



**L'ANGIOBEHÇET : EXPERIENCE DU SERVICE DE MEDECINE  
INTERNE DU CHU HASSAN II DE FES  
(A PROPOS DE 40 CAS)**

**Mémoire présenté par**

**Dr OUDRHIRI Anas**

**Né le 08/11/1991**

**POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN  
MEDECINE**

**Option : Médecine Interne**

**Sous la direction du Professeur BERRADY Rhizlane**

**Session Septembre 2024**

**Pr BERRADY RHIZLANE**  
Médecin Interne / Onco-Hématologue  
Hôpital des Spécialités  
FES

# SOMMAIRE

<b>SOMMAIRE</b> .....	<b>2</b>
<b>LISTE DES ABREVIATIONS</b> .....	<b>6</b>
<b>LISTE DES FIGURES</b> .....	<b>7</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX</b> .....	<b>9</b>
<b>LISTE DES ANNEXES</b> .....	<b>9</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>10</b>
I. Historique .....	11
II. Epidémiologie .....	13
1. Répartition géographique .....	13
2. Prévalence .....	14
3. Incidence .....	15
4. Age et sexe .....	16
a. L'âge .....	16
b. Le sexe .....	16
c. Particularités de l'atteinte vasculaire .....	17
III. Physiopathologie .....	18
1. Théorie génétique .....	18
2. Théorie infectieuse.....	19
3. Théorie immunologique .....	20
4. Implication vasculaire.....	23
<b>MATERIEL ET METHODES</b> .....	<b>27</b>
I. Type d'étude .....	28
II. Objectif de l'étude.....	28
III. Patients et méthodes .....	28
1. Critères d'inclusion .....	28
2. Critères d'exclusion .....	28
3. Recueil des données .....	29
a. Les données sociodémographiques .....	29
b. Les données cliniques .....	29
c. Les données biologiques .....	29

d. Les données radiologiques .....	29
e. Traitement .....	30
IV. Analyse statistique .....	30
V. Aspects éthiques .....	30
<b>RESULTATS .....</b>	<b>31</b>
I. Étude épidémiologique .....	32
1. Répartition selon l'âge.....	32
2. Répartition selon le sexe .....	33
II. Les manifestations cliniques de l'angioBehçet.....	34
1. Motif de consultation .....	34
2. Les autres tropismes de la MB .....	35
3. Mode d'installation.....	36
4. Délai moyen de consultation .....	36
5. Chronologie de l'atteinte vasculaire.....	37
III. Les manifestations paracliniques de l'angioBehçet .....	38
1. Moyens d'imagerie utilisés .....	38
2. Types d'atteinte vasculaire .....	39
3. Sièges de l'atteinte vasculaire .....	40
4. Biologie .....	46
IV. Traitement .....	47
1. Colchicine .....	47
2. Traitement anti-thrombotique .....	47
3. Traitement immunosuppresseur .....	48
4. Traitement chirurgical .....	49
V. Évolution et complications.....	50
1. Évolution .....	50
2. Complications .....	50
<b>DISCUSSION.....</b>	<b>51</b>
I. Epidémiologie .....	52
II. Clinique et paraclinique.....	53

1. L'atteinte veineuse .....	53
2. L'atteinte artérielle périphérique.....	55
3. L'atteinte vasculaire pulmonaire .....	56
III. Traitement .....	59
1. L'atteinte veineuse .....	59
2. L'atteinte artérielle et pulmonaire .....	63
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>66</b>
<b>RESUMES .....</b>	<b>68</b>
<b>ANNEXES .....</b>	<b>75</b>
<b>REFERENCES.....</b>	<b>83</b>

## LISTE DES ABREVIATIONS

<b>AAP</b>	: Anévrysmes des artères pulmonaires
<b>AECA</b>	: Anticorps anti-cellules endothéliales
<b>AOD</b>	: Anticoagulants oraux directs
<b>AVK</b>	: Anti-vitamine K
<b>AZA</b>	: Azathioprine
<b>CMH</b>	: Complexe majeur d'histocompatibilité
<b>CYC</b>	: Cyclophosphamide
<b>HBPM</b>	: Héparine de bas poids moléculaire
<b>HLA</b>	: Human Leukocyte Antigen
<b>HSV</b>	: Herpes simplex virus
<b>IL</b>	: Interleukine
<b>INF</b>	: Interféron
<b>MB</b>	: Maladie de Behçet
<b>NET</b>	: Neutrophils extra-cellular traps
<b>NKT</b>	: Cellules Natural killer
<b>PCR</b>	: Réaction en chaine par polymérase
<b>TIC</b>	: Thrombus intra-cardiaque
<b>TNF</b>	: Tumor necrosis factor
<b>Tregs</b>	: Lymphocytes T régulateurs
<b>TV</b>	: Thrombose veineuse
<b>TVC</b>	: Thrombose veineuse cérébrale
<b>TVP</b>	: Thrombose veineuse profonde

## LISTE DES FIGURES

**Figure 1** : Carte géographique représentant la route de la soie

**Figure 2** : Classification de Chapel Hill de 2012

**Figure 3** : Schéma récapitulatif des différents éléments impliqués dans la physiopathologie de la maladie de Behçet.

**Figure 4** : Répartition selon les tranches d'âge

**Figure 5** : Répartition selon le sexe

**Figure 6** : Répartition selon le motif de consultation

**Figure 7** : Répartition des autres tropismes de la maladie de Behçet (En dehors de l'atteinte vasculaire)

**Figure 8** : Répartition selon le mode d'installation

**Figure 9** : Répartition selon la chronologie de l'atteinte vasculaire

**Figure 10** : Répartition des différents moyens d'imagerie utilisés

**Figure 11** : Répartition selon le type de l'atteinte vasculaire

**Figure 12** : Répartition selon les sièges de l'atteinte veineuse

**Figure 13** : Répartition selon les sièges de l'atteinte artérielle

**Figure 14** : Image scannographique montrant un anévrisme fusiforme de la branche lobaire sup de l'artère pulmonaire gauche chez l'un de nos patients

**Figure 15** : Image scannographique montrant un thrombus intra cardiaque au niveau de l'OD chez l'un de nos patients

**Figure 16** : Image scannographique montrant une embolie pulmonaire proximale bilatérale chez l'un de nos patients

**Figure 17**: Image scannographique montrant une thrombose de la VCI chez l'un de nos patients

**Figure 18:** Image scannographique montrant une thrombose des VSH chez l'un de nos patients

**Figure 19:** Image scannographique montrant une thrombose de la veine sous-clavière droite chez l'un de nos patients

**Figure 20:** Image scannographique montrant une thrombose du tronc veineux brachio-céphalique chez l'un de nos patients

**Figure 21:** Image scannographique montrant un anévrysme de l'aorte abdominale sous-rénale qui est partiellement thrombosé chez l'un de nos patients

**Figure 22 :** Répartition des différents traitements anti-thrombotiques prescrits

**Figure 23 :** Répartition des différents traitements utilisés chez nos patients

## **LISTE DES TABLEAUX**

**Tableau 1** : Tableau regroupant les différentes données épidémiologiques de l'AngioBehçet dans différentes séries incluant la notre.

**Tableau 2** : Tableau regroupant les différentes atteintes veineuses de l'AngioBehçet dans différentes séries incluant la notre.

**Tableau 3** : Tableau regroupant les différentes atteintes artérielles de l'AngioBehçet dans différentes séries incluant la notre.

**Tableau 4** : Options thérapeutiques dans l'atteinte vasculaire de la maladie de Behçet.

## **LISTE DES ANNEXES**

**Annexe 1** : Fiche d'exploitation

**Annexe 2**: Critères internationaux de classification pour la maladie de Behçet, révisés en 2013

# INTRODUCTION

La maladie de Behçet (MB) est une vascularite inflammatoire systémique d'étiologie inconnue. Malgré un polymorphisme clinique important, elle se caractérise particulièrement par une association d'aphtes buccaux récidivants, d'ulcères génitaux et d'une atteinte inflammatoire oculaire. Des manifestations cutanées et articulaires sont également fréquemment rapportées. Les atteintes du système nerveux central, du tractus gastro-intestinal et des vaisseaux sont moins fréquentes mais font la gravité de la maladie [1]. La MB se développe en général à l'âge adulte et est rare pendant l'enfance.

## **I. Historique:**

Une première description de la maladie est probablement faite par Hippocrate au Vème siècle avant Jésus Christ, qui, dans son œuvre « Epidemion» (troisième livre), décrit une maladie endémique en Asie mineure, caractérisée par des ulcérations aphteuses, et une atteinte ophtalmique de caractère chronique faisant perdre la vue à de nombreuses personnes.

Comportant initialement une triade associant aphtose buccale, aphtose génitale et uvéite, la symptomatologie de la maladie de Behçet, s'est enrichie de multiples localisations viscérales : neurologiques, vasculaires, digestives et exceptionnellement rénales.

La première description à l'aire « moderne » est faite par le médecin grec Adamantiades en 1931 a décrit dans des revues ophtalmologiques françaises une observation associant une phlébite et une hydarthrose à la triade classique, et a attribué ces associations symptomatiques soit au hasard soit à d'autres maladies comme la tuberculose, la syphilis, une septicémie, une infection staphylococcique ou une allergie [2].

En 1937, Hulusi Behçet, un dermatologue turc, acquiert la certitude de l'individualité de cette affection après avoir observé trois patients chez lesquels se sont associés une aphtose bucco-génitale et une atteinte oculaire [3].

Entre 1941 et 1955, Touraine élargit le cadre de la maladie en introduisant le concept de grande aphtose à caractère systémique après avoir revu 343 cas dans la littérature [4]. En 1973, Ohno et coll. décrivent pour la première fois l'association entre la maladie de Behçet et le gène HLA B51 [5].

Depuis, les observations de cette affection intrigante n'ont cessé de se multiplier, et la description clinique a été complétée au fur et à mesure.

## II. Epidémiologie:

### 1. Répartition géographique :

Au plan distribution géographique, la maladie est particulièrement répandue le long de l'ancienne route du commerce de la soie qui s'étend de la région Méditerranéenne à l'Asie de l'Est [6].



**Figure 1 :** Carte géographique représentant la route de la soie

## 2. Prévalence :

La prévalence de la MB est de 19,6 à 420 par 100000 habitants en Turquie [7,8], avec notamment 2 estimations de respectivement 370 et 420/100000 qui suggèrent que la fréquence de la MB en Turquie est très largement supérieure à celle observée dans d'autres pays ; et de 2 à 30 pour 100 000 habitants en Asie, et de 0.1 à 7.5 par 100 000 habitants en Europe et aux États unis [9].

Au Maghreb, elle est de 110 par 100 000 habitants en Tunisie et elle est fréquente au Maroc ; plus de 900 cas entre 1977 et 2002 [10,11]. Les formes familiales sont plus fréquentes chez les coréens (15,4%) que les chinois et les japonais (2,2-2,6%). Elles sont également plus fréquentes chez les patients d'origine arabe, israélienne ou turque (18,2%) que les patients d'origine européenne (4,5%) [11].

La MB est considérée comme rare en Amérique du Nord et en Europe, cependant, une prévalence croissante au fil des années est à prévoir dans ces régions en raison à la fois de la reconnaissance accrue de la maladie et de la migration à partir des pays à forte prévalence [12,13].

Concernant l'atteinte vasculaire, elle est présente dans environ 40 % des cas de la MB [14,15,16,17]. Cette prévalence est très variable d'un pays à l'autre et au sein d'un même pays d'une série à l'autre [13,18]. Elle semble plus importante dans les pays du Maghreb où elle est estimée entre 25 à 45 % en Tunisie [19], 26 % en Algérie [20] et 20 à 55 % au Maroc [21].

Dans une série française portant sur 106 cas de thrombose veineuse (TV), près de la moitié des patients sont d'origine maghrébine [18]. Cette

prévalence est plus basse en Turquie (17 %) [22] et encore plus faible au Japon et en Corée (7 et 12 %) [23,24].

### **3. Incidence:**

Des taux d'incidence fiables et stables des maladies rares ne peuvent être estimés que par le dépistage de vastes populations sur des périodes prolongées. Par conséquent, l'incidence de la MB a été beaucoup moins étudiée que sa prévalence. Dans les quelques études menées dans différents pays, l'incidence de la MB pour 100 000 a été estimée à 3,97 en Corée [25], 0,75 au Japon [26], 1 en Allemagne [27], 0,66 en Espagne [28], 0,65 en Suisse romande [29], 0,24 en Italie [30], 0,20 en Suède [31], 0,05 en Pologne [32] et 0,38 aux États-Unis [33], 0,72 en Martinique, France (peuplée par une population d'ascendance africaine) [34]. Une estimation d'incidence plus élevée dans la population coréenne n'est pas inattendue, étant donné que la Corée est l'un des zones d'endémie de la MB [32]. L'incidence en Allemagne, l'estimation la plus élevée dans les populations occidentales, était basée sur les données du registre national de la MB, dans lequel 45,3 % des patients étaient de nationalité turque d'origine [27]. Le chiffre d'incidence très faible trouvé dans l'étude polonaise peut s'expliquer par la conception de l'étude qui identifiait uniquement les patients hospitalisés [32].

#### **4. Age et sexe :**

##### **a. L'âge :**

Parce que les premières études ont suggéré que le sexe masculin et un âge plus jeune d'apparition de la maladie représentent un facteur de risque d'une évolution plus grave de la MB [35], les caractéristiques démographiques ont été un domaine majeur d'intérêt lors de l'étude de l'épidémiologie de la MB. La maladie débute généralement au cours de la deuxième décennie de vie, quel que soit le pays d'origine ou le sexe [6,36].

L'âge moyen d'apparition de la maladie était observé à 26,7 ans chez les hommes et à 28,4 ans chez les femmes dans le registre allemand de la MB [37]. Un début avant l'âge de 15 ans ou après l'âge de 50 à 55 ans a été suggéré comme étant assez rare [6]. Selon une étude épidémiologique nationale coréenne sur la MB, moins de 3 % de tous les cas incidents identifiés étaient des patients âgés de 70 ans) [25]. La proportion de cas d'apparition juvénile dans plusieurs cohortes de MB était estimée entre 2 et 5 % [38].

##### **b. Le sexe :**

La prédilection du sexe pour la MB est une question controversée dans l'épidémiologie de la MB. La prédominance masculine rapportée dans les premières études menées au Japon et en Turquie [35,39] n'a pas été systématiquement confirmée par les études suivantes, dont certaines ont montré une répartition hommes-femmes assez équilibrée même dans les populations des mêmes pays [40,41]. Un article de synthèse récent présentait les données de 33 pays concernant le ratio hommes/femmes (H/F) de la MB. Une prédominance masculine ( $H/F > 1,1$ ) a été notée dans 19 de ces pays, alors qu'une répartition égale a été observée dans 6 pays ( $H/F : 0,9-1,1$ ) et

une prédominance féminine (H/F : <0,9) dans 7 pays [42]. Il est important de noter que le type de stratégie de recrutement des patients et la spécialité du centre d'études peut contribuer aux variations des sex-ratios entre les études, car plusieurs sources de données suggèrent qu'il existe une différence dans les manifestations cliniques et la gravité de la maladie entre les patients masculins et féminins atteints de MB [35,43,44].

**c. Particularités de l'atteinte vasculaire :**

Elle est décrite à tous les âges, mais des études récentes ont rapporté que les sujets âgés de 25 à 40 ans et particulièrement de sexe masculin, sont plus susceptibles de développer des formes vasculaires sévères de la maladie avec un risque accru de mortalité [45]. Même dans les pays où le sex-ratio pour la maladie est proche de 1 (Japon et Corée), la prédominance masculine reste accentuée pour l'atteinte vasculaire [23,24].

### **III. Physiopathologie :**

La MB a des causes inconnues ; les connaissances actuelles suggèrent que la MB pourrait suivre un processus auto-immun déclenché par un agent infectieux ou environnemental, ou mental chez les individus génétiquement prédisposés [46,47].

#### **1. Théorie génétique:**

La répartition géographique inhabituelle de la MB et l'association pathologique avec l'allèle du locus du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH), HLA-B51, peut être l'indicateur le plus fort que certains gènes sont directement responsable de la maladie. L'allèle HLA-B51 situé dans le locus du CMH sur le chromosome 6p est considéré comme étant le facteur de risque le plus fortement associé à la MB dans les zones situées le long de l'ancienne Route de la Soie ; une association plus forte a été décrite chez les patients turcs et japonais par rapport aux Caucasiens [48]. Des études ont montré que l'HLA-B\*51 est associé à la MB, avec plus de 60 % des patients testés positifs pour HLA-B\*51 [49].

D'autres gènes présents dans le locus du CMH ont été étudiés comme HLA-B5701, associé à la susceptibilité à la maladie et au MICA (Cgène lié au CMH de classe I) et les gènes TNF ; cependant, leur participation est considérée comme étant due à un déséquilibre de liaison avec le gène HLA-B51 [50].

Plusieurs autres gènes situés en dehors de la région du CMH ont été développés pourraient être impliqués dans la pathogenèse de la MB. Des méta-analyses ont identifié que des variantes courantes de l'IL10 et du récepteur codant pour l'interleukine 23 (IL23R) et codant pour les gènes bêta du récepteur de l'interleukine 12 (IL12B2) étaient fortement associés à la MB

[51]. L'IL23 est une cytokine pro-inflammatoire qui stimule la prolifération des Th17, augmente la production de cytokines inflammatoires et augmente l'expression de l'IL-23 p19 ARNm dans les lésions cutanées de type érythème noueux chez les patients atteints de la MB [52].

Le gène du facteur V, également appelé facteur V Leiden (FVL), a été associé avec thrombose et atteinte oculaire dans la MB avec des résultats controversés [53].

## **2. Théorie infectieuse:**

Des études ont montré un risque intermédiaire de développer la maladie chez les individus provenant de zones endémiques qui ont immigré vers des zones à faible prévalence de la maladie, ce qui suggère que l'environnement peut avoir un rôle dans la MB [54,55]. Un certain nombre de micro-organismes bactériens et viraux ont longtemps été considérés comme déclencheurs environnementaux possibles de la MB, spécialement le virus Herpes simplex-1 et Streptococcus Sanguis [48,56,57].

Le micro-organisme le plus fréquemment étudié dans la pathogenèse de la MB est le streptocoque. La relation entre les infections streptococciques et la MB est suggérée par des observations cliniques telles qu'une incidence élevée d'infections :Amygdalite, carie dentaire, aggravation de la MB et l'effet bénéfique des traitements antibactériens sur les symptômes cutanéomuqueux et arthritiques [58].

Le virus de l'herpès simplex (HSV) de type 1 peut être détecté dans la salive, les intestins ulcères et ulcères génitaux par réaction en chaîne par polymérase (PCR) chez les patients avec BD par rapport aux témoins sains [59,60].

À ce jour, la théorie la plus généralement acceptée pour expliquer l'effet des agents infectieux dans la MB est la forte homologie que des antigènes de certains micro-organismes peuvent avoir des protéines humaines, comme celui de la protéine de choc thermique (HSP 65) obtenue à partir de Mycobacterium, avec des protéines humaines (HSP60); cette réaction croisée peut conduire à l'apparition d'une réponse immunitaire [57,61].

### **3. Théorie immunologique:**

Il est suggéré que les réactions auto-immunes dans la MB ciblent principalement les vaisseaux sanguins, notamment les cellules endothéliales, provoquant la présentation clinique de vascularite.

Des anticorps anti-cellules endothéliales (AECA) ont été décrits dans de nombreuses vascularites, dont la MB, liant ainsi leur présence à la pathogenèse de la maladie [62]; les AECA pourraient également déclencher des processus inflammatoires par cytotoxicité et/ou toxicité cellulaire dépendante des anticorps [63].

Les lymphocytes T sont les principaux lymphocytes impliqués dans la pathogenèse de la MB, possèdent un phénotype activé et produisent des cytokines inflammatoires [46,64].

De nouvelles sous-populations de lymphocytes T ont été découvertes ces dernières années, apportant ainsi un nouvel éclairage sur la pathogenèse de la MB; ce sont les cellules  $\gamma\delta$ T, cellules T cytotoxiques, les lymphocytes T Th1, les lymphocytes T régulateurs (Tregs) et plus récemment les lymphocytes Th17; leur implication a été démontrée dans la pathogenèse de la MB [65].

Les lymphocytes T  $\gamma\delta$  constituent la première ligne de défense de l'hôte dans l'immunité muqueuse. Une proportion accrue de cellules T  $\gamma\delta$  activées a été démontrée [66,67] dans la MB, suggérant un rôle pour eux dans la pathogenèse de la maladie [68,69]. De plus, une accumulation de lymphocytes T  $\gamma\delta$  dans les sites d'inflammation dans la MB a été rapportée [70].

Les cellules Natural Killer T (NKT) jouent un rôle actif dans le contrôle des maladies auto-immunes et peuvent réguler la réponse immunitaire grâce à la production de cytokines ou au contact cellule/cellule. Une augmentation des cellules NK activées ont été démontrée chez des patients avec une MB active [71,72].

