

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

FES



Les manifestations oculaires de la maladie de Behçet à propos de 22 cas

MEMOIRE PRESENTE PAR

Mr. Boutaalla Jama

Né le 5 /5/1977 à Tiznit

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE

Option : Ophtalmologie

Sous le direction de : Pr. Tahri Hicham

Session :Juillet / 2010

A mon maître
Monsieur le professeur HICHAM TAHRI
Professeur d'ophtalmologie
Chef de service d'ophtalmologie
CHU Hassan II Fès

J'ai eu le privilège de Bénéficier de votre enseignement, de votre expérience et de vos conseils avisés tout au long de mes études de résidanat, je tiens à vous exprimer ma reconnaissance et ma très grande estime.

Vos qualités humaines, votre modestie et votre grand savoir et savoir faire sont pour nous une source d'inspiration. Dès notre premier jour de stage vous nous aviez tracé les objectifs à atteindre et vous avez veillé en personne à ce qu'ils soient atteints.

Vous m'avez fait l'honneur de me confier ce travail, votre soutien efficace m'a permis de l'achever.

Sommaire

Partie théorique

Abréviations	4
Introduction	7
Définition-nosologie	7
Epidémiologie	8
Age-sexe	8
Répartition géographique	9
Fréquence	9
Etiopathogénie	10
Histopathologie des lésions oculaires	18
Critères du groupe international d'études sur la maladie de Behçet (ISGBD)	18
Partie pratique	21
Objectifs	22
Matériels et méthodes	22
Résultats	23
Données épidémiologiques	23

Délai de consultation-----	23
Atteinte extra oculaire -----	24
Atteinte oculaire-----	26
Traitement-----	27
Evolution -complications -----	28
Discussion -----	30
Epidémiologie -----	30
Atteinte uvéale -----	32
Vascularites -----	32
Neuropathie optique -----	33
Atteinte maculaire -----	36
Examens biologiques -----	39
Traitement -----	41
Corticothérapie -----	41
Immunosuppresseurs-----	42
Interféron alpha 2a ou 2b -----	44
Inhibiteurs du TNF alpha-----	47
Autres thérapeutiques utilisées d'efficacité variable -----	51
Traitement des complications ophtalmologiques-----	52
Règles de traitement -----	53

Conclusion-----58

Résumé -----59

Bibliographies -----61

Abréviations

- AC : anticorps
- HLA : human leucocytes antigens ou antigènes de leucocytes humains
- Ag : antigène AV : acuité visuelle
- CHU : centre hospitalo-universitaire
- HTIC : hypertension intracrânienne
- MB : la maladie de Behçet
- LT : lymphocyte T
- LB : lymphocyte B
- OCT : tomographie par cohérence optique
- Ig : Immunoglobuline
- IS : Immunosuppresseurs
- IRM : Imagerie par résonance magnétique
- PEV : potentiels évoqués visuels
- PNN : polynucléaire neutrophile
- NO : neuropathie optique
- FIG : figure
- SD : syndrome
- INF : interferon
- TNF : tumor necrosed factor

PARTIE

THEORIQUE

I/Introduction :

-La maladie de Behçet est une vascularite inflammatoire, multisystémique, caractérisée par la fréquence et la bénignité des manifestations cutanéomuqueuses et articulaires et la gravité des manifestations oculaires, neurologiques centrales, vasculaires et surtout artérielles et digestives [1].

-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.

-Son diagnostic est clinique et repose sur des critères internationaux [1 ; 2].

-C' est une maladie qui évolue par poussées parfois spontanément régressives et dont le traitement est essentiellement symptomatique du fait de nombreuses inconnues concernant son étiologie et sa physiopathologie [1].

II-Définition, nosologie :

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 [3 ;4 ;5].

Le substratum anatomique est une vascularite à prédominance lymphocytaire ou polynucléaire ; selon l'âge des lésions ; des vaisseaux de petit calibre [1].

C'est une maladie qui évolue par poussées parfois spontanément régressives et dont le traitement n'est pas codifié du fait de la rareté de cette affection et du manque d'études de cohorte. Plusieurs affections ou groupes d'affections peuvent poser des problèmes nosologiques avec la maladie de Behçet. En effet, son origine inconnue et l'absence de tests biologiques spécifiques font que certains auteurs distinguent MB et syndrome de Behçet [6].

De plus, il s'agit d'une vascularite qui touche aussi bien les veines que les artères et elle ne fait pas partie de la classification des vascularites de Chapel Hill qui rapporte uniquement les vascularites systémiques primitives touchant les artères [7].

III-Epidémiologie

1-Age et sexe

1-1 âge

L'âge de prédilection débute généralement avant 50 ans. En effet, quelque soit la population étudiée, la MB s'installe généralement à la 3^{ème} décennie de la vie ; un âge moyen de début de 31,7ans est rapporté dans les séries de l'Asie de l'est ; de 26,5ans dans les pays maghrébins de 25,6 ans en Turquie [2 ;3].

L'âge moyen dans une série de 127 malades colligés au service de médecine interne de Fès au moment de la première hospitalisation est de 34.03 ± 11.25 , avec des extrêmes allant de 10ans à 64 ans [87].

La fréquence des formes juvéniles varie de 7% à 44% selon les séries ; d'ailleurs, on parle de MB juvénile lorsqu'au moins 2 critères majeurs de diagnostic sont apparus avant l'âge de 16ans [5].

L'âge intervient à coup sûr sur l'expression clinique et la sévérité de la maladie.

En effet, les formes qui se déclarent chez les sujets de moins de 25ans sont de pronostic plus réservé.

L'âge atténue l'activité de la maladie dans la mesure où l'on assiste à des poussées autrement moins sévères au fur et à mesure que le sujet vieillit surtout au cours de la ménopause chez la femme [6 ; 7].

1-2 sexe

La MB touche essentiellement les hommes par rapport aux femmes ; d'ailleurs dans les séries marocaines, le sex-ratio est de 1,26 ; 2,43 et 3,26[87 ;2 ;8 ;9].

En Tunisie, la prédominance masculine est retrouvée par toutes les séries

Tunisiennes, avec un sex-ratio entre 2,75 et 3[2 ; 10].

Les séries des pays du Moyen-Orient ont un sex-ratio entre 3 et 5[2 ; 11].

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 [2 ; 11].

Les femmes sont plus souvent atteintes que les hommes dans les régions où la MB est rare [12].

Les formes féminines se singularisent par leur survenue plus tardive et leur caractère moins sévère que les formes masculines [13].

Il semble d'après des études, que le sexe module l'expression et même la sévérité de la MB.

2-répartition géographique

C'est une maladie relativement rare, ubiquitaire, mais qui touche avec prédilection les populations de l'Asie centrale et l'Est, et du pourtour méditerranéen selon une distribution géographique rappelant les itinéraires de «la route de la soie» [2.11].

3-la fréquence

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 [1 ; 14].

Au Maghreb, elle est de 110 par 100000 habitants en Tunisie [1 ; 15] et elle est fréquente au Maroc ; plus de 900 cas entre 1977 et 2002[1, 16,17].

Les formes familiales sont plus fréquentes chez les coréens (15,4%) que les

chinois et les japonais (2,2–2,6%). Elles sont également plus fréquentes chez les patients d'origine arabe ou turque (18,2%) que les patients d'origine européenne (4,5%) [2 ; 11].

En Tunisie, les données sont hétérogènes; puisque cette fréquence est de 7,7% dans la série de Hamzaoui [2]; 2% dans celle de Hamza [2 ; 10] et de 11,9% dans celle de Makni [2 ;18]. 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 [87].

VI-Etiopathogénie

L'étiologie de la MB reste inconnue et les mécanismes physiopathologiques ne sont pas clairement élucidés. C'est une pathologie multifactorielle qui résulte vraisemblablement de l'intervention de facteurs environnementaux (infectieux :herpès virus, streptocoque ; toxiques ; hormones....) chez les sujets génétiquement prédisposés comme en témoigne la fréquence de l'Ag HLA 51, l'existence de formes familiales et l'hypersensibilité au traumatisme [1 ; 19].

1-Terrain génétique

L'existence de formes familiales et la prédominance de la maladie dans le bassin méditerranéen ont suggéré l'existence d'une susceptibilité génétique [20].

1-1 Gènes *HLA* et gènes proches du locus *HLA*

a-1-MB et *HLA*B51

L'association de la MB au type *HLA*-B51 a été décrite, pour la première fois en 1982, par Ohno [20 ; 21] dans la population japonaise.

L'antigène *HLA*-B51 était présent chez 57 % des patients 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,

iranienne, saoudienne, koweïtienne, chinoise, coréenne, taiwanaise et mexicaine) [20 ; 22].

L'antigène HLA-B51 serait plus fréquent chez les malades ayant une uvéite postérieure, une atteinte du système nerveux central ou une thrombophlébite [20 ; 23]. 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. Le fait que la maladie de Behçet soit associée au même allèle HLA dans les différentes ethnies étudiées est en faveur d'une hypothèse séduisante selon laquelle cette maladie se serait développée dans les pays du pourtour méditerranéen et à travers l'Asie jusqu'au Japon, suivant la route de la soie qu'empruntaient les tribus nomades ou turques porteuses de l'antigène B51, qui auraient ainsi diffusé la maladie (effet fondateur) [20 ; 22].

L'Ag HLA51 joue un rôle potentiel dans le dysfonctionnement des neutrophiles observé au cours de la maladie de Behçet mais on souligne le fait que sa présence est un facteur insuffisant pour expliquer la prédisposition à la MB puisqu'une population HLAB51 ne fera pas forcément une MB et toutes les MB authentiques n'ont pas toutes un type HLAB51.

a-2-autre molécules HLAB :

D'autres molécules HLA-B ont été possiblement impliquées dans la susceptibilité génétique à la LT. La fréquence du HLA-B5701 était significativement augmentée dans une étude anglaise portant sur des patients caucasiens [20 ; 24].

Dans une étude marocaine, l'allèle HLA-B15 était plus fréquemment retrouvé chez les femmes, et chez les hommes avec un début de tardif de la maladie [20 ;25].

Cette étude suggérerait l'intervention de facteurs liés au sexe interagissant avec les molécules HLA dans la susceptibilité à la maladie. Enfin, une étude turque a montré l'existence d'une faible association de la MB avec l'allèle HLA-B*2702 [20 ; 26].

a-3- gènes proches de HLAB

En 1994, une nouvelle famille de gènes nommée MIC pour « MHC Class I Chain related gene » a été identifiée [20 ; 27]. Parmi les cinq gènes MIC (MICA à MICE), seule MICA ET MICB qui sont bien caractérisés.

Et seule MICA qui semble, d'après plusieurs études, associé à la MB [20 ; 28 ; 29].

a-4-autres gènes

➤ Gène du TNF : le TNF alpha est une des cytotoxines majeures de la maladie de Behçet [20 ; 30]

➤ 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 MB pourrait appartenir au groupe des maladies auto-inflammatoires [20 ;31]. Plusieurs études ont montré que la présence de mutations de MEFV, en particulier M694V, était un marqueur de susceptibilité des manifestations vasculaires de la MB [20 ;32 ;33].

➤ Gènes du récepteur du TNF : Deux gènes, TNFRS1A et TNFRS1B codent les récepteurs du TNF. Dans une étude de 74 patients européens non apparentés atteints de MB, nous avons montré qu'il existait une surprévalence de la mutation R92Q du gène TNFRS1A qui était associée à un risque de thrombose veineuse périphérique [20 ;34].

➤ Gènes de l'IL1 : Les gènes de l'IL1 (IL-1A et IL-1 B) sont situés sur le chromosome 2 à proximité l'un de l'autre. L'IL1 induit des réponses immunes proinflammatoires, active les cellules endothéliales et induit l'expression de molécules d'adhésion. Une production accrue d'IL-1 a été rapportée au cours de la MB [20 ;35].

➤ Gène ICAM : La molécule ICAM est une glycoprotéine de surface qui appartient à la superfamille des immunoglobulines. C'est une molécule d'adhérence

intercellulaire. Une association faible mais significative a été trouvée entre la MB et la présence de l'allèle ICAM-1 E469 chez des populations palestiniennes, jordaniennes et italiennes [20 ; 36 ; 37 ;38 ;39].

2-facteurs environnementaux

2-1-infection virale

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 MB : herpes simplex virus 1, [20;40 ;41], cytomégalovirus [20 ;42], virus d'Epstein-Barr [20 ;43] et virus de la varicelle [20 ;44]. Cependant, l'absence d'efficacité des thérapeutiques antiherpès sur l'évolutivité de la maladie rend cette hypothèse peu plausible.

2-2- Infections streptococciques

La présence constante des aphtes buccaux au cours de la MB a suggéré que la flore microbienne orale, notamment streptococcique, pouvait être impliquée dans la pathogénie de la maladie. L'Incidence de la maladie semble plus élevée chez des sujets ayant une hygiène buccale déficiente et de nombreuses caries [20 ;45]. Ceci a amené certaines équipes à traiter les patients par de la pénicilline et des améliorations ont également été rapportées après un traitement antistreptococcique mais ceci reste controversé [20 ;46].

En fait, on peut concevoir la MB comme une réaction différée à une infection, que celle-ci favorise la maladie ou serve de « starter » comme dans d'autres pathologies réactionnelles et notamment rhumatismales [47].

3- Anomalies de la réponse inflammatoire

3.1. Rôle des protéines du choc thermique

Les protéines du choc thermique (en anglais heat shock proteins : HSP),

spécialement celles de 60 et 65 kDa, sont des antigènes candidats potentiels comme initiateurs de l'apparition de la MB ou des poussées[48 ;49 ;50 ;51 ;52].

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[53 ;54 ;55 ;56 ;57 ;58 ;59].

L'hypothèse du rôle des HSP dans la physiopathologie de la MB pose un problème qui est celui de la sélectivité des tissus. En effet, les molécules HSP sont exprimées par tous les tissus dans des conditions de stress, alors que la MB ne touche qu'un nombre limité de tissus. Cette sélectivité pourrait s'expliquer par des différences dans l'expression locale des protéines HSP, comme par exemple une expression préférentielle au niveau de la rétine ou de la peau [20].

3.2. Rôle du NO

L'oxyde nitrique (NO) est produit à partir de la L-arginine par la nitrite oxide synthétase endothéliale (ENOS), qui est exprimée à la surface des cellules endothéliales.

Le NO est un médiateur important impliqué dans l'inflammation de l'uvéa [60].

Une augmentation des concentrations de NO a été rapportée au cours de la MB, dans le sérum [61], les érythrocytes [62] le liquide synovial [63] et l'humeur aqueuse [64].

4. Anomalies de l'immunité

4.1. L'immunité non spécifique

La réponse initiale de la réaction pathergique est médiée par les monocytes et les neutrophiles, avec une accumulation rapide de neutrophiles au point de ponction de l'aiguille. Par la suite, au bout de 48 heures, le derme est infiltré majoritairement par des cellules mononuclées (LT, monocytes et macrophages, les neutrophiles ne constituant que moins de 5 % de l'infiltrat cellulaire). Les monocytes sont activés et

sécrètent des cytokines pro-inflammatoires, IL-1, IL-6, TNF α , GM-CSF et IL-8, capables d'attirer et d'activer les polynucléaires au sein des tissus [65,66].

Les neutrophiles des patients atteints de MB expriment des récepteurs d'activation, des protéines d'adhésion, des récepteurs de chimiokine (CXCR2), produisent des radicaux libres en excès et ont une activité phagocytaire accrue. Les LT participent également au recrutement et à l'activation des Neutrophiles au sein des lésions [67 ; 68].

