



HAL
open science

La maladie de Behcet : à propos d'un cas de neuro-Behcet d'aspect pseudo-tumoral

Thierry Chabin

► **To cite this version:**

Thierry Chabin. La maladie de Behcet : à propos d'un cas de neuro-Behcet d'aspect pseudo-tumoral. Médecine humaine et pathologie. 1989. dumas-01291297

HAL Id: dumas-01291297

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01291297>

Submitted on 21 Mar 2016

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITÉ JOSEPH FOURIER

14 C. Luyfani

FACULTÉ DE MÉDECINE DE GRENOBLE

ANNÉE : 1989

N° D'ORDRE : 5136



LA MALADIE DE BEHCET

A propos d'un cas de Neuro-Behcet d'aspect pseudo-tumoral

THESE

présentée pour l'obtention du DOCTORAT en MÉDECINE - DIPLOME D'ÉTAT

par



115 005341 9

CHABIN Thierry
Né le 07 mars 1959
à Abidjan - Côte d'Ivoire

Thèse soutenue publiquement le 18 octobre 1989 à 18h00 devant le jury composé de :

Monsieur le Professeur G. CROUZET, Président du Jury
Monsieur le Professeur A. FRANCO
Monsieur le Professeur J. PELLAT
Monsieur le Docteur B. PASQUIER
Monsieur le Docteur P. CARPENTIER

UNIVERSITÉ JOSEPH FOURIER

FACULTÉ DE MÉDECINE DE GRENOBLE

ANNÉE : 1989

N° D'ORDRE :



LA MALADIE DE BEHCET

**A propos d'un cas de Neuro-Behcet
d'aspect pseudo-tumoral**

THESE

présentée pour l'obtention du DOCTORAT en MÉDECINE - DIPLOME D'ÉTAT

par

CHABIN Thierry
Né le 07 mars 1959
à Abidjan - Côte d'Ivoire

Thèse soutenue publiquement le 18 octobre 1989 à 18h00 devant le jury composé de :

Monsieur le Professeur G. CROUZET, Président du Jury
Monsieur le Professeur A. FRANCO
Monsieur le Professeur J. PELLAT
Monsieur le Docteur B. PASQUIER
Monsieur le Docteur P. CARPENTIER

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER

FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE

Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté
Assesseurs du Doyen

M. le Professeur C. VROUSOS
M. le Professeur R. LATREILLE
M. le Professeur A. FRANCO
M. le Professeur M. COMET

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

MM.			HADJIAN	Arthur	Biochimie
AMBLARD	Pierre	Dermatologie	HALIMI	Serge	Endocrinologie et
AMBROISE-THOMAS	Pierre	Parasitologie			Maladies Métaboliques
BACHELOT	Yvan	Endocrinologie et Maladies Métaboliques	HOLLARD	Daniel	Hématologie
			HOSTEIN	Jean	Hépto-Gastro- Entérologie
BARGE	Michel	Neurochirurgie			Médecine Interne
BAUDAIN	Philippe	Radiologie	HUGONOT	Robert	Génétique
BEAUDOING	André	Pédiatrie	JALBERT	Pierre	O.R.L.
BENABID	Alim-Louis	Biophysique	JUNEN-LAVILLAUIROY	Claude	Hématologie
BENSA	J. Claude	Immunologie	KOLODIE	Lucien	Chirurgie Thoracique et
BERNARD	Pierre	Gynéco et Obstétrique	LATREILLE	René	Cardio-Vasculaire
BESSARD	Germain	Pharmacologie Fondamentale			Stomatologie et
			LEBEAU	Jacques	Chirurgie Maxillo-faciale
BEZES	Henri	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique	LE NOC	Pierre	Bactériologie et Virologie
			LETOUBLON	Christian	Chirurgie Générale
BOLLA	Michel	Radiothérapie	MACHECOURT	Jacques	Cardiologie et Maladies Vasculaires
BOST	Michel	Pédiatrie			Epidémiologie
BOUCHARLAT	Jacques	Psychiatrie Adultes	MAGNIN	Robert	Gynécologie et Obstétrique
BOUCHET	Yves	Anatomie	MALINAS	Yves	Médecine du Travail
BRAMBILLA	Christian	Pneumologie	MALLION	J. Michel	Médecine Interne
BUTEL	Jean	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique	MASSOT	Christian	Maladies Infectieuses
			MICOUD	Max	Ophthalmologie
CHAMBAZ	Edmond	Biochimie	MOUILLON	Michel	Histologie-Embryologie- Cytogénétique
CHAMPETIER	Jean	Anatomie	MOURIQUAND	Claude	Pneumologie
CHARACHON	Robert	O.R.L.			Neurologie
CHIROSEL	J. Paul	Anatomie	PARAMELLE	Bernard	Neurologie
COLOMB	Maurice	Immunologie	PELLAT	Jacques	Neurologie
COMET	Michel	Biophysique	PERRET	Jean	Rhumatologie
CORDONNIER	Daniel	Néphrologie	PHELIP	Xavier	Hépto-Gastro- Entérologie
COUDERC	Pierre	Anatomie Pathologique	RACHAIL	Michel	Gynécologie-Obstétrique
COULOMB	Max	Radiologie			Pédiatrie
COUZET	Guy	Radiologie	RACINET	Claude	Urologie
DEBRU	Jean-Luc	Médecine Interne	RAMBAUD	Pierre	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
DELORMAS	Pierre	Pneumologie	RAMBEAUD	J. Jacques	Ophthalmologie
DEMONGEOT	Jacques	Biostatistiques et Informatique Médicale	RAPHAEL	Bernard	Neurochirurgie
					Chirurgie Générale
DENIS	Bernard	Cardiologie et Maladies Vasculaires	ROMANET	J. Paul	Cancérologie
			DE ROUGEMONT	Jacques	Histologie
DUPRE	Alain	Chirurgie Générale	SARRAZIN	Roger	Bactériologie-Virologie
DYON	J. François	Chirurgie Infantile	SCHAERER	René	Biologie du Développement et de la Reproduction
ETERRADOSSI (Mme)	Jacqueline	Physiologie	SEIGNEURIN	Daniel	Hématologie
FAURE	Claude	Anatomie	SEIGNEURIN	J. Marie	Maladies Infectieuses
FAURE	Gilbert	Urologie	SELE	Bernard	Anesthésiologie et Réanimation
FOURNET	Jacques	Hépto-Gastro- Entérologie			Anatomie Pathologique
			SOTTO	J. Jacques	Physiologie
FRANCO	Alain	Médecine Interne	STAHL	J. Paul	Biochimie
GAVEND	Michel	Pharmacologie Fondamentale	STIEGLITZ	Paul	Radiothérapie
GIRARDET	Pierre	Anesthésiologie et Réanimation Chirur.	STOEBNER	Pierre	
			TANCHE	Maurice	
GOULLIER (Mme)	Andrée	Parasitologie	VIGNAIS	Pierre	
GUIDICELLI	Henri	Chirurgie Vasculaire	VROUSOS	Constantin	
GUIGNIER	Michel	Réanimation Médicale			

A ma famille, que j'aime profondément;
parcequ'elle est aussi formidable qu'elle est petite.

A Charles,
qui a su m'épauler dans des situations délicates.

A Véronique, ma compagne,
à qui je dois beaucoup.

A Philippe, mon ami.

A Monsieur le Professeur A. FRANCO,

qui, par ses compétences et ses conseils, m'a permis de réaliser ce travail.

Je le remercie de la confiance qu'il m'a faite dans ma pratique hospitalière, durant un stage effectué dans son service.

J'ai pu apprécier, comme tous, ses qualités humaines et sa pédagogie.

A Monsieur le Professeur G. CROUZET,

qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury.
Qu'il trouve ici le témoignage de notre gratitude et de notre
plus profond respect.

A Monsieur le Professeur J. PELLAT,

qui nous a fait l'honneur de bien vouloir juger ce travail.

A Monsieur le Docteur P. CARPENTIER,

qui a eu la gentillesse de bien vouloir faire partie de ce
jury.

A Monsieur le Docteur B. PASQUIER,

dont les compétences et la gentillesse font l'unanimité au
sein de cet hôpital.

PLAN

INTRODUCTION

A PROPOS D'UN CAS DE NEURO-BEHCET

HISTORIQUE

PATHOGENIE ET PHYSIOPATHOLOGIE

ETUDE CLINIQUE

(en dehors de formes neurologiques)

LE NEURO-BEHCET

DIAGNOSTIC

TRAITEMENT

CONCLUSIONS

BIBLIOGRAPHIE

INTRODUCTION P.6

A PROPOS D'UN CAS DE NEURO-BEHCET P.7

A/ OBSERVATION

B/ ILLUSTRATION PHOTOGRAPHIQUE

C/ COMMENTAIRES

HISTORIQUE P.28

PATHOGENIE ET PHYSIOPATHOLOGIE P.30

A/ GENERALITES

B/ LES FACTEURS GENETIQUES

- 1) L'age, le sexe
- 2) L'aspect familial
- 3) Le système HLA

C/ LES FACTEURS D'ENVIRONNEMENT

- 1) La fréquence et la répartition géographique
- 2) Les agents viraux
- 3) Les agents toxiques

D/ LES TROUBLES DYSIMMUNITAIRES

- 1) Le syndrome inflammatoire
- 2) Les polynucléaires
- 3) Les plaquettes
- 4) Le complément
- 5) Les complexes immuns circulants
- 6) Les auto-anticorps
- 7) L'immunité cellulaire

(en dehors de formes neurologiques)

A/ LES MANIFESTATIONS CUTANEO-MUQUEUSES

- 1) L'aphtose
- 2) Les autres signes cutanés

B/ LES ATTEINTES OCULAIRES

- 1) Généralités
- 2) L'uvéite antérieure
- 3) L'uvéite postérieure
- 4) Les lésions vasculaires rétiniennes
- 5) Les manifestations oculaires mineures
- 6) L'évolution et le pronostic fonctionnel visuel

C/ LES ATTEINTES ARTICULAIRES

- 1) Généralités
- 2) Les arthrites
- 3) Les arthralgies
- 4) Les sacroiliites
- 5) Les atteintes extraarticulaires
- 6) L'ostéonécrose aseptique

D/ LES ATTEINTES VASCULAIRES

- 1) Généralités
- 2) Les thromboses veineuses
- 3) L'atteinte artérielle

E/ LES ATTEINTES INTESTINALES

- 1) Généralités
- 2) Les symptômes cliniques
- 3) Les signes radiologiques
- 4) Les images endoscopiques
- 5) L'étude histologique
- 6) Le traitement des formes chroniques

F/ LES ATTEINTES PULMONAIRES

G/ LES MANIFESTATIONS PLUS RARES

- 1) L'atteinte rénale
- 2) L'atteinte cardiaque
- 3) L'amylose
- 4) Les autres

LE NEURO-BEHCET P.59

A/ GENERALITES

B/ LES SYMPTOMES CLINIQUES

C/ LES EXAMENS COMPLEMENTAIRES

- 1) L'étude du LCR
- 2) L'EEG
- 3) Les potentiels évoqués
- 4) La tomодensitométrie cérébrale
- 5) L'angiographie cérébrale
- 6) L'imagerie par résonance magnétique
- 7) L'examen ultrastructural

D/ LE PROFIL EVOLUTIF ET LE PRONOSTIC

DIAGNOSTIC P.75

A/ LE DIAGNOSTIC POSITIF

- 1) La clinique
- 2) La capillaroscopie
- 3) La biologie
- 4) L'examen anatomopathologique

B/ LE DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

- 1) Diagnostic différentiel d'une aphtose
- 2) Le Behcet et les colites ulcéreuses inflammatoires
- 3) Le Neuro-Behcet et la sclérose en plaques

TRAITEMENT P.87

A/ GENERALITES

B/ LE TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE

- 1) Les AINS
- 2) La corticothérapie
- 3) Le traitement anticoagulant
- 4) La chirurgie vasculaire

C/ LE TRAITEMENT PATHOGENIQUE

- 1) Les immunomodulateurs
- 2) Les immunosuppresseurs
- 3) La cyclosporine
- 4) Les échanges plasmatiques

CONCLUSIONS P.101

BIBLIOGRAPHIE P.103

INTRODUCTION

La maladie de Behcet est une affection dont le nom n'est guère évocateur pour la population générale française; en raison surtout de sa relative rareté dans les pays occidentaux. Il n'en est pas de même au Japon puisqu'elle y fut déclarée maladie de santé publique en 1971.

Dans le milieu médical, la plupart de ses symptômes est également peu connue, en dehors de la classique triade associant aphtose buccale, aphtose génitale et uvéite récidivantes.

Le substratum anatomique de la maladie est une vascularite, à tropisme essentiellement veineux, due probablement à une dysimmunité cellulaire survenant sur un terrain génétique particulier.

L'atteinte vasculaire et ses principaux symptômes expliquent que l'immense majorité des malades soit observée dans les services de Médecine Interne, de Dermatologie et d'Ophthalmologie.

Il s'agit pourtant d'une maladie systémique qui atteint la plupart des organes: système nerveux central, articulations, appareil digestif, poumons...

Le diagnostic de la maladie demeure difficile, outre sa rareté, en raison de son extrême polymorphisme clinique et de son évolution par poussées entrecoupées de rémissions. Elle pose également des problèmes nosologiques avec d'autres maladies inflammatoires, nerveuses, digestives et rhumatismales.

Elle reste une affection d'actualité à cause des problèmes épidémiologiques, étiopathogéniques et thérapeutiques qu'elle pose.

Cette thèse se propose de rapporter les connaissances actuelles sur cette affection parfois redoutable, en s'appuyant sur les articles les plus récents.

Ce travail, essentiellement bibliographique, a été inspiré et est illustré par l'observation d'une jeune patiente suivie dans le service de Médecine Interne du Professeur FRANCO pour une maladie de Behcet compliquée de manifestations neurologiques, chez qui l'évolution clinique et surtout l'imagerie cérébrale avaient fait suspecter initialement une pathologie tumorale. Cette observation résume assez bien les difficultés que pose la maladie sur le plan diagnostique et thérapeutique. C'est pourquoi l'étude clinique, l'étude radiologique et le traitement de cette affection prennent une place prépondérante dans ce travail.

A PROPOS D'UN CAS

A/ OBSERVATION

Mlle T.G..., âgée de 21 ans, d'origine algérienne, est hospitalisée début avril 1986 dans le service de Médecine Interne de l'hôpital de La Tronche (Pr FRANCO) pour une suspicion de thrombose veineuse profonde étendue du membre inférieur gauche.

Ses antécédants personnels sont les suivants:

- Asthme allergique dans l'enfance (allergie aux poils de chat et de chien),
- Appendicectomie en 1969, à l'âge de 4 ans,
- Episodes de tétanie (spasmophilie),
- Notion d'herpès buccal et oculaire,
- Episode infectieux gynécologique en 1984, à l'âge de 19 ans (salpingite ?),
- Interruption volontaire de grossesse en 1985,
- Aphthose buccale, récidivante depuis plusieurs mois (fin 1985),
- Suspicion de salpingite en Mars 1986 (douleurs pelviennes, fièvre); la coelioscopie montrait des séquelles d'endométrite sans atteinte tubaire.

Elle ne prend aucun médicament.

Une contraception orale (ADEPAL), suivie pendant 5 ans, a été interrompue il y a 1 an.

Elle suit une formation de secrétaire médicale.

Les risques cardiovasculaires se résument à cette prise de contraceptif oral et à un tabagisme à 4 paquet-années.

L'examen clinique lors de cette première hospitalisation met en évidence, outre les signes de thrombose veineuse étendue:

- une petite altération de l'état général (asthénie),
- une fièvre, oscillant entre 38 et 40°,
- une aphthose bipolaire, buccale et génitale, douloureuse,
- une hypersensibilité cutanée aux points de piqûres, avec lésions de pseudo-folliculite nécrotique,
- une lésion papulo-pustuleuse à la face interne de la cuisse droite,
- une candidose buccale.

L'interrogatoire et l'examen clinique ne retrouvent aucun élément pouvant faire craindre une complication embolique pulmonaire.

Au plan biologique:

- l'hémogramme est sans particularité: hémoglobine à 117 g/l, discrète hyperleucocytose à 11,4 G/l (tabagisme), plaquettes à 402 G/l,
- le ionogramme sanguin est normal,
- la vitesse de sédimentation est accélérée (100 mm à la première heure),
- la chaîne complémentaire est de type inflammatoire,
- le fibrinogène est à 4,5 g/l,
- le bilan hépatique est normal,
- les hémocultures sont négatives, de même que l'examen cyto-bactériologique des urines,
- l'antigène Hbs est absent,
- les sérologies de l'ornithose-psiittacose, des rickettsioses et de la brucellose sont négatives,
- les séro-diagnostic de l'herpès et du cytomégalovirus ne montrent aucun taux significatif d'une infection récente (respectivement 1/16 et 1/64).

La phlébocavographie confirme la thrombose veineuse fémoro-iliaque gauche, s'arrêtant à l'origine de la veine cave inférieure.

La scintigraphie pulmonaire est normale.

L'échographie abdomino-pelvienne élimine une éventuelle masse obstructive.

