

URGENCES ET MALADIE DE BEHÇET

Salah OTHAMANI

Service de Médecine Interne , Hôpital Militaire de Tunis

I) INTRODUCTION:

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

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

C'est une maladie qui évolue par poussées parfois spontanément régressives et dont le traitement est essentiellement symptomatique du fait des nombreux inconnus concernant son étiologie et sa physiopathologie.

Son diagnostic est clinique et repose sur des critères internationaux (1).

La prévalence de la M.B. est de 80 à 370 pour 100.000 habitants en Turquie et de 2 à 30 pour 100.000 habitants en Asie et 0,1 à 7,5/100.000 habitants en Europe et aux états Unis (2). Au Maghreb elle est de 110/100.000 habitants en Tunisie (3) et elle est fréquente au Maroc (plus de 900 cas entre 1977 et 2002) (4, 5).

II) PHYSIOPATHOLOGIE :

L'étiologie de la M. B. reste inconnue et les mécanismes physiopathologiques ne sont pas clairement élucidés. C'est une pathologie multifactorielle qui résulte vraisemblablement de l'intervention de facteurs environnementaux (Herpes virus, streptocoque ?, toxiques, hormones ...) chez des sujets génétiquement prédisposés (fréquence de l'antigène HLA B51, formes familiales, hypersensibilité au traumatisme).

D'après une hypothèse de travail, une infection microbienne induirait un stress favorisant l'expression de la protéine de choc thermique (HSP65) et du produit du gène MICA, qui stimulent les cellules T positives pour les récepteurs $\alpha\delta$ et $\alpha\alpha$, générant ainsi des lymphocytes effecteurs et suppresseurs, des neutrophiles et des cellules B qui secrètent des lymphokines. Le rôle des chémokines, notamment de l'interleukine 8, a été évoqué par Zouboulis au cours de la 9^{ème} conférence internationale qui a eu lieu à Séoul en Mai 2000 (7). Ce dernier a montré l'élévation des taux sériques chez les patients en poussée, et leur sécrétion pouvant en partie relever de l'endothélium vasculaire.

Le résultat final de ces interactions immunes complexes « cellules-cytokines » est une induction des altérations pathologiques de la maladie. Ceci expliquerait l'efficacité des immunosuppresseurs et de l'interféron. L'hyperfonctionnement des polynucléaires, avec en particulier une augmentation du chimiotactisme, explique l'utilisation et l'efficacité de la colchicine qui induit une dépolymérisation des microtubules cytoplasmiques.

L'existence d'anomalies histologiques inflammatoires justifie l'utilisation et l'efficacité des anti-inflammatoires non stéroïdiens et surtout stéroïdiens.

EXISTE-T-IL DES URGENCES AU COURS DE LA MALADIE DE BEHÇET ?

L'urgence au cours d'une maladie signifie l'existence d'atteintes qui engagent le pronostic vital et/ou fonctionnel.

Le pronostic vital au cours de la M.B est exceptionnellement mis en jeu. La mortalité est faible, estimée à 3-4% (9, 10). Cette mortalité est en rapport avec l'atteinte artérielle anévrismale (aorte, artères pulmonaires, artères cérébrales), exceptionnellement thrombotiques [artères pulmonaires]), la perforation intestinale et l'atteinte du système nerveux central (2). Le pronostic fonctionnel peut être gravement compromis du fait des atteintes oculaires, et/ou neurologiques.

L'atteinte oculaire, fréquente (50 à 60%) surtout chez l'homme jeune (9, 11), évolue vers la cécité, en moins de 5 ans, chez 50 à 80% des patients non traités (12) et chez environ 30% des patients traités par les corticoïdes et les immunosuppresseurs (13, 14, 15).
L'invalidité physique et/ou psychique est observée après une ou plusieurs poussées neurologiques.

ATTEINTE OCULAIRE

L'atteinte oculaire de la M. B. est fréquente et grave mettant en jeu rapidement le pronostic visuel. Son incidence est variable d'un pays à l'autre, allant de 29 à 100% (2) avec une moyenne de 54,2%.

Elle survient souvent après les autres manifestations de la maladie, et révèle la maladie dans 15% (16), 29% (18), zéro à 35% (2) et 49% des cas (17) selon la série. Unilatérale au début, elle se bilatérise inéluctablement à plus ou moins longue échéance (17).

Chez les enfants et les hommes jeunes âgés de moins de 24 ans, elle est plus grave avec un taux plus important d'atteinte maculaire et de décollement de rétine, responsables d'une cécité dans environ 25% des cas (19).

