



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي  
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR  
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



Université des Frères Mentouri Constantine 1  
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة 1  
كلية علوم الطبيعة و الحياة

Département : Biologie Animale

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Immunologie moléculaire et cellulaire

Intitulé :

---

## Etude épidémiologique de la maladie de Behçet

---

Présenté et soutenu par : Nourreddine Rayene

Le : 23/09/2021

Kellali Nour El imene

Bennacef Rayene

**Jury d'évaluation :**

<b>Président du jury :</b>	MESSAOUDI S	(MC B- UFM Constantine1).
<b>Rapporteur :</b>	MECHATI C	(MAA- UFM Constantine1).
<b>Co-rapporteur :</b>	DEBBACHE HLNS	(MC A- CHU Benbadis).
<b>Co-rapporteur :</b>	ABDELOUAHAB F	(MC B- CHU Benbadis)
<b>Examineur :</b>	ARIBI B	(MC B- UFM Constantine1).
<b>Examineur :</b>	HADDAD S	(MA A- UFM Constantine1).

*Année universitaire*  
**2020- 2021**

## Remerciements

La réussite, c'est un peu de savoir, un peu de savoir-faire et beaucoup de faire-savoir.

Tout travail scientifique est une réalisation communautaire et non pas l'œuvre d'un cavalier seul.

Tout d'abord nous remercions l'Eternel DIEU tout puissant de nous avoir doté de la bonne santé, de toutes les capacités physiques et intellectuelles procurés tout au long de nos études et lors de la réalisation de ce travail.

Nous exprimons nos sincères remerciements et toute notre gratitude :

A notre chère Encadrante Mme **Chahinez Mechat**i pour sa gentillesse, sa patience, sa disponibilité, ses encouragements incessants et surtout ses judicieux conseils qui ont contribué à alimenter notre réflexion pour l'élaboration de ce travail.

A **Mr MESSAOUDI** en étant président du jury, ainsi que **Mme ARIBI et Mme HADDAD** qui ont bien voulu consacrer une partie de leur temps précieux pour juger ce travail.

A nos co-encadrantes Pr Debbache et Dr Abdelouahab pour nous avoir permis de réaliser notre stage pratique au niveau de leurs services consécutifs: Médecine interne et Physiologie.

A Mme Bouzabra linda responsable du laboratoire de typage HLA CHUC pour son accueil, sa gentillesse, sa disponibilité à nous transmettre sa passion et son savoir-faire.

À tous ces intervenants, nous leur présentons nos plus chaleureux remerciements, respect et gratitude.

## Dédicaces

Comme l'a bien dit Jack Welch " La réussite sourit à ceux qui font les choses avec passion, pas avec raison".

Notre entourage joue un rôle déterminant en ce qui concerne notre comportement, la prise de nos décisions et nous influence considérablement dans notre échec ou notre réussite. C'est donc en ce jour si important que je dédie ce modeste travail fait avec passion et amour.

A tous ceux qui m'ont tout donné sans rien attendre en retour.

**A ma famille** qui m'a doté d'une éducation digne et dont l'amour a fait de moi ce que je suis aujourd'hui.

À l'être le plus cher de ma vie, **ma Mère.**

A celui qui a fait de moi une femme forte, **mon Père.**

**A ma petite Sœur** chérie que j'aime de tout mon cœur.

A tous mes amis et personnes chers qui occupent une place importante dans mon cœur.

Tous les mots restent insuffisants pour exprimer ma gratitude et ma reconnaissance, que le tout puissant vous garde et vous protège, vous qui avez participé à ma réussite.

**Rayene Nourreddine**

## Dédicaces

Je dédie ce mémoire :

**A mes chers parents**, pour tous leurs sacrifices, leur amour, leur tendresse, leur soutien et leurs prières tout au long de mes études.

**A ma chère sœur** Amira.

**A mon cher frère** Zaki.

**A toute ma famille** pour leur soutien tout au long de mon parcours universitaire.

Que ce travail soit l'accomplissement de vos vœux tant allégués, et le fruit de votre soutien infailible,

**A mes meilleures amies** Fatima, Imène, Maya et Kanza.

Merci d'être toujours là pour moi.

**Rayene Bennacef**

## **Dédicaces**

Je dédie ce travail particulièrement à ma **chère maman** qui m'a soutenu et encouragé tout au long de mon parcours académique, puis à mon cher père et à toute la famille et tous ceux qui m'ont encouragé.

**Nour El Imène Kellali**

# **TABLE DES MATIERES**

<b>Introduction</b> .....	1
---------------------------	---

## ***Partie 1 : GENERALITES SUR LA MALADIE DE BEHÇET***

1. Définition .....	2
2. Historique de la maladie de Behçet .....	2
3. Epidémiologie .....	3
3.1. Prévalence et incidence .....	3
3.1.1. Prévalence .....	3
3.1.2. Incidence .....	4
3.2. Mortalité .....	4
4. Manifestations cliniques de la maladie de Behçet .....	4
4.1. Types de maladie de Behçet .....	4
4.2. Manifestations cutanéomuqueuses .....	4
4.2.1. Les ulcérations buccales récurrentes .....	5
4.2.2. Les ulcérations génitales récurrentes .....	6
4.2.3. Lésions cutanées .....	6
4.3. Les manifestations oculaires .....	7
4.4. Les manifestations articulaires .....	8
4.5. Les manifestations vasculaires .....	8
4.6. Les manifestations neurologiques .....	8
4.7. Les manifestations digestives .....	8
4.8. Les manifestations cardiaques et pulmonaires .....	9
4.9. Les manifestations rénales .....	9

5. Physiopathologie de la maladie de Behçet. ....	10
5.1. Facteurs environnementaux. ....	10
5.2. Prédisposition génétique. ....	12
5.2.1. Gènes du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH). ....	12
5.2.2. Gènes en dehors du CMH. ....	15
5.3. Immunopathologie. ....	17
5.3.1. Les anomalies des cellules impliquées dans l'immunité innée. ....	17
5.3.2. Rôle des cytokines dans la MB. ....	19
5.3.3. Rôle des Treg. ....	23
5.3.4. Les auto-anticorps. ....	23
5.3.5. Mécanisme hypothétique de la MB (texte scientifique). ....	23
6. Diagnostique de la maladie de Behçet. ....	26
6.1. Le diagnostic positif. ....	26
6.1.1. Critères de classification de la MB. ....	26
6.1.2. L'interrogatoire. ....	27
6.1.3. Le teste de Pathèrgie. ....	28
6.1.4. Le bilan biologique. ....	28
6.1.5. Les examens complémentaires. ....	29
6.2. Le diagnostic différentiel. ....	30
6.3. Evolution de la maladie. ....	31
7. Traitements. ....	31
7.1. Les anti-inflammatoire. ....	32
7.1.1. Les corticoïdes. ....	32

7.1.2. La colchicine. ....	32
7.1.3. La thalidomide. ....	32
7.1.4. La pentoxifylline. ....	32
7.1.5. La dapsone. ....	33
7.2. Les immunosuppresseurs. ....	33
7.2.1. Les agents Alkylantes. ....	33
7.2.2. Les anti-métabolites. ....	33
7.3. Les immunomodulateurs. ....	34
7.3.1. Les anti-TNF alpha (la biothérapie). ....	34
7.3.2. L'anti-IL-1. ....	34
7.3.3. L'anti-IL-6. ....	34

## ***Partie 2 : PRATIQUE***

1. Matériels et méthodes. ....	38
1.1. Type de l'étude. ....	38
1.2. Matériel et réactif. ....	39
1.2.1. Technique de séparation lymphocytaire. ....	39
1.2.1.1. Matériels. ....	39
1.2.1.2. Réactifs et solution. ....	41
1.3. Méthodologie. ....	42
1.3.1. La lymphotoxicité. ....	42
2. Résultats et discussion. ....	49
2.1. Etude épidémiologique. ....	49
2.1.1. L'origine. ....	49
2.1.2. Le sexe. ....	49
2.1.3. L'âge. ....	50
2.1.4. Groupe sanguin. ....	51

2.1.5. Typage HLA.....	52
2.1.6. Le test pathérgique. ....	53
2.1.7. Les atteintes de la maladie de Behcet. ....	54
2.1.8. Les examens biologiques. ....	61
2.1.9. Examens complémentaires. ....	65
2.1.10. Traitement. ....	66
2.2. Les antigènes HLA. ....	67
2.2.1. Le sexe. ....	67
2.2.2. Age. ....	67
2.2.3. HLA-B51. ....	68
2.2.4. HLA-B27. ....	69
2.2.5. Les manifestations cliniques. ....	70
2.2.6. Traitement. ....	70
<b>Conclusion.</b> ....	<b>71</b>
<b>Références Bibliographiques.</b> ....	<b>73</b>

## Liste des figures

Figure.1: Répartition de la prévalence de la maladie de Behçet dans le monde. ....	3
Figure.2 : Organigramme résumant les types de MB. ....	5
Figure.3 : Les aphtes buccaux. ....	6
Figure.4: Les pseudofolliculites. ....	7
Figure.5 : Uvéites antérieur à hypopion. ....	7
Figure.6: Multiples lésions aphtoides situées au niveau de l'ilion chez une patiente présentant un antéro-Behçet. ....	9
Figure.7 : Schémas représentatif de l'ensemble des atteintes de la MB. ....	10
Figure.8 : Exemple de l'interaction MICA (CMH) et NKG2D. ....	14
Figure.9: Modèle hypothétique de la pathogénèse de la maladie de Behçet. ....	14
Figure.10 : Schéma démonstratif de l'action des IL12 et IL23 sur la protéine STAT4 et l'hyperproduction de l'IL17. ....	16
Figure.11 : Les acteurs de l'hyper activation des PNN lors de la MB. ....	18
Figure.12 : L'Implication des cytokines de type Th1 dans l'hyperactivation des PNN. ....	22
Figure.13 : Modèle physiopathologique de la MB. ....	25
Figure.14: Papule indiquant que le test de pathergie est positif. ....	28
Figure.15 : La stratégie thérapeutique graduée dans la maladie de Behçet. ....	35
Figure.16 : Quelques matériaux utilisés dans le typage HLA. ....	40
Figure.17 : PBS. ....	41
Figure.18 : Ficoll. ....	41
Figure.19 : Le mélange lymphocytaire plus PBS sur FICOLL. ....	43
Figure.20 : La formation d'un anneau lymphocytaire. ....	44
Figure.21 : Une plaque de TERASAKI prête pour la lecture. ....	45
Figure.22 : Observation d'un puits sur plaque de TERAZAKI sous microscope inversé. ....	45
Figure.23 : Principe d'une réaction positive en lymphocytotoxicité. ....	46
Figure.24 : Principe d'une réaction négative en lymphocytotoxicité. ....	46
Figure.25 : Aperçu de quelques étapes du typage HLA-CHUC. ....	48
Figure.26 : Répartition des Patients selon leur origine. ....	49
Figure.27 : Répartition des patients selon le sexe. ....	49
Figure.28 : Histogramme représentant les pourcentages d'Age homme/femme. ....	50
Figure.29 : Résultats du Groupe sanguins/ Rhésus chez les patients atteints de la MB. ....	51
Figure.30 : Résultats de l'HLAB51. ....	52

Figure.31 : Pourcentage des patients ayant réalisé le test de pathergie. ....	53
Figure.32 : Résultats du test de pathergie. ....	53
Figure.33 : Histogramme représentant les pourcentages des atteintes de la MB. ....	54
Figure.34 : Histogramme représentant les pourcentages des atteintes cutanéomuqueuse de la MB. ....	55
Figure.35 : Histogramme représentant les pourcentages des atteintes oculaire au cours de la MB. ....	55
Figure.36 : Histogramme représentant les pourcentages des atteintes vasculaires. ....	56
Figure.37 : Histogramme représentant les pourcentages des atteintes articulaires. ....	57
Figure.38 : Histogramme représentant les pourcentages des atteintes digestives de la MB. ....	58
Figure.39 : Histogramme représentant les pourcentages des atteintes neurologiques de la MB. ....	58
Figure.40 : Histogramme représentant les pourcentages des atteintes pulmonaire de la MB. ....	59
Figure.41: Histogramme représentant les pourcentages des atteintes rénales de la Mb. ....	60
Figure.42 : Histogramme représentant le taux des Neutrophiles. ....	61
Figure.43 : Histogramme représentant le taux des Basophiles. ....	62
Figure.44 : Secteur représentant le taux de CRP. ....	63
Figure.45 : Secteur représentant le taux du VS. ....	63
Figure.46 : Histogramme représentant le taux de TP/INR. ....	64
Figure.47 : Les examens complémentaires réaliser chez les patients. ....	65
Figure.48 : Pourcentages des traitements utiliser chez les patients. ....	66
Figure.49 : Histogramme représentant la répartition des patients suspectés de la MB selon le sexe. ....	67
Figure.50 : Histogramme représentant les pourcentages des intervalles d'âge de nos patients suspectés de la MB. ....	67
Figure.51 : Histogramme représentant les pourcentages des résultats de HLA B51. ....	68
Figure.52 : Histogramme représentant le pourcentage de HLA-B51 (+) selon le sexe. ....	69
Figure.53 : Secteur représentant le pourcentage des résultats de HLA-B27. ....	69
Figure.54 : Histogramme représentant la répartition des manifestations cliniques de la MB. ....	70

## **Liste des tableaux**

Tableau.1 : les critères de classification de la maladie de Behçet.....	26
Tableau 2 : les nouveaux critères de classification de la MB.....	27
Tableau 3 : Diagnostic différentiel de la maladie de Behçet.....	31
Tableau 4: représente les différents traitements des atteintes de la MB.....	36
Tableau 5 : mode d'action et cible cellulaire et moléculaire des médicaments utilisés dans la MB. ....	37
Tableau 6 : Interprétation de l'observation microscopique de la lymphocytotoxicité. ....	47

## **Liste des abréviations**

**Ac** : anticorps

**Ag** : antigène

**AINS** : anti-inflammatoires non stéroïdiens

**ARM** : angiographie cérébrale

**AZA** : azathioprine

**CCR** : C-C motif receptor

**CD** : cellules dendritiques

**CMH** : complexe majeur d'histocompatibilité

**CRP** : protéine C réactive

**DAP** : acide diaminopimélique

**E. Coli** : bactérie Escherichia coli

**FNS** : formule de numération sanguine

**HLA**: human leukocyte antigen

**HSP** : protéine de choc thermique

**HSV** : l'herpès simplex virus

**ICAM**: intercellular adhesion molecule

**IFN** : Interféron

**IL** : interleukine

**IRM** : imagerie par résonance magnétique

**LCR** : liquide céphalo-rachidien

**LT** : lymphocytes T

**LTc** : lymphocyte T cytotoxique

**LTH** : lymphocytes T helper

**MB**: maladie de behcet

**MICA**: MHC class 1 polypeptide-related sequence A

**MMP** : metallo protease matricielle

**NK** : Cellules tueuses naturelle (Naturel killer cell)

**NK-1** : Cellules tueuses naturelle type 1

**NK-2** : Cellules tueuses naturelle type 2

**NKG2D**: type-2 transmembrane glycoprotein expressed as a disulfide linked homodimer on the NK surface

**NO**: L'oxydenitrique (ou monoxyde d'azote)

**PNN** : polynucléaires neutrophiles

**RB** : protéine de rétinoblastome

**SNP**: single nucleotide polymorphism

**STAT 4**: Signal transducer and activator of transcription 4

**TCR**: T cell receptor

**TDM**: Tomodensitométrie

**TLR**: Toll-like receptor

**TNF $\alpha$** : tumor necrosis factor alpha

**TP** : Taux de prothrombine

**VCAM** : Vascular Cell Adhesion Molecule

**VEB** : l'Epstein Barr virus

**VS** : Vitesse de sédimentation

A thick, dark blue vertical bar runs along the left edge of the page. From the bottom of this bar, several thin, light blue lines curve upwards and outwards, creating an abstract, grass-like or reed-like pattern.

# Introduction

## **Introduction**

Le corps humains est si fascinant dans son ensemble, une création complexe doté d'une intelligence et d'une homéostasie incroyable abritant de multiples systèmes parmi eux le système immunitaire, une véritable machine de guerre contre les diverses agressions externes ou transformations internes procurant l'auto guérison.

Cependant ce système peut parfois s'affaiblir et subir certains dommages ou dérèglements qui rendent le corps humain vulnérable aboutissant à divers pathologies inflammatoires ou auto-immunes, telle que la maladie de Behçet.

Faisant partie des maladies rares et incomprises d'étiologie incertaine avec une prédominance masculine variable, la maladie de Behçet est une vascularite chronique multi systémique, dysimmunitaire évoluant par poussée inflammatoire aiguë récurrente touchant les vaisseaux sanguins de tous calibres des veines ou des artères, elle est caractérisé d'une part, par la fréquence et la bénignité des manifestations cutané-muqueuses et articulaires et d'autre part, par la sévérité des atteintes oculaires, vasculaires, neurologiques et digestives mettant en jeu le pronostic vitale des patients, une affection n'ayant pas laissé les scientifiques indifférent face à sa complexité menant à beaucoup d'interrogations et d'hypothèses floues qui restent à explorer surtout concernant la physiopathologie de la maladie qui est encore mal élucidée [(Hamzaoui et al, 2012), (Houman et al, 2014)].

Nous avons remarqué qu'en Algérie, peu d'études ont été faites sur cette maladie et rares sont ceux qui la connaissent, ce qui a suscité notre intérêt à travailler sur ce thème.

Dans cette étude nous avons fait le tour de la maladie de Behçet en analysant les particularités cliniques, évolutives, thérapeutiques, épidémiologiques et physiopathologiques.

Nous avons aussi réalisé une étude au niveau du Centre Hospitalier Universitaire Benbadis-Constantine (CHUC) qui nous a permis de collecter les informations nécessaires à notre investigation, un travail comportant deux parties,

-Une étude épidémiologique rétrospective et descriptive portant sur 79 patients atteints de la MB, réalisée au sein du service de la médecine interne.

-Une étude rétrospective descriptive, prospective et descriptive portant sur 454 patients suspectés de la MB avec expérimentation d'un typage des antigènes d'histocompatibilité (HAL), réalisée au niveau du service de Physiologie (Laboratoire du typage HLA).



# **Généralités sur la maladie de Behçet**

## **Partie 1**

1. Définition
2. Historique de la maladie de Behçet
3. Epidémiologie
4. Manifestations clinique de la maladie de Behçet
5. Physiopathologie de la maladie de Behçet
6. Diagnostic de la maladie de Behçet
7. Traitements

## **1. Définition**

La maladie de Behçet est une vascularite inflammatoire multi systémique caractérisée par une inflammation des vaisseaux sanguins touchant principalement le système veineux et rarement le système artériel, dont l'étiologie est indéterminée (Houman et al, 2014).

La MB est ubiquitaire mais plus fréquemment retrouvée dans les régions de la route de la soie. Elle touche les femmes aussi bien que les hommes, ces derniers ont souvent des formes plus sévère [(Hamzaoui et al, 2012), (Mahr et al, 2014)].

De très nombreux organes peuvent être affectés par cette pathologie qui évolue par poussées, elle se manifeste essentiellement par des atteintes cutané-muqueuses, oculaires et articulaires, ainsi que par des atteintes plus graves neurologiques et cardiovasculaires.

En absence de critère biologique de la MB, son diagnostic s'établit sur les manifestations cliniques présentées par les patients (Davatchi et al, 2013).

Les traitements actuels utilisés ne sont ni spécifiques ni curatifs, ils permettent seulement de diminuer et de contrôler cette maladie en limitant le nombre et la sévérité des atteintes (Jerradi, 2018).

## **2. Historique de la maladie de Behçet**

La Maladie de Behçet (MB) ainsi nommée actuellement fut défilée au fil des années sous différentes descriptions, d'abord nommée Maladie d'Adamantiade-Behçet puis elle eut plusieurs nominations jusqu'aux symposiums internationaux ou elle fut définitivement nommée MB.

Les premiers symptômes ont été observés dans l'antiquité et a donc été décrite pour la première fois comme une maladie endémique en Asie mineur, par Hippocrate il y'a 2500ans dans son livre « l'œuvre Epidemio », depuis, il n'y plus eu de description jusqu'au 20<sup>ème</sup> siècle ou Adamentiade ophtalmologue grec la signala pour la 1<sup>ère</sup> fois en 1931, suivi en 1937 par le dermatologue turc Hulushi Behçet à qui cette pathologie doit son nom, qui a insisté sur l'individualité clinique de cette affection et émis l'hypothèse d'une étiologie virale ainsi que la triade de Behçet : Aphtose buccale, aphtose génitale et uvéite aux quelle il a rajouté : Erythème noueux, éruptions acnéiformes et arthrite [(Feigenbaum, 1959), (Biedermann, 2016)].

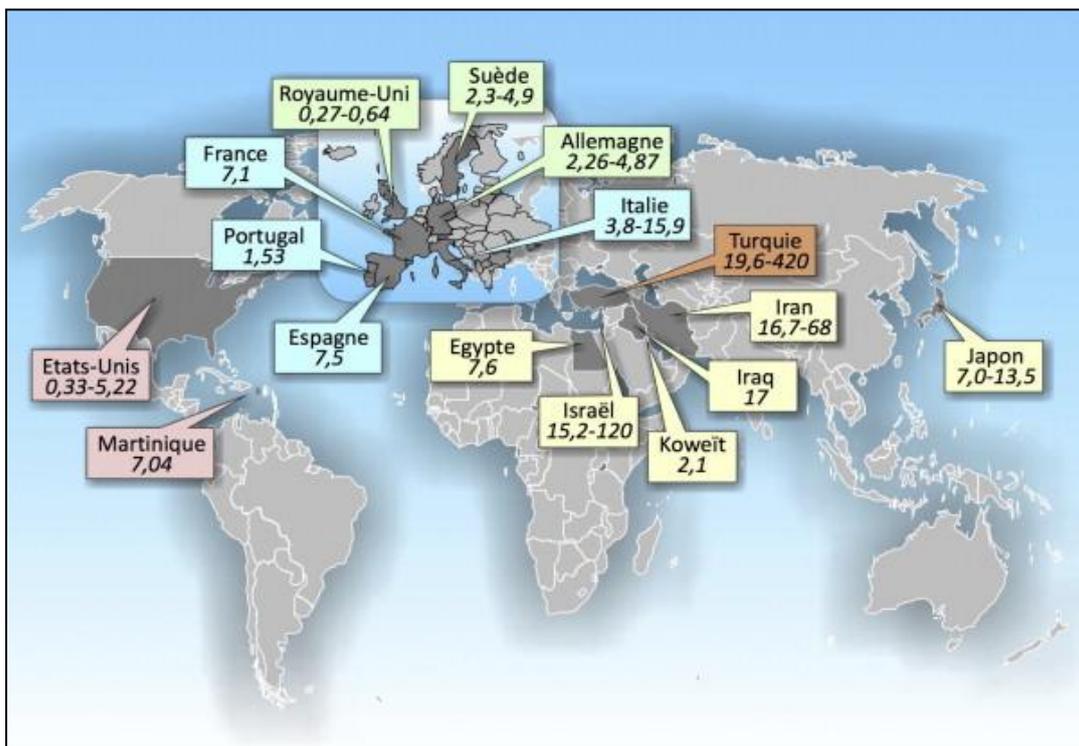
Depuis, de nombreux chercheurs des différents cantinant n'ont cessé de s'intéresser à cette maladie intrigante sous ses multiples aspects ainsi que les bases immunogénétiques afin de parvenir à compléter sa description clinique et émettre le bon diagnostic.

### 3. Epidémiologie

#### 3.1. Prévalence et Incidence

##### 3.1.1. La prévalence

La maladie de Behçet est observée dans le monde entier, mais elle est plus fréquente le long de la route de la soie, notamment au Moyen-Orient, au Japon et en Turquie où la prévalence est plus élevée estimée entre 19,6 et 420/100000 habitants. Dans d'autres pays d'Asie la prévalence varie entre 2,1 et 19,5/100000 habitants. En Europe elle est plus faible, estimée entre 0,27 et 15,9/100000 habitants (Figure.1) (Mahr et al, 2014).



**Figure. 1: répartition de la prévalence de la maladie de Behçet dans le monde. (Les chiffres représentent des taux de prévalence pour 100 000 habitants et sont issus de 30 estimations publiées dans la littérature entre 1974 et 2013) (Mahr et al, 2014).**

##### ➤ L'influence de l'âge

La maladie de Behçet est une affection de l'adulte jeune avec un pic de fréquence entre 20 à 40 ans. Elle est rare après 55ans et seulement quelques cas ont été rapportés chez l'enfant. Des études ont montré que les aphtes buccaux et les douleurs articulaires touchent fréquemment les patients de moins de 40 ans. La fréquence de la MB chez les enfants est moins faible, elle varie entre 3 et 26%, elle débute souvent à l'âge de 8 à 12 ans, néanmoins elle peut débiter dès la période néonatale si la mère est atteinte de la MB au cours de la grossesse [(Melikoğlu et al, 2008), (Piram et al, 2014), (Mahr et al, 2014)].

## ➤ **L'influence du sexe**

Dans le pourtour méditerranéen, la maladie de Behçet touche plus fréquemment les hommes que les femmes, et elles pourraient présenter des formes moins sévères de la maladie que les hommes. Cependant dans les pays asiatiques il existe une prédominance féminine. En ce qui concerne la différence d'âge moyen d'apparition de la MB entre les deux sexes, ils ont trouvée qu'il n'y a pas une différence significative : 28-29 ans [(Hamzaoui et al, 2012), (Leonardo et al, 2015)].

### **3.1.2. L'incidence**

L'incidence de la MB est estimée entre 0,20 et 0,80/100 000 habitants, elle est difficile à étudier puisque la MB est longue à diagnostiquer [(Mohammad et al, 2013), (Mahr et al, 2014)].

### **3.2. La mortalité**

Les hommes sont les plus concernés par les complications de la MB, d'où les taux de mortalité élevés retrouvés chez eux par rapport aux femmes. Le pronostic vital est associé généralement à l'atteinte artérielle et neurologique [(Saadoun et, 2010), (Tanrikulu, 2016)].

## **4. Les manifestations cliniques de la maladie de Behçet**

### **4.1. Les types de la maladie de Behçet**

La maladie de Behçet étant une vascularite systémique variable des vaisseaux, elle touche plusieurs organes et présente de ce fait de multiples atteintes.

Certaines atteintes chez un même patient sont plus fréquentes et plus présentes que d'autres avec des poussées récurrentes, un fait menant les scientifiques à l'invention d'appellations spécifiques déterminant le type de MB exact à chaque patient selon l'atteinte prédominante, orientant ainsi vers le diagnostic adéquat (Figure.2).

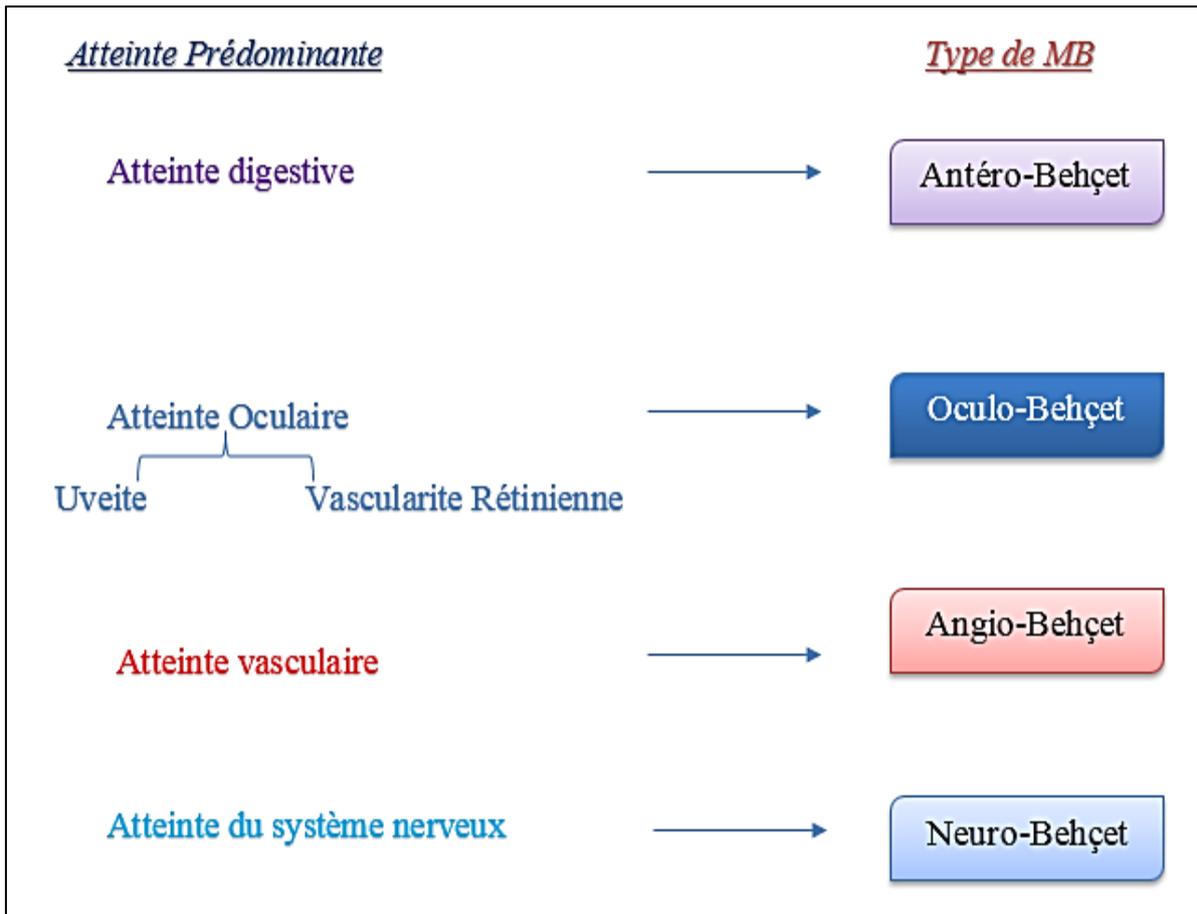


Figure.2 : Organigramme résumant les types de MB.

#### 4.2. Les manifestations cutanéomuqueuses

Les atteintes cutanéomuqueuses sont généralement les premières manifestations apparaissant chez la plupart des patients atteints de la MB (Ambrose et al, 2013).