La présence du HLA-B51 prédisposerait les patients à l'hyperactivité des polynucléaires par un mécanisme qui n'est pas encore élucidé. Les patients porteurs du HLA-B51 et les souris exprimant le transgène HLA-B51 ont une hyperactivation des polynucléaires neutrophiles [69]. L'hyperproduction de NO favorise également l'activation des polynucléaires neutrophiles. Cette hyperactivité est, en effet, diminuée en présence d'inhibiteurs de la production de NO [70].

4.2. Rôle des lymphocytes T

Les lymphocytes circulants des sujets qui ont une MB ou une aphtose buccale isolée possèdent un effet cytotoxique sur les cultures de cellules épithéliales de la muqueuse buccale autologue et homologue [71 ; 72 ; 73]

Ces faits prouvent que dans la MB, il y a une lymphotoxicité directe contre les cellules épithéliales propres. Le test de transformation lymphoblastique à la salive autologue est plus fréquemment positif dans la maladie de Behçet que dans les autres pathologies rhumatismales [71]. D'ailleurs, la salive présente quelques anomalies puisque l'Ig A salivaire serait augmentée et la pièce salivaire sécrétoire libre absente [71].

4.3. Immunité humorale

Bien que le nombre de lymphocytes B de patients atteints de MB soit normal,

plusieurs arguments suggèrent que l'immunité humorale participe à la physiopathologie de la MB.

Les lymphocytes B des patients avec MB expriment des niveaux élevés de marqueurs d'activation tels que le CD13, CD33, CD80 et CD45RO [80]. L'analyse des mutations somatiques des gènes des immunoglobulines effectuée sur les LB isolés du liquide articulaire d'un patient avec une arthrite de la MB a montré qu'il existait un taux élevé de mutations somatiques suggérant que la réponse B se faisait par expansion clonale des LB sous pression d'un antigène [81]. Des anticorps anticellules endothéliales ont été retrouvés au cours de la MB [82]. Leur présence est associée à l'existence d'une atteinte ophtalmologique active ou de lésions de thrombose vasculaire aiguës. Ces anticorps pourraient favoriser la réponse inflammatoire en augmentant l'expression des molécules d'adhésion à la surface de l'endothélium vasculaire. La cible antigénique des anticorps anticellules endothéliales de la MB a été identifiée en 2003 [83]. Il s'agit d'une protéine nommée α -enolase qui intervient dans la fibrinolyse. Des anticorps anti- α -enolase ont également été retrouvés chez des malades ayant une autre pathologie inflammatoire, mais la présence d'IgM paraît spécifique de la MB.

L' α -tropomyosine est un antigène reconnu par les immunoglobulines des patients atteints de MB [84]. Des anticorps anti- α -tropomyosine ont été détectés chez un quart des patients avec une uvéite postérieure de la MB [85].

5- 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 [71].

L'influence de la grossesse sur la maladie est variable. Elle peut entraîner une

rémission, tout comme elle peut occasionner une aggravation avec des poussées cutanéomuqueuses et articulaires [71].

La MB n'a pas de répercussions sur le déroulement de la grossesse. Il est à noter cependant que, exceptionnellement, certains nouveaux nés issus de mères porteuses de MB présentent des formes cutanéomuqueuses de cette affection qui disparaissent à la 8^{ème} semaine de vie [86].

V- Histopathologie des lésions oculaires

Les lésions histopathologiques sont similaires dans tous les organes. La lésion histopathologique de base est la vascularite ou périvascularite occlusive nécrotique non granulomateuse [88]. Elle correspond à une infiltration chronique par des lymphocytes T et des polynucléaires neutrophiles [88 ;89 ;90 ;91]. Les polynucléaires neutrophiles des patients atteints de maladie de Behçet présentent plusieurs anomalies : augmentation du chimiotactisme, de la production de superoxydes, de médiateurs chimiques de l'inflammation, et une expression accrue des molécules d'adhésion [92]. Les taux de TNF α , d'interleukine 1b et 8 sont anormalement élevés [93 ;94]. Ceux-ci coexistent dans les lésions histologiques et contribuent à une activation polyclonale des lymphocytes B avec formation de complexes immuns[94]. Ainsi, à la phase aiguë, l'infiltration est essentiellement leucocytoclasique plus ou moins associée à une nécrose fibrinoïde ; en période de rémission, l'infiltrat devient lymphoïde. Au stade ultime, on note une prolifération collagène avec épaissement de la choriocapillaire, hypotonie oculaire et phtyose.

VI- Critères du groupe international d'études sur la maladie de Bechet (ISGBD) [1]

Le groupe international d'étude sur la maladie de BEHCET s'est constitué en 1985 à LONDRES lors de la troisième conférence internationale sur la maladie de BEHCET.

Devant la difficulté de conformation des résultats des différentes études et dans un but de standardisation, il s'est déterminé à réviser les critères de diagnostic de la MB qui était alors utilisés de façon courante un peu partout dans le monde, afin de développer une classification internationale qui ferait l'accord de tous.

Ainsi, ont été revues les observations de 914 patients diagnostiqués comme ayant une maladie de BEHCET par les différents sets de critères en cours, et elles ont été comparées à un groupe témoin de 308 patients, porteurs de maladies inflammatoires diverses pouvant ressembler à la maladie de BEHCET, donnant à l'occasion des ulcérations buccales. Ces patients provenaient de sept pays différents, comprenant aussi bien les zones de prédilection de l'affection, que les régions où elle est peu fréquente.

Les critères proposés sont les suivants :

1. Ulcération buccale récurrente : aphtose majeure, aphtose mineure ou ulcération herpétiforme observée par le clinicien ou par le patient, et survenant au moins trois fois en douze mois.
2. Ulcération génitale : aphtose ou cicatrice observée par un clinicien ou le patient.
3. lésions oculaires : uvéite antérieure, uvéite postérieure ou hyalite à l'examen à la lampe à fente ou vascularite observée par un ophtalmologue.
4. lésions cutanées : érythème noueux observé par le clinicien ou 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.
5. test pathergique : lu par un clinicien entre 24 et 48 heures.

Le diagnostic de BEHCET est retenu si l'aphtose buccale est associée à au moins deux des autres critères.

D'autres signes importants peuvent intervenir dans le diagnostic des patients pris individuellement.

- arthrite ou arthralgie.
- Thrombose veineuse profonde / thrombophlébite sous-cutanée.
- Thrombose et /ou anévrisme artériel.

- Atteinte du système nerveux central.
- Ulcérations gastro-intestinales.
- Epididymite.
- Antécédents familiaux.

Ces critères ont l'avantage d'être faciles à retenir, mais 3% des malades atteints d'une MB authentique qui n'ont jamais présenté d'aphtose buccale sont exclus d'après ces mêmes critères.

D'autre part, la comparaison de la sensibilité et de la spécificité des différents groupes de critères montre que cette classification a une sensibilité de 86% avec une spécificité de 97%.

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.

Les critères internationaux modifiés sont donc:

- Aphtose buccale : 1 point
- Aphtose génitale : 1 point
- Manifestations cutanées : 1 point
- Test pathergique : 1 point
- Manifestations oculaires : 2 points.

Les diagnostics de maladie de BEHCET est posé si trois points ou davantage sont totalisés. Cette modification a permis un gain de sensibilité de 10%, mais au dépend d'une perte de spécificité de 3%.

PARTIE

PRATIQUE

I-objectif de l'étude

L'objectif de notre travail est de préciser les caractéristiques cliniques, thérapeutiques et pronostiques de l'atteinte oculaire chez les patients atteints de MB, pris en charge dans le service d'ophtalmologie CHU HASSAN II Fès.

II-Matériels et méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective qui a porté sur 22 cas d'atteinte oculaire de maladie de Behçet, colligés au sein de service d'ophtalmologie du CHU HASSAN II de FES sur une période qui s'étend du Janvier 2006 à octobre 2009.

Critères d'inclusion : Nous avons retenu les patients présentant MB retenu sur l'ISG [1] et de l'ISG modifiés avec atteinte oculaire.

Critères d'exclusions : Nous avons éliminé les patients non hospitalisés et les patients perdus de vue.

L'analyse statistique a été faite par le logiciel « Epi-Info ».

III-Résultats

1-Données épidémiologiques

On a colligé 22 patients. La répartition selon le sexe était la suivante : 14 hommes et 8 femmes (sexe ratio=1,75), l'atteinte oculaire était significativement plus fréquente chez l'homme ($p < 0,05$).

L'âge moyen est de 27 ans avec des extrêmes allant de 13 à 39 ans.

2-Délai de consultation

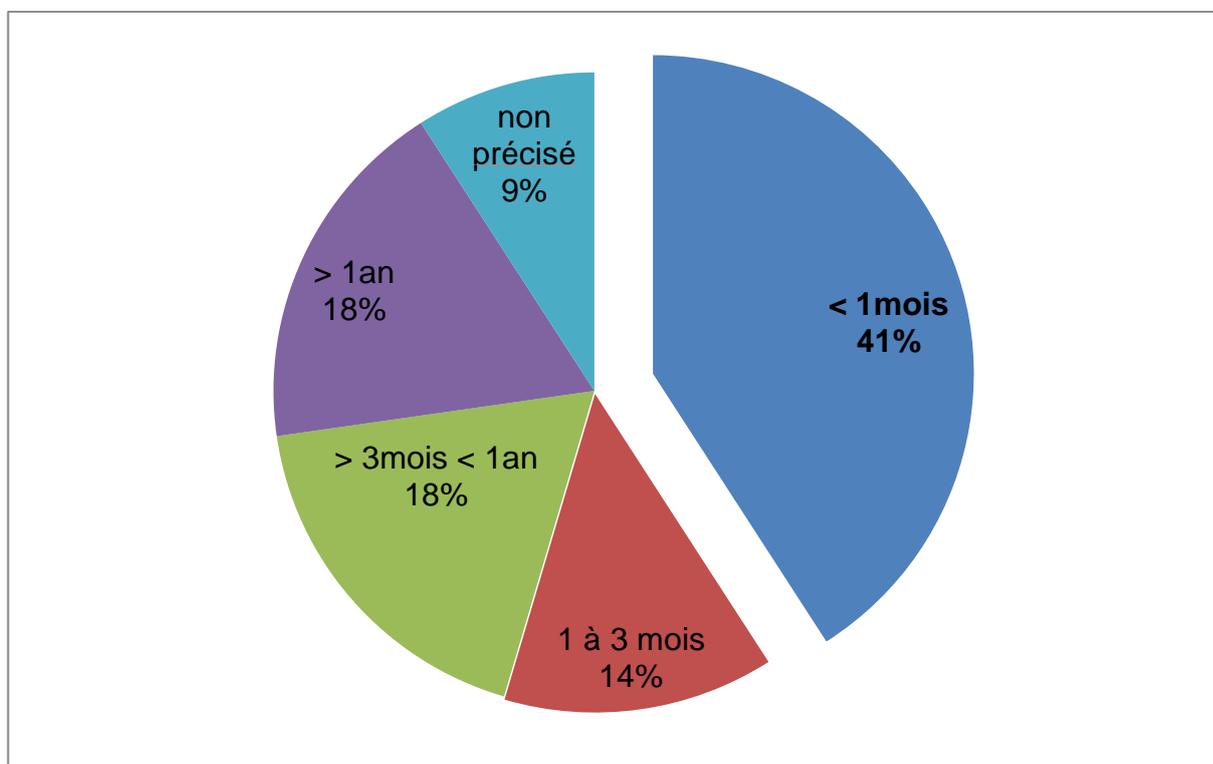


FIGURE1 : Répartition des patients selon le délai de consultation

Plus de la moitié des patients ont consulté après un mois de début de la symptomatologie.

3-les atteintes extra oculaires

	Nombre	%
Aphthose bipolaire	16	73
Aphthose buccale seule	6	27
pseudofolliculite	14	64
arthralgies	4	18
Céphalées	4	18
Pathergy test	5	23
Erythème noeux	1	5
Atcd familial	1	5
Thrombose profonde des membres inferieures	1	5

TABLEAU I : les manifestations extraoculaires

Les manifestations extraoculaires retrouvées chez nos patients sont résumées dans le tableau I. Elles sont dominées par les manifestation cutaneomuqueuses : aphthose bipolaire (16 cas), pseudofolliculite (14 cas), test pathergique positif chez 5 cas.

Au 2^{ème} rang les manifestations articulaires (4 cas).

Un seul patient avait un frère suivi pour maladie de Behçet.

4. L'atteinte oculaire

4.1 : Inauguralité

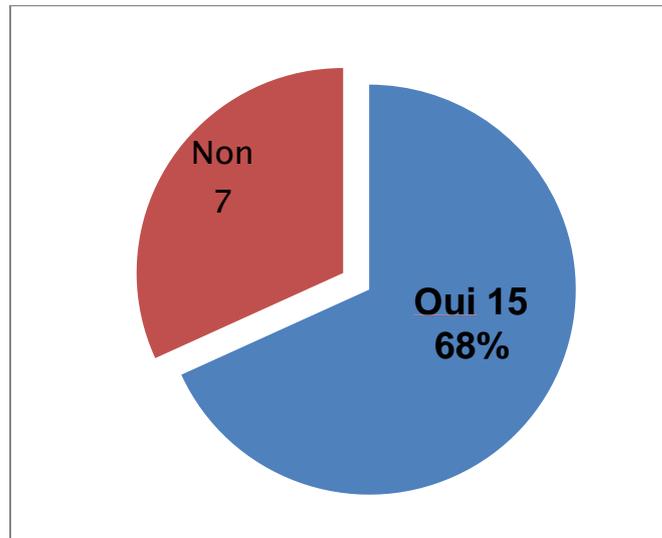


FIGURE 2 : Répartition des cas selon l'inauguralité de l'atteinte oculaire

L'atteinte oculaire était révélatrice de la maladie dans 15 cas (68%).

4.2. Acuité visuelle initiale

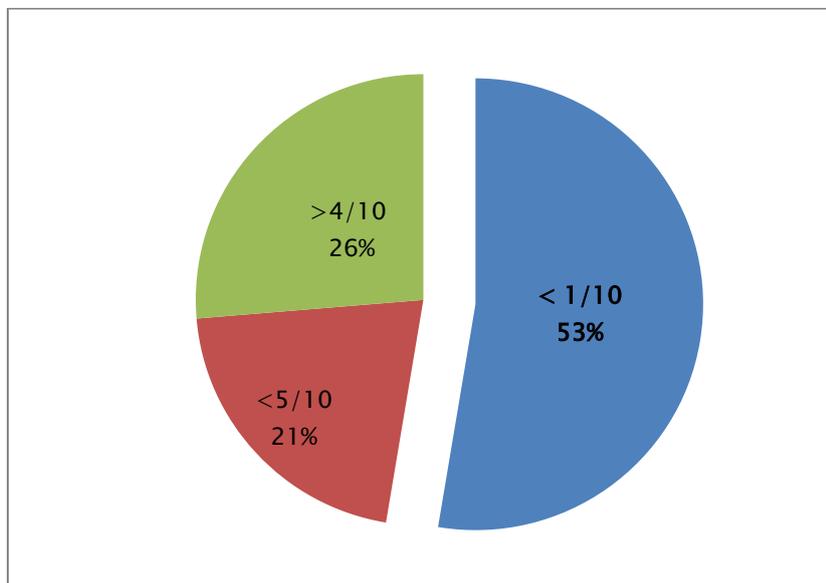


FIGURE 3 : Répartition des cas selon l'acuité visuelle initiale

L'acuité visuelle initiale était supérieure à 4/10 dans 26% des cas, entre 1/10 et 5/10 dans 21 % des cas et inférieure à 1/10 dans 53% des cas (Fig. 3).