Le prélèvement de bouche et la mise en culture confirment la présence de *Candida Albicans*.

La survenue d'une thrombose veineuse profonde étendue chez cette jeune femme originaire d'Afrique du Nord, présentant une aphtose bi-polaire et une hypersensibilité cutanée aux points de pique avec lésions de pseudo-folliculite nécrotique, fait évoquer la possibilité d'une maladie de Behcet.

L'épisode thrombotique pouvait néanmoins être favorisé par la contraception orale, le tabagisme, la coelioscopie récente, voire l'infection gynécologique chronique (?).

L'interrogatoire retrouve, sur le plan familial, une notion d'aphtose buccale chez le père, sans antécédants de thrombose ni d'uvéite.

La patiente ne présente aucune autre manifestation systémique évocatrice de la maladie:

- l'examen ophtalmologique ne retrouve ni uvéite, ni anomalie vasculaire rétinienne (fond d'oeil normal),
- il n'y a pas d'arthralgie,
- il n'y a pas de symptomatologie digestive.

On demande alors d'autres examens complémentaires afin d'étayer de diagnostic:

- le phénotype est HLA-B12,
- des complexes immuns circulants sont retrouvés à un taux élevé (300 mcg/ml),
- la recherche d'autoanticorps anti-tissus et anti-organes est négative (faiblement positive pour les anticorps anti-muqueuse buccale).

Ces examens n'apportent donc aucun élément vraiment intéressant: le gène HLA B5, fréquemment retrouvé dans la maladie de Behcet, est ici absent. Seule la présence de complexes immuns circulants en grande quantité laisse penser qu'il existe un conflit immunologique.

Une héparinothérapie est alors instaurée, associée à un traitement par colchicine (1mg/jour) et une rééducation veineuse. Il est à noter que la colchicine sera spectaculairement efficace sur les symptômes cutanéomuqueux (disparition de l'aphtose et de l'hyperergie cutanée) et même sur l'état général.

La patiente est réhospitalisée un mois plus tard (juin 1986) pour un épisode neurologique d'installation brutale, alors qu'elle est toujours sous traitement anticoagulant.

Le tableau neurologique constitué associe:

- un syndrome pyramidal gauche avec hémiparésie, signe de Babinski et abolition des reflexes cutanés abdominaux,
- une hémianesthésie à tous les modes,
- un hémisindrome cérébelleux gauche, statique et cinétique,
- un syndrome vestibulaire avec nystagmus multi-directionnel.

La nuque reste souple.
 Il n'y a pas de syndrome d'hypertension intracrânienne.
 Il n'est pas noté d'atteinte des paires crâniennes.
 Le fond d'oeil est normal (pas d'oedème papillaire).

Le bilan biologique ne montre aucune anomalie; la VS s'est normalisée, de même que les complexes immuns circulants.

Un premier bilan est réalisé, comportant une étude du LCR, un EEG et des potentiels évoqués somesthésiques:

- l'hypercytose et l'hyperprotéinorachie constatées sont rendues difficiles à interpréter du fait de la ponction traumatique vasculaire,
- le LCR est aseptique,
- l'EEG s'avère normal,
- les potentiels évoqués somesthésiques ne montre aucune anomalie.

Un examen par résonance magnétique nucléaire est demandé en raison du tableau neurologique, et du tropisme particulier des lésions de vascularite pour le tronc cérébral:

L'examen, réalisé le 18.06.86, met en évidence, au niveau du pédoncule cérébral droit du tronc cérébral, une petite zone d'hyposignal en mode T1 (coupe frontale) et d'hypersignal en mode T2 (coupe axiale). (se reporter à la page 19, figure 1).

Au niveau sus-tentorial, on note une asymétrie ventriculaire (ventricule droit discrètement collabé et dilatation du ventricule gauche, peut-être en rapport avec une petite atrophie corticale gauche) sans réelle déviation de la cloison inter-ventriculaire.

Ces anomalies de signal au niveau du pédoncule droit du tronc cérébral, intéressant les voies pyramidales, peuvent correspondre à une lésion d'allure ischémique. Anatomiquement, cette lésion peut expliquer le tableau neurologique déficitaire.

Dans l'évolution immédiate de ce tableau, la patiente présente des épisodes hyperalgiques, débutant dans la région lombaire, s'étendant à tout le corps, de durée brève, et se terminant par des accès d'apnée allant jusqu'à la cyanose et l'absence.

Le tableau clinique sera rapidement considéré comme psychiatrique en raison du clignement des yeux à la menace, du sourire et de la chute orientée de la main, évitant le visage, lors de ces épisodes d'apnée. La patiente avouera elle-même simuler ces crises.

L'association d'un tableau neurologique déficitaire et d'une composante psychiatrique fait évoquer la possibilité d'un Neuro-Behcet.

Néanmoins, aucun élément ne permet de façon formelle de porter ce diagnostic.

La patiente est néanmoins traitée par corticoïdes (SOLUMEDROL 1/mg/kg/j).

L'évolution clinique sous corticothérapie sera tout à fait favorable. On assiste en quelques semaines à la disparition progressive et quasi-complète des signes neurologiques. La patiente est revue en consultation début septembre 1986 et ne conserve qu'un discret steppage du pied gauche.

La patiente est réhospitalisée en janvier 1987 à l'occasion d'une tentative d'autolyse à la colchicine. Elle présente de violentes douleurs abdominales associées à d'importantes diarrhées. L'état général est bon. L'examen neurologique est pratiquement normal. On ne note pas d'anomalie sur le plan biologique. Il n'y a pas de syndrome inflammatoire. La corticothérapie semble très bien tolérée. L'évolution étant favorable, on laisse sortir la patiente avec son traitement habituel (prednisolone et colchicine).

Melle T. est réhospitalisée en janvier 1988 pour des douleurs de la fosse iliaque et de la région inguinale gauches, une fièvre à 37°8, sans trouble du transit, sans rectorragies, sans vomissements.

L'interrogatoire retrouve une notion de rectorragies durant l'été 1987, qui n'ont pas été inventoriées.

L'examen clinique est pauvre, ne retrouvant qu'un petit empatement de la fosse iliaque gauche et une cuisse gauche discrètement augmentée de volume.

L'ASP est sans particularité.

L'échographie abdomino-pelvienne s'avère normale.

Les explorations fonctionnelles vasculaires plaident plutôt en faveur d'une origine veineuse, mais ne peuvent trancher formellement. On note à l'échographie un remaniement veineux inguinal avec occlusions et vaisseaux collatéraux, dont il est difficile de préciser s'il est récent ou ancien.

La phlébographie sera évitée à la patiente.

Enfin, afin d'éliminer une localisation digestive de sa maladie de Behcet, il est réalisé secondairement une coloscopie totale et une iléoscopie avec biopsies étagées.

L'examen macroscopique ne retrouve pas d'ulcérations de la muqueuse, notamment au niveau de région iléo-caecale et du colon gauche.

L'examen anatomo-pathologique ne retrouve ni lésion vasculaire, ni granulome tuberculoïde, ni hyperplasie du tissu lymphoïde. Tout au plus note-t-on un chorion d'aspect congestif et modérément infiltré de lymphocytes et de macrophages.

La patiente est finalement traitée par héparine, à dose hypocoagulante; les symptômes s'amendent peu à peu.

Melle T. est réhospitalisée à la mi-Aout 1988 pour un second épisode neurologique d'installation brutale.

L'héparinothérapie instaurée en janvier 1988 avait bien sur été interrompue, et relayée par un anti-agrégant plaquettaire (TICLID 1 cp/j).

On note une baisse importante de l'état générale avec un amaigrissement de 10 kgs en 1 mois.

L'examen clinique retrouve:

- un ralentissement psycho-moteur,
- une hémiparésie gauche, prédominant au membre supérieur, avec marche impossible,
- une paralysie faciale gauche complète, avec occlusion palpébrale impossible,
- une dysarthrie importante,
- un syndrome d'hypertension intracrânienne avec violentes céphalées, flou visuel et vomissements importants,
- pas de trouble sensitif, ni de syndrome cérébelleux ou vestibulaire,
- une fièvre à 38°,
- de nouvelles douleurs abdominales, sans leucorrhées, sans diarrhée ni rectorragies,
- une douleur thoracique à l'inspiration profonde, sans dyspnée, sans expectoration, sans signe auscultatoire, sans tachycardie.

L'examen cutané ne retrouve pas d'aphte, ni d'hypersensibilité aux points de piqures.

L'examen ophtalmologique ne retrouve ni uvéite, ni oedème papillaire, ni lésions vasculaires rétinienne.

Une tomодensitométrie cérébrale est demandée en urgence (le 19.08.88).

L'examen, hélas réalisé directement avec injection de produit de contraste, montre au niveau rolando-pariétal droit une zone hyperdense, vaste, assez homogène, globalement ovalaire, aux contours plus ou moins réguliers, associée à un effet de masse sur la ligne médiane.

Le sinus longitudinal supérieur est bien injecté.
(se rapporter à la page 19, figure 2).

Cette image peut donc correspondre soit à un hématome, soit à un ramollissement hémorragique.
Pourtant, l'aspect n'est pas vraiment celui des ramollissements artériels; on ne voit pas l'habituelle image en triangle, correspondant au territoire artériel atteint, et le cortex cérébral semble ici être épargné.
L'image semble plutôt évocatrice d'un ramollissement veineux, volontiers hémorragique, étendue et sous-corticale.

Devant de telles images, le syndrome d'HIC (bien que le FO soit normal), et malgré la bonne injection du sinus longitudinal supérieur, on demande une artériographie cérébrale afin d'éliminer une thrombose veineuse, et éventuellement une malformation artérielle de type anévrysmal.

L'examen (artériographie carotidienne droite), réalisé le 20.08.88 par le Pr CROUZET, soit le lendemain du scanner, ne retrouve pas d'anomalies d'opacification des sinus veineux et des veines corticales. Il confirme seulement le syndrome expansif rolandique droit, avec engagement sous-tentorial et bascule des artères lenticulo-striées.
Il n'y a pas de signe d'artériopathie cérébrale.

L'échographie cardiaque met en évidence un épanchement péricardique de moyenne abondance, circonférentiel, sans retentissement hémodynamique.
Elle donne ainsi une explication aux douleurs thoraciques présentées par la patiente. Elle élimine par ailleurs une cardiopathie emboligène.

L'ECG est normal, ne montrant ni trouble du rythme, ni anomalie de la conduction ou de la repolarisation.

Sur le plan biologique:

- on ne retrouve pas de syndrome inflammatoire (VS à 18, fibrinogène à 3,9 g/l),
- l'hémogramme est normal,
- les examens bactériologiques et sérologiques sont normaux.

Sur le plan thérapeutique, la patiente reçoit plusieurs bolus de corticoïdes (SOLUMEDROL 15 mg/kg/j). L'évolution se fait alors vers un amendement progressif des signes neurologiques et cardiaques (contrôle échographique).
La corticothérapie est ensuite ramenée à 1 mg/kg/j, associée toujours à la COLCHICINE et au TICLID, et à du TEGRETOL prescrit à titre préventif.
Il n'est pas instauré d'héparinothérapie puisque l'angiographie a permis d'éliminer une thrombose veineuse.

Début septembre, la patiente, toujours hospitalisée, ne présente plus qu'une dysarthrie intermittente et une malhabilité au niveau de sa main gauche. La paralysie faciale a disparu et la marche devient possible.

Deux scanners de contrôle sont réalisés en septembre, à 10 jours d'intervalle, les 07 et 17.09.88 (soit environ 3 et 5 semaines après le premier scanner).

Réalisés cette fois sans injection directe, ils montrent:

- une hypodensité spontanée rolandique droite, étendue, avec des prolongements dendritiformes, semblant toucher essentiellement la substance blanche, avec un effet de masse plus discret. L'hyperdensité du scanner d'août a totalement disparu. (figure 3, page 19),

- après injection, on note une prise de contraste périphérique, gyriforme, plus ou moins régulière. (figure 4, page 19).

Les images peuvent tout à fait correspondre à l'évolution d'un ramollissement veineux; l'hypodensité spontanée représentant l'œdème, et la prise de contraste témoignant de l'atteinte de la barrière hémato-encéphalique du tissu cérébral entourant la zone de vascularite. Il n'est plus noté d'hyperdensité centrale sur ces deux scanners puisque nous nous trouvons à distance de l'épisode neurologique (cette hyperdensité témoignant d'un caillot frais si elle apparaît spontanément avant injection).

Ainsi, du fait de la bonne évolution de la clinique et des images tomodynamométriques, la patiente peut sortir du service fin septembre 1988.

Hélas, fin octobre 1988, on assiste à une nouvelle aggravation sur le plan neurologique, contemporaine d'une nouvelle poussée d'aphtose buccale, alors qu'elle est toujours sous corticothérapie (ramenée progressivement, après sa sortie du service, à 10 mg/j au lieu de 60).

La patiente, revue en consultation, présente à nouveau de violentes céphalées frontales et occipitales, une majoration de sa dysarthrie et de son flou visuel. Elle est alors réhospitalisée.

Dans le service, elle présente rapidement une crise comitiale généralisée nocturne, avec installation d'une hémiplégie gauche massive, prédominant au niveau du membre supérieur.

Après sédation de la crise sous VALIUM intraveineux, elle est adressée en service de réanimation. Un nouveau scanner cérébral demandé en urgence dans la nuit du 29.10.88, montre:

- avant injection: des images identiques à celles du mois de septembre (vaste zone hypodense pariéto-rolandique droite, avec des prolongements dendritiformes).

Les contours sont néanmoins plus nets, plus réguliers. L'effet de masse, du à l'œdème, est bien sur plus marqué. (figure 5, page 19).

- après injection: on note encore la prise de contraste périphérique, gyriforme, mais il s'y associe cette fois une zone d'hyperdensité centrale, assez homogène. (figure 6, page 19). Cette zone hyperdense, ne pouvant correspondre à un caillot frais puisqu'elle n'apparaît pas avant injection, représenterait le foyer de vascularite, autour duquel la barrière hémato-encéphalique est plus lésée qu'ailleurs.

Après amélioration de l'état général, la patiente revient dans le service et reçoit à nouveau des bolus de corticoïdes. Ces bolus s'avèrent cette fois d'une efficacité tout à fait modérée.

Cette évolution rapidement défavorable (répétition rapprochée des épisodes neurologiques et importance croissante du déficit neurologique) et l'insuffisance de la corticothérapie comme traitement préventif fait discuter l'indication de mise en route d'un traitement immuno-suppresseur.

Le dossier de la patiente est alors rediscuté en concertation avec les neurologues et les neuro-radiologues: l'amendement rapide des symptômes sous bolus de corticoïdes, malgré la sévérité des déficits neurologiques initiaux, et les aspects tomодensitométriques, à caractère fluctuant, font alors douter du diagnostic de Neuro-Behcet et font évoquer la possibilité d'une tumeur cérébrale, de type gliome ou lymphome, venant contre-indiquer le traitement immunosuppresseur (?). Pour les Neurologues, les prolongements dendritiformes (en "doigts de gant") et la prise de contraste périphérique sont très suspects. L'hyperdensité centrale ne correspondrait pas au foyer de vascularite mais au noyau tumoral.

L'étude de la littérature ne retrouve pas d'association entre la maladie de Behcet et les tumeurs cérébrales de type lymphome ou gliome.

Il est alors décidé de réaliser une biopsie cérébrale, en conditions stéréotaxiques, pour lever le doute.

Un nouvel examen par RMN est réalisé le 08.11.88 en pré-opératoire:

- on retrouve d'importantes anomalies de signal sur les images pondérées en T1, avec un effacement partiel des sillons, mais sans effet de masse important sur la ligne médiane,
- dans le plan axial, on individualise ce qui pourrait être le noyau tumoral (hyposignal en T1, hypersignal relatif en T2). (figure 7, page 19).

La biopsie est réalisée le 16 Novembre 1988 par le Dr LOUVEAU.

L'examen anatomo-pathologique, effectué par le Dr B.PASQUIER, ne retrouve alors aucun élément en faveur d'un lymphome ou d'un gliome.

Les lésions constatées sont les suivantes:

- lésions de nécrose d'allure ischémique,
- infiltrats hématiques,
- axes vasculaires de petite taille à parois épaissies et fibreuses,
- couronnes lymphocytaires et corps granuleux péri-vasculaires,
- oedème et gliose marqués au niveau du cortex et de la substance blanche.

(voir photos et légendes, pages 20 et 21).

Les aspects anatomo-pathologiques correspondent à ceux décrits dans la maladie de Behcet. Seul le diagnostic de Neuro-Behcet est alors retenu.

Afin d'éviter de nouvelles poussées neurologiques, on décide de traiter la patiente par immunosuppresseurs au long cours, associés à la corticothérapie.

Le protocole proposé est le suivant:

- cures intra-veineuses d'ENDOXAN de 700 mg/m² de surface corporelle toutes les 3 semaines puis tous les mois.

Une surveillance est réalisée sur le plan hématologique (hémogramme tous les 10 jours), sur le plan hépatique (bilans mensuels au début) et sur le plan urinaire (risque de cystite hémorragique).