##### 4.2.1. Les ulcérations buccales récurrentes

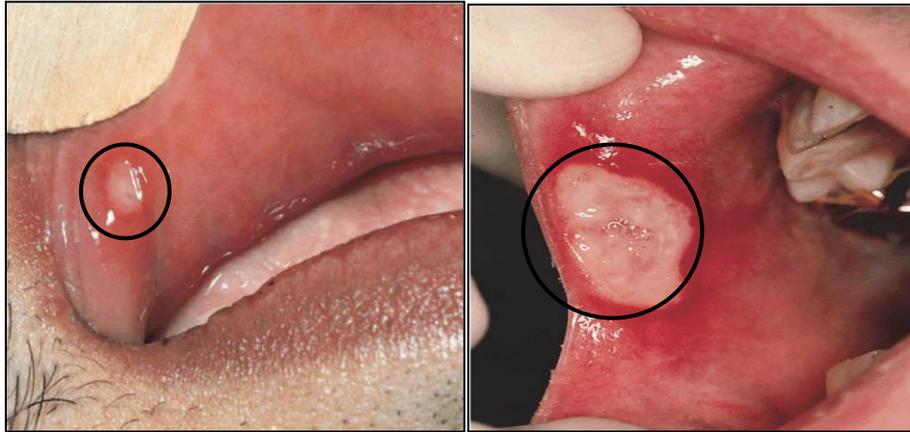
Les ulcérations buccales (les aphtes buccaux) sont présentes chez 97,5% des patients atteints de la MB (Davatchi et al, 2016).

Elles constituent le critère majeur dans le diagnostic de la maladie car ce sont les premiers symptômes qui apparaissent chez la plupart des patients atteints (Ambrose et al, 2013).

Ces aphtes peuvent être uniques ou multiples touchant principalement la gencive et la muqueuse buccale de la joue, la langue et les lèvres, aussi retrouvés au niveau du palais dur et mou, du pharynx et des amygdales. Ils sont très douloureux et leur traitement est généralement symptomatique (Figure.3) [(Guichard et al, 2010), (Ambrose et al, 2013)].

Il existe trois formes d'aphtes buccaux :

- **les aphtes mineurs** : inférieurs à 1cm de diamètre, ils guérissent entre 4 à 14 jours sans laisser de cicatrices.
- **les aphtes majeurs** : supérieurs à 1cm de diamètre, ils guérissent entre 2 à 6 semaines en laissant des cicatrices.
- **les aphtes herpétiformes** : aphtes de petite taille mesurant entre 0,2 et 0,3cm de diamètre (Zeidan et al, 2016).



**Figure.3 : Les aphtes buccaux (Guichard et al, 2010).**

#### **4.2.2. Les ulcérations génitales récurrentes (Aphtes génitaux)**

Les aphtes génitaux sont présents chez 65,7% des patients atteints de la MB (Davatchi et al, 2016).

Les ulcérations génitales, ayant un aspect morphologique semblable aux ulcérations orales, touchent préférentiellement le scrotum chez les hommes, et les vulves ou le vagin chez les femmes. Elles laissent des cicatrices en guérissant ce qui permet le diagnostic rétrospectif de la maladie [(Ambrose et al, 2013), (Zeidan et al, 2016)].

#### **4.3.3. Les lésions cutanées**

Elles touchent 64,6% des patients atteints de la MB (Davatchi et al, 2016).

Parmi ces lésions on trouve : des papules, des pustules, des lésions de type acnéique, des pseudofolliculites, des érythèmes noueux, des ulcères et des lésions nécrotiques. Elles sont présentes au niveau de la face, le tronc, les membres et les fesses (Figure.4) [(Guichard et al, 2010), (Zeidan et al, 2016)].



**Figure. 4 : Les pseudofolliculites (Guichard et al, 2010).**

### **4.3. Les manifestations oculaires**

Elles sont présentes chez 58,1% des patients atteints de la maladie de Behçet (Davatchi et al, 2016).

Les manifestations oculaires touchent la rétine et l'uvée, ce qui provoque des vascularites rétiniennes et des uvéites. Ces manifestations apparaissent généralement 2 à 3ans après les premières ulcérations buccales et génitales. Elles touchent fréquemment les hommes avec une sévérité plus importante que chez les femmes (Zeidan et al, 2016).

L'atteinte oculaire se manifeste sous forme d'uvéite unilatérale ou bilatérale en incluant des uvéites antérieures ; des uvéites antérieurs avec hypopion (couche visible de pus à l'intérieur de l'œil), des uvéites postérieures ainsi que des pan-uvéites (Figure.5) [(Guichard et al, 2010), (Baili, 2013), (Zeidan et al, 2016), (Biedemann, 2016)].

Les poussées de l'uvéite à long terme provoquent des déformations structurales de l'œil pouvant causer de la cécité. Les symptômes oculaires les plus fréquents sont : la baisse de l'acuité visuelle, la photophobie, le larmoiement et les douleurs oculaires [(Biedemann, 2016), (Zeidan et al, 2016)].



**Figure.5 : Uvéite antérieur à hypopion (Guichard et al, 2010).**

#### **4.4. Les manifestations articulaires**

L'atteinte articulaire se manifeste par des arthrites ou arthralgies non érosives et touchent principalement les grosses articulations telles que les genoux et les chevilles (Cacoub et al, 2014).

#### **4.5. Les manifestations vasculaires (l'angio-Behçet)**

Ces manifestations touchent les hommes 5 fois plus que les femmes. Elles peuvent affecter le système veineux et le système artérielle du patient, mais les complications sont plus fréquentes dans le système veineux (Thrombose fémoro-iliaque, thrombose de la veine cave supérieur et inférieur, des sinus duraux et des veines sus-hépatiques). Les atteintes artérielles sont moins fréquentes (Anévrismes d'artères pulmonaires et vascularites artérielles cérébrales) (Zeidan et al, 2016).

Au niveau cérébral : Thrombose veineuse cérébrale surtout thrombose du sinus durale, vascularite artérielle et des méningites aseptiques (Zeidan et al, 2016).

- Au niveau pulmonaire : Syndrome de Hugues stovin = association de thromboses veineuses et des anévrismes de l'artère pulmonaire (Wechsler et al, 2005).
- Au niveau hépatique : Thrombose au niveau de la veine sus-hépatique, la cause de syndrome de Budd chiari (Korkmaz et al, 2007).

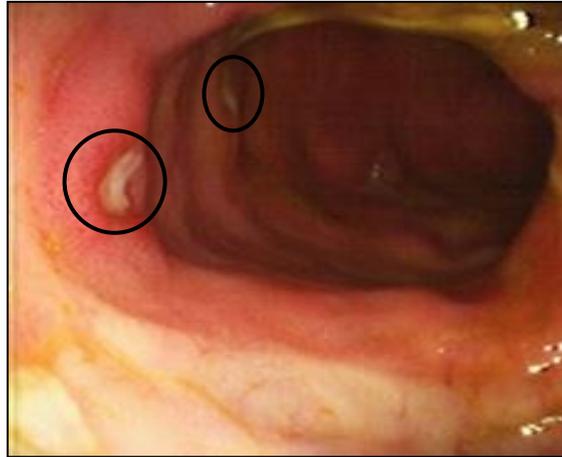
#### **4.6. Les manifestations neurologiques**

Ces manifestations apparaissent généralement 5ans après les premiers signes de la maladie et elles sont souvent retrouvées chez les hommes plus que chez les femmes. La neuro-Behçet touche essentiellement le système nerveux central (SNC) mais peut également toucher le système nerveux périphérique. Les céphalées représentent le symptôme le plus courant chez les patients atteints de cette pathologie, ainsi que des méningites, méningo-encéphalites, troubles de moteurs et des atteintes psychiatrique. On peut aussi avoir des problèmes de mémorisation, d'attention et de motivation, en plus des cas de démence observés dans des stades avancés de la maladie. [(Zeidan et al, 2016), (Moghaddassi et al, 2016)].

#### **4.7. Les manifestations digestives**

Ces manifestations apparaissent généralement 4 à 6ans après les premiers symptômes oraux (Figure.6) [(Zuber et al, 2008), (Loplaco et al, 2017)].

Les complications digestives de la MB affectent l'ensemble du système digestif et plus fréquemment au niveau de la région iléocœcale, alors que l'œsophage, le colon ascendant, le colon transverse sont les régions les moins touchées. Les symptômes digestifs les plus communs de la MB sont : l'anorexie, les vomissements, dyspepsie, les diarrhées et les douleurs abdominales (Zeidan et al, 2016).



**Figure. 6 : Multiples lésions aphthoïdes situées au niveau de l'ilion chez une patiente présentant un antéro-Behçet (Zuber et al, 2008).**

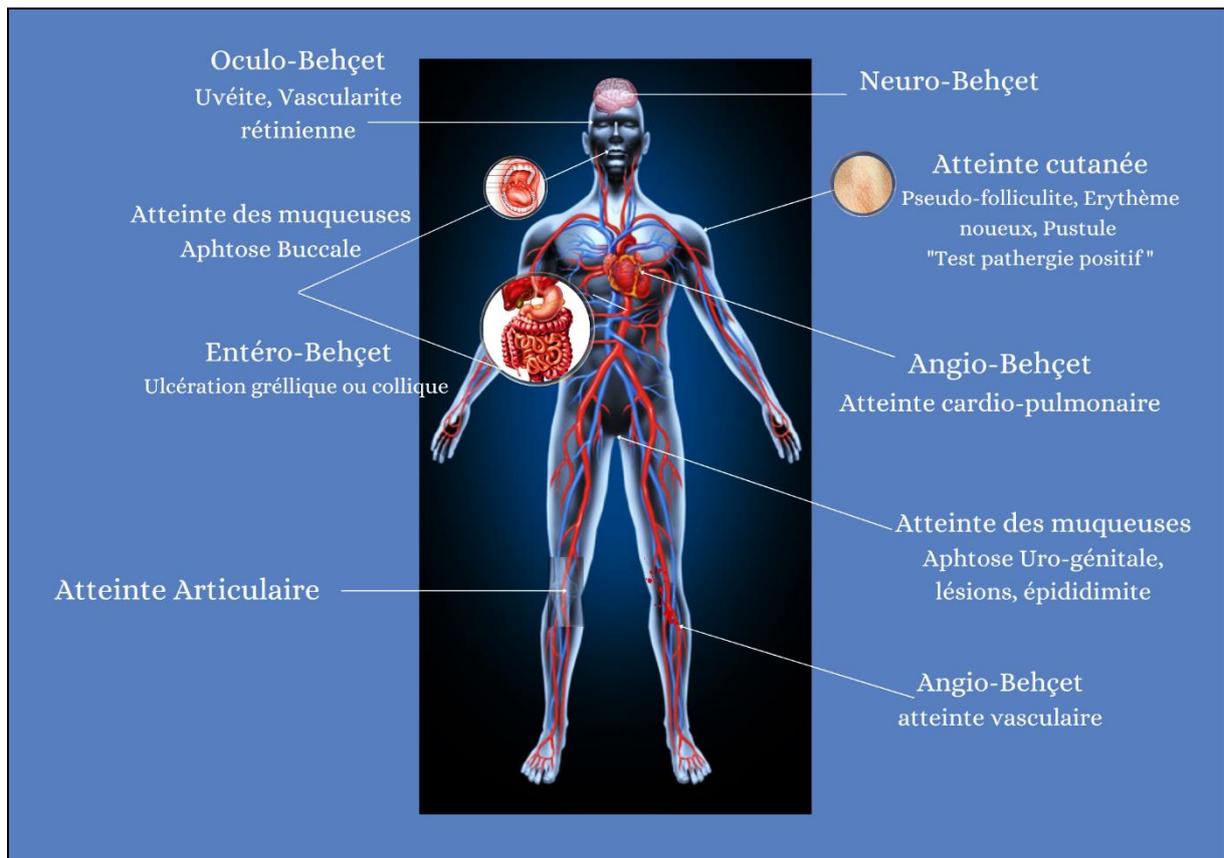
#### **4.8. Les manifestations cardiaques et pulmonaires**

Les manifestations cardiaques représentent les manifestations les moins courantes dans la MB. Elles sont caractérisées par des péricardites, des myocardites, des endocardites, prolapsus de la valve mitrale, lésions des valves cardiaques, thromboses des fibres endomyocardiques et des lésions d'artères coronaires (anévrismes coronaires) (Demirelli et al, 2015).

Les complications pulmonaires sont aussi rares et se manifestent par : des anévrismes pulmonaires qui sont l'une des causes de mortalité de la MB, l'hémoptysie, la toux, la dyspnée, la fièvre et des douleurs au niveau de la poitrine (Dalvi et al, 2012).

#### **4.9. Les manifestations rénales**

Elles représentent les atteintes les plus rares de cette affection, touchant essentiellement les artères, elles se manifestent fréquemment par plusieurs types de néphropathies et d'amylose AA (dépôt de substance amyloïde dérivant de la protéine amyloïde sérique A). L'ensemble de ces complications apparaissent après un temps prolongé de la maladie (Lemrini et al, 2016).



**Figure. 7 : Schémas représentatif de l'ensemble des atteintes de la MB.**

## **5. Physiopathologie de la MB**

La physiopathologie de la MB est mal comprise, son étiologie exacte est à ce jour inconnu mais l'hypothèse d'une réponse inflammatoire importante élicitée est la plus répondue [(Aryssi et al, 2004), (Emmi et al, 2014)].

Comme beaucoup d'autres maladies auto-immunes ou inflammatoires, la MB est censée être déclenchée par des facteurs environnementaux, en l'occurrence infectieux, à l'origine de trouble aussi bien de l'immunité innée qu'acquise, chez un hôte génétiquement prédisposé (Houman et al, 2014).

### **5.1. Facteurs environnementaux**

L'implication de facteurs de risque infectieux ou non infectieux dans le déclenchement du processus physiopathologique à l'origine de la MB n'a à ce jour pas été certifiée. Cependant, certains virus et/ou bactérie pourraient être impliqués, effectivement de nombreuses études se sont intéressées à ce sujet et certains résultats restent hypothétiques (Devey, 2017).

### **5.1.1. Les virus**

Certaines infections virales ont été évoquées comme étant de possible facteurs étiologique dans le déclenchement de la MB en particulier : l'herpès simplex virus (HSV-1), cytomégalovirus et l'Epstein Barr virus (VEB). Des taux élevés d'infection à HSV et d'anticorps (Ac) anti HSV-1 ont été remarqué chez les personnes atteintes de la MB par rapport aux personnes seines. L'infection par le virus HSV entraine l'hyperactivité des neutrophiles et des cellules Naturelle killer (NK), ainsi que la production excessive des cytokines pro-inflammatoires telles que : IL-1, IL-6, IL-17 et le TNF $\alpha$ . Cependant cette hypothèse reste peu plausible car l'administration d'un anti herpétique ne réduirait pas l'affection, ainsi, le rôle d'un éventuelle virus dans la pathogénèse de la MB reste à ce jour hypothétique [(Mumcu et al, 2007), (Caso et al, 2014), (Houman et al, 2014)].

### **5.1.2. Les bactéries**

Un lien entre la MB et les infections bactériennes a été démontré, plusieurs bactéries ont été étudiés telle que : les *Myobactéries*, *Streptocoque*, *E.coli* et *Mycoplasma*. Plusieurs études ont fortement impliqué la bactérie *Streptocoque Sanguis* dans le déclenchement, l'entretien et les poussées de la MB suite au taux élevés de cette dernière retrouvé dans les muqueuses buccales des patients, ainsi qu'au fait de la présence de la protéine de chocs thermique HSP 65 exprimée à la surface de la bactérie similaire à l'HSP 60 humaine, qui en pénétrant l'organisme induirait une réponse inflammatoire par mimétisme moléculaire. Diverses expériences sur cette implication ont été réalisées, l'éradication des foyers infectieux de la cavité buccale diminuerait à court terme le nombre d'aphte et leur récidence une autre preuve qui augmenterait la probabilité de l'implication de cette bactérie dans l'étiologie de la MB [(Al otaibi et al, 2005), (Mumcu et al, 2007), (Karacayli et al, 2009)].

### **5.1.3. Les protéines de choc thermiques (HSP)**

Les protéines de choc thermique (HSP) sont des protéines intracellulaires, exprimées dans l'organisme suite à un stress tel que : la chaleur, l'infection, l'hypoxie...

L'HSP65 d'origine microbienne (notamment streptococcique) est presque similaire à l'HSP60 humaine. Des taux importants d'antigène (Ag) HSP65/60 et d'Ac anti-HSP 65/60 ont été retrouvés au niveau des lésions cutanéomuqueuses des patients atteints de la MB. Cet antigène une fois à l'intérieure de l'organisme agirait comme les HSP60 et stimulerait les lymphocytes T $\gamma\delta$  (LT $\gamma\delta$ ), activerait la réponse inflammatoire, la production de certaines cytokines, l'expression de molécules d'adhésion (E-selectine, VCAM, ICAM) ainsi qu'une réponse

TH1. Une prolifération des LT dirigée contre des HSP60 humaine serait de ce fait déclenchée, induisant une réaction auto-immune [(Ergun et al, 2001), (Houman et al, 2014)].

L'ensemble des données mènent à la conclusion que les HSP peuvent être des antigènes initiateurs de la MB (Houman, 2014).

#### **5.1.4. Stresse et radicaux libres**

L'oxyde nitrique (NO) ou monoxyde d'azote est un radicale libre naturellement présents dans le corps sous différentes formes : endothéliale, inductible ou neuronales avec une fonction spécifique : Vasodilatateur, anti parasitaire, régulateur de l'apoptose, modulateur de la réponse immunitaire et neurotransmetteur. La production de ce dernier est activée suite à un stresse ou une infection, les cytokines et les endotoxines produites lors d'une réponse inflammatoire l'active.

Chez les patients atteints de la MB un taux très élevée de NO a été retrouvé dans le sérum, les érythrocytes, le liquide synovial ainsi que l'humeur aqueuse, le faible taux de cortisol constaté chez les patients MB qui est l'inhibiteur du NO en temps normal, avantagerait aussi une hyperproduction qui favoriserait l'activation des polynucléaires neutrophiles (PNN) présents au sein des lésions de la MB induisant de ce fait une inhibition de leur migration et donc la persistance in situ de ces cellules activées [(Amoura et al, 2006), (Houman et al 2014), (Biedermann, 2017)].

#### **5.2. La prédisposition génétique**

De nombreux faits laissent penser que la MB aurait une étiologie d'origine génétique :

- la présence de cas familiaux ;
- la prévalence élevée de la maladie chez les jumeaux et leurs parents ;
- la distribution géographique ;
- la nature et la fréquence des manifestations clinique variables selon le groupe ethnique.

Tous suggèrent que les facteurs génétiques ont un rôle crucial dans l'apparition de la maladie [(Mastlioglu et al, 2010), (Yazici et al, 2012)].

##### **5.2.1 Gènes du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH)**

Les molécules du CMH et leur polymorphisme génétique procure un rôle crucial autant dans l'histocompatibilité que dans l'immunité qu'elle soit innée ou acquise. Un complexe subdivisé en trois classes porté sur le bras court du chromosome 6, formant le système HLA

(*human leukocyte antigen*) qui code pour des molécules assurant la fonction de présentation de l'antigène et de nombreux autres gènes avec ou sans fonction immunologique (Carcelain, 2018).

En pathologie, des différences de susceptibilité à des infections bactériennes et à de nombreuses maladies sont conditionnées par la présence ou l'absence de certains allèles du CMH chez les sujets, le cas de la MB où certains gènes (allotypes) ont été suspectés d'avoir un rôle dans l'induction de la maladie en prédisposant certaines personnes tel que le gène HLA B5, MICA et HLA A26 ayant été les plus incriminés [(Houman et al, 2014), (Carcelain, 2018)].

#### **5.2.1.1 HLA B51**

L'allèle HLA B51 se trouve sur le gène HLA B5, chez qui sa présence est un marqueur de mauvais pronostic. C'est en 1982, qu'a eu lieu la première description de l'association de la MB et cet allèle par Ohno, 1982 qui a ensuite été confirmé de nombreuses fois par des études plus approfondies (Menthon et al, 2009).

Etant le principal allèle incriminé dans la pathogénicité de la MB, il augmenterait le risque de développer l'affection d'un facteur de 5 à 6, les porteurs d'HLA B51 auraient donc un risque relatif de 5,78% dans l'apparition de la pathologie (Comarmond et al, 2014).

La présentation d'une multitude de peptides aux lymphocytes CD8<sup>+</sup> est la fonction principale du système HLA de classe 1, l'HLA B51 en fait partie, et aurait aussi un rôle dans l'hyperactivité des polynucléaires neutrophiles (PNN) suite à la modulation d'une réponse Th1 (Th1) et la production de cytokines activatrices des neutrophiles (Figure.9) (Takeno et al, 1995).

#### **5.2.1.2 Gènes MICA**

Les gènes HLA de classe 1 et les gènes MIC ne semblent avoir qu'environ 30% d'homologie. Le récepteur NKG2D (associé à la membrane cellulaire avec la protéine DAP10) est le ligand de MICA, l'interaction de ce dernier avec le complexe NKG2D-DAP10 induirait l'activation des LT cytotoxique (LTc) et des cellules NK par le déclenchement de mécanismes de cytotoxicité, de sécrétions cytokiniques et de proliférations cellulaires (Amoura et al, 2006) (Figure.8).

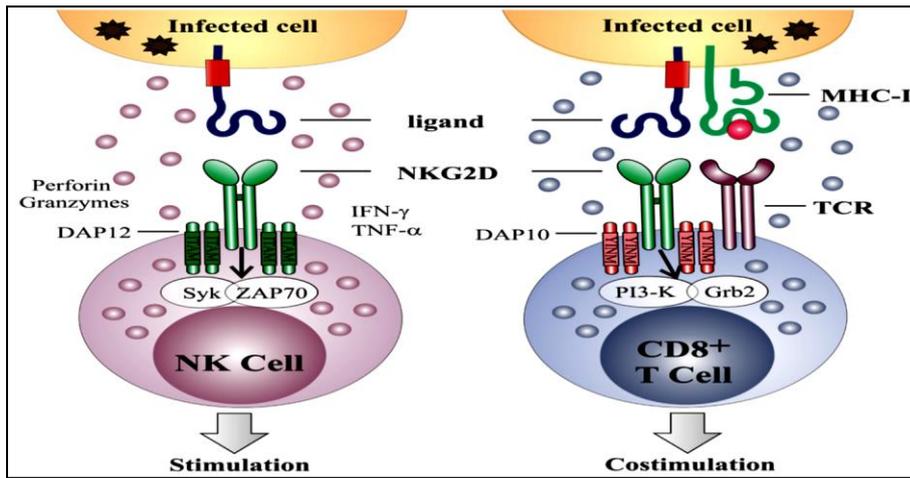


Figure.8 :  
Exemple de l'interaction MICA (CMH) et NKG2D (Slavuljica, 2011).

Les allèles MICA-A6 et MICA-A9 du gène MICA semblent faire partie des gènes conférant une prédisposition génétique à la MB en augmentant le risque de son développement, cela résulterait du fait d'un déséquilibre de liaison entre MICA-A6 respectivement MICA-A9 et l'HLA B51[(Amoura et al, 2006), (Muguro et al, 2010)] (Figure.9).

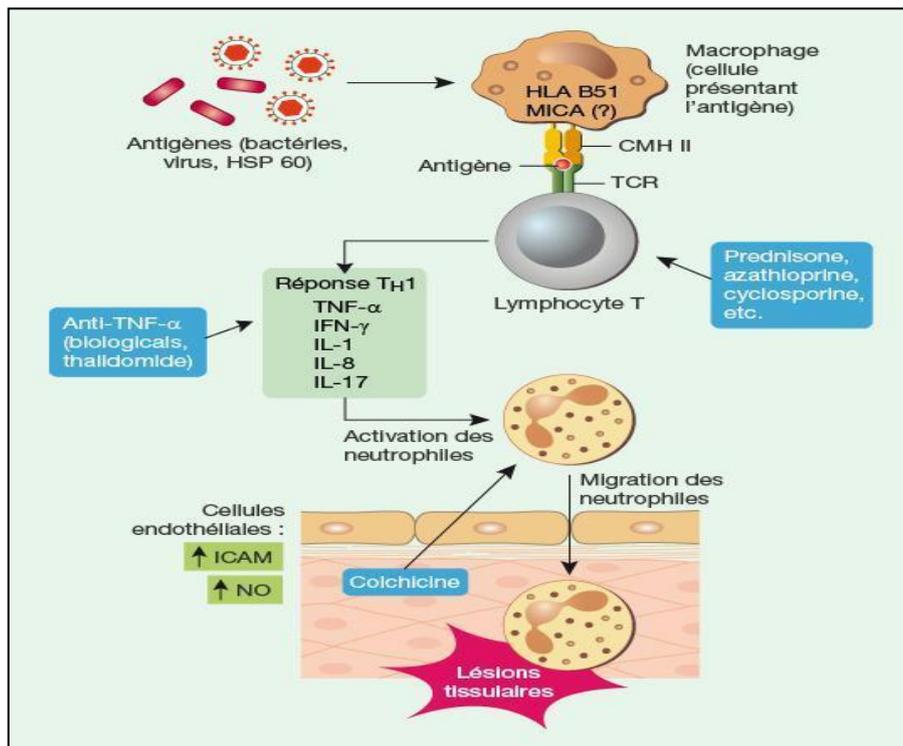


Figure.9 : Modèle hypothétique de la pathogénèse de la maladie de Behçet (Devey,2017)

Des substances thérapeutiques sont citées dans les encadrés bleus. TCR: T cell receptor; HSP: heat shock protein 60; MHC II: molécule du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II; TNF $\alpha$ : tumor necrosis factor alpha ; IFN $\gamma$ : interféron gamma; IL: interleukine; ICAM-1: intercellular adhesion molecule-1; NO: oxyde nitrique.

Sous l'influence d'antigènes viraux et bactériens et dans le cadre d'une prédisposition génétique, il en résulte une stimulation Th1 qui aboutit à une activation des neutrophiles et des cellules endothéliales, induisant des lésions tissulaires (Devey, 2017).

### **5.2.1.3 HLA A26**

Certaines études ont essayé de mettre en évidence une relation entre la présence d'allèle du CMH 1 et les manifestations cliniques de la MB, l'étude de Kang, 2013, a montré que l'HLA A26 était associé aux lésions cutanées, polyarthrites, uvéites, atteintes vasculaires et à un teste pathergique positif. HLA A26 serait associé à la MB indépendamment de HLA B51 [(Muguro et al, 2006), (Kang et al, 2013)].

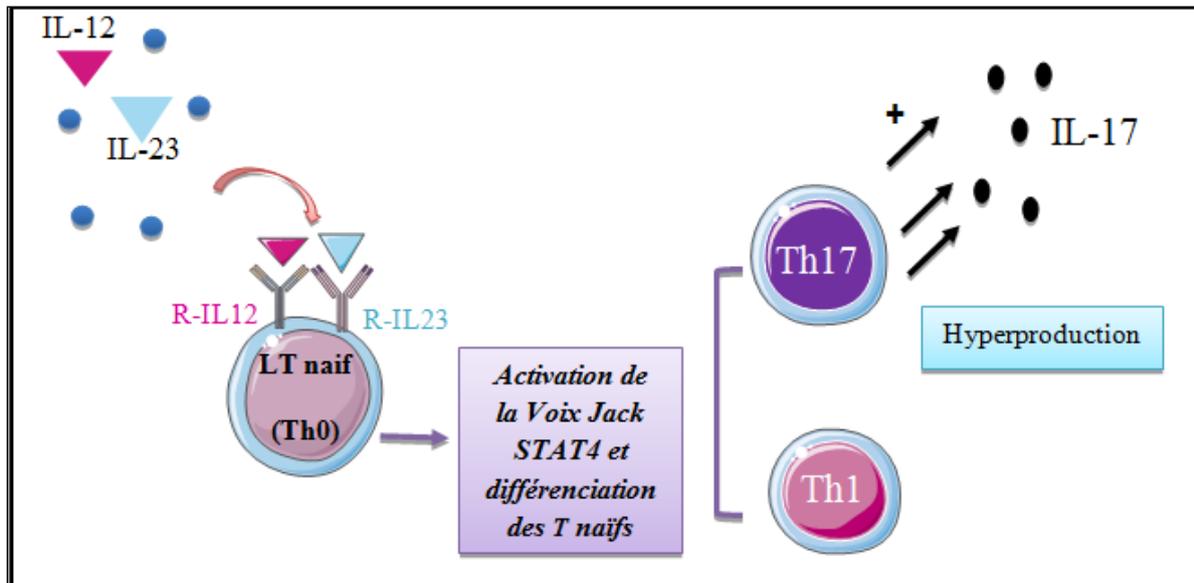
## **5.2.2 Gènes en dehors du CMH**

### **5.2.2.1 Gène codant pour la cytokine TNF- $\alpha$**

Récemment des études génétiques essayent de mettre en association une partie du gène codant pour le TNF $\alpha$  et la MB du fait de la forte implication de la cytokine pro-inflammatoire TNF $\alpha$  dans la pathogénèse de cette maladie et c'est l'allèle TNF- $\alpha$ -1031c qui s'est avéré être fréquemment associé. Les résultats restent contradictoires [(Piga et al, 2011), (Houman et al, 2014)].

### **5.2.2.2 Gène codant pour STAT4**

Des cytokines pro-inflammatoires, telles que l'interleukine 12 (IL-12) et l'interleukine 23 (IL-23), activent le transducteur de signal et activateur de transcription 4 (la protéine STAT4) induisant de ce fait la différenciation de lymphocytes T naïfs en lymphocytes Th1 et Th17 ; donc la présence d'un allèle à risque de développer la MB pourrait contribuer à une différenciation excessive des T naïfs en Th17 et par la suite à une surproduction d'IL17 (Takeuchi et al, 2015) (Figure.10).



**Figure.10 : Schéma démonstratif de l'action des IL12 et IL23 sur la protéine STAT4 et l'hyperproduction de l'IL17.**

### 5.2.2.3 Gène codant pour ICAM, le récepteur TLR, MMP-2 et MMP-9, les protéines du stress oxydatif, CCR1 et CCR3

Plusieurs études ont été réalisées sur les gènes codant l'ICAM, le récepteur TLR, MMP-2 et MMP-9, les protéines du stress oxydatif, CCR1 et CCR3 aboutissant à un ensemble de résultats contradictoires [(Houman et al, 2004), (Chambrun et al, 2012)].

### 5.2.2.4. Gène codant pour l'IL-10

Le locus IL 10 présent au niveau du chromosome 1, encode l'IL-10 qui est une cytokine inhibitrice dotée d'une puissante activité suppressive sur les cytokines pro-inflammatoires. En cas de réponse immunitaire exagéré, l'IL-10 est produit et agit comme régulateurs de la réponse en entraînant sa diminution suite à l'inhibition de la production des cytokines par les cellules Th1 ainsi que l'expression des molécules de co-stimulation par les macrophages.

Des études ont démontré qu'un polymorphisme particulier de ce gène s'associait à une diminution de la production d'IL-10 dans la MB par rapport à une personne saine chez qui le taux de l'IL-10 est normale. Ceci pourrait jouer un rôle dans le déséquilibre et l'absence de régularité de la réponse immune au cours de la maladie (Remmers et al, 2010).

### 5.2.2.5. Gène codant pour l'IL-6

Le polymorphisme du gène codant pour l'IL-6 aurait une association avec la MB (Chang et al, 2005).

#### **4.2.2.6. Gène codant pour l'IL-18**

Il y'aurait une association significative entre le SNP 607 du gène codant pour l'IL-18 et la prédisposition à la MB (Hazzaa et al, 2014).