4.3. Les différentes manifestations oculaires

	Nombre	%
Uvéite antérieure	21	55
hypopion	3	8
parsplanite	10	26
Hyalite	32	84
Panuvéite	32	55
vascularite	22	58
Papillite	20	53
Atrophie optique	1	2,6
Œdème maculaire	11	29
Pseudotrou maculaire	1	2,6

TABLEAU II : les différentes manifestations oculaires

Le Tableau II montre les différentes manifestations oculaires constatées chez nos patients au cours de la première consultation. L'atteinte uvéale était prédominante (86 %). 55% des cas avaient une uvéite totale ,84% une hyalite et 55% une uvéite antérieure. Un hypopion était associé dans 3 cas.

Les vascularites rétiniennes étaient également fréquentes, retrouvées dans 58% des cas. D'autres lésions ont été également observées à type de papillite dans 53% des cas et un seul cas d'atrophie optique séquellaire.

L'atteinte maculaire est observée dans 31,6% des cas.

4.4. Le traitement

	Nombre	%
Corticothérapie topique + Atropine	22	100
Bolus corticothérapie+relai voie oral	21	95
Latéro bulbaire	22	100
Immunosuppresseur(Endoxan+ relai Azathioprine)	19	87
Colchicine	12	60

Tableau III : le traitement pris par l'ensemble des patients

Le choix du traitement dépendait du type de l'atteinte oculaire et de sa sévérité. Le traitement reposait chez 21 patients sur un bolus de trois jours de suite de solumédrol à la dose de 10mg / Kg/jour le relai s'est fait par la prédnisone :1 mg/kg par jour. Après examen ophtalmologique de contrôle réalisé à un mois du traitement, une dégression de 5 mg/3 semaine était préconisée jusqu'à la dose de 20 mg/jour où une dégression plus lente était indiquée. Les patients présentant une uvéite récidivante ou une vascularite étaient mis, en plus, sous bolus de cyclophosphamide (600 mg/m²) avec un relai par l'azathioprine par voie orale.

La colchicine a été utilisée chez 12 patients en association aux autres traitements pendant la phase d'entretien. Un traitement local à base de corticoïdes (en collyre et en injection latéro bulbaire) et de cycloplégiques (atropine) a été associé aux traitements précédents chez tous les patients.

4.5. Evolution-complications

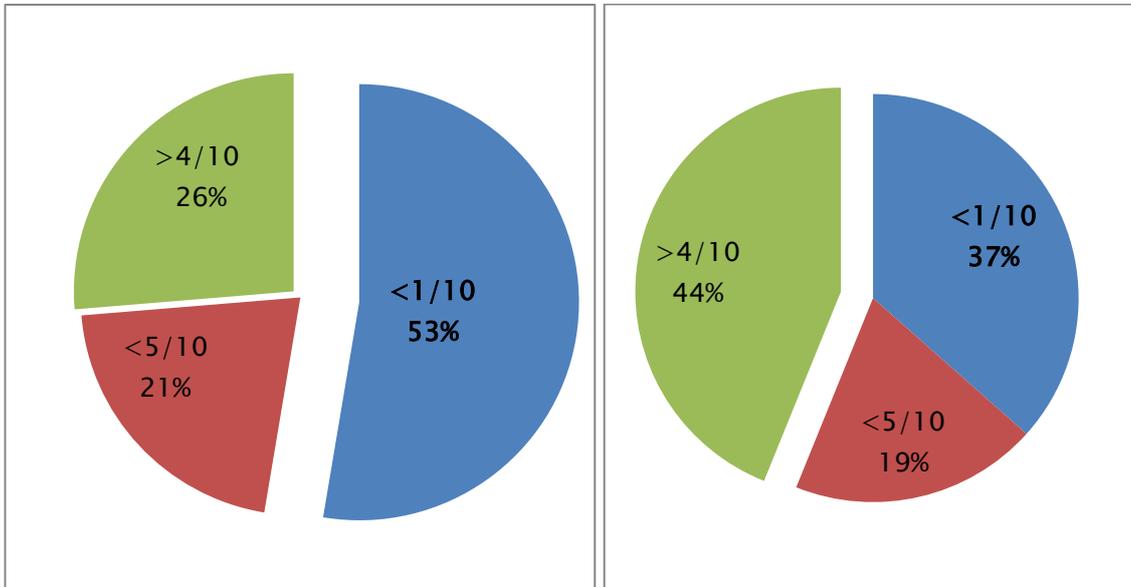
Le recul moyen était de 9,4 mois. Neuf patients avaient présenté de nouvelles poussées oculaires survenues pendant la dégression des corticoïdes (3 cas) ou après arrêt intempestif des thérapeutiques(3 patients) et suite à une infection chez un seul malade.

	Nombre cas
Cécité bilatérale	3
Synéchies irido cristalliniennes	5
Cataracte	2
Glaucome	3
Décollement de rétine	1
Atrophie optique	1
Phtyse	1

Tableau IV : complications oculaires

L'évolution était marquée, par la persistance des synéchies iridocristalliniennes dans cinq cas et à une atrophie optique dans un cas. Un patient avait un décollement de rétine tractionnel et un autre une phtyse oculaire.

Des complications oculaires liées à la corticothérapie ont été notées chez 5 patients, à type de cataracte (2 cas) et d'hypertonie intraoculaire chez trois malades.



Avant

Après

FIGURE 4 :L'évolution de l'acuité visuelle après traitement

De façon générale, l'acuité visuelle s'est améliorée chez 17 % des cas. Une évolution vers une cécité bilatérale a été notée chez trois patients.

VI-Discussion

1. Age- sexe

Dans la littérature l'atteinte oculaire occupe le deuxième rang après l'atteinte cutanéomuqueuse [95 ;96], dans la région de Fés , elle occupe le troisième rang après l'atteinte cutanéomuqueuse et articulaire [87].

L'incidence de l'atteinte oculaire dans la maladie de Behçet est de l'ordre de 70% [96]. L'homme est nettement plus touché que la femme, avec une prédominance des formes sévères. Le rôle aggravant des androgènes a été suggéré [97,98], mais des recherches manquent à ce sujet.

L'Homme jeune est plus fréquemment touché ce qui est les cas dans notre série, la gravité de l'atteinte oculaire paraît inversement proportionnelle à l'âge [99].

La fréquence des formes familiales varient entre 2 et 18% selon les populations [100,101]. Elles semblent être plus graves que les formes sporadiques, et sont fortement associées à l'antigène HLA B51 [102]. Dans notre série, un seul cas avait une atteinte familiale.

Dans notre série L'atteinte oculaire était révélatrice de la MB chez quinze patients (68 %). Dans la littérature, cette atteinte peut être inaugurale dans 8 à 71 % des cas [103 ;104 :105].

Elle est le plus souvent unilatérale initialement. Cependant, la bilatéralisation des lésions semble inéluctable en l'absence de traitement et survient dans les deux à trois premières années après le début de la maladie [106]. L'atteinte ophtalmologique était d'emblée bilatérale chez 70 % des cas dans notre série, dans 60 % pour El Belhadji [107] 61,3 % pour Cochereau[108] et 64% pour Janati [103]. La bilatéralisation en cours de l'évolution apparaissait dans 13 à 33 % [103 ;107 ;108].

2-Atteinte oculaire

2-1 Atteinte uvéale

L'atteinte uvéale était la plus fréquente dans notre étude, avec dans 55% une uvéite totale. Les mêmes données sont retrouvées dans les séries publiées. L'hypopion est le signe le plus évocateur, mais il n'est ni pathognomonique ni constant au cours de la MB. Sa fréquence est de 6 % environ [109], 8 % dans notre série.

2-2 Les vascularites

L'examen ophtalmoscopique montre un rétrécissement du calibre artériel associé à des engainements vasculaires blanchâtres, segmentaires ou diffus, qui siègent au début en périphérie rétinienne. La vascularite rétinienne est à prédominance veineuse, sa fréquence avoisine 32%-52% [103 ;105]. Elle était observée dans 55 % des cas chez nos malades.

Elle peut engendrer des occlusions de la veine centrale de la rétine ou plus fréquemment d'une de ses branches. Les lésions artérielles sont rares et tardives. Cette vascularite occlusive finit par atteindre les artères et les veines du pôle postérieur. Une pars planite accompagne fréquemment cette vascularite rétinienne ; rarement, elle peut constituer la seule composante inflammatoire uvéale.

L'angiographie à la fluorescéine est un examen capital : elle permet de révéler une vascularite rétinienne infraclinique notée chez 6 % des patients [110]. La vascularite se traduit en angiographie par une diffusion de la fluorescéine à travers la paroi vasculaire. On peut observer un élargissement apparent du calibre des veines temporales avec rétention du colorant. L'angiographie fluorescéinique permet également de mettre en évidence des occlusions vasculaires, d'en préciser le siège, ainsi que d'apprécier l'importance et l'étendue des territoires ischémiques qui en résultent.

2-3 Neuroptie optique

Les NO font partie à la fois des atteintes oculaires et des manifestations neurologiques de la MB. Alors que la fréquence de l'atteinte oculaire varie entre 50 et 80% [111 ; 112], les NO sont rares, observées dans seulement environ 5% des cas [113 ; 114]. Néanmoins, la fréquence de la NO en présence d'une autre atteinte oculaire et en cas de neuro-Behcet, et est respectivement de 37 [115] et 40% [116]. En présence d'une atteinte oculaire, la fréquence des NO peut être sous-estimée lorsque le fond d'oeil est inaccessible du fait d'une uvéite antérieure ou d'une hyalite dense [117].

Dans notre série, la NO était constatée chez 55,6 % des cas. Dans une série de 148 patients, Lamari et al. trouvent que l'atteinte du nerf optique est inaugurale dans uniquement 7% des cas [118].

Au plan clinique, aucun signe fonctionnel n'est spécifique des NO. La baisse de l'AV et les douleurs oculaires sont les signes les plus fréquemment décrits par les patients [118]. La baisse de l'AV est évocatrice lorsque l'examen ophtalmologique ne trouve pas de lésions oculaires pouvant l'expliquer. Les douleurs oculaires et/ou périoculaires accompagnant la mobilisation du globe oculaire sont en faveur du caractère inflammatoire de la NO [118]. Elles touchent 14% des patients de Lamari et al. et 11% des patients [111 ; 119]. L'absence de ces douleurs n'élimine, cependant, pas une lésion inflammatoire du nerf optique.

L'examen du fond d'oeil permet de localiser la lésion du nerf optique et il peut montrer :

- un oedème papillaire témoignant d'une localisation antérieure de la NO. Il est dû à une stase, une ischémie [120] ou une inflammation du nerf optique [121].

- un fond d'oeil normal dans les NO rétrobulbaires ou postérieures ischémiques [117,122] ou inflammatoires [121].
- une pâleur papillaire ou une atrophie optique qui traduit une atteinte séquellaire du nerf optique, ce qui explique la difficulté de déterminer le caractère antérieur ou postérieur de l'atteinte du nerf optique.

La localisation antérieure de la NO est plus fréquente que la localisation postérieure dans la plupart des séries de la littérature [115,121]. La localisation antérieure dans notre série représente 100% des cas et aucun cas de localisation rétrobulbaire n'a pas été observé, l'atrophie optique n'est notée que dans 2,6% des cas de notre série, ce qui témoigne du caractère récent des NO chez nos patients.

La NO, inflammatoire ou ischémique, isolée sans autre atteinte oculaire ni neurologique centrale est rare [117,122 ; 123].

Les lésions oculaires associées à l'atteinte du nerf optique sont dominées par l'uvéite et la vascularite [119].

L'angiographie rétinienne à la fluorescéine a un triple intérêt, d'abord de confirmer un éventuel oedème papillaire, d'orienter vers son étiologie ischémique ou inflammatoire et de chercher des signes associés (vascularite, oedème du pôle postérieur. . .) pouvant orienter le diagnostic étiologique lorsque l'atteinte oculaire est isolée [124].

Les PEV par flashes ou damiers sont constamment altérés. On retrouve une augmentation de latence de l'onde P100 traduisant une atteinte inflammatoire et une extinction de ces ondes en cas d'atteinte axonale de type ischémique [125,126].

Les examens de neuro-imagerie (IRM et angio-IRM cérébrales) permettent d'éliminer un processus expansif intracrânien et une thrombose veineuse cérébrale en présence d'une HTIC [127;128]. En l'absence d'anomalies à l'imagerie cérébrale, la NO est rattachée à l'HTIC bénigne.

Au terme de ces investigations, trois formes cliniques s'individualisent :

- La neuropathie optique antérieure aiguë, rencontrée dans tout les cas dans notre série. Elle est en rapport avec une ischémie du nerf optique par vascularite des capillaires papillaires et/ou extension de l'inflammation du pôle postérieur. La baisse de l'AV est majeure avec, au fond d'œil, un œdème papillaire [129], associé à un œdème du pôle postérieur dans la neurorétinite. L'évolution est en général péjorative. Une atrophie optique est notée dans 23,6% des cas dans la série de NO associée à une atteinte uvéale [113] ;
- La neuropathie optique rétrobulbaire, non identifiée chez dans notre série. Elle est due à une ischémie du nerf optique secondaire à une vascularite [125] ou à une inflammation de ce nerf réalisant une névrite optique rétrobulbaire. La papille optique est souvent normale au fond d'œil.
- Un oedème papillaire de stase secondaire à une HTIC, non retrouvé chez nos malades. L'AV est conservée au début. La baisse de l'AV s'installe lorsque l'oedème papillaire persiste [124]. Les PEV sont normaux au début. Les examens de neuro-imagerie s'imposent à la recherche d'une étiologie (thrombose du sinus longitudinal, thrombose artérielle. . .).

Au plan thérapeutique, bien que la NO soit considéré comme une atteinte oculaire grave de la MB, son traitement reste mal codifié. Par analogie avec les autres atteintes oculaires et l'atteinte nerveuse centrale, l'instauration précoce de corticothérapie à forte dose permet un gain dans l'AV finale [122,130].

L'association aux immunosuppresseurs est justifiée devant la présence des autres atteintes oculaires ou neurologiques sévères, ou secondairement après l'échec des corticoïdes. Le cyclophosphamide, la ciclosporine et l'interféron alpha sont les plus utilisés [117,130].

2-4 Maculopathie

Les lésions rétiniennes sont fréquemment associées à la maladie de Behçet. Elles sont rapportées dans plus de 50 % des cas [131].

La maculopathie est fréquente, observée dans 16 à 50 % des cas selon les auteurs [131 ;132 ;133] et dans 31,6 % des cas de notre série. Pour Shikano et Shimizu [134], l'atteinte maculaire serait constante en présence d'une atteinte ophtalmologique au cours de la maladie de Behçet. Sa fréquence est sous-estimée du fait des lésions oculaires associées (uvéite antérieure, cataracte, hyalite, synéchies postérieures) qui gênent la visibilité du fond d'oeil. En effet, l'évaluation de l'état maculaire est difficile pendant les poussées en raison d'une opacification des milieux. C'est pourquoi l'état maculaire doit être évalué en période de rémission. L'atteinte maculaire relève le plus souvent de la vascularite systémique caractéristique de la maladie responsable d'une rupture de la barrière hémato-rétinienne secondaire à l'inflammation [135].

Sur le plan clinique, la baisse de l'acuité visuelle est le signe fonctionnel le plus habituel [136] pouvant être progressif, voire brutal. Cependant, ce signe ne peut pas toujours être attribué à la maculopathie.