L'amélioration clinique de la patiente est spectaculaire dans les semaines qui suivent, sous corticoïdes et ENDOXAN. Le traitement immunosuppresseur, n'étant probablement pas responsable à lui seul de la bonne évolution immédiate, semble bien remplir son rôle préventif.

Début décembre 1988, la patiente ne présente plus qu'une discrète dysarthrie et une petite parésie distale au membre supérieur gauche.

Début Janvier 1989, la patiente va tout à fait bien. Les séquelles neurologiques sont mineures.

Un nouvel examen par RMN est réalisé le 31.01.89 (soit 2 mois après la dernière poussée):

- les anomalies de signal, constatées en Novembre, ont très nettement diminué.
 - l'effet de masse n'existe plus.
- (figure 8, page 19).

Après 11 mois de traitement par ENDOXAN, Melle T. paraît parfaitement stabilisée sur le plan neurologique; les traitements immunosuppresseur et corticoïde sont bien tolérés, et elle peut même reprendre une activité professionnelle à mi-temps.

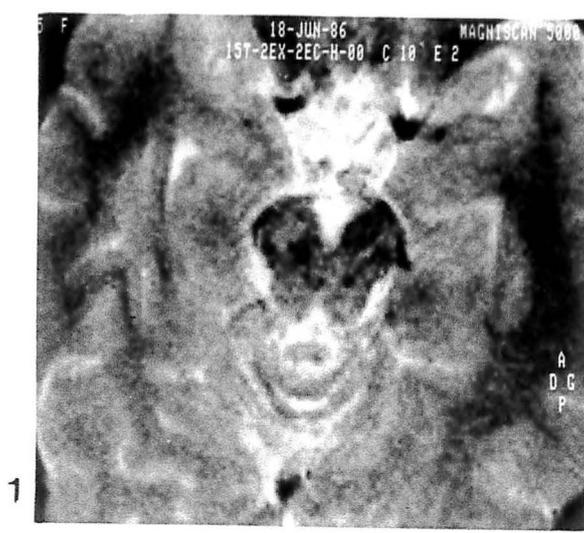
Sur le plan cutanéomuqueux par contre, elle présente de temps à autres des poussées d'aphtose buccale, et même génitale plus récemment.

Elle signale également, lors de sa dernière hospitalisation (cure d'ENDOXYAN), l'apparition d'aphtes buccaux chez son frère âgé de 17 ans; ainsi que des récurrences de plus en plus fréquentes d'aphtose (devenant bipolaire) chez son père, sans autres manifestations.

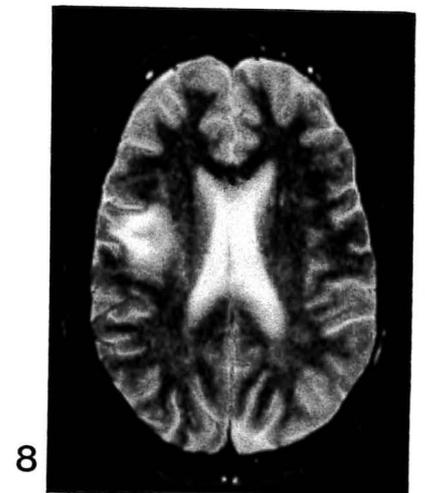
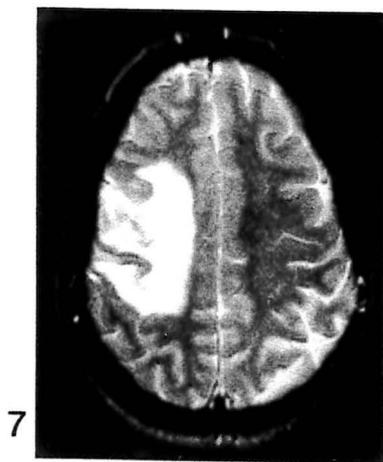
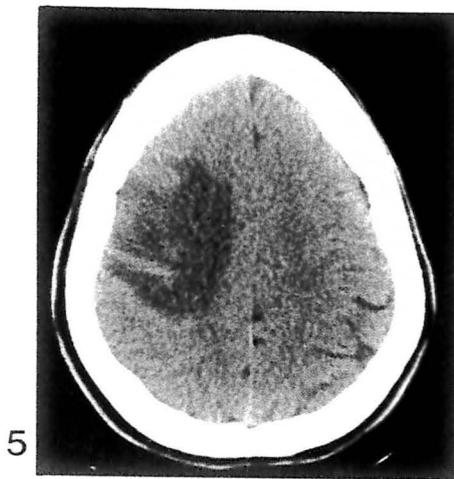
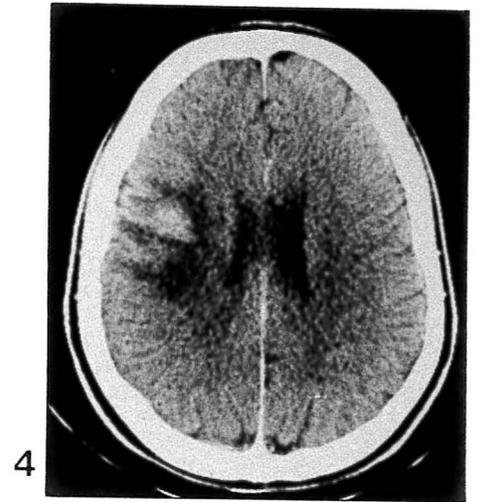
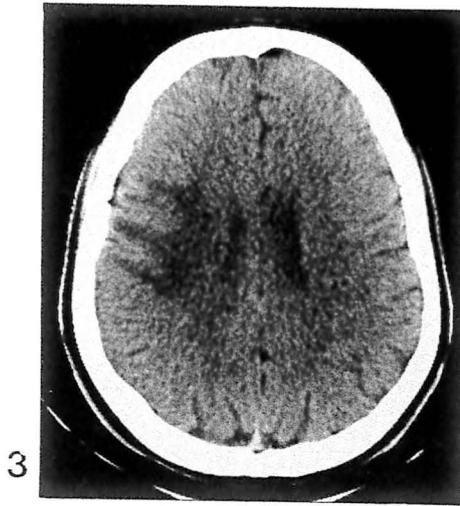
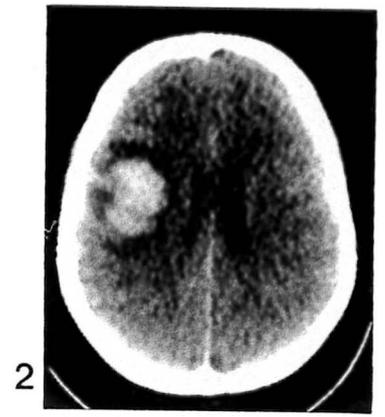
Malgré la bonne évolution actuelle chez cette jeune patiente, il est bien sûr difficile de juger du pronostic à court, moyen ou long terme. Les récurrences sont fréquentes dans le Behcet, après arrêt des traitements immunosuppresseurs.

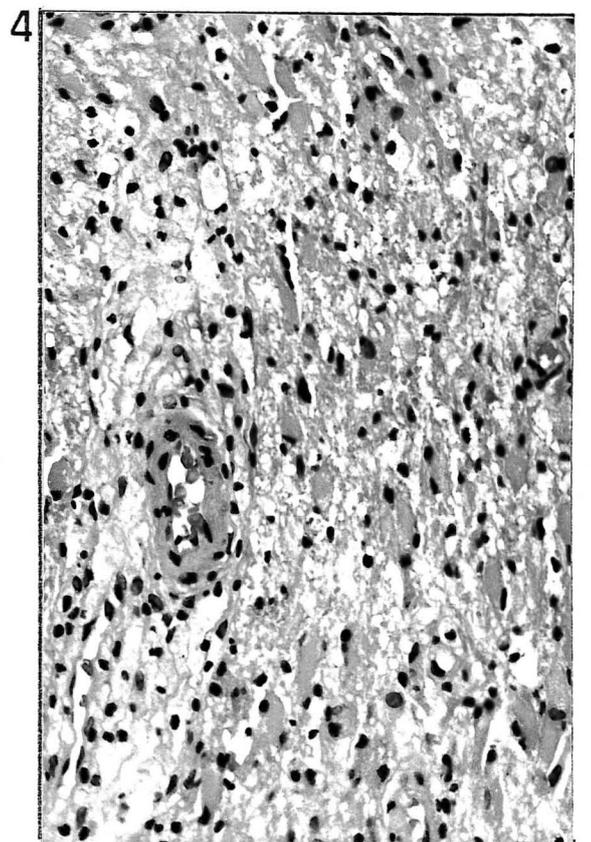
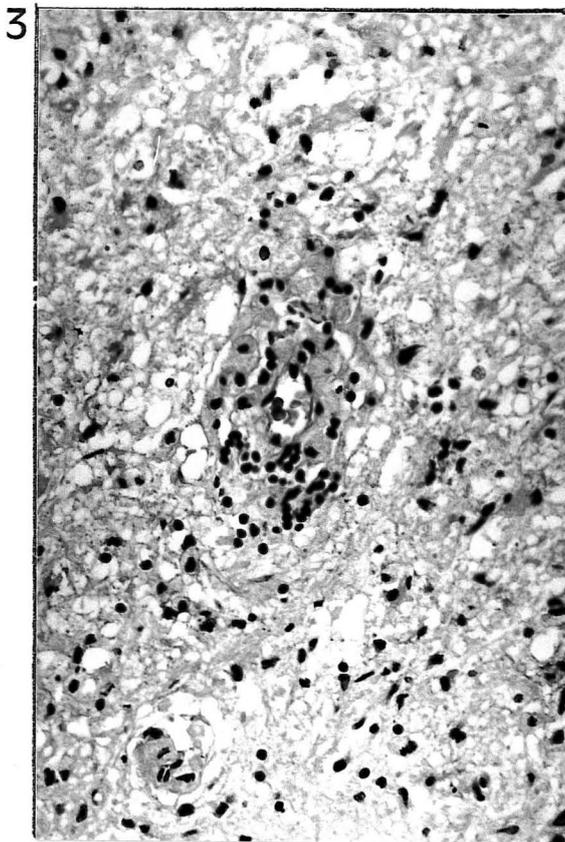
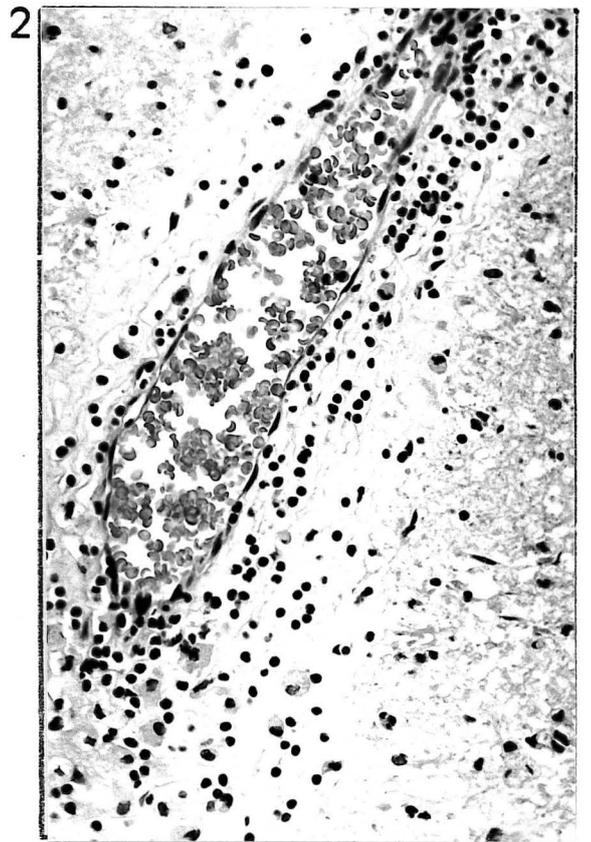
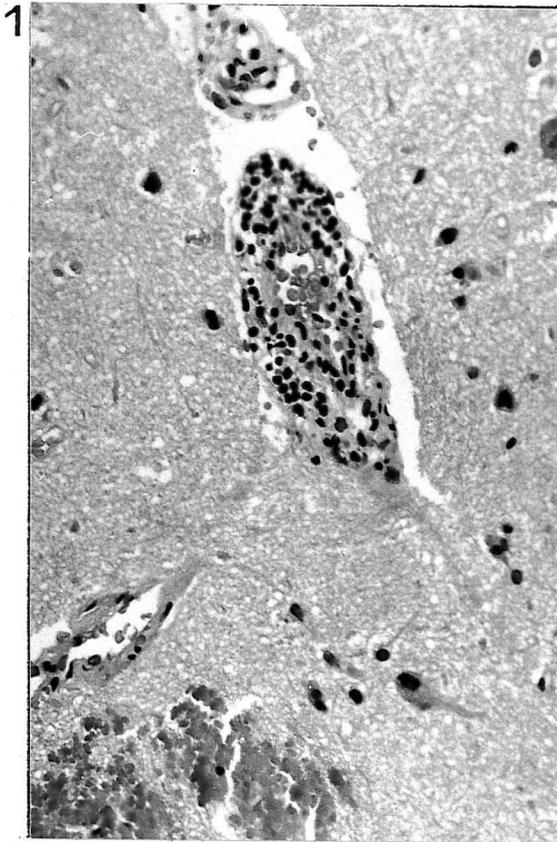
Il est prévu actuellement de poursuivre ces cures d'ENDOXYAN, aux mêmes doses et au même rythme (cures mensuelles), pendant environ 24 mois et, si la bonne évolution se confirme, de réduire progressivement la corticothérapie.

ILLUSTRATIONS



19





EXAMEN ANATOMOPATHOLOGIQUE des LESIONS NERVEUSES CENTRALES

de Melle T.G.

(biopsies en condition stéréotaxiques réalisées le 10.11.88)

- PHOTOS 1 et 2:

Infiltrats périvasculaires de cellules mononuclées à prédominance lymphocytaire, leptoméningés (1) et intraparenchymateux (2).

Fibrose périvasculaire (2).

- PHOTOS 3 et 4:

Nécrose ischémique du tissu nerveux.

Infiltrat périvasculaire central, entouré d'œdème et de corps granuleux (3); œdème et gliose astrocytaire (4).

(examen réalisé par le Dr B. PASQUIER)

B/ COMMENTAIRES:

Cette observation illustre bien les difficultés diagnostiques de la maladie de Behcet, notamment dans ses formes neurologiques.

Dans la plupart des cas rapportés dans la littérature, les délais entre l'apparition des premiers symptômes et le moment du diagnostic de la maladie sont souvent longs. Cela est du, outre la rareté de cette affection, à son extrême polymorphisme clinique, à son mode évolutif (évolution par poussées) et au fait que certains symptômes peuvent précéder les autres de plusieurs mois ou années. Or, ces symptômes ne sont nullement spécifiques de la maladie; ils ne deviennent évocateurs que quand ils sont associés entre eux (certains étant néanmoins plus caractéristiques que d'autres).

Dans le cas rapporté ici, le diagnostic de la maladie de Behcet a pu être évoqué assez tôt, en raison de l'origine algérienne de la patiente et surtout de la richesse du tableau clinique présenté lors de la première hospitalisation.

S'il existe bien d'authentiques cas autochtones de maladie de Behcet, l'immense majorité des cas observés chez nous sont le fait de sujets d'origine maghrébine.

Bien que le motif de cette hospitalisation fut une thrombose veineuse profonde d'un membre inférieur, il semble que le symptôme inaugural de la maladie soit l'aphtose buccale (apparue quelques mois avant la thrombose).

L'aphtose buccale est un symptôme banal, retrouvé dans de nombreuses affections. Elle n'est évocatrice de la maladie que lorsqu'elle a un caractère récidivant, qu'elle est bipolaire (retrouvée ici au niveau vulvaire) et qu'elle s'associe à d'autres signes cutanés; d'où l'importance de l'interrogatoire et de l'examen clinique qui doivent être minutieux.

Chez cette patiente, l'interrogatoire et l'examen clinique ont permis de retrouver, hormis cette aphtose récidivante, une lésion de pseudo-folliculite nécrotique sur sa cuisse gauche, une hypersensibilité cutanée aux points de piqûres (reproduction d'une lésion de pseudo-folliculite par simple piqûre avec une aiguille stérile) et une aphtose chez son père. Or on sait que cette maladie survient sur un terrain immunogénétique particulier et qu'il est fréquent d'observer des formes incomplètes dans la famille des patients.

L'hypersensibilité cutanée est, elle, pratiquement pathognomonique de la maladie.

Si l'on se réfère aux critères diagnostiques proposés par certains auteurs, cette patiente présentait initialement, lors de sa première hospitalisation, au moins trois critères majeurs de la maladie, qui sont l'aphtose buccale, l'aphtose génitale et l'hyperergie cutanée.

La thrombose veineuse n'est, elle, considérée par les auteurs (sauf WECHSLER) que comme un critère mineur, et sa présence n'est ici qu'un argument supplémentaire.

Rétrospectivement, on peut se demander si cette patiente n'aurait pas présenté d'autres manifestations de la maladie, en particulier digestives et oculaires:

- on a, à l'interrogatoire, la notion d'un herpès buccal et oculaire. Même si les examens ophtalmologiques successifs réalisés chez elle n'ont jamais retrouvé d'anomalie, une éventuelle poussée d'uvéite antérieure ne peut être éliminée. L'absence de récurrence, néanmoins, paraît étonnante.

