA-Bw51 with Behçet's disease.» ; *Arch Ophthalmol* ;100(9) ; P1455-8 .

Ombrello MJ, Kirino Y, Bakker PI, Gul A, Kastner DL et Remmers EF (2014) : « Behçet's disease-associated MHC classI implicate antigen binding and regulation of cell-mediated cytotoxicity.» ; Vol 24 ; Proc Natl Acad USA ; P : 8867-8872.

Otmani F (2009): « Maladie de Behçet : les nouvelles thérapeutiques.» ; *Rev Med Interne* ; 30 (4 Supp) ; P:24352 .

Ouertani , Smiti Khanfir M, Braham I, Lamoum M, Hamzaoui K et Houman MH (2009): « Variations des taux sériques de BAFF au cours de la maladie de Behçet.» ; *La Revue de médecine interne* ;30S ; P:392.

« P »

Pagnoux C (2006) : « Maladie de Behçet » ; Cours d'odontologie.

Pamir M N et al (1981): « Papilledema in Behçet's syndrome.» ; *Arch Neurol* ; 38 ; P:643-645.

PANDE I, UPPAL SS, KAILASH S, KUMAR A et al (1995 Sep 1): « BEHÇET'S DISEASE IN INDIA: A CLINICAL, IMMUNOLOGICAL, IMMUNOGENETIC AND OUTCOME STUDY.» ; *Rheumatology* ; 34(9) ; P:825-30.

Parent D et Vaillant L (2008): « Aphtes, aphtoses, maladie de Behçet.» ; *Elsevier Masson SAS* ; 10 ; P:98-838.

Petrushkin H, Samuil Hasan MD, Stanford MR, Fortune F et Wallace GR (2015) : « Behçet's disease : do natural killer cells play a significant role.» ; *Frontiers in immunology* ; P : 10.

Pinto C, Carrasco M et Hernandez M (2010): « Cesar Jiménez et al ; Etiopathogenesis of Behçet's disease.» ; *Autoimmunity Reviews* ; 9 ; P:241-245.

« R »

Remmers EF, Cosan F, Kirino Y et al (Août 2010): « Genome-wide association study identifies variants in the MHC class I, IL10, and IL23R-IL12RB2 regions associated with Behçet's disease.» ; *Nat Genet* ; 42(8) ; P :698–702.

« S »

Saadoun D, Cassoux N, Wechsler B, Boutin D et Terrad (2010): « Manifestations oculaires de la maladie de Behçet.» ,*Rev Med Interne* ;31 n° 8 ; P : 545-550.

Sahin S, Lawrence R, Direskeneli H, Hamuryndan V, Yazici H et Akoglu T (1996): « Monocyte activity in Behçet's disease.» ; *Br J Rheumatol* ;35 ; P:424-9.

Sakane T (1997): « New perspectives in Behçet's disease.» ; *Int Rev Immunol* , 14 ; P:89–96.

Sakane T, Takeno M, Suzuki N et Inana G (1999): « Behçet's disease.» ; *New Engl Med* ; 341(17) ; P :1284-91.

Salvarani C, Pipitone N, Catanoso MG, Cimino L, Tumiati B et Macchioni P (2007): « Epidemiology and clinical course of Behçet's disease in the Reggio Emilia area of Northern Italy :a seventeen-year population-based study.» ; *Arthritis Rheum* ; 51 ; P : 171-8.

Sang Hoon Lee, Pyeong Ho Yoon, Sang Joon Park et Dong Ik Kim (2001): « MRI Findings in Neuro-Behçet's Disease.» ; *Clinical Radiology* ; 56 ; P:485-494 .

Sekkach Y, Elomri N, Jira M, Elqatni M, Fatihi J et al (2012 Feb 1): « Maladie de Behçet: trente observations avec atteintes vasculaires pulmonaires et des vaisseaux périphériques.» ; *Press Medicale* ; 1(2) ;P:52-62.

Sequeira FF et Daryani D (2011): « The oral and skin pathergy test.» ; *Indian J Dermatol Venereol Leprol* ; 77(4) ; P:526.

Seve P et Kodjokian L (2014) : « OEil et Maladies systémiques.» ; *Lavoisier*.