Les principales lésions maculaires rencontrées au cours de la maladie de Behçet doivent être connues et détectées rapidement afin d'instaurer un traitement adéquat. Il peut s'agir d'un oedème maculaire associé à des lésions inflammatoires de type hémorragique ou exsudatif, de trous ou pseudo trous maculaires, de maculopathie ischémique, de néovascularisation ou de membranes épirétiennes. Cependant, plusieurs types de lésions maculaires peuvent coexister rendant l'évaluation clinique plus difficile. L'oedème est l'altération maculaire la plus souvent rencontrée. Il peut s'agir d'un oedème maculaire focal associé typiquement à des lésions exsudatives et/ou hémorragiques ou d'un oedème maculaire cystoïde

responsable de la baisse d'acuité visuelle qui accompagne la maladie. Dans cette série, l'oedème maculaire tous types confondus est la lésion la plus fréquemment rencontrée puisqu'elle a été retrouvée dans 11 yeux (29%) ,tandis, que l'atteinte maculaire était présente dans 67 yeux (62 %) dans la serie de Benchekroun et al [133] .Les pseudo trous et les trous maculaires peuvent être la conséquence de la dégénérescence maculaire cystoïde ou survenir en dehors de tout oedème maculaire.

Dans la série O. Benchekroun [133] elles ont été observées dans 5,5 % des cas . Dans notre série, nous avons notés un seul cas de pseudotrou.

La maculopathie ischémique et la néovascularisation rapportées par certains auteurs [137, 135, 136] n'ont pas été relevées dans cette série. Ces lésions sont à l'origine du pronostic fonctionnel péjoratif de la maladie [137].

Parmi les vascularites, les membranes épitréiniennes post-inflammatoires sont retrouvées avec une fréquence élevée au cours de la maladie de Behçet [138]. Ces membranes seraient caractérisées par leurs fréquentes récurrences à court terme [139]. Dans cette série, nous l'avons noté dans un seul cas.

Les lésions oculaires associées sont les lésions habituelles de la maladie de Behçet dominées par les uvéites antérieures et postérieures, les périphlébites et leurs complications.

Le traitement de la maculopathie fait appel au traitement médical, à la photocoagulation au laser ou au traitement chirurgical selon les cas.

La présence d'une atteinte maculaire au cours de la maladie de Behçet nécessite souvent le recours aux immunosuppresseurs [135]. En effet, selon Hamza [140], les immunosuppresseurs maîtrisent l'inflammation du segment postérieure. Cependant, de nombreuses études réalisées au cours de la dernière décennie objectivent l'inefficacité des immunosuppresseurs en présence d'ischémie

maculaire [135, 141, 142]. Palimeris *et al.* [137] ont tenté d'évaluer l'efficacité de la ciclosporine A dans la pathologie maculaire en évaluant le taux de rechute. Dans sa série, l'acuité visuelle n'a pas été améliorée de façon significative ; en revanche, le taux de rechute a considérablement diminué. Par ailleurs, Yoshikawa *et al.* [143] ont tenté de traiter l'oedème maculaire cystoïde lié à la maladie de Behçet par corticothérapie. Deux à sept injections sous ténoniennes postérieures de corticoïdes (20 à 40 mg) ont été préconisées chez 12 patients (16 yeux) atteints d'oedème maculaire cystoïde. Dans 7 yeux (43 %), ce traitement a permis une amélioration de l'acuité visuelle de plus de 2 lignes.

Dans notre série, la corticothérapie a été prescrite en première intention, administrée par voie locale, laterobulbaire et par voie générale. Elle était associée dans certains cas aux immunosuppresseurs. Cependant, l'effet bénéfique de la corticothérapie et des immunosuppresseurs en présence d'altérations maculaires serait transitoire pour Palimeris *et al.* [137] et ne pourrait stopper l'évolution de l'atteinte maculaire.

La photocoagulation au laser monochromatique a été préconisée par certains auteurs, en présence de néovaisseaux rétiniens ou pour réduire l'oedème maculaire secondaire aux occlusions veineuses [144]. La photocoagulation doit être réalisée en dehors des poussées.

La photocoagulation au laser argon peut également stabiliser l'acuité visuelle dans les pseudo trous maculaires, puisque 5 des 6 yeux ayant des pseudo trous maculaires rapportés par Palimeris *et al.* [137] ont conservé la même acuité visuelle après traitement par laser.

Dans les atteintes du pôle postérieur de la maladie de Behçet, la vitrectomie reste controversée. Elle pourrait stabiliser les lésions voire améliorer la fonction visuelle et diminuerait les poussées dans 50 % [145]. Une vitrectomie

précoce en cas d'uvéïte peut être proposée lorsqu'il existe une aggravation même discrète d'une fine prolifération gliale périfovéolaire ou d'un syndrome de l'interface même ébauché malgré un traitement médical raisonnablement conduit. La vitrectomie peut être associée au pelage des membranes épirétiniennes pour prévenir les tractions rétiniennes avec toutefois tous les risques inhérents à cette chirurgie [146]. Dans notre série, aucune vitrectomie n'était pas réalisée.

De ceci découle la difficulté de la prise en charge thérapeutique de la maculopathie au cours de la maladie de Behçet qui reste non codifiée. L'évolution de l'atteinte maculaire notamment en oedème maculaire est capricieuse. Sa régression est possible mais inconstante [147-148]. Le pronostic fonctionnel est souvent compromis du fait du caractère déjà irréversible des lésions. L'angiographie rétinienne couplée à l'OCT (ocular coherence tomography) maculaire doivent être systématique devant tout stigmatisme d'uvéïte postérieure à la recherche de lésions maculaires. Elles seront répétées après/ou au cours du traitement afin d'évaluer l'efficacité thérapeutique.

L'exploration de la fonction rétinienne par l'ophtalmoscope à balayage laser est actuellement d'un grand intérêt puisqu'il permet d'évaluer l'acuité visuelle maculaire même en cas de troubles des milieux au moyen de tests psychophysiques.

2-5 Examens biologiques EMC

Aucune anomalie biologique n'est spécifique de la maladie de Behçet. Un syndrome inflammatoire biologique est fréquemment retrouvé au cours des poussées : accélération de la vitesse de sédimentation, élévation de la protéine C-réactive et des fractions C3, C4 et C9 du complément. Il existe une hyperactivité des polynucléaires neutrophiles et une élévation des lymphocytes T CD4 et CD8.

Le typage HLA-B51 est fréquemment retrouvé dans les formes oculaires : 64 % versus 14,3 % en l'absence d'atteinte oculaire [149] .

Il existe une élévation de l'apolipoprotéine B chez les patients faisant des occlusions veineuses. De même, des anticorps anticardiolipines, une augmentation de l'agrégabilité érythrocytaire et une élévation des facteur V et VIII sont retrouvés dans les formes associant des thromboses vasculaires[150 ;151 et sont en corrélation avec le risque de vascularite rétinienne occlusive [150 ;152 ;153] .

L'hyperhomocystéinémie augmenterait le risque d'occlusions vasculaires rétiniennes [154]. Celle-ci témoignerait de l'activité de la maladie et serait corrélée à l'augmentation de l'oxyde nitrique et de l'endothéline 1 retrouvée dans le sérum des patients atteints de maladie de Behçet [154]. L'augmentation de l'oxyde nitrique serait également objectivée dans l'humeur aqueuse [155]. L'hyperhomocystéinémie n'est pas retrouvée chez les patients n'ayant pas d'atteinte oculaire [154] .

L'examen du liquide céphalorachidien, en cas de participation méningée, objective une pléiocytose le plus souvent panachée ou lymphocytaire, une hyperprotéinorachie et une augmentation inconstante des gammaglobulines.

2-6 .Le traitement

Le but du traitement est de :

- contrôler l'inflammation ;
- réduire la fréquence et la sévérité des récurrences ;
- minimiser les complications et séquelles (glaucome, atrophie optique, dégénérescence maculaire postinflammatoire) ;
- en diminuant au maximum les effets secondaires des traitements utilisés.

La prise en charge de la maladie de Behçet doit être pluridisciplinaire, associant internistes et ophtalmologistes.

a/La

corticothérapie

La corticothérapie systémique est indiquée en cas de poussée inflammatoire. Elle fait appel à la méthylprednisolone (10 mg/kg/j, sans dépasser 1g/j, en perfusion sur 3 heures, pendant 3 jours), relayée par la prednisone à la dose de 1 à 1,5 mg/kg/j sans dépasser 80 mg/j. Cette dose est diminuée progressivement par paliers de 10 % toutes les 1 à 2 semaines jusqu'à obtenir une dose-seuil de 5 à 10 mg/j. Une dégression trop rapide prédispose aux rechutes. La prise 1 jour sur 2 permet de réduire les effets secondaires. Les Japonais n'utilisent pas de corticoïdes par voie générale au long cours dans le Behçet oculaire, car certaines études rétrospectives auraient montré un pronostic fonctionnel à long terme meilleur chez les patients n'ayant pas eu de corticoïdes[156].

La corticothérapie à fortes doses permet de juguler la réaction inflammatoire en 1 à 2 semaines et donc améliore l'acuité visuelle[157 ;158 ;159] , mais elle est insuffisante pour espacer les rechutes : un traitement de fond par les immunosuppresseurs est nécessaire.

Une corticothérapie locale est également nécessaire lors des poussées et repose sur la dexaméthasone en collyre, avec des instillations fréquentes quand le tyndall de l'humeur aqueuse est dense, de manière à éviter les synéchies iridocristalliniennes. Le relais est assuré par le rimexolone, qui aurait une action anti-inflammatoire quasi identique à celle de la dexaméthasone, mais sans ses complications. Dans les formes à participation postérieure prédominante, une corticothérapie locale sous forme d'injections latérobulaires peut être adjointe. Cette corticothérapie locale est associée à un cycloplégique, l'atropine.

Benitez Del Castillo Sanchez et Garcia Sanchez préconisent l'injection intravitréenne de triamcinolone à la dose de 4 mg/0,1 mL ; celle-ci permettrait de juguler rapidement la réaction inflammatoire, avec un gain visuel de 5 lignes en 1 semaine[160].

b/Les immunosuppresseurs

Les IS facilitent le sevrage cortisonique mais ne doivent pas être utilisés seuls en raison de leur lenteur d'action. Ils comportent le risque de myélosuppression avec ses conséquences infectieuses et d'oncogénécité à long terme. Ils sont donc réservés aux formes majeures de la maladie menaçant le pronostic vital et /ou fonctionnel. Ils sont contre-indiqués en cas de grossesse et/ou allaitement. La durée du traitement est de deux ans en moyenne. Les plus utilisés sont :

- ***L'azathioprine***

L'azathioprine a une efficacité démontrée et son utilisation précoce semblerait améliorer le pronostic lointain pour certains [8,9]. Elle est utilisée à la dose de 2 à 3 mg/kg par jour. Elle inhibe la synthèse d'ADN et ARN. Son action s'exerce essentiellement sur les T lymphocytes. Sa toxicité est surtout hépatique.

Dans une étude randomisée, en double insu contre placebo sur deux ans, chez 73 patients jeunes de sexe masculin, Yacizi et al. démontrent que l'azathioprine est efficace particulièrement sur l'atteinte oculaire. Il y avait aussi une diminution significative des ulcérations orogénitales et atteintes articulaires. Il est évident que le traitement de deux ans par l'azathioprine a un bénéfice réel dans le devenir à long terme de la vision. Donc les auteurs suggèrent l'azathioprine comme une mesure prophylactique chez les patients jeunes de sexe masculin avec des poussées d'aphtes orogénitaux à risque de développement d'une inflammation oculaire [161].

.La ciclosporine A

Actuellement, la ciclosporine A a une position clé dans le traitement de la MB. Dans une étude contrôlée, randomisée en double insu de 96 patients avec uvéites récidivantes, la ciclosporine à la dose de 10 mg/kg par jour était comparée à la colchicine à raison de 1mg par jour. La ciclosporine était meilleure, entraînant une régression nette à la fois de la sévérité et la fréquence des poussées oculaires, ulcérations orogénitales et lésions cutanées [162]. Utilisée per os à raison de 3 à 5 mg/kg par jour, son efficacité est démontrée par inhibition des cytokines (IL2).

Elle agit sur les T lymphocytes, son effet est suspensif. Sa toxicité rénale surtout pour des doses supérieures à 5 mg/kg par jour limite son emploi. Elle doit être évitée dans le Neuro-Behcet (moindre efficacité, effets indésirables neurologiques) [163,164].

• le cyclophosphamide :

Per os à raison de 2 mg/kg par jour, ou en bolus mensuel intraveineuse de 750 mg/m² d'action rapide et efficace [165 ;166]. Cependant, il n'a pas fait

l'objet d'études contrôlées. Il agit sur les lymphocytes B et T. Ses effets secondaires, dose-dépendants (fibrose pulmonaire, toxicité rénale et cystite hémorragique) plaident en faveur de son remplacement progressif par l'IFN et les anti-TNF. Il n'y a pas de supériorité des bolus mensuels par rapport à la forme orale.

- **le chlorambucil**, d'efficacité reconnue, agit sur les lymphocytes

B et T. Il est d'utilisation moins fréquente à cause d'une toxicité hématologique et un risque oncogénique plus important.

Il est utilisé à 0,1 à 0,2 mg/kg par jour par voie orale. Il n'y a pas de supériorité du chlorambucil par rapport au cyclophosphamide [166] ;

- **le méthotrexate** est faiblement actif dans la MB. Il est prescrit

per os à raison de 7,5 mg répartis en trois prises, administré une fois par semaine. Sa toxicité est hépatique et pulmonaire.

Il est tératogène et abortif. Il pourrait avoir un effet d'épargne cortisonique agissant sur l'inflammation oculaire et l'atteinte neurologique [167].

c/L'interféron- α 2a ou 2b (IFN- α)

L'interféron α 2a ou 2b (IFN-) α semble efficace dans la MB. Immunomodulateur, antiviral, cytostatique, il a fait l'objet de nombreux travaux et a permis de contrôler des atteintes oculaires résistantes aux IS [168 ;169].

Plusieurs questions restent sans réponse. Ces interrogations concernent la posologie, la durée du traitement, le moment du traitement, l'association éventuelle à d'autres thérapeutiques. En effet, il semble qu'en association avec la colchicine et la pénicilline, la prescription d'IFN alpha pendant six mois réduit le risque d'atteinte systémique, notamment oculaire et améliore le pronostic lointain [170].

D'après une étude turque, l'IFN α 2a semble efficace comme thérapie alternative dans le traitement de la MB, notamment concernant les lésions cutanéomuqueuses. L'étude menée par Erkan Alpsoy et al. a été réalisée en double insu contre placebo sur 50 patients atteints de MB; les patients ont bénéficié soit d'un traitement sous-cutané d'IFN- α 2a (6×10^6 UI) trois fois par semaine pendant trois mois, soit d'un placebo.

Le traitement par IFN α 2a a significativement réduit la durée ($p = 0,02$) et la douleur des ulcères buccaux ($p = 0,01$), ainsi que la fréquence des ulcères génitaux ($p = 0,03$) et des lésions papulopustuleuses ($p = 0,01$). On a noté aussi une diminution des signes articulaires et de l'érythème noueux sans signification statistique [171].

Un groupe allemand, sur une étude rétrospective de 45 patients avec oculo-Behçet ont été traités par IFN α sur une durée de 34 mois et 32 patients par cyclosporine A sur une durée de 48 mois : le groupe IFN a donné moins de rechutes oculaires et leur vision étaient meilleure par rapport au groupe cyclosporine. Quatre patients ont arrêté leur traitement dans le groupe cyclosporine/12 patients dans le groupe IFN.