- la patiente fut hospitalisée en gynécologie, un mois auparavant, pour un syndrome douloureux abdomino-pelvien fébrile. Les résultats de la coelioscopie réalisée alors ne sont guère concluants.

L'éventualité d'une atteinte intestinale ne peut être écartée. D'autant que la patiente a présenté, à plusieurs reprises, des tableaux cliniques similaires lors d'hospitalisations ultérieures.

L'examen endoscopique et les biopsies étagées, réalisés à l'occasion d'un de ces tableaux, n'ont pas retrouvé d'anomalies typiques de colite ulcéreuse. Il avait quand même été noté un aspect congestif du chorion, infiltré par des lymphocytes et des macrophages.

Signalons, au passage, qu'elle n'a par contre jamais présenté, au cours de l'évolution clinique, la moindre manifestation articulaire. Cette atteinte est pourtant très fréquente (plus de 50% des cas), souvent inaugurale et elle semble avoir une prévalence notable chez les femmes.

Il est vrai qu'elle survient en, général, plus tardivement (après 30 ans).

La patiente a présenté aussi une manifestation exceptionnelle du Behcet, qui est la péricardite.

Sur le plan biologique, par contre, l'absence de groupe HLA-B5 chez cette patiente n'était pas en faveur de la maladie. Ce groupe est en effet présent dans plus de 50% des cas chez les malades, et il est considéré par certains comme un marqueur génétique de la maladie.

Néanmoins, le groupe HLA-B12, ici présent, serait souvent retrouvé dans les formes cutanéomuqueuses, sans uvéite.

La présence de complexes immuns circulants à un taux élevé était, elle, plutôt en faveur de l'affection, considérée comme une vascularite d'origine immunologique (dysimmunité cellulaire).

Il est par contre étonnant que leur taux soit toujours resté négatif lors de dosages ultérieurs, même dans les poussées neurologiques les plus sévères (difficultés de détection liées aux méthodes utilisées ?).

Enfin, l'efficacité du traitement immunomodulateur (COLCHICINE) sur cette première poussée peu sévère de la maladie plaide également en faveur du Behcet.

Le tableau clinique de Melle T. a rapidement été dominé par l'atteinte neurologique. Cette atteinte a tout de suite été considérée comme pouvant faire partie de la maladie (il est estimé, de nos jours, qu'elle survient dans 30 à 40% des cas).

Le diagnostic de Neuro-Behcet, conforté aujourd'hui par l'examen anatomopathologique, fut néanmoins difficile à affirmer.

Il est assez rare, si l'on se réfère à la littérature, de voir des complications neurologiques succéder si vite aux premières poussées. Elles surviennent généralement après 5 ou 6 ans d'évolution et touchent surtout les sujets de plus de 30 ans. Néanmoins, on décrit des formes inaugurales.

La plupart des auteurs s'accordent pour dire qu'elles sont redoutables, au même titre que les poussées oculaires (atteintes postérieures surtout).

Seuls les traitements immunosuppresseurs instaurés précocement permettent d'en améliorer le pronostic, en prévenant de nouvelles poussées.

Les corticoïdes, seuls capables de juguler les poussées aiguës, ne font plus partie, pour de nombreux auteurs, des traitements préventifs. Certains estiment même qu'ils ont une action aggravante.

Ces faits semblent se confirmer dans cette observation, puisque cette patiente présentait des poussées à chaque fois plus sévères, et de plus en plus rapprochées, sous corticothérapie (60 mg/j de prednisolone).

C'est pourquoi nous souhaitions avoir rapidement la certitude qu'il s'agissait bien d'un Neuro-Behcet, afin de pas retarder la mise en route de cette thérapeutique immunosuppressive susceptible d'améliorer le pronostic.

Or, l'imagerie cérébrale lors des dernières poussées n'était guère engageante:

Si l'examen RMN de Juin 1986 (première poussée) mettait en évidence une lésion pédonculaire pouvant correspondre à une lésion de vascularite, les dernières images tomodensitométriques n'étaient, pour tous, guère habituelles et très suspectes.

On décrit bien aujourd'hui les aspects radiologiques des ramollissements veineux hémisphériques: zones hypodenses étendues au sein de la substance blanche, respectant le cortex, volontiers hémorragiques (hyperdensité à la phase aiguë), aux contours irréguliers et de densité hétérogène; avec prise de contraste périphérique, gyriforme, après injection (lésions de la barrière hématoencéphalique).

Les aspects tomodensitométriques chez cette patiente pouvaient donc bien correspondre à un ramollissement hémorragique par thrombose d'une veine corticale.

Mais certains signes paraissaient inquiétants, comme les prolongements dendritiformes, l'importance de l'œdème, et la prise de contraste plus ou moins en couronne. Ces signes se voient volontiers dans les pathologies tumorales de type lymphome ou gliome.

C'est pourquoi la biopsie en conditions stéréotaxiques fut décidée.

Ce geste à visée diagnostique, toujours délicat dans une maladie comme le Behcet, peut bien sur être discuté secondairement, une fois le diagnostic affirmé. Néanmoins, il a permis de lever le doute, et d'instaurer rapidement un traitement plus énergique (ENDOXAN).

Le traitement immunosuppresseur, s'il n'est pas curatif de la maladie de Behcet, semble depuis maintenant presque une année remplir parfaitement son rôle dans la prévention des poussées.

Espérons que cette rémission de la maladie sera longue et qu'elle se prolongera après arrêt du traitement dans un an.

Espérons enfin que les nouvelles poussées d'aphtose, présentées récemment par la patiente, ne soient pas prémonitoires d'une nouvelle poussée neurologique.

Sur le plan thérapeutique, il est prévu actuellement de diminuer progressivement la corticothérapie (afin d'éviter un rebond sur le plan neurologique). Cette décision n'est pas facile à prendre, car, étant associée à l'ENDOXAN depuis de longs mois, il nous est impossible de savoir si elle a une efficacité réelle dans la prévention des poussées chez cette patiente.

Les avis sont contradictoires sur ce sujet.

Elle est en plus, malgré la dose (60 mg/j de prednisolone) parfaitement tolérée par la patiente (aucun syndrome cushingoïde, aucun effet indésirable, métabolique ou autre).

La patiente présente à nouveau des poussées d'aphtose bipolaire;

Il est logique d'essayer chez elle d'autres produits, en plus de l'ENDOXAN et de la COLCHICINE, pour tenter de les traiter (elles sont mal vécues, invalidantes, douloureuses).

Il existe de nombreux médicaments réputés efficaces sur ce type de symptômes.

Citons la dapsone (DISULONE), l'isoprinosine, le lévamisole (SOLASKIL).

Ces produits comportent bien sur des risques, notamment sur le plan hématologique (agranulocytose, anémie hémolytique, méthémoglobinémie);

on peut se demander s'ils ne seraient pas dangereux chez elle, déjà traitée par immunosuppresseur.

Enfin, pour conclure, soulignons quelques points importants dans cette observation:

- cette patiente a présenté plusieurs poussées neurologiques. La symptomatologie clinique comportait des éléments fréquemment retrouvés dans le Neuro-Behcet. Hormis le syndrome pyramidal déficitaire, on notait l'importance de la dysarthrie, la survenue de troubles psychiques, la présence d'un syndrome d'hypertension intracrânienne (céphalées, vomissements, flou visuel), l'absence de troubles sphinctériens.

Ces symptômes sont moins fréquemment retrouvés dans d'autres maladies inflammatoires neurologiques du sujet jeune, telle la sclérose en plaques.

- les lésions de vascularite ont intéressé d'abord le tronc cérébral puis la substance blanche hémisphérique.

Cela montre que les lésions de vascularite ont un caractère multifocal au niveau du SNC, au même titre que la SEP.

Cela démontre que l'IRM est un examen de choix pour détecter de petites lésions, notamment à la base du crâne, où elles sont fréquentes; et que cet examen peut même s'avérer utile pour la surveillance de la maladie, car il permet d'évaluer l'évolutivité en montrant des anomalies de signal différentes selon qu'on est en phase aiguë ou non (lésions d'âges différents).

- il n'existe aucun élément biologique formel permettant de porter le diagnostic de Behcet; ce dernier repose, avant tout, sur la clinique.

HISTORIQUE

La maladie de Behcet doit son nom au dermatologiste turc Hulusi BEHCET, qui eut le mérite en 1937 d'insister sur l'individualité d'une triade symptomatique comportant une aphtose buccale, une aphtose génitale et une iritis à hypopion. Observant des inclusions dans les cellules des lésions buccales de trois de ses malades, il évoqua d'abord une origine parasitaire en 1938 <12> puis virale en 1939 <13>, sans pouvoir en faire la preuve (échec de l'expérimentation animale).

Les travaux de BEHCET furent précédés dès la fin du 19ème siècle par de nombreuses observations isolées, rapportées essentiellement par des ophtalmologistes et des dermatologistes, sans que la relation entre les signes oculaires et les lésions bucco-génitales n'ait été clairement établie par leurs auteurs.

Selon FEIGENBAUM, la première description de la maladie aurait même été faite par HIPPOCRATE dans son livre III des maladies endémiques. L'auteur grec, traduit par ADAMS en 1849, y parle d'une affection caractérisée par une "ophtalmie chronique" entraînant la cécité, des ulcérations bucco-génitales et des crises fébriles accompagnées d'éruptions cutanées.

Le concept d'uvéite récidivante à hypopion a été introduit par JANIN en 1872.

En 1895, NEUMANN propose le terme d'aphtose (aphtosis) pour désigner les ulcérations buccales et génitales. De son côté, LIPSCHUTZ décrit l'ulcère aigu de la vulve qu'il rapporte au "bacillus crassus".

En 1906, REIS observe l'association d'une iritis récidivante à hypopion et d'un érythème noueux.

En 1920, GILBERT confirme l'observation de REIS en l'illustrant d'un nouveau cas anatomo-clinique et évoque la possibilité d'une cause générale.

En 1931, ADAMANTIADES <2>, au congrès international d'ophtalmologie d'Athènes, rapporte un cas associant une iritis à hypopion, des ulcérations bucco-génitales, une phlébite et une hydarthrose des genoux.

En 1932, MATRAS décrit des lésions cutanées pustuleuses associées aux lésions muqueuses.

En 1934, WHITHWELL évoque une origine tuberculeuse ou syphilitique.

En 1941, TOURAINE reprend le terme d'aphtose créé par NEUMANN et en décrit trois formes cliniques essentielles en se basant sur ses observations et 274 observations antérieures <107>:

- l'aphtose muqueuse, uni ou bipolaire, la plus fréquente,
- l'aphtose cutané-muqueuse, avec lésions papulo-pustuleuses et nodulaires,
- l'aphtose généralisée ou grande aphtose, associant aux signes cutané-muqueux d'autres localisations, en particulier oculaires et articulaires, et un syndrome général de type infectieux. Il évoque comme BEHCET l'étiologie virale probable de ce syndrome.

En 1941, KNAPP, à partir d'une quarantaine de cas américains et européens, décrit les premières manifestations neurologiques de la maladie.

En 1944, BERLIN décrit les manifestations neurologiques sur le plan anatomique.

En 1946, ADAMANTIADES <1> insiste sur la fréquence des manifestations veineuses et propose la thrombophlébite comme quatrième symptôme de la maladie.

Puis la maladie est source de nombreux travaux cliniques et biologiques. On décrit des manifestations pluri-viscérales: articulaires, digestives, pulmonaires, cardiaques. On insiste sur la gravité des atteintes oculaires et neurologiques, sur la fréquence des atteintes vasculaires, en particulier veineuses, tant superficielles que profondes.

Ainsi, la maladie quitte peu à peu le domaine exclusif de la dermatologie et de l'ophtalmologie pour intéresser la plupart des spécialités médicales.

La théorie virale, évoquée primitivement, est abandonnée et les nombreuses recherches immunologiques plaident davantage en faveur d'une dysimmunité cellulaire.

**PATHOGÉNIE
ET
PHYSIOPATHOLOGIE**

A/ GENERALITES:

La maladie de Behcet est une affection multi-systémique d'étiologie encore inconnue. Cependant, les données épidémiologiques, cliniques et expérimentales montrent l'importance du terrain et de l'environnement. Il existe, comme dans de nombreuses maladies de système, un support immuno-génétique particulier. Ce support, bien que nécessaire, n'est cependant pas suffisant pour l'éclosion de la maladie. Là, interviennent vraisemblablement des facteurs d'environnement, viraux ou toxiques.

Les données histologiques montrent que le substratum anatomique de la maladie est une vascularite qui touche les vaisseaux de tout calibre. Le terrain génétique particulier et l'environnement propice réunis entraîneraient un déséquilibre de l'immunité cellulaire avec production de complexes immuns circulants. Ces complexes, venant se déposer dans les tissus et activant le complément, seraient responsables de la vascularite et des manifestations cliniques.

B/ FACTEURS GENETIQUES:

1) L'AGE, LE SEXE:

La maladie de Behcet touche surtout l'adulte jeune, avec un pic de fréquence entre 20 et 30 ans. L'âge moyen est de 27 ans lors du diagnostic (52). Le délai entre les premiers symptômes et le diagnostic est variable, pouvant aller de quelques semaines à plusieurs années. L'affection débute rarement avant la puberté et après 50 ans (51). Les formes à début tardif seraient moins sévères (51).

La prédominance masculine est nette dans la plupart des études. Elle est cependant de degré variable selon les pays (52):

le sex-ratio est de:

- 4 hommes pour 1 femme dans les pays méditerranéens,
- 3/1 au Moyen Orient,
- 3/2 au Japon,
- inversé (en faveur des femmes) dans les pays anglo-saxons.

Les formes féminines seraient en général moins graves avec notamment une fréquence moindre des atteintes neurologiques, oculaires, intestinales, des thromboses veineuses, et des formes mortelles <51>.

Elles surviennent plus tardivement que chez l'homme.

Les études sur l'influence de la grossesse sur la maladie sont assez contradictoires: pour certains elle l'améliore, pour d'autres elle l'aggrave <51>.

Tous ces indices ont fait évoquer une possible influence des hormones sexuelles sur la survenue de la maladie. Cependant les taux de testostérone et d'oestradiol restent normaux au cours de la maladie <51>.

Il n'est pas exclu non plus que la demande de soins soit variable selon le sexe en fonction des conditions socio-culturelles.

2) L'ASPECT FAMILIAL:

Les formes familiales de la maladie de Behcet existent. Leur fréquence reste cependant faible: moins de 2% des cas <51>. Elles seraient en général plus graves, et plus fréquemment associées au groupe HLA-B5 <51>.

En dehors de ces cas familiaux, il est fréquent de retrouver des formes tronquées dans la famille des malades, à type d'aphtose ou arthralgies isolées.

Il n'a pas par contre jamais été signalé de formes conjugales <52>.

3) LE SYSTEME HLA:

Le gène HLA-B5, et notamment sa composante B-51, est significativement plus fréquent chez les malades atteints de maladie de Behcet que dans la population générale: il est retrouvé dans plus de 50% des cas chez les malades (50 à 80% selon les séries) <52>.

Il est intéressant de remarquer que la fréquence du HLA-B5 dans la population générale est nettement plus élevée dans les pays les plus touchés par la maladie que dans les pays relativement épargnés. Ainsi le groupe HLA B5 est retrouvé chez 30% des japonais, 25% des turcs et des tunisiens et seulement 10% des anglais et des américains <52>.

Dans les pays anglo-saxons le groupe HLA-B5 n'est pas plus fréquent chez les malades que dans la population générale (soit 10% des cas): le facteur génétique aurait donc un rôle moins important dans le "Behcet anglo-saxon" <52>.

Le gène HLA-B5 est nettement plus fréquent dans les formes avec uvéite que dans les formes sans uvéite (73% contre 35% des cas) <52>. Le HLA-B5 est aussi fréquent chez les femmes que les hommes. Celles-ci présentent pourtant, on l'a vu, moins souvent des formes avec atteinte oculaire.

Les études récentes D'OHNO sur les allèles du locus D et DR ont montré que le gène HLA-DRw52 serait également plus fréquent chez les malades, alors que les gènes HLA-DR1 et HLA-DQw1 seraient plus rares chez eux. Ces 2 derniers gènes constitueraient donc des gènes de résistance à la maladie <51>.

Le gène HLA-B27 se voit plus fréquemment dans les formes avec atteinte articulaire, mais sa fréquence chez les malades (toutes formes confondues) n'est pas plus élevée que dans la population générale. Il en est de même pour le gène HLA-B12 plus souvent lié aux formes cutanéomuqueuses sans uvéite <53>.

Il ressort donc de ces études sur le système HLA qu'il existe un terrain génétique particulier, dont le support est le gène HLA-B5. Ce terrain n'est cependant pas suffisant pour l'éclosion de la maladie. Là interviennent les facteurs d'environnement. Pour l'illustrer, prenons le cas du peuple tibétain chez qui le groupe HLA B-5 est particulièrement fréquent et où l'incidence de la maladie n'est pourtant pas plus élevée qu'ailleurs.