Une étude analytique, multifactorielle effectuée sur 224 M. B. dont 88 avec atteinte oculaire, montre que les facteurs de risque oculaire sont l'âge inférieur à 30 ans ($P < 0,0001$), la thrombose vasculaire ($P < 0,002$), l'atteinte du système nerveux central (SNC) ($P < 0,01$) et le sexe masculin ($P < 0,05$) (20). L'uvéïte est souvent torpide, sans signes irritatifs importants, d'où la nécessité d'un examen ophtalmologique systématique au cours d'une maladie de Behçet. Dans 12% des cas, elle est asymptomatique avec un examen ophtalmologique normal, d'où l'intérêt de l'angiographie.

L'uvéïte postérieure ou totale associée à un tyndall vitréen est le type le plus fréquent et le plus grave (10, 13, 16, 21).

Une vascularite rétinienne doit toujours faire rechercher une M.B. Dans une série de 108 cas de vascularite rétinienne, la M.B est observée dans 68,5% des cas (22). Elle se traduit par un engainement blanchâtre, oedémateux péri-veineux puis péri-artériel visible au FO ou parfois seulement à l'angiographie rétinienne à la fluorescéine, ce qui rend cet examen indispensable même si l'examen ophtalmoscopique est normal. Son caractère occlusif se manifeste par des hémorragies et un œdème rétinien.

L'ischémie rétinienne peut se compliquer de néovascularisation responsable d'hémorragies vitréennes récidivantes ou d'un glaucome néovasculaire dans 6% des cas (23).

L'œdème papillaire ischémique est en rapport avec une neuropathie optique ischémique antérieure aiguë.

Après plusieurs poussées, l'évolution se fait vers la disparition de l'inflammation, l'apparition d'une atrophie rétinienne, des vaisseaux déshabités, une pâleur du nerf optique et une altération de l'épithélium pigmentaire.

L'uvéïte antérieure isolée est observée dans environ 10% des cas (24). Elle se manifeste par une iridocyclite aiguë non granulomateuse avec un effet tyndall important dans la chambre antérieure, associé dans 6,3% (17) à 9% des cas (13) à un hypopion.

La récurrence des poussées est responsable de synéchies iridocristalliniennes, d'une atrophie de l'iris et parfois d'un glaucome par fermeture de l'angle.

Sans traitement, la MB est responsable d'une cécité dans 50 à 90% des cas à 5 ans (12). Sous traitement corticoïde et immunosuppresseur, ce taux est abaissé à 30% (13, 14, 15).

En fait, le pronostic visuel dépend des conditions socioéconomiques et de la rapidité de la prise en charge, soulignant l'intérêt de la collaboration interniste-ophtalmologue.

Certains facteurs influencent la vision. Dans une étude analytique multifactorielle (32 facteurs) de 52 patients ayant une MB, Sakamoto (25) a retenu comme facteurs de mauvais pronostic visuel, l'uvéïte postérieure et ses complications, l'atteinte articulaire, les lésions cutanées, l'atteinte vasculaire, gastro-intestinale et du SNC. Les facteurs de bon pronostic sont le sexe féminin, l'uvéïte antérieure, et l'installation tardive des signes.

TRAITEMENT :

L'uvéite antérieure est traitée par des corticoïdes locaux (collyres ou injection sous conjonctivales) associés à un cycloplégique (atropine) pour éviter la constitution de synéchies iridocristalliniennes.

Le traitement de l'uvéite postérieure repose sur l'association de corticoïdes (15mg/kg/j x 3 jours, puis 1mg/kg/j per os) et d'un immunosuppresseur.

Les corticoïdes agissent par leur effet anti-inflammatoire, mais aussi immunomodulateur. Ils ne sont efficaces que sur les poussées, la récurrence ou l'exacerbation sont observées dès la diminution de la dose (14), avec un taux de cécité non négligeable dans un court délai (8 mois) (17) et une diminution de l'acuité visuelle par la cataracte qu'ils engendrent (21%) et l'hypertonie oculaire (13%) (18).

Il n'y a pas d'études comparant les différents immunosuppresseurs.

L'azathioprine semble supérieure au placebo pour contrôler l'atteinte oculaire en prévention primaire ou secondaire (26).

Le chlorambucil est efficace, mais ses effets indésirables sont nombreux et parfois graves (27,28).

Le cyclophosphamide par voie orale est aussi efficace que le chlorambucil avec les mêmes effets indésirables.

Le cyclophosphamide en bolus mensuels est efficace (29, 30), permet une épargne cortisonique significative ($P < 0,01$) et donne très peu d'effets indésirables (29).

Vu la gravité de l'atteinte oculaire, un traitement immunosuppresseur s'impose, mais s'agissant de sujets jeunes (< 30 ans), les effets indésirables d'un tel traitement au long cours ne sont pas négligeables, d'où le recours à la ciclosporine.