L'IL-8 est produite par les lymphocytes T et est une chémokine majeure connue pour activer les leucocytes. Il est supposé qu'elle représentait un lien entre l'activation du système immunitaire et l'altération endothéliale dans la MB. Des taux élevés de l'IL8 dans le sérum de patients atteints de MB, ainsi que dans les lésions cutanées et les cellules endothéliales des petits vaisseaux, corrélant l'IL8 à l'activité de la maladie et atteinte vasculaire [73,74].

Une production accrue de cytokines Th1 a été observée dans le sang de patients atteints de MB active et dans les lésions iléales, cutanéomuqueuses et cutanées des patients MB actifs [75-76]. Infiltrats de cellules Th1, notamment TNF $\alpha$ , INF $\gamma$ , L'IL8 et l'IL12 ont été rapportées dans les ulcères buccaux et génitaux et dans les lésions gastro-intestinales chez les patients atteints de MB [77,78].

Le Th17, un sous-ensemble de cellules T auxiliaires, caractérisé par leur production de l'IL17 a été isolée et est impliquée dans de nombreux troubles auto-immuns/inflammatoires. L'IL17 favorise la réponse inflammatoire

médiée par les neutrophiles [79]. Les Tregs ont un rôle central dans la protection d'un individu de l'auto-immunité et ont été largement étudiés dans différentes maladies auto-immunes [80,81]. Les Treg activés étaient particulièrement diminués chez les patients atteints de MB. Les Treg des patients de la MB ont pu supprimer l'effecteur cellules signifiant qu'elles étaient fonctionnelles [82].

Les neutrophiles jouent un rôle prédominant dans le système immunitaire inné et des anomalies dans leur activité ont été largement rapportées chez les patients atteints de la MB. L'état d'amorçage des neutrophiles a été rapporté in vivo chez ces patients et le rôle des lymphocytes T dans l'activation des neutrophiles a été démontré dans des études expérimentales. Des concentrations élevées de cytokines pro-inflammatoires, notamment IL8, INF  $\gamma$  et TNF $\alpha$ , peuvent être responsables de l'état primaire des neutrophiles [46].

Les cellules Th17 sont impliquées dans la régulation positive de la réponse inflammatoire des neutrophiles [83]. Les neutrophiles sont directement impliqués dans des lésions spécifiques de la MB sur le plan histopathologique. L'analyse de ces lésions a montré des infiltrats veineux et artériels de neutrophiles.

De nombreuses études ont rapporté un dysfonctionnement des cellules endothéliales chez les patients atteints de MB ; ces cellules jouent un rôle dans le maintien de l'intégrité de lumière du vaisseau. L'endothélium est l'une des principales cibles de la MB, et son dysfonctionnement et son activation ont été clairement établis dans la pathogenèse de la maladie [65].

#### 4. Implication vasculaire:

La MB est classée comme une «vascularite à vaisseaux variables» dans la classification de Chapel Hill [84] et peut être considérée comme très particulière car elle peut impliquer à la fois des artères et des veines de toutes tailles avec une tendance unique à la formation d'anévrismes. Le substrat histopathologique est complexe et intrigant, caractérisé par un infiltrat inflammatoire polymorphe, constitué de neutrophiles et de lymphocytes T, qui prédomine dans la média, l'adventice et autour des vasa vasorum, sans les caractéristiques typiques d'une « vraie » vascularite, dite alors « vasculite » [65,85].

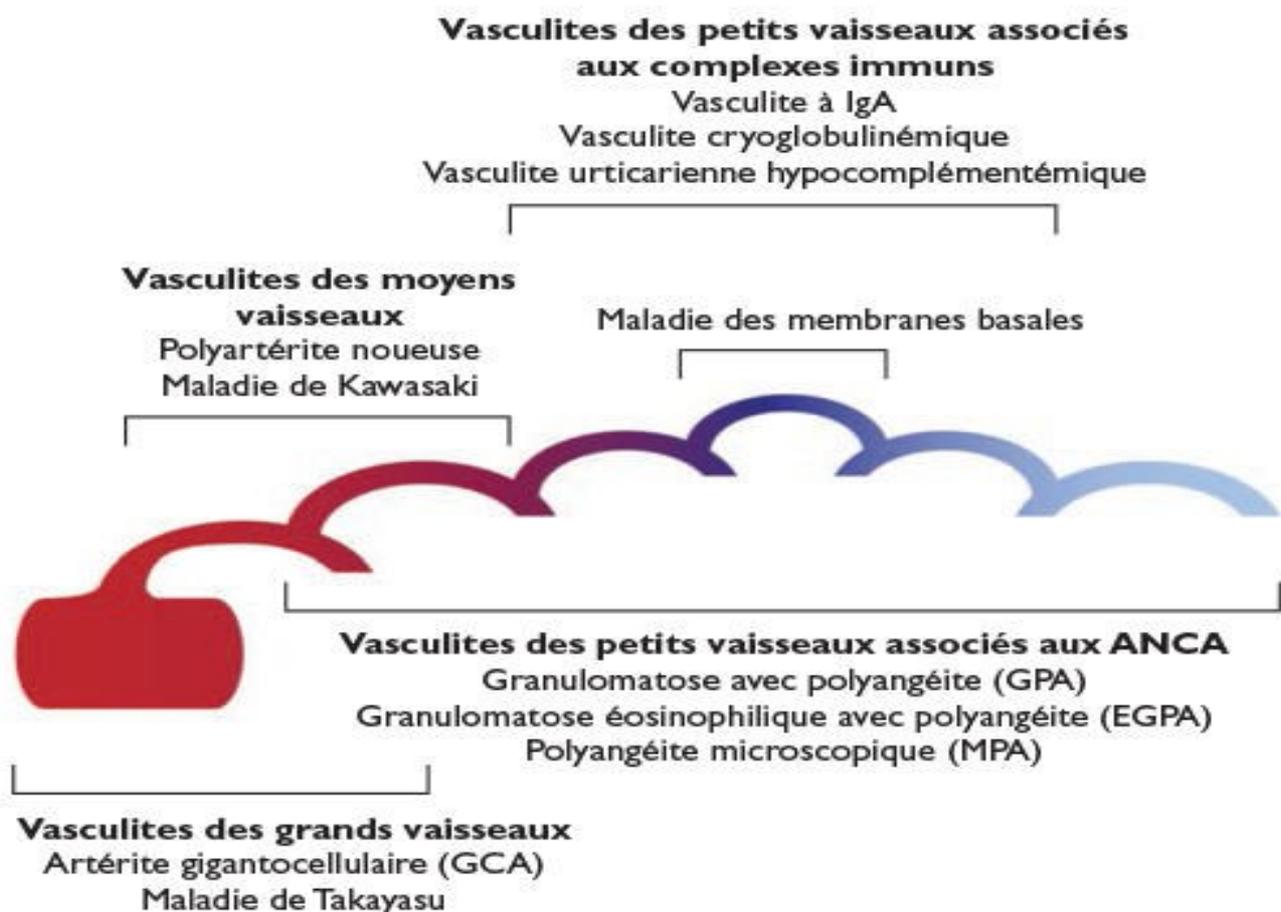


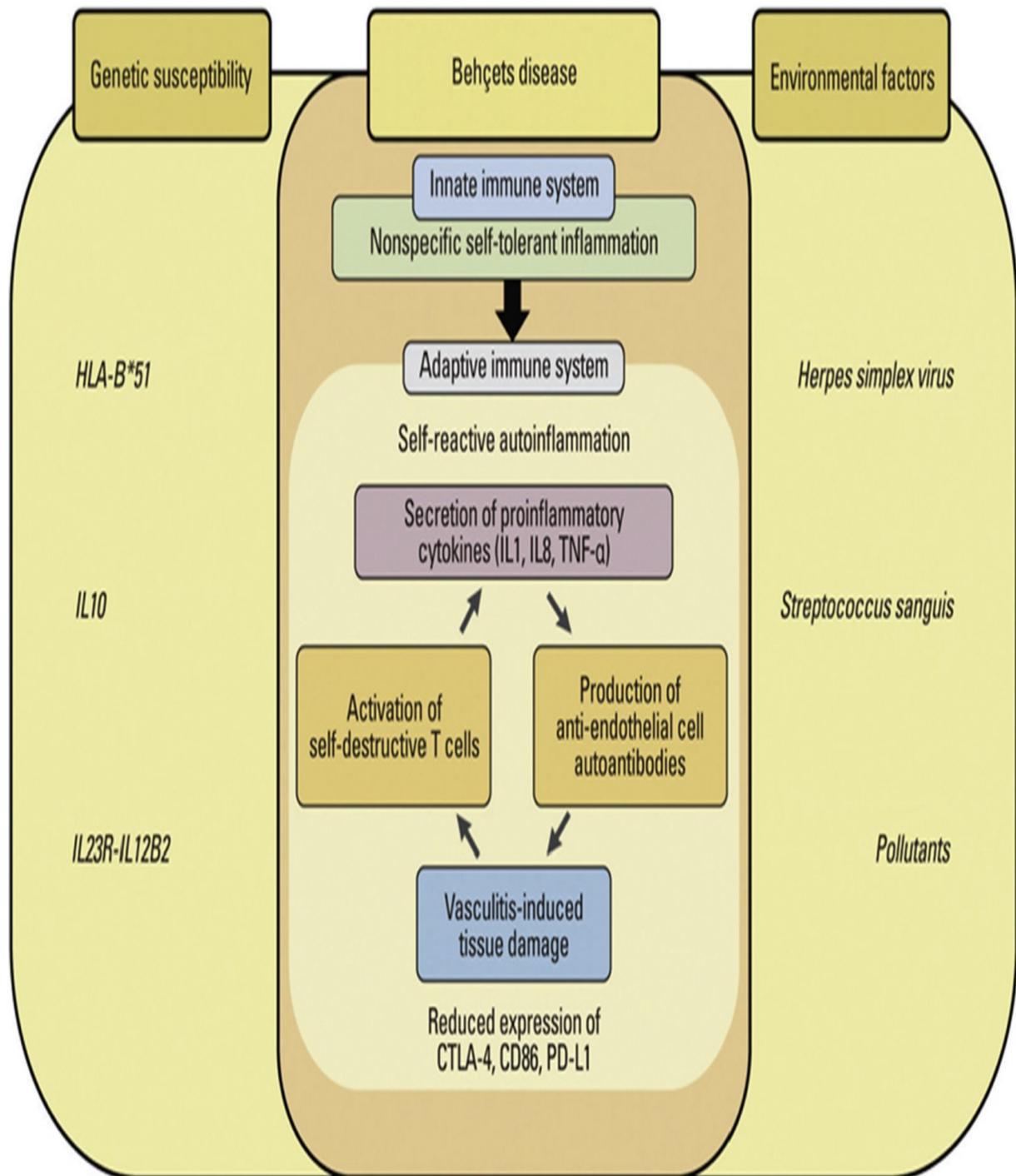
Figure 2 : Classification de Chapel Hill de 2012

Une activation et une hyperfonction des polynucléaires neutrophiles sont également observées chez ces patients et pourraient avoir un rôle crucial dans la pathogenèse des lésions tissulaires et vasculaires [86]. En effet, une étude récente a mis en évidence que les composants NET (neutrophils extracellular traps), qui sont prothrombotiques, sont retrouvés significativement plus élevés chez les patients avec MB présentant une atteinte vasculaire par rapport à ceux sans atteinte vasculaire, avec une génération de thrombine significativement augmentée [87].

La pathogenèse de la formation du thrombus veineux n'est toujours pas bien connue dans la MB. Les données concernant la mise en évidence de thrombophilies génétiques ne sont pas homogènes et donc pas convaincantes [88,89]. Par ailleurs, une méta-analyse récente a établi une prévalence significativement élevée d'anticorps antiphospholipides chez les patients atteints de MB par rapport aux témoins, mais leur contribution aux évènements thrombotiques semble anecdotique et insignifiante [90]. Quelques anomalies d'hémostase sont rapportées, de type formation excessive de thrombine par inhibition accrue de l'activateur tissulaire du plasminogène, mais semblent plus en rapport avec l'inflammation vasculaire [91,92]. Il s'agit ainsi plus d'une thrombose à médiation inflammatoire expliquée en partie par la lésion endothéliale inflammatoire et non pas par un état d'hypercoagulabilité [93].

Ces éléments fournissent une base rationnelle pour comprendre pourquoi, dans la MB, le thrombus veineux est plus sensible aux thérapies anti-inflammatoires qu'au traitement anticoagulant.

Au niveau artériel, la vasculite réalise une destruction de la média, suivie d'une nécrose transmurale décrite parfois comme un véritable aphte artériel et par conséquent responsable de la formation de faux anévrismes [85,94]. Le rôle des traumatismes artériels (ponctions artérielles et chirurgie artérielle) a également été rapporté et illustré par la survenue d'anévrismes au site de ponction artérielle ou au point de suture des pontages vasculaires [94].



**Figure 3 :** Schéma récapitulatif des différents éléments impliqués dans la physiopathologie de la maladie de Behçet.

## MATERIEL ET METHODES

## **I. Type d'étude:**

Nous rapportons une étude rétrospective descriptive analytique portant sur 40 patients colligés au service de médecine interne du CHU Hassan II de Fès, sur une période de quatorze ans (De Janvier 2011 à Janvier 2024).

## **II. Objectif de l'étude:**

L'objectif de notre étude est d'analyser les différents aspects cliniques, paracliniques, thérapeutiques et pronostiques des patients suivis pour la maladie de Behçet avec atteinte vasculaire.

## **III. Patients et méthodes:**

### **1. Critères d'inclusion:**

Nous avons retenu :

- Les patients répondant aux critères diagnostiques du groupe international d'étude sur la MB.
- L'atteinte vasculaire : Thrombose , anévrisme.

### **2. Critères d'exclusion:**

Nous avons exclu :

- Les patients âgés de moins de 16 ans.
- Les patients répondant aux critères diagnostiques du groupe international d'étude sur la MB et qui ne présentent pas d'atteinte vasculaire.
- 24 patients suivis pour maladie de Behçet avec atteinte vasculaire en raison de l'indisponibilité des dossiers médicaux dans les archives.

### **3. Recueil des données :**

Les différentes données épidémiologiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutives ont été recueillies rétrospectivement à partir des dossiers médicaux informatisés via le logiciel HOSIX<sup>®</sup>.

Nous avons rempli une fiche d'exploitation (Annexe 1) à partir des dossiers médicaux ; celle-ci comprend :

#### **a. Les données sociodémographiques :**

L'âge, le sexe, l'origine, l'état matrimonial, le niveau socio-économique, la couverture médicale.

#### **b. Les données cliniques :**

- Les antécédents personnels et familiaux.
- Le motif de consultation.
- Le mode d'installation des symptômes.
- Les manifestations cliniques : Neurologiques, articulaires, cardio-vasculaires, respiratoires, digestives, cutanéomuqueuses, ophtalmologiques.

#### **c. Les données biologiques :**

- Bilan inflammatoire : NFS, VS, CRP.
- D-Dimères.
- HLA B 51.

#### **d. Les données radiologiques :**

- Echodoppler veineux et artériel des membres inférieurs.
- Echographie trans-thoracique.
- Angio TDM.
- Angio IRM.

**e. Traitement :**

Nous avons analysé les différents moyens thérapeutiques utilisés dans la prise en charge de nos patients, ainsi que le mode d'administration, l'efficacité et l'évolution sous traitement.

**IV. Analyse statistique :**

Les données de l'étude rétrospective ont été saisies et analysées sur un tableau Excel.

**V. Aspects éthiques :**

Le recueil des données sociodémographiques, cliniques et paracliniques a été fait en prenant en considération les règles globales d'éthique relatives au respect de la confidentialité et la protection des données propres aux patients.

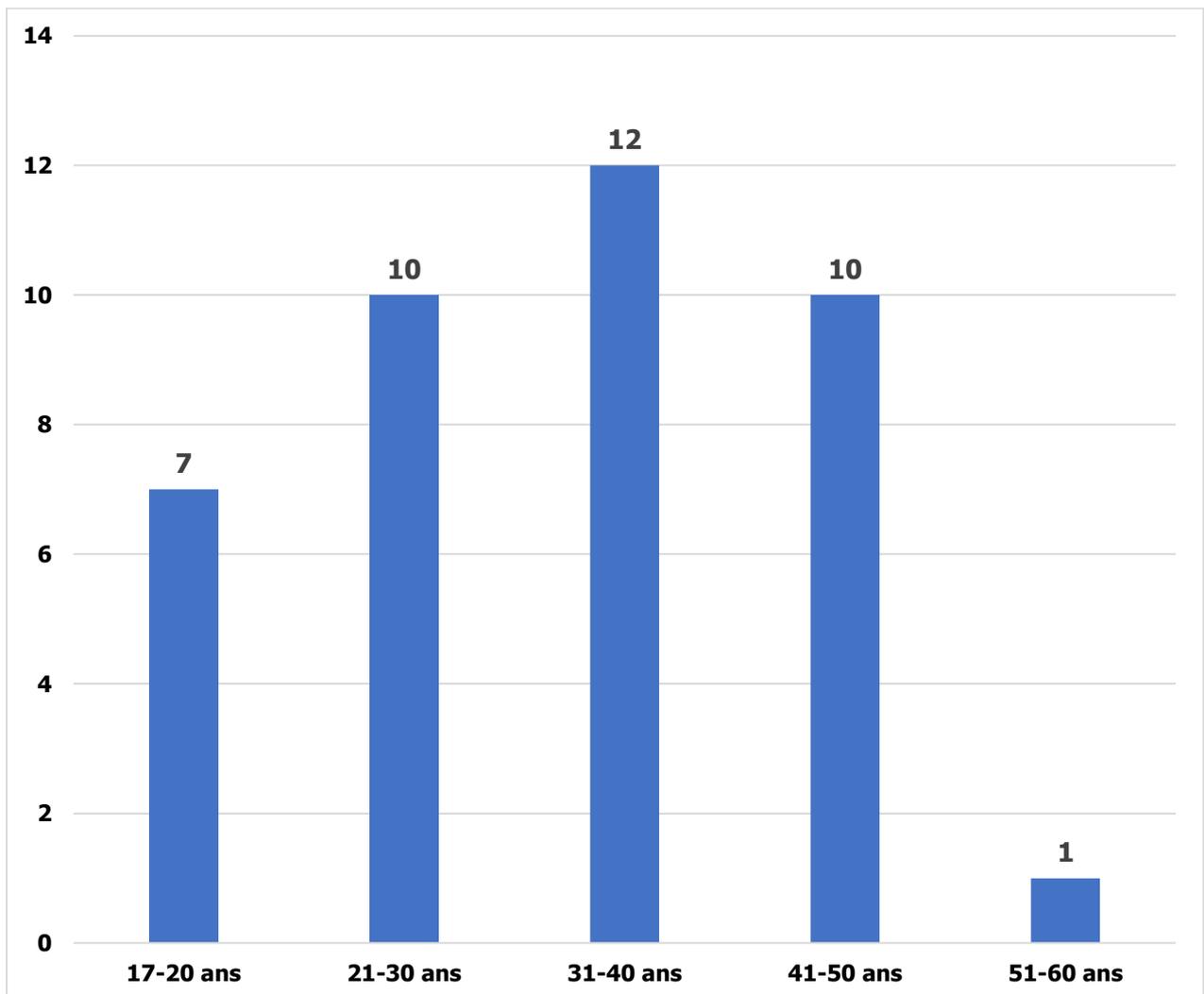
## RESULTATS

## I. Étude épidémiologique:

### 1. Répartition selon l'âge:

La moyenne d'âge de nos patients était de 33 ans, avec un écart type de 10,38 ans et des extrêmes d'âge de 17 et 53 ans.

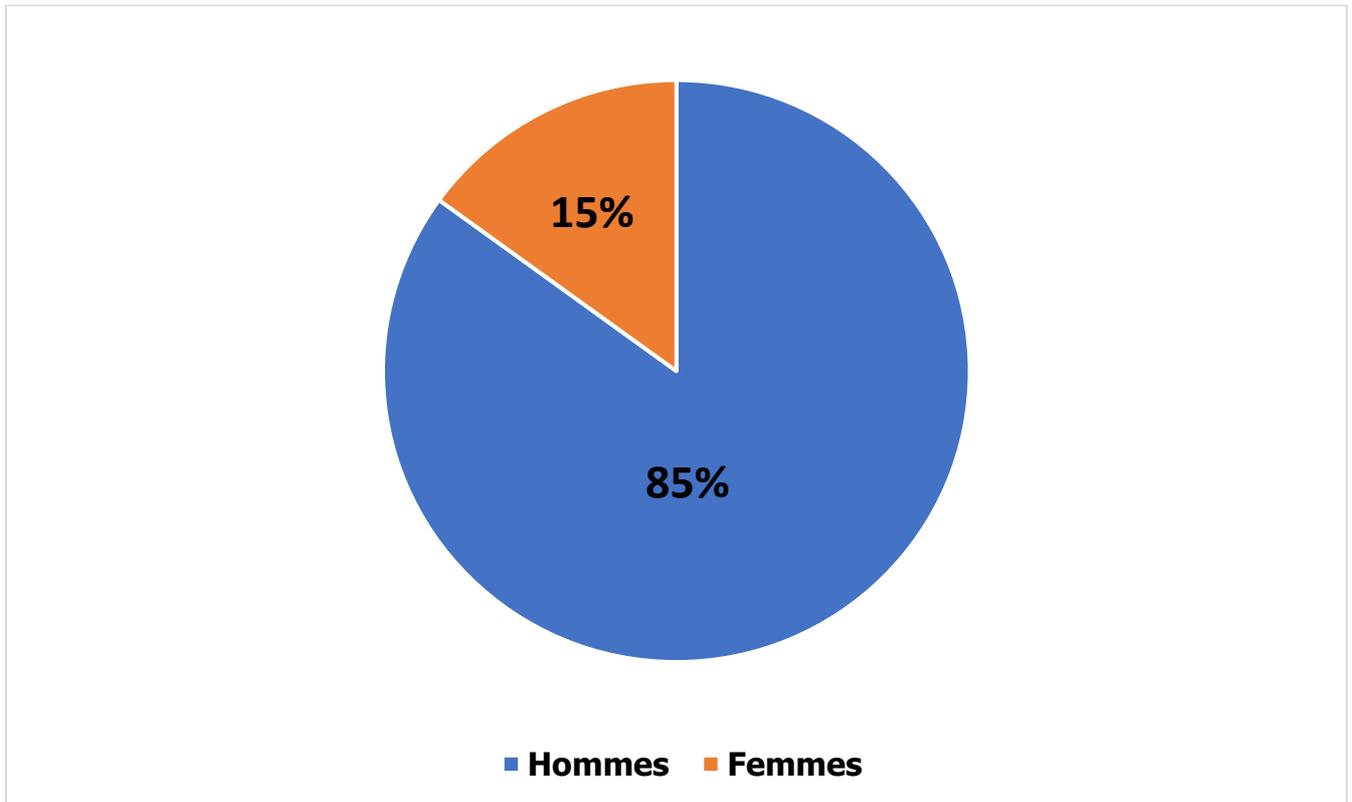
La tranche d'âge la plus atteinte était celle de la 3<sup>ème</sup> décennie soit 30 % de nos patients.