C/ FACTEURS D'ENVIRONNEMENT:

1) LA FREQUENCE ET LA REPARTITION GEOGRAPHIQUE:

La maladie de Behcet est ubiquitaire. Elle reste cependant une affection relativement rare dans les pays anglo-saxons: la fréquence est estimée à 1/300.000 aux Etats-Unis, 0,6/100.000 en Angleterre.

Il existe incontestablement deux foyers de prédilection <51>:

-le Japon où la fréquence est de 0,6/10.000; elle y fut décrétée maladie de santé publique en 1971.

-le Bassin méditerranéen avec l'Afrique du Nord, la Turquie, la Grèce, l'Italie, l'Espagne, l'Irak, l'Iran, l'Arabie saoudite.

L'affection est également assez fréquente en Chine et en Corée.

La répartition de la maladie retrace en fait l'itinéraire de la "route de la soie" <51>.

En France, la grande majorité des cas observés est originaire d'Afrique du Nord. Il existe cependant d'authentiques cas autochtones, dont le profil ne diffère pas de ce qui est observé chez les africains du Nord. Aucune région française ne paraît prépondérante <110>.

Outre les facteurs d'environnement, la répartition inégale de la maladie dans le monde peut faire évoquer un facteur racial dans la survenue de la maladie. Beaucoup d'arguments épidémiologiques mettent en fait ce facteur racial au second plan. Par exemple, il est observé plus de cas au Nord qu'au Sud-Japon; il n'a pas été observé de cas de Behcet dans la colonie japonaise de 400.000 individus vivant aux Etats-Unis <51>.

2) LES AGENTS VIRAUX :

Behcet fut le premier à évoquer l'étiologie virale après avoir mis en évidence des inclusions intra-cellulaires dans les frottis d'aphte et d'hypopion <13>. Certains auteurs, tels SEZER dans les années 50-60, ont continué à défendre cette théorie virale à partir de travaux d'inoculation animale. Les travaux de SEZER, EVANS, BENGISU n'ont pas été confirmés depuis. La théorie virale mérite cependant d'être prise en considération. Certaines études récentes montrent quelques faits intéressants, plaidant plutôt en faveur de cette étiologie <51>:

- la fréquence de l'antigène Australia est plus élevée dans la maladie de Behcet que dans la population générale (7% contre 3%),
- les anticorps anti-herpétiques se trouvent à un taux élevé dans la maladie,
- des titres élevés d'interféron gamma sont trouvés au cours de la maladie de Behcet dans le sérum et après culture de lymphocytes. Les taux baissent au cours des poussées d'uveite puis remontent après (voir plus loin),
- l'inversion du rapport OKT4/OKT8 (voir plus loin).

3) LES AGENTS TOXIQUES:

L'environnement chimique a été incriminé récemment dans l'étiopathogénie de la maladie. Certains éléments comme le cuivre inorganique, les organo-chlorés, les organo-phosphorés sont retrouvés à des taux élevés dans le sang (polynucléaires) et certains tissus des malades (humeur acqueuse, vitré, biopsies nerveuses, endothélium vasculaire, follicules pileux) (51).

Ces oligoéléments donnés aux porcs dans leur alimentation provoquent chez eux au bout d'un an des lésions cutanées qui rappellent la maladie de Behcet. En Suède, LARSSON (75) a évoqué une possible association entre la maladie de Behcet et le contact prolongé avec les porcs. Ce mode de contamination éventuel est cependant inexistant dans les pays musulmans et l'Israël, très touchés par la maladie.

Il a été noté une corrélation entre les poussées oculaires et l'augmentation du taux du cuivre sérique (51).

Récemment on a rapporté un cas d'intoxication accidentelle par la dioxine avec apparition secondaire d'un tableau clinique semblable à celui d'une maladie de Behcet (51).

D/ LES TROUBLES DYSIMMUNITAIRES:

Les perturbations immunologiques ne sont pas très importantes dans la maladie de Behcet. Cependant des anomalies de l'immunité non spécifique, cellulaire et humorale, y sont notées.

1) LE SYNDROME INFLAMMATOIRE NON SPECIFIQUE:

Il est constamment retrouvé au cours des poussées. Il se traduit par:

- une augmentation souvent importante de la vitesse de sédimentation
- une hyperleucocytose à prédominance polynucléaire neutrophile
- une augmentation des alpha 2 et des gammaglobulines (polyclonale, portant sur les IgG, IgA et IgM)
- une anémie modérée.

2) LES POLYNUCLEAIRES:

On note une augmentation du chimiotactisme des PN et de l'activité des macrophages (test au nitrobleu tétrazolium).

3) LES PLAQUETTES:

Elles présentent des anomalies de membrane <52>. Elles forment des rosettes autour des polynucléaires neutrophiles: cette agglutination contribue probablement au développement des thromboses <52>.

4) LE COMPLEMENT:

L'activité hémolytique du complément sérique est normale ou élevée (très rarement abaissée); cela n'exclue pas une consommation du complément qui peut être masquée par l'hyperproduction en rapport avec un syndrome inflammatoire (intérêt des dosages répétés) <52>. Les fractions C3 et C4 sont normales ou élevées, alors que le C9 est constamment élevé au cours de la phase aiguë de la maladie.

5) LES COMPLEXES IMMUNS CIRCULANTS:

Ils sont présents dans 55 à 60% des cas; ils se verraient surtout dans les formes actives et dans les formes avec uvéite et atteinte neurologique <52>. Ces CIC peuvent être de nature IgG, IgA ou IgM. La nature de l'antigène est inconnue. Elle peut être endogène ou exogène (bactérienne ou virale) <55>.

HAMZA <55> pense que leur fréquence réelle est probablement sous-estimée étant donné les méthodes de détection utilisées (basées sur la réaction de fixation du complément).

6) LES AUTO-ANTICORPS:

Très peu d'auto-anticorps sont présents dans la maladie de Behcet <52-55>:

- les anticorps anti-nucléaires sont parfois positifs, mais à un taux très faible et non significatif (1/50 à 1/200); on n'y trouve pas d'anticorps anti-DNA, anti-RNP, anti-Sm et anti-SSB,

- Les anticorps anti-muqueuse buccale sont plus fréquents et plus caractéristiques de l'affection, mais n'en sont pas spécifiques puisqu'on les retrouve également dans l'aphtose buccale isolée à rechutes.

Ces auto-anticorps disparaissent en période de rémission mais deviennent permanents quand la maladie évolue sur un mode chronique.

Ils appartiennent en général à la classe des IgM (rarement IgG) et ont des propriétés anti-oesophage, anti-larynx, anti-conjonctive, anti-muqueuse vaginale, anti-peau et anti-colon.

7) L'IMMUNITE CELLULAIRE:

- Les tests de transformation lymphoblastique:

Les tests de transformation lymphoblastique aux mitogènes T (PHA, concanavoline A) montrent une réponse faible ou normale. Le test de transformation lymphoblastique, fait à partir de lymphocytes provenant de sujets atteints de la maladie de Behcet et cultivés in vitro en présence de muqueuse buccale foetale, est positif et augmente lors des poussées d'aphtose (52). Le test de transformation lymphoblastique à la salive autologue est plus fréquemment positif dans la maladie de Behcet que dans d'autres maladies rhumatismales (52).

Récemment, des études des populations lymphocytaires par les anticorps monoclonaux OKT4 et OKT8 (reconnaissant respectivement les cellules helper et les cellules suppressives cytotoxiques) ont montré une baisse significative des cellules T4.

Les résultats obtenus après culture mixte lymphocytaire autologue ont suggéré un défaut de la population lymphocytaire induisant la suppression qui correspondrait à une diminution du nombre des cellules OKT4 (51-98).

- Les cellules "Natural Killer" (NK) et l'Interféron gamma:

Des titres élevés d'interféron gamma sont trouvés au cours de la maladie de Behcet dans le sérum et après cultures de lymphocytes. L'activité interféron est corrélée à l'évolutivité de la maladie: son taux baisse au cours des poussées d'uvéite puis remonte après (51).

Les travaux de AYED et coll. (6) ont montré que l'augmentation de l'interféron s'accompagnait d'une élévation du nombre des cellules NK (révélées par l'anticorps Leu-7).

Ces travaux ont montré également que les cellules NK peuvent être activées par l'IL2 sécrété par les cellules T activées (révélées par un anticorps monoclonal anti-Tac).

ÉTUDE CLINIQUE

(HORMIS LE **N**EURO-**B**EHÇET)

A/ LES MANIFESTATIONS CUTANEO-MUQUEUSES:

Les manifestations cutanéomuqueuses sont toujours présentes à un moment donné de la maladie et sont très souvent inaugurales.

L'aphtose est le symptôme le plus constant et sa présence est considérée par la plupart des auteurs comme indispensable au diagnostic.

1) L'APHTOSE:

a) Définition d'une aphtose:

L'aphte est une lésion élémentaire bien définie: il s'agit d'une ulcération douloureuse de quelques millimètres à 1 cm de diamètre, dont les bords sont nets, taillés à pic, entourée d'un halo érythémateux et dont le fond est jaunâtre ("beurre frais") <55>.

L'aphte peut être unique ou multiple. L'aphtose est dite "miliaire" lorsqu'elle est faite de 10 à 100 ulcérations de 1 à 2 mm de diamètre, parfois confluentes.

L'aphte peut parfois être géant, mesurant 3 à 5 cms.

L'aphte n'est nullement spécifique de la maladie de Behcet puisqu'il constitue le symptôme commun de nombreuses maladies: L'"aphtose buccale récurrente" est une affection extrêmement courante qui touche 20 à 55% de la population selon les pays <106>.

On observe d'authentiques aphtes dans la rectocolite hémorragique (8% des cas), la maladie de Crohn (6% des cas) et le syndrome de Reiter <106>.

Les carences en vitamine B 12, en acide folinique, voire en fer, peuvent également être responsables d'aphtose buccale <106>.

L'aphtose buccale est un diagnostic trop souvent porté par excès devant toute lésion ulcérate et répétitive de la bouche. Si la distinction est assez aisée avec les lésions vésiculeuses aiguës de l'herpès, il n'en est pas de même avec les dermatoses "immunologiques": pemphigus vulgaire, érythème polymorphe, lupus.

b) L'aphtose buccale:

Elle se voit dans 98 à 100 % des cas dans la maladie de Behcet <16>.

L'ulcération peut siéger sur la face interne des joues et des lèvres, les bords de la langue, le plancher buccal, la muqueuse gingivale, la voûte du palais et les amygdales <55>.

Elle donne au malade une sensation de brûlure ou de picotement. Elle disparaît en une à deux semaines sans laisser de trace (sauf pour les aphtes géants), et a tendance à récidiver. En général, elle précède ou accompagne les autres manifestations de la maladie.

Les émotions et certains aliments semblent favoriser les poussées (les noix, les dattes, les amandes, le chocolat) <109>. Chez la femme, elle revêt volontiers un caractère cathaménial <16-109>.

c) L'aphtose génitale:

Elle est moins fréquente: 70 à 80 % des cas <7-55>. On parle d'aphtose bipolaire lorsqu'elle est associée à l'aphtose buccale. Chez l'homme, les aphtes siègent avec prédilection au niveau du scrotum et du sillon balano-préputial <16-55>. Chez la femme, ils sont plus diffus, siègent avec prédilection au niveau de la vulve (petites et grandes lèvres) et sont en général plus douloureux. On les trouve parfois au niveau du vagin et du col utérin <16-55-109>.

Les aphtes génitaux sont plus pénibles et disparaissent moins vite que les aphtes buccaux. Ils laissent toujours une cicatrice dépigmentée et indélébile (varicelliforme), ce qui permet leur diagnostic rétrospectif <55>. Enfin, ils n'ont pas le caractère récidivant de l'aphtose buccale.

d) L'aphtose cutanée:

L'aphtose cutanée vraie est plus rare. Les aphtes ont le même aspect qu'au niveau des muqueuses. Ils siègent essentiellement au niveau des faces antérieure et interne des cuisses, parfois du thorax et du visage (souvent pris pour une simple acnée) <16-42-106>.

e) Les autres localisations plus rares de l'aphtose:

La marge anale, le larynx, le tube digestif (oesophage, estomac, intestins).

2) LES SIGNES CUTANES (en dehors de l'aphtose):

a) La pseudo-folliculite nécrotique:

Elle se voit dans 60 à 75% des cas <16-55-106>.

Les lésions siègent sur le dos, les fesses, les bourses et les membres inférieurs.

Il s'agit de lésions papuleuses de quelques mm de diamètre, non centrées par les poils, qui évoluent en 2 à 3 jours en vésicules puis en pustules. Elles se recouvrent ensuite d'une croûte qui tombe et laisse apparaître une petite ulcération qui cicatrise sans laisser de trace (à ne pas confondre avec les aphtes cutanés). Le contenu de ces lésions est stérile. <55>

b) L'hypersensibilité cutanée aux points de piqures:

Elle se voit dans 80 à 100 % des cas <19-55-106>.

Elle est très caractéristique de la maladie et constitue un argument majeur pour le diagnostic dans les formes douteuses. La simple piqure par une aiguille stérile reproduit cliniquement et histologiquement les lésions de pseudo-folliculite nécrotique.

La réaction est maximale à la 48ème heure.

C'est un signe de grande valeur car, contrairement à l'aphtose, elle est absente dans la maladie de Crohn, la RCH, le syndrome de Reiter et le lupus <106>.

c) Les lésions nodulaires:

Les nodules dermo-hypodermiques se voient dans 15 à 40% des cas <16-19-55-106>.

Ils siègent au niveau des membres inférieurs (faces antérieure et interne des cuisses) et sont douloureux.

On distingue 2 types de lésions:

1/ des lésions de type érythème noueux, de coloration rouge vif, disparaissant en quelques jours, et s'accompagnant volontiers d'arthrite,

2/ des lésions de consistance dure, rouges violacées, souvent linéaires, d'évolution torpide sur plusieurs semaines, souvent associées à une thrombose veineuse profonde. <55>

d) Le purpura:

Il est rarement rencontré <55>.

B/ LES ATTEINTES OCULAIRES :

1) Généralités:

L'atteinte oculaire fait partie des critères majeurs du diagnostic de la maladie de Behcet. Elle constitue classiquement le troisième signe cardinal de l'affection.

Cette atteinte revêt non seulement un intérêt diagnostique mais aussi pronostique et thérapeutique. Il s'agit d'une atteinte grave où le risque de cécité n'est pas négligeable. Il importe donc d'en faire le diagnostic le plus tôt possible, afin de ne pas retarder la mise en route d'un traitement énergique, susceptible d'améliorer le pronostic.

La fréquence des manifestations oculaires varie de 60 à 90% des cas selon les séries <34-38-39>. Elle serait plus importante chez l'homme que chez la femme <34-38>, ainsi que chez les sujets HLA-B5 <55>. L'atteinte féminine serait par contre plus précoce <34>.

L'âge moyen de survenue se situe entre 30 et 40 ans <34>.

Les lésions oculaires sont inaugurales dans seulement 15 à 20% des cas. Elles sont généralement précédées par l'aphtose et les lésions cutanées <34>.

L'atteinte, souvent unilatérale au début (plus de 50% des cas), se bilatéralise rapidement (95% des cas) <34-39>.

Il s'agit habituellement d'une atteinte diffuse de tout le globe oculaire: uvée antérieure, uvée postérieure et vaisseaux rétiniens. Les lésions sont rarement isolées à un seul segment.

L'évolution se fait par poussées.

La cécité, survenant en général dans les 3 ans après le début des troubles, peut être due aux complications du segment antérieur mais surtout à celles du segment postérieur <39>.

2) L'uveite antérieure:

L'uveite antérieure récidivante à hypopion fut le premier signe oculaire décrit par Behcet en 1937. Cette symptomatologie était considérée autrefois comme indispensable au diagnostic <34>.

Bien que réalisant un tableau très évocateur de la maladie, il s'avère actuellement que cette forme clinique est loin d'être constante: elle n'est observée que dans 25 à 45% des cas <25-38>.

Elle n'est pas pathognomonique de la maladie puisqu'on l'observe également dans la sarcoidose, le syndrome de Reiter, la spondylarthrite ankylosante, la goutte et la leptospirose <55>.

L'hypopion est un épanchement purulent, visible à l'oeil nu, se présentant sous la forme d'une lunule de 1 à 2 mm, de couleur jaunâtre ou blanc crémeux, disposée dans le bas fond de la chambre antérieure de l'oeil et mobile avec les mouvements de la tête <34-55>.

Il est discret et fugace. Il apparaît brusquement et disparaît en 24 à 48 heures sans laisser aucune séquelle irienne. Sa résorption est encore plus rapide après administration de corticoïdes locaux <38>.

Il a tendance à récidiver à intervalles plus ou moins réguliers (quelques semaines à quelques mois). Il atteint successivement et alternativement les deux yeux <38>.

Sa fugacité explique probablement qu'il est rarement constaté <25>.

Il convient de ne pas attendre la constatation aléatoire et hypothétique de cet hypopion de la chambre antérieure pour faire le diagnostic de syndrome de Behcet.