La ciclosporine (5mg/kg/j) est efficace (31, 32) et même supérieure au traitement conventionnel (32, 33), avec des effets indésirables moindres que ceux engendrés par les alkylants et réversibles à la diminution de la dose.

Le FK 506 (Tacrolimus) serait 10 à 100 fois plus puissant que la ciclosporine mais les effets indésirables (neurologiques, insuffisances rénales, gastro-intestinal et infectieux) en limitent l'utilisation.

L'interféron α ^{2a}, qui a une action antivirale, immunomodulatrice et antiproliférative, est efficace sur l'uvéite, mais aussi sur les atteintes cutanéomuqueuse et articulaire, au bout de 1 à 4 mois, cependant les rechutes (73%) sont fréquentes immédiatement ou au maximum 7 mois après l'arrêt du traitement (34). Par ailleurs, il est actif sur les formes résistantes au traitement conventionnel avec moins de récurrence (35).

MANIFESTATIONS NEUROLOGIQUES

Elles font toute la gravité de la maladie car elles engagent le pronostic fonctionnel mais aussi vital. Dans des séries les années 1960, la mortalité est de 21 à 41% dont la $\frac{1}{2}$ au cours de la 1^{ère} année (17, 34, 41 in 36).

FRÉQUENCE :

Elle est variable d'une série à l'autre et d'un pays à l'autre, très probablement en rapport avec le choix des critères d'inclusion. Elle va de 2 (37) à 48% (9) avec une moyenne de 15,25%. L'atteinte semble plus fréquente dans les pays du moyen orient (2 à 44%) et méditerranéen (25,7%).

DELAI DE SURVENUE ET SEXE :

Elles surviennent en général 2 à 6,4 ans en moyenne après le début de la maladie (38, 39). Elles peuvent être inaugurales et posent d'énormes problèmes diagnostiques en l'absence d'autres signes de la maladie de Behçet (36, 40). Elles prédominent dans le sexe masculin (39, 40) excepté dans une série Tunisienne (38).

TYPE D'ATTEINTE :

On décrit deux types d'atteintes : l'atteinte méningoparenchymateuse et l'atteinte des gros vaisseaux cérébraux ou angio Behçet cérébral.

1) L'atteinte méningo parenchymateuse : Est la plus fréquente rendant compte de 60 à 81% de l'ensemble des atteintes neurologiques (36, 38). Il s'agit d'une vascularite cérébrale comportant un infiltrat lymphoplasmocytaire péri vasculaire, des microthrombi avec une nécrose ischémique, parfois associée à de petits foyers hémorragiques, de glyose ou de démyélinisation (41). Elle touche avec prédilection le tronc cérébral (25-60%), le diencéphale (10 à 12,5%) et la moelle (2,5 à 18%) (38, 40). La survenue d'une méningite purulente aseptique isolée doit faire craindre la survenue d'une atteinte neurologique sévère (59 in 47). Les manifestations neurologiques syndromiques sont les atteintes du tronc cérébral, les hémiparésies, les paraparésies, les ataxies, les syndromes confusionnels et les démences (36, 38, 40). L'atteinte médullaire isolée est rare (21, 38, 39, 40, 43).

DIAGNOSTIC :

Le LCR peut être normal ou montrer une pléiocytose (lymphocytaire, polynucléaire ou panachée) avec ou sans augmentation de la protéinorachie qui est oligoclonale avec une augmentation des Ig G. A la tomодensitometrie, les images les plus fréquemment rencontrées (93%) sont les hypodensités au tronc cérébral, des hémisphères ou des noyaux gris centraux et l'atrophie du tronc cérébral, des hémisphères ou du cervelet. La TDM peut être normale (20-30%) et n'élimine pas le diagnostic surtout en cas d'atteinte de la fosse postérieure (38, 40).

L'IRM est plus sensible que la TDM et montre à la phase aiguë des hyposignaux en pondération T₁ et surtout des hypersignaux en pondération T₂, de taille variable, parfois confluent en larges plages dont l'extension au tronc cérébral, au diencéphale et aux noyaux gris centraux serait spécifique de la MB (46). Des lésions de vascularite infraclinique peuvent se traduire par des hypersignaux punctiformes en pondération T₂, principalement localisés à la substance blanche sus tentorielle. A la phase chronique, les lésions manquent de spécificité. L'IRM est également l'examen de référence pour la surveillance des lésions parenchymateuses, cependant l'amélioration clinique n'apparaît pas directement superposable à celle de l'imagerie.