Wechsler et al. avaient aussi rapporté des résultats positifs dans une série de huit patients ayant résisté à divers traitements IS, ayant reçu trois MUI d'IFN α 2a trois fois par semaine. Après plusieurs années de recul, six patients restaient contrôlés, deux ont pu être sevrés en IFN avec un recul respectif de 14 et 29 mois [172].

Récemment, dans une étude rétrospective évaluant l'IFN α 2b, une équipe turque a rapporté une série de 51 patients avec uvéite postérieure réfractaire aux traitements usuels, ou ayant des effets indésirables liés à ceux-ci. Les doses administrées étaient de cinq MUI par jour pour 41 patients ou tous les deux jours pour les 11 autres, en association avec les corticoïdes, à l'exclusion de tout autre IS. À près une durée moyenne de 1,6 an, on note une amélioration significative de l'acuité visuelle

permettant une diminution de la corticothérapie. Dix-huit patients (35 %) ont interrompu le traitement : 11 du fait d'effets indésirables, six du fait d'une amélioration ou stabilisation durable de l'atteinte oculaire et un par absence d'efficacité [173].

D'après une méta-analyse récente, une réponse complète ou partielle a été obtenue dans plus de 90% des cas dans le traitement des manifestations cutanéomuqueuses ou oculaires [169]. Cette action bénéfique a été confirmée par une étude randomisée démontrant qu'en association avec la colchicine et la pénicilline, la prescription d'IFN dès le diagnostic posé et pendant six mois réduit le risque d'atteinte systémique, notamment oculaire et améliore le pronostic lointain [170].

Lors de la 13^{ème} Conférence internationale de la MB, une étude prospective égyptienne utilise deux fois par jour des tablettes sublinguales d'IFN α comme traitement préventif des lésions buccales chez 21 patients porteurs de MB, 16 d'entre eux avaient des aphtes majeurs ulcéreux.

Après une période de suivi de 13,5 mois, la fréquence des ulcères a significativement diminué d'un épisode tous les 28 jours avant l'IFN à une fois tous les 61 jours après addition d'IFN. De plus, la durée des aphtes a régressé de 9,5 jours à 4,6 jours.

Dans une revue systématique de la littérature incluant 338 patients traités par IFN α 2a ou 2b, Kotter et al. ont rapporté que 86 et 96% parmi ceux qui avaient respectivement une atteinte cutanéomuqueuse ou articulaire, ont évolué vers une rémission complète ou partielle mais les aphtes oraux ne répondaient que dans 36% des cas [174]. Zouboulis et al. ont signalé une amélioration des manifestations cutanéomuqueuses à partir du deuxième mois de traitement avec une rechute dans 38% des cas, immédiatement ou dans les sept mois suivant l'arrêt du traitement ; l'IFN alpha 2a semble plus efficace que l'IFN α 2b sur l'atteinte cutanée (47 contre

7% de réponse complète) [169]. Il n'y a que peu de données sur les atteintes neurologiques, vasculaires et intestinales.

La durée optimale du traitement n'était pas claire. La tendance est à privilégier un traitement de longue durée, et à espacer les injections à partir du sixième mois pour envisager un sevrage au bout de 12 à 24 mois de traitement [172]. La rechute conduit à la reprise du traitement de façon plus prolongée. Les doses élevées sont plus efficaces, les rémissions les plus longues sont observées avec les doses les plus élevées mais pas avec un traitement plus long.

Les effets indésirables sont fréquents, dose-dépendants et non sévères. L'IFN α constitue donc une arme nouvelle dans le traitement de la MB. Cependant, ses effets indésirables et ses contraintes d'administration doivent être mis en balance avec son efficacité, le faisant réserver aux formes oculaires et articulaires résistantes.

Il faut attendre de mieux préciser les doses, le type d'IFN et la durée du traitement. Son utilisation dans les formes neurologiques et vasculaires, en première intention, n'a pas été formellement démontrée.

d / Les inhibiteurs du TNF- α (anti-TNF- α)

La MB est une maladie inflammatoire où le TNF α est une cytokine fortement impliquée, sécrétée de manière importante au cours des poussées. Un premier épisode d'uvéite postérieure impose un traitement par anti-TNF, qui n'est en revanche pas recommandé en cas d'atteinte du segment antérieur. En cas d'atteinte du SNC, les anti-TNF peuvent être essayés en cas d'échec au cyclophosphamide et à l'azathioprine. En cas d'atteinte digestive non stabilisée par les corticoïdes, c'est l'infliximab qui est recommandé. Les manifestations cutanéomuqueuses peuvent faire l'objet d'un traitement par l'infliximab ou étanercept, en fonction de leur résistance à la thalidomide ou à la colchicine. Les arthrites invalidantes peuvent aussi bénéficier de l'infliximab et de l'étanercept.

Un groupe japonais a présenté lors de la 13e Conférence internationale de la MB, le devenir d'une forme chronique de Neuro-Behç , et sous infliximab. Ils ont démontré que 14 semaines d'un traitement par infliximab pouvait stopper la progression de la maladie chez des patients résistants au méthotrexate, par réduction du niveau de l'IL6 dans le LCR. Aussi, ils suivirent cinq patients traités par infliximab pendant deux ans, tous les patients étaient fumeurs, trois ont arrêté de fumer, et deux non. Chez les fumeurs, les niveaux de traitements sont plus élevés impliquant donc une cause de résistance au traitement.

Des chercheurs turcs ont aussi montré le bénéfice de l'infliximab dans l'atteinte oculaire, après six mois de traitement. Une étude grecque : une simple instillation d'infliximab réduit l'inflammation oculaire, plus rapidement que des injections intravitréennes de triamcinolone ou de fortes doses de méthylprednisolone intraveineuse.

Plus intéressant, des chercheurs iraniens ont montré que les patients porteurs de MB surtout les hommes, avec atteinte oculaire, avaient des taux plus élevés de TNF dans le sérum en comparaison aux patients sans atteinte oculaire suggérant le rôle du TNF α dans l'expression de la maladie. Une étude pilote iranienne, utilisant le rituximab pour dix cas d'oculo-Behçets résistant aux produits immunosuppresseurs et corticoïdes a montré une amélioration nette après six mois de l'atteinte oculaire avec régression

de l'oedème. L'acuité visuelle et la vascularite rétinienne se sont améliorées sans signification statistique. Vu le coût élevé des produits telle le rituximab et infliximab et le besoin d'un traitement agressif pour prévenir la cécité, les chercheurs iraniens utilisent volontiers l'association de ces produits aux agents cytotoxiques.

L'association au cyclophosphamide, à l'azathioprine et au prednisolone est efficace dans l'amélioration de l'acuité visuelle, l'uvéite postérieure et de la vascularite rétinienne et cela à long terme (plus de cinq ans).

Parmi les anti-TNF, l'utilisation de l'éta nercept n'a pas été importante dans le traitement de la MB par comparaison à l'infliximab. L'unique essai contrôlé, randomisé et en double insu de l'éta nercept dans la MB a été récemment rapporté [175]. Cette étude a été menée durant quatre semaines, sur 40 patients avec atteintes cutanéomuqueuses. Le nombre moyen hebdomadaire d'aphtes buccaux, de lésions nodulaires et de pseudofolliculites était significativement plus faible chez ceux qui recevaient l'éta nercept 25 mg deux fois par semaine par rapport au placebo. Dans la seule étude ouverte qui a évalué l'éta nercept en cas d'atteinte oculaire sévère, en association pendant six mois au traitement conventionnel antérieur (corticoïde, azathioprine, ciclosporine), on a noté une stabilisation de l'acuité visuelle [176], mais cet effet n'est pas maintenu dans les six mois qui ont suivi l'arrêt du traitement. L'infliximab a été utilisé dans la majorité des cas de MB pour le traitement des manifestations oculaires. L'expérience du traitement des manifestations oculaires par l'infliximab s'agrandit de plus en plus depuis les cinq premiers cas de panuvéites rapportés par Sfikakis.

Dans la plus large série publiée à ce jour, 24 des 25 patients avec une atteinte oculaire (dont 15 réfractaires) ont eu une rémission rapide dès la première perfusion d'infliximab avec une amélioration de l'acuité visuelle de 3/10 sur l'échelle de Snellen [177].

Plus récemment, Lanthier et al. ont évalué l'efficacité de l'adjonction de l'infliximab au traitement des uvéites de la MB avec un suivi à long terme. Il s'agissait d'une étude rétrospective de quatre patients ayant une uveïte sévère réfractaire aux traitements par corticoïdes et IS. La durée moyenne de suivi était de 11 mois (deux à

29 mois). Huit perfusions en moyenne (trois à 16) de 5 mg/Kg d'infliximab ont été administrées.

L'efficacité du traitement (deux fois sur quatre) a été rapide mais transitoire. Une diminution des doses de corticoïdes est obtenue au prix de perfusions répétées d'infliximab [178]. Quelques cas d'atteintes gastro-intestinales [179], cutanéomuqueuses [180], articulaires [181] ou neurologiques centrales [182,183] ont pu bénéficier de ce traitement.

Ce médicament semble efficace dans l'induction de rémission à court terme de toutes les manifestations de la MB, en particulier les panuvéites sévères et résistantes au traitement conventionnel. Cependant, l'évaluation de l'effet de l'infliximab est souvent biaisée par l'administration d'autres traitements et la courte durée de suivi. Son utilisation peut aussi être limitée par la survenue de nombreux effets indésirables : irritation aux points d'injections, céphalées, vertiges, nausées, douleurs thoraciques, dyspnée, prurit. Des infections sévères peuvent survenir dominées par la réactivation de tuberculose latente.

L'apparition d'anticorps antinucléaires, voire de véritables syndromes *lupus-like*, l'aggravation d'une insuffisance cardiaque, embolie pulmonaire, lymphomes. . .

Il est difficile de considérer ainsi l'infliximab comme traitement de fond de première intention dans la MB. Du fait de sa rapidité d'action, il serait possible de l'administrer au début de l'évolution de l'atteinte dans un but d'épargne de corticoïdes et de faciliter l'action d'autres IS conventionnels [184]. Cependant, la posologie, le rythme et la durée optimaux des perfusions méritent d'être standardisés.

e/ Autres thérapeutiques utilisées d'efficacité variable

. Pentoxifylline

Surtout dans les formes cutanéomuqueuses et oculaire par diminution du chémotactisme et inhibition du TNF alpha, à la dose de 600 mg par jour.

. Le tacrolimus FK 506

Rôle émergent en transplantation rénale et maladie autoimmune.

per os, à raison de 0,05 à 0,20 mg/kg par jour. Son efficacité sur l'inflammation oculaire au cours de la MB semble supérieure à celle de la ciclosporine A, dont il partage le mode d'action et les effets indésirables. Par voie locale, appliqué deux fois par jour, il serait efficace dans la réduction de la fréquence et la douleur des ulcères buccaux en cas de résistance aux traitements usuels [166].

. Le mycophénolate mofétil

Il est administré per os à raison de 2 g/j. Il agit sur les lymphocytes T et B; il empêche la synthèse de novo de la guanosine nucléotide par inhibition réversible de l'inosine monophosphate dehydrogénase. Les effets secondaires sont digestifs. Il est contre-indiqué en cas d'allaitement, la contraception est nécessaire.

Mycophénolate mofétil peut avoir des effets d'épargne cortisonique dans le traitement des uvéites sans qu'aucun essai contrôlé ne soit présenté à ce jour dans la MB.

. Les plasmaphéreses ou immunoglobulines intraveineuse

Ils sont rarement proposées, aux effets transitoires, devant être réservées aux atteintes oculaires ou neurologiques sévères en attendant l'action des traitements anti-inflammatoires et/ou IS [166 ;168 ;169].

f/Traitement des complications ophtalmologiques

La chirurgie de la cataracte compliquée ne peut être proposée qu'après une rémission d'au moins 3 mois [185 ; 186]. L'existence de rechutes pendant l'année qui précède la chirurgie augmente le risque de rechute postopératoire [187]. Il faut préférer la phacoémulsification avec implantation [186 ;187]. Cette chirurgie doit être minutieuse, avec un excellent nettoyage du sac capsulaire et mise en place d'un implant cristallinien tout polyméthyl-méthacrylate ou à surface héparinée dans le sac capsulaire. Les implants cristalliniens en acrylique sont mal tolérés, responsables d'une exacerbation des phénomènes inflammatoires uvéaux et vitréens [188]. Une corticothérapie systémique périopératoire à la dose de 0,5 mg/kg/j, démarrée une semaine avant la chirurgie, permet de réduire le risque de rechute postopératoire. Les immunosuppresseurs sont maintenus. L'association d'une corticothérapie topique (dexaméthasone) en postopératoire est indispensable.

Les résultats fonctionnels de la chirurgie de la cataracte compliquée sont conditionnés par la sévérité de l'atteinte du pôle postérieur, et notamment par l'atrophie optique et la dégénérescence maculaire postinflammatoire. Ainsi, l'acuité visuelle postopératoire serait significativement plus basse par rapport à celle des yeux opérés de cataracte dans les suites d'uvéites idiopathiques [189]. Un bilan électrophysiologique préopératoire comprenant un électrorétinogramme et des potentiels évoqués visuels est un bon indicateur pronostique [190].

Les territoires d'ischémie rétinienne secondaires aux occlusions veineuses sont photocoagulés au laser argon ou krypton, en période de rémission. Ce traitement est généralement bien toléré [191] ; parfois une corticothérapie prophylactique peut être nécessaire pour éviter une exacerbation des phénomènes inflammatoires. Un

oedème maculaire peut survenir ou s'aggraver dans les suites d'une photocoagulation rétinienne [192].

La chirurgie vitréorétinienne est indiquée dans les formes compliquées d'organisation vitréenne. Elle permet d'améliorer la fonction visuelle, ainsi que de diminuer de façon significative le nombre et la durée des rechutes en postopératoire [193].

g/Règles de traitement

Au terme de toutes ces données et pour aboutir à un traitement rationnel il faut tenir compte des points cardinaux suivants :

➤ ***Il faut débiter le traitement précocement***

Un traitement bien adapté permet de réduire le taux de cécité de 75 % à 20 % [194]. Le pronostic oculaire de la MB est très mauvais en cas de retard de prise en charge. L'évolution des lésions a abouti à une cécité bilatérale dans 12 % des cas dans notre étude, 15,85 % dans la série de Filali Ansari [195], et dans 12,34 % dans la série de Benamour [196].

Il n'y a pas de guérison dans la maladie de Behçet. Il faut traiter les poussées inflammatoires (soulager les symptômes et prévenir ou limiter les dommages tissulaires), évaluer le pronostic (établir un traitement à long terme, approprié avec des réévaluations périodiques) et prévenir les récurrences (améliorer la qualité de vie et diminuer la morbidité et la mortalité).

➤ ***Identifier la sévérité de la maladie***

Il est important d'évaluer les facteurs pronostiques et d'identifier les patients à haut risque, de façon précoce, pour que chaque produit soit attribuée à temps pour la lésion sévère en utilisant des agents puissants telle la ciclosporine ou l'IFN alpha . Jusqu'à présent, il n'y a aucune variable de laboratoire qui permet de détecter les sujets à risque.

➤ ***Les données des essais cliniques randomisés et contrôlés sont limitées***

Les caractéristiques complexes de la MB, les différences dans la définition de la maladie sévère, le manque d'essais cliniques appropriés et la durée des essais trop courts sont autant des conditions qui gênent l'interprétation des résultats. Cependant, quelques essais randomisés et contrôlés ont été publiés

➤ ***L'utilisation des corticoïdes est habituelle***

Bien que les données des essais cliniques soient manquantes, les corticoïdes sont fréquemment utilisés pour le traitement des uvéites (locaux, généraux ou injections périorbitaires) Récemment, le triamcinolone intravitréen donne une réponse favorable chez des patients porteurs d'une MB avec oedème maculaire cystoïde.