L'uvéite antérieure sans hypopion est plus fréquente. Il s'agit d'une iritis ou d'une iridocyclite, d'allure torpide, peu "tapageuse" sur le plan symptomatique; <38-55>

- signes irritatifs discrets
- cercle périkératique à peine visible
- descémétite discrète, réduite à un simple dépôt poussiéreux.

Les synéchies irido-cristalliniennes et irido-cornéennes sont rares, du moins au début.

Les uvéites antérieures sont très rarement isolées. Elles s'accompagnent souvent d'une participation postérieure, réalisant ainsi des uvéites totales (panuvéites) <34>.

3) L'uvéite postérieure:

Elle est beaucoup plus fréquente et mais aussi beaucoup plus grave que l'uvéite antérieure.

Elle se traduit par une hyalite (trouble du vitré), qui peut être plus ou moins intense. Ce trouble correspond, comme l'hypopion, à un afflux de polynucléaires dans la chambre postérieure de l'oeil.

Ces polynucléaires peuvent sédimenter vers le bas, réalisant parfois un véritable "hypopion postérieur" <38>.

Contrairement à l'hypopion antérieur, sa résorption est très lente <38-55>.

Lorsque le trouble vitréen est intense, l'examen de la choroïde et de la rétine n'est guère possible. Dans l'immense majorité des cas, il s'agit d'une hyalite sans lésion choroïdienne: 90% des cas (la choroidite, visible qu'après éclaircissement du vitré, est observée dans environ 10% des cas) <38>.

4) Les lésions vasculaires rétinienes:

Adamantiades fut le premier en 1946 à insister sur leur fréquence, et les considérait comme le quatrième symptôme de la maladie <1>.

Elles sont observées actuellement dans 75 à 85% des cas <34>.

Elles sont particulièrement graves puisque responsables dans 90% des cas d'une cécité uni- ou bilatérale <34>.

Elles comportent essentiellement des atteintes veineuses dont la périphlébite est la lésion la plus caractéristique.

Le diagnostic des lésions vasculaires rétinienes repose sur l'examen biomicroscopique du fond d'oeil et sur l'angiographie fluorescéinique lorsque la transparence des milieux le permet.

a/ les périphlébites:

A l'examen biomicroscopique, les périphlébites rétinienes apparaissent, au début, sous formes de larges manchons blanchâtres périveineux d'aspect floconneux et irrégulier: c'est la périphlébite humide. On observe souvent des signes obstructifs locaux et une stase veineuse à l'origine d'un oedème rétinien avec hémorragies et exsudats <34>.

A l'angiographie, on note une diffusion anormale du produit, à travers la paroi altérée, dans la rétine et/ou dans le vitré. L'angiographie permet de détecter les formes infracliniques en objectivant une imprégnation des parois veineuses par le colorant <34>.

La topographie des périphlébites est variable. Elles semblent intéresser d'abord les vaisseaux périphériques de la rétine, puis les troncs veineux du pôle postérieur <38>.

A un stade plus tardif, les parois veineuses paraissent soulignées par un double cordon blanc à bords nets: c'est la périphlébite sèche.

A l'angiographie, on ne note plus de diffusion du colorant à travers la paroi, mais des signes obstructifs.

b/ les périartérites:

Les altérations artérielles sont beaucoup plus rares et leur survenue est souvent plus tardive <34>.

Elles se manifestent sous la forme de périartérites, parfois oblitérantes, provoquant un oedème rétinien localisé ou diffus <34>.

La périartérite est presque toujours associée à la périphlébite, et réalise de ce fait une panvascularite <38>.

c/ les thromboses vasculaires:

Les thromboses veineuses ne sont pas rares. Elles représentent la seconde manifestation vasculaire rétinienne au cours de la maladie de Behcet, et accompagnent souvent les périphlébites <34>.

Elles peuvent être partielles ou complètes, et intéressent plus volontiers les branches que le tronc de la veine centrale de la rétine <34-38>.

Il s'y associe parfois une thrombose de l'artère centrale de la rétine.

A un stade évolué, on peut voir un rétrécissement généralisé de tous les vaisseaux rétinien qui sont transformés en cordons blanchâtres filiformes et exsangues <34-55>.

5) Les manifestations oculaires mineures:

Ces manifestations sont rares et peu évocatrices. Elles apparaissent en général précocement et ont une évolution favorable.

Il peut s'agir de conjonctivites, d'hémorragies sous-conjonctivales récidivantes, de kératites superficielles ou profondes, de sclérites ou d'épisclérites <34>.

Certains auteurs ne leur donnent aucune valeur diagnostique particulière et considèrent qu'elles constituent des associations fortuites, non significatives <38>.

6) L'évolution et le pronostic fonctionnel visuel:

Le pronostic des atteintes oculaires est fonction de la gravité de la maladie, de sa durée, de la fréquence des récurrences, du siège des lésions et de la précocité du diagnostic et de la mise en route du traitement.

La cécité uni- ou bilatérale est, habituellement, l'aboutissement plus ou moins rapide de l'évolution des lésions oculaires.

Elle survient dans un délai de quelques mois à 10 ans. C'est au cours des 3 premières années qui suivent le début de l'atteinte oculaire que la maladie de Behcet présente son plus haut potentiel de gravité sur le plan fonctionnel visuel (39).

La cécité est plus souvent en rapport avec les complications postérieures, mais elle peut être due également aux complications du segment antérieur:

Les manifestations uvéales antérieures peuvent aboutir à la cécité par atrophie irienne, seclusion pupillaire, opacification du cristallin, ou glaucome secondaire (38-39).

Les poussées d'uvéites postérieures peuvent entraîner une opacification du cristallin et la formation de brides rétino-vitréennes qui, se rétractant, tirent sur la rétine et provoquent des déchirures et des décollements (38).

Les manifestations vasculaires rétiniennes sont de loin les plus redoutables.

Elles aboutissent à une dégénérescence microkystique de la macula et à un stade plus évolué à une panvasculite avec atrophie optique (38).

Le pronostic redoutable des atteintes oculaires a été radicalement modifié dans un sens favorable par l'utilisation précoce, ces dernières années, des immunosuppresseurs, et notamment du CHLORAMBUCIL.

Ces produits permettent de stopper les poussées inflammatoires dans l'immense majorité des cas, et même d'obtenir parfois un gain d'acuité visuelle (25).

Mais il ne s'agit en aucun cas de thérapeutiques curatives: les récurrences restent fréquentes après l'arrêt de ces traitements, dans un délai de quelques mois à quelques années.

En ce qui concerne les corticoïdes généraux, certains auteurs, tel BONNET (25), les accusent d'avoir plutôt une action aggravante sur l'évolution à long terme (répétition à un rythme de plus en plus rapproché des poussées). BONNET pense que ces derniers ne devraient être utilisés que pour améliorer l'évolution immédiate d'une poussée oculaire.

L'examen biomicroscopique du fond d'oeil et l'angiographie fluorescéinique sont d'une grande valeur dans la surveillance de l'évolution et des effets du traitement: la découverte de petits engainements périveineux de la région équatoriale de la rétine permet d'affirmer que l'atteinte oculaire n'est pas éteinte <25>.

Signalons enfin que la maladie de Behcet est responsable de 12% des cécités de l'adulte au Japon <34>. Il semblerait que les complications oculaires soient plus sévères dans ce pays.

C/ LES ATTEINTES ARTICULAIRES

1) Généralités:

L'atteinte des articulations dans la maladie de Behcet est fréquente: elle est relevée chez plus de 50% des malades (50 à 75% selon les séries) <7-16-17-19-55-67-109>. Elle vient donc en troisième position après les atteintes cutané-muqueuses et oculaires.

Il n'est pas rare qu'elle soit inaugurale de l'affection et qu'elle constitue le motif de première consultation <17-55>. Elle peut parfois précéder les autres manifestations de nombreuses années <16>. Néanmoins, dans la plupart des cas, elle succède à l'aphtose et aux lésions oculaires.

IMBERT <67> retrouve une prévalence notable des signes ostéo-articulaires chez les femmes: sur une série de 65 patients, plus de 90% d'entre sont touchées.

Il ne semble exister aucune prédisposition génétique aux formes articulaires. Aucun cas familial n'a été retrouvé. CHAMBERLAIN en 1978 relevait l'incidence élevée du gène HLA B27 dans ces formes articulaires, mais les études réalisées depuis montrent que la fréquence de ce gène ne dépasse pas celle retrouvée dans la population générale <67>.

L'âge moyen de survenue de l'atteinte articulaire est de 30 à 40 ans.

Les manifestations articulaires sont dominées par les arthrites et les arthralgies.

2) Les arthrites:

Il s'agit généralement de monoarthrites ou d'oligoarthrites (2 ou 3 articles), atteignant les grosses articulations: genoux et chevilles surtout, coudes et poignets parfois. Elles intéressent beaucoup moins souvent les articulations des doigts, des pieds, des épaules, du maxillaire inférieur et du sternum.

Les polyarthrites sont rares.<7-16-17-55-67>

Bien que survenant parfois de façon isolée, elles sont le plus souvent contemporaines de poussées d'aphtose ou de signes oculaires.

Il semble exister une association fréquente des arthrites avec

l'aphtose et la pseudo-folliculite nécrotique <67>.

Le tableau peut être celui d'arthrites vraies, mais se résume parfois à de simples arthralgies avec des signes inflammatoires très discrets.

En cas d'arthrites vraies, il s'agit d'arthrites aiguës, avec hydarthrose et signes inflammatoires marqués, récidivantes (70% des cas) et sans caractère migrateur. Elles guérissent habituellement sans séquelles en quelques jours ou quelques semaines (parfois quelques heures). Elles s'accompagnent parfois d'un érythème noueux <67>.

Les formes chroniques (se prolongeant au-delà de 3 mois) sont rares.

Les déformations et les destructions articulaires sont exceptionnelles.

BENAMOUR <17> rapporte 2 cas d'arthrites déformantes et destructrices; celles-ci intéressent plus volontiers les petites articulations des mains, des pieds et des poignets.

Sur le plan radiologique, l'intégrité osseuse est donc habituelle.

Il est rare d'observer un pincement articulaire, une érosion osseuse ou des microgêodes.

L'analyse du liquide synovial met en évidence un caractère inflammatoire banal avec généralement plus de 5000 éléments/mm³ (polynucléaires) et parfois présence de ragocytes et d'inclusions macrophagiques. Le complément peut être normal ou élevé <55-109>.

La biopsie synoviale montre qu'il existe une synovite non spécifique. On peut toutefois remarquer l'importance des lésions vasculaires: augmentation du nombre des vaisseaux, épaissement des parois, thromboses vasculaires, infiltrat inflammatoire périvasculaire <55>.

3) Les arthralgies:

Elles sont aussi fréquentes que les arthrites. Elles touchent une ou plusieurs articulations, prédominant également aux genoux et aux chevilles. Elles sont fugaces, migratrices, et accompagnent presque toujours les poussées d'aphtose ou les poussées oculaires.

4) Les sacro-iliites:

Uni ou bilatérales, ces atteintes restent rares. Elles

peuvent être isolées, sans atteinte rachidienne.

Certains auteurs (HAMZA, WELFLING) estiment à environ 2% la fréquence de l'association Behcet-Spondylarthrite ankylosante <67>.

Cette association est considérée comme fortuite par la plupart des auteurs.

5) Les atteintes extra-articulaires:

Elles sont rares. Il peut s'agir de myalgies diffuses (discrètes lésions de myosite à la biopsie) ou de banales tendinites <55-67>.

6) Cas particulier de l'ostéonécrose aseptique de la hanche:

Elles se voient lors des corticothérapies prolongées et à fortes doses.

Cette complication encore mal connue se voit chez 5% des malades selon RONCO <94> et serait favorisée par la vascularite elle-même.

Son diagnostic difficile (latence radiologique) doit être précoce, aboutissant à une réduction de la corticothérapie, voire à un traitement chirurgical (forage).

Il faut savoir distinguer cette complication d'une localisation articulaire inflammatoire de la maladie (les hanches sont épargnées par la maladie).

D/ LES ATTEINTES VASCULAIRES (ANGIO-BEHÇET)

1) Introduction:

Le substratum anatomique de la maladie de Behçet est une vascularite.

Celle-ci peut toucher les vaisseaux de tout calibre: capillaires, veinules, veines, artérioles et artères.

L'atteinte des troncs veineux prédomine nettement par rapport à l'atteinte artérielle.

2) Les thromboses veineuses:

Constituant pour ADAMANTIADIS <1> le quatrième signe cardinal de la maladie de Behçet, les thromboses veineuses font pourtant partie classiquement des critères mineurs du diagnostic positif.

Dans la plupart des études, leur fréquence est estimée à 30-40% des cas <45-49-55-113>. Pour WECHSLER <113>, cette fréquence est certainement sous-estimée.

Elles surviennent le plus souvent (50% des cas) dans les 4 ans qui suivent le début de la maladie <113>.

Elles sont parfois inaugurales et révélatrices de la maladie (10 à 20% des cas), précédant l'aphtose de 1 à 10 ans <16-45-113>.

L'atteinte des veines profondes est la plus caractéristique de la maladie. Les phlébites superficielles sont très rares, fugaces, et ont pour siège de prédilection le territoire des saphènes <16>.

Le siège des thromboses veineuses profondes est le suivant (par ordre de fréquence): <16-113>

- poplité
- fémoral
- fémoro-iliaque
- cave inférieur
- cérébral
- cave supérieur
- axillaire
- sous-clavier

WECHSLER <113> note une atteinte veineuse multiple dans 40% des cas.

Il ne retrouve pas l'habituelle prédominance masculine constatée dans les pays du pourtour méditerranéen. Les localisations multiples se verraient même plus volontiers chez les femmes.

Chez l'homme, le siège des thromboses est plus souvent ilio-fémoral et cave <113>.

Les thromboses de la veine cave inférieure restent rares. Elles siègent surtout au niveau du tiers inférieur. L'extension peut gagner les veines rénales (syndrome néphrotique), et les veines sus-hépatiques (syndrome de Budd-Chiari) <113>.

Les thromboses de la veine cave supérieure sont exceptionnelles et traduisent souvent l'extension d'une thrombose née dans les veines axillaires ou sous-clavières <16>.

Les thromboses cérébrales, bien que très rares, doivent être évoquées devant des céphalées ou un tableau d'hypertension intracrânienne.

Les thromboses veineuses de la maladie de Behcet ont la réputation d'être exceptionnellement emboligènes. Les embolies pulmonaires peuvent néanmoins se voir, mais sont rarement massives et mortelles <113>.

La pathogénie des thromboses veineuses dans le Behcet n'est pas encore élucidée. Si la vascularite à tropisme veineux peut expliquer les lésions veinulaires, elle peut difficilement expliquer à elle seule les thromboses des gros troncs. Certains auteurs, tels HULL et SALVARANI <99>, ont évoqué le rôle possible des anticorps anticardiolipide retrouvés à un taux élevé chez ces malades.

Dans une série réalisée par HAMZA en 85 <54>, ces taux restent toujours inférieurs à la normale, venant ainsi contredire cette hypothèse.

D'autres auteurs proposent comme mécanisme une hypercoagulabilité par inhibition du pouvoir fibrinolytique du sang <89-97>. Il pourrait s'agir d'un défaut de libération de l'activateur tissulaire du plasminogène.

Pour ces auteurs, il semble même préférable, sur le plan thérapeutique, d'éviter le recours aux corticoïdes, susceptibles d'aggraver les troubles de la fibrinolyse <97>.

Enfin, il a été envisagé une inhibition de la production et de la libération des prostacyclines (PGI 2), puissants inhibiteurs naturels de l'agrégation plaquettaire <45-113>.

3) L'atteinte artérielle:

Elle est très rare, en général plus tardive que l'atteinte veineuse <16-45>, mais comporte un risque de mortalité plus élevé <97-113>.

Il peut s'agir de :

-thromboses artérielles, portant sur les petites artères périphériques (infarctus sous-unguéaux, nécrose distale des doigts ou des orteils) ou sur les gros troncs (iliaques, fémorales, tibiales, radiales, sous-clavières, carotides).

-sténoses artérielles, exceptionnelles.

-anévrismes (tendance remarquable à la rupture), portant sur l'aorte, les artères rénales, les artères périphériques (poplitées surtout), ou les artères pulmonaires.

Histologiquement, les lésions artérielles correspondent à la vascularite atteignant l'intima, la média, l'adventice et les vasa vasorum.

E/ LES ATTEINTES INTESTINALES (ENTERO-BEH CET)

1) Généralités:

La fréquence des atteintes intestinales au cours de la maladie de Behcet est variable selon les pays. Dans les pays occidentaux, elle est estimée à 10-20% des cas. Elle serait beaucoup plus élevée au Japon et en Tunisie: jusqu'à 40% des cas <16-93>.

Curieusement, on ne retrouve pas dans ces atteintes l'habituelle prédominance masculine; au moins dans les observations occidentales <93>.

LEHNER retrouve une légère prédominance du groupe HLA B12 <93>.

Ces atteintes, très rarement inaugurales, surviennent généralement après 5 ou 6 ans d'évolution de la maladie, touchant ainsi l'adulte dans la 3ème ou 4ème décennie <77-93>.