ÉVOLUTION :

L'évolution spontanée se fait par poussées avec extension des lésions responsable de décès (39) et de troubles neuropsychiques graves (démence, syndrome pseudobulbaire, perte d'autonomie). Les facteurs de mauvais pronostic seraient : une atteinte du tronc cérébral associée à une autre localisation, des troubles sphinctériens ou un syndrome cérébellopyramidal ou un syndrome du tronc cérébral ou une pléiocytose et/ou une hyperprotéinorrhachie (39) et pour d'autres (19 in 38) : un syndrome cérébelleux ou une forme progressive.

TRAITEMENT :

Il n'y a pas eu d'études contrôlées. Le traitement fait appel à la corticothérapie à forte dose et en bolus (1g/j x 3j) relayée par la voie orale (1mg/kg/j) toujours associée aux immunosuppresseurs, chlorambucil mais surtout cyclophosphamide en bolus mensuel pendant une durée minimale de deux ans. Le risque de rechute, rare sous traitement, est par contre significatif pour une corticothérapie inférieure à 10mg/jour (40, 42). Certains proposent une association indéfinie de colchicine, corticoïdes (1/10mg/kg/j) et aspirine à dose anti-agrégante (47). Le simple arrêt de la colchicine pourrait être suivi d'une récurrence (55 in 47). Enfin, il faut souligner l'intérêt d'un traitement précoce, qui diminue le taux de mortalité et le handicap physique.

2) Les thrombophlébites cérébrales :

Elles paraissent plus rares que l'atteinte parenchymateuse, cependant elles sont certainement sous diagnostiquées étant donné la fréquence des symptômes d'hypertension intra crânienne (HTIC) spontanément résolutifs. Elles semblent plus fréquentes (24 à 45%) dans les pays arabes et en France (48, 49). Elles représentent 10% des thromboses veineuses profondes (50) et 15% des TVC (51). Sur une série de 114 cas d'HTIC, El Ouahabi (52) la trouve rattachée à une MB dans 17 cas (15%).

Elles surviennent en moyenne 3,6 ans (36) à 6,4 ans (38), après le début de la MB mais peuvent être inaugurales dans 8% (40) à 16% des cas (47).

Le tableau clinique le plus fréquemment rencontré est celui d'une HTIC associée ou non à un déficit moteur ou sensitif, à des crises convulsives et plus rarement à une paralysie des nerfs crâniens (48, 52, 53).

L'apport de la TDM pour le diagnostic est faible, le signe du triangle vide est peu sensible et peu spécifique (44, 52, 54) d'où l'intérêt de l'IRM et de l'angio IRM (ARM) dont la sensibilité diagnostique est de 90 à 100% en cas d'association. L'IRM est également le meilleur examen pour le contrôle évolutif appréciant la repérimabilisation.

L'artériographie n'a plus de place que dans le diagnostic de thrombose des veines cérébrales échappant à l'IRM.

L'évolution sous traitement corticoïde associé à une anticoagulation efficace est souvent favorable (38, 48). La durée du traitement est mal codifiée, mais le caractère chronique incite à un traitement prolongé.

3) L'atteinte des artères à destinée cérébrale :

Elle serait exceptionnelle (1,5 à 3,6%) (38, 39). Le développement de l'ARM en fixera la fréquence réelle.

LES MANIFESTATIONS VASCULAIRES

L'atteinte vasculaire au cours de la MB (angio Behçet) touche aussi bien les veines que les artères de tout calibre, et survient chez des sujets jeunes, souvent de sexe masculin (16, 55, 56), sans facteurs de risque en dehors d'un tabagisme fréquemment associé (47).

Sa fréquence est diversement appréciée en fonction des séries, allant de 8 (57) à 62,3% (21) des cas. Très souvent, elle apparaît en moyenne 3 ± 2 ans après le premier signe de la maladie de Behçet (55), mais elle peut être révélatrice (16, 55).

Elle revêt une gravité potentielle, puisqu'elle engage aussi bien le pronostic vital que fonctionnel.

Son étiopathogénie est inconnue, mais les anomalies de la paroi vasculaire semblent le primum movens, impliquant divers facteurs pariétaux, en particulier les anomalies des cellules endothéliales (Ac anti cellules endothéliales, diminution des propriétés vasodilatatrices et de l'activité anti thrombotique, augmentation de l'endothéline 1 et 2 et la présence d'un infiltrat cellulaire périvasculaire sécrétant des lymphokines). L'implication d'une hyper coagulabilité sanguine est controversée. La constitution des anévrysmes est en rapport avec la vascularite qui atteint les vasovasorum.

L'atteinte veineuse intéresse tout le réseau veineux, surtout celui des membres inférieurs (13, 50, 55, 56), elle est extensive (50, 55), récidivante (55, 58) et emboligène dans seulement 10 à 15% des cas (13, 50). Elle survient en général 3 à 4 ans après les premiers signes de la MB (50, 55) mais elle peut être inaugurale (50, 58).