**Figure 4 :** Répartition selon les tranches d'âge

## 2. Répartition selon le sexe:

Les résultats de notre étude montrent une nette prédominance masculine avec un sex ratio (H/F) de 5,66.

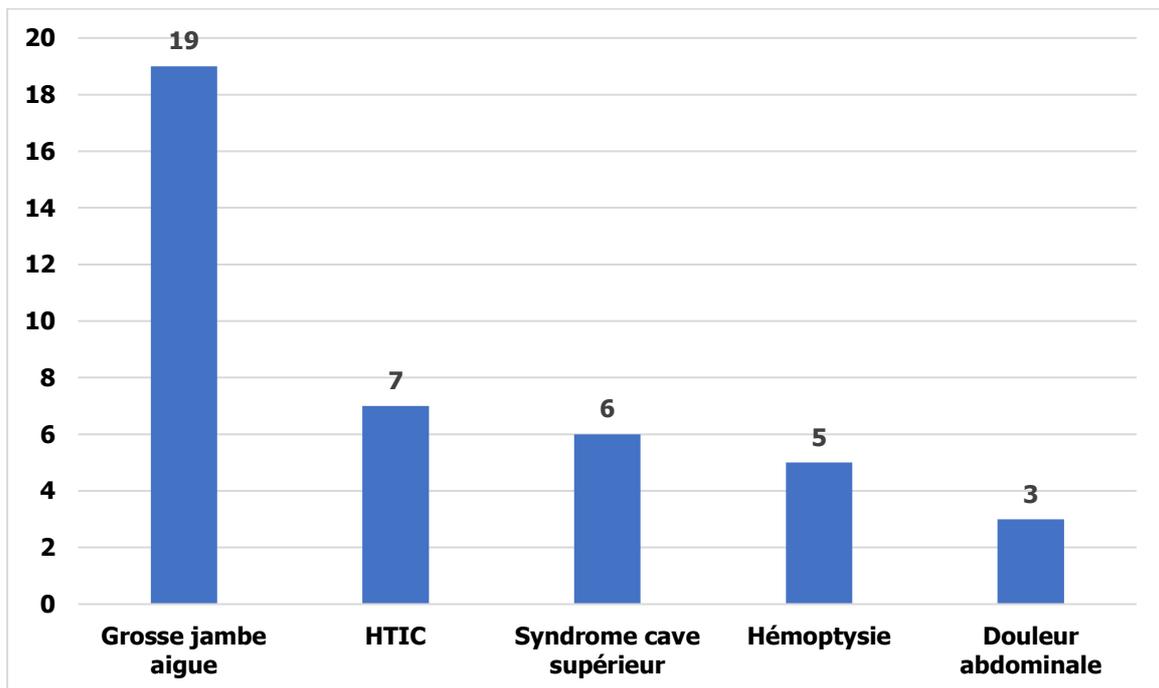


**Figure 5 : Répartition selon le sexe**

## II. Les manifestations cliniques de l'angioBehçet:

### 1. Motif de consultation:

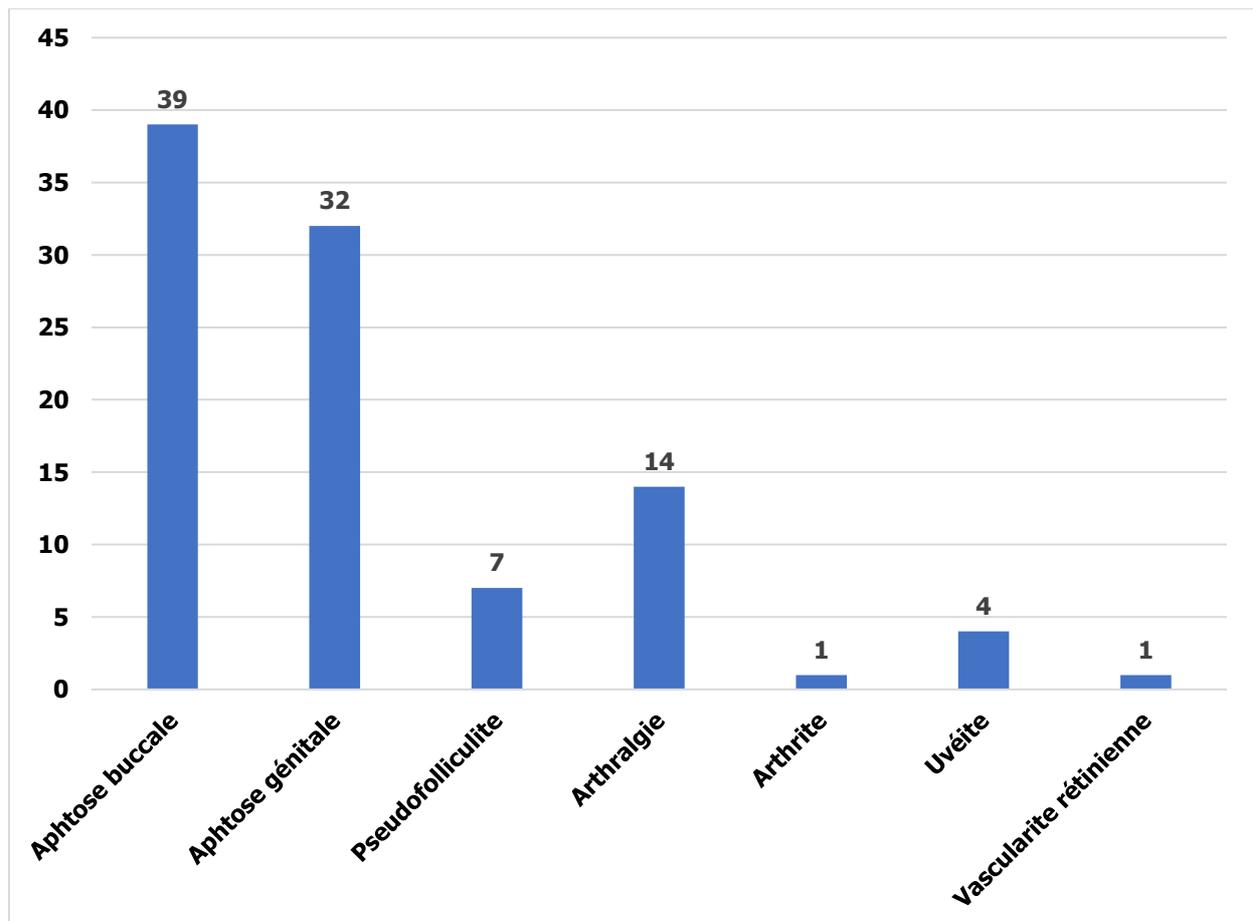
Le motif de consultation le plus fréquent était une grosse jambe aigue chez 19 patients, suivi par un tableau d'HTIC chez 7 patients, puis par un syndrome cave supérieur chez 6 patients, une hémoptysie chez 5 patients, et enfin une douleur abdominale chez 3 patients.



**Figure 6 :** Répartition selon le motif de consultation

## 2. Les autres tropismes de la MB:

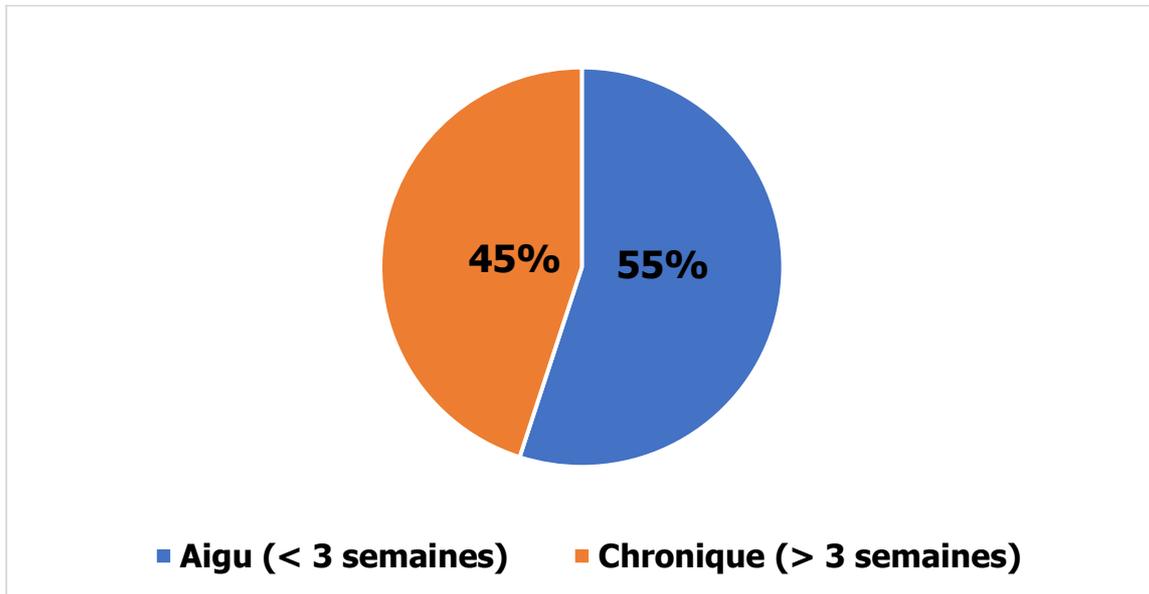
- En dehors de l'atteinte vasculaire, tous nos patients avaient une atteinte cutané-muqueuse : Aphthose buccale chez 39 patients, et aphthose génitale chez 32 patients, une pseudofolliculite chez 7 patients. Le Pathergy test n'a pas été évalué dans cette étude car il n'a pas été réalisé chez tous les patients.
- L'atteinte oculaire était présente chez 5 patients, faite d'uvéïte chez 4 patients et une vascularite rétinienne chez un patient.
- L'atteinte articulaire était présente chez 15 patients : Faite d'arthralgies chez 14 patients et d'arthrite chez un seul malade.
- Aucune atteinte neurologique, n'a été retrouvée.



**Figure 7 : Répartition des autres tropismes de la maladie de Behçet (En dehors de l'atteinte vasculaire)**

### 3. Mode d'installation:

Le mode d'installation de la maladie le plus fréquent était aigu chez 55% de nos patients



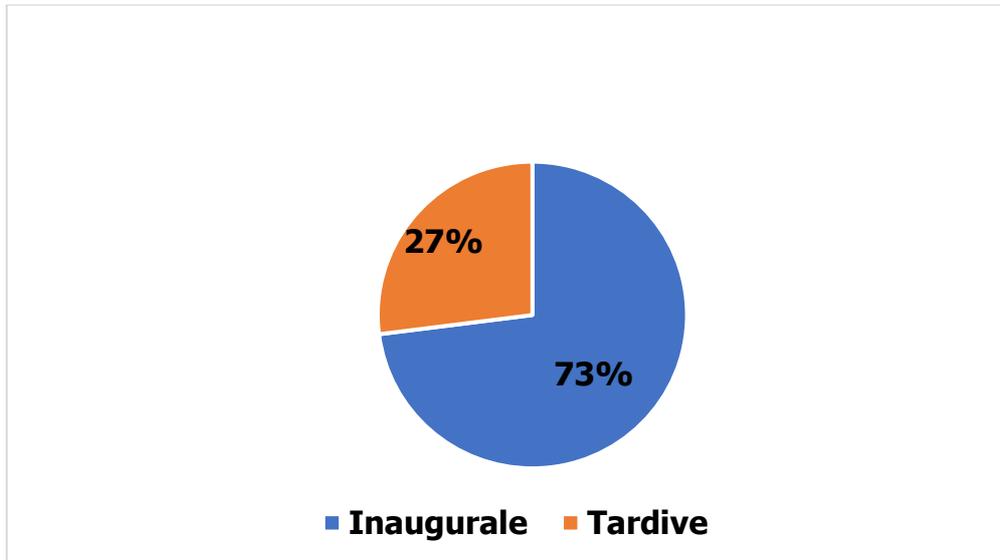
**Figure 8 :** Répartition selon le mode d'installation

### 4. Délai moyen de consultation:

Le délai moyen de consultation était de 87 jours , un écart type de 148 jours avec des extrêmes de : 2 jours et 2 ans.

## 5. Chronologie de l'atteinte vasculaire:

L'atteinte vasculaire au cours de la maladie de Behçet était inaugurale dans 73% des cas et tardive dans 27 % des cas avec un délai moyen de 6,7 ans entre le diagnostic de la maladie de Behçet et l'atteinte vasculaire, l'écart-type est de 6,82 ans.

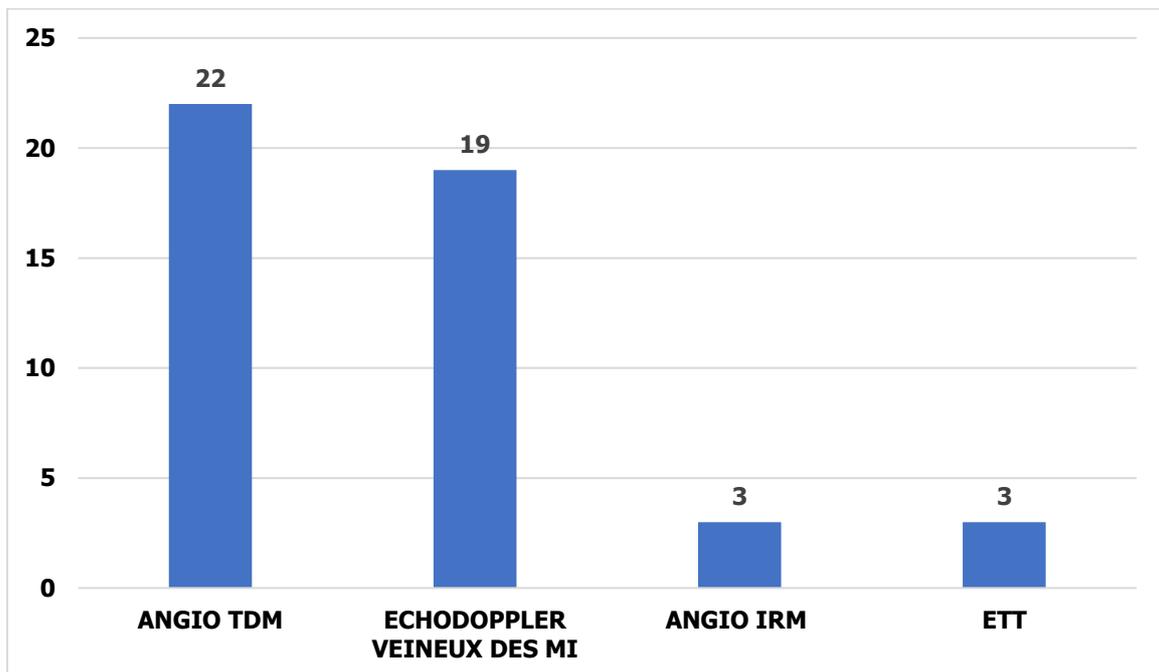


**Figure 9 :** Répartition selon la chronologie de l'atteinte vasculaire

### III. Les manifestations paracliniques de l'angioBehçet:

#### 1. Moyens d'imagerie utilisés :

L'angioscanner représente le moyen d'imagerie le plus utilisé, chez 22 patients, suivi par l'échodoppler veineux / artériel des membres inférieurs chez 19 patients, puis l'échodoppler transthoracique chez 3 patients et enfin l'angiIRM chez 3 malades.

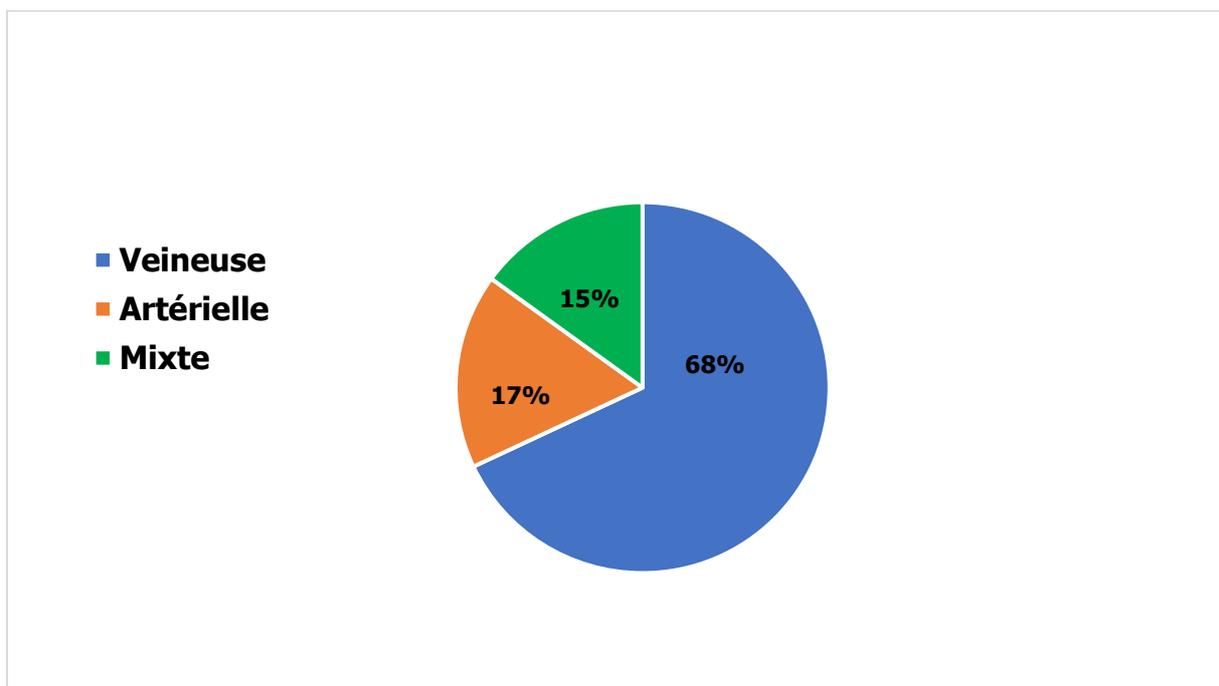


**Figure 10 :** Répartition des différents moyens d'imagerie utilisés

## 2. Types d'atteinte vasculaire :

Le type de vaisseau le plus touché était veineux chez 27 patients, et artériel chez 7 patients, à noter qu'une atteinte simultanée des deux vaisseaux a été objectivée chez 6 patients.