Sfikakis PP, Markomichelakis N, Alpsoy E, Gul A et al (2007): « Anti TNF therapy in the management of Behçet's disease-Review and basis for recommendations.» ; *Rhumatology* ; 46 ; P:736-41.

Shahien R et Bowirrat A (2010): « Neuro-Behçet's disease: A report of sixteen patients.» ; *Neuropsychiatric Disease and Treatment* ; P:6219-225 .

Shahram F, Nadji A, Jamshidi AR, Chams H, Chams C et al (2004): « BEHCET'S DISEASE IN IRAN, ANALYSIS OF 5,059 CASES.» ; *Arch Iran Med* ; 7(1) P:9-14.

Sharief MB, Hentges R et Thomas E (1991): « Significance of CSF immunoglobulins in monitoring neurologic disease activity in Behçet's disease.» ; *Neurology* ; 14 ; P:1398 –1401.

Studd M, Mccance DJ et Lehner T (Jan 1991): « Detection of HSV-1 DNA in patients with Behçet's syndrome and in patients with recurrent oral ulcers by the polymerase chain reaction.» ; *J Med Microbiol* ; 34(1) ; P:39-43.

Sugita S, Kawazoe Y, Imai A, Kawaguchi T, Horie S, Keino H et al (2013): *J Immunol* ; 190 ; P:5799-808.

Sun A, Chang JG, Chu CT, Liu BY, Yuan JH et Chiang CP (1998): « Preliminary evidence for an association of Epstein-Barr virus with pre-ulcerative oral lesions in patients with recurrent aphthous ulcers or Behçet's disease.» ; *J Oral Pathol Med* ; 27(4) ; P:168-75 .

Sun A et al (1996): « Human cytomegalovirus as a potential etiologic agent in recurrent aphthous ulcers and Behçet's disease.» ; *J Oral Pathol Med* ; 25(5) ; P :212-8.

Sungnack Lee , Dongsik Bang et Eun-So Lee (2001) : « Behçet's disease: A Guide to its Clinical Understanding.» ; *Germany: Springer* ; 1st Edition,P : 210.

« T »

Tajima Y, Homma S, Sinpo K, Maruo Y, Moriwaka F et Tashiro K (1994): « Clinicoradiological findings of neuro-Behçet's syndrome.» ; *Intern Med* ;33 ; P:136-41 .

Takeno M, Shimoyama Y, Kashiwakura J, Nagafuchi H, Sakane T et Suzuki N (2004) : « Abnormal killer inhibitorreceptor expression on natural killer cells in patients with Behçet's disease.» , *Rheumatol Int* ;Vol 24 ; P : 212-6 .

Takeuchi M, Kastner DL et Remmers EF (Nov 2015): « The immunogenetics of Behçet's disease: A comprehensive review.» ; *J Autoimmun* ; 64 ; P:137-48.

Talaat RM, Ashour ME, Bassyouni IH et Raouf AA (Août 2014): « Polymorphisms of interleukin 6 and interleukin 10 in Egyptian people with Behçet's disease.» ; *Immunobiology* ;219(8) ; P:573-82.

Tali ET, Atilla S, Keskin T et al (1997): «MRI in neuro-Behçet's disease.» ; *Neuroradiology* ; 39 ; P:2-6 .

Tanrikulu L (2016): « Scoring of international criteria for Behçet's disease.» , *J Eur Acad Dermatol Venereol* , 30(1) ; P:126.

Tasci B, Direskenet H, Serdaroglu P, Akman Dermir G et Eraksoy M (1998): « Humoral immune response to mycobacterial heat shock protein (HSP)65 in the cerebrospinal fluid of neuro-Behç et patients.» ; *Clin Exp Immunol* ; 113 ; P:100-4 .

Tohme A, Haddad F et Ghayad E (1997): « Manifestations neurologiques de la maladie de Behçet.» , *Ann Med Int* ; 148; P:118-124 .

Tohme A, Koussa S, Zébouni S.H, El-Rassi B et Ghayad E (2009) : « Etude de 22 observations de neuroBehçet dans une série de 170 maladies de Behçet » ; *Presse med* ; 38 ; P:701-709.