Les thromboses caves sont observées dans 0,2 à 10% des cas (16, 55, 58). Elles sont révélatrices de la maladie dans 27,6% des cas (58).

La thrombose cave supérieure (VCS), plus fréquente que la thrombose de la VCI pour certains (13, 21, 56, 58), est moins fréquente pour d'autres (16, 50, 55). Elle est parfois associée à celle de la VCI (58). Dans certaines séries (59), la MB est la cause la plus fréquente de syndrome cave supérieur. Elle peut se compliquer d'embolie pulmonaire ou d'hémoptysie par rupture des veines bronchiques.

Elle doit toujours faire rechercher un anévrysme pulmonaire qui est associé à une thrombose veineuse dans 88% des cas (60).

La thrombose de la VCI fait suite à une thrombophlébite des membres inférieurs dans 50% des cas (55, 58) ou survient isolément.

Elle doit être suspectée devant un syndrome cave inférieur, une phlébite des MI à bascule, une phlébite des MI avec plusieurs poussées évolutives, la persistance ou la survenue d'ulcère suspendu. Le traitement anticoagulant est proposé par tous les auteurs, il diminue l'épanchement mais n'entraîne pas toujours la régression du syndrome cave.

La thrombose des veines sus hépatique, qui se constitue en plusieurs temps, est observée dans 2,8% des cas, souvent associée à une thrombose cave ou porte (61). La mortalité à court terme est de 25% pour Bismuth (62) et de 71,5% avec une survie moyenne de 10 mois pour Byraktar (61). Le traitement n'est pas codifié, quelques succès ont été observés avec la colchicine et l'héparine ou la streptokinase (36 in 47) ou l'association shunt, anticoagulants, corticoïdes et azathioprine (63).

La fréquence de l'atteinte artérielle est diversement appréciée : 2,7% (55,64) à 7% (65), mais elle est probablement sous estimée puisque LAKHAMPAL (41) la trouve dans 34% des cas dans une étude autopsique. Elle survient en moyenne 3 à 8 ans après les premiers signes de la MB (55, 64), souvent précédée par l'atteinte veineuse, à laquelle elle est souvent associée. Elle prédomine dans le sexe masculin et elle peut faire suite à un traumatisme artériel. Elle intéresse tout le territoire artériel avec une prédilection pour l'aorte abdominale et l'artère pulmonaire (55, 64, 65) et peut être plurifocale (64).

Elle s'exprime par :

- des anévrysmes observés dans 2/3 des cas, siégeant essentiellement au niveau de l'aorte et des artères pulmonaires (55, 65), et de mauvais pronostic du fait du risque de rupture (60). Le traitement corticoïde et immunosuppresseur est associé à la chirurgie prothétique en cas d'anévrysme unique, à l'embolisation en cas d'anévrysmes multiples et aux corps étrangers (Coil) en présence d'une hémoptysie persistante.

- des thromboses notées dans 1/3 des cas, touchant essentiellement les artères pulmonaires pour certains (55, 64) et les artères des membres inférieurs pour d'autres (65). Elles peuvent être asymptomatiques lorsque la circulation de suppléance est de bonne qualité. Le traitement repose sur les anticoagulants associées aux vasodilatateurs (65). La corticothérapie n'est pas systématique.

L'atteinte cardiaque clinique est notée dans 1 à 6% des cas (5, 21), dominée par la péricardite (40%) et l'atteinte coronaire (66).

L'atteinte coronaire se manifeste souvent par un infarctus du myocarde qui touche un sujet jeune (< 40 ans), de sexe masculin et sans facteur de risque. L'occlusion de l'IVA est à l'origine, dans 50% des cas, d'un anévrysme ventriculaire qui est de mauvais pronostic. La mortalité, qui est de 20%, est liée aux complications directes de l'insuffisance cardiaque. Le traitement associe une anticoagulation aux corticoïdes et aux vasodilatateurs en cas d'occlusion et la chirurgie associée aux corticoïdes et aux immunosuppresseurs en cas d'anévrysme.

L'atteinte myocardique, rarement symptomatique (65), serait plus fréquente si on effectue une exploration systématique par échodoppler (67) et scintigraphie (68). Elle est suspectée devant une insuffisance cardiaque sur cardiopathie dilatée. Elle est pourvoyeuse de troubles du rythme et de la conduction et même d'anévrysme ventriculaire. Tous ces signes peuvent être réversibles sous corticoïdes.