#### **4.2.2.7. Gène codant pour l'IL-23R/IL-12RB2**

La partie du gène qui correspond à l'IL23R encode pour le récepteur de l'interleukine-23 (IL-23R) exprimé à la surface des macrophages et des lymphocytes Th17. L'IL-23 est une cytokine pro-inflammatoire qui induit la différenciation en Th17 ainsi que la production des IL-1, IL-6, IL-17 et TNF- $\alpha$ , acteurs dans l'étiopathogénie de la MB. Rappelons que les Th17 sont connues pour leur rôle dans les maladies auto-immunes par la production d'IL-17 ainsi que dans le processus inflammatoire par l'activation des neutrophiles (Judy et al, 2012).

Concernant la partie du gène qui correspond à l'IL12RB2, il encode la partie  $\beta$ 2 du récepteur de l'IL-2 ayant pour ligand l'IL-12, activateur des Th1, LTc et NK et leur production d'interféron gamma (IFN- $\gamma$ ) [(Remmers et al, 2010), (Takeuchi et al, 2015)].

### **4.3. Immunopathologie**

#### **4.3.1. Les anomalies des cellules impliquées dans l'immunité innée**

##### **4.3.1.1. Hyperactivité des PNN**

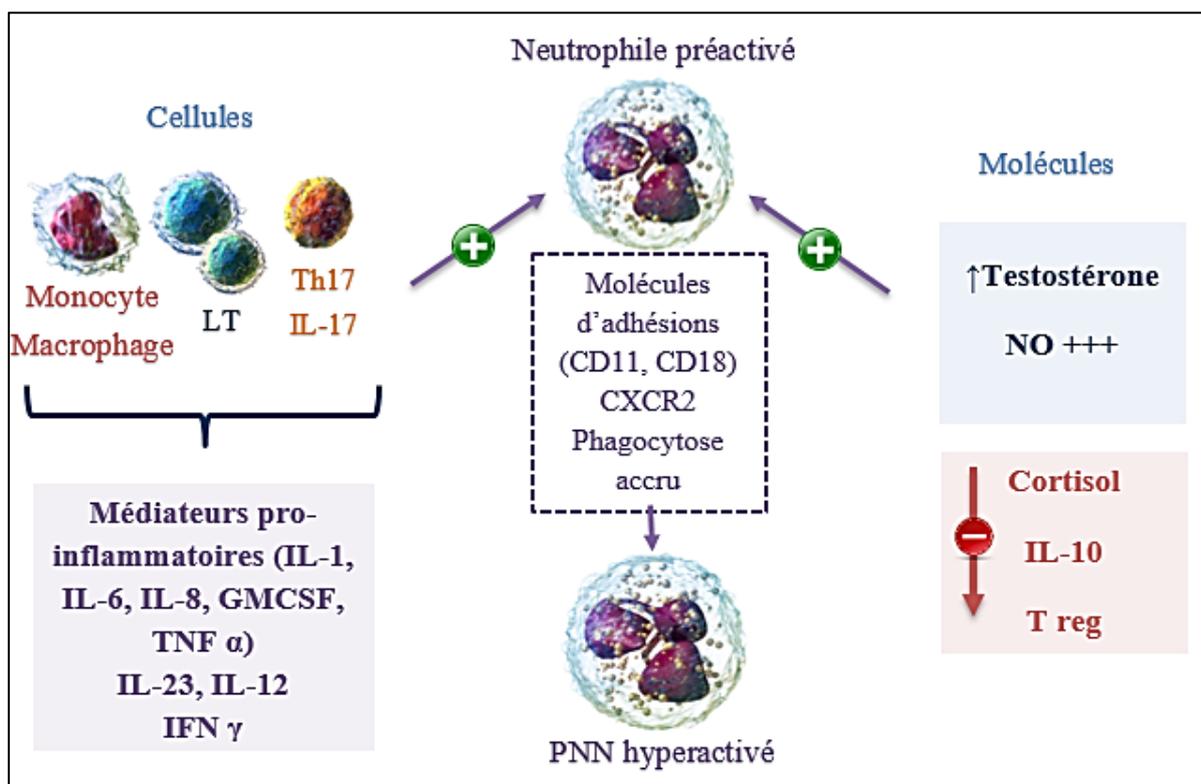
Le rôle important des PNN dans la pathogénie de la MB suite à l'augmentation de leur chimiotactisme a bien été établi depuis 1975, de nombreuses études ont ensuite été menées afin de clarifier ce rôle (Matsumara et al, 1975).

La réaction pathergique révèle durant les premières 24h sur le plan histologique une inflammation aigue et la formation d'un infiltrat constitué majoritairement d'une accumulation rapide de neutrophiles au point de ponction de l'aiguille, au bout de 48h le derme devient majoritairement infiltré par des cellules mononuclées, LT, monocytes et macrophages ainsi les neutrophiles ne constituent désormais que moins de 5 % de l'infiltrat cellulaire, une modification qui caractérise le passage d'une inflammation aiguë à chronique (Neves et al, 2013).

Une étude menée en Turquie par Eksioglu-Demiralp, 2001, a constaté un état de préactivation in vivo des neutrophiles chez les patients atteints de MB. En plus de leur chimiotactisme accru du fait de la présence des récepteurs de chimiokine (CXCR2), les PNN des patients possèderaient également des récepteurs d'activation, des protéines d'adhésion responsable de la majoration de l'adhésion endothéliale, une hyperactivité se manifestant par la production augmentée de radicaux libres ainsi qu'une activité phagocytaire accru (Keller et al, 2005).

Les mécanismes exacts à l'origine de l'hyperactivation des neutrophiles ne sont pas bien élucidés, néanmoins on sait qu'elle est due en partie aux :

- médiateurs pro-inflammatoires (IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ , GM-CSF et IL-8) secrétés par les monocytes activés ;
- l'IL-17 produit par les Th17 assurant aussi le recrutement ;
- le taux élevé d'IFN $\gamma$ , inducteur de l'hyperproduction du NO activateurs des polynucléaires (NO non inhiber par le cortisol absent chez les patients MB),
- la présence du gène HLA-B51 (Houman et al, 2014) (Figure.11).



**Figure.11 : Les acteurs de l'hyper activation des PNN lors de la MB.**

#### 4.3.1.2. Les lymphocytes T cytotoxiques

##### 4.3.1.2.1. Lymphocytes NK

Les cellules NK (cellules tueuses naturelles) sont des cellules sentinelles ayant pour vocation d'éliminer rapidement les cellules anormales qu'elles soient tumorales ou infectées par des virus, et ceci en l'absence d'immunité spécifique préalable, une propriété qui les distingue des lymphocytes T CD8 à la cytotoxicité spécifique (Carcelain, 2018).

Ces cellules produisent plusieurs cytokines qui interviennent autant dans la régulation de la réponse inflammatoire que dans le contrôle du type de réponse adaptative, ainsi

maintenant plutôt de les confiner à l'immunité innée, on considère que les NK occupent une position clé à l'interface entre immunité innée et immunité adaptative (Carcelain, 2018).

Selon le profil cytokinique sécrété et les récepteurs exprimés on considère deux sous types de cellules NK qui contrôlent la modulation de la réponse Th1/Th2 :

- Nk-1 : produisent principalement de l'IFN- $\gamma$  et l'IL-10 et expriment un taux élevé d'IL-12 receptor  $\beta$ 2 (IL-12R $\beta$ 2).

- NK-2 : Produisent de l'IL-5 ou de l'IL-13 est expriment des taux bas d'IL-12RB2.

Des taux élevés de cellules NK ont été retrouvés chez des patients atteints de la MB, dans une étude de Yamaguchi et al, 2010. Il a été suggérer que le rapport NK-1/NK-2 auraient une influence sur les poussées/rémission de la MB suite à la modulation de la réponse Th1 par les NK-2 car en effet, lors d'une inactivité de la maladie une inhibition du gène IL-12R $\beta$ 2 a été constaté, ainsi qu'une activation du gène d'IL-13 et une inhibition des gènes de la perforine et de la granzyme, néanmoins les données restent plutôt contradictoires (Yamaguchi et al, 2010).

#### **4.3.1.2.2. Les lymphocytes gamma-delta**

Les lymphocytes T $\gamma\delta$  sont essentiellement présents dans les tissus, les muqueuses et la peau et représentent moins de 10% des lymphocytes T du sang périphérique.

Ces cellules jouent un rôle important comme 1<sup>ère</sup> ligne de défense contre les microorganismes et vue la fréquence élevée des lésions muqueuses lors de la MB ainsi que leur taux accru retrouvé au sein de ces lésions, elles seraient incriminées dans la pathogénèse de la maladie (Houman et al, 2014).

La réactivité des T $\gamma\delta$  vis-à-vis des *Streptococcus sanguinis* lyophilisée laisse sous-entendre qu'elle pourrait être impliquée dans la réaction inflammatoire provoquée par le streptocoque chez les patients atteints de la MB et selon les différentes études, il existe une corrélation entre l'activité de la maladie et l'expansion polyclonale de ces cellules (Nishida et al, 1998).

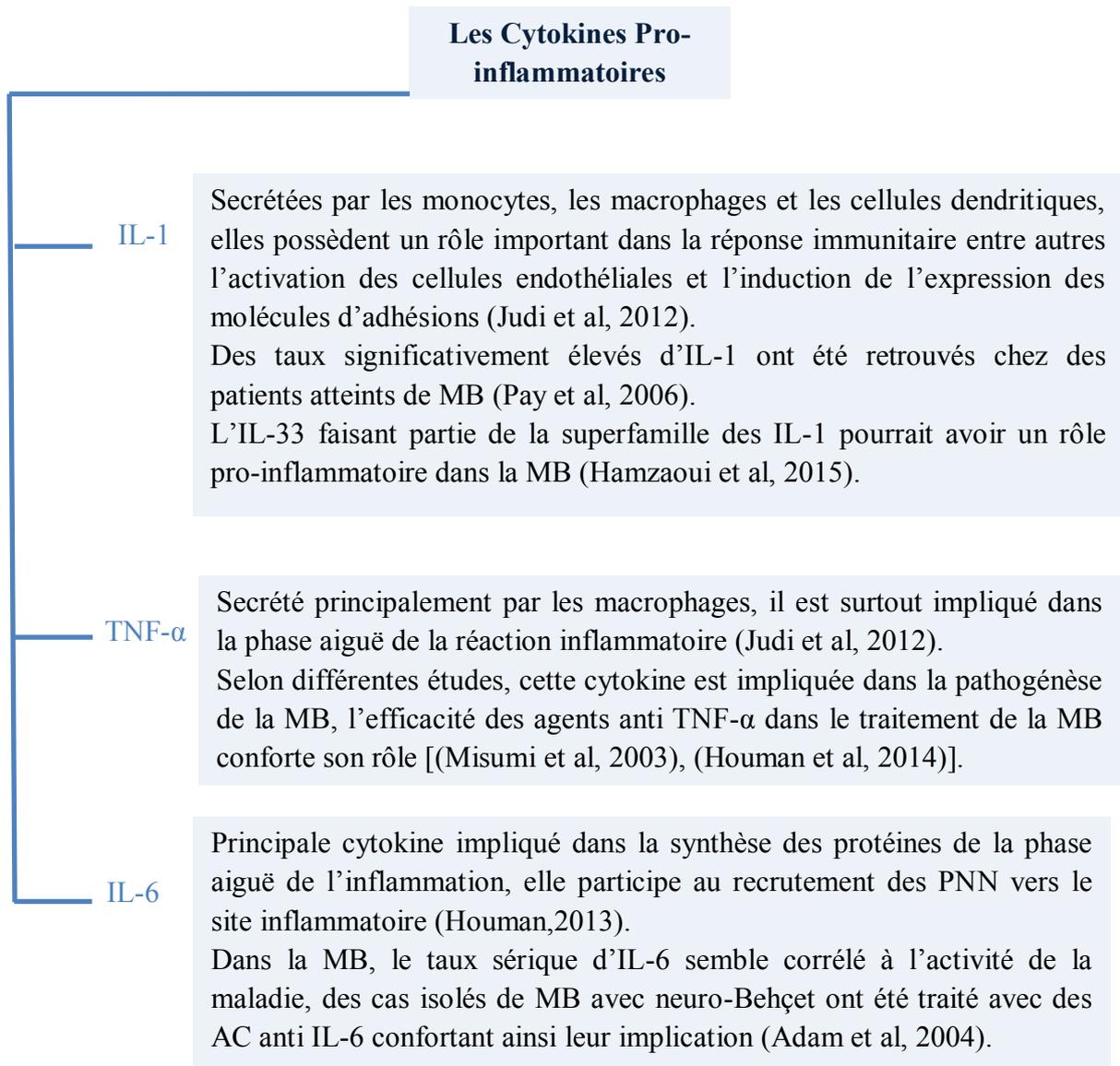
#### **4.3.2. Rôle des cytokines dans la MB**

Les lymphocytes T helpers (Th) constituent quatre sous populations de cellules :Th0 (naïves), Th1, Th2 et Th17 tous produisent des cytokines qui permettent leur identification.

Lorsqu'un antigène s'introduit dans les organes lymphoïdes secondaires et entre en contact avec les Th0 naïves, ces dernières se différencient en fonction des cytokines présentes dans l'environnement en Th1, Th2 ou Th17 ainsi qu'en Th22 une nouvelle population de Th récemment identifiée (Houman et al, 2014).

Actuellement, il a été admis que la réponse immunitaire au cours de la MB ferait essentiellement appelle aux Th1 et aux Th17 ainsi que la présence d'un déséquilibre dans la balance Th1/Th17 en faveur des Th17 [(Kim et al, 2010), (Houman, 2014)].

#### 4.3.2.1. Les cytokines pro-inflammatoires



#### 4.3.2.2. Les cytokines de type Th1

Actuellement, la présence d'un déséquilibre de la balance Th1/Th2 en faveur d'une orientation Th1 dans la MB est unanimement admise.

La proportion des Th1 dans le sang périphérique ainsi que le taux des cytokines et chimiokines de type Th1 étaient significativement élevés chez les patient atteint de la MB par rapport au contrôle (Dalgous et al, 2006).

### ■ IL-12 et IFN- $\gamma$

L'IL-12, inducteur majeur de la synthèse de l'IFN- $\gamma$  par les NK et les lymphocytes (T CD4+ différencier vers la voie Th1 et T CD8+ en Tc1), aurait une implication dans la pathogénèse de la MB qui a été rapporté par de nombreux travaux suite à la présence de taux significativement élevé de ces dernières qui est aussi influencé par l'hormone testostérone et le faible taux d'œstrogène (Ahmedi et al, 2015).

Le rôle de l'IFN- $\gamma$  et son implication dans la pathogénie de la MB est corrélé au taux élevé d'IL-12 responsable de sa production, dans l'étude d'Ahn et al, 2006. Des taux élevés d'IFN- $\gamma$  ont été signalé dans l'humeur aqueuse de patients atteint de MB avec uvéite par rapport à des cas d'uvéite causé par d'autre pathologie, soulignant de ce l'importance de ces cytokines.

La production simultanée de l'IL-12 et l'IFN- $\gamma$  ainsi que la faible production de cortisol chez les patients atteint de la MB expliquerais aussi la production accrue du NO l'un des acteurs intervenant dans l'hyperactivation des PNN (Figure.12).

■ **IL-18** : Faisant partie de la super famille de l'IL-1, elle sollicite la différenciation des Th naïves en Th1. Une élévation considérable de leurs taux sérique a été remarquée chez les patients atteints de MB, qui est bien corrélée avec l'augmentation du TNF et l'activité de la maladie (Zhou et al, 2012).

L'ensemble des données soutient indirectement le fait que les cytokines de type Th1 jouent un rôle dominant dans la MB (Figure.12).

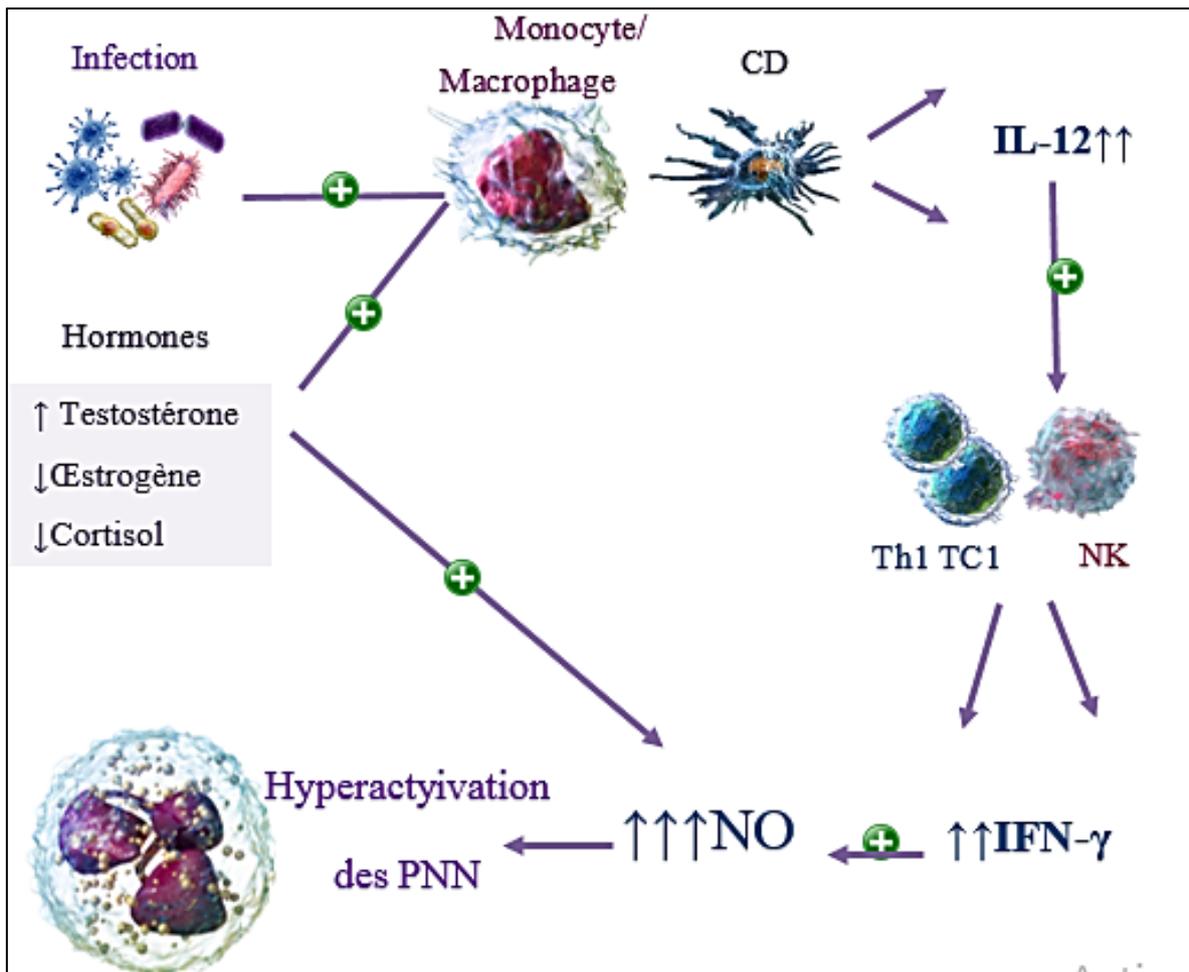


Figure.12 : l'implication des cytokines de type Th1 dans l'hyperactivation des PNN.

#### 4.3.2.3. Les cytokines de type Th2

Parmi l'ensemble des cytokines de type Th2 (IL-4, IL-5, IL-10, IL-13) seul l'IL-10 a été étudié au cours de la MB, une cytokine qui en temps normale intervient dans la régulation de la réponse inflammatoire c'est avérée présenter des taux faibles au cours de l'affection d'où l'absence de régulation et les taux élevés d'IFN- $\gamma$ , néanmoins leur rôle exact reste à préciser [(Ben Ahmed et al, 2004), (Judy et al, 2012)].

#### 4.3.2.4. Les cytokines de type Th17

L'IL-6, le TGF- $\beta$  et l'IL-23 sont indispensables à la différenciation des Th0 en Th17, phénomène qui est amplifié par des cytokines inflammatoires (IL-1, IL-18, TNF- $\alpha$  et l'IL-21). Les TH-17 produisent essentiellement de l'IL-17 qui joue un rôle important dans l'inflammation, tous les deux ont été retrouvé à des taux élever chez les patient atteint de la MB [(Geri et al, 2011), (Judy et al, 2012)].

L'IFN- $\alpha$  et l'IL-21 présentent selon certaines études de potentiel cible thérapeutique dans la maladie de Behçet, l'IFN- $\alpha$  de par son efficacité à diminuer l'IL17 et à augmenter IL-10 et d'un autre côté l'inhibition de l'IL-21 afin de permettre l'activation et l'intervention des Treg (Houman et al, 2014).

#### **4.3.2.5. Les cytokines de type Th22**

Les Th22 produisent de l'IL-22 ainsi que le TNF- $\alpha$ , un taux élevé de ce clone cellulaire a été retrouvé chez des patients atteints de la MB avec uvéite active, suggérant que l'IL-22 aurait un rôle clé dans l'atteinte oculaire de la MB (Sugita et al, 2013).

#### **4.3.3. Rôle des Treg**

Les lymphocytes T régulateurs (Treg) ont un rôle important dans la régulation des mécanismes de tolérances du soi et d'empêcher l'apparition de maladie auto-immune. De faibles taux de Treg ont été remarqués chez les patients atteints de la MB (Houman, 2014).

#### **4.3.4. Les auto-AC**

Plusieurs auto-AC ont été étudiés au cours de la maladie de Behçet, tel que l'anti-cytoplasme des PNN (ANCA) et les anti-HSP60, néanmoins les résultats restent peu concluants (Houman et al, 2014).

#### **4.3.5. Mécanisme Hypothétique de la MB**

La physiopathologie de la MB reste à ce jour incomplète, se résumant à de nombreux mécanismes hypothétiques du fait de l'insuffisance des données sur le principal inducteur de l'affection, néanmoins des facteurs environnementaux, génétiques et immunologiques ont été respectivement incriminés. Un modèle physiopathologique a progressivement émergé permettant de mieux comprendre les étapes successives qui président à l'apparition des lésions tissulaires au cours de la MB, mettant en évidence le rôle effecteur majeur joué par les polynucléaires neutrophiles et les lymphocytes T cytotoxiques qui constituent les cibles cellulaires visées par les nouvelles thérapeutiques car les nouvelles données suggèrent que la réaction inflammatoire au cours de la MB résulte d'une perturbation de l'homéostasie de la réponse immunitaire innée et adaptative chez des individus génétiquement prédisposés.

Lorsqu'une brèche se forme, les bactéries de type streptocoques quittent leur siège naturel vers la circulation sanguine, une infection se produit alors sur un terrain génétique particulier (HLA B51 et MICA) induisant une activation excessive des monocytes, une

stimulation de l'expression des HSP60 et de MICA par les cellules endothéliales et épithéliales (Peau, œil, tube digestif) ainsi que la production de cytokines par les monocytes en particulier l'IL-8 chimioattracteur des PNN tissulaire menant à une hyperactivation de ces dernières et une hyperexpression de protéines d'adhésion, de radicaux libres et de NO, une réaction inflammatoire aiguë se forme et apparaît donc la première lésion tissulaire.

L'absence de régulation de la réponse inflammatoire aiguë lors de la MB constitue la 1<sup>ère</sup> étape du passage vers une réaction chronique faisant à présent intervenir la réponse T cytotoxique contre les cellules du corps exprimant les HSP60 (suite au mimétisme cellulaire induit par les HSP65 streptococcique) ainsi que le peptide formé par l'association HLA-B51-MICA ou l'Ag-S (Protéine rétinienne), résultant une seconde lyse faisant encore intervenir plus de neutrophiles activés par les cytokines des LT et donc amplification de la réponse inflammatoire et immunitaire avec production d'auto-AC d'où la multitude d'atteintes lors de la MB (Al Ghazi, 2009).

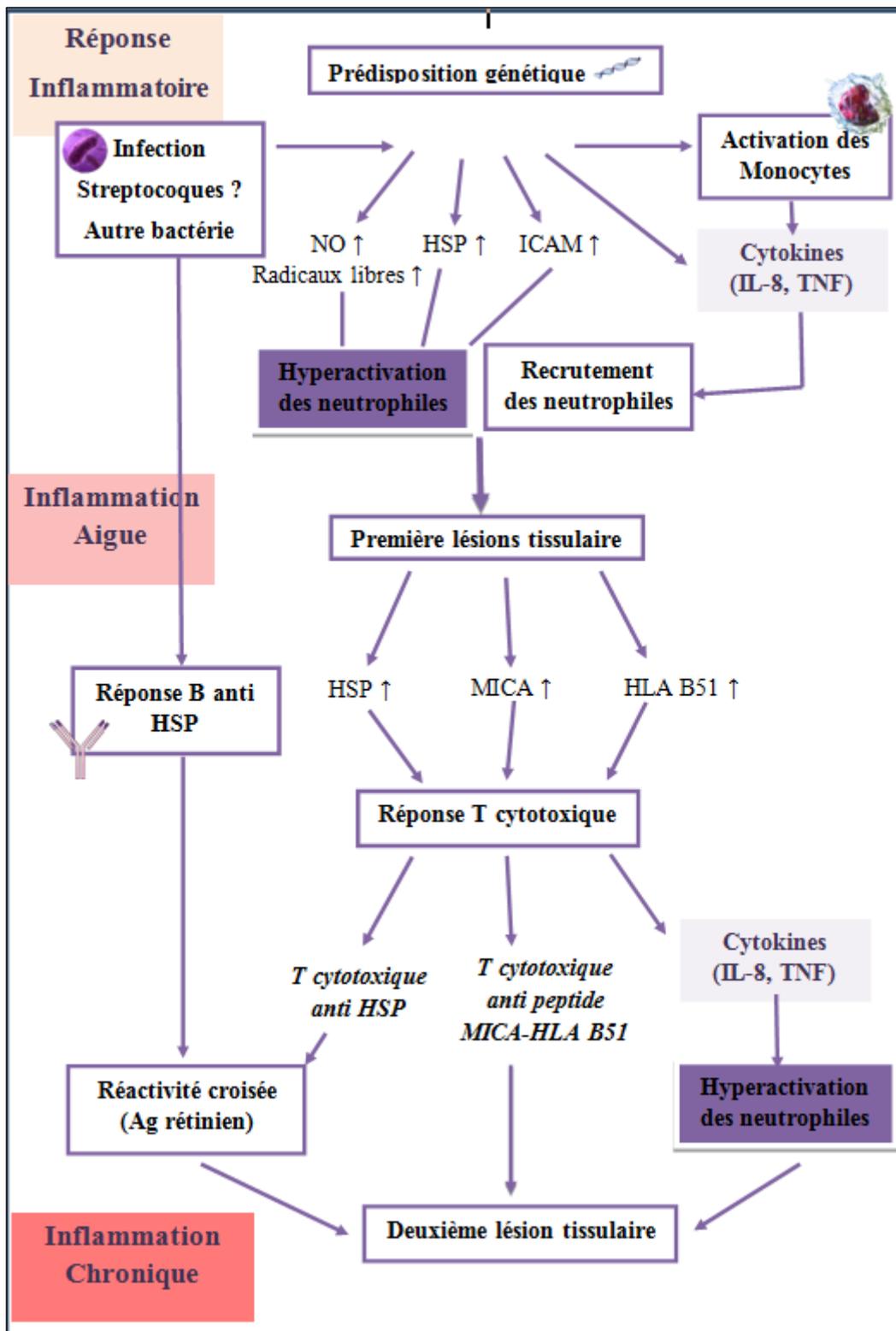


Figure.13 : Modèle physiopathologique de la MB (AL Ghazi, 2009)

## 5. Le diagnostic de la maladie de Behçet

### 5.1. Le Diagnostic positif

#### 5.1.1. Les critères de classification de la MB

Dans le domaine du diagnostic de la maladie de Behçet il n'y a aucun test ou examen spécifique de dépistage de cette pathologie. Actuellement le diagnostic repose sur les critères cliniques internationaux publiés en 1990 proposés par l'*International study group for behçet's disease*. Le diagnostic comprenant les ulcères oraux comme un critère majeur de la maladie (3 épisodes par an), associées à au moins deux autres critères mineurs qui sont les : les ulcérations génitales récidivantes, les lésions oculaires, les lésions cutanées et un test de pathergie positif (Tableau.1) (Cacoub et al, 2014).

**Tableau.1 : les critères de classification de la maladie de Behçet selon (Cacoub et al, 2014).**

<b>Les Aphtes buccaux récurrents</b>	- Représentent le critère majeur (Au moins Trois épisodes par an observé par le patient ou le médecin). - Plus au moins deux autres manifestations mineures (les ulcérations génitales récidivantes, les lésions oculaires, les lésions cutanées, test pathergie positif)
<b>Les aphtes génitaux récidivants</b>	- Lésions actives ou cicatricielles observées par le médecin ou le patient.
<b>Les lésions cutanées</b>	- Erythèmes noueux, pseudo folliculites, lésions pustuleuse, nodules acnéiformes.
<b>Les atteintes oculaires</b>	- Uvéites (antérieure, postérieure), vascularite rétinienne.
<b>Test de pathergie</b>	- Interprété par un médecin après 24h- 48h après la réalisation du test.

En 2013, de nouveaux critères de classifications de la MB ont été proposés par l'*international criteria of behçet disease* (Un score égal ou supérieur de 4 points est en faveur du diagnostic) (Tableau.2) (Davatchi et al, 2014).

**Tableau 2 : les nouveaux critères de classification de la MB (Davatchi et al, 2014).**

<b>Les critères de classification</b>	<b>Les points</b>
Les aphtes buccaux	2 points (critère obligatoire)
Les aphtes génitaux	2 points
Les lésions cutanées	1 point
Atteinte oculaire	2 points
Test pathergique positif	1 point
Manifestations neurologiques	1point
Manifestations vasculaires	1point

### **5.1.2. L'interrogatoire**

L'interrogatoire du patient permet d'orienter le médecin vers un bon diagnostic de la maladie.

Le médecin questionnera le patient sur son âge, ces antécédents personnels tels que la présence d'une maladie éventuelle, ses allergies, ses antécédents médicaux ainsi que ses traitements précédents et actuels.

Après une confirmation de la présence des ulcérations buccales, le médecin précisera l'interrogatoire en questionnant le patient sur:

- le changement de son état général (fièvre, perte de poids, adénopathie douloureuse ou non, l'exposition éventuelle à une infection) ;
- les antécédents possibles de traumatisme affectant la bouche (physique ; morsure ou brossage des dents ou appareil dentaire mal adapté ; chimique ; prise des médicaments) ;
- les manifestations orales et leurs sévérités (douleur de lésion, saignements) ;
- la présence des lésions dans d'autres parties de corps (lésions dermiques, oculaires, génitales) ;

- la présence d'autres maladies préalablement (maladie auto-immune ; lupus, maladie de Behcet, maladie dermatologique, troubles digestives, maladie hématologique, déficit nutritionnel) ;
- l'origine du patient ;
- les antécédents familiaux ;
- la consommation de tabac et de l'alcool [(Houman, 2014), (Veillant, 2016), (Hullah, 2014), (Blanchard, 2016)].