Cliniquement, elles se traduisent le plus souvent par des manifestations mineures sans spécificité. La véritable colite ulcéreuse, redoutable car menaçant le pronostic vital, demeure beaucoup plus rare.

WECHSLER <119>, dans une expérience portant sur 150 cas, retrouve une sémiologie digestive dans 22% des cas et une atteinte objective (lésions endoscopiques) dans seulement 4% des cas.

Les lésions peuvent intéresser tout le tractus digestif: oesophage, estomac, iléon, colon, rectum; elles siègent cependant avec prédilection dans la région iléo-caecale <16-18-77>.

L'évolution se fait par poussées, sur un mode chronique. Les complications de la colite ulcéreuse sont fréquentes et leur mortalité importante.

Le diagnostic de ces atteintes repose sur la clinique, la radiologie, l'endoscopie et l'étude anatomo-pathologique, mais aucun aspect spécifique n'a réellement été décrit. La distinction entre la colite ulcéreuse du Behcet et les autres maladies inflammatoires de l'intestin (RCH et maladie de Crohn surtout) reste ainsi difficile à faire dans certains cas; surtout quand on sait que ces maladies peuvent s'accompagner également d'aphtes, d'uvéïte, d'érythème noueux et d'arthrites. (se reporter au chapitre "diagnostic différentiel").

Le traitement fait appel à la chirurgie dans les formes chroniques invétérées et dans les formes compliquées. Les résections intestinales sont souvent assez larges.

2) Les symptômes cliniques:

La douleur abdominale est le symptôme le plus fréquent: 75% des cas (18). Elle est souvent de type pseudo-appendiculaire, plus rarement colique.

La diarrhée se voit dans 60% des cas. Elle est en général purulente et hémorragique.

La fièvre se voit dans 50% des cas. Elle est habituellement élevée et s'accompagne d'un amaigrissement massif.

Les autres symptômes sont plus rares: nausées, vomissements, constipation.

Les complications de la colite ulcéreuse sont très fréquentes. Elles peuvent être soit révélatrices, soit survenir après de longues évolutions. Il peut s'agir de: (77-93)

- hémorragies intestinales (60% des cas), parfois dramatiques
- péritonites par perforations multiples (25% des cas)
- fistules externes ou internes (30% des cas)
- ulcérations périméales
- abcès péricoliques ou pelviens (20% des cas)
- colectasies (2% des cas)

Certains auteurs trouvent que les corticoïdes augmentent la fréquence des perforations (77).

3) Les signes radiologiques: (77-93)

Le lavement baryté en double contraste est normal dans les formes débutantes et dans les localisations limitées à l'iléon. Lorsqu'il est pathologique, l'aspect le plus habituel de la colite ulcéreuse est le suivant: ulcérations souvent profondes, en boutons de chemise, pouvant être localisées à un segment ou se répartir sur la totalité du colon.

Ces ulcérations s'associent à d'autres signes radiologiques: épaissement des parois, effacement des plis muqueux, perte des haustrations.

Le transit baryté du grele montre rarement des ulcérations iléales ou jéjunales. On observe surtout des anomalies fonctionnelles: aéroentérie, dilatations segmentaires avec stase, floculation ou segmentation de la baryte.

4) Les images endoscopiques: <77-93>

Les ulcérations multiples, habituellement rondes ou ovalaires, sont larges (1 à 4 cms) et très creusantes; leur fond est blanchâtre et elles sont entourées d'une fine zone érythémateuse et surélevée.

Le reste de la muqueuse est en règle normal, mais peut être friable, érythémateux et hémorragique.

La topographie des lésions varie curieusement avec l'origine géographique:

- Au Japon les lésions sont surtout localisées au niveau de l'iléon (75% des cas) et du caecum (45% des cas).
- Dans les pays occidentaux la répartition est plus égale avec une prédominance hémicologique gauche.

5) L'étude histologique: <93>

Elle montre des lésions sans spécificité qui ont surtout pour particularité d'avoir une disposition segmentaire et d'atteindre toute l'épaisseur de la paroi intestinale (lésions transmursales).

Elles sont de trois types: des ulcérations, un infiltrat inflammatoire non spécifique et des lésions de vascularite et de périvasculite.

6) Le traitement des formes chroniques ou compliquées:

La chirurgie en est la seule ressource thérapeutique. Les résections doivent être larges du fait des récurrences fréquentes au niveau des anastomoses et du colon restant. Ces résections larges feraient tomber le pourcentage des récurrences à 10% au lieu des 35% observés dans les résections limitées <93>. Au niveau du colon gauche, il est préférable de recourir aux colectomies totales plutôt qu'aux segmentaires, afin d'éviter aux malades des réinterventions chirurgicales. Enfin, les iléostomies laissées longtemps, voire définitivement, permettent de sauver certains malades de situations dramatiques <93>.

F/ LES ATTEINTES PULMONAIRES

L'atteinte pulmonaire reste rare. Sa fréquence est de l'ordre de 5% des cas <55-126>. Ce chiffre est peut-être en deçà de la réalité du fait que cette localisation est rarement recherchée et que la durée d'évolution chez ces patients est souvent courte <126>.

La plupart des auteurs insistent sur sa gravité.

Certains signes cliniques doivent attirer l'attention chez les malades: la toux, l'expectoration, la dyspnée d'effort, les douleurs thoraciques et surtout les hémoptysies <126>.

Plusieurs types de lésions peuvent survenir, soit indépendamment, soit en association <55-126>:

- les adénopathies médiastinales
- les infarctus (thromboses par vascularite ou embolies d'origine veineuse)
- les pleurésies, primitives ou secondaires
- les infiltrats inflammatoires diffus
- les anévrysmes artériels.

Les anévrysmes artériels constituent les lésions les plus redoutables car ils comportent un risque important de fissuration, entraînant des hémoptysies cataclysmiques souvent fatales pour les malades. Leur évolution spontanée se fait rarement vers la thrombose totale et la régression <126>. Il importe donc d'en faire le diagnostic le plus précocement.

Sur la radiographie pulmonaire, ils apparaissent sous formes d'opacités arrondies au niveau des hiles.

Devant de telles images, il convient de réaliser une angiographie globale et sélective qui constitue l'examen de choix pour le diagnostic <126>.

Le traitement de ces anévrysmes comporte la chirurgie lorsqu'ils sont uniques, et les embolisations artérielles lorsqu'ils sont multiples et diffus.

Les embolisations n'ont cependant qu'un effet transitoire.

G/ LES MANIFESTATIONS PLUS RARES

1) L'atteinte rénale:

L'atteinte rénale est très rarement décrite, en dehors de l'amylose et des cas de thromboses des veines rénales compliquant les thromboses de la veine cave inférieure. Ceci paraît étonnant pour une affection considérée comme une angéite à complexes immuns circulants <59>.

Cliniquement, l'atteinte rénale est définie par des signes urinaires: l'hématurie et/ou la protéinurie. Ainsi, un grand nombre de cas échappent au diagnostic. Seules la biopsie rénale et l'étude histologique en immunofluorescence permettent de découvrir les lésions de glomérulite <59>. Ces examens réalisés à titre systématique chez les malades asymptomatiques mettent parfois en évidence des dépôts de C3 et d'immunoglobulines au niveau des membranes glomérulaires <59-110>. Ces constatations sont en faveur d'un dépôt de complexes immuns dans le rein <55>.

2) L'atteinte cardiaque:

Elle est exceptionnelle. On décrit des myocardites, des endocardites, des péricardites et des infarctus myocardiques <31-49>. Les péricardites semblent être les plus fréquentes; elles peuvent être inaugurales et sont volontiers récidivantes <109>.

3) L'amylose:

L'amylose peut compliquer la maladie de Behcet. Les dépôts amyloïdes intéressent le rein, la rate, les glandes surrénales, la thyroïde, l'intestin grêle et le poumon <55>.

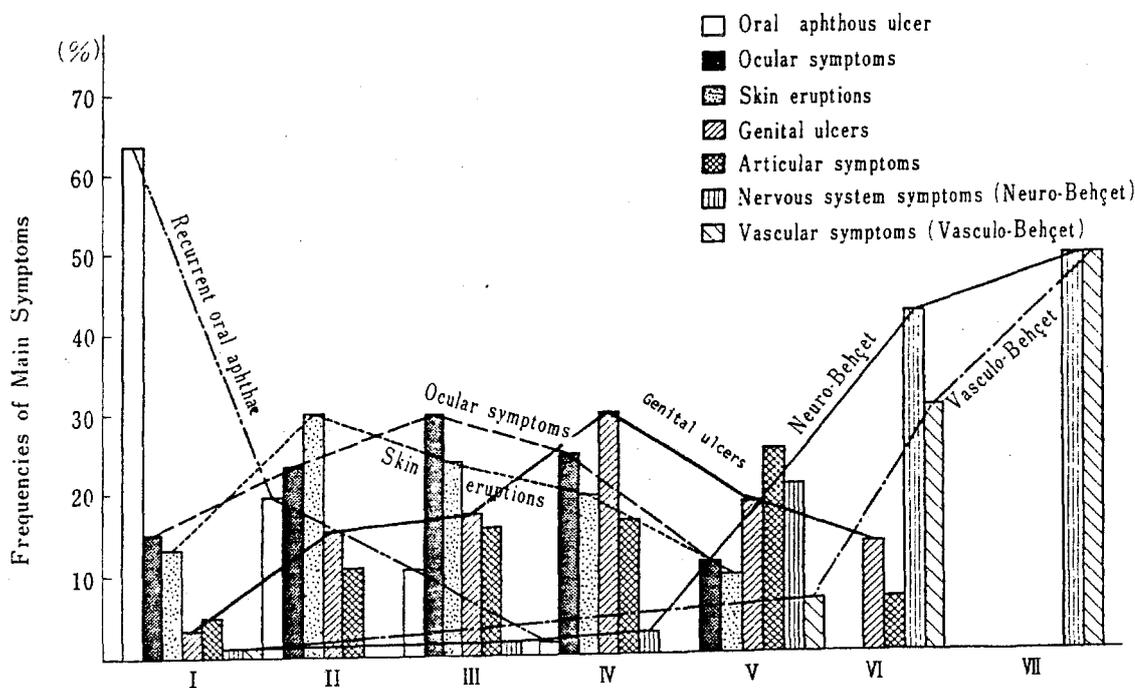
4) Les autres: <55>

Les orchio-épididymites aiguës.

Les adénopathies superficielles ou profondes; la splénomégalie.

Les atteintes endocriniennes: thyroïdiennes, pancréatiques.

L'atteinte des glandes salivaires accessoires et les parotidites.



Ordre d'apparition des principaux symptomes.

(133 hommes, 60 femmes)

D'après SHIMIZU (102).

NEURO-BEHGET

A/ GENERALITES

La fréquence des complications neurologiques dans la maladie de Behcet semble avoir été longtemps sous-estimée (5 à 20% des cas selon les auteurs). Actuellement, on admet leur survenue à 30% des cas environ (22-31).

Elles sont très rarement inaugurales, survenant généralement dans les 5 ou 10 ans après le début de la maladie (troisième décade) (16-92). Elles sont cependant très souvent révélatrices de la maladie (96).

Dans la plupart des cas, l'installation des signes est brutale ou rapidement progressive (31).

La symptomatologie est très polymorphe mais n'est en rien spécifique de la maladie; elle ne devient évocatrice que par la présence concomitante ou anamnestique des autres manifestations systémiques (aphtose, uvéite,....).

Les formes neurologiques restent aujourd'hui d'une haute gravité fonctionnelle et vitale. Jusqu'en 1965, on a considéré que 40% des cas de Neuro-Behcet étaient mortels, presque toujours dès la première année, les survivants gardant de lourdes séquelles.

De nos jours, on peut estimer à 10 ou 20% les formes mortelles (5-10% à 3 ans) (92).

Il est sur qu'un meilleur dépistage, la connaissance des formes infracliniques et la mise en route rapide d'un traitement adapté permettront d'en améliorer encore le pronostic (22).

B/ LES SYMPTOMES CLINIQUES

Les lésions peuvent intéresser n'importe quelle partie du système nerveux central. Cela explique l'extrême polymorphisme clinique du Neuro-Behcet.

Ce polymorphisme et l'évolution parfois rapide des symptômes rendent difficile la description de grands tableaux neurologiques.

Il est plus aisé de décrire les signes cliniques isolément en fonction de leur fréquence et de leur particularité.

Néanmoins, on peut distinguer deux formes cliniques nettement tranchées qui sont (78):

- la méningo-encéphalomyélite, la plus fréquente (80% des cas), caractérisée par la présence de signes d'atteinte disséminée du SNC,

- l'hypertension intracrânienne (20% des cas), qui ne doit pas être rangée sous la rubrique faussement rassurante d'HIC "bénigne".

1) Les céphalées:

C'est le symptôme le plus fréquent: 60-80% des cas.

Pour WECHSLER et O'DUFFY (16) les céphalées méritent d'être prises en compte comme un symptôme prémonitoire de l'atteinte neurologique et leur simple constatation devrait conduire à la mise en route d'une corticothérapie à fortes doses pour essayer d'éviter la constitution de troubles neurologiques sévères non régressifs.

Les céphalées peuvent traduire l'existence d'une méningite aseptique (25% des cas); elles peuvent restées isolées et discrètes, ou faire partie d'un syndrome méningé franc avec vomissements, fièvre et raideur de nuque; elles peuvent faire partie d'un syndrome d'hypertension intracrânienne dite "bénigne" (25% des cas) avec oedème papillaire; enfin elles peuvent être associées d'emblée à une atteinte parenchymateuse avec des déficits neurologiques (50% des cas) (96).

2) Le syndrome méningé franc:

Il est moins fréquent.

La méningite aseptique reste souvent latente, se résumant comme on l'a vu à de simples céphalées.

Ce syndrome doit, bien sur, conduire dans tous les cas à une étude du LCR, afin d'éliminer d'autres pathologies, notamment infectieuses telles que la tuberculose ou la syphilis.

3) Le syndrome d'hypertension intracrânienne dite "bénigne":

Le syndrome d'HIC avec céphalées, vomissements, troubles visuels et oedème papillaire bilatéral se voit dans 20% des cas.

Bien qu'il soit rarement inaugural, il est souvent révélateur de la maladie de Behcet. L'examen du fond d'oeil, qui doit être minutieux, retrouve souvent d'autres signes oculaires associés tels que les périphlébites rétiniennes, les troubles du vitré ou les hémorragies péripapillaires <43>. La présence de ces lésions est un argument de valeur pour le diagnostic.

Il ne semble exister aucun parallélisme entre le degré de l'oedème, les chiffres de la pression intracrânienne et la durée de l'évolution de l'HIC <43>.

L'évolution de ce syndrome est en règle favorable, mais doit toujours faire rechercher une thrombose veineuse cérébrale (sinus durs surtout) et donc pratiquer systématiquement une tomographie avec injection et une artériographie cérébrale avec clichés tardifs (en raison de la menace pour la fonction visuelle) <27-43-46-96>.

4) Le syndrome pyramidal:

Il est quasi-constant: plus de 80% des cas dans la plupart des études.

Il peut s'agir d'une simple irritation pyramidale: réflexes ostéo-tendineux vifs, signe de Babinsky.

Le plus souvent il est déficitaire lors des poussées, pouvant intéresser les quatre membres <22-96>; l'hémiplégie (ou l'hémi-parésie) est de loin la plus fréquente <78>.

Il peut s'associer à des troubles sensitifs (25% des cas) et à des troubles sphinctériens (30% des cas) <21>.

5) L'atteinte des nerfs crâniens:

Elle est fréquente: plus de 50% des cas <21>, et témoigne du tropisme habituel de l'affection pour le tronc cérébral <22>.

Les nerfs les plus touchés sont les oculo-moteurs (III, IV, VI) (30% des cas), le VIII (5% des cas) et le VII (5% des cas) <92>.

Cela se traduit par des paralysies oculo-motrices (diplopies volontiers fluctuantes et à bascule), des paralysies faciales périphériques, une surdité, un syndrome vestibulaire (nyctagmus, vertiges).

EMURA <44> rapporte en 1986 l'observation d'une malade de 26 ans qui présentait une atteinte du III gauche (ptose de la paupière, diplopie, mydriase et perte du réflexe pupillaire à la lumière) associée à une hémiplégié controlatérale. L'examen par RMN confirmait le syndrome de WEBER en mettant en évidence une lésion au niveau du tronc cérébral (pédoncule gauche).

6) L'atteinte cérébelleuse:

Elle se voit dans 20 à 60% des cas selon les séries (40% des cas en moyenne).

Le syndrome cérébelleux peut être uni- ou bilatéral <21>. Il se résume souvent à une simple dysarthrie, les autres signes étant en général masqués par l'hémiplégié; cela explique l'ataxie séquellaire parfois constatée après régression des signes pyramidaux.

7) Les troubles psychiques:

Leur fréquence est sans doute sous-estimée par de nombreux auteurs: 5 à 55% selon les études. BORSON <26> l'évalue à 50% des cas.

La manifestation la plus fréquente est le syndrome dépressif (plus de 50% des cas).

On rencontre également des états confusionnels, des hallucinations, des troubles du comportement social <92>.

Certains malades aboutissent à des états de démence par atrophie corticale <26>.