L'atteinte endocarditique rare (30 cas rapportés), est responsable d'une insuffisance valvulaire du cœur gauche et d'une insuffisance tricuspидienne en rapport avec une fibrose endomyocarditique, et de thrombus intraventriculaire au niveau du cœur droit (47, 69).

ATTEINTE DIGESTIVE

La fréquence est diversement appréciée en fonction des pays. Elle est fréquemment rapportée dans les études moyen orientales et Japonaises (70, 71). En Tunisie : 3 cas rapportés par Hamza en 1994 (72), 27 cas (1,2%) dans l'étude multicentrique ayant portées sur 228 cas de MB (16). Elle se manifeste comme une entérocolite inflammatoire ou par une perforation surtout au niveau de la région iléocoecale (70, 72). Les ulcérations, sont en

général multiples, habituellement très creusantes, larges et ont tendance à se perforer. La salazopyrine (2 à 4g/j) semble efficace (73) et la réparation chirurgicale est nécessaire en cas de perforation (72). Les complications post opératoires (lchage de suture, abcès et fistules) sont fréquentes.

RÉFÉRENCES

1. **International Study Group for Behçet's disease** : Criteria for diagnosis of Behçet's disease. *Lacet* 1990;**335**:1078-80.
2. **Zouboulis CHC**. Epidemiology of Adamantiades-Behçet's disease. *Ann Med Interne* 1999;**150** :488-98.
3. **Hamza M**. la maladie de Behçet. In maladie et syndromes systémiques. Kahn MF, Pelletier AP, Meyer O 2001 ;**Chap 30** :883-924.
4. **Bennouna-Biaz F, AIJ Ourhouic M, Senouci K, Hassen B, Heid E, Lazrek B**. Maladie de Behçet, profil épidémiologique. *Maghreb Médical* 1995;**290** :30-2.
5. **Ben amour S, Chaotic L, Zero LB**. Study of 673 cases of Becket's discard. In : Olivier I, Slavering C, Cantini F eds. 8th International Congress ou Behçet's disease. *Program and Abstracts Milano* : Prex, 1998:232.
6. **Lehner T, Path FRC, Med Sci F**. Immunopathogenesis of Behçet's disease. *Ann Med Interne* 1991;**150** :483-7.
7. **Zouboulis**. 9^{ème} conférence Internationale sur la maladie de Behçet. Seoul, Mai 2000.
8. **Gammon WR** . Phagocyte chemotaxis. *J Investigative Dermatol* 1979 ;**73** :515-20.
9. **Zouboulis CHC, Kötter I, Diawari D et al**. Epidemiological feautres of Adamantiades Behçet's disease in Saudi Arabia. *J Rhumatol* 1994;**21**:658-61.
10. **Ac Daalan A, Balaa SR, Ramahi K et al**. Behçet's disease in Saoudi Arabia. *J Rumatol* 1994;**21** :658-61.
11. **Hamza M, Meddeb S**. Behçet's disease in Tunisia. *Rev. Rhum (Eng Ed)* 1996;**63** :538.
12. **Yazici H et al**. A controlled trial of azothioprine in Behçet's syndrome. *N Engl J Med* 1990;**322** :281-5.
13. **Benamour S, Zerouaz B, Benni R, Amraoui A, Bettal S**. Maladie de Behçet : 316 cas. *La Presse Med* 1990;**19** :1485-1489.
14. **Benezra D, Cohen E**. Treatment and visual prognosis in Behçet's disease. *Br. J Ophthalmol* 1986;**70** :589-92.
15. **Pivetti Pezzi P, Accorinti M, La Cava M, Torella M, Pirraglia MP**. Therapeutic strategies for ocular Behçet's disease. In Hamza M. Behçet's disease, *Printed by Pub Achoua*, Tunis 1997.
16. **Khaled M**. La maladie de Behçet. Aspects cliniques, étude multicentrique de 228 cas. *Thèse, Tunis* 5/7/1997.