### 5.1.3. Le test de pathergie

C'est un test cutané qui consiste à piquer la peau du patient à l'aide d'une aiguille stérile contenant une solution saline isotonique de 0,1ml par injection intradermique, ou juste une piqure sous cutanée ou intraveineuse par une aiguille stérile. Le résultat du test est observé après 24 à 48h suivant l'injection. L'apparition d'une papule ou pustule traduisent la positivité du test pathergique (Figure.14) [(Iguider, 2013), (Varol, 2010)].

La réaction observée sur la peau, causée par l'aiguille, déclenche une réponse inflammatoire intense chez un patient atteint de la MB que chez un patient sain, mais le mécanisme du phénomène pathergique reste inconnu (Scherrer, 2014).

Dans le plan histologique d'un test pathergique positif : dans les premières 24h le site d'inflammation (site de piqure par l'aiguille) constitue majoritairement un infiltrat de neutrophiles, après les 24h à 48h l'infiltrat devient composer de macrophages, monocytes et lymphocytes de façon prédominante (Naves, 2013).



**Figure. 14: papule indiquant que le test de pathergie est positif (Varol, 2010).**

### 5.1.4. Le bilan biologique

Il n'existe pas d'anomalies biologiques spécifiques à la MB, mais l'analyse de sang peut aider à diagnostiquer la maladie. Les résultats d'analyse sanguine chez les patients atteints de

la MB mettent en évidence la présence d'un syndrome inflammation non spécifique qui se traduit par une anémie, une hyperleucocytose (augmentation du nombre des globules blanc), une augmentation de la vitesse de sédimentation et une élévation d'immunoglobuline dans le sérum [(David, 2008), (Haralampos, 2008)].

Parmi les examens biologiques réalisés durant le diagnostic de la MB :

- Les analyses virologiques, bactériologiques et mycologiques.
- L'examen cytologique ou histologique (biopsie) (Masson, 2014).
- le bilan biologique comprenant : la numération formule sanguine (FNS), le dosage de la ferritine et de la vitamine B12, la vitesse de sédimentation (Vs) et la CRP (protéine C réactive) et un bilan hépatique (Vaillant et Samimi, 2016).
- le typage HLA-B51 (peut-être qu'il y a un lien entre la présence du gène HLA-B51 et la gravité de la maladie mais pas avec sa survenue) [(Yurkadul et yazici, 2015), (Davatchi et al, 2015)].

#### **5.1.5. Les examens complémentaires**

Différents examens complémentaires peuvent être réalisés en fonction des manifestations observées chez le patient afin de permettre l'évaluation de la distribution des atteintes dans les différents organes.

- L'IRM : l'imagerie par résonance magnétique, c'est la meilleure méthode utilisée dans l'exploration des thromboses et des lésions parenchymateuses du Neuro-Behcet (Vidaillet et al, 1994).
- L'angiographie cérébrale : l'ARM, permet d'obtenir une image du système vasculaire. Elle est très utilisée dans la détection des atteintes vasculaires au cours de la MB (Houman, 1991).
- L'étude des LCR : l'étude de liquide céphalo-rachidien permet de donner des informations sur les différentes anomalies parenchymateuses et non parenchymateuses de la neuro-behçet (Jerradi, 2018).
- La TDM : le rapport de la tomodensitométrie est très important dans le diagnostic de la neuro-behçet (Bouden et al, 1999).
- L'examen doppler ou écho-doppler : consiste à étudier l'écoulement de sang et permet de rechercher la présence des caillots dans sang (phlébite).
- Coloscopie et fibroscopie : sont des examens importants dans le diagnostic des atteintes digestives de la MB.

## **5.2. Le Diagnostic différentiel**

Les symptômes de la MB peuvent être confondus avec les symptômes de diverses maladies, le diagnostic différentiel varie donc selon la présentation clinique des maladies (Biedermann, 2016) (Tableau.2).

### **✚ Les symptômes cutanés**

Les symptômes cutanés de la MB peuvent être confondus avec les symptômes des infections virales telles que l'herpès ou la syphilis, le test sérologique permet de faire la différence entre les deux diagnostics, aussi les lésions buccales de la MB peuvent être confondus avec les aphtes buccaux bénins mais dans le cadre de la MB, lors de présence d'atteintes oculaires et /ou génitales associées à des aphtes buccaux récidivants, le médecin devra penser à la MB [(Aouba, 2008), (Devey, 2017)].

Les ulcérations orales et génitales dans la MB sont similaires à celles observées chez les patients atteints du syndrome de Reiter, mais la présence des arthrites érosives et l'urétrite permet d'orienter le diagnostic (Hatemi, 2008).

### **✚ Les symptômes oculaires**

Les inflammations oculaires (uvéites antérieures) de la MB peuvent être confondus avec des symptômes oculaires présents chez des patients atteints d'autres affections telles que la spondylarthrite ankylosante (uvéite unilatérale récidivant sans vascularite) et la sarcoïde (uvéite chronique granulomateuse) (Hatemi, 2008).

### **✚ Les symptômes articulaires**

Il y'a une ressemblance entre les manifestations articulaires retrouvées dans la MB et dans les spondylarthrites ankylosantes ou les arthrites rhumatoïdes. Les examens radiologiques des articulations permettent d'écarter le diagnostic, ainsi dans les cas de la MB les résultats des examens de la recherche de cristaux et de germes sont négatives (Gabay, 2008).

### **✚ Les symptômes neurologiques**

Les manifestations neurologiques présentes dans la MB peuvent être confondus avec les symptômes observés dans la sclérose en plaque ou le syndrome de neuro-sweet, mais les patients atteints de ces pathologies ne présentent pas d'uvéites et de vascularites [(Altenburg, 2006), (Aouba, 2008)].

### **✚ Les symptômes gastro-intestinaux**

Les manifestations gastro-intestinales de la MB peuvent être confondus avec les manifestations présentes dans la maladie de Crohn car les ulcérations buccales et ano-

génitales sont présentes dans les deux maladies. Cependant les fistules péri-anales et digestives plus les granulomes à histologie digestive sont spécifiques à la maladie de Crohn, ainsi que les marqueurs sérologiques permettent de différencier entre les deux pathologies (Skef, 2015).

**Tableau 3 : Diagnostic différentiel de la maladie de Behcet (Guichard, 2010).**

Symptomatologie	Diagnostic différentiel
Aphtes bipolaires + manifestations inflammatoires oculaires et/ou articulaires	Syndrome de Reiter, maladie de crohn, lupus systémique, syndrome de sweet, .....
Aphtes digestives	Maladie de Crohn
Uvéites antérieurs avec ou sans hypopion	Uvéites liées à HLA-B27, uvéites infectieuses
Uvéites postérieures + vascularites rétiniennes	Autres vascularites primitives, sarcoïdoses, scléroses en plaque, des infections
Manifestations neurologiques	Sclérose en plaques, neuro-lupus, neuro-sarcoïdose, vascularites cérébrales, neuro-Sweet, tumeurs cérébrales, accidents ischémiques, méningites.
Manifestations vasculaires artérielles	Maladie de Buerger, maladie de Takayasu, panartérite noueuse.

### 5.3. Evolution

La maladie de Behçet évolue par poussées entrecoupées de périodes de rémission, ces dernières varient d'une personne à une autre. Elle semble plus compliquée et sévère chez les hommes que chez les femmes. Chez les enfants, elle continue à rechuter malgré la prise de traitements [(Saadoun, 2010), (Piram, 2014), (Saadoun, 2016)].

### 6. Traitements

La MB est une maladie complexe avec multiples manifestations cliniques, difficile à diagnostiquer. À ce jour, il n'y a aucun traitement spécifique à la maladie, et la prise en charge thérapeutique dépend de type des atteintes et ses gravités.

Les traitements utilisés sont des traitements symptomatologiques et préventifs dont le but est de contrôler l'inflammation, limiter le nombre et la sévérité des poussées, diminuer au maximum les effets indésirables des traitements utilisés et le plus important est l'amélioration

de la qualité de vie des patients [(Cacoub et al, 2014), (Carmamond et al, 2014), (Jerradi, 2018)].

## **6.1. Les anti-inflammatoires**

### **6.1.1. Les corticoïdes**

La corticothérapie c'est le traitement de première intention utilisé chez les patients atteint de MB. Les corticostéroïdes agissent principalement sur les macrophages en inhibant la transcription de cytokines pro-inflammatoires (inhibe la production d'IL1 et INF $\alpha$  par les macrophages et l'IL2 par les lymphocytes. Ayant aussi une action anti-inflammatoire en empêchant la présentation de l'antigène (Ag) aux lymphocytes et inhibe son prolifération. Ils sont utilisés sous forme topique ou systémique (Tohme et al, 1999).

Les corticoïdes les plus employés sont la prednisone et la prednisolone [(Greaves, 1976), (Biedermann, 2016)].

### **6.1.2. La colchicine**

C'est un traitement avec une action anti-inflammatoire, permettant l'inhibition de la migration des neutrophiles vers les sites inflammatoires. Il est administré par voie orale à la dose de 1 à 2mg par jour [(Lung et al, 2001), (Yurdakul et al, 2001), (Molad, 2002)].

La colchicine est le traitement le plus utiliser depuis plusieurs années pour traiter les manifestations cutanéomuqueuses à cause de son efficacité sur les aphtes buccaux et génitaux et les érythèmes noueux (Cacoub et al, 2014).

### **6.1.3. La thalidomide**

C'est un traitement ayant une activité anti-inflammatoire, immunomodulatrice et anti-angiogénique. Il inhibe le chimiotactisme des lymphocytes et des neutrophiles, diminue le taux des cytokines, TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$  et accélère la rupture de l'ARN. Il est efficace dans les traitements des aphtes récurrents à la dose de 200 à 400mg/j par voie orale pendant une durée de 4 à 6mois [(Evereklioglu, 2005), (Hatemi et al, 2008)].

### **6.1.4. La pentoxifylline**

Ce traitement est utilisé dans les atteintes oculaires et muqueuses essentiellement pour calmer les crises d'uvéites, des aphtes bipolaires et réduire le nombre et la sévérité de ces crises (Comarmond et al, 2014).

### **6.1.5. La dapsonne**

C'est un traitement antibactérien présent sous forme de comprimés et utilisé dans les atteintes cutanéomuqueuses, dans le but de traiter les aphtes bipolaires et les manifestations cutanéomuqueuses (Comarmond et al, 2014).

## **6.2. Les immunosuppresseurs**

L'efficacité des immunosuppresseurs est apparue principalement dans les uvéites, les atteintes neurologiques, cardiovasculaires et pulmonaires mais malheureusement ses effets indésirables sont très nombreux (Tohme et al, 1999).

**6.2.1. Les agents Alkylantes :** Sont des agents agissant sur la réplication de l'ADN, empêchant la réplication lymphocytaire et inhibant également les fonctions des LT4, les LT8 et la production des AC (Beidermann, 2016).

**6.2.1.1. La Ciclophosphamide :** C'est le traitement immunosuppresseur le plus utilisé et il est efficace dans le traitement des uvéites. Il agit directement sur l'ADN en inhibant la réplication et la transcription ce qui provoque la destruction cellulaire (Le Thi Huong et al, 2007).

**6.2.1.2 Le Chlorambucil (Chloraminophène) :** Ce traitement agit sur la transcription de l'ARN et la réplication de l'ADN pour diminuer la fonction des LT et LB (Jerradi, 2018).

Il est prescrit pour traiter les mêmes symptômes que le cyclophosphamide (Tunes et al, 2009).

## **6.2.2. Les anti-métabolites**

### **6.2.2.1. Azathioprine (imurel)**

C'est un anti-métabolite. Il inhibe la prolifération des lymphocytes et agit sur la production de certaines cytokines comme l'IL2, sur la synthèse d'ADN et d'ARN (Beidermann, 2016).

C'est un traitement utilisé chez les patients de la MB essentiellement dans les manifestations oculaires pour préserver la vision et réduire le nombre des poussées inflammatoires et permet de diminuer les hypopions [(Saadoun et al;2012), (Yurkdul et al, 2015)].

### **6.2.2.2. Méthotrexate**

C'est un traitement avec une action anti-inflammatoires et immunomodulatrice en inhibant le chimiotactisme des polynucléaires neutrophiles et diminuant la densité des cellules de Langerhans épidermique (Jerradi, 2018).

### **6.2.2.3. Cyclosporine A**

C'est un traitement immunosuppresseur présent sous forme de solution buvable, capsule et solution pour perfusion. Il est utilisé pour les atteintes oculaires permettant ainsi de réduire le nombre des poussés et l'acuité visuelle (Mehdipour et al, 2016).

## **6.3. Les immunomodulateurs**

### **6.3.1. Les interférons**

Les interférons sont des cytokines naturelles produites par les cellules immunitaires, agissent comme des immuno-modulateurs, antinéoplasiques et antiprolifératifs. Les IFN $\alpha$  utilisés pour traiter les cas les plus sévères de la MB, et chez les patients intolérants aux autres traitements comme les immunosuppresseurs et la colchicine. Ce traitement est prescrit chez les patients avec des atteintes ophtalmologiques sévères et aussi dans les formes cutanéomuqueuses dont permet de diminuer le nombre de poussés et de la sévérité des ulcères génitales (Biedermann, 2016).

### **6.3.2. Les anti-TNF alpha (la biothérapie)**

Les anti-TNF $\alpha$  sont des Ac thérapeutiques obtenu par la biothérapie. Cette thérapie est utilisée lorsque les thérapies immunosuppressives ne sont pas efficaces pour contrôler la maladie ou si les poussées sont très fréquentes. L'infliximab, l'adalimumab et l'etanercept sont les anticorps anti-TNF $\alpha$  utilisés actuellement pour le traitement de la MB (Biedermann, 2016).

### **6.3.3. L'anti-IL-1**

- ✓ L'Anakinra : c'est un antagoniste des récepteurs de l'IL-1.
- ✓ Givokizumab : c'est un anticorps humains recombinant anti-IL-1, utilisé dans la thérapie d'oculo-behçet.
- ✓ Canakinumab : c'est un anticorps monoclonal humain dirigé contre IL-1 [(Ugurlu et al, 2012), (Gul et al, 2012), (Comarmond et al, 2014)].

### **6.3.4. L'anti-IL-6**

Le tecilizumab est un anticorps humanisé dirigé contre le récepteur d'IL-6, utilisé dans le traitement de méningo-encéphalites et les uvéites réfractaires [(Urbaniak et al, 2012), (Shapiro et al, 2012), (Haounou et al, 2014)].

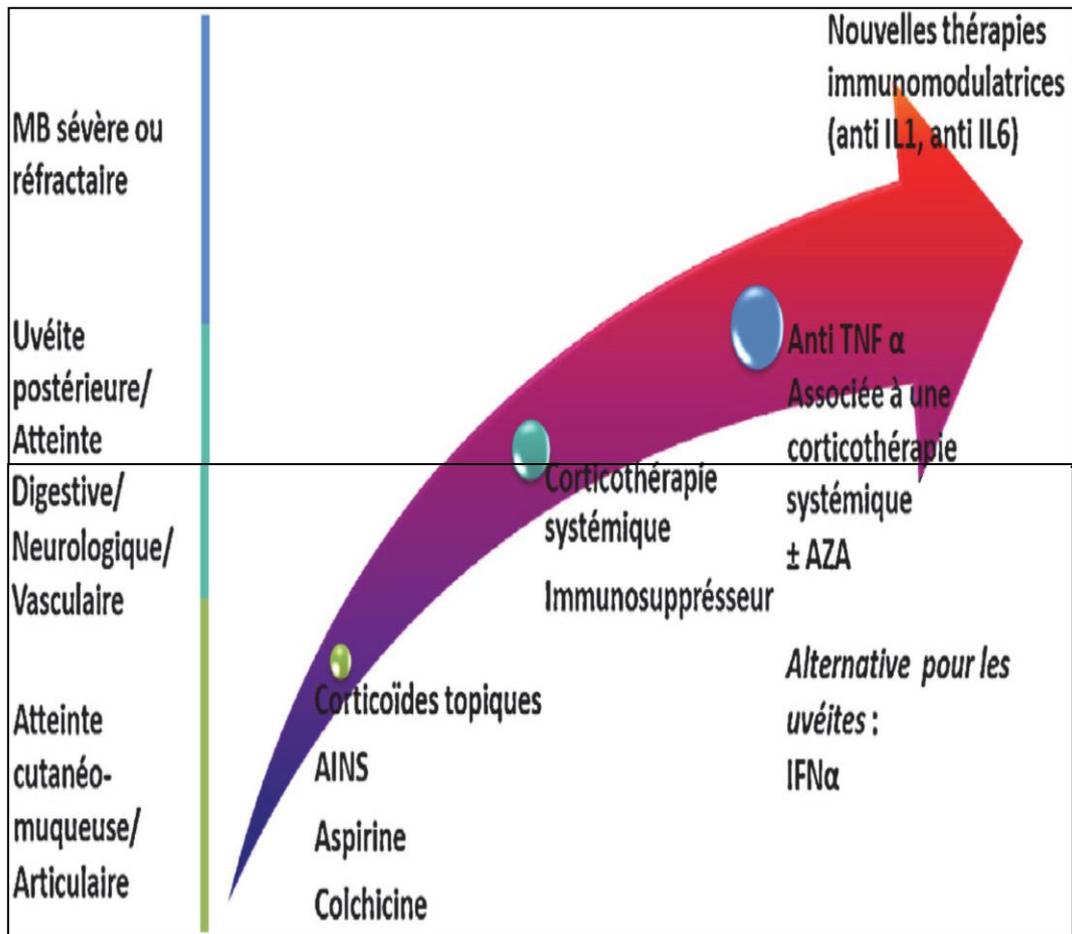


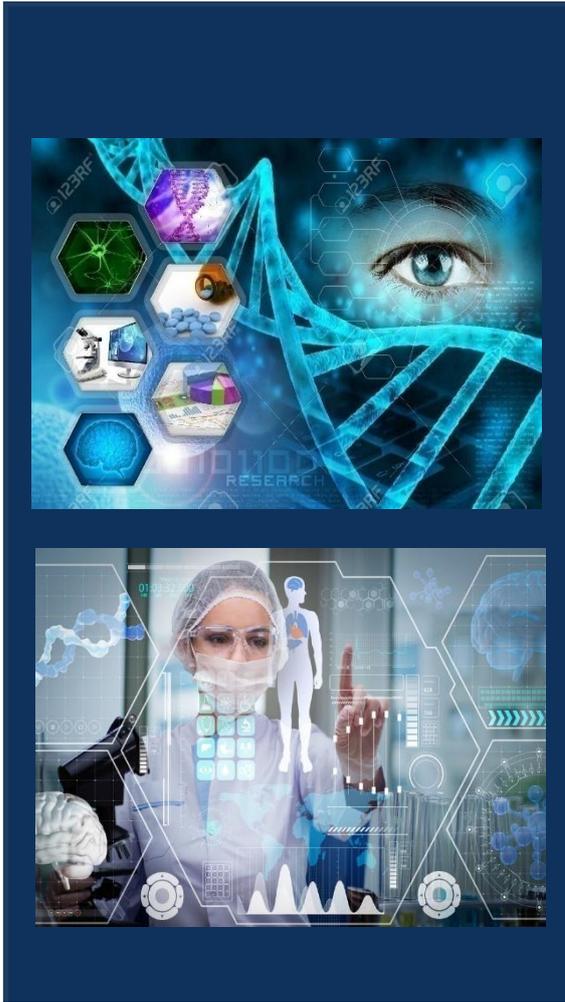
Figure.15 : La stratégie thérapeutique graduée dans la maladie de Behçet (Comarmon et al, 2014).

**Tableau 4: Les différents traitements des atteintes de la MB (Cacoub, 2014).**

<p><b>Les atteintes cutanéomuqueuses</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La colchicine (traitement de première intention utilisé dans les lésions cutanéomuqueuses) ;</li> <li>• La thalidomide (le traitement le plus efficace sur les lésions cutanéomuqueuses en cas d'échec de la thérapie par la colchicine) ;</li> <li>• Méthotrexate (le traitement utilisé pour les atteintes articulaires en association avec les anti-TNF<math>\alpha</math>),</li> <li>• Les anti-TNF<math>\alpha</math> (utilisés dans les cas cutanéomuqueuses et articulaire sévères résistant aux immunosuppresseurs)</li> </ul>
<p><b>Les atteintes oculaires</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Azathioprine (le traitement de première intention, utilisé dans la thérapie des uvéites moins sévères, permet l'amélioration de l'acuité visuelle) ;</li> <li>• Corticothérapie systémique + anti-TNF<math>\alpha</math> (utilisés dans les cas des atteintes oculaires sévères) ;</li> <li>• Les INF<math>\gamma</math> (traitement efficace mais son utilisation est limitée à cause de ses effets indésirables).</li> </ul>
<p><b>Les atteintes neurologiques et cardiovasculaires</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Azathioprine et cyclophosphamide en association avec la corticothérapie systémique (représente les traitements de première intention) ;</li> <li>• Les anti-TNF<math>\alpha</math> (traitement de deuxième intention dans les cas les plus sévères).</li> </ul>
<p><b>Les atteintes digestives</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pentasa (traitement efficace dans les atteintes moins sévères)</li> <li>• Corticoïdes, Méthotrexate, Azathioprine, anti-TNF alpha (traitements utiliser dans les atteintes sévères)</li> </ul>

**Tableau 5 : Mode d'action et cible cellulaire et moléculaire des médicaments utilisés dans la MB (Comarmond et al, 2014).**

<b>Médicament</b>	<b>Mode d'action</b>	<b>Cible cellulaire et moléculaire</b>
Colchicine	↓Chimiotactisme ↓Mitoses	Neutrophiles (PNN) Microtubules
Pentoxifylline	↓Chimiotactisme des PNN	Phosphodiesterase, AMPc
Thalidomide	↓Production de TNF $\alpha$ ↓Prolifération lymphocytaire ↓Angiogenèse	TNF $\alpha$ (↓stabilité des ARN messagers du TNF $\alpha$ )
Dapsone	↓ Activité de la myéloperoxydase ↓Stress oxydatif	Neutrophiles
Prednisone	Modification au niveau transcriptomique	Récepteur des glucocorticoïdes
CiclosporineA	↓Apoptose	Lymphocytes T
Méthotrexate	↓Prolifération lymphocytaire	Antagoniste de l'acide folique
Azathioprine	↓Prolifération lymphocytaire	ADN
Ciclophosphamide	↓Prolifération lymphocytaire	Alkylant
IFN-a	↑Fonctions des NK ↓Phagocytose des PNN ↓Adhésion des LT ↓Production des radicaux libres	NK, T $\gamma$ $\delta$
Anti-TNF-a	Inhibition des voies de signalisation cytokiniques	TNF $\alpha$
Anti-IL-1		IL-1 $\beta$
Anti-IL-6		Récepteurs soluble et membranaire de l'IL- 6



# Partie 2

1. Matériel et méthodes
2. Résultats et discussion

## Pratique

## **1 Matériel et méthodes**

Notre étude a été réalisée au niveau du Centre Hospitalier Universitaire Benbadis-Constantine (CHUC), pour une durée de 2 mois ; réparties sur deux services 1 moi chacun.

### **1.1 Type de l'étude**

Notre étude comporte deux types d'études :

1. une étude épidémiologique, rétrospective à visée descriptive, portant sur 79 patients atteints de la maladie de Behçet sur une durée de 16 ans, soit du 01/01/2004 au 31/01/2020 au niveau du service de la médecine interne.
2. une étude rétrospective, descriptive et prospective portant sur 454 patients tous étant suspectés de la MB et ont bénéficié d'un typage des antigènes d'histocompatibilité (HLA), au niveau du service de physiologie, laboratoire de typage HLA sur une durée de 5 ans, soit du 01/01/2016 au 31/04/2021 avec expérimentation du typage HLA B51.
  - Les critères d'inclusions : Patient atteint de la MB ou suspecté.
  - Les critères d'exclusions : Dossier incomplet ou avec erreur de numérotation (41 dossiers ont été éliminés).

Le recueil des données a été établi par un questionnaire qui nous a permis d'enregistrer toutes les informations nécessaires à notre investigation à partir de patients suspectés de la MB (Annexe.2).

## 1.2 Matériels et réactifs

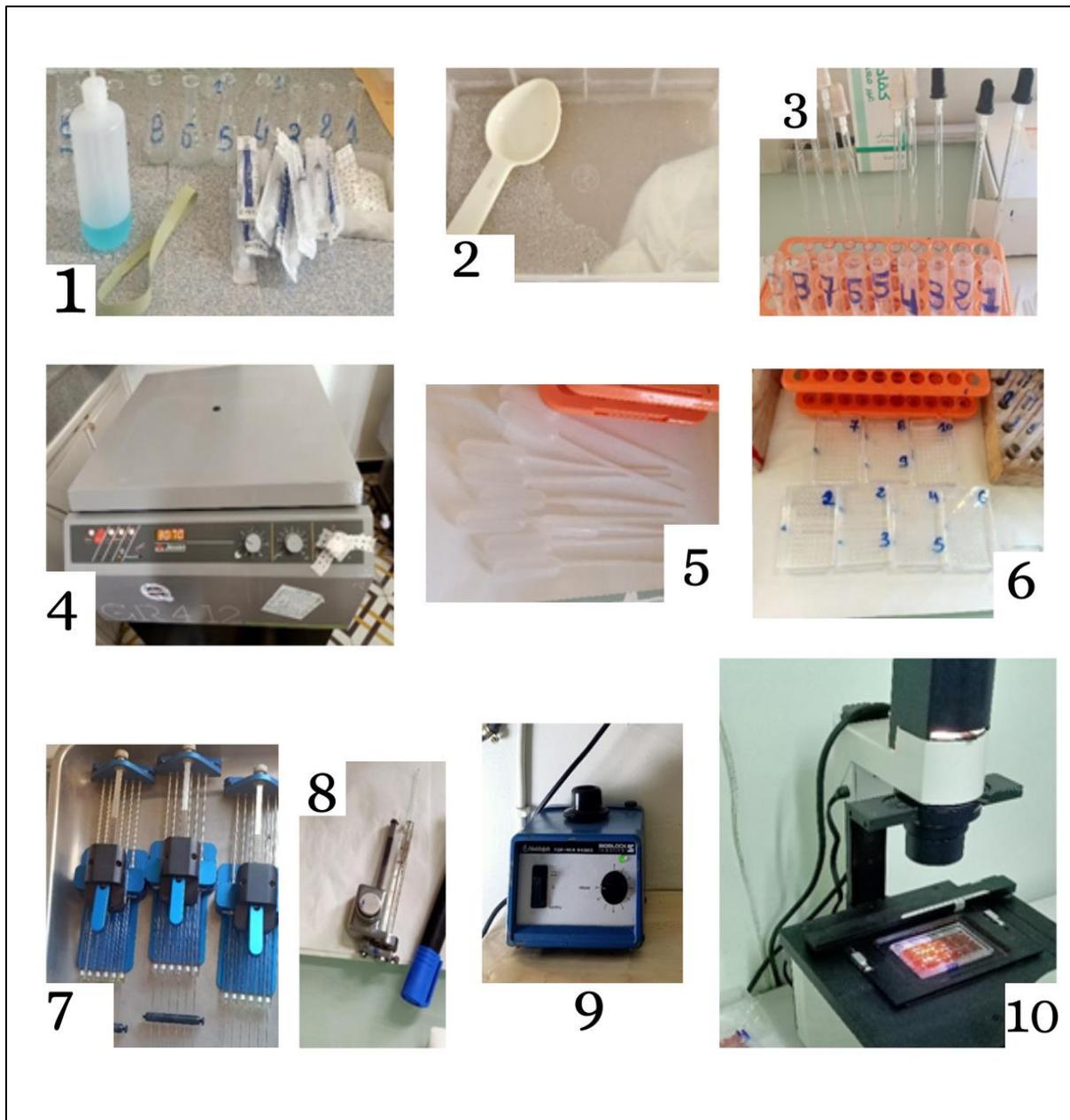
### 1.2.1 Technique de séparation lymphocytaire sur FICOLL (La lymphocytotoxicité)

#### 1.2.1.1 Matériel

- Une étuve à 37°C ;
- Un congélateur à -80°C ;
- Un congélateur à -30°C ;
- Un réfrigérateur ;
- Un microscope en phase inversée ;
- Une centrifugeuse réfrigérée ;
- Un agitateur ;
- Des micro-seringues de type "Hamilton" :
  - à 1 µl (aiguille simple).
  - à 5 µl (6 aiguilles).
- Des poires d'aspiration en caoutchouc pour pipettes ;
- Des pipettes graduées ;
- Des pipettes de type "Pasteur" ;
- Une micropipette (100 µl) ;
- Des cellules de Mallassez et lamelles ;
- Des plaques micro-test à 60 alvéoles de type « TERASAKI » et lamelles ;
- Des tubes à hémolyse ;
- Des tubes herlen et des billes en verre ;
- Des cupules en verre ou plastique ;
- Des filtres en papier ;
- Des gants à usage unique.

(Figure.16)

Remarque : Les plaques de « TERAZAKI » sont des plaques de typage, utilisées pour déterminer la présence ou l'absence d'antigènes HLA à la surface des lymphocytes.



**Figure.16 : Quelques matériaux utilisés dans le typage HLA.**

1) Kit de prélèvement et tubes herlen, 2) Billes en verre, 3) Pipette pasteur et poires d'aspirations, 4) Centrifugeuse, 5) Pipette jetable, 6) Plaques TERASAKI, 7) Micro-seringue Hamilton à six aiguilles, 8) Micro-seringues Hamilton à simple aiguille, 9) Agitateur, 10) Microscope en phase inversée.

### 1.2.1.2 Réactifs et solutions

- PBS (phosphate Buffred Salin) sans Mg<sup>2+</sup>, sans Ca<sup>2+</sup>, solution prête à l'emploi (Figure.17) ;

- Ficoll-triosyl : solution prête à l'emploi (Figue.18) ;

- Bleu acétique, il se prépare avec :

- Acide acétique pure (CH<sub>3</sub>COOH) : 2ml.
- Bleu de méthylène : 3gouttes.
- Eau distillée : 100ml.

Durée de conservation un mois.

- Eosine : solution à 5% : 5g d'éosine plus 100 ml d'eau distillée ;

- Formol :

- Soit 5.37g de NaHPO<sub>4</sub> pour 100ml d'eau distillée.
- Au moment de l'utilisation amener le formol à pH=7.2 par un ajustement avec le Formol à 40%.

- Complément de lapin.

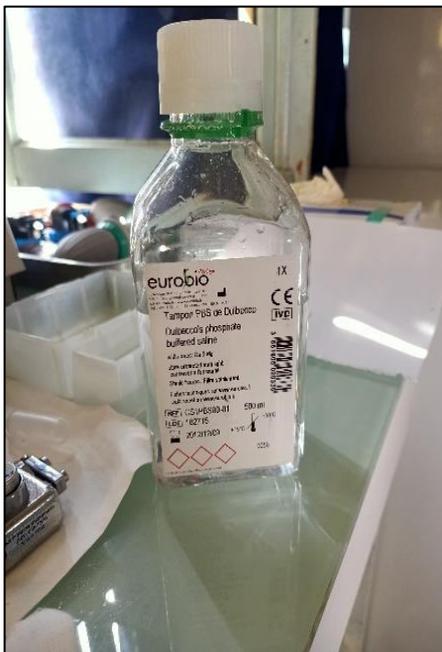


Figure.17 : PBS.