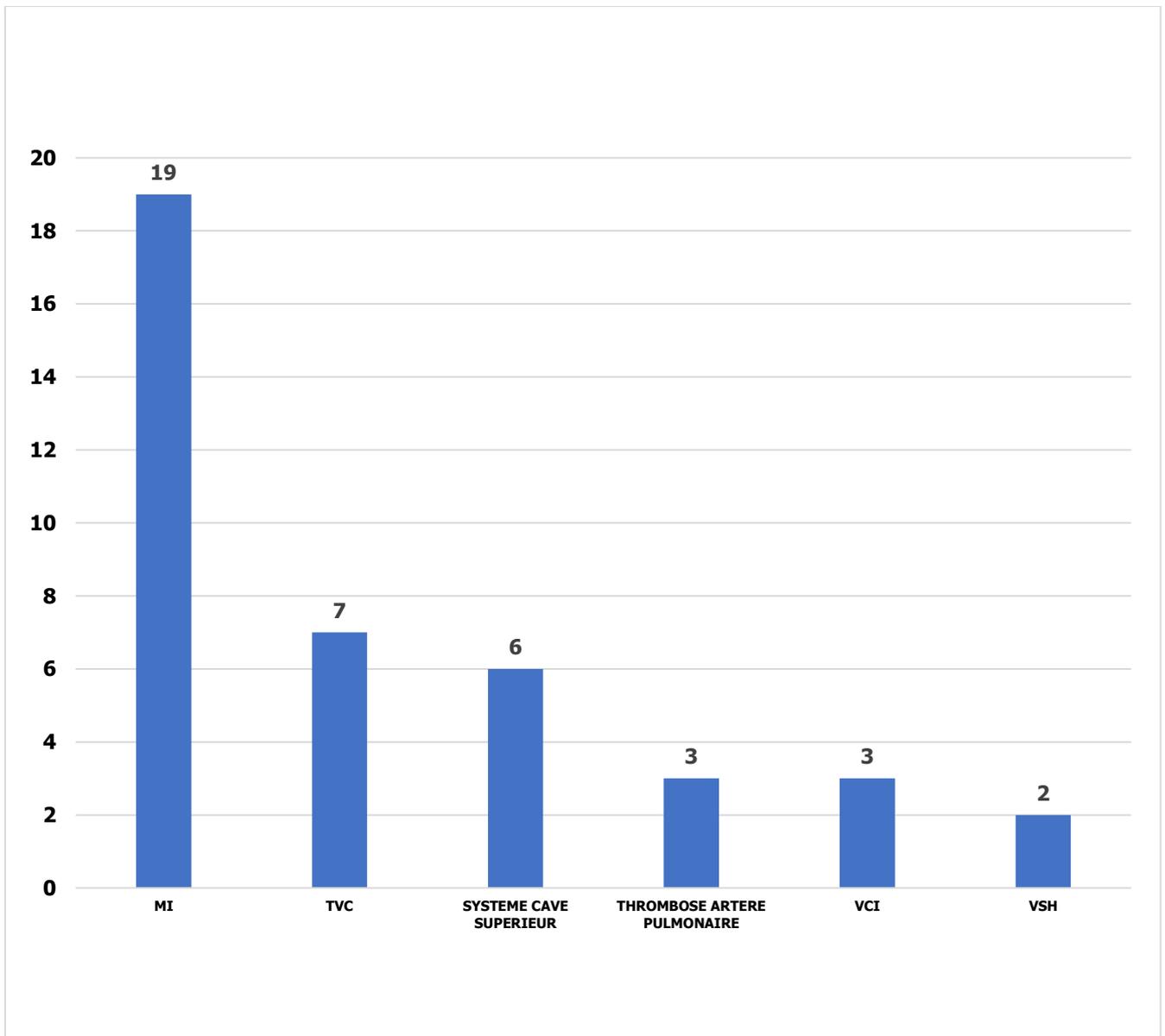
L'atteinte veineuse était représentée par une thrombose, tandis que l'atteinte artérielle était représentée par des anévrysmes dont certains étaient thrombosés.



**Figure 11 :** Répartition selon le type de l'atteinte vasculaire.

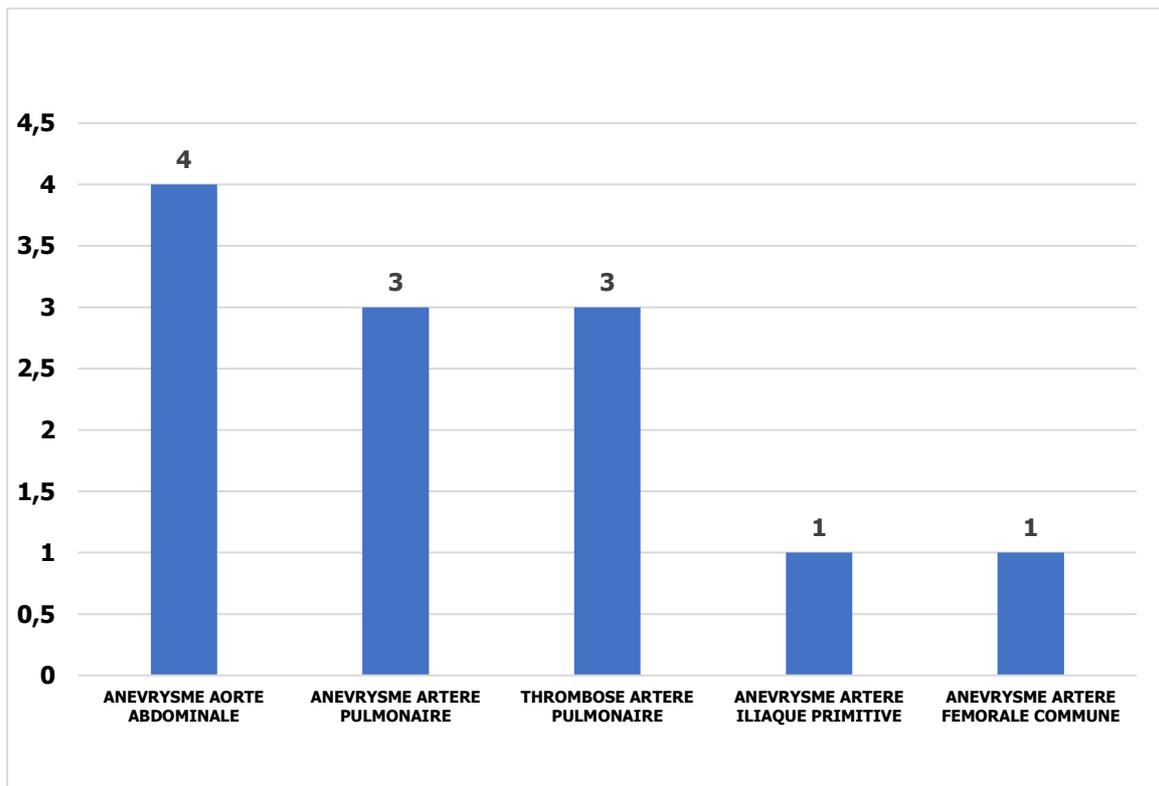
### 3. Sièges de l'atteinte vasculaire :

- L'atteinte veineuse la plus fréquente était essentiellement représentée par l'atteinte du système veineux profond des membres inférieurs dans 47,5 % des cas ; ensuite une thrombose veineuse cérébrale dans 17,5 % des cas ; puis l'atteinte du système cave supérieur dans 15 % des cas ; un thrombus intra cardiaque chez 3 patients; une embolie pulmonaire chez 3 patients, et enfin une thrombose des veines sus-hépatiques chez 2 patients, et de la VCI chez 2 patients.



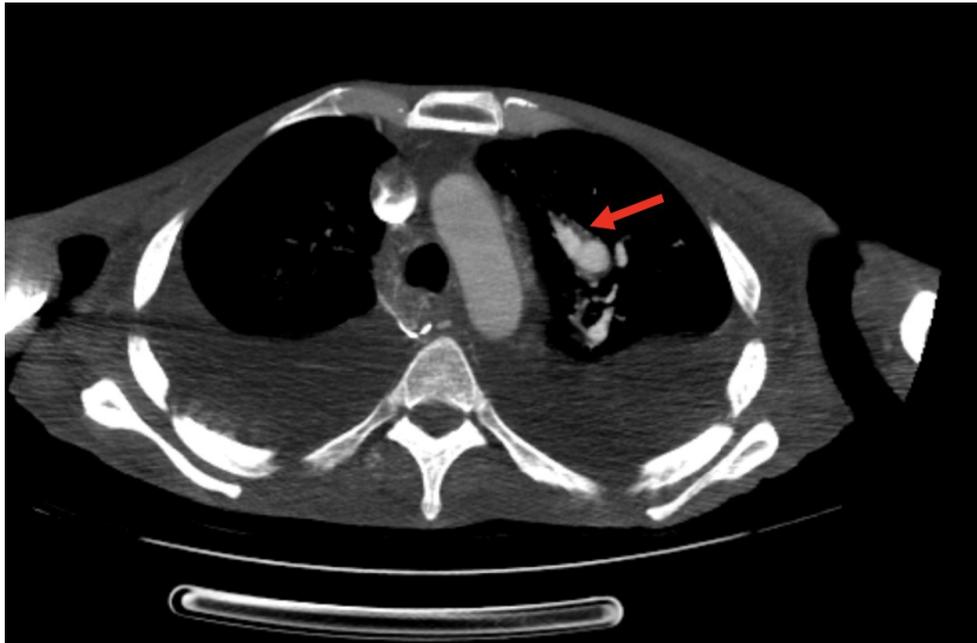
**Figure 12 :** Répartition selon les sièges de l'atteinte veineuse.

- Concernant l'atteinte artérielle, elle était représentée essentiellement par des anévrysmes, dont le siège le plus fréquent était l'aorte abdominale chez 4 patients, puis l'artère pulmonaire chez 3 patients, l'artère fémorale commune chez un seul patient, et enfin l'artère iliaque primitive chez un seul patient également.

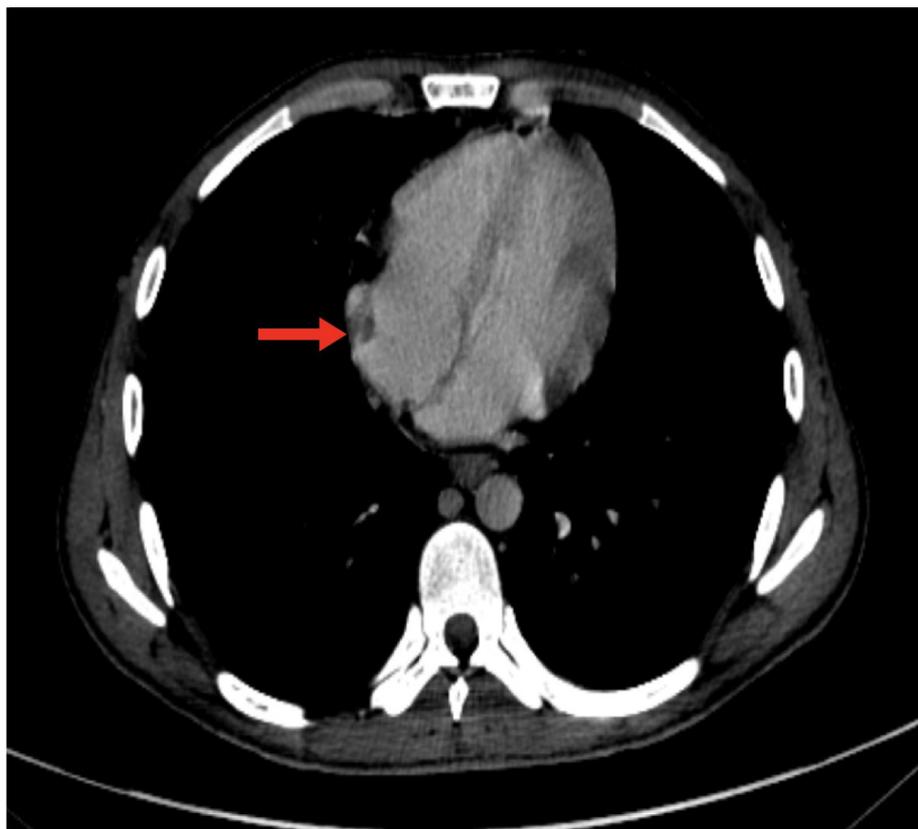


**Figure 13 :** Répartition selon les sièges de l'atteinte artérielle.

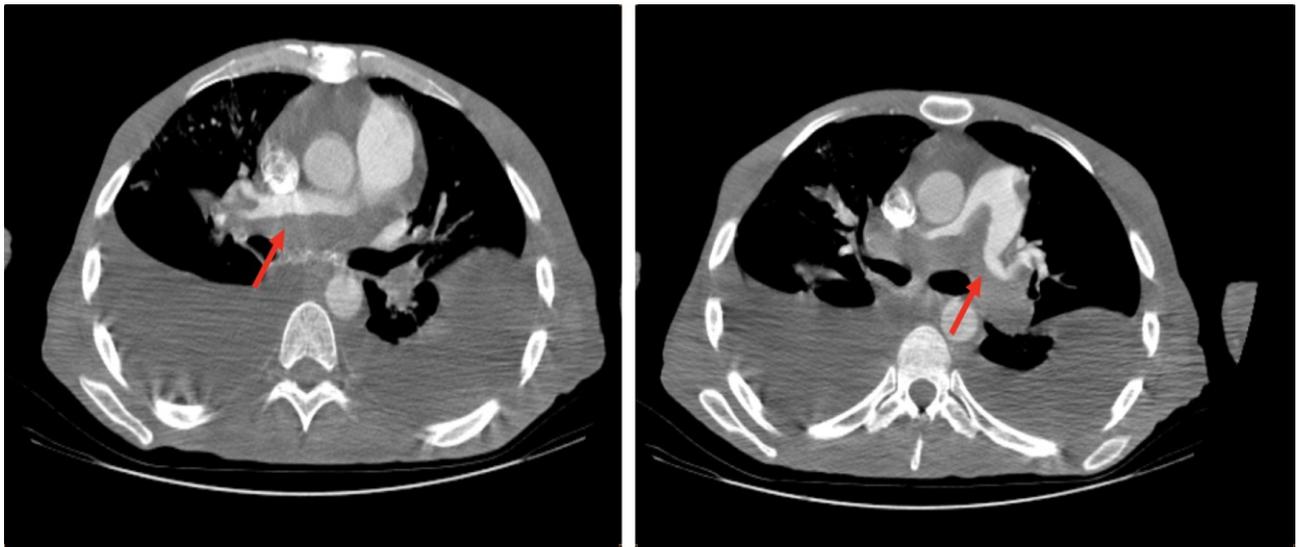
Il est à noter qu'on a eu 3 cas de thrombus intra-cardiaques



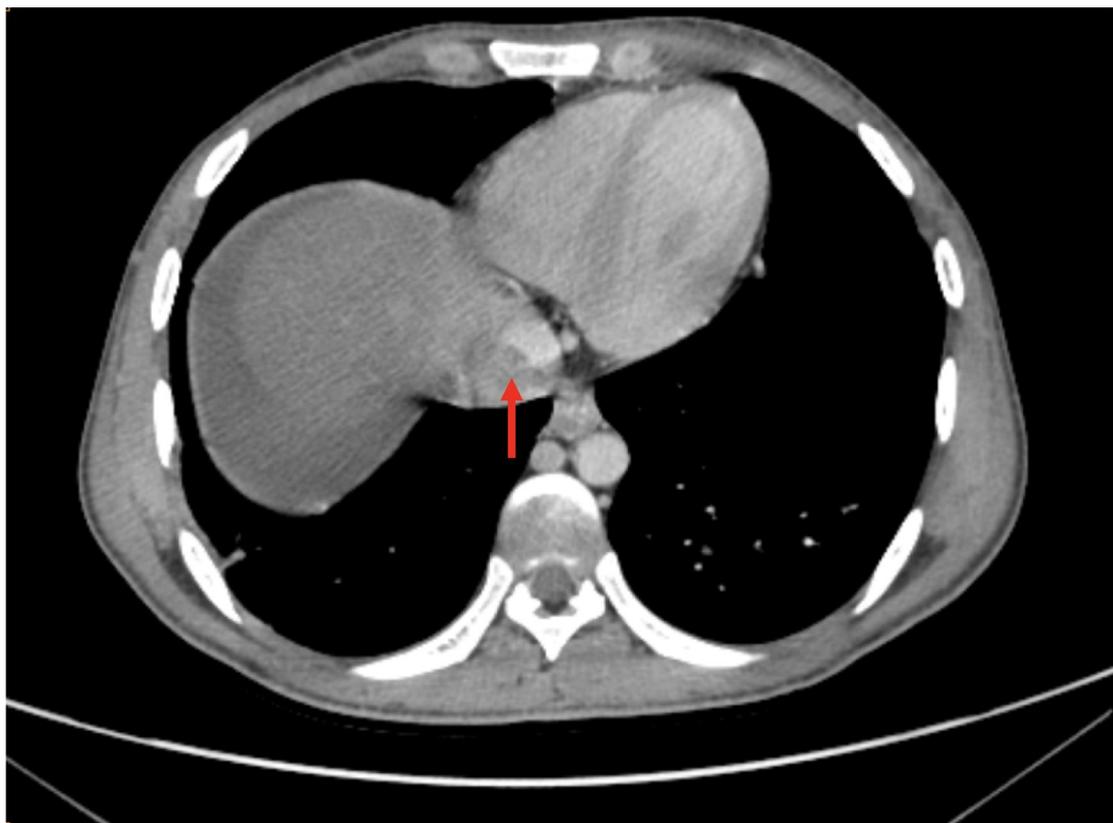
**Figure 14 :** Image scannographique montrant un anévrisme fusiforme de la branche lobaire sup de l'artère pulmonaire gauche chez l'un de nos patients



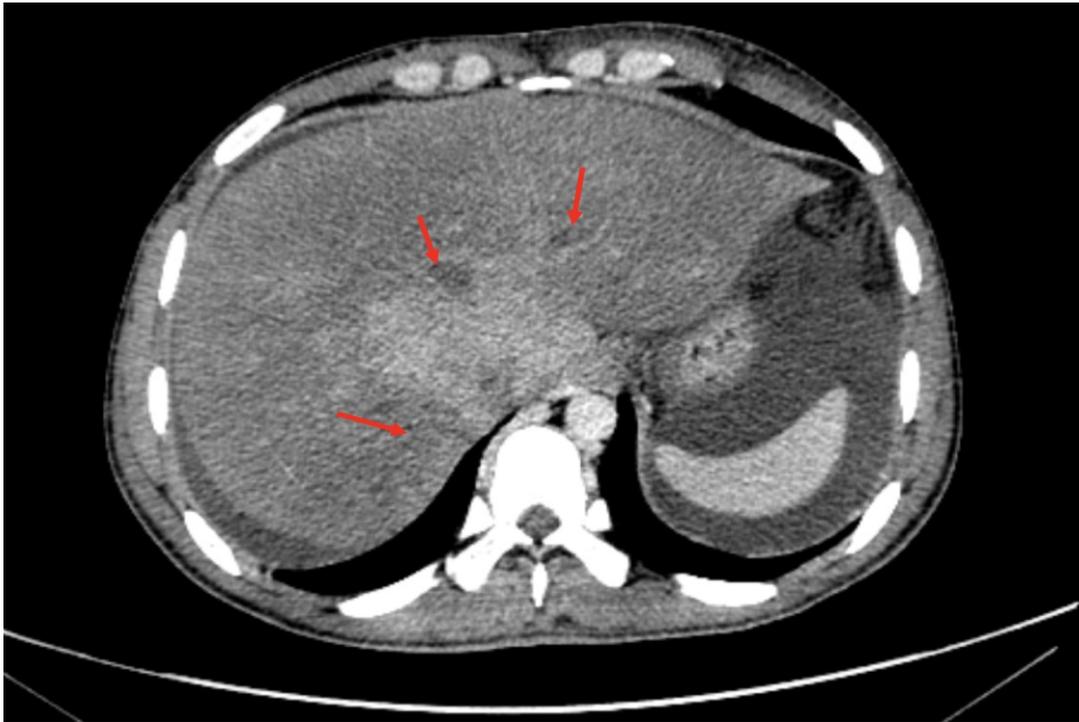
**Figure 15 :** Image scannographique montrant un thrombus intra cardiaque au niveau de l'OD chez l'un de nos patients



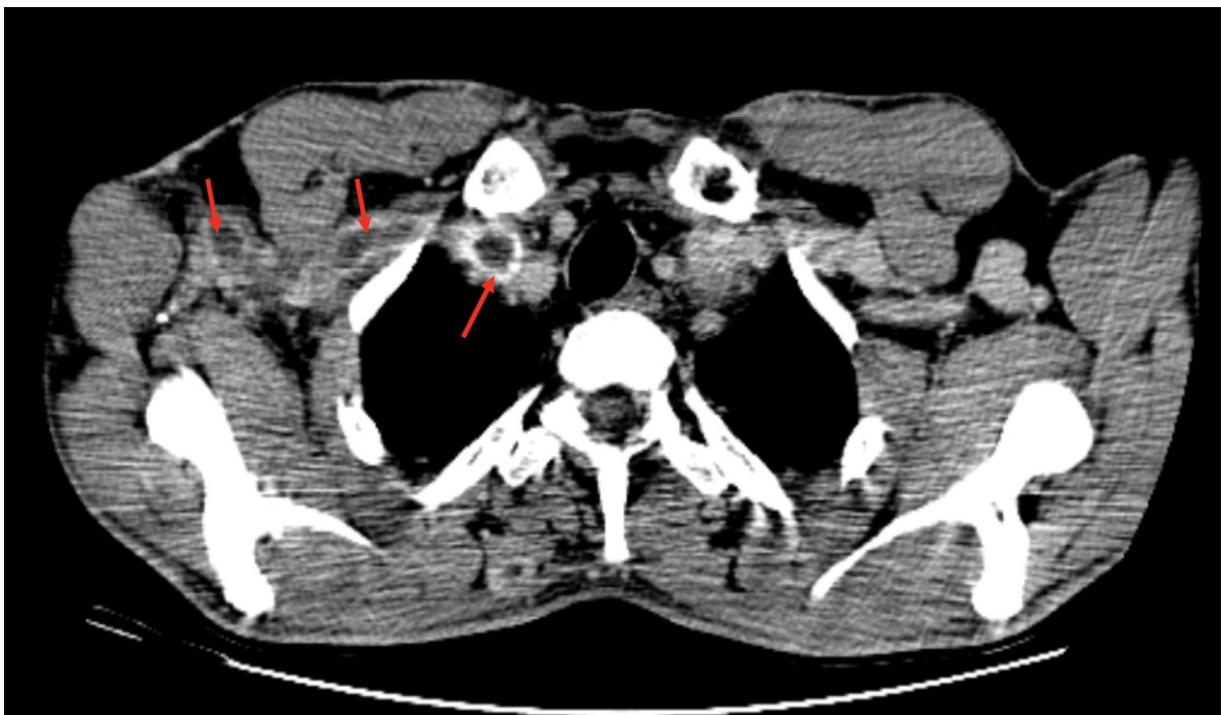
**Figure 16 :** Image scannographique montrant une embolie pulmonaire proximale bilatérale chez l'un de nos patients