17. **El Belhadji M, Hamdani M, Laouissi N et al**. L'atteinte ophtalmologique de la maladie de Behçet. A propos de 520 cas. *J. Fr Ophtalmol* 1997;**20** :592-8.
18. **Chochereau-Massin I, Wechsler B, Le Hoang P et al**. Pronostic oculaire de la maladie de Behçet. *J. Fr Ophtalmol* 1992;**15** :343-347.
19. **Kqune-Pqut I**. Maladie de Behçet : Aspects pédiatriques. *Ann Med Interne* 1999 ;**150**:571-5.
20. **Demiroglu H, Barista I, Düdar S**. Risk Factor Assessment and prognosis of Eye involvement in Behçet's disease in Turkey. *Ophthalmology* 1997;**104** :701-5.
21. **Filali-Ansary N, Tazi-Mezalek Z, Mohattane A et al**. La maladie de Behçet, 162 observations. *Ann Med. Interne* 1999;**150**:178-88.
22. **Ouazzani B, El Aouni A, Hajji Z et al** . Les vacularites rétinienues. *J Fr Ophtalmol* 1996;**19**: 8-12.
23. **Atmaca LS, Datioglu F, Idil A**. Retinal and disc neovascularisation in Behçet's disease and efficacy of laser photocoagulation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1996;**234** :94-9.
24. **Nussenblatt RB**. Uveitis in Behçet's disease. *Int Rev Immunol* 1997;**14** :67-79.
25. **Sakamoto M, Akazawa K, Nishioka Y et al**. Prognostic factors of vision in patients with Behçet disease. *Ophthalmology* 1995;**102** :317-321.
26. **Hamuryudan V, Özyazgan Y, Hiwli N et al** . Azathioprine in Behçet's disease. Effects on long-term prognosis. *Arthritis Rheumatism* 1997;**40** :769-74.
27. **Desmond O'Duffy, Robrtson DM, Goldstein NP**. Chlorambucil in the treatment of uveitis and meningo-encephalitis of Behçet's disease. *Am J Med* 1984;**76** :75-84.
28. **Matteson EL, Desmond O'Suffly J**. Treatment of Behçet's disease with chlorambucil. In : Behçet's disease : Basic and clinical aspects. J D O'Duffy et E. Kohmen. *Ed. Marcel Dekker* 1991;**80** :575-80.
29. **Le Thi Huong DV, Fain O, Wechsler B et al**. Intérêt des bolus de cyclophosphamide dans la maladie de Behçet. Expérience de 17 cas. *La presse Med* 1990;**19** :1355-8.
30. **Hamza M, Meddeb S, Mili I, Ouertani A**. Les bolus de cyclophosphamide et de méthyprédnisolone dans l'uvéite de la maladie de Behçet. *Ann Med Interne* 1992;**143** :438-441.
31. **Matsuda K et al**. Double blind marked trial of ciclosporin versus colchicine and long term open study of ciclosporin in Behçet's disease. *Lancet* 1989;**1** :1093-1096.
32. **Ben Ezra et al**. Evaluation of conventionnal therapy versus ciclosporin A in Behçet's syndrome. *Transplant proc* 1988;**20** (3 supp 4) :136-143.
33. **Özyagan Y et al**. Low dose cyclosporin A versus pulsed cyclophosphamide in Behçet's syndrome : A single-masked trial. IN Behçet's disease : basic and clinical aspects. J Desmond O'Duffy et Emre Kalmer. *Ed Marcel Dekker* 1991;**82** :591-5.
34. **Zouboulis CHC et al**. Treatment of Adamantiades-Behçet disease with systemic interferon Alfa. *Arch Dermatol* 1998;**134** :1010-16.
35. **Gedrgiou S et al**. Efficacy and safety of systemic recombinant interferon-alpha in Behçet's disease. *J Int Med* 1998;**243** :367-72.
36. **Rougemont D et al**. Manifestations neurologiques de la maladie de Behçet. *Rev Neurol* 1982;**138** :493-505.