Figure.18 : Ficoll.

### **1.3 Méthodologie**

Un phénotypage HLA extensif (classe I) a été effectué.

#### **1.3.1. La lymphocytotoxicité**

##### **1.3.1.1. Principe**

Cette technique, développée et introduite en 1964 par TERASAKI, est adoptée par presque tous les laboratoires. Elle étudie les anticorps anti-HLA et l'application dans la greffe in vitro (CROSS-MATCH).

Le principe de cette technique est que les anticorps cytotoxiques HLA peuvent lyser, en présence du complément, les lymphocytes portant les antigènes HLA correspondants, nécessitant:

- les antigènes : suspension lymphocytaire ;
- les anticorps : immuns-sérum anti-HLA ;
- le complément : sérum du lapin.

Le résultat est soit négatif lorsque les lymphocytes sont vivants, soit positif lorsque les lymphocytes sont lysés.

##### **1.3.1.2 Le prélèvement sanguin**

Le prélèvement se fait au pli du coude à l'aide d'une aiguille de calibre suffisant pour assurer un bon débit.

La quantité de sang prélevée (10ml) est mise dans un herlen contenant des billes en verre, une agitation manuelle doit être faite immédiatement durant 10min pour réaliser une défibrination.

Le prélèvement doit se faire en dehors de traitement anti-inflammatoire non stéroïdien (ANS) et de corticoïdes, car ils diminuent l'expression antigénique.

##### **1.3.1.3 Instruction pour le test**

- La plaque de TERASAKI est de forme rectangulaire, munie d'une soixantaine de puits (cupules), dans lesquelles sont injectés la solution lymphocytaire et l'immun-sérum pour la réalisation de la réaction de lymphocytotoxicité.

- La préparation de la plaque nécessite d'abord un huilage de tous les puits (huile de paraffine) à l'aide d'une pipette pasteur calibrée à 3 $\mu$ l. L'huilage est nécessaire pour la conservation du produit injecté dans la plaque.

- L'injection des immuns-sérums prélevés des savonnettes ayant la même configuration que la plaque test de Terasaki.

- Mise en congélation des plaques à  $-80^{\circ}\text{C}$ .

#### **1.3.1.4 La séparation des lymphocytes**

- Isoler les lymphocytes du reste des éléments figurés du sang.

- Déposer 2.5ml de sang défibriné dans un tube en verre à fond conique et ajouter 5ml de PBS (dilution  $\frac{1}{2}$ ).

- Déposer ce mélange sur 4ml de Ficoll dans 2 tubes (Figure.19).



**Figure.19 : Le mélange lymphocytaire plus PBS sur FICOLL.**

- Centrifuger pendant 20min à 2000 tours/min et à  $18^{\circ}\text{C}$ .

- Récolter par aspiration la couche inter-faciale (à l'aide d'une pipette pasteur). Ne pas aspirer le Ficoll mais seule la couche lymphocytaire (aussi appelé annaux cellulaire ou couronne) (Figure.20).

Anneau  
Lymphocytaire



**Figure. 20 : La formation d'un anneau lymphocytaire.**

- La suspension recueillie est mise dans un tube en verre et lavée 2 fois avec du PBS (pour se rassurer qu'il n'y a pas de reste du Ficoll). Après chaque lavage, la suspension sera centrifugée pendant 10min à 3000 tours /min.

- Remettre le culot en suspension, l'ajuster dans 0.5ml de PBS.

#### **1.3.1.5 L'expression HLA : La lymphocytotoxicité**

- Sortir la plaque TERASAKI du congélateur.

- Laisser décongeler à température ambiante pendant 10 minutes environ.

- Injecter 1 $\mu$ l de la solution lymphocytaire dans chacun des puits (au fond) avec une micro seringue de type Hamilton.

- Laisser incuber 30min (25-37°C) dans l'étuve.

- Retirer le complément lyophilisé du réfrigérateur et le préparer en ajoutant 1ml d'eau distillée.

- Injecter 5 $\mu$ l du complément dans chaque puits.

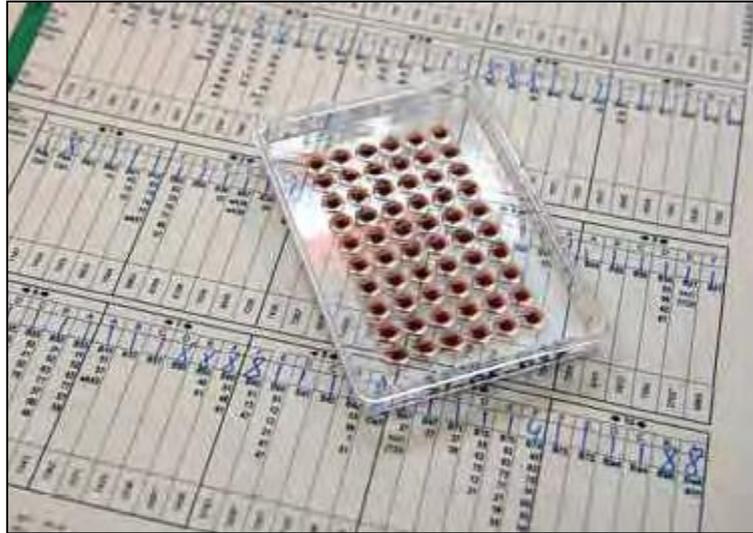
- Laisser incuber de nouveau pendant une heure et trente minutes (25-37°C).

- 10min avant la fin de l'incubation sont préparés l'éosine et le formol tamponné à 7.2 de pH puis les filtrés.

- En fin d'incubation, injecter 3 $\mu$ l de l'éosine au fond de chaque puits de la plaque.

- Après 10min, injecter 6  $\mu$ l de formol tamponné au fond des puits.

- Mettre une lamelle sur la plaque de TERASAKI et conserver à plus de 4°C jusqu'au lendemain pour faire la lecture (Figure.21).



**Figure. 21 : Une plaque de TERASAKI prête pour la lecture.**

### **1.3.1.6 La lecture**

La lecture de la réaction lymphocytaire s'effectue à l'aide du microscope en phase inversée, le principe de la lecture est le suivant :

Elle consiste à démontrer dans les champs microscopiques les lymphocytes morts colorés (réaction positive), ces cellules lysées s'imprègnent de colorant (orange pour l'éosine), alors que les cellules vivantes demeurent réfringentes (réaction négative) (Figure.22.23.24).



**Figure. 22: Observation d'un puits sur plaque de TERAZAKI avec microscope inversé.**

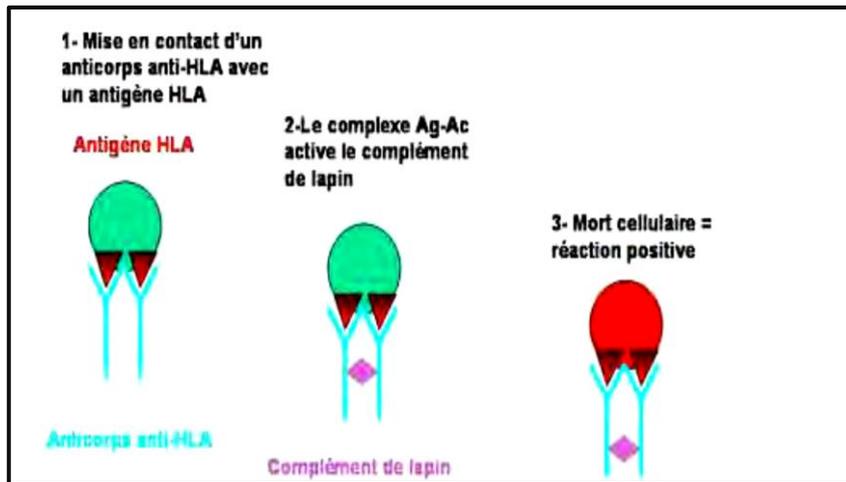


Figure. 23 : Principe d'une réaction positive en lymphocytotoxicité.

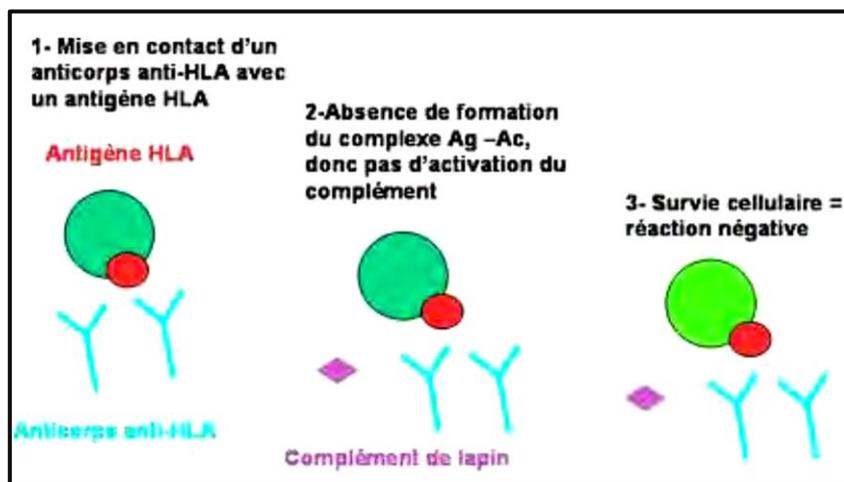


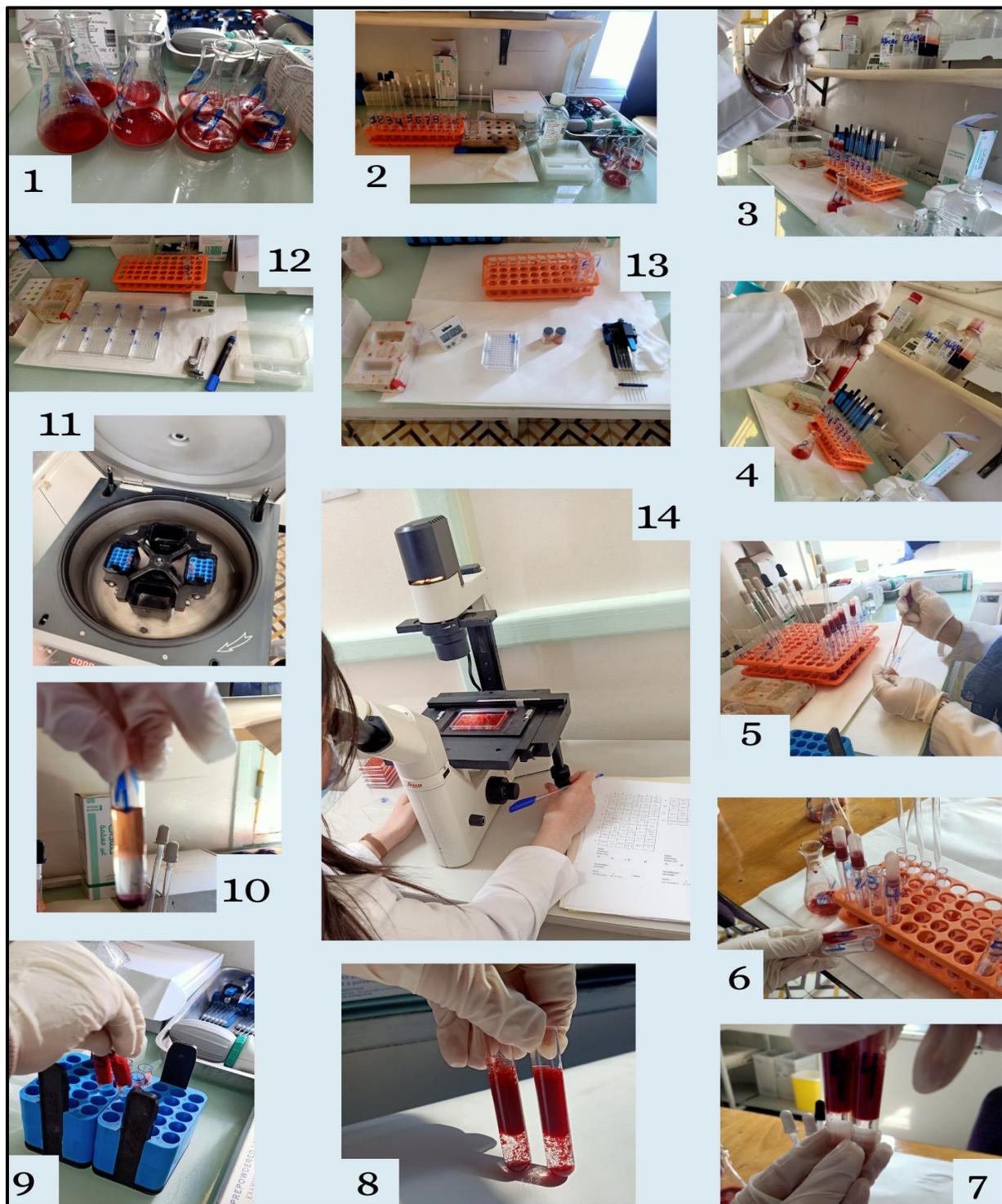
Figure. 24 : Principe d'une réaction négative en lymphocytotoxicité.

L'appréciation se fait en nombre de croix sur la feuille représentée sous forme d'un plan de plaque micro-test de TERAZAKI. La positivité de la réaction est en fonction d'un pourcentage de cellules mortes (colorées) (Tableau 6).

**Tableau. 6 : Interprétation de l'observation microscopique de la lymphocytotoxicité.**

Cellules mortes %	Score	Observation au microscope
Moins de 10% de cellules colorées.	-	
De 10 à 30% de cellules colorées.	+	
De 30 à 60% de cellules colorées.	++	
De 60 à 80% de cellules colorées.	+++	
De 80 à 100% de cellules colorées.	++++	

La réaction est positive à 3 et à 4 croix et douteuse à 2 croix.



**Figure. 25 : Aperçu de quelques étapes du typage HLA.**

1) Sang défibriner, 2-9) Séparation des lymphocytes, 10) Anneau lymphocytaire, 11) Centrifugation, 12-13) Lymphocytotoxicité, 14) Lecture sous microscope inversé.

## 2. Résultats et discussions

### 2.1 Étude épidémiologique

#### 2.1.1 L'origine

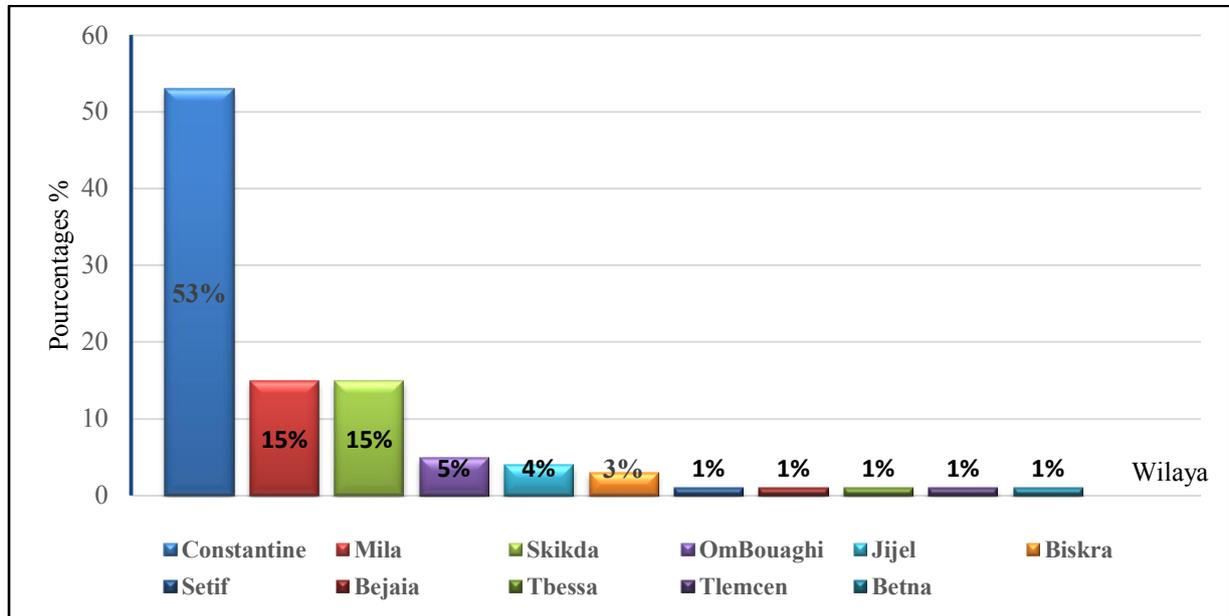


Figure. 26 : Répartition des Patients selon leur origine.

La majorité de nos patients sont originaire et demeurant à Constantine avec un pourcentage de 53%, suivi de Mila et Skikda avec un pourcentage de 15% (figure 26).

Nous pouvons donc remarquer que nos patients originaires de Constantine sont les plus nombreux ce qui est logique du fait que leur hospitalisation ait lieu au niveau du CHU de Constantine où ils demeurent.

#### 2.1.2. Le sexe

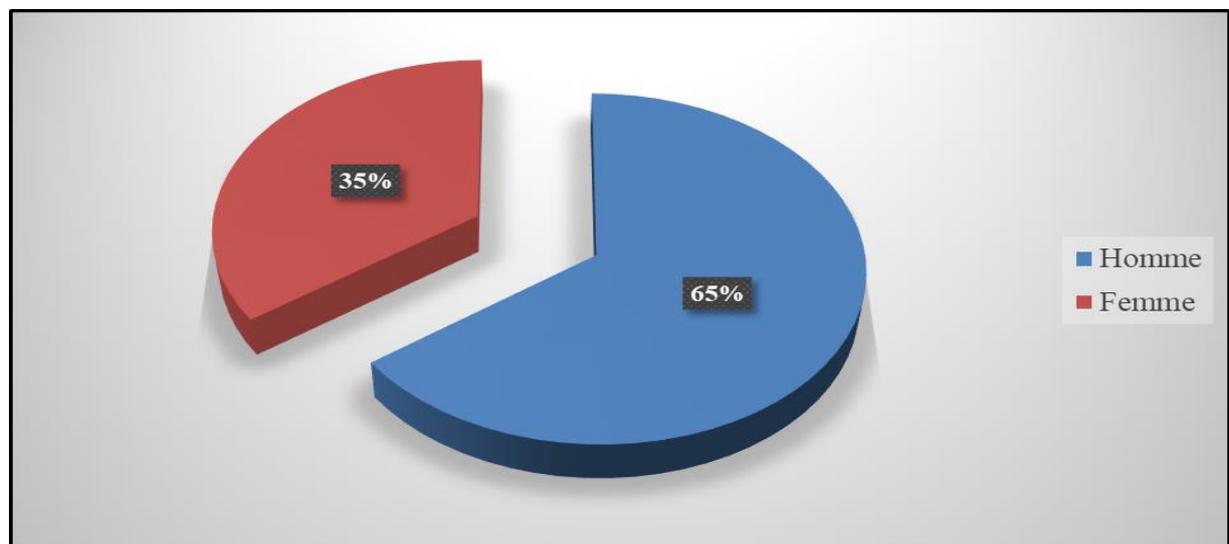


Figure. 27 : Répartition des patients selon le sexe.

Notre population est composée de 51 hommes, soit 65% de la population étudiée, et 28 femmes, soit 35%, avec un sexe ratio de 1,82 (Figure 26). Nos résultats sont donc conformes aux études préalables, disant que la MB touche essentiellement les hommes. Citant à titre d'exemple, l'étude de Jerradi, 2018 (60% hommes, 40% femmes et un sexe ratio de 1,48), ainsi que celle d'Iguider, 2013 (60,86% d'hommes, 39,14% de femmes et un sexe ratio de 1,55).

Plusieurs études ont été réalisées dans le but de prouver une éventuelle relation entre le sexe et la MB ainsi que la sévérité de ses symptômes. Dans les études de Hamzaoui, 2012 et Ali-Guechi, 2015, la prédominance masculine a été observée ainsi que la bénignité de la MB chez les femmes par rapport aux hommes suite à la sévérité des atteintes chez ces derniers. Le rôle probable des facteurs hormonaux sur la maladie de Béhçet a donc été soulevé.

Dans d'autres études, Haounou, 2016 et Ahmedi, 2016, il a été démontré que finalement les hormones stéroïdes (testostérone et cortisol) affectent la fonction immunitaire par la modulation de la voie Th1, le taux élevé de testostérone et d'IFN  $\gamma$  et le faible taux de cortisol permettent une hyperproduction du NO générant de ce fait une hyperproduction continue de neutrophiles en plus d'une réponse inflammatoire persistante, expliquant ainsi la prédominance des atteintes inflammatoires chez les hommes.

### 2.1.3. L'âge

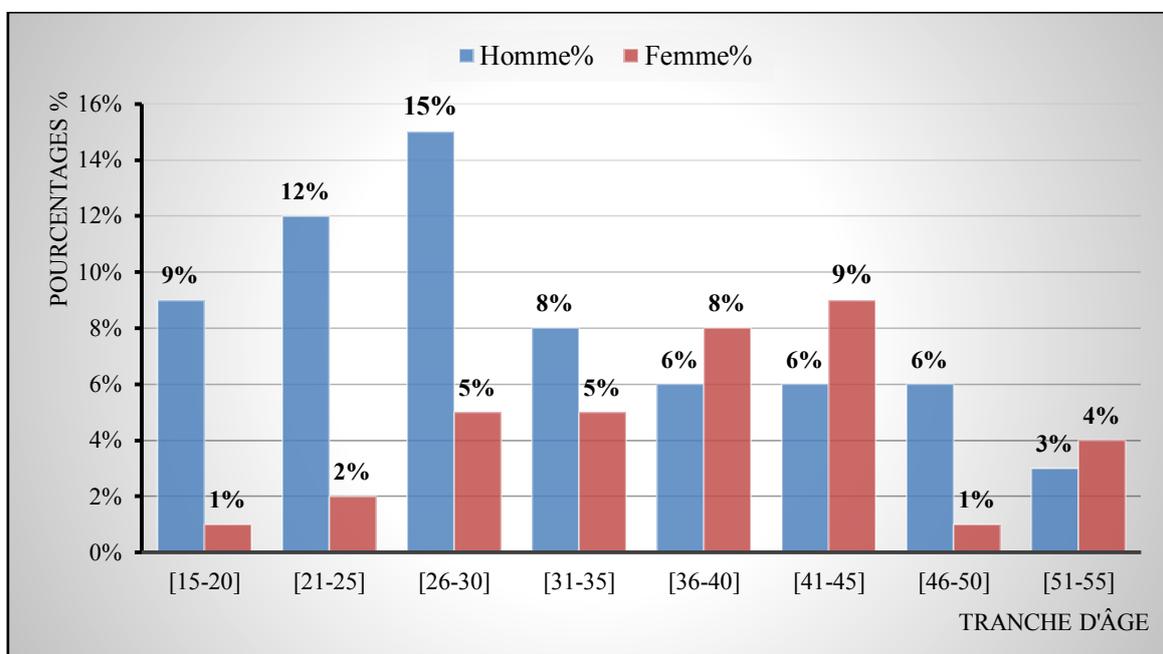


Figure.28 : Histogramme représentant les pourcentages d'âge homme/femme.

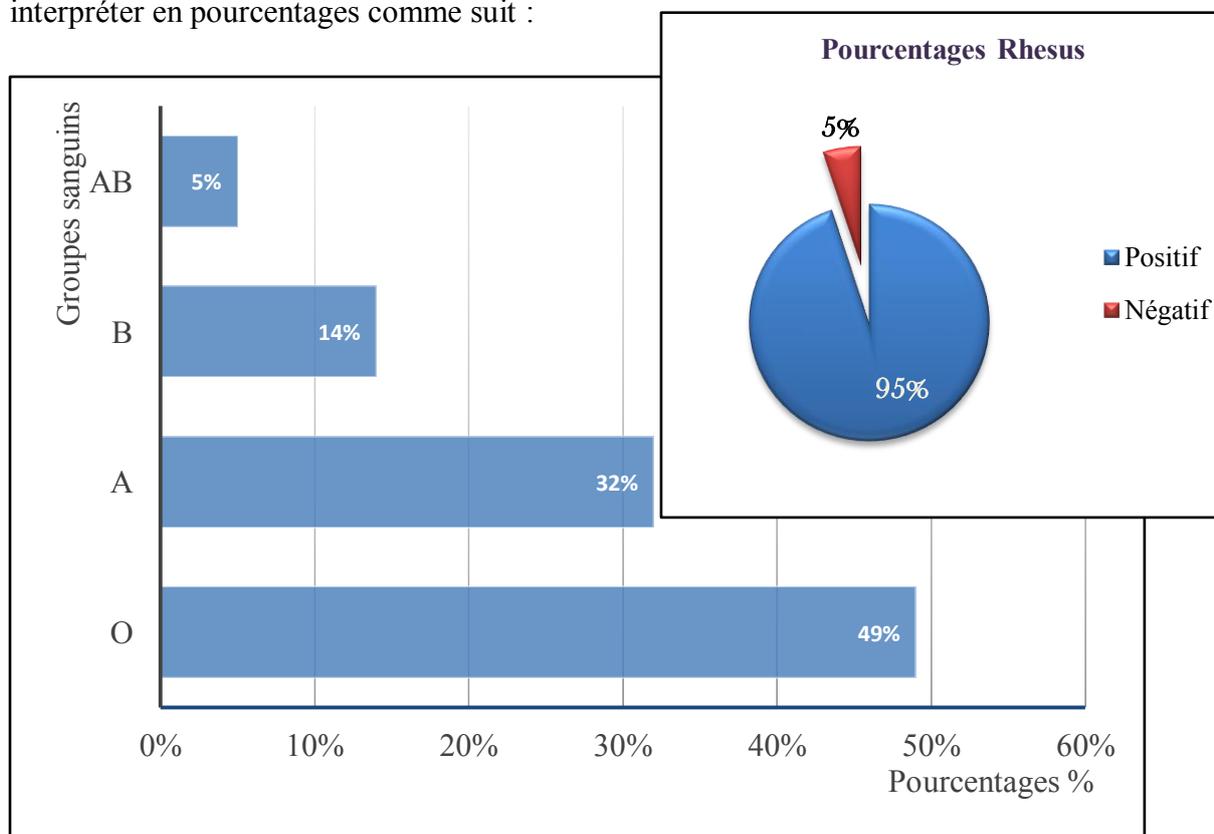
La moyenne d'âge des patients de notre population est de 32,6, avec un âge extrême allant de 15ans à 53ans. Chez les hommes cette moyenne est de 31ans avec, des extrêmes de 15 et 53ans, alors que chez les femmes, elle est de 37ans et les extrêmes sont de 18 et 52 ans.

La tranche d'âge avec le plus grand pourcentage chez les hommes (15%) est comprise entre 26 et 30ans, alors que chez les femmes (9%) elle est comprise entre 41 et 45ans (figure 28). Nos résultats sont en accord avec la littérature.

Selon nos résultats, on peut aussi dire que l'apparition de la pathologie chez les hommes est plus précoce que chez les femmes.

#### 2.1.4. Le groupe sanguin

Parmi les 43 patients ayant réalisé l'analyse du groupe sanguin, les résultats ont été interpréter en pourcentages comme suit :

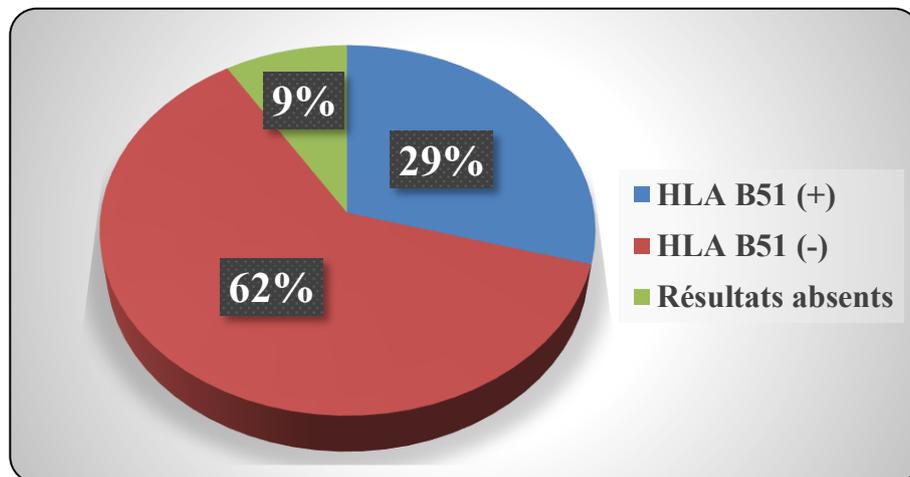


**Figure. 29 : Résultats du groupe sanguins/ Rhésus chez les patients atteints de la MB.**

Le groupe sanguin O est le plus présent chez notre population avec un pourcentage de 49%, suivis du groupe A avec 32% et le groupe B avec 14%. Ainsi, avec un pourcentage de 95%, le Rhésus + est le plus présents (Figure 29). Cette observation laisse croire, voir même suspecter qu'une éventuelle relation entre le groupe sanguin et MB pourrait exister.

D'après une étude menée en Turquie par Özyurt, 2013, aucune relation n'a été trouvée entre les groupes sanguins ABO ou Rhésus et la MB. Néanmoins, plusieurs études ont démontré des associations remarquables entre le groupe sanguin et diverses maladies.

### 2.1.5. Typage HLA-B51



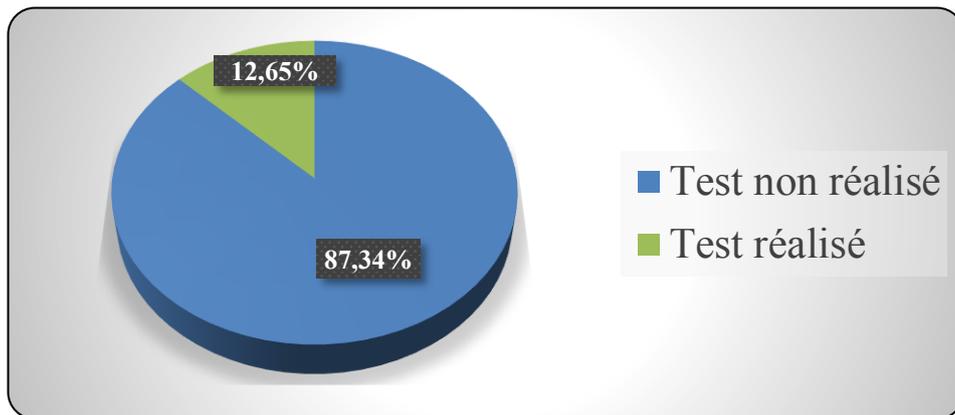
**Figure.30 : Résultats du typage HLAB51.**

Les résultats du typage HLA-B51 étaient positifs chez 29% et négatif chez 62%. Nos résultats sont conformes avec ceux de Hamzaoui, 2006 (chez une population tunisienne), ainsi que ceux d'Igudier, 2013 (chez une population magrébine).