**Figure 17:** Image scannographique montrant une thrombose de la VCI chez l'un de nos patients



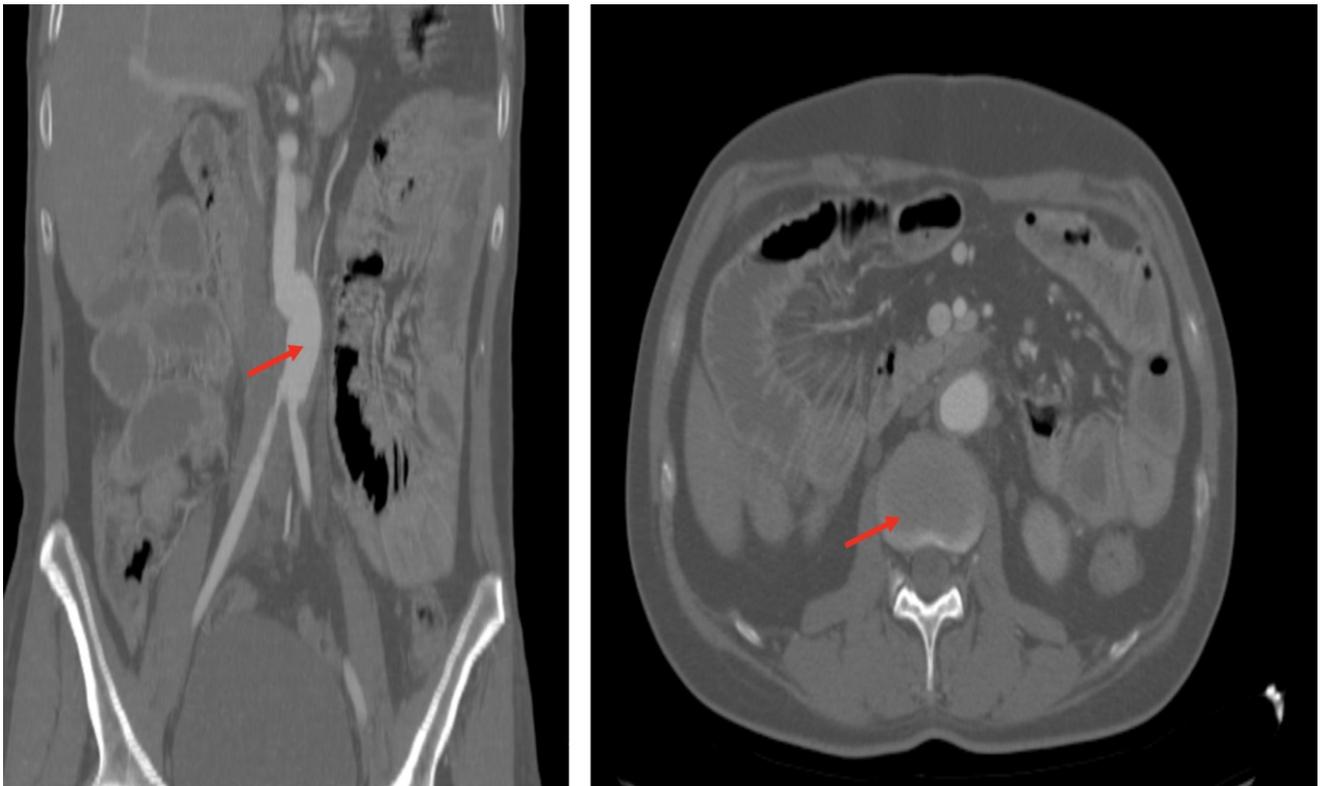
**Figure 18:** Image scannographique montrant une thrombose des VSH chez l'un de nos patients



**Figure 19:** Image scannographique montrant une thrombose de la veine sous-clavière droite chez l'un de nos patients



**Figure 20:** Image scannographique montrant une thrombose du tronc veineux brachio-céphalique chez l'un de nos patients



**Figure 21:** Image scannographique abdominale montrant un anévrysme de l'aorte abdominale sous-rénale qui est partiellement thrombosé chez l'un de nos patients

#### **4. Biologie :**

La vitesse de sédimentation était accélérée dans 97% des cas ; et une CRP élevée dans 93% des cas.

Il est à noter que la recherche de l'allèle HLA B51 n'a été réalisée que chez un seul patient et est revenue positive.

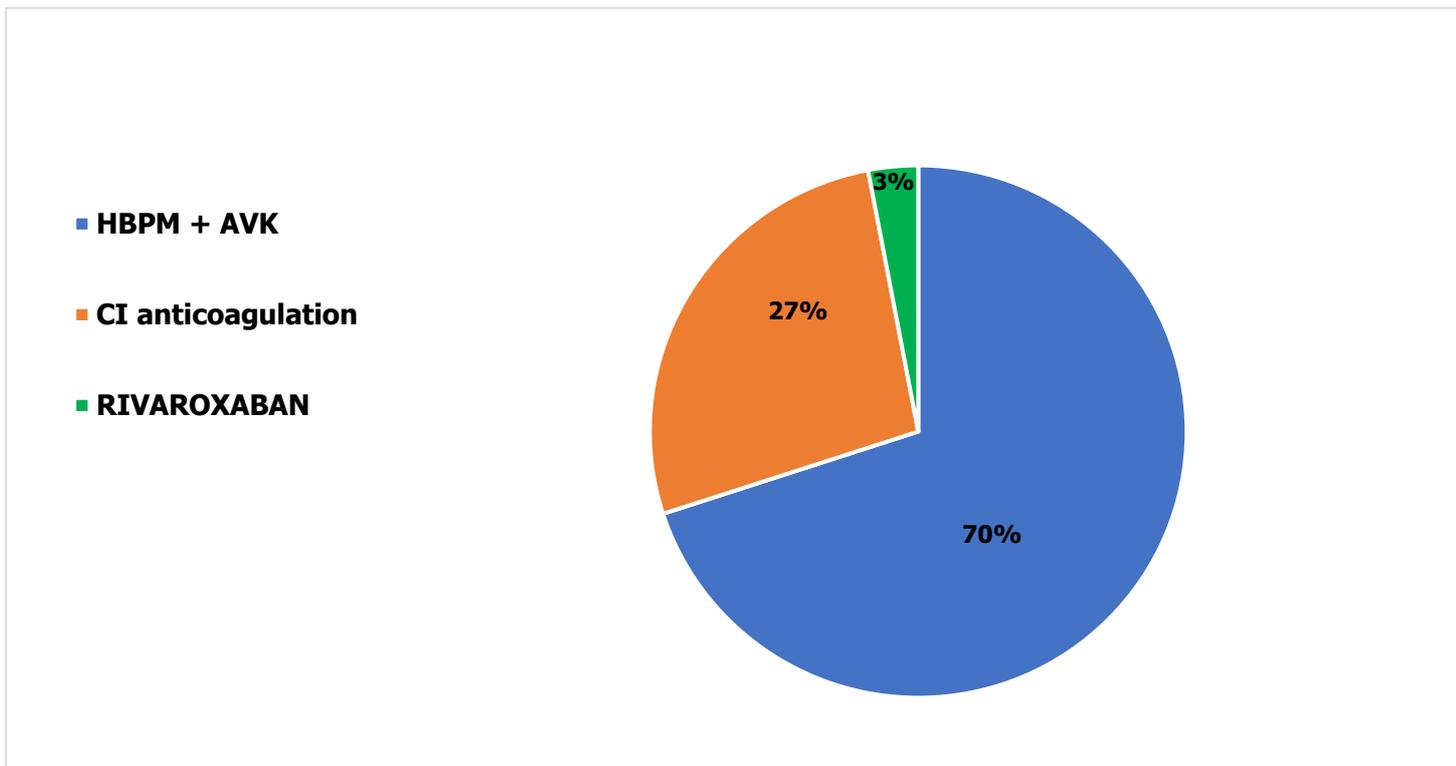
## IV. Traitement :

### 1. Colchicine :

Tous nos patients ont été reçus la colchicine, afin de traiter essentiellement les manifestations cutanéomuqueuses.

### 2. Traitement anti-thrombotique :

Un traitement antithrombotique par HBPM avec relais par AVK a été instauré chez 28 patients (Dont 6 ont reçu le traitement à vie, chez les 22 autres patients, la durée moyenne d'anticoagulation était de 5 ans). Une anticoagulation par AOD à base de Rivaroxaban a été instaurée chez un seul patient, 11 de nos patients n'ont pas reçu d'anticoagulation vu le risque hémorragique élevé.



**Figure 22** : Répartition des différents traitements anti-thrombotiques prescrits

### **3. Traitement immunosuppresseur :**

– **Corticothérapie :**

Une corticothérapie a été instaurée chez 25 patients, soit 62,5 %; dont 12 ont reçu un bolus à base de méthylprednisolone à une dose de 15 mg/kg/j en 3 jours et sans dépasser 1g, puis relai par voie orale à base de prednisone à une dose d'1 mg/kg/j, et 13 patients ont reçu d'emblée une corticothérapie par voie orale par prednisone à une dose d'1 mg/kg/j avec dégression progressive.

La durée moyenne de corticothérapie était de 8 mois.

Le bolus de corticothérapie a été utilisé dans les cas suivants : Anévrysme de l'aorte abdominale, thrombus intra-cardiaques, syndrome cave supérieur, embolie pulmonaire, syndrome de Budd-Chiari, TVC

– **Cyclophosphamide (CYC) :**

13 de nos patients ont reçu un traitement à base de CYC avec une posologie de 700mg/ m<sup>2</sup> à J1, J15, J30, J60, J90 et J120 selon le GFEV (Groupe Français d'Etude des Vascularites)

Le bolus de corticothérapie a été utilisé dans les cas suivants : Anévrysme de l'aorte abdominale, thrombus intra-cardiaques, syndrome cave supérieur, embolie pulmonaire, syndrome de Budd-Chiari, TVC, anévrysme de l'artère fémorale.

**Azathioprine (AZA):**

L'AZA a été introduite chez les à la 4<sup>ème</sup> cure du CYC soit J60 à la dose de 2 mg/kg/j.

- Il est à noter que 4 patients ont reçu d'emblée l'AZA à la dose de 2 mg/Kg/j.  
(2 cas de TVP, un syndrome cave supérieur et TVC non menaçants)

- La durée moyenne de traitement par l'AZA était de 33 mois avec des extrêmes de 3 à 120 mois.
- **Anti TNF Alpha:**

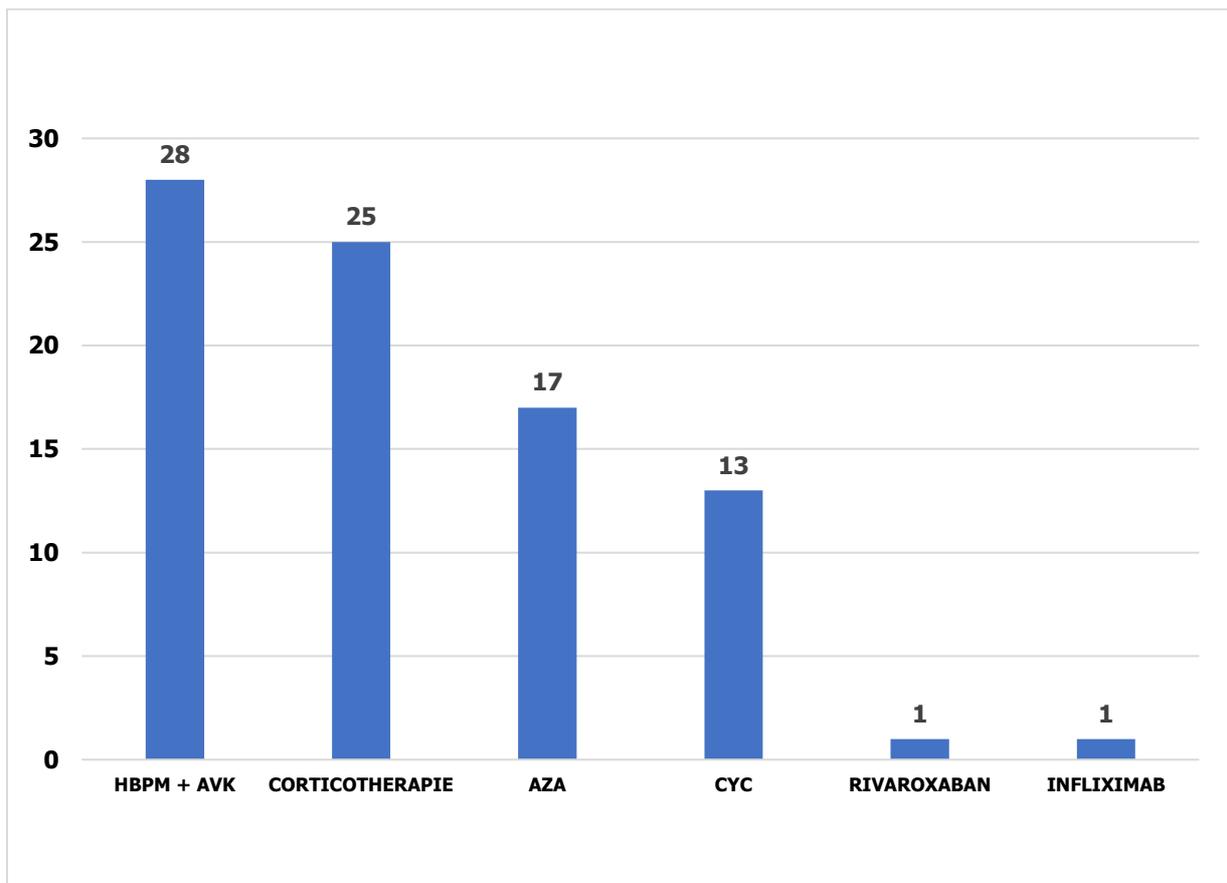
L'anti TNF alpha a été utilisé chez une seule patiente, la molécule était l'INFLIXIMAB.

L'indication était un anévrisme de l'artère lobaire pulmonaire.

#### **4. Traitement chirurgical :**

- 6 patients ont reçu un traitement chirurgical de leur anévrisme.

Dans 50 % des cas un traitement immunosuppresseur a précédé le traitement chirurgical.



**Figure 22 :** Répartition des différents traitements utilisés chez nos patients

## **V. Évolution et complications:**

### **1. Évolution :**

- L'évolution était favorable dans 95% des cas chez les patients traités et sans aucune séquelle.
- L'évolution au long cours était marquée par :
  - Une récurrence de TVP après 5 ans du 1<sup>er</sup> épisode ; un infarctus du myocarde chez 2 patients : Après 3 ans pour le premier, et 2 ans pour le second. Les 3 patients étaient sous AZA au moment de la récurrence.
  - 4 patients ont développé une atteinte oculaire (Dont un cas d'uvéïte et 3 cas de vascularite rétinienne) avec un délai moyen de 28 mois (Des extrêmes de 6 à 72 mois).

### **2. Complications :**

- Parmi les complications : Une rupture d'anévrisme de l'aorte abdominale sous-rénale chez un seul patient, un syndrome hémorragique chez 2 patients.
- 2 patients sont décédés : La cause de décès était un syndrome hémorragique secondaire à une rupture d'anévrisme pour le premier; un arrêt cardio-respiratoire secondaire à une migration de thrombus qui était en intra-cardiaque pour le second.

## DISCUSSION

## I. Epidémiologie:

Les résultats épidémiologiques de notre étude ont montré que la moyenne d'âge de nos patients était de 33 ans ;et que la tranche d'âge la plus atteinte était celle de la 3<sup>ème</sup> décennie (30 % des patients) ; ainsi qu'une nette prédominance masculine avec un sex ratio (H/F) de 5,66.

Ces résultats rejoignent ceux de la littérature, et sont détaillés dans le tableau ci-dessous :

**Tableau 1 : Tableau regroupant les différentes données épidémiologiques de l'AngioBehçet dans différentes séries incluant la notre.**

	F.Z Ha-ou-nou et al. [96]	M. Torgutalp et al. [97]	G. Hatemi et al. [98]	Notre série
<b>Nombre de patients</b>	60	460	127	40
<b>Moyenne d'âge</b>	33,6 ans +/- 9,26	33,8 ans +/- 10,5	30 ans +/- 8,5	33 ans +/- 10,38
<b>Sex-ratio (H/F)</b>	2,75	3	4,08	5,66

Dans la MB, un état d'hypercoagulabilité chez les hommes pourrait expliquer cette prédominance masculine comme démontrée par Kara Kivanc et al., à travers l'analyse comparative de la thromboélastométrie rotative (ROTEM) chez des patients atteints de MB des deux sexes et des sujets sains. La principale constatation dans cette étude était que les patients MB de sexe masculin avaient une tendance à coaguler plus rapidement avec une

augmentation de la fermeté du caillot et un état prothrombotique même dans le stade inactif de la maladie [99].

## **II. Clinique et paraclinique:**

Une atteinte vasculaire se développe chez jusqu'à 40 % des patients atteints de MB. Dans près de 10 % des cas, elle peut être le mode d'entrée et révéler la maladie.

La fièvre, plutôt rare au cours de la MB, est fortement associée à cette atteinte vasculaire [100]. La mise en évidence d'un syndrome inflammatoire biologique inexpliqué doit inciter également à rechercher une atteinte vasculaire latente [101]. L'atteinte de vaisseaux de nature et de tailles différentes peut réaliser une panoplie de symptômes cliniques selon la localisation des lésions.

Dans notre série, la fièvre n'a pas été rapportée chez nos patients, alors que le syndrome inflammatoire biologique était perturbé chez 95% des patients.

### **1. L'atteinte veineuse :**

- La thrombose veineuse (TV) représente 80 % des atteintes vasculaires au cours de la MB. La TV profonde des membres inférieurs en est la présentation la plus fréquente et représente environ 2/3 de toutes les TV. Elle est volontiers récidivante, bilatérale et/ou à bascule [14,15,17,102,103,104]. La découverte de cette atteinte veineuse à un stade avancé du syndrome post-thrombotique n'est pas rare [102,105], probablement en rapport avec le caractère inflammatoire adhérent et non résolutif du thrombus. L'atteinte veineuse se présente également souvent comme une thrombophlébite superficielle, qui se manifeste volontiers par

un érythème linéaire, fugace, migratoire, souvent confondue avec un érythème noueux (qui peut y être associé). Ces patients sont plus à risque de développer d'autres TV et une atteinte artérielle [15,106,107,108]

- Une thrombose des veines caves est rapportée dans 2 à 10 % des cas de MB [109] et représente près d'un quart des manifestations thrombotiques veineuses. Ces thromboses peuvent être bien tolérées ou se présenter par un syndrome cave brutal et fébrile. Elles peuvent, par extension aux veines sus-hépatiques, réaliser un syndrome de Budd-Chiari aigu [110,111]
- La thrombose intracardiaque (TIC) est reconnue comme une complication extrêmement rare mais classique de la MB. Elle affecte principalement le cœur droit et est fréquemment associée à d'autres localisations thrombotiques et à des anévrismes artériels pulmonaires (AAP) [112,113]. Le rôle de la fibrose endomyocardique est majeur dans la genèse de cette TIC
- Une thrombose veineuse cérébrale (TVC) est rapportée chez 7,8 % d'une large cohorte de patients atteints de MB [114], avec son cortège de symptômes de type hypertension intracrânienne et avec comme principale complication une cécité par atrophie optique. L'analyse du liquide céphalo-rachidien note souvent une augmentation de pression avec hyperprotéinorachie et pléiocytose [115].

Enfin, cette TVC est particulièrement associée à d'autres atteintes vasculaires de la maladie et survient plus tôt dans l'évolution de la maladie que les atteintes neurologiques de type parenchymateux [116]. Il est intéressant de noter que dans la grande étude VENOST, rapportant près de 1000 cas de TVC, une MB est retrouvée chez environ 10 % des cas [117].

- D'autres localisations veineuses atypiques rares sont rapportées telles que thrombose des veines mésentériques, des sinus caverneux avec priapisme, des veines des membres supérieurs...