Les corticoïdes par voie générale sont aussi réservés aux formes oculaires avec atteinte uvéale postérieure ou vascularite rétinienne.

➤ ***L'utilisation des immunosuppresseurs***

Beaucoup de patients porteurs de MB nécessitent des produits immunosuppresseurs ou immunomodulateurs à cause des effets indésirables des corticoïdes à long terme, et aussi en fonction de la sévérité de la maladie. Du fait de leur long délai d'action par rapport aux corticoïdes, ils sont limités aux poussées inflammatoires aiguës. Quoiqu'il en soit, l'administration concomitante de produits anti-inflammatoires et IS a amélioré nettement le devenir des patients avec atteinte oculaire .

➤ ***Infliximab ou interféron pour les atteintes oculaires résistantes***

Quelques patients restent sans réponse aux IS conventionnels.

Dans une série de 880 patients de MB avec uvéites, le risque de perdre la vision après sept ans de suivi était de 21%chez ceux traités par les IS conventionnels. Une combinaison de produits IS de mécanisme d'action différent peut être justifiée dans le cas d'atteinte oculaire résistante au traitement mais aucun essai clinique n'a prouvé cela. Des résultats prometteurs ont été notés avec infliximab et IFN alpha 2a. Infliximab a un délai d'action rapide, supprimant les poussées aiguës récidivantes et un effet d'épargne cortisonique , cela a été rapporté par plusieurs études. De même,

l'IFN a conduit à une réponse rapide (deux à quatre semaines) administré chez des patients avec menace de panuvéite : 92% de rémission de l'inflammation oculaire.

➤ ***Veiller aux effets indésirables spécifiques à la MB***

Généralement, les effets indésirables spécifiques à la MB n'ont pas été rapportés par des essais cliniques mais la neurotoxicité a été associée à l'utilisation de la ciclosporine. L'incidence des érythèmes *nouveaux-like* et des thromboses veineuses (TV) superficielles sont en augmentation en cas d'utilisation de la thalidomide. L'utilisation d'infliximab n'a pas été associée à des évènements indésirables spécifiques de la MB mais les patients doivent être contrôlés soigneusement sur la possibilité d'une tendance thrombotique ou neurologique résultant de l'inhibition du TNF

Conclusion :

La maladie de Behçet est une maladie inflammatoire multisystémique chronique de cause inconnue. Elle est caractérisée par une aphtose buccogénitale récidivante, des lésions cutanées, une atteinte oculaire, articulaire, vasculaire et neurologique. Sa pathogénie demeure inconnue, bien que des facteurs viraux, génétiques (human leukocyte antigen B51), environnementaux et immunologiques soient évoqués. L'atteinte oculaire est un des critères diagnostiques majeurs de la maladie de Behçet et doit donc être systématiquement recherchée. L'uvéopapillite en est la manifestation oculaire la plus fréquente et menace le pronostic visuel. Les divers aspects ophtalmologiques, tels l'iridocyclite à hypopion, les vascularites occlusives, la pars planite, l'oedème maculaire et l'oedème papillaire, doivent être connus de tout ophtalmologiste, d'autant plus qu'ils peuvent être révélateurs de la maladie de Behçet. Conformément aux critères établis par l'International Study Group for Behçet Disease (ISG), le diagnostic de la maladie de Behçet est clinique, basé sur la présence d'aphtoses buccales récidivantes associées à au moins deux des atteintes suivantes : aphtose génitale, atteinte oculaire, atteinte cutanée et test pathergique cutané. Aucun examen biologique n'est pathognomonique. Le traitement des poussées inflammatoires comprend un traitement corticoïde local et général associé à un traitement de fond de la maladie basé sur les immunosuppresseurs.

Résumé :

Les manifestations oculaires de la maladie de Behçet à propos de 22 cas.

Introduction : La maladie de Behçet est une vascularite systémique et récidivante intéressant surtout les petites veines. L'atteinte oculaire constitue l'un des critères majeurs du diagnostic de cette affection.

Matériels et méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective menée au service d'ophtalmologie CHU Hassan II de Fès, de Janvier 2006 à Octobre 2009. Nous avons relevé les caractéristiques cliniques, thérapeutiques et pronostiques de l'atteinte oculaire chez les patients atteints de la maladie de Behçet.

Résultats : Nous avons colligé 21 patients : 13 hommes et 8 femmes. La moyenne d'âge est de 27ans. 13 cas ont une atteinte bilatérale. Les manifestations oculaires sont dominées par l'atteinte uvéal chez 19 patients (16cas d'uvéite totale) et les périphlébites rétiniennes dans 16 cas. L'atteinte papillaire est observée chez 12 malades et l'œdème maculaire chez 7.

Tous les patients ont été mis sous bolus de corticoïdes, dont 16 ont nécessité un traitement immunosuppresseur.

L'évolution a été marquée par l'amélioration de l'acuité visuelle dans 17 yeux et 3 patients ont gardé une cécité légale. La rechute des phénomènes inflammatoires est survenue chez 3 patients.

Discussion : L'atteinte oculaire dans la maladie de Behçet occupe le deuxième rang après l'atteinte cutanéomuqueuse. L'homme jeune est le plus fréquemment touché

comme dans notre série. Les uvéites et les vascularites sont les manifestations les plus fréquentes dans notre série avec un risque évolutif vers la cécité.

Conclusion : La maladie de Behçet peut toucher les différentes structures oculaires, avec un risque d'évolution vers la cécité d'où la nécessité d'une prise en charge précoce, agressive et multidisciplinaire.

Bibliographies

1. International Study Group for Behçet's disease : Criteria for diagnosis of Behçet's disease. *Lacet* 1990;335:1078–80.
2. S. B'chir Hamzaoui, A. Harmel, K. Bouslama, M. Abdallah, M. Ennafaa, S. M'rad, M. Ben Dridi and le groupe tunisien d'étude sur la maladie de Behçet ;Reçu le 2 mai 2006; accepté le 21 juillet 2006. Available online 18 August 2006.
3. C. Zouboulis, Epidemiology of Adamantiades–Behçet's disease, *Ann. Med. Interne (Paris)* 150 (1999), pp. 498.
4. I. Krause, Y. Uziel, D. Guedj, M. Mukamel, Y. Molad and M. Amit *et al.*, Mode of presentation and multisystem involvement in Behçet's disease: the influence of sex and age of disease onset, *J. Rheumatol.* 25 (1998), pp. 1566–1569.
5. HAMZA M.:juvenile BEHCET's disease in Tunisia.6ieme conference internationale sur MB,paris1993
6. HAMZA M.:physiopathologie de la MB .sem hospital paris, 1987, 63, n15, 1195–1200
7. HAMZA M. ;AYED K. ;ZRIBI A. :MB:maladies systemique KAHNPELETIER. medecine sciences.flammarion ed.1990;9
8. S. Benamour, B. Zeroual, R. Bennis, A. Amraoui and S. Bettal, Maladie de Behçet : 316 cas, *Press Med.* 19 (1990), pp. 1485–1489.
9. N. Filali Ansary, Z. Tazi Mezalek, A. Mohattane, M. Adnaoui, M. Aouini and A. Maaouni *et al.*, La maladie de Behçet : 162 observations, *Ann. Med. Interne (Paris)* 150 (1999), pp. 178–188.
10. M. Hamza and S. Meddeb, Behçet's disease in Tunisia, *Rev. Rhum. Engl. Ed*

63 (1996), p. 538.

11. C. Zouboulis, Epidemiology of Adamantiades–Behçet’s disease, *Ann. Med. Interne (Paris)* 150 (1999), pp. 488.

12. DABRAY J. :la mb et son epidemiologie,sem,hop,paris ;1986;62,n19,1311–1313

13. FAHSI O. :les complications arterielles de la maladie de behçet (a propos de 13 cas.thèse médecine n 229 , année 1994 , Rabat.223

14. Zouboulis CHC. Epidemiology of Adamantiades–Behçet’s disease. *Ann Med Interne* 1999;150 :490.

15. Hamza M. la maladie de Behçet. In maladie et syndromes systémiques. Kahn MF, Pelletier AP, Meyer O 2001 ;Chap 30 :883–924

16. Bennouna–Biaz F, Alj Ourhouic M, Senouci K, Hassen B, Heid E, Lazrek B. Maladie de Behçet, profil épidémiologique. *Maghreb Médical* 1995;290 :30–2.

17. Benamour S, Chaotic L, Zero LB. Study of 673 cases of Becket’s discard. In : Olivier I, Slavering C, Cantini F eds. 8th International Congress ou Behçet’s discase. *Program and Abstracts Milano* : Prex, 1998:232.

18. H. Makni, R. Kolsi and S. Kolsi, Clinical and immunological study of 26 cases of familial Behçet’s disease. In: M. Hamza, Editor, *Behçet’s disease*, Pub Adhoua, Tunis (1997), pp.154.

19. Zouboulis. 9ème conférence Internationale sur la maladie de Behçet. Seoul, Mai 2000.

20. Z. Amoura , M. Guillaume, S. Caillat–Zucman, B. Wechsler and J.–C. Piette: Physiopathologie de la maladie de behçet. Paris, France .Reçu le 9 janvier 2006; accepté le 22 fevrier 2006. Available online 6 June 2006.

21. S. Ohno, M. Ohguchi, S. Hirose, H. Matsuda, A. Wakisaka and M. Aizawa, Close association of HLA–Bw51 with Behcet's disease, *Arch. Ophthalmol.* 100 (1982), pp. 1455–1458.

22. D.H. Verity, J.E. Marr, S. Ohno, G.R. Wallace and M.R. Stanford, Behcet's disease, the Silk Road and HLA-B*51: historical and geographical perspectives, *Tissue Antigens* 54 (1999), pp. 213–220.
23. T. Sakane, M. Takeno, N. Suzuki and G. Inaba, Behçet's disease, *N. Engl. J. Med.* 341 (1999), pp. 1284–1291.
24. T. Ahmad, G.R. Wallace, T. James, M. Neville, M. Bunce and K. Mulcahy-Hawes *et al.*, Mapping the HLA association in Behçet's disease: a role for tumor necrosis factor polymorphisms, *Arthritis Rheum.* 48 (2003), pp. 807–813.224
25. F. Choukri, A. Chakib, H. Himmich, L. Marih and S. Caillat-Zucman, HLA-B phenotype modifies the course of Behcet's disease in Moroccan patients, *Tissue Antigens* 61 (2003), pp. 92–96.
26. A. Gul, F.A. Uyar, M. Inanc, L. Ocal, J.H. Barrett and O. Aral *et al.*, A weak association of HLA-B*2702 with Behcet's disease, *Genes Immun.* 3 (2002), pp. 368–372.
27. S. Bahram, M. Bresnahan, D.E. Geraghty and T. Spies, A second lineage of mammalian major histocompatibility complex class I genes, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 91 (1994), pp. 6259–6263.
28. E.H. Hughes, R.W. Collins, E. Kondeatis, G.R. Wallace, E.M. Graham and R.W. Vaughan *et al.*, Associations of major histocompatibility complex class I chain-related molecule polymorphisms with Behcet's disease in Caucasian patients, *Tissue Antigens* 66 (2005), pp. 195–199.
29. H. Yasuoka, Y. Okazaki, Y. Kawakami, M. Hirakata, H. Inoko and Y. Ikeda *et al.*, Autoreactive CD8⁺ cytotoxic T lymphocytes to major histocompatibility complex class I chain-related gene A in patients with Behcet's disease, *Arthritis Rheum.* 50 (2004), pp. 3658–3662

30. B. Turan, H. Gallati, H. Erdi, A. Gurler, B.A. Michel and P.M. Villiger, Systemic levels of the T cell regulatory cytokines IL-10 and IL-12 in Behçet's disease: soluble TNF-75 as a biological marker of disease activity, *J. Rheumatol.* 24 (1997), pp. 128-132.
31. Gul A. Behcet's disease as an autoinflammatory disorder. *Curr DrugTargets Inflamm Allergy* 2005;4:813
32. Imirzalioglu N, Dursun A, Tastan B, Soysal Y, Yakicier MC. MEFV 1. gene is a probable susceptibility gene for Behcet's disease. *Scand J 2. Rheumatol* 2005;34:568.
33. Atagunduz P, Ergun T, Direskeneli H. MEFV mutations are increased in Behcet's disease (BD) and are associated with vascular involvement. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21:S35-7.
34. Amoura Z, Dode C, Hue S, Caillat-Zucman S, Bahram S, Delpech M, et al. Association of the R92Q TNFRSF1A mutation and extracranial deep vein thrombosis in patients with Behcet's disease. *Arthritis Rheum* 2005;52:608- 11.225
35. Hamzaoui K, Hamza M, Ayed K. Production of TNF-alpha and IL-1 in active Behcet's disease. *J Rheumatol* 1990;17:1428-9.
36. Verity DH, Vaughan RW, Kondeatis E, Madanat W, Zureikat H, Fayyad F, et al. Intercellular adhesion molecule-1 gene polymorphisms in Behcet's disease. *Eur J Immunogenet* 2000;27:73-6.
37. Boiardi L, Salvarani C, Casali B, Olivieri I, Ciancio G, Cantini F, et al. Intercellular adhesion molecule-1 gene polymorphisms in Behcet's Disease. *J Rheumatol* 2001;28:1283-7.
38. Kim EH, Mok JW, Bang DS, Lee ES, Lee SN, Park KS. Intercellular adhesion molecule-1 polymorphisms in Korean patients with Behcet s disease. *J Korean Med Sci* 2003;18:415-8.