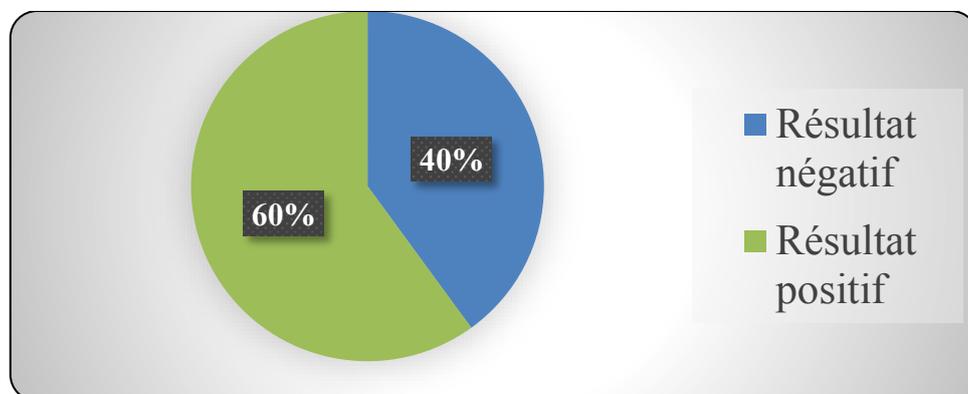
D'après nos résultats, il paraît incohérent de dire qu'il existe une forte association entre la présence de cet allèle et l'apparition de la MB, néanmoins de différentes études indique que les événements apparaissant au cours de la MB résultent de certaines perturbations du système immunitaire naturel et adaptative chez des personnes génétiquement prédisposées, dont l'HLA-B51 représente le 1<sup>er</sup> allèle intervenant dans la pathogénèse de la maladie suite à son rôle important dans l'hyperactivité des polynucléaires neutrophiles.

Certes le typage HLA-B51 aide le diagnostic de la maladie et augmente en quelque sorte le risque de la développer à 5,78% selon l'étude de Menthon, 2009. Cependant, son absence n'élimine pas forcément le risque de développer la MB et sa présence ne confirme pas la susceptibilité.

### 2.1.6 Le test pathergique



**Figure.31 : Pourcentage des patients ayant réalisé le test de pathergie.**



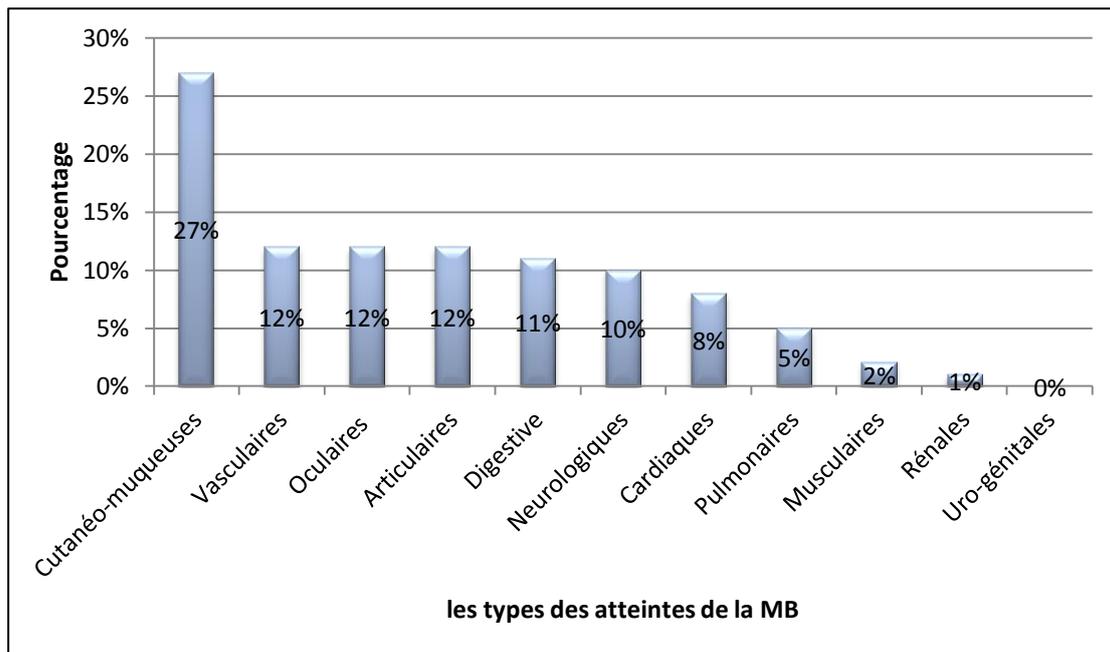
**Figure.32 : Résultats du test de pathergie.**

Parmi les cas suivis pour la maladie de Behçet depuis 2004 au sein du service de la médecine interne, nous avons trouvé que seulement 10/79 patients ont réalisés le test de pathergie, soit 12,65% des cas, malgré la grande importance de ce test dans le diagnostic de l'affection suite à la réponse inflammatoire importante induite par ce dernier au site de ponction de l'aiguille présentant un infiltrats cellulaire spécifique à la MB (Figure 31).

Parmi nos patients ayant réaliser ce test, 40% ont été marqués négatif et 60% positif, nos résultats sont donc en accord avec la littérature dont le nombre des patients avec un test positif est plus important que ceux avec un test négatif (Figure 32).

Selon, Igudier 2013, avant la réalisation du test, il est important de s'assurer de l'absence d'une prise médicamenteuse chez les patients, car les résultats du test pathergique peuvent être influencés par la prise d'anti-inflammatoire ainsi que les immunodépresseurs et les corticoïdes qui empêchent l'apparition de lésions dont leur apparition est très importantes au diagnostic.

### 2.1.7. Les atteintes de la MB



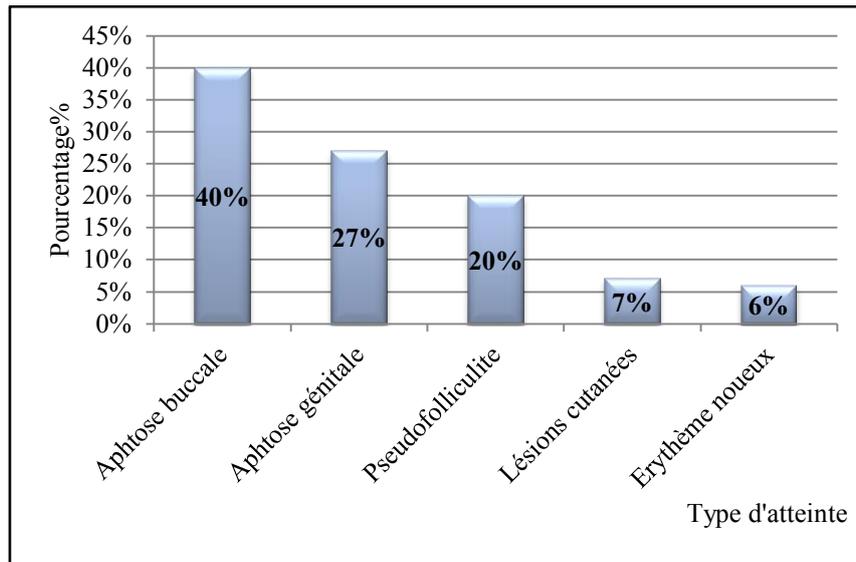
**Figure.33 : Histogramme représentant les pourcentages des atteintes de la MB.**

Les atteintes de la MB les plus fréquentes sont les atteintes cutanéomuqueuses, représentant 27%, suivies par les atteintes vasculaires, oculaires et articulaires avec 12% pour chaque type, les atteintes digestives 11% et les atteintes neurologique 10%.

Les atteintes les moins répandues chez notre population sont les atteintes cardiaques, les atteintes pulmonaires, les atteintes musculaires, les atteintes rénales et les atteintes urogénitales (Figure 33). Nos résultats sont donc conformes à l'étude de Amri, 2018 dont les atteintes cutanéomuqueuses représentent le plus grand pourcentage ce qui est logique du fait qu'elle soit le critère majeur lors du diagnostic.

La présence de toutes ces atteintes confirme la sévérité de cette pathologie qui ne se concentre pas seulement sur une seule zone ou organe mais sur un ensemble de systèmes.

### 2.1.7.1 Les atteintes cutanéomuqueuses

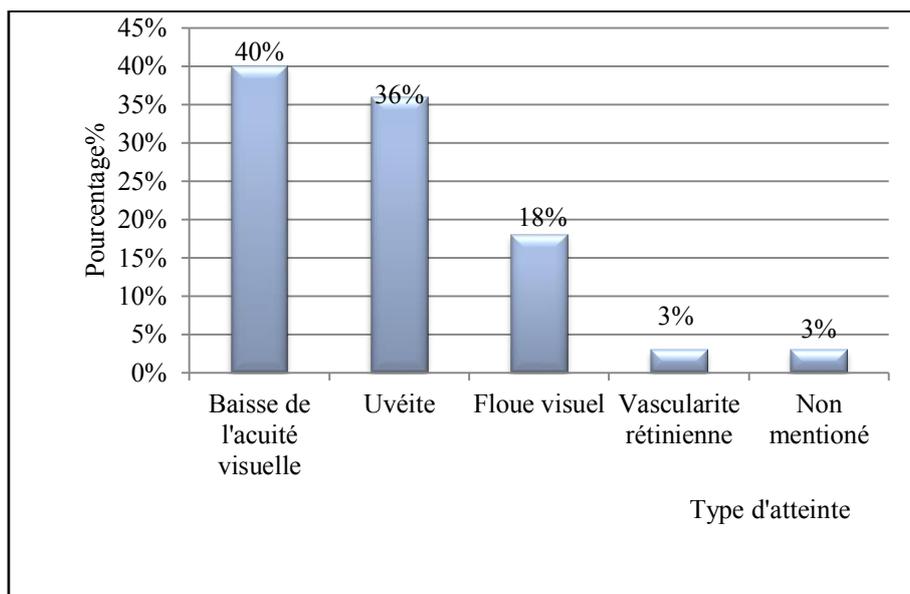


**Figure.34 : Histogramme représentant les atteintes cutanéomuqueuses de la MB.**

Les atteintes cutanéomuqueuses sont les manifestations les plus fréquentes de la MB, dont l'aphthose buccale est prédominante en représentant 40% de ces atteintes, suivie par l'aphthose génitale (27%) (Figure.34).

Nos résultats sont conformes à la littérature, l'aphthose buccale est la plus fréquente dans notre étude ainsi que dans les autres études, elle est présente chez 88% de nos patients ce qui confirme l'importance de ce critère dans le diagnostic de la MB.

### 2.1.7.2 Les atteintes oculaires



**Figure.35 : Histogramme représentant les pourcentages des atteintes oculaires au cours de la MB.**

Les atteintes oculaires représentent 12% de l'ensemble des atteintes de la MB, dont la baisse de l'acuité visuelle est prédominante avec un pourcentage de 40%, suivie de l'uvéïte avec 36% et le flou visuel avec 18% (Figure 35).

L'uvéïte est la manifestation oculaire la plus fréquente et elle peut être panuvéïte, uvéïte antérieure ou postérieure. Elle peut aussi être unilatérale ou bilatérale.

Dans notre série on n'a pas pu spécifier le type exact d'uvéïte présente chez nos patients vu le manque d'informations dans les fichiers, seulement 6 patients ont été spécifiés représentant des uvéïtes antérieures et bilatérales. Les autres atteintes oculaires observées dans d'autre série sont: la photophobie, l'apparition de corps flottants, le larmoiement, l'hyperhémie périorbitaire et les douleurs oculaires (Zeidan et al, 2016).

La forte présence d'uvéïte peut être due au fait que le virus HSV soit l'un des agents infectieux capable de provoquer une inflammation intraoculaire et donc son développement.

Le grand pourcentage de la baisse de l'acuité visuelle est dû à la présence d'uvéïte, l'inflammation intraoculaire peut évoluer vers une baisse progressive de la vue suite à l'altération du nerf optique avec un risque de cécité en absence de prise en charge.

### 2.1.7.3 Les atteintes vasculaires

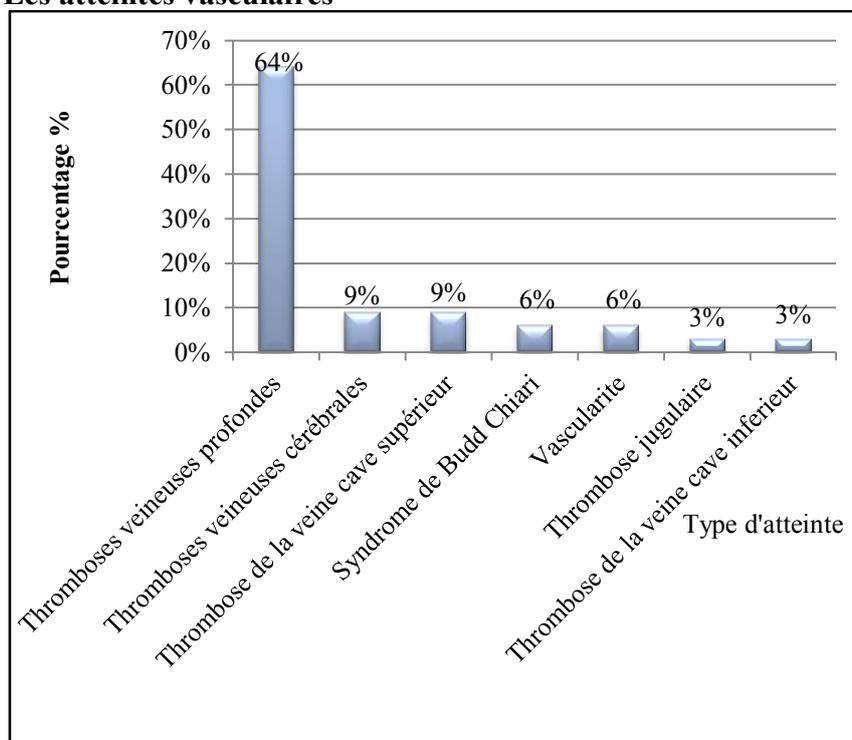


Figure.36 : Histogramme représentant les pourcentages des atteintes vasculaires.

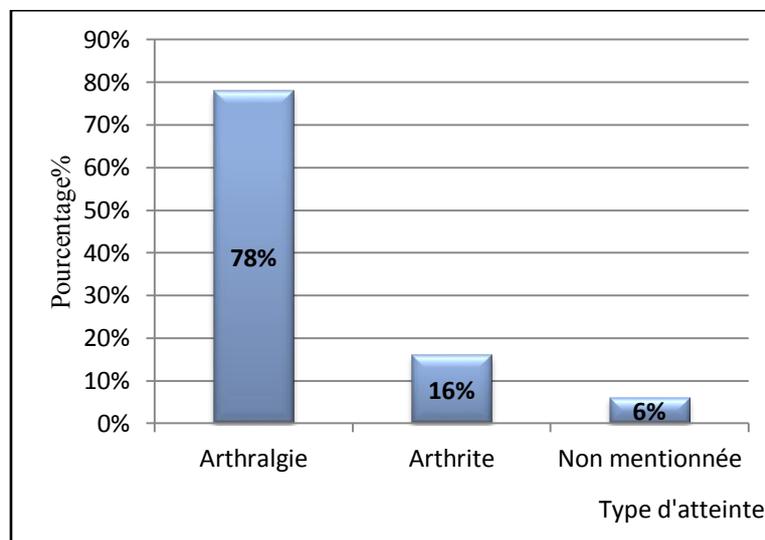
Les atteintes vasculaires représentent 12% des atteintes de la MB, dont les thromboses veineuses profondes prédominent avec 64%, suivies des thromboses veineuses cérébrales et des thromboses de la veine cave supérieur avec 9% chacune (Figure 36).

Selon l'étude de Tazi, 2009, l'atteinte veineuse est plus fréquente que l'atteinte artérielle recouvrant 80% à 90% des cas atteints de MB. Nos résultats rejoignent donc ce qui a été rapporté dans cette étude.

La prédominance des thromboses veineuses profonde est probablement due au fait que la plupart de nos patients présente des formes sévères de la maladie.

Selon l'étude de Rabhi, 2011, la présence d'un faible pourcentage de la thrombose de la veine cave inférieure est due à la faible présence du syndrome de Budd-Chiari causé par l'obstruction du drainage veineux hépatique depuis les veinules hépatiques jusqu'à la partie terminale de la veine cave inférieure.

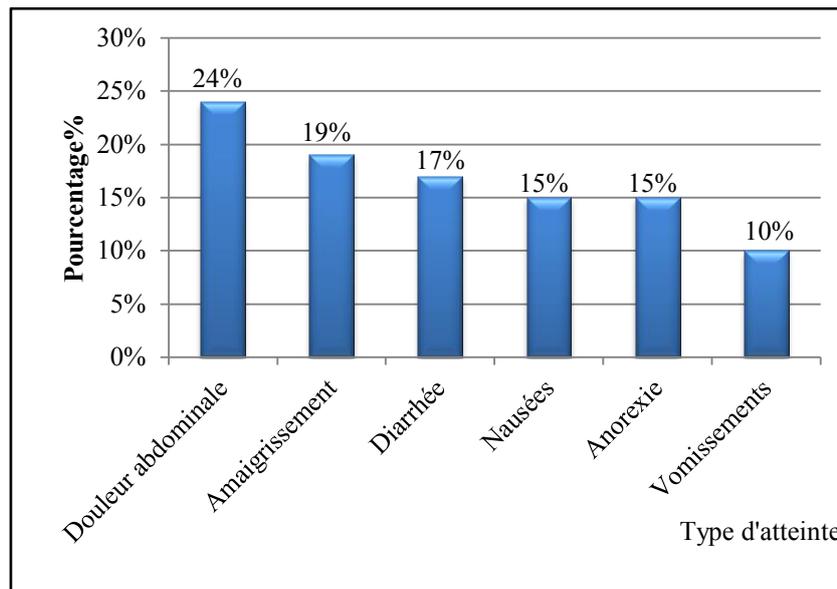
#### 2.1.7.4 Les atteintes articulaires



**Figure.37 : Histogramme représentant les pourcentages des atteintes articulaires.**

Les atteintes articulaires représentent 12% des atteintes de la MB, dont l'arthralgie est prédominante avec 78%, et seulement 16% d'arthrite (Figure.37). Nos résultats convergent avec ceux de Taarit, 2001.

### 2.1.7.5 Les atteintes digestives

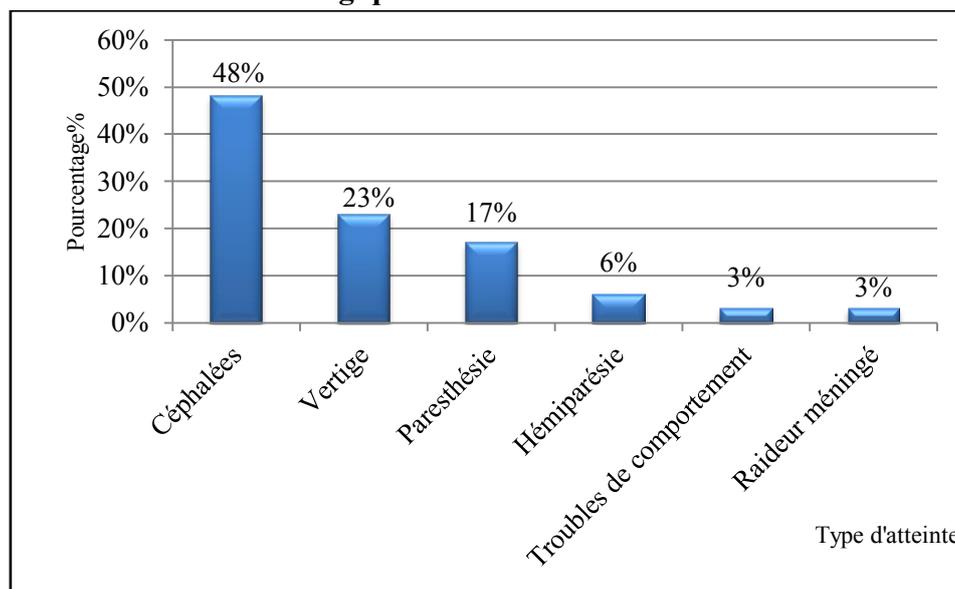


**Figure.38 : Histogramme représentant les pourcentages des atteintes digestives.**

Les atteintes digestives représentent 11% des atteintes de la MB, dont la douleur abdominale représente 24%, l'amaigrissement 19%, la diarrhée 17%, les nausées et l'anorexie 15% chacune et les vomissement 10% (Figure.38).

Vu la présence d'un risque de diagnostic différentiel dans l'atteinte digestive de la MB (telle que la maladie de Crohn où les symptômes sont semblables à ceux de la MB), il se pourrait que certains de nos patients aient subi cette erreur. Aussi, sachant que nos patients sont sous traitement médicamenteux variés, ce dernier pourrait fausser le diagnostic suite aux multiples effets secondaires qu'il pourrait engendrer expliquant ces pourcentages.

### 2.1.7.6 Les atteintes neurologiques



**Figure.39 : Histogramme représentant les pourcentages des atteintes neurologiques.**

Les céphalées sont les atteintes neurologiques les plus fréquentes avec 48%, suivies des vertiges avec 23% et de la paresthésie avec 17% (Figure.39).

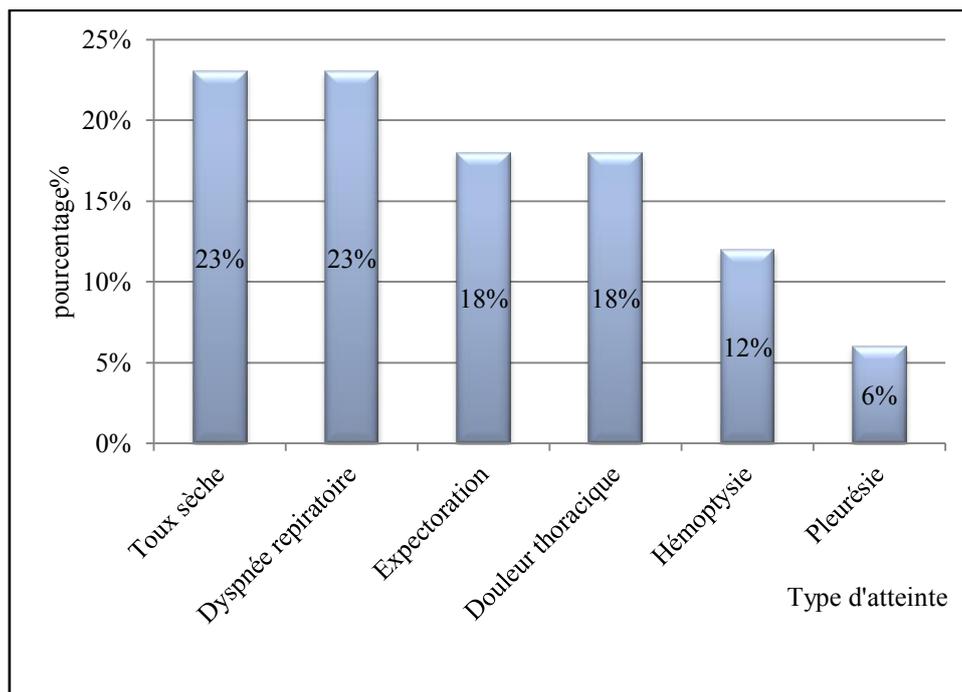
Nos résultats sont en accord avec la littérature, dont la prédominance des céphalées peut être dû selon, Weshler, 2005, à la survenue d'une thrombophlébite cérébrale, d'une méningite aseptique ou d'une méningo-encéphalite.

#### 2.1.7.7. Les atteintes cardiaques

Dans notre série les atteintes cardiaques représentent 8% des atteintes de la MB, elles se manifestent par des endocardites chez l'ensemble des patients atteints.

Nos résultats sont conformes à la littérature. La présence d'Endocardite chez nos patient est justifiée par la présence de *streptocoques sanguis* qui, en cas de lésion, peuvent pénétrer dans la circulation sanguine où elles deviennent pathogène, migrent ainsi vers le cœur et engendrent une infection provoquant une endocardite.

#### 2.1.7.8. Les atteintes pulmonaires

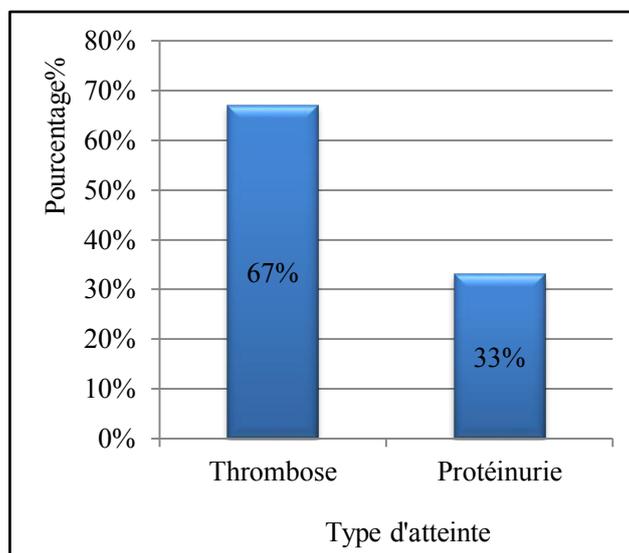


**Figure.40 : Histogramme représentant les pourcentages des atteintes pulmonaire.**

Les atteintes pulmonaires représentent seulement 5% des atteintes de la MB. Elles se manifestent essentiellement par une toux sèche et une dyspnée respiratoire avec un pourcentage de 23% chacune, l'expectoration et la douleur thoracique 18% chacune, l'hémoptysie 12% et la pleurésie 6% de l'ensemble des atteintes pulmonaires (figure 41).

Nos résultats sont conformes à l'étude de Dalvie, 2012 et à Bachmeyer, 2012, notant ainsi que la présence de l'hémoptysie nécessite la recherche des anévrismes pulmonaires qui peuvent engager le pronostic vital.

#### 2.1.7.9. Les atteintes rénales



**Figure 41 : Histogramme représentant les pourcentages des atteintes rénales.**

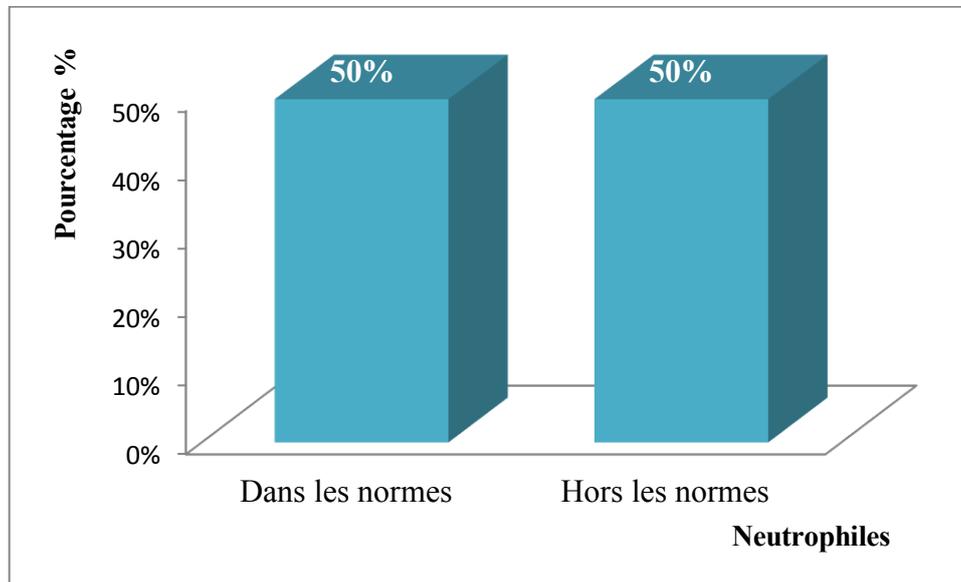
Les atteintes rénales représentent le faible pourcentage parmi toutes les atteintes de la MB (avec 1%). Il s'agit de thrombose chez 2 patients et une protéinurie chez un seul patient (Figure.41).

L'atteinte rénale est considérée comme une atteinte rare de la MB et peu de cas ont été rapportés aussi dans d'autres études. Selon Ounissi, 2010 ce faible pourcentage est dû à l'absence de recherche systématique des anomalies urinaires.

## 2.1.8. Les examens Biologiques

### 2.1.8.1. Formule de numération sanguine (FNS)

#### 2.1.8.1.1. Les Neutrophiles

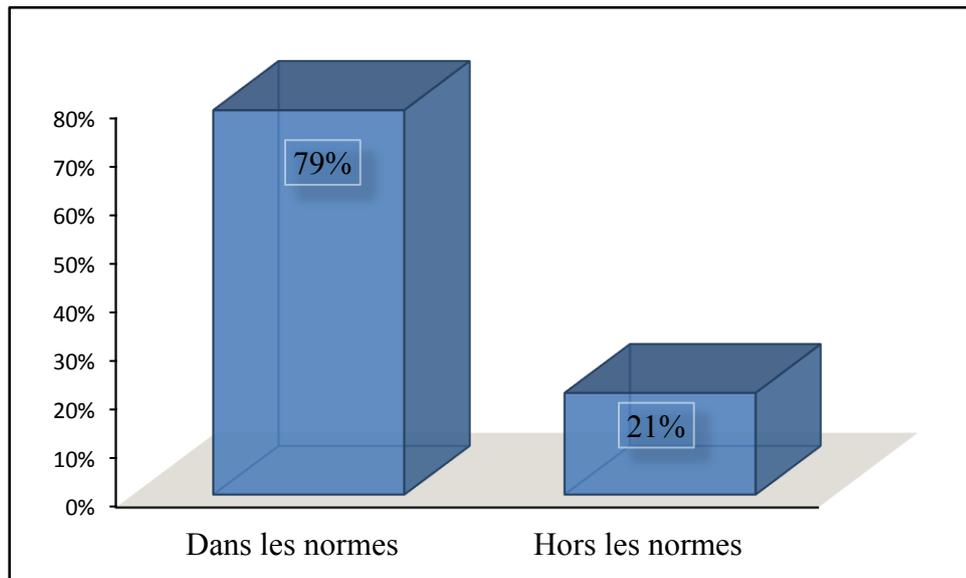


**Figure 42 : Histogramme représentant le taux des neutrophiles.**

Selon l'histogramme de la figure 42, Parmi les 28 patients ayant réalisé l'analyse d'FNS avec présence du taux de neutrophiles, 50% d'entre eux ont présenté des taux anormaux de neutrophiles. Ces résultats sont tout à fait justifiés car les neutrophiles sont les principales cellules intervenant dans la réponse inflammatoire de la MB. Les cas de neutrophilies (ou polynucléoses) sont justifiés par l'état d'hyperactivité des PNN ainsi que la prise de corticoïdes à long terme, alors que les cas de neutropénie sont quant à eux justifiée par la prise de colchicine (la plupart de nos patients sont sous colchicine), médicament où l'un de ces effets indésirable réversible est une neutropénie. Une carence en vitamine B12 ou B9 peut aussi être une cause.