**Tableau 2 : Tableau regroupant les différentes atteintes veineuses de l'AngioBehçet dans différentes séries incluant la notre.**

	F.Z Ha-ou-nou et al. [96]	M. Torgutalp et al. [97]	G. Hatemi et al. [98]	Notre série
Nombre de patients	60	460	127	40
Membres inférieurs	32	309	44	19
Membres supérieurs	6	17	-	0
VCS	4	-	8	6
VCI	10	-	8	2
VSH	5	-	6	2
Tronc porte	5	-	-	0
TVC	7	-	18	7
Thrombus intra-cardiaque	1	14	11	3

## 2. L'atteinte artérielle périphérique:

Les anévrismes ou pseudo-anévrismes représentent la forme la plus fréquente des lésions artérielles de la MB (60 à 70 %). Il s'agit d'un événement tardif, se développant en moyenne 5 à 10 ans après le début de la maladie [118].

Ces véritables « ulcères ou aphtes artériels » peuvent affecter n'importe quels vaisseaux et sont considérés comme caractéristiques de la maladie.

L'expression clinique est variable selon le vaisseau atteint et le type de lésion [1,8,94,106,119,120]. L'aorte abdominale est l'un des sites les plus courants de formation de ces anévrismes. Ils sont de très mauvais pronostic car leur survenue peut être extrêmement soudaine et inattendue et expose à un risque de rupture fatale. Ils coexistent fréquemment avec une TV [17,94,120].

Par ailleurs, on peut également noter des sténoses ou des occlusions artérielles avec des symptômes de claudication ou d'ischémie.

### **3. L'atteinte vasculaire pulmonaire:**

L'atteinte des artères pulmonaires est rare dans la MB, représente moins de 5 % des atteintes vasculaires [121,122]. Cette atteinte peut avoir un large spectre de manifestations cliniques et radiographiques et plusieurs lésions peuvent exister chez un même patient. Les symptômes pulmonaires fréquemment rapportés sont l'hémoptysie, la dyspnée, la fièvre, la toux et les douleurs thoraciques. Les anévrismes artériels pulmonaires (AAP) correspondent à une présentation unique en médecine, leur détection chez un homme jeune est quasi-pathognomonique de MB [105]. Ces anévrismes peuvent exister sur tout l'arbre artériel pulmonaire, ils sont principalement proximaux, bilatéraux (25 %) et multiples (50-70 %) [121,122].

L'atteinte des artères pulmonaires dans la MB ne se limite pas aux lésions anévrysmales. En effet, 1/3 des patients ayant une atteinte vasculaire pulmonaire présente une thrombose pulmonaire isolée [60]. La reconnaissance croissante de ces patients est probablement due aux progrès des techniques d'imagerie ces dernières années. Ces patients avec thrombose pulmonaire partagent des caractéristiques cliniques très proches des patients avec AAP.

Une association à un AAP est ainsi rapportée chez un quart des patients [121,122].

Par ailleurs, les patients avec atteinte vasculaire pulmonaire ont souvent des complications vasculaires extra-pulmonaires, en effet, environ 80 % des patients atteints d'AAP ont une TV concomitante [121,122]. La survenue contemporaine d'AAP et de TV, en particulier au niveau de la veine cave ou du cœur droit, définit le syndrome dit de Hughes-Stovin, qui est probablement une variante clinique de la MB vasculaire [123]. Compte tenu de la fréquence élevée des TV des membres chez ces patients, une question reste débattue concernant le caractère embolique de ces thromboses pulmonaires plutôt que leur constitution « in situ ». En fait, le caractère adhérent et inflammatoire du thrombus au cours de la MB rend peu probable la possibilité de migration embolique et la faible prévalence d'embolies pulmonaires rapportée dans les grandes cohortes de MB corrobore cette hypothèse [124].

Cette forte association entre atteinte vasculaire pulmonaire et TV pourrait s'expliquer par le fait que les artères pulmonaires ont une ressemblance particulière avec les veines périphériques. Il s'agit d'une circulation à pression faible, leur paroi vasculaire est mince et peu élastique.

**Tableau 3 : Tableau regroupant les différentes atteintes artérielles de l'AngioBehçet dans différentes séries incluant la notre.**

	M. Torgutalp et al. [97]	G. Hatemi et al. [98]	Notre série
Nombre de patients	460	127	40
Thrombose de l'artère pulmonaire	63	25	3
Anévrysme de l'artère pulmonaire	16	12	3
Anévrysme de l'aorte abdominale	11	5	4
Anévrysme de l'artère fémorale	11	6	1
Anévrysme de l'artère poplitée	10	5	0
Anévrysme de l'artère iliaque	9	2	1
Anévrysme de l'aorte thoracique ascendante	3	-	0

### **III. Traitement:**

En général, le traitement médical dans la maladie de Behçet varie en fonction des organes affectés et de la sévérité des symptômes. Les complications liées aux gros vaisseaux sanguins, comme l'artère aorte pulmonaire (AAP) et le syndrome de Budd–Chiari, sont responsables de 40 à 45 % des décès associés à cette maladie. [43,125] et justifient une prise en charge agressive et urgente. Les recommandations thérapeutiques pour l'atteinte vasculaire sont essentiellement basées sur des opinions d'experts et sur des données non contrôlées issues d'essais ouverts et d'études observationnelles. Les recommandations de la Ligue Européenne contre les Rhumatismes (EULAR) pour la prise en charge des MB ont été rédigées pour la première fois en 2008 [126] et mises à jour en 2018 [127]. Le Tableau 4 résume les différentes stratégies thérapeutiques possibles pour l'atteinte vasculaire.

#### **1. L'atteinte veineuse :**

L'efficacité de la colchicine est bien démontrée chez les patients ayant une atteinte essentiellement cutanéomuqueuse ou articulaire, sans atteinte d'organe majeur [65]. Elle est habituellement utilisée pour le traitement de première intention des thrombophlébites superficielles de la MB. En cas de TV, la stratégie thérapeutique doit cibler en premier l'inflammation de la paroi vasculaire. Bien qu'il n'existe pas d'essais contrôlés démontrant l'efficacité des corticoïdes dans le traitement de ces formes, l'EULAR recommande leur initiation précoce. Une prise orale (0,5 à 0,7 mg/kg/j de prednisone) permet de réduire rapidement les symptômes cliniques. Elle peut être précédée d'un bolus intraveineux (IV) de méthylprednisolone (15 mg/kg/j pendant trois

jours) dans les formes aiguës, très inflammatoires, sévères ou engageant le pronostic vital tel qu'un syndrome de Budd-Chiari ou un syndrome cave supérieur [102,105,128,103].

Ces TV ont tendance à récidiver avec un taux cumulé de récurrences variant de 30 à 45 % en 2 à 5 ans malgré une corticothérapie [104,129]. L'adjonction d'un immunosuppresseur permet de réduire le nombre et le risque de ces récurrences [17,104,105,129,130]. Il n'y a pas de données bien établies pour favoriser une molécule immunosuppressive plutôt qu'une autre, cependant l'utilisation de perfusions mensuelles IV de cyclophosphamide (CYC) comme traitement de première ligne des thromboses étendues des gros vaisseaux tels que veines caves, vaisseaux sus-hépatiques est proposée par les dernières recommandations EULAR [127]. L'azathioprine (AZA) peut être utilisée en traitement d'entretien après 9 à 12 perfusions mensuelles de CYC ou en première ligne dans les formes de sévérité moindre ; avec une durée globale de traitement immunosuppresseur variant entre trois et cinq ans.

Alors que le rôle des immunosuppresseurs est essentiel dans le contrôle des récurrences thrombotiques dans la MB, l'utilité du traitement anticoagulant dans ces cas est encore débattue. Différentes analyses ont montré que l'utilisation concomitante d'un traitement anticoagulant n'est pas associée à une réduction du risque de récurrence de TV [17,104,129,131]. Une méta-analyse des différentes études publiées a rapporté une estimation du risque de récurrence de TV 8 à 9 fois plus élevée chez les patients traités uniquement par les anticoagulants vs l'association immunosuppresseurs et anticoagulants (RR 0,17, IC à 95 % 0,08-0,35). Il n'y avait pas de différence entre immunosuppresseurs seuls vs immunosuppresseurs associés aux

anticoagulants néanmoins avec une tendance en faveur de l'association [132]. Il faut cependant rester critique vis-à-vis de ces résultats, émanant d'études non contrôlées, le plus souvent rétrospectives et observationnelles. Aussi, le groupe de travail EULAR a considéré que l'utilisation des anticoagulants pouvait être proposée en cas de TV récidivantes (grade IIIC) [127].

En revanche, cette prescription d'anticoagulants devra être prudente car potentiellement dangereuse. En effet, les patients atteints de TV ont un risque plus élevé de présenter ou de développer une atteinte anévrysmale concomitante avec ainsi un risque hémorragique majeur. Le « dépistage » de ces anévrysmes asymptomatiques est à réaliser dès lors que l'anticoagulation est envisagée. Notre approche générale consiste à introduire des anticoagulants après avoir éliminé un AAP et un anévrysmes de l'aorte abdominale par angio-scanner pulmonaire et écho doppler abdominal. La durée de ce traitement anticoagulant n'est pas consensuelle et serait plutôt de courte durée (3 à 6 mois).

L'anticoagulation semble par contre bénéfique dans la prise en charge des TVC liées à la MB [114,116]. En effet, pour Saadoun et al. [114], jusqu'à 90 % des patients ont répondu aux anticoagulants seuls et l'utilisation concomitante de corticoïdes/immunosuppresseurs n'a pas influencé le risque de séquelles ou de récives. Dans une étude récente, un traitement concomitant de première intention associant corticoïdes, immunosuppresseurs (AZA) et anticoagulants a permis une rémission prolongée chez plus de 85 % des patients [115]. L'association de corticoïdes à doses modérées avec une adjonction possible d'anticoagulation est alors proposée comme traitement de référence des TVC liées à la MB [127].

Dans la (Thrombose intra-cardiaque) TIC, l'efficacité de cette triple association est également confirmée dans différentes publications ou séries et a permis une résolution complète de TIC dans 78 % des cas [112,113]. Ont été également rapportée des résolutions de TIC traitées par corticoïdes et immunosuppresseurs sans anticoagulants chez des patients ayant des AAP concomitants [133].

Basés sur les données étiopathogéniques actualisées sur la MB, les antagonistes du TNF  $\alpha$  sont de plus en plus utilisés et sont devenus le traitement de référence des formes de MB insuffisamment contrôlées par les schémas immunosuppresseurs standards.

L'infliximab et l'adalimumab ont été les plus étudiés et se sont montrés efficaces dans ces cas réfractaires surtout d'atteintes oculaire et digestive [134]. Les données publiées concernant leur efficacité dans l'atteinte vasculaire restent limitées, avec cependant des résultats encourageants et des taux de réponse clinique de 70 à 90 % [135,136].

Dans la plus large cohorte rétrospective de 70 patients atteints de TV, le protocole à base d'Adalimumab utilisé en première ligne a permis une amélioration clinique et radiologique plus rapide que l'association corticostéroïdes et immunosuppresseurs, avec une réduction significative de l'exposition aux corticoïdes [137].

Ces anti-TNF  $\alpha$  sont beaucoup plus largement utilisés à l'heure actuelle, notamment dans les formes graves de thromboses. Ils sont recommandés en première intention, en alternative au CYC, dans le Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) français de la prise en charge de la MB [138]. L'épargne cortisonique et le délai d'action de ces molécules utilisées en

induction pourraient devenir un élément déterminant dans la prise en charge de ces patients.

## **2. L'atteinte artérielle et pulmonaire :**

Devant la gravité de ces formes artérielles, un traitement médical est toujours indiqué, souvent en urgence [126,127]. Pour l'atteinte anévrismale et contrairement aux anévrismes athéro-mateux, les indications de la chirurgie sont controversées. Une approche endovasculaire peu invasive a été proposée comme alternative thérapeutique intéressante à la chirurgie [139]. Il faut cependant prendre en considération la balance bénéfique/risque entre le risque de rupture de l'anévrysme et une incidence particulièrement élevée de complications postopératoires ou post-procédures. En effet, le risque de survenue d'anévrismes sur le site chirurgical ou endovasculaire est observé dans 30 à 40 % des cas [120,140,141]. Plusieurs études ont montré que ces complications étaient significativement réduites chez les patients recevant un traitement médical de fond à base de corticoïdes et d'immunosuppresseurs [142,143]. Aussi, ce traitement est toujours recommandé avant une chirurgie ou un traitement endovasculaire. La résection chirurgicale urgente avec mise en place d'une prothèse ne doit être envisagée que si le risque de rupture de l'anévrysme est majeur. Il sera alors indispensable d'instaurer rapidement une corticothérapie et un traitement immunosuppresseur en post-opératoire, afin de diminuer le risque de complications vasculaires postopératoires. En cas d'atteinte artérielle périphérique occlusive ou sténosante, un traitement médical est souvent suffisant associant corticoïdes, immunosuppresseurs (AZA) et antiagrégants plaquettaires.

Dans l'atteinte pulmonaire, le traitement médical doit associer corticoïdes et perfusions mensuelles de CYC [126,127]. Cette attitude thérapeutique a permis d'améliorer la survie à 5 ans de 20 à 80 % [121], mais la mortalité reste encore très élevée dans cette présentation. L'embolisation endovasculaire peut être bénéfique en complément au traitement médical [144]. Les résultats de la chirurgie thoracique sont souvent décevants et donc est à éviter, les lobectomies pourraient être une alternative (exceptionnelle) dans la prise en charge des anévrysmes géants uniques. En cas d'échec des immunosuppresseurs, les anti-TNF  $\alpha$  (principalement l'infliximab) peuvent représenter une alternative salvatrice.

Dans une étude observationnelle de 13 patients présentant une atteinte artérielle pulmonaire réfractaire, les anti-TNF  $\alpha$  ont permis un contrôle efficace de la maladie [145]. Ils sont ainsi de plus en plus utilisés en première ligne pour le traitement des formes anévrysmales graves de la maladie [138].

Les thromboses pulmonaires peuvent être traitées comme les autres cas graves de TV, avec l'association corticoïdes et immunosuppresseurs et éventuellement l'adjonction d'anticoagulants en l'absence d'AAP.

**Tableau 4 : Options thérapeutiques dans l'atteinte vasculaire de la maladie de Behçet.**

	Stratégie thérapeutique	
	Première ligne	Récidive
Thrombose veineuse Thrombose veineuse superficielle	Colchicine ± Faibles doses de corticoïdes (0,25 mg/kg/j)	Azathioprine
Thrombose veineuse profonde	Doses moyennes de corticoïdes (0,5-0,7 mg/kg/j) ± Anticoagulants	Doses moyennes de corticoïdes (0,5-0,7 mg/kg/j) + Azathioprine ±
Thrombose veineuse cérébrale	Anticoagulants + Doses moyennes de corticoïdes (0,5-0,7 mg/kg/j)	Anticoagulants Doses moyennes de corticoïdes (0,5-0,7 mg/kg/j) + Anticoagulants + Azathioprine
Thrombose cave Thrombose pulmonaire	Doses élevées de corticoïdes (1 mg/kg/j) + Azathioprine ± Anticoagulants	Anti-TNF alpha ± Anticoagulants
Forme grave de thrombose Thrombose intracardiaque Syndrome de Budd-Chiari	Bolus méthylprednisone (3 jours) + Doses élevées de corticoïdes (1 mg/kg/j) + Cyclophosphamide ± Anticoagulants	
Atteinte artérielle Occlusion/sténose artérielle périphérique	Doses moyennes de corticoïdes (0,5-0,7 mg/kg/j) + Antiagrégants plaquettaires + Azathioprine	Doses élevées de corticoïdes (1 mg/kg/j) + Cyclophosphamide IV ± Anticoagulants
Anévrisme ou pseudo anévrisme des artères périphérique et des artères pulmonaires	Bolus méthylprednisone (3 jours) + Doses élevées de corticoïdes (1 mg/kg/j) + Cyclophosphamide ± chirurgie ou endovasculaire	Anti-TNF alpha

## CONCLUSION

L'atteinte vasculaire est fréquente dans la MB et est la plus importante en termes de morbi-mortalité. Les patients ayant une atteinte à prédominance vasculaire appartiennent à un « cluster vasculaire » et sont à haut risque de développer de multiples complications vasculaires récidivantes (thromboses et/ou anévrismes). Les patients doivent donc bénéficier d'un diagnostic et d'une prise en charge thérapeutique rapide, spécifique et intensive. L'utilisation de corticoïdes et d'immunosuppresseurs ; en plus des anticoagulants chez certains patients, est recommandée en première intention; les agents anti-TNF  $\alpha$  représentent un traitement de recours actuellement validé.

## RESUMES

## **RESUME**

### **INTRODUCTION :**

La maladie de Behçet est une vascularite multisystémique complexe d'étiologie inconnue caractérisée par différentes atteintes cliniques, notamment des manifestations cutanéomuqueuses, oculaires, vasculaires, articulaires, neurologiques et gastro-intestinales. Le terme d'angioBehçet est utilisé pour définir les formes de la maladie où l'atteinte vasculaire domine le tableau, elle est fréquente au cours de la maladie de Behçet et touche jusqu'à 40 % des patients selon les séries, l'atteinte veineuse est de loin la plus fréquente. Néanmoins, elle représente l'une des principales causes de mortalité au cours de la maladie d'où l'intérêt d'un suivi minutieux et rigoureux des patients.

### **OBJECTIF :**

L'objectif de notre étude est d'analyser les différents aspects cliniques, paracliniques, thérapeutiques et pronostiques des patients suivis pour la maladie de Behçet avec atteinte vasculaire.

### **MATERIEL ET METHODES:**

Il s'agit d'une étude rétrospective, descriptive et analytique portant sur 40 patients colligés au service de médecine interne du CHU Hassan II de Fès, sur une période de quatorze ans (De Janvier 2011 à Janvier 2024).

### **RESULTATS :**

La moyenne d'âge de nos patients était de 33 ans + /- 10,38 [17,53], une nette prédominance masculine avec un sex ratio (H/F) de 5,66. Les facteurs de risque cardio vasculaire étaient présents chez 11 patients. L'atteinte vasculaire au cours du Behçet était inaugurale dans 72,5% des cas ; et tardive dans 27,5 % des cas avec un délai moyen de 13 ans entre le diagnostic de la maladie de Behçet et l'atteinte vasculaire. Le motif de consultation le plus fréquent était une grosse jambe aigue chez 19 patients, suivi par un tableau d'HTIC chez 7 patients, puis par un syndrome cave

supérieur chez 6 patients, une hémoptysie chez 5 patients, et enfin une douleur abdominale chez 3 patients. L'atteinte vasculaire la plus fréquente était veineuse chez 27 patients, et artérielle chez 7 patients, à noter qu'une atteinte simultanée des deux vaisseaux a été objectivée chez 6 patients. Dans les cas de thrombose, celle-ci était unique dans 56 % des cas, et multiple dans 44% des cas.

Un traitement antithrombotique par HBPM avec relais par AVK a été instauré chez 28 patients (Dont 6 ont reçu le traitement à vie, chez les 22 autres patients, la durée moyenne d'anticoagulation était de 5 ans). Une anticoagulation par AOD a été instaurée chez un seul patient, 11 de nos patients n'ont pas reçu d'anticoagulation vu le risque hémorragique élevé.

Une corticothérapie a été instaurée chez 62,5 % des patients ; le Cyclophosphamide avec relais par Azathioprine chez 40 % des patients, un anti TNF Alpha (Infliximab) chez une seule patiente.

L'évolution était favorable chez 38 patients (Soit 95 %), tandis que 2 patients sont décédés (État de choc hémorragique suite à une rupture d'anévrisme et un arrêt cardio-respiratoires suite à thrombus intra cardiaque).

### **CONCLUSION :**

L'atteinte vasculaire est fréquente au cours de la maladie de Behçet et reste la plus importante en termes de morbi-mortalité. Les patients ayant une atteinte à prédominance vasculaire sont à haut risque de développer de multiples complications vasculaires récidivantes (thromboses et/ou anévrismes). Les patients doivent donc bénéficier d'un diagnostic et d'une prise en charge thérapeutique rapide, spécifique et intensive. L'utilisation de corticoïdes et d'immunosuppresseurs ; en plus des anticoagulants chez certains patients, est recommandée en première intention.

## **ABSTRACT**

### **INTRODUCTION :**

Behçet's disease is a complex multisystem vasculitis of unknown etiology characterized by different clinical manifestations, including mucocutaneous, ocular, vascular, joint, neurological and gastrointestinal manifestations. The term angioBehçet is used to define forms of the disease where vascular involvement dominates the picture, it is common in Behçet's disease and affects up to 40% of patients depending on the series, venous involvement is by far the most common. Nevertheless, it represents one of the main causes of mortality during the disease, hence the importance of careful and rigorous monitoring of patients.

### **OBJECTIVE :**

The objective of our study is to analyze the different clinical, paraclinical, therapeutic and prognostic aspects of patients followed for Behçet's disease with vascular involvement.

### **MATERIAL AND METHODS :**

This is a retrospective, descriptive and analytical study involving 40 patients collected in the internal medicine department of the Hassan II University Hospital in Fez, over a period of fourteen years (from January 2011 to January 2024).