37. **CHO MY et al.** Epidemiological findings of Behçet's syndrome. *Korean J Dermatol* 1988;**26**:320-9.
38. **Houmen MH et al.** Les manifestations neurologiques de la maladie de Behçet. *Analyse d'une série de 27 patients.*
39. **Akmam Demir G et al.** The neuro-Behçet Study Group. Clinical pattern of neurological involvement in Behçet's disease : Evaluation of 200 patients *Brain* 1999;**122** :2171-81.
40. **Tohme A et al.** Manifestations neurologiques de la maladie de Behçet. *Ann Med Interne* 1997;**148** :118-24.
41. **Lakhampal S et al.** Pathologic features of Behçet's syndrome : A review of Japanese autopsy registry data. *Hum pathol* 1985;**16** :790-5.
42. **Medjel A, El Alaoui-Faris M, Al Zemmouri K, El Khalidy F et al.** Les manifestations neurologiques de la maladie de Behçet. *Sem Hôp Paris* 1986;**62** :1325-8.
43. **Hamrouche H, Mouti O et al.** Myélite isolée et maladie de Behçet : trois observations. *Rev Med Interne* 2000;**21** :1047-51.
44. **M'Rabet A et al.** Apport de la tomodensitométrie cérébrale au cours du neuro-Behçet (A propos de 50 cas). *Tunisie Médicale* 1993;**71** :523-8.
45. **Coban O et al.** Masked assessment of MRI findings : is it possible to differentiate neuro Behçet's disease from other central nervous system. *Neuroradiology* 1999;**41** :255-60.
46. **Siva A et al.** Behçet's disease : diagnosis and prognosis aspects of neurological involvement. *J Neurol* 2001;**248** :95-103.
47. **Wechsler B et al.** Manifestations neurologiques de la maladie de Behçet. *Ann Med Interne* 1999;**150** :555-61.
48. **Wechsler B et al.** Cerebral venous thrombosis in Behçet's disease : Clinical study and long-term follow-up of 25 cases. *Neurology* 1992;**42** :414-8.
49. **Faran S et al.** Behçet's syndrome : a report of 41 patients with emphasis on neurological manifestations. *J Neurol Neuro Surg Psy* 1998;**64** :382-4.
50. **Wechsler B et al.** Les thromboses veineuses profondes dans la maladie de Behçet : 106 localisations sur une série de 177 malades. *La Presse Médicale* 1987;**16** :661-4.
51. **Kchouk M et al.** Thromboses veineuses cérébrales : valeur diagnostique et pronostique de la tomodensitométrie. *Rev Im Med* 1992;**4** :43-7.
52. **El Wahabi A et al.** Hypertension intracrânienne bénigne et maladie de Behçet à propos de 17 observations. *Med Maghreb* 1993;**40** :27-9.
53. **El Bahri Ben Mrad F et al.** Thrombose veineuse cérébrale et maladie de Behçet. *La Tunisie Méd* 2002; **80** :87-9.
54. **Darmont D et al.** MRI in cerebral veno thrombosis. *J Neuro dial* 1994;**21** :81-99.
55. **Mahjoub M.** Les manifestations vasculaires au cours de la maladie de Behçet. Etude multicentrique de 510 cas. *Thèse, Tunis* 21/9/2002.
56. **Kabbaj K et al.** Les atteintes vasculaires de la maladie de Behçet : A propos de 40 cas. *J Radiol* 1993;**74** :649-56.
57. **CHO My et al.** Epidemiologic findings of Behçet's syndrome. *Korean J Dermatol* 1988;**26**:320-9.
58. **Ben Achour S et al.** Vena cava thrombosis : 31 cases in a series of 601 Behçet's disease. In : M'Hamed N. Behçet's disease. *Pub Adhoua, Tunis* 1997;**36** :1993.
59. **Ousehac A et al.** Thrombose de la veine cave supérieure. Aspects radiologiques, à propos de 28 cas. *Ann Radiol* 1993;**36** :1993.
60. **Hamuryudan V et al .** Pulmonary arterial anevrysm in Behçet's syndrome : A report of 24 cases. *Br J Rheumatol* 1994;**33** :48-51.
61. **Bayraktar Y et al.** Budd-chiari dyndrome : A common complication of Behçet's disease. *Am J Gastroentero* 1997;**92** :858-62.
62. **Bismuth E et al.** Hepatic vein thrombosis in Behçet's disease. *Hepatology* 1990;**11** :969-74.
63. **Al Daalan A et al.** Budd-chiari syndrome in association with Behçet's disease. *J Rheumatol* 1991;**18** :622-6.
64. **Hamza M et al.** Les manifestations artérielles de la maladie de Behçet. *La Tunisie Med* 1990;**68** :339-43.
65. **Du Le Thi Huong et al.** Arterial lesions in Behçet's disease. A study in 25 patients. *J Rheumatol* 1995;**22** :2103-13.
66. **Blejry O et al.** Atteinte cardiaque de la maladie de Behçet : 12 observations. *Presse Med* 1988;**17** :2388-2391.
67. **Komsuoglu B et al.** Doppler evaluation of left ventricular diastolic finding in Behçet's disease. *Int J cardiol* 1994;**47** :145-50.
68. **Calgunieri M et al.** Alterations in left ventricular function in patients with Behçet's disease using radionuclide ventriculography and Doppler echocardiography. *Cardiology* 1993;**82** :309-16.
69. **Bennis A et al.** Manifestations cardiaques de la maladie de Behçet. A propos de 3 observations. *Ann Med Interne* 1996;**147** :126-9.
70. **Kasahara Y et al.** Intestinal involvement in Behçet's disease : review of 136 surgical cases in the Japanese literature. *Dis Colon Rectom* 1981;**24** :103-6.
71. **Madarat W et al.** Analysis of 150 cases of Behçet's disease Jordan. In Olivieri I, eds 8th International Congress on Behçet's disease. Program and Abstracts. *Milano : Prex* 1998:255.
72. **Hamza M et al.** Perforation iléale dans 3 cas de maladie de Behçet. *Ann Med Interne* 1994;**145**:99-102.
73. **Mori S.** Clinical and immunohistological studies on intestinal Behçet's disease. *JPn J Rheumatol* 1986;**1** :143-54.