Les patients présentant des taux normaux de PNN malgré que l'affection est encore présente, signifie probablement que la pathologie est bien contrôlée et que ces patients ont peut-être déjà reçu un traitement qui a fonctionné sans effets indésirables ou peut être qu'ils ne présentent que des formes légères de la maladie. Notant que malgré la grande implication de ces cellules dans la pathogénèse de la MB, cet examen biologique reste peut déterminant dans le diagnostic et une recherche plus approfondis des autres paramètres est indispensable.

### 2.1.8.1.2. Les Basophiles



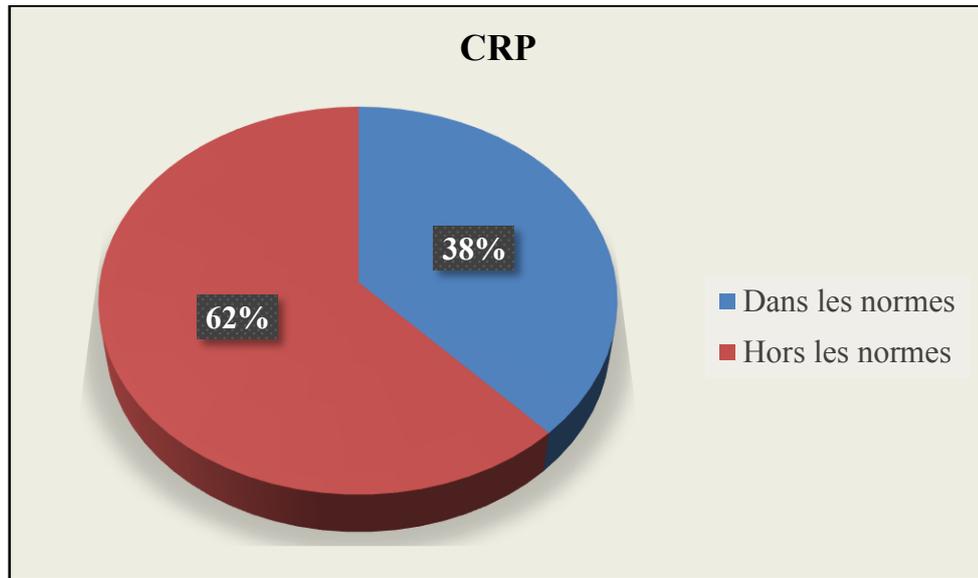
**Figure.43 : Histogramme représentant le taux des basophiles.**

D'après la figure 43, parmi les 29 patients ayant réalisé l'analyse d'FNS avec présence du taux de basophile, 79% des cas ont présenté des taux normaux et seulement 21% sont hors normes.

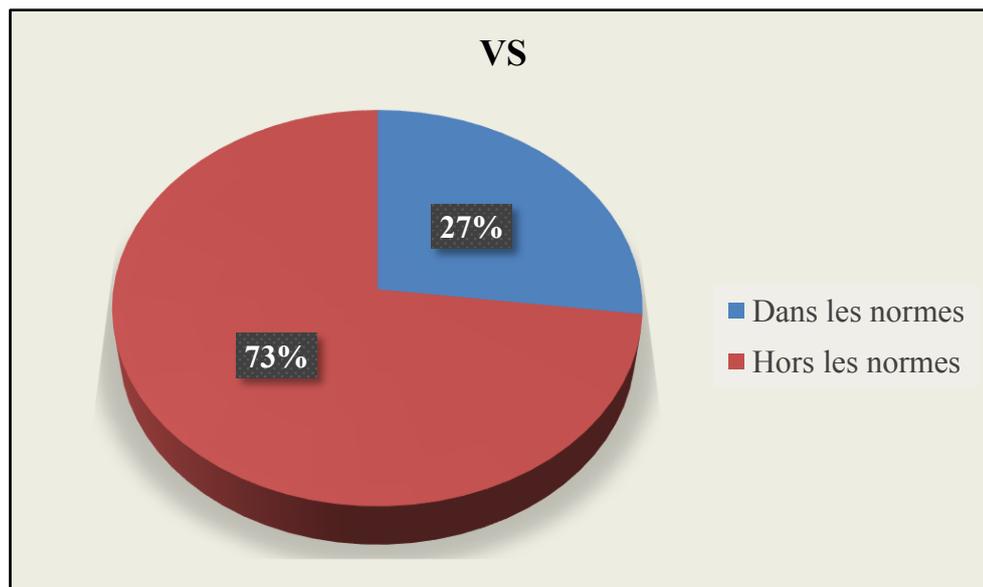
Nos résultats sont donc conformes à la littérature, car les basophiles ne sont pas impliqués dans la pathogénèse de la MB comme nous l'avons bien démontré dans la partie immunopathologie.

En ce qui concerne le faible pourcentage des patients présentant des taux anormaux de basophile, on peut dire que cela est peut-être dû à l'influence de certains médicaments ou la présence d'un terrain atopique chez ces derniers, l'état inflammatoire induit lors de la MB peut aussi être un facteur.

### 2.1.8.1.3. Les marqueurs inflammatoires Protéine C réactive et vitesse de sédimentation (CRP/VS)



**Figure.44 : Secteur représentant les résultats de CRP.**



**Figure.45 : Secteur représentant les résultats du VS.**

Chez notre population, 60 patients ont réalisé l'analyse du VS et 37 l'analyse du CRP.

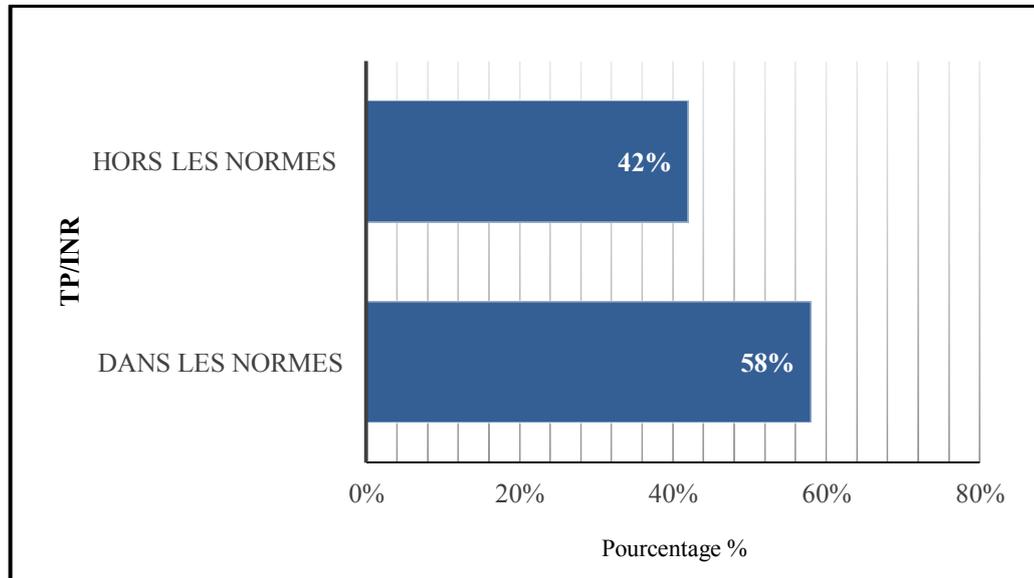
Nos résultats ont donc été comme suit :

Chez les 37 patients ayant réalisé l'analyse du CRP, 14 patients ont présenté des taux normaux, soit 38% des cas, les 23 patients restants étaient hors les normes, soit 62% des cas.

Chez les 60 patients ayant réalisé l'analyse du VS, seulement 16 patients étaient dans les normes, soit 27% des cas, les 44 patients restants étaient hors les normes, soit 73% des cas.

La CRP et la VS étant des marqueurs de l'inflammation, leur taux élevé retrouvé chez nos patients est tout à fait justifié du fait que la maladie étudiée est une maladie inflammatoire, cependant il s'agit seulement d'un signe confirmant l'activité de la maladie et pas une valeur pour son diagnostic.

#### 2.1.8.1.4. Le taux de prothrombine (TP/INR)

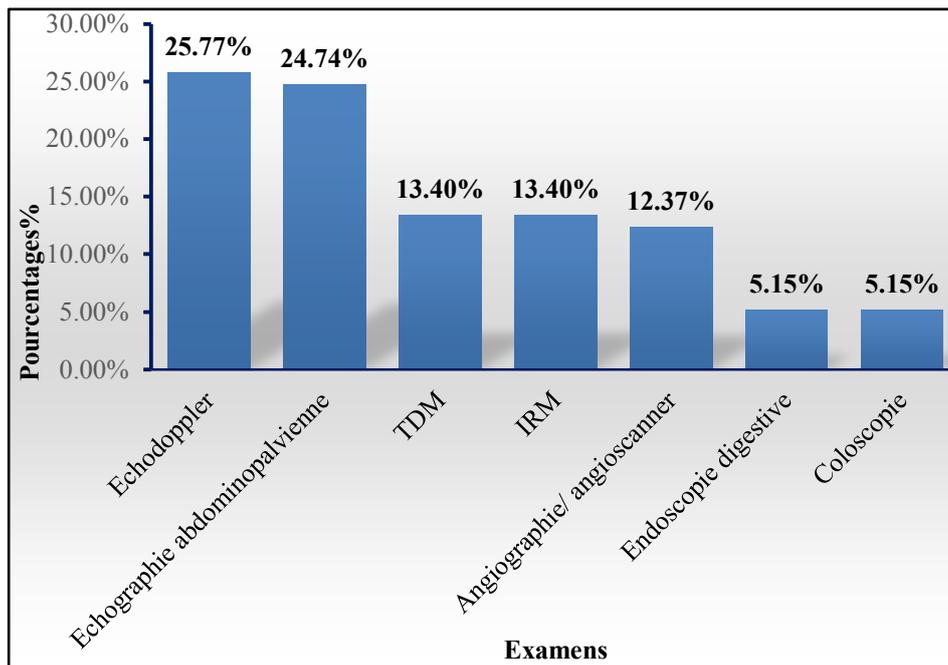


**Figure. 46 : Histogramme représentant le taux de TP/INR.**

Dans notre étude seulement 43 de nos patients ont réalisé l'analyse TP/INR, dont 42 patients ont présenté des taux anormaux, soit 42%.

Le taux de la prothrombine étant un examen de biologie médicale utilisé pour évaluer la coagulation sanguine et l'INR un marqueur qui permet la surveillance de certains facteurs impliqués dans la coagulation, ils permettent en cas d'une faible coagulation chez des patients d'éviter la prescription d'anticoagulants qui sont fréquemment utilisés dans le traitement de la MB, du fait qu'elle soit une vascularite chronique avec risque de développement de thromboses et de ce fait prévenir les complications et les états hémorragiques.

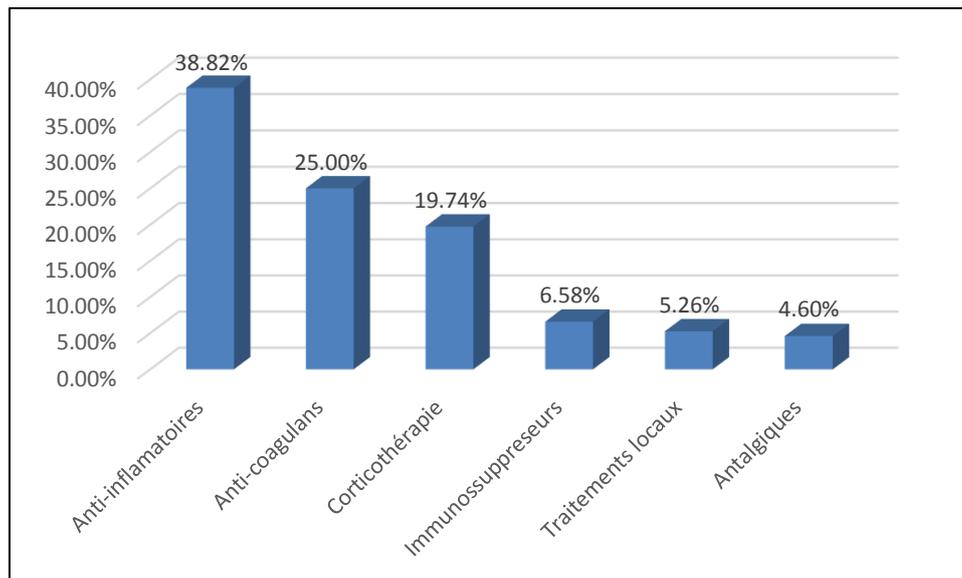
### 2.1.9. Examens Complémentaires



**Figure. 47 : Les examens complémentaires réalisés chez les patients.**

Les patients ont réalisé différents types d'examens complémentaires dont l'examen échodoppler et l'échographie abdomino-pelvienne représentent les examens les plus répétés, soit un pourcentage de 25.77% et 24.74% respectivement. Ces deux examens sont les plus pratiqués du fait que la MB est une vascularite chronique qui touche principalement le système vasculaire avec un risque de développement de thromboses veineuses. Ces examens donc facilitent dans le diagnostic de cette pathologie, dont l'échodoppler permet de visualiser les vaisseaux sanguins et d'observer l'écoulement du sang dans ces vaisseaux, alors que l'examen abdomino-pelvienne permet d'observer les organes de l'abdomen et du pelvis et donc de découvrir les différentes infections et inflammations qui s'y trouve.

### 2.1.10. Traitement



**Figure.48 : Pourcentages des traitements utilisés chez les patients.**

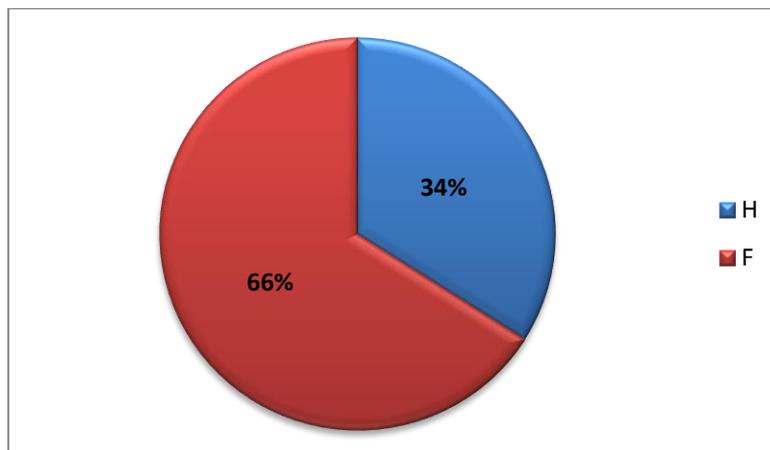
Dans notre étude nous avons essayé de sélectionner les types de médicaments les plus utilisés dans le suivi thérapeutique de la maladie où les anti-inflammatoires ont représenté l'un des traitements les plus utilisés avec un pourcentage de 38.82%, dont la colchicine représente le traitement le plus prescrit pour soulager les manifestations cutané-muqueuses et articulaires, suivis des anticoagulants, avec un pourcentage de 25%, et la corticothérapie, avec 19.74%.

Selon Iguider, 2013, Jerradi, 2018 et Skobani, 2007 les traitements anti-inflammatoires, principalement la colchicine, représentent le traitement de première intention prescrit presque chez tous les patients. Une corticothérapie par voie orale (prednisone) ou intraveineuse (Bolus) est utilisés dans les cas avancés de la maladie. Les immunosuppresseurs sont utilisés dans les cas sévères (manifestations oculaires, neurologiques et vasculaires sévères).

Ces dernières années de nouveaux processus thérapeutiques (biothérapie) ont été mises en œuvre consistant à l'utilisation d'anticorps thérapeutiques pour le traitement des cas très sévères de la MB résistant à la corticothérapie et aux traitements immunosuppresseurs.

## 2.2. Les antigène HLA

### 2.2.1. Le sexe

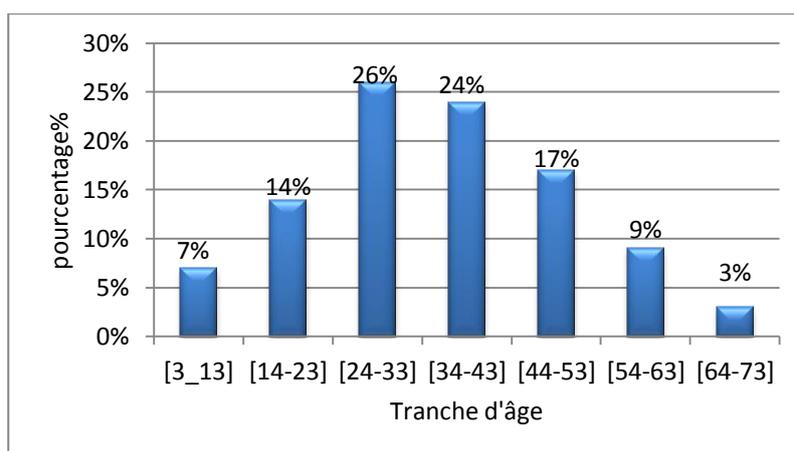


**Figure.49 : Histogramme représentant la répartition des patients suspects de la MB selon le sexe.**

Parmi les 454 patients suspects de la MB, 298 sont des femmes (66%), et 156 sont des hommes (34%).

Vu la grande sensibilité des femmes, elles réagissent différemment des hommes face aux maladies. Parfois les hommes négligent leur santé et vont chez le médecin seulement lorsque des formes sévères des maladies s'installent. Donc les femmes consultent le médecin beaucoup plus que les hommes d'où vient cette prédominance féminine dans notre étude.

### 2.2.3. Age



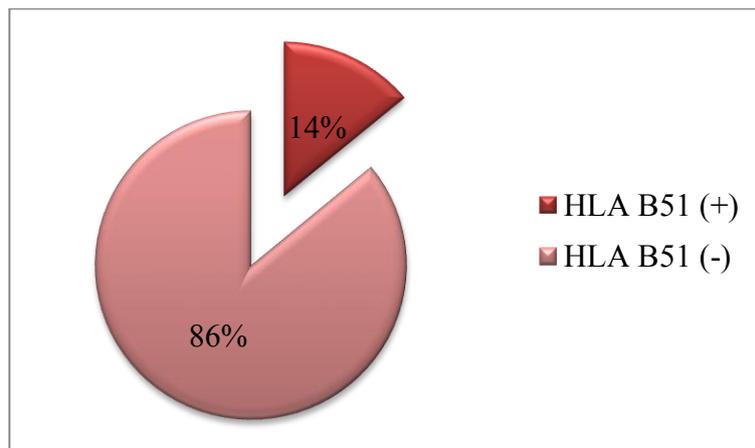
**Figure.50 : Histogramme représentant la répartition des patients suspects de la MB selon la tranche d'âge.**

La moyenne d'âge des patients suspects de la MB au niveau du laboratoire HLA CHU-Constantine est de 35ans, avec un intervalle d'âge prédominant allant de 24ans à 33ans.

Chez les hommes la moyenne d'âge est de 33,4, et chez les femmes est de 35,9. Il n'y a pas une différence significative de moyenne d'âge entre les deux sexes. Cette moyenne d'âge est proche à la moyenne retrouvée l'étude de Haounou, 2016.

La MB a tendance à débiter par des formes bénignes telles que les aphtes buccaux et génitaux, d'où la négligence de ces manifestations par certains patients et leur consultation à un stade avancé conduisant à un diagnostic et une prise en charge plus tardive.

#### 2.2.4. HLA B51

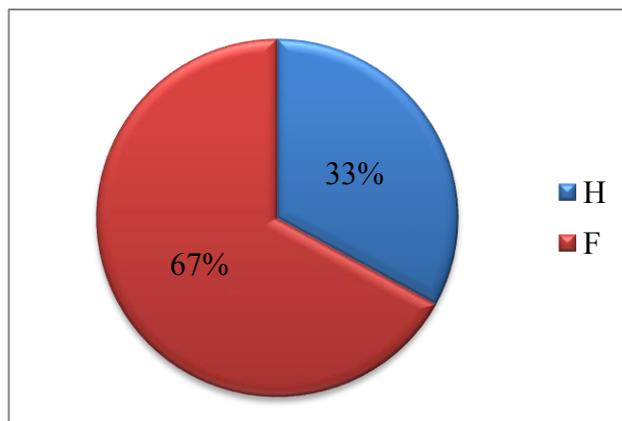


**Figure.51 : Histogramme représentant les résultats du typage HLA B51.**

Parmi 454 patients qui ont réalisé le typage HLA B51, seulement 63 ont été positives soit un pourcentage de 14%.

L'allèle HLA-B51 a été identifié comme un facteur génétique de susceptibilité à la MB. Selon Takeuchi, 2015 et Jerred, 2018 une personne porteuse de l'HLA-B51 peut développer la MB plus que les autres mais pas forcément. Néanmoins cela ne veut pas dire qu'un non porteur d'HLA-B51 ne développera pas la maladie. Des études tunisiennes ont trouvé un pourcentage élevé de HLA-B51 (+) chez les témoins que chez les patients atteints de la MB, telle que les résultats mentionnés par Kamoun, 2012.

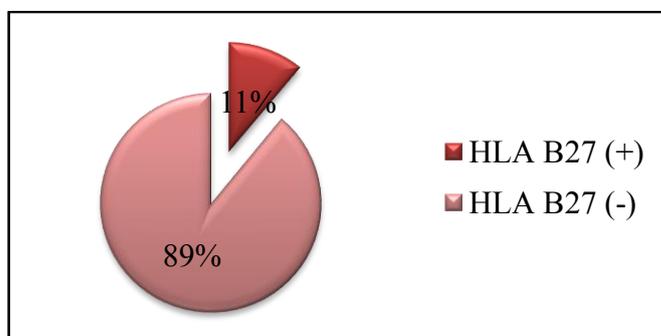
De ce fait la présence ou l'absence de cet allèle chez les patients suspectés de la MB ne doit pas être utilisé comme un critère de diagnostic, des manifestations cliniques et d'autres facteurs environnementaux doivent être recherchés.



**Figure.52 : Histogramme représentant la répartition d'HLA-B51 (+) selon le sexe.**

Le résultat de HLA-B51 est positif chez 42 femmes (67%) et 21 hommes (33%). Cette prédominance est tout à fait normale vu que le pourcentage des femmes qui ont réalisé le typage HLA-B51 (66%) est plus élevé que celui des hommes (34%). Aucune étude n'a montré qu'il existe une relation entre le sexe et l'expression de l'HLA-B51, en revanche des études ont montré que les hommes présentent des formes plus sévères de la MB que les femmes, ainsi d'autres études ont confirmé que la présence de l'antigène B51 n'est pas associé à la sévérité de la MB.

#### 2.2.5. HLA-B27



**Figure.53 : Secteur représentant les résultats du typage HLA-B27.**

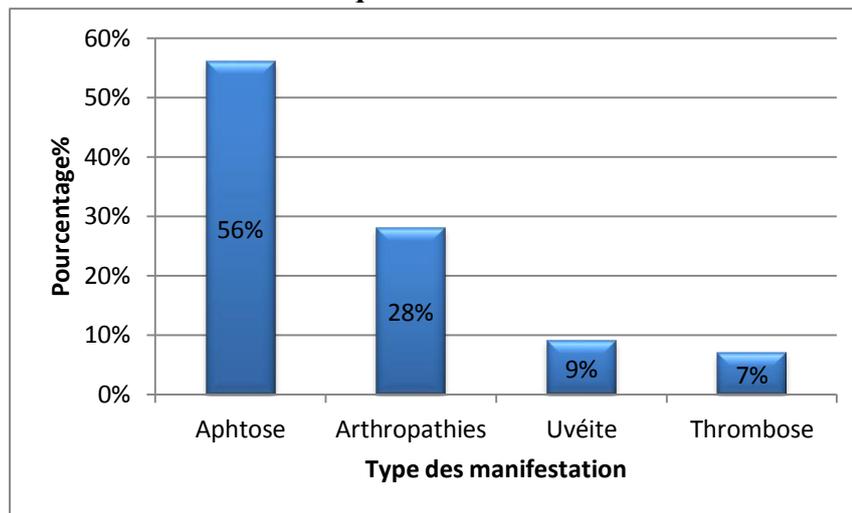
Parmi 454 patients suspectés de la MB, 46 patients ont réalisé le typage HLA-B27 dont seulement 5 patients ont été marqués positifs soit un pourcentage de 11% (Figure. 54).

Les patients ayant réalisé le typage HLA-B27 ont présenté des aphtoses, des arthropathies et des uvéites.

Selon Ben Radhia, 2008, l'HLA-B27 est un antigène associé à la spondylarthrite ankylosante (Spa), ce qui veut dire qu'un individu porteur de cet Ag présente un risque élevé de développer cette maladie.

Les arthropathies et les uvéites sont aussi présentes dans la MB que dans la Spa, donc pour qu'un médecin puisse différencier si ces manifestations font partie de la MB ou de la Spa, il demande auprès de ses patients de réaliser le typage des Ag B27 et B51 afin de pouvoir éliminer ou incriminer la MB qui constituerait chez les patients porteurs de HLA-B27 un facteur de risque de survenue d'atteinte articulaire.

### 2.2.6. Les manifestations cliniques



**Figure 54 : Histogramme représentant la répartition des manifestations cliniques de la MB.**

Le questionnaire fait au niveau du laboratoire d'HLA -CHU Constantine, est basé sur des manifestations cliniques qui représentent des pourcentages différents par rapport à l'ensemble des manifestations. Les aphotoses représentent 56%, les arthropathies 28%, l'uvéite 9% et la thrombose 7%. Les aphotoses sont les plus présentes chez nos patients sous forme d'aphotoses buccales, génitales ou associées (bipolaire).

Selon Saadoun, 2019, pour diagnostiquer la MB il est important que certains critères cliniques soient présents chez un patient suspecté, dont les aphotoses et surtout buccales sont un critère obligatoire associé à d'autres critères cliniques tels que les uvéites, les arthropathies et les thromboses puisque la MB est une vascularite touchant essentiellement les vaisseaux sanguins.

### 2.2.7. Traitement

Au niveau du laboratoire, lors de la réalisation du typage HLA, les traitements médicamenteux en cours sont toujours à demander puisque le prélèvement sanguin doit se faire en dehors du traitement anti-inflammatoire stéroïdien et non stéroïdien, pour éviter le risque de diminuer l'expression antigénique qui de ce fait aboutirait à de faux résultats.

A thick dark blue vertical bar is positioned on the left side of the page. From the bottom of this bar, several thin, curved lines in shades of blue and grey extend upwards and to the right, creating an abstract, organic shape.

# Conclusion

## Conclusion

La maladie de Behçet est une pathologie rare dont le diagnostic reste clinique et nécessite d'être précoce afin d'éviter les complications.

Son étiologie reste à ce jour un mystère, même si de nombreuses études ont fait état de l'intervention possible d'agents extérieurs viraux, bactériens ou toxiques, ou encore de désordres immunologiques sur un terrain génétique particulier, ce dernier étant supporté par la corrélation significative de la maladie à l'antigène HLA B51 et la constatation de formes familiales dans les grandes séries de la littérature.

Les avancées dans la compréhension de la physiopathologie ont permis une amélioration de la prise en charge des patients, l'implication de l'auto-immunité a donné lieu à des traitements plus ciblés et prometteurs.

### Perspectives

- La réalisation d'un questionnaire spécifique à chaque pathologie surtout dans le cas des pathologies rares, permettrait d'avoir un meilleur suivi, et faciliterait la récolte d'information lors de la réalisation d'étude épidémiologique sur la maladie concernée.

- Trouver un moyen d'inculqué à la population algérienne, la bonne habitude d'effectuer des examens et des contrôles médicaux annuelles dans le but de réduire les risques de diagnostic tardif qui pourraient être éventuellement grave.

- La prédisposition génétique est impliqué dans l'apparition de multiple pathologie, le dépistage des gènes à risques chez chaque individu permettrait au médecin de prévenir leurs expressions et de prendre les précautions nécessaires autant pour le patient que pour les membres de sa famille.

- Il est important de veiller à ce que: le test de pathèrgie, le typage HLA-B51, l'analyse bactériologique (recherche de *Streptocoque Sanguis*) et l'analyse FNS soient réalisés chez tous les patients atteints de la MB.

- La grande ressemblance entre les effecteurs de la réponse inflammatoire de la MB avec ceux du sepsis (cas de septicémie ou réponse inflammatoire chronique) permet de

suspecter chez les patients atteints de MB une éventuelle présence d'LPS de bactérie à Gram négatif, des investigations sur ce plan pourraient être intéressante.

- La recherche d'éventuelle interaction entre les *S.sanguis* avec d'autre bactérie et avec le virus HSV pourraient conduire à une explication concernant l'échec des thérapies anti-HSV malgré la forte présence d'anticorps anti-herpétique chez les patients présentant une MB.

- L'échec des thérapie anti-HSV peut aussi être dû au fait que dans le cas de MB, les dommages causés par ce virus soient irréversibles.

- Il est important de faire attention au diagnostic différentielle dans la MB, la réalisation du système des points permet de diminuer ce risque.



# Références bibliographiques

## Références bibliographiques

### - A

- Adam B et Calikoglu E, 2004.** Serum interleukin-6, prolactinin and C-reactive protein levels in subjects with active Behçet's disease. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*; 18:318-320.
- Ahmedi ML et al, 2015.** Influence des hormones stéroïdes sur la production de deux marqueurs inflammatoires, l'IL-12 et le monoxyde d'azote, au cours de la maladie de Behçet. *Journal français d'ophtalmologie* ; 39 : 333-340.
- Al-Ghazi M, 2009.** Angio-Behçet: Etude retrospective à propos d'une série de 30 cas, thèse pour l'obtention de doctorat en médecine ; 173.
- Al-Otaibi LM et al, 2005.** Behçet's disease: a review. *Journal of Dental Research*; 84 (3): 209-222.
- Altemburg A et al, 2006.** Epidemiology and clinical manifestations of Adamantiades- Behçet disease in Germany - current pathogenetic concepts and therapeutic possibilities. *Journal der Deutsch Dermatologischen Gesellschaft*; 4(1): 49-64-66.
- Ambrose NL et al, 2013.** Differential diagnosis and management of Behçet syndrome. *Nature Reviews Rheumatology*; 9: 79-98.
- Amoura Z et al, 2006.** Pathophysiology of Behçet's disease. *Revue Medecine Interne*; 27: 854-853.
- AmriA et al, 2018.** Les atteintes cutanéomuqueuses au cours de la maladie de Behçet. *La Revue de Médecine Interne*; 2 (39): 125.
- Aouba A, 2008.** Vascularites. *Revue de Praticien*; 58(5): 533-540.
- Aryssi T. Hamdan A,2004.** New insights into the pathogenesis and therapy of Behçet's disease. *Curropin pharmacol*; 4: 183-188.

## B

**-B'chir S et al, 2006.** La maladie de Behçet en Tunisie Étude clinique de 519 cas. La Revue de Médecine Interne ; 10(27) : 742-750.