### **RESULTS :**

The average age of our patients was 33 years  $\pm$  10.38 [17.53], a clear male predominance with a sex ratio (M/F) of 5.66. Cardiovascular risk factors were present in 11 patients. Vascular damage during Behçet was initial in 72.5% of cases; and late in 27.5% of cases with an average delay of 13 years between the diagnosis of Behçet's disease and vascular damage. The most frequent reason for consultation was an acute large leg in 19 patients, followed by a picture of ICH in 7 patients, then by superior caval syndrome in 6 patients, hemoptysis in 5 patients, and finally abdominal pain in 3. patients. The most

frequent vascular involvement was venous in 27 patients, and arterial in 7 patients, note that simultaneous involvement of both vessels was observed in 6 patients. In cases of thrombosis, this was single in 56% of cases, and multiple in 44% of cases.

Antithrombotic treatment with LMWH followed by AVK was initiated in 28 patients (6 of whom received treatment for life; in the other 22 patients, the average duration of anticoagulation was 5 years). Anticoagulation with DOAC was started in only one patient; 11 of our patients did not receive anticoagulation given the high bleeding risk.

Corticosteroid therapy was started in 62.5% of patients; Cyclophosphamide with Azathioprine in 40% of patients, an anti-TNF Alpha (Infliximab) in a single patient.

The outcome was favorable in 38 patients (95%), while 2 patients died (hemorrhagic shock following a ruptured aneurysm and cardio-respiratory arrest following intracardiac thrombus).

#### **CONCLUSION :**

Vascular damage is common in Behçet's disease and remains the most important in terms of morbidity and mortality. Patients with predominantly vascular disease are at high risk of developing multiple recurrent vascular complications (thromboses and/or aneurysms). Patients must therefore benefit from rapid, specific and intensive diagnosis and therapeutic treatment. The use of corticosteroids and immunosuppressants; in addition to anticoagulants in certain patients, is recommended as first-line treatment.

## ملخص

### مقدمة :

مرض بهجت هو التهاب أوعية دموية معقد متعدد الأجهزة مجهول السبب ويتميز بمظاهر سريرية مختلفة، بما في ذلك المظاهر الجلدية المخاطية والعينية والأوعية الدموية والمفاصل والعصبية والجهاز الهضمي. يُستخدم مصطلح وعائي بهجت لتعريف أشكال المرض التي يهيمن فيها تلف الأوعية الدموية على الصورة، وهو شائع في مرض بهجت ويؤثر على ما يصل إلى 40% من المرضى اعتمادًا على السلسلة الوريدية، وهو الأكثر شيوعًا إلى حد كبير. ومع ذلك، فإنه يمثل أحد الأسباب الرئيسية للوفيات أثناء المرض، ومن هنا تأتي أهمية المراقبة الدقيقة والصارمة للمرضى.

### الهدف

الهدف من دراستنا هو تحليل الجوانب السريرية وشبه السريرية والعلاجية والإنذارية المختلفة للمرضى الذين يتم متابعتهم لمرض بهجت مع تورط الأوعية الدموية.

### المواد والطرق

هذه دراسة استرجاعية ووصفية وتحليلية شملت 40 مريضًا تم جمعهم في قسم الطب الباطني بالمستشفى الجامعي الحسن الثاني بفاس، على مدى أربعة عشر عامًا (من يناير 2011 إلى يناير 2024).

### نتائج:

كان متوسط عمر مرضانا 33 عامًا [17.53]  $\pm$  10.38 ، وهي غلبة واضحة للذكور مع نسبة جنس (ذكور/إناث) تبلغ 5.66. وكانت عوامل الخطر القلبية الوعائية موجودة في 11 مريضًا. كان تلف الأوعية الدموية أثناء بهجت أوليًا في 72.5% من الحالات؛ ومتأخر في 27.5% من الحالات بمتوسط تأخير 13 سنة بين تشخيص مرض بهجت وتلف الأوعية الدموية. كان السبب الأكثر شيوعًا للاستشارة هو وجود ساق كبيرة حادة في 19 مريضًا، تليها صورة ICH في 7 مرضى، ثم متلازمة الأجوف العلوية في 6 مرضى، ونفث الدم في 5 مرضى، وأخيرًا آلام البطن في 3 مرضى. كان تورط الأوعية الدموية الأكثر شيوعًا هو الوريدي في 27 مريضًا، والشرياني في 7 مرضى، لاحظ أنه لوحظ تورط كلتا الأوعية في وقت واحد في 6 مرضى. وفي حالات تجلط الدم، كان هذا مفردًا في 56% من الحالات، ومتعددًا في 44% من الحالات.

بدأ العلاج المضاد للتخثر باستخدام الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي متبوعًا بالعلاج المضاد لفيتامين K في 28 مريضًا (6 منهم تلقوا علاجًا مدى الحياة؛ وفي 22 مريضًا آخرين، كان متوسط مدة منع تخثر الدم 5 سنوات). بدأ العلاج بمضادات التخثر المباشرة عن طريق الفم لدى مريض واحد فقط، ولم يتلق 11 من مرضانا مضادات تخثر الدم نظرًا لارتفاع خطر النزيف.

بدأ العلاج بالكورتيكوستيرويد في 62.5% من المرضى؛ سيكلوفوسفاميد مع الأزاثيوبرين في 40% من المرضى، ومضاد TNF ألفا) إنفليكسيماب (في مريض واحد.  
وكانت النتيجة مواتية في 38 مريضاً (95%)، (في حين توفي مريضان) صدمة نزفية بعد تمزق تمدد الأوعية الدموية وتوقف القلب والجهاز التنفسي بعد خثرة داخل القلب).

### خاتمة:

يعد تلف الأوعية الدموية أمراً شائعاً في مرض بهجت ويظل الأكثر أهمية من حيث معدلات الإصابة بالمرض والوفيات. المرضى الذين يعانون من أمراض الأوعية الدموية في الغالب معرضون بشكل كبير لخطر الإصابة بمضاعفات وعائية متكررة متعددة) الجلطات و/أو تمدد الأوعية الدموية. (ولذلك يجب أن يستفيد المرضى من التشخيص السريع والمحدد والمكثف والعلاج العلاجي. استخدام الكورتيكوستيرويدات ومثبطات المناعة. بالإضافة إلى مضادات التخثر لدى بعض المرضى، يوصى به كعلاج الخط الأول.

# ANNEXES



- Aphasie : Oui  Non
- \* Cardio-respiratoires :
- Douleur thoracique : Oui  Non
- Dyspnée : Oui  Non
- Hémoptysie Oui  Non
- Syndrome cave supérieur: Oui  Non
- Grosse jambe : Oui  Non
- \* Digestives :
- Douleur abdominale Oui  Non
- Syndrome occlusif Oui  Non
- Ictère Oui  Non
- Hémorragie digestive Oui  Non
- Mode de début de la symptomatologie :
  - Aigu
  - Chronique
- Délai entre le début de la symptomatologie et la consultation :  
.....
- L'examen clinique à l'admission:
  - L'examen neurologique :
    - Déficit neurologique :
      - Moteur : Oui  Non
      - Sensitif : Oui  Non

- Atteinte des nerfs crâniens:    Oui            Non
  
- ROT :    Normal             Vif            Abolis
  
- L'examen cardio-vasculaire:
  - Diminution du ballotement des mollets :    Oui            Non
  
  - Signe de Hommans:    Oui            Non
  
  - Abolition des poulx:    Oui            Non
  
  - Cyanose d'un membre :    Oui            Non
  
  - Syndrome cave supérieur :    Oui            Non
  
- L'examen cutanéomuqueux :
  - Apathose buccale:    Oui            Non
  
  - Apathose génitale:    Oui            Non
  
  - Pseudofolliculite :    Oui            Non
  
- PATHERGY Test:    Positif            Négatif
  
- Bilan paraclinique :
  - Biologique :
    - D-Dimères :    Normales             Elevées (.....)
  
    - CRP :            Normale             Elevée (.....)
  
    - VS :            Normale             Elevée (.....)
  
    - Ponction lombaire :
      - Aspect du liquide : .....
  
      - Cytologie : .....
  
      - Biochimie :
        - ❖ Glycorachie : .....

❖ Protéïnorachie : .....

▪ Bactériologie :

❖ Examen direct : .....

❖ Culture : .....

➤ Radiologique :

• Moyens d'imagerie :

TDM

IRM

Echodoppler

• Vaisseau atteint :

Artère

Veine

• Siège : .....

• Type d'atteinte :

Thrombose

Anévrysme

• Thrombose multiple :

Oui

Non

• Rupture d'anévrysme :

Oui

Non

• Critères diagnostic :

➤ Aphthose buccale :

Oui

Non

➤ Aphthose génitale :

Oui

Non

➤ Atteinte cutanée :

Oui

Non

➤ Atteinte oculaire:

Oui

Non

➤ Atteinte vasculaire :

Oui

Non

➤ Atteinte neurologique:

Oui

Non

➤ Pathergy test positif :

Oui

Non

- Traitement :
  - Traitement anti-thrombotique :
    - Anticoagulants : Oui  Non 
      - Molécule utilisée : HNF  HBPM  AVK
      - Durée du traitement : .....
    - Antiagrégants plaquettaires : Oui  Non
  - Traitement immunosuppresseur :
    - Corticothérapie: Oui  Non 
      - Molécule utilisée : Méthylprednisone  Prednisone
      - Durée du traitement : .....
    - Cyclophosphamide : Oui  Non 
      - Nombre de cures : .....
      - Relais par AZATHIOPRINE : Oui  Non
      - Si oui : Durée : .....
    - Anti TNF Alpha: Oui  Non 
      - Molécule utilisée : INFLIXIMAB  ADALIMUMAB
      - Durée du traitement : .....
  - Utilisation de la Colchicine : Oui  Non
- Complications:
  - Syndrome hémorragique : Oui  Non
  - IDM : Oui  Non
  - Trouble de conscience : Oui  Non
  - Rupture d'anévrisme : Oui  Non

• Atteinte vasculaire:

➤ Inaugurale : Oui  Non

➤ Si non , délai entre diagnostic et atteinte vasculaire : .....

• `Evolution et suivi:

➤ Amélioration : Oui  Non

➤ Bilan de contrôle :

○ Radiologique :

❖ TDM : Oui  Non

➤ Résultat : Normale  Pathologique

❖ IRM : Oui  Non

➤ Résultat : Normale  Pathologique:

❖ Echodoppler : Oui  Non

➤ Résultat : Normale  Pathologique

○ Biologique : Oui  Non

➤ Résultat : Normal  Pathologique

➤ Séquelles : Oui  Non

Si oui : .....

➤ Décès : Oui  Non

**Annexe 2: Critères internationaux de classification pour la maladie de Behçet, révisés en 2013**

La maladie de Behçet est retenue si  $\geq 4$  points

Symptômes	Points
Aphtes buccaux	2
Aphtes génitaux	2
Atteinte oculaire	2
Atteinte cutanée	1
Atteinte vasculaire	1
Atteinte neurologique	1
Pathergy test positif	1

## REFERENCES

- [1] Yazici H, Seyahi E, Hatemi G, Yazici Y. Behcet syndrome: a contemporary view. *Nat Rev Rheumatol* 2018;14:107–19.
- [2] Adamantiades B. A case of recurrent hypopyon iritis. *Med Soc Athens* 1930:586–93.
- [3] Behcet H. Uber rezidiverendeaphthose durch ein virus verursachte Geschwure am Mund, am Auge, und an den Genitalien. *Dermatol Wochenschr* 1937;105:1152–7.
- [4] HAMZA M'Hamed, « La maladie de Behçet », *Hegel*, 2011/3 (N° 3), p. 27–34. DOI : 10.3917/heg.013.0027.
- [5] OHNO S., AOKI K., StJGIURA S., NAKAYAMA E., ITAKURA K. and AIZAWA K. HL–A5 and Behcet disease. *Lancet*, 2, 1383, 1973.
- [6] A.Mahr, C.Maldini. Epidémiologie de la maladie de Behçet. *Rev Med Interne*(2014).4707 ;No of pages 9.
- [7].Dernirhindi.O, Yzici.H ,Binyildiz.P ,et al. The prevalence of Behcet's disease in fener village(silivri,Istanbul)and its surroundins.Cerralipasa Tip Faiz Derg 1981 ;12 :509–14.
- [8].Cakir.N, Pamuk.ON ,Dervis.E,et al. The prevalence of some rheumatic disease in western Turkey:Havsa study.*Rheumatol int* 2011;32:895–908.
- [9].Zouboulis.CHC. Epidemiology of Adanmantiades–Behcet's disease. *Ann Med Interne* 1999;150:490.
- [10].Bennouna–Biaz.F, Senouci.K, Hassen.B, Heid.E, Lazrek.B. La Maladie de Behçet, profil épidémiologique. *Maghreb Médical* 1995;290:30–2.
- [11].Benamour.S, Chaotic.L ,Zero.LB. Study of 673 cases of Behcet's disease .*Program and Abstracts Milano:Prex*,1998:232.

- [12] Leccese P, Yazici Y, Olivieri I. Behcet's syndrome in nonendemic regions. *Curr Opin Rheumatol* 2017;29:12-6.
- [13] Maldini C, Druce K, Basu N, LaValley MP, Mahr A. Exploring the variability in Behcet's disease prevalence: a meta-analytical approach. *Rheumatology (Oxford)* 2018;57:185-95.
- [14] Sarica-Kucukoglu R, Akdag-Kose A, Kayaball M, Yazganoglu KD, Disci R, Erzengin D, et al. Vascular involvement in Behcet's disease: a retrospective analysis of 2319 cases. *Int J Dermatol* 2006;45:919-21.
- [15] Calamia KT, Schirmer M, Melikoglu M. Major vessel involvement in Behcet's disease: an update. *Curr Opin Rheumatol* 2011;23:24-31.
- [16] KoçY, Gullu I, Akpek J, Akpolat T, Kansu E, Kiraz S, et al. Vascular involvement in Behcet's disease. *J Rheumatol* 1992;19:402-10.
- [17] Alibaz-Oner F, Karadeniz A, Ylmaz S, Balkarh A, Kimyon G, Yazici A, et al. Behcet disease with vascular involvement. *Medicine* 2015;94:e494.
- [18] Savey L, Resche-Rigon M, Wechsler B, Comarmond C, Piette JC, Cacoub P, et al. Ethnicity and association with disease manifestations and mortality in Behcet's disease. *Orphanet J Rare Dis* 2014;9:42.
- [19] Houman MH, Neffati H, Braham A, Harzallah O, Khanfir M, Miled M, et al. Behcet's disease in Tunisia. Demographic, clinical and genetic aspects in 260 patients. *Clin Exp Rheumatol* 2007;25:S58-64.
- [20] Ghembaza MA, Lounici A. Relationship between age at onset and clinical characteristics of Behcet's disease. *Acta Dermatovenerol APA* 2018;27:175-7.

- [21] Tazi Mezalek Z, Sahnoune I, Essalmi L, Filali-Ansary N, Harmouche H, Mohattane A, et al. Deep vein thrombosis in Behcet's disease in Moroccan patients. In: Yazici H, Direskeneli H, Hamurydan V, Melikoglu M, Ozdogan H, Yavuz S, editors. 11th International Congress on Behçet's disease. Antalya: Book of abstracts; 2004 (S-109).
- [22] Tascilar K, Melikoglu M, Ugurlu S, Sut N, Caglar E, Yazici H. Vascular involvement in Behcet's syndrome: a retrospective analysis of associations and the time course. *Rheumatology (Oxford)* 2014;53:2018-22.
- [23] Bang D, Yoon KH, Chung HG, Choi EH, Lee ES, Lee S. Epidemiological and clinical features of Behcet's disease in Korea. *Yonsei Med J* 1997;38:428-36.
- [24] Ideguchi H, Suda A, Takeno M, Ueda A, Ohno S, Ishigatsubo Y. Characteristics of vascular involvement in Behcet's disease in Japan: a retrospective cohort study. *Clin Exp Rheumatol* 2011;29:S47-53.
- [25] Lee YB, Lee SY, Choi JY, Lee JH, Chae HS, Kim JW, et al. Incidence, prevalence, and mortality of Adamantiades-Behcet's disease in Korea: a nationwide, population-based study (2006-2015). *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018;32(6):999e1003.
- [26] Nakae K, Masaki F, Hashimoto T, Inaba G, Mochizuki M, T Sakane. Recent epidemiologic features of Behçet's disease in Japan, in Behcet's disease. In: Wechsler B, Godeau P, editors. *Excerpta medica: International Congress Series 1037*. Amsterdam: Elsevier; 1993. p. 145e51.

- [27] Altenburg A, Papoutsis N, Orawa H, Martus P, Krause L, Zouboulis CC. Epidemiology and clinical manifestations of Adamantiades–Behcet disease in Germany – Current pathogenetic concepts and therapeutic possibilities. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft* 2006;4(1):49e66.
- [28] Gonzalez–Gay MA, García–Porrúa C, Branas F, Lopez–Lazaro L, Olivieri I. Epidemiologic and clinical aspects of Behcet's disease in a defined area of Northwestern Spain, 1988–1997. *J Rheumatol* 2000;27(3):703e7.
- [29] Ambresin A, Tao Tran V, Spertini F, Herbort CP. Behçet's disease in Western Switzerland: epidemiology and analysis of ocular involvement. *Ocul Immunol Inflamm* 2002;10(1):53e63.
- [30] Salvarani C, Pipitone N, Catanoso MG, Cimino L, Tumiatì B, Macchioni P, et al. Epidemiology and clinical course of Behcet's disease in the Reggio Emilia area of northern Italy: a seventeen–year population–based study. *Arthritis Rheum Arthritis Care Res* 2007;57(1):171e8.
- [31] Mohammad A, Mandl T, Sturfelt G, Segelmark M. Incidence, prevalence and clinical characteristics of Behcet's disease in southern Sweden. *Rheumatology (Oxford)* 2013;52(2):304e10.
- [32] Kanecki K, Nitsch–Osuch A, Gorynski P, Tarka P, Kutera A, Tyszko P. Behcet disease: a rare systemic vasculitis in Poland. *Pol Arch Intern Med* 2017;127(10):652e6.
- [33] Calamia KT, Wilson FC, Icen M, Crowson CS, Gabriel SE, Kremers HM. Epidemiology and clinical characteristics of Behcet's disease in the US: a population–based study. *Arthritis Rheum* 2009;61(5):600e4.

- [34] Deligny C, Antonio L, Garnery B, Merle H, Numeric P, Signate A, et al. Epidemiologie et description à base de population de la maladie de Behçet en Martinique. *Rev Med Interne* 2012;33:S90.
- [35] Yazici H, Tuzun Y, Pazarli H, Yurdakul S, Ozyazgan Y, Ozdogan H, et al. Influence of age of onset and patient's sex on the prevalence and severity of manifestations of Behcet's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1984;43(6):783e9.
- [36] Zouboulis CC. Epidemiology of Adamantiades–Behcet's disease. *Yonsei Med J* 2000;41. L 02–L 02.
- [37] Bonitsis NG, Luong Nguyen LB, LaValley MP, Papoutsis N, Altenburg A, Kotter I, et al. Gender–specific differences in AdamantiadesBehçet's disease manifestations: an analysis of the German registry and meta–analysis of data from the literature. *Rheumatology* 2015;54(1):121e33.
- [38] Vaiopoulos AG, Kanakis MA, Kapsimali V, Vaiopoulos G, Kaklamanis PG, Zouboulis CC. Juvenile adamantiades–behcet disease. *Dermatology* 2016;232(2):129e36.
- [39] Yamamoto S–i. A nation–wide survey of Behcet's disease in Japan–1 Epidemiological survey. *Jpn J Ophthalmol* 1974;18(3): 282e90
- [40] Nishiyama M, Nakae K, Yukawa S, Hashimoto T, Inaba G, Mochizuki M, et al. A study of comparison between the nationwide epidemiological survey in 1991 and previous surveys on behcet's disease in Japan. *Environ Health Prev Med* 1999;4(3):130e4.
- [41] Azizlerli G, Kose AA, Sarica R, Gul A, Tutkun IT, Kulac M, et al. Prevalence of behcet's disease in istanbul, Turkey. *Int J Dermatol* 2003;42(10):803e6.

- [42] Davatchi F, Chams–Davatchi C, Shams H, Shahram F, Nadji A, Akhlaghi M, et al. Behcet's disease: epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis. *Expert Rev Clin Immunol* 2017;13(1):57e65.
- [43] Kural–Seyahi E, Fresko I, Seyahi N, Ozyazgan Y, Mat C, Hamuryudan V, et al. The long–term mortality and morbidity of Behcet syndrome: a 2–decade outcome survey of 387 patients followed at a dedicated center. *Medicine (Baltimore)* 2003; 82(1):60e76.
- [44] Tursen U, Gurler A, Boyvat A. Evaluation of clinical findings according to sex in 2313 Turkish patients with Behcet's disease. *Int J Dermatol* 2003;42(5):346e51.
- [45] Thomas T, Chandan JS, Subramanian A, Gokhale K, Gkoutos G, Harper L, et al. Epidemiology, morbidity and mortality in Behcet's disease: a cohort study using The Health Improvement Network (THIN). *Rheumatology* 2020;59: 2785–95.
- [46] Alipour S, Nouri M, Sakhinia E, Samadi N, Roshanravan N, Ghavami A, Khabbazi A. Epigenetic alterations in chronic disease focusing on Behçet disease: Review. *Biomed Pharmacother* 2017;91:526–33.
- [47] Kulaber A, Tugal–Tutkun I, Sibel P, Akman–Demir G, Kaneko F, Gul A, et al. Pro– inflammatory cellular immune response in Behçet's disease. *Rheumatol Int* 2007; 27:1113–8.
- [48] Verity DH, Marr JE, Ohno S, Wallace GR, Stanford MR. Behçet's disease, the silk road and HLA–B51: historical and geographical perspectives. *Tissue Antigens* 1999;54: 213–20.
- [49] Bodis G, Toth V, Schwarting A. Role of Human Leukocyte Antigens (HLA) in Auto–immune Diseases. *Rheumatol Ther* 2018.