39. Uchio E, Matsumoto T, Tanaka SI, Ohno S. Soluble intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1), CD4, CD8 and interleukin-2 receptor in patients with Behcet's disease and Vogt-Koyanagi-Harada's disease. *Clin Exp Rheumatol* 1999;17:179-84.
40. Lee S, Bang D, Cho YH, Lee ES, Sohn S. Polymerase chain reaction reveals herpes simplex virus DNA in saliva of patients with Behcet's disease. *Arch Dermatol Res* 1996;288:179-83.
41. Tojo M, Zheng X, Yanagihori H, Oyama N, Takahashi K, Nakamura K, et al. Detection of herpes virus genomes in skin lesions from patients with Behcet's disease and other related inflammatory diseases. *Acta Derm Venereol* 2003;83:124-7.
42. Sun A, Chang JG, Kao CL, Liu BY, Wang JT, Chu CT, et al. Human cytomegalovirus as a potential etiologic agent in recurrent aphthous ulcers and Behcet's disease. *J Oral Pathol Med* 1996;25:212-8.
43. Sun A, Chang JG, Chu CT, Liu BY, Yuan JH, Chiang CP. Preliminary evidence for an association of Epstein-Barr virus with pre-ulcerative oral lesions in patients with recurrent aphthous ulcers or Behcet's disease. *J Oral Pathol Med* 1998;27:168-75.
44. Akdeniz S, Harman M, Atmaca S, Akpolat N. The seroprevalence of varicella zoster antibodies in Behcet's and other skin diseases. *Eur J Epidemiol* 2003;18:91-3.
45. Mizushima Y, Matsuda T, Hoshi K, Ohno S. Induction of Behcet's disease symptoms after dental treatment and streptococcal antigen skin test. *J Rheumatol* 1988;15:1029-30.
46. Calguneri M, Kiraz S, Ertenli I, Benekli M, Karaarslan Y, Celik I. The effect of prophylactic penicillin treatment on the course of arthritis episodes in

- patients with Behçet's disease: a randomized clinical trial. *Arthritis Rheum* 1996;39:2062-5.226
47. WECHSLER B. que va-t-il se passer demain dans le domaine de la maladie de Behçet .*Ann.Medecine interne* ,1996,147,n°2,pp.99-101
48. Ergun T, Ince U, Eksioglu-Demiralp E, Direskeneli H, Gurbuz O, Gurses L, et al. HSP 60 expression in mucocutaneous lesions of Behcet's disease. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:904-9.
49. Direskeneli H, Eksioglu-Demiralp E, Yavuz S, Ergun T, Shinnick T, Lehner T, et al. T cell responses to 60/65 kDa heat shock protein derived peptides in Turkish patients with Behçet's disease. *J Rheumatol* 2000;27:708-13.
50. Saruhan-Direskeneli G, Celet B, Eksioglu-Demiralp E, Direskeneli H. Human HSP 60 peptide responsive T cell lines are similarly present in both Behcet's disease patients and healthy controls. *Immunol Lett* 2001; 79:203-8.
51. Lehner T, Lavery E, Smith R, van der Zee R, Mizushima Y, Shinnick T. Association between the 65-kilodalton-heat shock protein, *Streptococcus sanguis*, and the corresponding antibodies in Behcet's syndrome. *Infect Immun* 1991;59:1434-41.
52. Uchio E, Stanford M, Hasan A, Satoh S, Ohno S, Shinnick T, et al. HSPderived peptides inducing uveitis and IgG and IgA antibodies. *Exp Eye Res* 1998;67:719-27.
53. Hu W, Hasan A, Wilson A, Stanford MR, Li-Yang Y, Todryk S, et al. Experimental mucosal induction of uveitis with the 60-kDa heat shock proteinderived peptide 336-351. *Eur J Immunol* 1998;28:2444-55.
54. Stanford M, Whittall T, Bergmeier LA, Lindblad M, Lundin S, Shinnick T, et al. Oral tolerization with peptide 336-351 linked to cholera toxin B subunit in preventing relapses of uveitis in Behcet's disease. *Clin Exp Immunol* 2004;137:201-8.

55. Tanaka T, Yamakawa N, Yamaguchi H, Okada AA, Konoeda Y, Ogawa T, et al. Common antigenicity between *Yersinia enterocolitica* derived heat shock protein and the retina, and its role in uveitis. *Ophthalmic Res* 1996;28:284–8.
56. Direskeneli H, Saruhan–Direskeneli G. The role of heat shock proteins in Behcet’s disease. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21:S44–8.
57. Imamura Y, Kurokawa MS, Yoshikawa H, Nara K, Takada E, Masuda C, et al. Involvement of Th1 cells and heat–shock protein 60 in the pathogenesis of intestinal Behcet’s disease. *Clin Exp Immunol* 2005; 139:371–8.
58. Groh V, Bahram S, Bauer S, Herman A, Beauchamp M, Spies T. Cell stress–regulated human major histocompatibility complex class I gene expressed in gastrointestinal epithelium. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:12445–50.
59. Celet B, Akman–Demir G, Serdaroglu P, Yentur SP, Tasci B, van Noort JM, et al. Anti– $\alpha\beta$ –crystallin immunoreactivity in inflammatory nervous system diseases. *J Neurol* 2000; 247:935–9. 227
60. Parks DJ, Cheung MK, Chan CC, Roberge FG. The role of nitric oxide in uveitis. *Arch Ophthalmol* 1994;112:544–6.
61. Evereklioglu C, Turkoz Y, Er H, Inaloz HS, Ozbek E, Cekmen M. Increased nitric oxide production in patients with Behçet’s disease: is it a new activity marker. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:50–4.
62. Evereklioglu C, Cekmen M, Ozkiris A, Karabas L, Calis M. The pathophysiological significance of red blood cell nitric oxide concentrations in inflammatory Behçet’s disease. *Mediators Inflamm* 2003;12:255–6.
63. Duygulu F, Evereklioglu C, Calis M, Borlu M, Cekmen M, Ascioğlu O.:Synovial nitric oxide concentrations are increased and correlated with serum levels in patients with active Behcet’s disease: a pilot study.*Clin Rheumatol* 2005;24:324–30.
64. Yilmaz G, Sizmaz S, Yilmaz ED, Duman S, Aydin P. Aqueous humor nitric

- oxide levels in patients with Behçet disease. *Retina* 2002;22:330-5. 65. Sahin S, Lawrence R, Direskeneli H, Hamuryudan V, Yazici H, Akoglu T. Monocyte activity in Behçet's disease. *Br J Rheumatol* 1996;35:424-9.
66. Sahin S, Akoglu T, Direskeneli H, Sen LS, Lawrence R. Neutrophil adhesion to endothelial cells and factors affecting adhesion in patients with Behçet's disease. *Ann Rheum Dis* 1996;55:128-33.
67. Eksioglu-Demiralp E, Direskeneli H, Kibaroglu A, Yavuz S, Ergun T, Akoglu T. Neutrophil activation in Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol* 2001;19:S19-24.
68. Keller M, Spanou Z, Schaerli P, Britschgi M, Yawalkar N, Seitz M, et al. T cell-regulated neutrophilic inflammation in autoinflammatory diseases. *J Immunol* 2005;175:7678-86.
69. Takeno M, Kariyone A, Yamashita N, Takiguchi M, Mizushima Y, Kaneoka H, et al. Excessive function of peripheral blood neutrophils from patients with Behçet's disease and from HLA-B51 transgenic mice. *Arthritis Rheum* 1995;38:426-33.
70. Atalay G, Eksioglu-Demiralp E, Akoglu T, Direskeneli H. The effects of nitric oxide donors and inhibitors on neutrophil functions in Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol* 2002;20:S17-20.
71. HAMZA M. :physiopathologie de la maladie de behçet ;sem hop Paris,1987,63,n°15,1195-1200
72. Wechsler B, DuHuong LT, Kieffer E. Manifestations cardiovasculaires de la maladie de Behçet. *Ann Méd Interne* 1999 ; 150 : 542-54. 228
73. Wechsler B, Du Boutin LTH. Maladie de Behçet. *Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris) Appareil locomoteur* 1998 ; 14-206-B-10 : 5 p.
74. Lehner T. Immunopathogenesis of Behçet disease. *Ann Méd Interne* 1999 ; 150 : 483-7.

75. Du Lethi H, Wechsler B, Bletry O, Vitoux JM, Kieffer E, Godeau P. Arterial lesions in Behçet's disease. A study in 25 patients. *J Rheumatol* 1995 ; 22 : 2103–13.
76. Bletry O, Mohattane A, Wechsler B, Beaufils P, Valere P. Atteinte cardiaque de la maladie de Behçet. *Presse Méd* 1988 ; 17 : 2388–91.
77. Duchène F, Berthier S, Wazieres B, Zyrka F, Leroy J. Maladie de Behçet avec manifestations cardiaques et pulmonaires. *Presse Méd* 1998 ; 27 : 1674–6.
78. HAMZAOUI K. ,AYED K., SLIM A. :natural killer activity,interferon gamma and antibodies to herpes virus in patients with behçet disease .*clin. Exp .immunol* .1990,79:28
79. HAMZAOUI K.,KAHAN A., AYED K.:cytotoxic cells against herpes simplex virus in behcet'disease .*clin.Exp.Immunol*.1990.81:390
80. Eksioğlu–Demiralp E, Kibaroglu A, Direskeneli H, Yavuz S, Karsli F, Yurdakul S, et al. Phenotypic characteristics of B cells in Behcet's disease: increased activity in B cell subsets. *J Rheumatol* 1999;26:826–32.
81. Suh CH, Park YB, Song J, Lee CH, Lee SK. Oligoclonal B lymphocyte expansion in the synovium of a patient with Behcet's disease. *Arthritis Rheum* 2001;44:1707–12.
82. Dinc A, Takafuta T, Jiang D, Melikoglu M, Saruhan–Direskeneli G, Shapiro SS. Anti–endothelial cell antibodies in Behcet's disease. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21:S27–30.
83. Lee KH, Chung HS, Kim HS, Oh SH, Ha MK, Baik JH, et al. Human alpha enolase from endothelial cells as a target antigen of anti–endothelial cell antibody in Behcet's disease. *Arthritis Rheum* 2003;48:2025–35.
84. 84 Mor F, Weinberger A, Cohen IR. Identification of alpha–tropomyosin as a target self–antigen in Behcet's syndrome. *Eur J Immunol* 2002;32:356–65.

85. Mahesh SP, Li Z, Buggage R, Mor F, Cohen IR, Chew EY, et al. Alpha tropomyosin as a self-antigen in patients with Behçet's disease. *Clin Exp Immunol* 2005;140:368-75.229
86. FAHSI O.:les complications arterielles de la maladie de behçet (a propos de 13cas) these medicine n°229,année 1994,Rabat
87. Khammar Z. et al : la maladie de Behçet à propos de 127 cas. Thèse de médecine ; faculté de médecine et de pharmacie Fès 48 /2008
88. Binisti P Oeil et maladie de Behçet. *Rev Prat* 1999 ; 49 : 1999-2003
89. Charteris DG, Champ C, Rosenthal AR, Lightman SL Behçet's disease: activated T lymphocytes in retinal perivasculitis. *Br J Ophthalmol* 1992 ; 76 : 499-501
90. George RK, Chan CC, Whitcup SM, Nussenblatt RB Ocular immunopathology of Behçet's disease. *Surv Ophthalmol* 1997 ; 42 : 157-162
- 91.Mishima S, Masuda K, Izawa Y, Mochizuki M, Namba K The eighth Frederick H Verhoeff Lecture. presented by Saiichi Mishima, MD. Behçet's disease in Japan: ophthalmologic aspects. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1979 ; 77 : 225-279
92. Yamashita N Hyperactivity of neutrophils and abnormal T cell homeostasis: a new insight for pathogenesis of Behçet's disease. *Intern Rev Immunol* 1997 ; 14 : 11-19
93. Kaneko S, Suzuki N, Yamashita N, Nagafuchi H, Nakajima T, Wakisaka S , et al. Characterization of T cells specific for an epitope of human 60-kD heat shock protein (hsp) in patients with Behçet's disease (BD) in Japan. *Clin Exp Immunol* 1997 ; 108 : 204-212

94. Tohme A, El-Khoury I, Ghayad La maladie de Behçet. Facteurs génétiques, aspects immunologiques et nouveautés thérapeutiques. *Presse Méd* 1999 ; 28 : 1080-1083
95. El Fajri S, Benchikhi M, Jarmouni RI, Lakhdar H. Comparaison des critères diagnostiques de la maladie de Behçet chez des malades marocains. *Ann Dermatol Venereol* 2000;127:1068-72.
96. Chiheb S, Chakib A, Lakhdar H. Maladie de Behçet. *Ann Dermatol Venereol* 2003;130:657-63.
- 97 . Ogu ZV, Pazarlih, OzyazgauY, Aktunc T,Yaziu H,Yurdakul S, et al. L'influence du sexe et de l'âge sur l'intensité de l'atteinte oculaire de la maladie de Behçet. *Ophtalmologie* 1992;6:73-5.
98. Tursen U, Gurler A, Boyvat A. Evaluation of clinical findings according to sex in 2313 Turkish patients with Behçet's disease. *Int J Dermatol* 2003;42:346-51.
- 99.Koné-Paut I. Maladie de Behçet: aspects pédiatriques. *Ann Med Intern (Paris)* 1999;150:571-5.
100. Akpolat T, KocY,Yeniay I, Akpek G, Gullu I, Kansu E, et al. Familial Behçet's disease. *Eur J Med* 1992;1:391-5.
101. Dundar SY, GencalpV, Simsek H. Familial cases of Behçet's disease. *Eur J Med* 1985;113:319-21.
102. Hue-Lemoine S, Amoura Z, Wechsler B, Piette J, Caillat-Zucman S. Aspects récents de la génétique de la maladie de Behçet. *Ann Med Intern (Paris)* 1999;150:499-503.
103. *K. Janati et al.* Les manifestations oculaires de la maladie de Behçet (étude de 50 patients consultant en dermatologie) / *La revue de médecine interne* 26 (2005) 771-776

104. Filali Ansari N, Tazi-Mezalek Z, Mohattane A, Adnaoui M, Aouni M, Maouni A, et al. La maladie de Behçet. *Ann Med Intern (Paris)* 1999;150:178-88.
105. Zierhut M, Saal J, Peyer U, Kotter I, Durk H, Fierl-Beck G. Behçet's disease: epidemiology and eye manifestations in German and Mediterranean patients. *German J Ophtalmol* 1995;4:246-51.
106. El Belhadji M, Hamdani M, Laouissi N, Zaghoul K, Amraoui A, Benamour S. L'atteinte ophtalmologique dans la maladie de Behçet. *J Fr Ophtalmol* 1997;28:592-8.
107. Cochereau-Massin I, Wechsler B, Le Hoang P, Le Thi Huong DU, Girard B, Rousselle F, et al. Pronostic oculaire de la maladie de Behçet. *J Fr Ophtalmol* 1992;15:343-7.
108. Cassoux N, Fardeau C, Lehoang P. Manifestations oculaires de la maladie de Behçet. *Ann Med Intern (Paris)* 1999;150:529-36.
109. Nussenblatt RB. Uveitis in Behçet's disease. *Int Rev Immunol* 1997; 14:67-9.
110. Atmaca LS Fundus changes associated with Behçet's disease. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 1989 ; 227 : 340-344
111. Cassoux N, Fardeau C, Lehoang P. Manifestations oculaires de la maladie de Behçet. *Ann Med Interne (Paris)* 1999;150:529-34
112. Cochereau Massin I, Wechsler B, Lehoang P, Lee Thi Huong D, Girard B, Rousselle F, et al. Pronostic oculaire de la maladie de Behçet. *J Fr Ophtalmol* 1992;15:343-7.
113. Tugal-Tutkun I, Onal S, Altan-Yaycioglu R, Altunbas HH, Urgancioglu M. Uveitis in Behçet disease: an analysis of 880 patients. *J Ophtalmol* 2004;138:373-80.

114. Janati K, El Omari K, Benchiki H, Hamdani M, Lakhdar H.
Les manifestations oculaires de la maladie de Behçet (étude de 50 patients consultant en dermatologie). *Rev Med Interne* 2005;26: 771–6.
115. Lamari H, Baha Ali T, Benhaddou M, Alikane O, Hamdani M, Zaghloul K, et al. Les atteintes du nerf optique au cours de la maladie de Behçet (à propos de 148 cas). *Bull Soc Belge Ophtalmol* 2003;289:9–14.
116. Joseph FG, Scolding NJ. Neuro-Behçet's disease in Caucasians: a study of 22 patients. *Eur J Neurol* 2007;14:174–80.
117. Shima S, Nishimura K, Yamanaka K, Hakamada A, Isoda K, Kurokawa I, et al. A case of Adamantiades-Behçet disease with ischemic optic neuritis (posterior optic neuropathy). *J Dtsch Dermatol Ges* 2007;5: 1010–4.
118. Vignal-Clermont C. Neuropathie optique inflammatoire. EMC, 21–485–A–15, 1998, 7 pp.
119. M. Frigui et al. Les neuropathies optiques au cours de la maladie de Behçet : à propos de 18 cas *La Revue de médecine interne* 30 (2009) 486–491
120. Yamaguchi Y. Suspected simultaneous bilateral anterior ischemic optic neuropathy in a patient with Behçet disease. *Ocul Immunol Inflamm* 2005;13:317–25.
121. Kansu T, Kirkali P, Kansu E, Zileli T. Optic neuropathy in Behçet disease. *J Clin Neuroophthal* 1989;9:277–80.
122. Voros GM, Sandhu SS, Pandit R. Acute optic neuropathy in patients with Behçet disease. Report of two cases. *Ophtalmologica* 2006;220: 400–5.
123. Salvi F, Mascalchi M, Malatesta R, Olivieri I, Molinotti C, Capaccioli L, et al. Optic neuropathy in Behçet disease. Report of two cases. *Ital J Neurol*

Sci 1999;20:183–6.