Tojo M et al (2003): « Detection of herpes virus genomes in skin lesions from patients with Behçet's disease and other related inflammatory diseases.» ; *Acta Derm Venereol* ;83(2) ; P : 124-7 .

Turan B, Gallati H, Erdi H, Gürler A, Michel BA et Villiger PM (1997): « Systemic levels of the Tcell regulatory cytokines IL-10 and IL-12 in Behçet"s disease ; soluble TNF-75 as a biological marker of disease activity » ; *J Rheumatol* , 24(1) : P 128-32 .

Tursen U (2012): « Pathophysiology of the Behçet's disease.» ; *Pathology Research International* ; 11.

« V »

Vaillant L et Samimi M (Fév 2016): « Aphtes et ulcérations buccales.» ; *Presse Médicale* ; 45(2) ; P:215–26.

Varoglu AO (2010): « A Case Of Neuro-Behcet Disease Mimicking Gliomatosis Cerebri.» , *AJNR ; Am J Neuroradiol Jan* ; 31 ; P:E1.

Verity DH, Marr JE, Ohno S, Wallace GR et Stanford MR (1999): « Behçet's disease, the Silk Road and HLA-B51: historical and geographical perspectives.» , *Tissue Antigens* ; 54(3) , P :213-20 .

Verity DH, Vaughan RW, Kondeatis E, Madanat W, Zureikat H, Fayyad F et al (2000): « Intracellular adhesion molecule-1 gene polymorphisms in Behçet's disease.» ; *Eur J Immunogenet* ; 27(2) ; P:73-6 .

Verity DH, Wallace GR, Seed P et al (1998): « Soluble adhesion molecules in Behçet's disease.» ; *Ocul Immunol Inflamm* , 6, P:81-92 .

Verity DH, Wallace G R, Stanford MR et Vaughan RW (2003) : *Behçet's disease from Hippocrates to the third millennium* ;Vol 87, P : 1175-83.

« W »

Wechsler B (2009) : « Le diagnostic de la maladie de Behçet » ; *Revue de medecine interne* ;30 ; P :227-228.

Wechsler B, Amoura Z et Le Thi Huong (2005) : « La maladie de Behçet.» ; *La revue dun praticien*, P:55.

Wechsler B, Dell'Isola B, Vidailhet M, Dormont D, Piette JC , Blétry O et al (1993): « MRI in 31 patients with Behçet's disease and neurological involvement perspective study with clinical correlation.» ; *J Neurol Neurosurg Psychiatry* ; 56(7), P:793-8 .

Wechsler B et Du-Boutin LTH (2000) : « Médecine thérapeutique : MT. [Internet].», Available from: <http://www.jle.com/fr/revues/met/edocs/> (accès le cited 2018 May 7).

Wechsler B, Gerber S, Vidailhet M et Dormont D (1999): « Manifestations neurologiques de la maladie de Behçet. » ; *Ann Med Interne* ; 150(7), P:555-61.

Wechsler B, Le Thi Huong Du et Kieffer E (1999): « Manifestations cardio-vasculaires de la maladie de Behçet. », *Ann Med Interne* ; 150 (7) ; P:542-54 .

Wechsler B, Vidailhet M, Piette JC, Bousser MG, Dell Isola B, Blétry O et al (1992): « Cerebral venous thrombosis in Behçet's disease, clinical study and long term follow-up of 25 cases. » ; *Neurology* ; 42(3 Pt 1) ; P:614-8.

« Y »

Yabuki K, Mizuki N, Ota M, Katsuyama Y, Palimeris G, Stavropoulos C et al (1999): « Association of MICA gene and HLAB 51 with Behçet's disease in Greece. » ; *Invest Ophthalmol Vis Sci* ; 40 ; P:1921-6 .

Yasuoka H et al (2004): « Autoreactive CD8+ cytotoxic lymphocytes to major histocompatibility complex class I chain-related A in patients with Behçet's disease. » ; *Arthritis Rheum* ; 50(11) ; P : 3658-62 .

Yazici H et Esen Y (2008): « Mortality in Behçet's disease. » ; *Clinexprheumatol* ; 26(5)suppl51 ; P:S138-40.