- [50] Marshall S. Behçet's disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2004;18:291-311.
- [51] Morton LT, Situnayake D, Wallace GR. Genetics of Behçet's disease. *Curr Opin Rheumatol* 2016;28:39-44.
- [52] Lew W, Chang JY, Jung JY, Bang D. Increased expression of interleukin-23 p19 mRNA in erythema nodosum-like lesions of Behçet's disease. *Br J Dermatol* 2008; 158:505-11.
- [53] Chamorro AJ, Marcos M, Hernández-García I, Calvo A, Mejia JC, Cervera R, et al. Association of allelic variants of factor V Leiden, prothrombin and methylenetetrahydrofolate reductase with thrombosis or ocular involvement in Behçet's disease: a systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev* 2013;12:607-16.
- [54] Sakane T, Takeno M, Suzuki N, Inaba G. Behçet's disease. *N Engl J Med* 1999;341: 1284-91.
- [55] Zouboulis CC, Kotter I, Djawari D, Kirch W, Kohl PK, Ochsendorf FR, et al. Epidemiological features of Adamantiades-Behçet's disease in Germany and in Europe. *Yonsei Med J* 1997;38:411-22.
- [56] Lehner T. The role of heat shock protein, microbial and autoimmune agents in the aetiology of Behçet's disease. *Int Rev Immunol* 1997;14:21-32.
- [57] Direskeneli H. Behçet's disease: infectious aetiology, new autoantigens, and HLA-B51. *Ann Rheum Dis* 2001;60:996-1002.
- [58] Mumcu G, Inanc N, Yavuz S, Direskeneli H, et al. The role of infectious agents in the pathogenesis, clinical manifestations and treatment strategies in Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol* 2007:s27-31.

- [59] Lee S, Bang D, Cho YH, Lee ES, Sohn S. Polymerase chain reaction reveals herpes simplex virus DNA in saliva of patients with Behçet's disease. *Arch Dermatol Res* 1996;288:179-83.
- [60] Sohn S, Lee ES, Bang D, Lee S. Behçet's disease-like symptoms induced by the Herpes simplex virus in ICR mice. *Eur J Dermatol* 1998;8:21-3.
- [61] Ergun T, Ince U, Eksioğlu-Demiralp E, Direskeneli H, Gürbüz O, Gürses L, et al. HSP 60 expression in mucocutaneous lesions of Behçet's disease. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:904-9.
- [62] Mendoza-Pinto C, García-Carrasco M, Jiménez-Hernández M, Jiménez Hernández C, Riebeling-Navarro C, Nava Zavala A, et al. Etiopathogenesis of Behçet's disease. *Autoimmun Rev* 2010;9:241-5.
- [63] Cho SB, Cho S, Bang D. New insights in the clinical understanding of Behçet's disease. *Yonsei Med J* 2012;53:35-42.
- [64] Zhou ZY, Chen SL, Shen N, Cytokines Lu Y. Behçet's disease. *Autoimmun Rev* 2012; 11:699-704.
- [65] Pineton de Chambrun M, Wechsler B, Geri G, Cacoub P, Saadoun D. New insights into the pathogenesis of Behçet's disease. *Autoimmun Rev* 2012;11:687-98.
- [66] Freysdóttir J, Hussain L, Farmer I, Lau SH, Fortune F. Diversity of gammadelta T cells in patients with Behçet's disease is indicative of polyclonal activation. *Oral Dis* 2006;12:271-7.
- [67] van Hagen PM, Hooijkaas H, Vd Beemd MW, Verjans G, Baarsma GS. T-gammadelta receptor restriction in peripheral lymphocytes of patients with Behçet's disease. *Adv Exp Med Biol* 2003;528:267-8.

- [68] Bank I, Duvdevani M, Livneh A. Expansion of gd T-cells in Behçet's disease: role of disease activity and microbial flora in oral ulcers. *J Lab Clin Med* 2003;141: 33-40.
- [69] Hasan A, Fortune F, Wilson A, Warr K, Shinnick T, Mizushima Y, et al. Role of gd T cells in pathogenesis and diagnosis of Behçet's disease. *Lancet* 1996;347:789-94.
- [70] Hamzaoui K, Hamzaoui A, Hentati F, et al. Phenotype and functional profile of T cells expressing gamma delta receptor from patients with active Behçet's disease. *J Rheumatol* 1994;21:2301-6.
- [71] Yamaguchi Y, Takahashi H, Satoh T, Okazaki Y, Mizuki N, Takahashi K, et al. Natural killer cells control a T-helper 1 response in patients with Behçet's disease. *Arthritis Res Ther* 2010;12:R80.
- [72] Cosan F, Aktas Cetin E, Akdeniz N, Emrence Z, Cefle A, Deniz G. Natural Killer Cell Subsets and Their Functional Activity in Behçet's Disease. *Immunol Invest* 2017; 46:419-32.
- [73] Yazici H, Seyahi E, Hatemi G, Yazici Y. Behçet syndrome: a contemporary review. *Nat Rev Rheumatol* 2018;14:107-19.
- [74] Durmazlar SP, Ulkar GB, Eskioglu F, Tatlican S, Mert A, Akgul A. Significance of serum interleukin-8 levels in patients with Behçet's disease: high levels may indicate vascular involvement. *Int J Dermatol* 2009;48:259-64.
- [75] 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 Behçet's disease. *Clin Exp Immunol* 2005;139:371-8.

- [76] Ilhan F, Demir T, Turkcuoglu P, Turgut B, Demir N, Godekmerdan A. Th1 polarization of the immune response in uveitis in Behçet's disease. *Can J Ophthalmol* 2008;43:105–8.
- [77] Dalghous AM, Freysdottir J, Fortune F. Expression of cytokines, chemokines, and chemokine receptors in oral ulcers of patients with Behçet's disease (BD) and recurrent aphthous stomatitis is Th1-associated, although Th2- association is also observed in patients with BD. *Scand J Rheumatol* 2006;35: 472–5.
- [78] Ferrante A, Ciccia F, Principato A, Giardina AR, Impastato R, Peralta S, et al. A Th1 but not a Th17 response is present in the gastrointestinal involvement of Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol* 2010;28:S27–30.
- [79] Direskeneli H, Fujita H, Akdis CA. Regulation of T(H)17 and regulatory T cells in patients with Behçet disease. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:665–6.
- [80] Miyara M, Sakaguchi S. Human FoxP3(+)CD4(+) regulatory T cells: their knowns and unknowns. *Immunol Cell Biol* 2011;89:346–51.
- [81] Buckner JH. Mechanisms of impaired regulation by CD4(+)CD25(+)FOXP3(+) regulatory T cells in human autoimmune diseases. *Nat Rev Immunol* 2010;10: 849–59.
- [82] Sonmez C, Yucel AA, Yesil TH, Kucuk H, Sezgin B, Mercan R, Yucel AE, Demirel GY. Correlation between IL-17A/F, IL-23, IL-35 and IL-12/-23 (p40) levels in peripheral blood lymphocyte cultures and disease activity in Behçet's patients. *Clin Rheumatol* 2018. <https://doi.org/10.1007/s10067-018-4049-7>.

- [83] Ekinci NS, Alpsoy E, Karakas AA, Yilmaz SB, Yegin O. IL-17A has an important role in the acute attacks of Behçet's disease. *J Invest Dermatol* 2010;130(8):2136.
- [84] Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013;65:1-11.
- [85] Hirohata S, Kikuchi H. Histopathology of the ruptured pulmonary artery aneurysm in a patient with Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol* 2009;27:S91-5.
- [86] Becatti M, Emmi G, Silvestri E, Bruschi G, Ciucciarelli L, Squatrito D, et al. Neutrophil activation promotes fibrinogen oxidation and thrombus formation in Behçet disease. *Circulation* 2016;133:302-11.
- [87] Le Joncour A, Martos R, Loyau S, Lelay N, Dossier A, Cazes A, et al. Critical role of neutrophil extracellular traps (NETs) in patients with Behçet's disease. *Ann Rheum Dis* 2019;78:1274-82.
- [88] Gurgey A, Balta G, Boyvat A, Factor V. Leiden mutation and PAI-1 gene 4G/5G genotype in thrombotic patients with Behçet's disease. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2003;14:121-4.
- [89] Leiba M, Seligsohn U, Sidi Y, Harats D, Sela BA, Griffin JH, et al. Thrombophilic factors are not the leading cause of thrombosis in Behçet's disease. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1445-9.
- [90] Islam MA, Alam SS, Kundu S, Prodhan AHMS, Khandker SS, Reshetnyak T, et al. Prevalence of antiphospholipid antibodies in Behçet's disease: a systematic review and metaanalysis. *PLoS one* 2020;15:e0227836.

- [91] Hampton KK, Chamberlain MA, Menon DK, Davies JA. Coagulation and fibrinolytic activity in Behçet's disease. *Thromb Haemost* 1991;66:292-4.
- [92] Haznedaroglu IC, Ozdemir O, Ozcebe O, DüNDAR SV, Kirazli S. Circulating thrombomodulin as a clue of endothelial damage in Behçet's disease. *Thromb Haemost* 1996;75:974-5.
- [93] Becatti M, Emmi G, Bettiol A, Silvestri E, Di Scala G, Taddei N, et al. Behçet's syndrome as a tool to dissect the mechanisms of thrombo-inflammation: clinical and pathogenetic aspects. *Clin Exp Immunol* 2019;195:322-33.
- [94] Le Thi Huong D, Wechsler B, Papo T, Piette JC, Blétry O, Vitoux JM, et al. Arterial lesions in Behçet's disease. A study in 25 patients. *J Rheumatol* 1995;22:2103-13.
- [95] Sung Bin Cho, et al. New insights in the clinical understanding of Behçet's disease. *Yonsei Med J.* 2012 Jan 1;53(1):35-42
- [96] F.Z. Ha-ou-nou, L. Essaadouni / *La Revue de médecine interne* 41 (2020) 578-582
- [97] M. Torgutalp, D. SahinEroglu, S. Sezer et al. *Joint Bone Spine* 89 (2022) 105277
- [98] G. Hatemi et al, *Clinical Immunology* 253 (2023) 109682
- [99] Kara Kivanc B, Gönüllü E, Akay OM, Ertürk A, Bal C, Cansu DÜ, et al. Why are male patients with Behçet's disease prone to thrombosis? A rotational thromboelastographic analysis. *Clin Exp Rheumatol* 2018;36(6 Suppl 115):63-7.
- [100] Seyahi E, Karaaslan H, Ugurlu S, Yazici H. Fever in Behçet's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2013;31:64-7.

- [101] Harmouche H, Maamar M, Sahnoune I, Tazi-Mezalek Z, Adnaoui M, Aouni M, et al. Fever revealing Behçet's disease. Two cases. *Eur J Int Med* 2007;18:146-7.
- [102] Seyahi E, Yurdakul S. Behçet's syndrome and thrombosis. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2011;3:e2011026.
- [103] Seyahi E, Osman Serdal C, Burcin T, Caner A, Atilla Suleyman D, Necdet S, et al. Clinical and ultrasonographic evaluation of lower-extremity vein thrombosis in Behçet Syndrome. An observational study. *Medicine* 2015;94:pe899.
- [104] Ozguler Y, Hatemi G, Cetinkaya F, Tascilar K, Hamuryudan V, Ugurlu S, et al. Clinical course of acute deep vein thrombosis of the legs in Behçet's syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2020;59:799-806.
- [105] Seyahi E. Behçet's disease: how to diagnose and treat vascular involvement. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2016;30:279-95.
- [106] Emmi G, Bettiol A, Silvestri E, Di Scala G, Becatti M, Fiorillo C, et al. Vascular Behçet's syndrome: an update. *Intern Emerg Med* 2019;14:645-52.
- [107] Yazici H, Seyahi E. Behçet syndrome: the vascular cluster. *Turk J Med Sci* 2016;46:1277-80.
- [108] Seyahi E. Phenotypes in Behçet's syndrome. *Intern Emerg Med* 2019;14:677-89.
- [109] Hamzaoui A, Fatima J, Thouraya BS, Smiti Khanfir M, Ben Ghorbel I, Lomloun M, et al. Vena cava thrombosis in Behçet's disease. *Anadolu Kardiyol Derg* 2014;14:292-3.

- [110] Desbois AC, Rautou PE, Biard L, Belmatoug N, Wechsler B, Resche-Rigon M, et al. Behçet's disease in Budd-Chiari syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2014;9:104.
- [111] Seyahi E, Caglar E, Ugurlu S, Kantarci F, Hamuryudan V, Sonsuz A, et al. An outcome survey of 43 patients with Budd-Chiari syndrome due to Behçet's syndrome followed up at a single, dedicated center. *Semin Arthritis Rheum* 2015;44:602-9.
- [112] Wang H, Guo X, Tian Z, Liu Y, Wang Q, Li M, et al. Intracardiac thrombus in patients with Behçet's disease: clinical correlates, imaging features, and outcome: a retrospective, single-center experience. *Clin Rheumatol* 2016;35:2501-7.
- [113] Geri G, Wechsler B, Thi Huong Du L, Isnard R, Piette JC, Amoura Z, et al. Spectrum of cardiac lesions in Behçet Disease. A Series of 52 patients and review of the literature. *Medicine* 2012;91:25-34.
- [114] Saadoun D, Wechsler B, Resche-Rigon M, Trad S, Le Thi Huong D, Sbai A, et al. Cerebral venous thrombosis in Behçet's disease. *Arthritis Rheum* 2009;61:518-26.
- [115] Shi J, Huang X, Li G, Wang L, Liu J, Xu Y, et al. Cerebral venous sinus thrombosis in Behçet's disease: a retrospective case-control study. *Clin Rheumatol* 2018;37:51-7
- [116] Tunc R, Saip S, Siva A, Yazici H. Cerebral venous thrombosis is associated with major vessel disease in BS's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1693-4.

- [117] Uluduz D, Midi I, Duman T, Colakoglu S, Tüfekci A, Bakar M, et al. Behçet's disease as a causative factor of cerebral venous sinus thrombosis: sub-group analysis of data from the VENOST study. *Rheumatology (Oxford)* 2019;58:600–8.
- [118] Tascilar K, Melikoglu M, Ugurlu S, et al. Vascular involvement in Behçet's syndrome: a retrospective analysis of associations and the time course. *Rheumatol Oxf* 2014;53:2018e22.
- [119] Saadoun D, Asli B, Wechler B, Houman H, Geri G, Desseaux K, et al. Long term outcome of arterial lesions in Behçet disease: a serie of 101 patients. *Medicine* 2012;91:18–24.
- [120] Alpagut U, Ugurlucan M, Dayioglu E. Major arterial involvement and review of Behçet's disease. *Ann Vasc Surg* 2007;21:232–9.
- [121] Seyahi E, Melikoglu M, Akman C, Hamuryudan V, Ozer H, Hatemi G, et al. Pulmonary artery involvement and associated lung disease in Behçet disease: a series of 47 patients. *Medicine (Baltimore)* 2012;91:35–48.
- [122] Celik S, Yazici Y, Sut N, Yazici H. Pulmonary artery aneurysms in Behçet's syndrome: a review of the literature with emphasis on geographical differences. *Clin Exp Rheumatol* 2015;33:S54–9.
- [123] Bennji SM, du Preez L, Griffith–Richards S, Smit DP, Rigby J, Koegelenberg CFN, et al. Recurrent pulmonary aneurysms: Hughes–Stovin syndrome on the spectrum of Behçet disease. *Chest* 2017;152:e99–103.
- [124] Davatchi F, Shahram F, Chams–Davatchi C, Shams H, Abdolahi BS, Nadji A, et al. Behcet's disease in Iran: analysis of 7641 cases. *Mod Rheumatol* 2019;29:1023–30.

- [125] Saadoun D, Wechsler B, Desseaux K, Le Thi Huong D, Amoura Z, Resche-Rigon M, et al. Mortality in Behçet's disease. *Arthritis Rheum* 2010;62:2806-12.
- [126] Hatemi G, Silman A, Bang D, Bodaghi B, Chamberlain AM, Gul A, et al. EULAR recommendations for the management of Behçet disease. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1656-62.
- [127] Hatemi G, Christensen R, Bang D, Bodaghi B, Celik AF, Fortune F, et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2018;77:808-18.
- [128] Greco A, De Virgilio A, Ralli M, Ciofalo A, Mancini P, Attanasio G, et al. Behçet's disease: new insights into pathophysiology, clinical features and treatment options. *Autoimmun Rev* 2018;17:567-75.
- [129] Desbois AC, Wechsler B, Resche-Rigon M, Piette JC, Le Thi Huong D, Amoura Z, et al. Immunosuppressants reduce venous thrombosis relapse in Behçet's disease. *Arthritis Rheum* 2012;64:2753-60.
- [130] Ahn JK, Lee YS, Jeon CH, Koh EM, Cha HS. Treatment of venous thrombosis associated with Behçet's disease: immunosuppressive therapy alone versus immunosuppressive therapy plus anticoagulation. *Clin Rheumatol* 2008;27:201-5.
- [131] Seyahi E, Yazici H. To anticoagulate or not to anticoagulate vascular thrombosis in Behçet's syndrome: an enduring question. *Clin Exp Rheumatol* 2016;34:S3-4.

- [132] Ozguler Y, Leccese P, Christensen R, Esatoglu SN, Bang D, Bodaghi B, et al. Management of major organ involvement of Behçet's syndrome: a systematic review for update of the EULAR recommendations. *Rheumatology* 2018;57:2200–12.
- [133] Nursen D, Orhan K, Kayhan C, A, Canan TI, Demet MG, Ays, e E, et al. Behçet's Disease and intracardiac thrombosis: a report of three cases. *Case Rep Rheumatol* 2013;2013:637015.
- [134] McNally TW, Damato EM, Murray PI, Denniston AK, Barry RJ. An update on the use of biologic therapies in the management of uveitis in Behçet's disease: a comprehensive review. *Orphanet J Rare Dis* 2017;12:130.
- [135] Desbois AC, Biard L, Addimanda O, Lambert M, Hachulla E, Launay D, et al. Efficacy of anti-TNF alpha in severe and refractory major vessel involvement of Behçet's disease: a multicenter observational study of 18 patients. *Clin Immunol* 2018;197:54–9.
- [136] Aksoy A, Yazici A, Omma A, Cefle A, Onen F, Tasdemir U, et al. Efficacy of TNF inhibitors for refractory vascular Behçet's disease: a multicenter observational study of 27 patients and a review of the literature. *Int J Rheum Dis* 2020;23:256–61.
- [137] Emmi G, Vitale A, Silvestri E, Boddi M, Becatti M, Fiorillo C, et al. Adalimumab based treatment versus DMARDs for venous thrombosis in Behçet syndrome. A retrospective study of 70 patients with vascular involvement. *Arthritis Rheumatol* 2018;70:1500–7.

- [138] Kone-Paut I, Barete S, Bodaghi B, Deiva K, Desbois AC, Galeotti C, et al. Protocole national de diagnostic et de soins sur la maladie de Behçet; 2019.
- [139] Shen C, Li W, Zhang Y, Li Q, Jiao Y, Zhang T, et al. Outcomes of surgery for patients with Behçet's disease causing aortic pseudoaneurysm: a shift from open surgery to endovascular repair. *Clinics* 2016;71:302-10.
- [140] Tuzun H, Seyahi E, Arslan C, Hamuryudan V, Besirli K, Yazici H. Management and prognosis of nonpulmonary large arterial disease in patients with Behçet disease. *J Vasc Surg* 2012;55:157-63.
- [141] Hosaka A, Miyata T, Hoshina K, Okamoto H, Shigematsu K, Oshima A. Prognosis of arterial aneurysm after surgery in patients with Behçet's disease. *Int Angiol* 2014;33:419-25.
- [142] Liu Q, Ye W, Liu C, Li Y, Zeng R, Ni L. Outcomes of vascular intervention and use of perioperative medications for nonpulmonary aneurysms in Behçet disease. *Surgery* 2016;159:1422-9.
- [143] Balcioglu O, Ertugay S, Bozkaya H, Parildar M, Posacioglu H. Endovascular repair and adjunctive immunosuppressive therapy of aortic involvement in Behçet's disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2015;50:593-8.
- [144] Voiriot G, Parrot A, Antoine M, Gibelin A, Haddad S, Carette MF, et al. Transcatheter embolotherapy of pulmonary artery aneurysms as emergency treatment of hemoptysis in Behçet patients: experience of a referral center and a review of the literature. *Intern Emerg Med* 2018;13:491-500.

- [145] Hamuryudan V, Seyahi E, Ugurlu S, Melikoglu M, Hatemi G, Ozguler Y, et al. Pulmonary artery involvement in Behçet xs syndrome: effects of anti-Tnf treatment. *Semin Arthritis Rheum* 2015;45:369-73.