**-Bachmeyer C et al, 2007.** Une hémoptysie au cours d'une maladie de Behçet. La revue de médecine interne ; 11(28) : 784-786.

**-Baili L et al, 2013.** L'uvéïte au cours de la maladie de Behçet : étude rétrospective. Revue de Médecine Interne; 34: 142.

**-Becker MD et al, 2005.** Management of sight-threatening uveitis: new therapeutic options. Drugs; 65(4): 497-519.

**-Ben Ahmed M, Houman H, Miled M, Dellagi K, Louzir H, 2004.** Involvement of chemokines and Th1 cytokines in the pathogenesis of mucocutaneous lesions of Behçet's disease. Arthritis Rheum ; 50: 2291-2295.

**-Ben Radhia K et al, 2008.** Distribution des sous-types *HLA-B27* en Tunisie et leur association avec la spondylarthrite ankylosante. Revue du Rhumatisme ; 3(75) : 250-225.

**-Ben Taarit C et al, 2001.** Les manifestations rhumatologiques de la maladie de Behçet à propos de 309 cas. Revue Medicale; 22: 1049-1055.

**-Benezra D et al, 1988.** Evaluation of conventional therapy versus cyclosporine A in Behçet's syndrome. Transplant Proc ; 4(20): 136-143.

**-Biedermann M, 2016.** Les thérapies innovantes dans la maladie de Behçet ; 99.

**-Blanchard P et al, 2016.** Cancers de la cavité buccale chez les sujets jeunes: résultats thérapeutiques et analyse de facteurs pronostiques. Cancer/Radiothérapie ; 20(2): 91-97.

**-Bouden K et al, 1999.** Apport de l'imagerie au diagnostic du Neuro-Behçeta propos de 5 cas. La Tunisie médicale ; 11(77): 562-571.

## C

- Cacoub P et Vallet H, 2014.** Actualités de la maladie de Behçet. Revue de la médecine interne; 234: 24-27.
- Calamia KT et al, 2009.** Epidemiology and clinical characteristics of Behçet's disease in the US: A population based study. Arthritis Rheumatology; 61(5): 600-604.
- Carcelin G, 2018.** Immunologie fondamentale et immunopathology. Elsevier Masson; 2(23): 145.
- Caso et al, 2014.** Biological Treatments in Behçet's Disease: Beyond Anti-TNF Therapy. Mediators Inflammation; 1-14
- Chambron MP, Wechler B, Geri G et al ; 2012.** New insight into the pathogenesis of behçet's disease. Autoimmun review; 11: 687-698.
- Chang HK et al, 2005.** Association between interleukin 6 gene polymorphisms and Behçet's disease in Korean people. Annals of Rheumatic Disease; 64(2) : 339-340.
- Comarmond C et al, 2014.** Traitement de la maladie de Behçet. Revue de Médecine Interne; 35(2): 126-138.

## D

- Dalghous AM, Freysdottir J, Fortune F, 2006.** 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. Scandinavian Journal Rheumatology; 35:472-475.
- Dalvi SR et al, 2012.** Behçet's Syndrome. Drugs ; 72(17): 2223-2241.
- Davatchi F et al, 2013.** Impact of the positive pathergy test on the performance of classification/diagnosis criteria for Behçet's disease. Modern Rheumatology; 23(1): 125-132.
- Davatchi F et al, 2016.** Adult Behçet's disease in Iran: analysis of 6075 patients. International Journal Rheumatic Disease; 19(1):95-103.

**-David B et al, 2008.** Behçet Disease. *Current Rheumatology*, 6-41.

**-Demirelli S et al, 2015.** Cardiac manifestations in Behçet disease. *Intractable Rare Disease Research*; 4(2): 70-75.

**-Desbois C et al, 2014.** Atteintes cardiovasculaires de la maladie de Behçet. *La Revue de Médecine Interne* ; 2(35) : 103-111.

**-Devey D, 2017.** La maladie de Behçet: connaissances actuelle et prise en charge cabinet dentaire. Thèse de doctorat Pour obtenir le Diplôme d'Etat de Docteur en Chirurgie Dentaire. Faculté d'Odontologie de Marseille : 46.

## **E**

**-Eksioglu-Demiralp E, Direskeneli H, Kibaroglu A, Yavuz S, Ergun T, Akoglu T, 2001.** Neutrophil activation in Behçet's disease. *Clinical and Experimental Rheumatology*; 19:19-24.

**-Emmi G et al, 2014.** Behçet's syndrome pathophysiology and potential therapeutic targets. *Internal Emergency Medicine*; 9: 257-265.

**-Ergun T et al, 2001.** HSP 60 expression in mucocutaneous lesions of Behçet's disease. *Journal of American Academy Dermatology*; 45(6): 904-909.

**-Evereklioglu C et al, 2003.** The pathophysiological significance of red blood cell nitric oxide concentrations in inflammatory Behçet's disease. *Mediators Inflammation*; 12: 255-256.

**-Evereklioglu C, 2005.** Current concepts in the etiology and treatment of Behçet disease. *Service Ophthalmology*; 50(4): 297-350.

## **F**

**-Feigenbaum A, 1956.** Description of Behçet's syndrome in the Hippocrate third book of endemic diseases. *British Journal of Ophthalmology*; 40: 355-357.

**-Freeman WH, 2013.** *Immunologie*, 7th edition, New York: 800.

## G

- Gabay C, 2008.** Syndrome de Behçet. Revue Medicale Suisse; 728-733.
- Geri G et al, 2011.** Critical role of IL-21 in modulating TH17 and regulatory T cells in Behçet disease. Journal of Allergy Clinical Immunology; 128:655-664.
- Greaves MW, 1976.** Anti-inflammatory action of corticosteroids. Postgrad Medicine Journal; 52 (612): 631-633.
- Guichard I et al, 2010.** La maladie de Behçet : une vascularite fréquente aux multiples facettes. Médecine Thérapeutique; 16(1): 25-33.
- Gul A et al, 2012.** Interleukin-1 $\beta$ -regulating antibody XOMA052 (gevokizumab) in the treatment of acute exacerbations of resistant uveitis of Behçet's disease: an open-label pilot study. Annals Rheumatic Disease; 71(4): 563-566.

## H

- Hamzaoui A et al, 2012.** La maladie de Behçet chez la femme. Revue de Médecine Interne; 33(10): 552-555.
- Hamzaoui K, Bouali E, Hamzaoui A, 2015.** Interleukin-33 and Behçet's disease: Another cytokine among others. Human Immunology, 76(5):301-306.
- Haounou F et al, 2014.** Efficacité et tolérance du tocilizumab au cours de la maladie de Behçet : à propos d'un cas et revue de la littérature. Revue de Médecine Interne ; 2(35): 115-116.
- Haounou F et al, 2016.** Influence du sexe sur la présentation clinique et le pronostic de la maladie de Behçet La Revue de Médecine Interne; 2(37) : 151
- HaralamposM, 2008.** Moutsopoulos Behçet Syndrome Harrison. Internal Medicine Chapter; 320.
- Hatemi G et al, 2008.** EULAR recommendations for the management of Behçet disease. Annals Rheumatic Disease; 67(2): 4956-4962.

**-Hazzaa HHA et al, 2014.** IL-18 gene polymorphisms in aphthous stomatitis vs. Behçet's disease in a cohort of Egyptian patients. *Journal Oral Pathology Medecine*; 43(10): 746-753.

**-Houman H et al, 2004.** Abnormal expression of chemokine receptors in Behcet's disease: relationship to intracellular Th1/Th2 cytokines and to clinical manifestations. *Journal Autoimmun* ; 23: 267-273.

**-Houman MH at al, 2014.** Physiopathologie de la maladie de Behçet. *Revue de Médecine Interne* ; 35(2): 90-60.

**-Houman MH et al, 1991.** Les manifestations neurologiques de la maladie de Behçet- A propos de 4 observations. *La Tunisie médicale* ; 2(69): 153-159.

**-Hullah EA et al, 2014.** Oral ulceration: etiology, diagnosis and treatment. *Dentel Nurse* ; 10(9): 507-511.

## I

**-Iguider A, 2013.** L'incidence de la Maladie de Behçet dans la région de Marrakech. *Faculté de médecine et de pharmacie Marrakech* : 132.

## J

**-Jerradi, 2018.** Les manifestations neurologiques de la maladie de Behçet. Thèse de doctorat pour l'obtention de doctorat en médecine. *Faculté de médecine et pharmacie –Marrakech* ; 258 : 173.

**-Judy A, Jenni P, Sharon A, 2012.** *Immunologie le cours de Janis kuby.* Dunod ; 7: 105-175.

## K

**-Kamoun N et al, 2012.** Étude d'association des antigènes HLA classe I avec la maladie de Behçet dans le Sud tunisien. *Pathologie Biologie* ; 5(60) : 59-64.

**-Kang EH et al, 2013.** Genetic and non-genetic factors affecting the visual outcome of ocular Behcet's disease. *Human Immunology*; 74(10): 1363-1367.

**-Karacayli U et al, 2009.** The close association between dental and periodontal treatments and oral ulcer course in Behcet's Disease: a prospective clinical study. *Journal Oral Pathology Medecine*; 38: 405-405.

**-Keller M et al, 2005.** T cell-regulated neutrophilic inflammation in autoinflammatory diseases. *Journal of Immunology*; 175:7678–7686.

**-Kim J et al, 2010.** Imbalance of Th17 to Th1 cells in Behçet's disease. *Clinical and Experimental Rheumatology*; 28(4):16-19.

**-Korkmaz C et al, 2007.** Syndrome de Budd-Chiari au cours de la maladie de Behçet : signes cliniques et biologiques dans quatre observations. *Revue du Rhumatisme* ; 5(74): 461-464.

## L

**-Lanasri N et al, 2014.** Angio-Behçet, profils épidémiologiques et cliniques. *Journale des maladies vasculaires*; 39(5):342.

**-Lange U et al; 2001.** Current aspects of colchicine therapy: classical indications and new therapeutic uses. *European Journal of Medical Reserch*; 6: 150-160.

**-Le Thihuong D et al, 2007.** Traitement des uvéites chroniques non infectieuses. *Revue de Medecine Interne* ; 28 : 232-241.

**-Lebeau J, Bathélémy I, 2014.** Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson : 281-290.

**-Lemrini M et al, 2011.** Amylose rénale, complication rare de la maladie de Behçet. *Néphrologie Thérapeutique* ; 7(5): 435-436.

**-Leonardo NM et al, 2015.** Behcet's Disease: Is There Geographical Variation? A Review Far from the Silk Road. *International Journal Rheumatology* ; 1-7.

**-Lopalco G et al, 2017.** Update on the Medical Management of Gastrointestinal Behçet's Disease. *Mediators Inflammation* : 11-17.

## M

- Mahr A et al, 2014.** Épidémiologie de la maladie de Behçet. *Revue de Médecine Interne*; 35(2): 81-89.
- Marieb E, Hoehn K, 2013.** *Human Anatomy & Physiology*. Published by Pearson Education; 9: 27.
- Marschall SE, 2004.** Behçet's disease. *Best Practice Research Clinical Rheumatology*; 18: 291-311.
- Masatlioglu et al, 2010.** A twin study in Behçet's syndrome. *Clinical and Experimental Rheumatology*; 60(28): 62-66.
- Matsumara N, Mizushima Y, 1975.** Leucocyte movement and colchicine treatment in Behçet's disease. *Lancet*, (2)813.
- Meguro A et al, 2010.** Genetics of Behçet disease inside and outside the MHC. *Annal Rheumatic Disease*; 69: 747-754.
- Melikoglu MA et al, 2008.** The Influence of Age on Behçet's Disease Activity. *Eurasian Journal of Medicine*; 40(2): 68-71.
- Menthon M et al; 2009.** HLA-B51/B5 and the risk of Behçet's disease: a systematic review and meta-analysis of case-control, 61(10): 1287-1296.
- Mesquada M et al, 2014.** Current and future treatments for Behçet's uveitis: road to remission. *International Ophthalmology* ; 34(2): 365-381.
- Mezalek Z et al, 2009.** Les atteintes vasculaires au cours de la maladie de Behçet Vascular involvement in Behçet's disease ; 232-237.
- Misumi M et al, 2003.** Cytokine production profile in patients with Behçet's disease treated with infliximab. *Cytokine*; 24(5): 210-218.
- Mizuki N et al, 2010.** Genomewide association studies identify IL23R-IL12RB2 and IL10 as Behçet's disease susceptibility loci; 42: 703-706.

**-Moghaddassi M et al, 2016.** Headache in Behcet's disease: types and characteristics. Springer Plus [enligne] ; 5(1): 1-7.

**-Mohamed A et al, 2013.** Incidence, prevalence and clinical characteristics of Behcet's disease in southern Sweden. Rheumatology ; 52(5) : 304-310.

**-Molad Y, 2002.** Update on colchicine and its mechanism of action. Current Rheumatology, 3: 252-256.

**-Mumcu G, et al, 2007.** The role of infectious agents in the pathogenesis, clinical manifestations and treatment strategies in Behcet's disease. Clinical and Experimental Rheumatology; 25: 27-33.

## N

**-Neves FS, Spiller F, 2013.** Possible mechanisms of neutrophil activation in Behcet's disease. Elsevier, 4(17): 1206-1210.

**-Nishida T, Hirayama K, Nakamura S, Ohno S, 1998.** Proliferative response of CD8+ gamma-delta +T cells to *Streptococcus sanguis* in patients with Behcet's disease. Ocul Immunology Inflammation, 6:139-144.

## O

**-Ohno S et al, 1982.** Close association of HLA-Bw51 with Behcet's disease. Archive Ophthalmology; 100: 1455-1458.

**-Ounissi M et al, 2010.** L'Atteinte Renale au cours de la Maladie de Behcet. La Tunisie Medicale ; 6(88) : 404-408.

## P

**-Pay S et al, 2006.** Synovial proinflammatory cytokines and their correlation with matrix metalloproteinase-3 expression in Behcet's disease, does interleukin-1 beta play a major role in Behcet's synovitis? Rheumatology International, 26(7): 608-613.

**-Piga M et al, 2011.** Genetic susceptibility to Behcet's disease: role of genes belonging to the MHC region. Rheumatology ; 50: 299-310.

**-Piram M et al, 2014.** Maladie de Behçet de l'enfant. Revue de Médecine Interne ; 35(2):121-125.

## R

**-Rabhi SH et al, 2011.** Syndrome de Budd Chiari primaire : à propos de quatre observations et revue de la littérature ; 5 : 80-85

**-Remmers EF et al, 2010.** Genome wide association study identifies variants in the MHC class I, IL10 and IL-23RIL12RB2 regions associated with Behçet's disease. Nature Genetic ; 42: 698-702.

## S

**-Saadoun D et al, 2010.** Mortality in Behçet's disease. Arthritis Rheum, 62(9):2806-2812.

**-Saadoun D et al, 2012.** Behçet's disease. Orphanet Journal Rare Diseases ; 7(1): 20.

**-Saadoun D, 2016.** Maladie de Behçet. Orphanet :1-2.

**-Salvarani C et al, 2007.** Epidemiology and clinical course of Behçet's disease in the Reggio Emilia area of Northern Italy: A seventeen-year population-based study. Arthritis Rheumatology; 57(1): 171-178.

**-Scherrer MAR et al, 2014.** The dermatoscopy in the skin pathergy testing: case series in patients with suspected Behçet's Disease. Rev Bras Reumatolgy Engl Ed; 54(6): 494-498.

**-Sequeira FF et al, 2011.** The oral and skin pathergy test. Indian J Dermatol Venereol Leprol; 77(4): 526.

**-Shapiro LS et al, 2012.** Tocilizumab treatment for neuro-Behçet's disease, the first report. Clinical Neurology Neurosurgery; 114(3): 297-298.

**-Skef W, 2015.** Gastrointestinal Behçet's disease: A review. World Journal Gastroenterology; 21(13): 3801.

**-Slavuljica I, Krmpotić A, Stipan Jonjić, 2011.** Manipulation of NKG2D ligands by cytomegaloviruses: impact on innate and adaptive immune response. Devant Immunology, 85(2).

**-Sugita S et al, 2013.** Role of IL-22- and TNF producing Th22 cells in uveitis patients with Behcet's Disease. *Journal of Immunology*, 190: 5799-5808.

## T

**-Takeno M et al, 1995.** Excessive function of peripheral blood neutrophils from patients with behcet's disease and from hla-b51 transgenic mice. *Arthritis Rheumatology*; 38(3): 426-433.

**-Takeno M et al, 2004.** Abnormal killer inhibitory receptor expression on natural killer cells in patients with Behcet's disease. *Rheumatology International*; 24: 212-216.

**-Takeuchi M et al, 2015.** The immunogenetics of Behçet's disease: A comprehensive review. *Journal Autoimmun*; 64: 137-148.

**-Talaat RM et al, 2014.** Polymorphisms of interleukin 6 and interleukin 10 in Egyptian people with Behcet's disease. *Immunobiology*; 219(8): 573-582.

**-Tanrikulu L, 2016.** Scoring of international criteria for Behçet's disease. *Journal of European Academy of Dermatology and Venereology*; 30(1): 126.

**-Tazi-mezalek Z et al, 2009.** Les atteintes vasculaires au cours de la maladie de Behçet. *La Revue de Médecine Interne* ; 4(30) : 332-237.

**-Tohme A et al, 1999.** La maladie de Behçet : facteurs génétiques, aspect immunologiques et nouveautés thérapeutiques. *La presse médicale* ; 20(28) : 1080-1084.

**-Tunes R, Santiago M, 2009.** Syndrome: Literature Review. *Current Rheumatology Review* ; 5(1): 64-82.

## U

**-Ugurlu S et al, 2012.** Canakinumab in a patient with juvenile Behçet's syndrome with refractory eye disease. *Annals of the Rheumatic Diseases*; 71(9): 1589-1591.

**-Urbaniak P et al, 2012.** Refractory neuro-Behçet treated by tocilizumab: a case report. *Clinical and Experimental Rheumatology* ; 30(72): 73-75.

## V

- Vaillant L et al, 2016.** Aphtes et ulcérations buccales. Presse Médicale ; 45(2): 215-226.
- Varol A et al, 2010.** Innate Immune System of Skin and Oral Mucosa : Properties and Impact in Pharmaceutics, Cosmectifs and Personal Care Products. Archive Dermatology Research ; 155.
- Vidaillet M et al, 1994.** Manifestations neurologiques de la maladie de Behçet. Arteres et veines ; 3(13): 165-170.

## W

- Wechler B et al, 2005.** Atteinte artérielle de la maladie de Behçet. Journal des Maladies Vasculaires, 4(30) : 14.
- Wechler B, 1999.** Maladie de Behçet. Médecine thérapeutique ; 10(5): 762-776.
- Wechsler B et al, 2005.** Maladie de Behçet. Revue de Praticien; 55 : 239-246.

## Y

- Yamaguchi et al, 2010.** Natural killer cells control a T helper 1 response in patients with Behçet's disease. Arthritis Research Therapy; 12(3): 80.
- Yazici H et al, 2012.** Behçet's syndrome: is it one condition? Clinical Review of Allergy and immunology; 43: 275-280.
- Yurkadul et al; 2015.** Epidemiology of Behçet's Syndrome and Regional Differences in Disease Expression; 35-52.

## Z

- Zeidan MJ et al, 2016.** Behçet's disease physiopathology: a contemporary review. Autoimmun Highlights; 7(1) : 1-12.

**-Zhou ZY, Chen SL, Shen N, Lu Y, 2012.** Cytokines and Behcet's disease. Autoimmun Review; 11: 699-704.

**-Zuber JP et al, 2008.** Maladie de Behçet : d'Hippocrate aux antagonistes du TNF- $\alpha$ . Revue Médicale Suisse, 4: 1045-1054.

### **Sites d'internet**

**-<http://www.immunologyresearch.ch/ial-prof-sante-infomaladiesimmunol-maladie-de-behcet.htm>**

A thick, dark blue vertical bar is positioned on the left side of the page. From the bottom of this bar, several thin, light blue lines curve upwards and to the right, creating an abstract, grass-like or reed-like pattern. The word "Annexes" is centered horizontally and positioned in the middle of the page, overlapping the right side of the decorative elements.

# Annexes

**Annexe.1 : Questionnaire de la MB que nous avons imaginé lors de notre stage et qui pourra aider dans le diagnostic de la MB, inspiré du questionnaire de la thèse de Jerradi 2018.**

- Antécédents familiaux de maladie de Behçet : .....
- Mode de début de la MB :  
Date de début de la MB : ..... Première manifestation de la MB : .....
- Date du diagnostic de la MB : .....
- Typage HLA B51 : Présence  Absence  Non fait
- Test pathergique : Positif  Négatif  Non fait
- Manifestations cutané-muqueuses :  
Aphthose buccale  Aphthose génitale  Pseudofolliculite   
Erythème noueux  Lésions
- Manifestations articulaires :  
Arthralgie  Sièges : .....
- Arthrite  Sièges : ..... Autre : ...
- Manifestations oculaires :  
Uvéite  Baisse de l'acuité visuelle  Vascularité rétinienne   
Autre : .....
- Manifestations neurologiques :  
Céphalée  Vertige  Paresthésie  Autres : .....
- Manifestations vasculaires :  
Vasculite  Type : .....
- Thrombose  Type : ..... Sièges : ..... Nombre d'épisodes : ...
- Anévrisme artériel  Sièges : .....
- Autre : .....
- Manifestations gastro-intestinales :  
Douleurs abdominales  Anorexie  Diarrhée  Vomissements   
Autre : ....
- Manifestations cardiaques :  
Péricardite  Myocardite  Endocardite  Autre : .....
- Manifestations pulmonaires :  
Toux  Dyspnée  Hémoptysie  Expectoration   
Douleur thoracique  Autre : .....
- Manifestations rénales :  
Néphropathie  Protéinurie  Hématurie  Autres : .....
- Autres manifestations : .....
- Traitements :
- Evolutions :

**Annexe.2** : Le questionnaire utilisé au niveau du laboratoire HLA Constantine.



REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
MINISTERE DE LA SANTE DE LA POPULATION ET DE LA REFORME HOSPITALIERE

WILAYA DE CONSTANTINE  
ENTRE HOSPITALO-UNIVERSITAIRE  
D<sup>R</sup>. BENBADIS - CONSTANTINE

SERVICE DE PHYSIOLOGIE CLINIQUE ET DES EXPLORATIONS FONCTIONNELLES  
PR. M. BOUGRIDA  
**UNITE BIOLOGIE MOLECULAIRE**  
**HISTOCOMPATIBILITE**

Date : / /202

Nom : Prénom : Age : ans

N° de téléphone : 0 - - - Médecin traitant : D<sup>r</sup> .....

Marqueur demandé : HLA B5(51)  HLA B27  Autres : .....

Signes cliniques : précisez le type

Arthropathies  Type : .....

Aptose : Buccale  Génitale

Uvéite : Unilatérale  Bilatérale  Récidive

Thrombose  .....

Autre : .....

Orientation diagnostique : .....

Traitement en cours :

Corticoïdes  Immunosuppresseurs

Anticoagulants  Autres : .....

Médecin traitant : .....

Observation du laboratoire :

RDV le : / /202 à 8H00

Téléphone :  
(031) 87.06.34  
Poste : 20.23

**Annexe.3** : Normes utilisé dans l'interprétation des examens biologique de la partie pratique

Analyse	Normes utiliser
Neutrophiles	50 à 70%
Basophiles	<1%
TP/INR	TP > 70%, INR[1-1.30]
VS	<b>1<sup>ère</sup> heure :</b> Homme [3mm-6mm] Femme [4mm-8mm] <b>2<sup>ème</sup> heure :</b> <à 20 mm Pour les plus de 65 ans : VS entre 20 et 25mm
CRP	< 6%

A thick dark blue vertical bar is positioned on the left side of the page. From the bottom of this bar, several thin, light blue lines curve upwards and outwards, creating an abstract, grass-like or reed-like pattern.

# Résumés

## Résumé

La maladie de Behçet est une inflammation des vaisseaux sanguins de toutes tailles du système veineux et artériel dont l'étiologie est obscure.

Nous avons réalisé une étude épidémiologique rétrospective, comportant 79 patients atteints de la MB, et une étude rétrospective, prospective et descriptive, portant sur 454 patients suspectés de la MB au niveau de CHUC.

La majorité de nos patients sont de sexe masculin, avec une moyenne d'âge de 32,6 ans, seulement 29% avaient un HLA-B51 (+) et 40% un test pathèrgique positif. Les atteintes prédominantes chez nos patients sont les atteintes cutané-muqueuses (27%), suivies par les atteintes vasculaires, oculaires et articulaires (12% chacune).

Les atteintes les plus rares chez nos patients sont les atteintes pulmonaires avec 5%, musculaires 2%, et rénales 1%.

Les examens biologiques déclarent que 50% de neutrophiles sont hors les normes, 79% de basophiles dans les normes et une CRP et une VS hors les normes dans la majorité des cas.

Les anti-inflammatoires sont les traitements de base les plus utilisés chez nos patients.

Concernant les antigènes HLA, la majorité de nos patients suspectés de la MB sont de sexe féminin, avec une moyenne de 35ans.

Le résultat d'HLA-B51 était positif chez 14% des cas.

Les aphtoses étaient prédominantes avec un pourcentage de 56%, les arthropathies 28% et les thromboses à seulement 7% par rapport à l'ensemble des patients suspectés.

**Mots clés : maladie de Behçet, HLA-B51, inflammation, vascularites.**

## **Abstract**

Behçet's disease is an inflammation of blood vessels of all sizes in the venous and arterial system, the etiology of which is unclear.

We performed a retrospective epidemiological study, including 79 patients with BD, and a retrospective, prospective and descriptive study, involving 454 patients suspected of BD at the university hospital Constantine.

The majority of our patients are male, with an average age of 32.6 years, only 29% had HLA-B51 (+) and 40% had a positive pathological test. The predominant damage in our patients is cutaneous-mucous membrane damage (27%), followed by vascular, ocular and joint damage (12% each).

The rarest attacks in our patients are pulmonary damage with 5%, muscular 2%, and renal damage 1%.

The biological examinations declare that 50% of neutrophils are outside the norms, 79% of basophils within the norms and a CRP and an SV outside the norms in the majority of the cases.

Anti-inflammatory drugs are the most commonly used basic treatments by our patients.

Regarding HLA antigens, the majority of our suspected BM patients are female, with an average of 35 years.

The HLA-B51 result was positive in 14% of cases.

Aphthoses were predominant with a percentage of 56%, arthropathies 28% and thrombosis only 7% compared to all the suspected patients.

**Key words: Behçet's disease, HLA-B51, inflammation, vasculitis**

## المخلص

مرض بهجت هو التهاب في الأوعية الدموية بجميع أحجامها في الوريد والشرايين، ومسبباته غير واضحة.

أجرينا دراسة وبائية بأثر رجعي، شملت 79 مريضاً يعانون من مرض بهجت، ودراسة بأثر رجعي، واستباقية، ووصفية، شملت 454 مريضاً يشتبه في إصابتهم بمرض بهجت في مستشفى الجامعي قسنطينة.

غالبية مرضانا هم من الذكور، بمتوسط عمر 32.6 سنة، 29% فقط لديهم HLA-B51 (+) و40% لديهم اختبار مرضي إيجابي. الضرر الغالب في مرضانا هو تلف الغشاء المخاطي الجلدي (27%)، يليه تلف الأوعية الدموية والعين والمفاصل (12% لكل منهما).

تتمثل الاضرار النادرة عند مرضانا في التلف الرئوي بنسبة 5%، والعضلات 2%، والتلف الكلوي 1%.

تعلن الفحوصات البيولوجية أن 50% من العدلات خارج المعايير، و79% من الخلايا القاعدية ضمن المعايير وCRP وSV خارج المعايير في غالبية الحالات.

الادوية المضادة للالتهابات هي العلاجات الأساسية الأكثر استخداماً عند مرضانا.

فيما يتعلق بمستضدات HLA، فإن غالبية مرضى مرض بهجت المشتبه بإصابتهم هم من الإناث، بمتوسط عمر 35 سنة.

كانت نتيجة HLA-B51 إيجابية في 14% من الحالات.

كانت القلاعات سائدة بنسبة 56%، واعتلال المفاصل 28% والتخثر بنسبة 7% فقط مقارنة بجميع المرضى المشتبه بإصابتهم.

الكلمات المفتاحية: مرض بهجت ، HLA-B51 ، التهاب ، التهاب الأوعية الدموية.

**Présenté par :**

**Nourreddine Rayene**

**Année universitaire : 2020/2021**

**Kellali Nour El Imène**

**Bennacef Rayene**

## **Etude épidémiologique de la maladie de Behçet**

Mémoire de fin de cycle pour l'obtention du diplôme de Master en **Immunologie moléculaire et cellulaire**

La maladie de Behçet est une inflammation des vaisseaux sanguins de toutes tailles du système veineux et artériel dont l'étiologie est obscure.

Nous avons réalisé une étude épidémiologique rétrospective, comportant 79 patients atteints de la MB, et une étude rétrospective, prospective et descriptive, portant sur 454 patients suspectés de la MB au niveau de CHUC.

La majorité de nos patients sont de sexe masculin, avec une moyenne d'âge de 32,6 ans, seulement 29% avaient un HLA-B51 (+) et 40% un test pathergique positif. Les atteintes prédominantes chez nos patients sont les atteintes cutanéomuqueuses (27%), suivies par les atteintes vasculaires, oculaires et articulaires (12% chacune).

Les atteintes les plus rares chez nos patients sont les atteintes pulmonaires avec 5%, musculaires 2%, et rénales 1%.

Les examens biologiques déclarent que 50% de neutrophiles sont hors les normes, 79% de basophiles dans les normes et une CRP et une VS hors les normes dans la majorité des cas.

Les anti-inflammatoires sont les traitements de base les plus utilisés chez nos patients.

Concernant les antigènes HLA, la majorité de nos patients suspectés de la MB sont de sexe féminin, avec une moyenne de 35ans.

Le résultat d'HLA-B51 était positif chez 14% des cas.

Les aptoses étaient prédominantes avec un pourcentage de 56%, les arthropathies 28% et les thromboses à seulement 7% par rapport à l'ensemble des patients suspectés

**Mots clés :** maladie de Behçet, vascularite, inflammation, atteinte, manifestation

**laboratoire de recherche :** Service de la médecine interne CHUC, Service de Physiologie CHUC.

Jury d'évaluation :

<b>Président du jury :</b>	MESSAOUDI S	(MC B- UFM Constantine1).
<b>Rapporteur :</b>	MECHATI C	(MAA- UFM Constantine1).
<b>Co-rapporteur :</b>	DEBBACHE HLNS	(MC A- CHU Benbadis).
<b>Co-rapporteur :</b>	ABDELOUAHAB F	(MC B- CHU Benbadis)
<b>Examineur :</b>	ARIBI B	(MC B- UFM Constantine1).
<b>Examineur :</b>	HADDAD S	(MA A- UFM Constantine1).

**Date de soutenance :** 23/09/2021