124 . Biousse V. Neuropathies optiques. Rev Neurol (Paris) 2005;161:519–30.

125. Hamard H, Chevaleraux J, Randot P. Les neuropathies optiques. Bull Soc Fr Ophtalmol 1985;167:185–92.

126. Risse JF. Les explorations fonctionnelles. Potentiel évoqué visuel. Rapport SFO 199;634–36.

127. Mrabet A, Saidi H, Touibi S, Kchouk M, Laouiti H. Apport de la tomodynamométrie cérébrale au cours de la maladie de Behç ,et. À propos de 50 cas. Presse Med 1999;335:1078–80.

128. Piette JC, Wechsler B. L'atteinte neurologique de la maladie de Behç ,et. Ann Med Int 1997;148:117.

129. Gallinard C, Robinet–Combes A, Sale Y, Richard P, Saraux A, Colin J. Neuropapillite de la maladie de Behç ,et. À propos d'une observation. J Fr Ophtalmol 1995;18:147–50.

130. Altenburg A, Papoutsis N, Orawa H, Martus P, Krause L, Zouboulis CC. Epidemiology and clinical manifestations of Adamantiades–Behç ,et disease in Germany–current pathogenic concepts and therapeutic possibilities. Dtsch Dermatol Ges 2006;1:49–63.

131. Atmaca LS. Fundus changes associated with Behç et's disease. Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol, 1989;227:340–4.

132. Daghfous MT, Ammar M, Kamoun M, Triki F. Aspects cliniques et évolution de la maladie d'Adamantiades Behç et en Tunisie. À propos de 41 cas. J Fr Ophtalmol, 1980;3:463–8.

133. O. Benchekroun ;La maculopathie dans la maladie de Behç et J Fr. Ophtalmol., 2004; 27,2, 154–159 © Masson, Paris, 2004.

134. Shikano S, Shimizu K. Atlas of fluorescence Fundus angiography. Tokyo Igaku Shain Publ, 1968.
135. Bentley CR, Stanford MR, Shilling JS, Sanders MD, Graham EM. Macular ischemia in posterior uveitis. *Eye*, 1993;7:411–4.
136. Garcher C, Bielefeld MD, Desvaux C, Besancenot JF, Bron A. Bilateral loss of vision and macular ischemia related to Behçet disease. *Am J Ophthalmol*, 1997;124:116–7.
137. Palimeris G, Theodossiades G, Canstantinidou B, Chimonidou E. La macula dans le syndrome d'Adamantiades–Behçet. *J Fr Ophtalmol*, 1989;12:887–90.
138. Clarkson JG, Green WR, Darcy Massof BA. A histopathological review of 168 cases of preretinal membranes. *Am J Ophthalmol*, 1977;84:1–17.
139. Chen CJ, Johnson SB. Vitrectomy in the treatment of complications following uveitis. *Blodif: Acta: XXVth Int Congr Ophthalmol Rome, Italy, May 4–10 1986*. Kugler, Berkely, Ghedini Milano, 1988, pp. 2340–54.
140. Hamza M. Maladie de Behçet. *Rev Maroc Rhumatol*, 1994;2:82–8.
141. Nussenblatt RB, Palestine AG, Chan CC, Stevens G, Mellow SD, Green SB. Randomised double masked study of cyclosporine compared to prednisolone in the treatment of endogenous uveitis. *Am J Ophthalmol*, 1991;112:138–46.
142. Yazici H, Pazarli H, Barnes CG, Tuzun Y, Ozyazzan Y, Silmana A *et al*. A controlled trial of azathioprine. Behçet's syndrome. *N Engl J Med*, 1990;322:281–5.
143. Koshikawa K, Kotake S, Ichiishi A, Sasamoto Y, Kosaka S, Matsuda H. Posterior subtenon injections of repository corticosteroids in uveitis patients with cystoid macular edema. *Jpn J Ophthalmol*, 1995;39:71–6.
144. Atmaca LS. Experience with photocoagulation in Behçet's disease. *Ophthalmic Surgery*, 1990;21:571–6.

145. Limon S, Boscher CP, Abenhaim A, Ducasse A. Intérêt de la vitrectomie précoce au cours de la maladie de Behçet compliquée de hyalite : à propos de 20 cas. *Bull Soc Ophtalmol*, 1985;3(LXXXV).
146. Bryselbout E, Turut P. Les membres épirétiniennes idiopathiques et secondaires. *J Fr Ophtalmol*, 1991;14:265–85.
147. Aubry JP. Aspects angiographiques de l'oedème rétinien. *Rev Chibret Ophtalmol*, 1985;106:19–23.
148. Le Hoang P. Les oedèmes rétiens d'origine inflammatoire. *Rev Chibret Ophtalmol*, 1985;106:85–96.
149. Nishiyama M, Nakae K, Umehara T A study of familial occurrence of Behçet's disease with and without ocular lesions. *Jpn J Ophthalmol* 2001 ; 45 : 313–316
150. Demiroglu H, Yalcin S, Buyukasik Y, Ozcebe Ol, Dundar S Increased erythrocyte aggregation as an indicator for an aggressive clinical course in Behçet's disease: a prospective study. *Ann Rheum Dis* 1998 ; 57 : 694–696
151. Pivetti-Pezzi P, Priori R, Catarinelli G, Meroni L, Federici AB, Abdulaziz M , et al. Markers of vascular injury in Behçet's disease associated with retinal vasculitis. *Ann Ophthalmol* 1992 ; 24 : 411–414
- 152 . Tohme A, El-Khoury I, Ghayad La maladie de Behçet. Facteurs génétiques, aspects immunologiques et nouveautés thérapeutiques. *Presse Méd* 1999 ; 28 : 1080–1083
153. Verity DH, Vaughan RW, Madanat W, Kondeatis E, Zureikat H, Fayyad F , et al. Factor V Leiden mutation is associated with ocular involvement in Behçet disease. *Am J Ophthalmol* 1999 ; 128 : 352–356

154. Er H, Evereklioglu C, Cumurcu T, Turkoz Y, Ozerol E, Sahin K , et al. Serum homocysteine level is increased and correlated with endothelin-1 and nitric oxide in Behçet's disease. *Br J Ophthalmol* 2002 ; 86 : 653-657
- 155 . Yilmaz G, Sizmaz S, Yilmaz ED, Duman S, Aydin P Aqueous humor nitric oxide levels in patients with Behçet disease. *Retina* 2002 ; 22 : 330-335
156. Yazici H, Barnes CG Practical treatment recommendations for pharmacotherapy of Behçet's syndrome. *Drugs* 1991 ; 42 : 796-804
157. Toker E, Kazokoglu H, Acar N, High-dose intravenous steroid therapy for severe posterior segment uveitis in Behçet's disease. *Br J Ophthalmol* 2002 ; 86 : 521-523
158. Postelmans L, Verougstraete C, Libert J, Efira A, Caspers-Velu L Traitement par mégadoses intraveineuses de corticoïdes dans l'atteinte oculaire de la maladie de Behçet. *Bull Soc Belge Ophtalmol* 1997 ; 262 : 95-103
159. Reed JB, Morse LS, Schwab IR High dose intravenous pulse methylprednisolone hemisuccinate in acute Behçet retinitis. *Am J Ophthalmol* 1998 ; 125 : 410-411
160. Benitez Del Castillo Sanchez JM, GarciaSanchez J Intravitreal injection of triamcinolone acetonide in non infectious uveitis. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2001 ; 76 : 661-664
161. Yazici H, Pazarli H, Barnes CG, Tuzun Y, Ozyazgan Y, Silman A, et al. A controlled trial of azathioprine in Behcet's syndrome. *N Engl J Med* 1990;322:281-5.

162. Masuda K, Uramaya A, Kogure M, Nakajima A, Nakae K, Inaba G. Doublemasked trial of cyclosporin versus colchicine and long-term open study of cyclosporin in Behçet's disease. *Lancet* 1989;1:1093-6.
163. Kotter I, Gunaydin I, Batra M, Vonthein R, Stubiger N, Fierlbeck G, et al. CNS involvement occurs more frequently in patients with Behçet's disease under other cyclosporine (CSA) than under other medications - results of a retrospective analysis of 117 cases. *Clin Rheumatol* 2005;1-5.
164. Kotake S, Higashi K, Yoshikawa K, Sasamoto Y, Okamoto T, Matsuda H. Central nervous system symptoms in patients with Behçet disease receiving cyclosporine therapy. *Ophthalmology* 1999;106:586-9.
165. Wechsler B, Le Thi Huong du, Kieffer E. Manifestations cardiovasculaires de la maladie de Behçet ; mise au point thématique. *Ann Med Interne* 1999;150(7):542-50.
166. Evereklioglu C. Current concepts in the etiology and treatment of Behçet's disease. *Surv Ophthalmol* 2005;50:297-350.
167. Davatchi F, Shahram F, Chams H, Akbarian N, Nadji A, Gharibdoost C, et al. Methotrexate for ocular lesions of Behçet's disease. Cohort study on 262 patients (abstr). *Arthritis Rheum* 1998;41:S356 (Suppl.).
168. Le Thi Huong-Du Boutin, Wechsler B. Maladie de Behçet. Thérapeutique dermatologique (2001) on line www.therapeutique-dermatologique.org [consulté le 7 mars 2008].
169. Zouboulis CC, Orfanos CE. Treatment of Adamantiades-Behçet disease with systemic interferon alfa. *Arch Dermatol* 1998;134: 1010-6.
170. Demiroglu H, Ozcebe O, Barista I, Dundar S. Interferon alfa 2b, colchicines, and benzathine penicillin versus colchicine and benzathine penicillin in Behçet's disease: a randomised trial. *Lancet* 2000;355:605-9.

171. Alpsoy E, Durusoy C, Yilmaz E, Ozgurel Y, Ermis O, Yazar S, et al. Interferon alfa 2a in the treatment of Behçet disease: a randomized placebo controlled and double-blind study. *Arch Dermatol* 2002;138: 467-71.
172. Wechsler B, Du-Boutin LT. Interferons and Behçet's Disease. *Rev Med Interne* 2002;23(Suppl. 4), 495s-9s.
173. Seyahi E, Ugurlu S, Ozyazgan Y, Melikoglu M, Fresko I, Hamuryudan V, et al. *Arthritis Rheum* 2005;52:S647 (abstr).
174. Kötter I, Günaydin I, Zierhut M, Stübiger N. The use of interferon alfa in Behçet's disease: Review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 2004;33:320-35.
175. Melikoglu M, Ozyazgan Y, Fresko I, Mat C, Yurdakul S, Hamuryudan V, et al. Short-term trial of etanercept in Behçet's disease: A double-blind, placebo controlled study. *J Rheumatol* 2005;32: 98-105.
176. Melikoglu M, Ozyazgan Y, Fresko I, Mat C, Yurdakul S, Hamuryudan V, et al. The response of treatment resistant uveitis in Behçet's syndrome (B5) to a TNF - a blocker etanercept: an open study. *Arthritis Rheum* 2002;46:S181.
177. Sfikakis PP, Kaklamanis PH, Elezoglou A, Katsilambros N, Theodossiadis PG, Papaefthimiou S, et al. Infliximab for recurrent, sight-threatening ocular inflammation in Amantiades - Behçet disease. *Ann Intern Med* 2004;140:404-6.
178. Lanthier N, Parc C, Scavennec R, Dhôte R, Brézin AP, Guillevin L. Infliximab in the treatment of posterior uveitis in Behçet's disease. Long term follow-up in four patients. *Presse Med* 2005;34:916-8.
179. Kram MT, May LD, Goodman S, Molinas S. Behçet's ileocolitis: successful treatment with tumor necrosis factor-alpha antibody (infliximab) therapy: report of a case. *Dis Colon Rectum* 2003;46:118-21.
180. Haugeberg G, Velken M, Johnsen V. Successful treatment of genital ulcers with infliximab in Behçet's disease. *Ann Rheum Dis* 2004;63: 744-5.

181. Andonopoulos AP, Meimaris N, Daoussis D, Bounas A, Yiannopoulos G. Intra-articular anti-tumor necrosis factor- α antibody in recalcitrant arthritis of Behcet's disease. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21:S57-8.
182. Sarwar H, Mcgrath Hjr, EEspinoza LR. Successful treatment of long-standing Neuro-Behçet's disease with infliximab. *J Rheumatol* 2005;32:181-3.
183. Behrens F, Zollner T, Moeller B, Kaltwasser JP, Kaufmann R, Ochsendorf FR. Antitumor necrosis factor monoclonal antibody therapy in a woman with severe Adamantiades - Behçet's disease. *Adv Exp Med Biol* 2003;528:561-2.
184. Wechsler B, Sablé-Fourtassou R, Boghadi B, Houong DLT, Cassoux N, Badelon I, et al. Infliximab in refractory uveitis due to Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol* 2004;22(Suppl. 34):S14-6. search for new treatment strategies. *Isr Med Assoc J* 2004;6:162-3.
185. Foster CS, Fong LP, Singh G. Cataract surgery and intraocular lens implantation in patients with uveitis. *Ophthalmology* 1989 ; 96 : 281-288
186. Tabbara KF, Chavis PS. Cataract extraction in Behçet's disease. *Ocul Immunol Inflamm* 1997 ; 5 : 27-32
187. Matsuo T, Takahashi M, Inoue Y, Egi K, Kuwata Y, Yamaoka A. Ocular attacks after phacoemulsification and intraocular lens implantation in patients with Behçet disease. *Ophthalmologica* 2001 ; 215 : 179-182
188. Kim CY, Kang SJ, Lee SJ, Park SH, Koh HJ. Opacification of a hydrophilic acrylic intraocular lens with exacerbation of Behçet's uveitis. *J Cataract Refract Surg* 2002 ; 28 : 1276-1278

189. Ciftci OU, Ozdemir O Cataract extraction comparative study of ocular Behçet's disease and idiopathic uveitis. *Ophthalmologica* 1995 ; 209 : 270-274
190. Cruz RD, Adachi-Usami E, Kakisu Y Flash electroretinograms and pattern visually evoked cortical potentials in Behçet's disease. *Jpn J Ophthalmol* 1990 ; 34 : 142-148
191. Atmaca LS Experience with photocoagulation in Behçet's disease. *Ophthalmic Surg* 1990 ; 21 : 571-576
192. Graham EM, Stanford MR, Shilling JS, Sanders MD Neovascularisation associated with posterior uveitis. *Br J Ophthalmol* 1987 ; 71 : 826-833
193. Ozerturk Y, Bardak Y, Durmus M Vitreoretinal surgery in Behçet's disease with severe ocular complications. *Acta Ophthalmol Scand* 2001 ; 79 : 192-196
194. Kaklamani VG, Kaklamanis PG Treatment of Behçet's disease—an update. *Semin Arthritis Rheum* 2001 ; 30 : 299-312
195. Filali Ansari N, Tazi-Mezalek Z, Mohattane A, Adnaoui M, Aouni M, Maouni A, et al. La maladie de Behçet. *Ann Med Intern (Paris)* 1999;150:178-88.
196. Benamour S, Zeroual B, Bennis R, Amraoui A, Bettal S. Maladie de Behçet : 316 cas. *Presse Med* 1990;19:1485-9.