Yazici Y et Yazici H (2010) : « Inflammation (volume 4 - coffret rétine). » ; *lavoisier SAS* ; Paris ; P :234.

Yesilot N, Mutlu M, Gungor O, Baykal B, Serdaroglu P et Akman- Demir G (2007): « Clinical characteristics and course of spinal cord involvement in Behçet's disease. » , *Eur J Neurol* ; 14 ; P:729-37.

Yilmaz G, Sizmaz S, Yilmaz ED, Duman S et Aydın P (2002): « Aqueous humor nitric oxide levels in patients with Behçet disease. » ; *Retina* ; 22(3) ; P :330-5.

« Z »

Zeghidi H et al (2014) : « Les manifestations oculaires de la maladie de Behçet. » , *La revue de médecine interne* ; 35, P:97-102.

Zeidan MJ, Saadoun D, Garrido M, Klatzmann D, Six A et Cacoub P (Déc 2016) : « Behçet's disease physiopathology: a contemporary review. » ; <http://link.springer.com/10.1007/s13317-016-0074-1> (accès le 22-02-2016).

Zhou ZY, Chen SL, Shen N et Lu Y (2012) : « Cytokines and Behçet's disease. » ; *Autoimmun Rev* ;11 ; P:699-704.

REFERENCE BIBLIOGRAPHIQUE

Zouboulis C (1999): « Epidemiology of Adamantiades-Behçet's disease.» ; *Ann Med Interne* ;150 ; P :448.

Zuber J, Bart P, Leimgruber A et Spertini F (2008): « Maladie de Behçet : d'Hippocrate aux antagonistes de TNF-A.» ; *Revue Médicale Suisse* ; 154(04) ; P:1045-1054

Résumé

La maladie de Behçet (MB) est une maladie orpheline, multisystémique, inflammatoire chronique rare évoluant par poussées, 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.

L'objectif de notre travail est de contribuer à la connaissance de la maladie de Behçet, et ce en réalisant une enquête rétrospective afin de préciser les caractéristiques épidémiologique, cliniques, paracliniques et thérapeutiques des patients atteints de MB

Pour ce faire nous avons mené une étude rétrospective, portant sur 13 cas de maladie de Behçet, hospitalisés au sein du service de médecine interne du centre hospitalier universitaire (CHU) de la région de Sidi Bel Abbas, durant une période de 6 ans (du Janvier 2015 – Mai 2020).

Notre série a été caractérisée par une prédominance masculine avec 11 hommes (84.62%) et 2 femmes (15.38%) avec un sex-ratio de 5.5. L'âge moyen de nos malades au moment de la première hospitalisation était de 38 ans, avec un écart-type de 17.687 et des extrêmes d'âge allant de 19 ans à 78 ans. L'interrogatoire a également permis de déterminer à quel âge apparaissait le premier signe de la maladie ; Il était en moyenne à 25 ans. La fréquence des manifestations cliniques était comme suit : une atteinte cutanéomuqueuse fortement présente sous forme d'aphtose génitale chez 02 malades (15.38%) ; une aphtose bipolaire chez 02 malades (15.38 %) ; une lésion cutanée chez 02 malade (15.35%), une aphtose buccale chez 01 malade, (7.69%), une pseudo folliculites chez 01 malades, (7.69 %), et 01 cas d'érythème noueux (7.69%). Les manifestations oculaires (uvéite) ainsi que les atteints articulaires étaient chaque une notée chez un seul des cas ((7.69%).

Une prise en charge thérapeutique correcte permet de juguler rapidement la poussée inflammatoire et de réduire la fréquence et la gravité des récives ce qui se traduit par une amélioration du pronostic visuel de nos patients. Néanmoins, le traitement repose sur la colchicine très efficace sur les manifestations muqueuses et articulaires. En cas d'atteinte plus sévère, l'utilisation de corticoïdes ou d'immunosuppresseurs peut être nécessaire.

Enfin, la maladie de Behçet est aujourd'hui mieux traitée et lorsqu'elle est correctement contrôlée, la vie redevient normale pour beaucoup de personnes atteintes.

Mots clés : Behçet, épidémiologie, profile clinique et paraclinique, profile thérapeutique, la région de Sidi Bel Abbas