Les troubles psychiatriques sont en général associés à d'autres signes neurologiques mais constituent parfois l'unique atteinte nerveuse; le lien avec la maladie de Behcet n'est alors établi que tardivement au cours de l'évolution.

8) Les troubles sensitifs:

Ils sont présents dans 25% des cas environ (96).

Ils sont rarement isolés, étant en général associés aux signes pyramidaux. Il peut s'agir de signes objectifs ou subjectifs à type de paresthésies.

9) Le syndrome pseudo-bulbaire:

Il est retrouvé dans environ 25% des cas (21).

Ce syndrome, impliquant des lésions bilatérales des voies cortico-nucléaires, est très spectaculaire; il associe des troubles de la phonation et de la déglutition à des troubles de la mimique (rire et pleurer spasmodiques).

10) Les autres signes:

a) Les signes extra-pyramidaux:

Ils sont très rares (moins de 5% des cas).

Certains auteurs ont décrits des syndromes parkinsoniens avec akinésie, hypertonie plastique et tremblements de repos. BUSSONE (32) rapporte en 1982 un cas de chorée chez un homme de 58 ans atteint par la maladie.

La rareté des signes extrapyramidaux est étonnante si l'on considère la fréquence des lésions constatée au niveau des noyaux gris centraux.

b) L'atteinte du SNP:

L'atteinte du système nerveux périphérique est très exceptionnelle (moins d'1% des cas).

De rares observations de polynévrite sensitive ou motrice, plus volontiers distale, d'atteinte radiculaire et de multinévrite sont publiées.

BAKOUCHE <9> rapporte en 1984 un cas de polyradiculonévrite essentiellement motrice, à nette prédominance proximale, favorablement influencée par la corticothérapie et totalement disparue après 5 mois d'évolution.

LARRUE <74> rapporte en 1987 un cas de polyneuropathie inflammatoire chronique sensitivo-motrice.

c) L'atteinte musculaire:

Elle est aussi exceptionnellement décrite.

ARKIN <5> rapporte le cas d'un malade présentant lors de multiples biopsies musculaires des signes typiques de myosite, associés à une élévation persistante des CPK dans le sang.

d) La névrite optique rétro-bulbaire:

ROUGEMONT <96> signale un cas de NORB en 1982. L'atteinte du nerf optique n'a cependant été qu'exceptionnellement décrite dans cette affection.

C/ LES EXAMENS COMPLEMENTAIRES

1) L'étude du liquide céphalo-rachidien:

Le LCR est anormal de façon quasi-constante lors des poussées neurologiques.

On note une pléiocytose à prédominance lymphocytaire dans environ 85% des cas (inférieure à 100 éléments/mm³ le plus souvent), et une hyper-protéinorachie modérée dans 65% des cas (en général inférieure à 1 g/l), avec élévation fréquente des gamma-globulines (31-92).

Pour HIRODATA (66), les malades en poussée aiguë présentent une élévation significative de l'index des IgM. L'étude des immunoglobulines dans le LCR permettrait donc d'évaluer l'activité du Neuro-Behcet.

La pression du LCR peut être normale ou augmentée (10% des cas) (92).

La glycorachie est toujours normale (92), de même que la chlorurorachie.

Les recherches bactériologiques et virales sont constamment négatives.

En dehors des poussées, l'étude du LCR peut s'avérer normale.

Enfin, il n'existe aucune corrélation entre les perturbations du LCR et le tableau clinique.

2) L'électro-encéphalogramme:

L'EEG peut être normal (50% des cas) ou montrer des ondes lentes diffuses ou localisées. Il comporte donc un intérêt dans les formes infracliniques.

3) Les potentiels évoqués:

L'étude des potentiels évoqués somatosensoriels montre fréquemment des délais de latence. Cela témoigne d'une atteinte des nerfs crâniens par lésion du tronc cérébral (82).

4) La tomodensitométrie cérébrale:

L'utilisation et la valeur de la tomodensitométrie pour le diagnostic de Neuro-Behcet ont rarement été décrites jusqu'à ces dernières années.

Il faut en fait distinguer deux catégories de lésions: <121>
 - les thromboses veineuses cérébrales,
 - les lésions directes du parenchyme cérébral.

a/ Les thromboses veineuses cérébrales:

Les possibilités diagnostiques de la TDM sont fort variables dans les thrombophlébites cérébrales.

Les signes, souvent indirects, sont nombreux, diversement associés et dépendent de la localisation de la thrombose.

Les signes de ramollissements veineux, volontiers hémorragiques et spontanément hyperdenses, font partie de ces signes indirects.

a-1: La thrombose du sinus longitudinal supérieur (SLS):

Cette localisation semble la plus fréquente dans la maladie de Behcet, si l'on se réfère aux nombreuses observations publiées <10-29-43-62-83>; mais il s'agit également de la localisation la plus facile à diagnostiquer.

L'image quasi-pathognomonique de la thrombose du SLS est l'image en "delta vide" (ou delta hypodense), comprise entre la voûte osseuse et la partie postérieure de la faux. Certains artéfacts osseux et de rares cas de bifidité de la partie terminale du SLS peuvent simuler une telle image. Aussi doit-on s'assurer que cette image en "delta vide" est visible sur plusieurs coupes contigues avant de porter le diagnostic de thrombose du SLS <48 bis>.

Si ce signe direct est pathognomonique, il est néanmoins inconstant.

Ce sont les signes indirects qui sont les plus fréquents: <48 bis>

- Au stade aigu, on observe des ventricules latéraux comprimés de façon symétrique. Ceci témoigne d'un gonflement cérébral diffus oedémateux.

- Au bout de quelques jours, on peut noter, au contraire, une dilatation ventriculaire, probable témoin d'une hydrocéphalie par hyperpression veineuse.

Les lésions d'ischémie sont habituellement bi-hémisphériques. L'œdème prédomine souvent au niveau de la substance blanche, est plus ou moins confluent, et s'associe souvent à des hémorragies en foyers multiples et bi-hémisphériques, plus franches et moins corticales que dans les ramollissements artériels hémorragiques.

Les hémorragies intracérébrales massives sont plus rares.

Après injection de produit de contraste, une prise de contraste périphérique gyriforme est souvent notée (50% des cas). Elle est d'apparition retardée (plusieurs jours) et disparaît en quelques semaines.

L'aspect est proche des opacifications gyriformes observées dans les ischémies artérielles, mais leur topographie est plus étendue, souvent bilatérale et plus sous-corticale (48 bis).

a-2: La thrombose de la veine de Galien et du sinus droit:

Les lésions œdémateuses et hémorragiques sont de siège périventriculaire et thalamique et leur visualisation TDM est plus inconstante (48 bis).

a-3: Les thromboses des veines superficielles:

Les ramollissements sont plus localisés et ils peuvent simuler une ischémie artérielle ou un hématome intracranien primitif.

Exceptionnellement, la thrombose veineuse est visible sous la forme d'une hyperdensité spontanée, témoignant d'un caillot récent.

Au bout de quelques jours, elle peut être visible sous la forme d'une image de défaut relativement hypodense et entourée d'une prise de contraste. Cette prise de contraste correspond à des lésions de la barrière hémato-encéphalique du tissu cérébral entourant la thrombophlébite, ou à la congestion de veines collatérales (48 bis).

Parfois, la thrombophlébite se manifeste par des signes d'engorgement veineux, responsables de prises de contraste anormalement étendues et floues des sinus veineux.

a-4: La thrombose du sinus caverneux (SC):

Son diagnostic est difficile car la structure du SC est assez hétérogène et sa taille est souvent discrètement asymétrique. Les meilleurs signes TDM à ce niveau semblent être l'observation d'une prise de contraste étendue et floue, péri-caverneuse avec un élargissement des veines ophtalmiques.

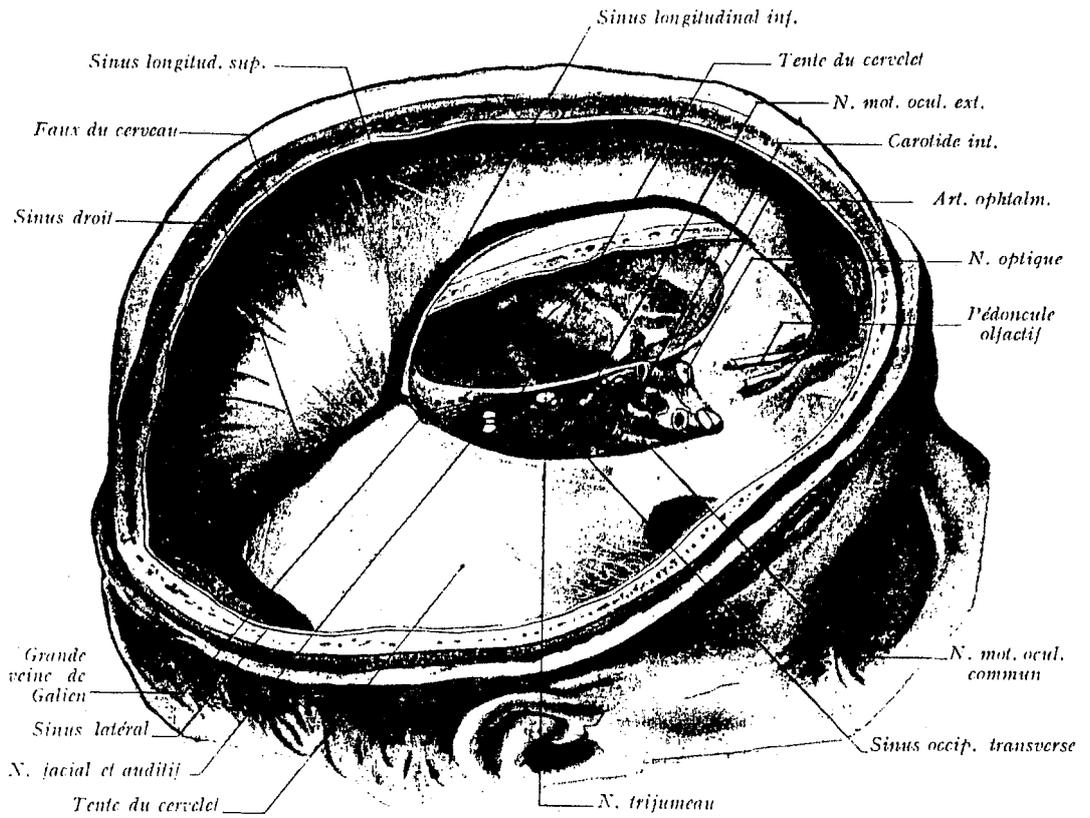


Fig. 465. — Faux du cerveau, tente du cervelet et sinus crâniens; vue latérale.

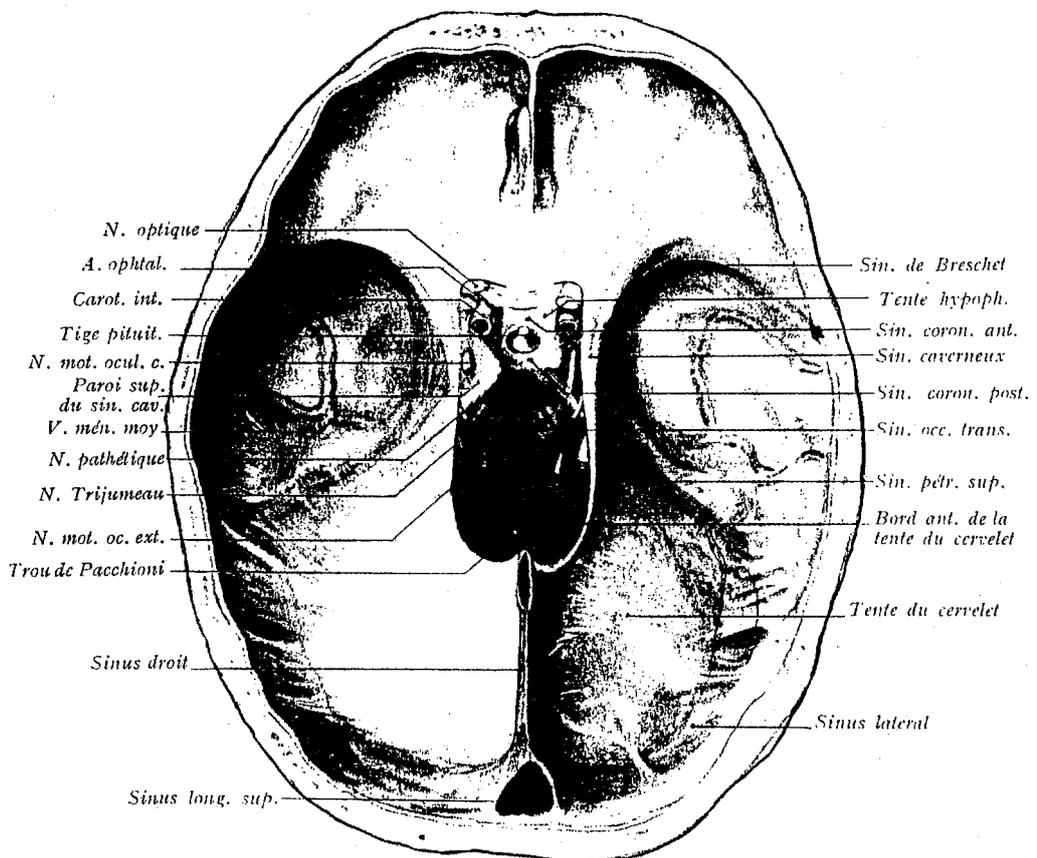


Fig. 466. — Tente du cervelet et tente de l'hypophyse, vues d'en haut.

Dans de bon nombre de cas, l'examen TDM est normal, aucun signe direct ou indirect de thrombose n'étant observé. Il importe alors de poursuivre les explorations complémentaires en réalisant une angiographie cérébrale.

 b/ Les lésions du parenchyme cérébral:

En dehors des thromboses veineuses cérébrales, la maladie de Behcet peut donner de petites lésions du parenchyme cérébral, disséminées dans le SNC, similaires à celles observées dans la sclérose en plaques <79>.

De nombreux auteurs s'intéressent actuellement à leurs aspects tomodynamométriques <41-64-72-73-121-123>.

O'DUFFY en 1976, puis KOZIN en 1977 <72>, furent les premiers à observer de petites zones spontanément hypodenses au niveau de la base du cerveau et de la substance blanche sous-corticale. Les scanners de l'époque n'étaient guère performants.

Ces auteurs constatèrent que ces zones pouvaient intéresser n'importe quelle partie du SNC, et conclurent qu'il s'agissait probablement de lésions de vascularite avec oedème et nécrose.

Ils constatèrent également qu'au cours de l'évolution de la maladie, le site de ces lésions pouvait varier; qu'elles étaient fluctuantes, disparaissant et réapparaissant parallèlement à la clinique, avec ou sans traitement.

En 1980, DOBKIN <41>, puis d'autres <64-73-121-123>, contrairement à KOZIN, constatèrent qu'elles pouvaient prendre le contraste après injection lors des poussées aiguës, de façon inégale, certaines zones restant hypodenses ou faiblement contrastées.

Ils conclurent que cette prise de contraste était la conséquence de l'extravasation de produit iodé dans le parenchyme, par lésion de la barrière hémato-encéphalique.

A distance de la phase aiguë, cette prise de contraste devenait moins importante, voire inexistante, en raison de la restauration de la barrière H-E <64>.

Ces lésions peuvent intéresser tout le SNC, mais semblent avoir une prédominance pour le tronc cérébral (protubérance et pédoncules) <64>.

On décrit des lésions au niveau de la substance blanche, mais

aussi au niveau de la substance grise (thalamus...) (64-123). Ce fait est intéressant car les lésions de SEP, elles, épargnent la substance grise (diagnostic différentiel).

Ainsi la TDM devient un examen important pour le diagnostic précoce du Neuro-Behcet, lorsque la clinique est peu évocatrice.

Il permet non seulement de détecter de petites lésions, mais également d'apprécier leur évolution; voire les effets du traitement (64).

Néanmoins, dans bien des cas, les signes cliniques sont plus importants que ne peuvent l'expliquer les images tomodensitométriques. Il s'agit dans ces cas, de lésions trop petites pour être détectées.

L'examen IRM prend ici toute sa valeur.

5) L'angiographie cérébrale:

L'apparition d'une hypertension intracrânienne au cours de la maladie de Behcet doit faire évoquer de principe une thrombose veineuse cérébrale <46>.

Cette complication apparaît rare si l'on se réfère aux cas publiés dans la littérature. Son diagnostic reste cependant difficile et l'on peut se demander si bon nombre de ces thromboses veineuses cérébrales ne passeraient pas inaperçues <27>.

WECHSLER et son équipe en 1985 <120> ont examiné 150 patients atteints de maladie de Behcet: 12 d'entre eux ont présenté une thrombose du sinus veineux cérébral, soit près de 10%.

La tomodensitométrie permet rarement d'en faire le diagnostic; on ne se contentera donc pas de ce seul examen.

L'angiographie demeure actuellement le meilleur examen, à condition d'être bilatérale, de comporter des incidences de 3/4 et des clichés tardifs.

L'absence d'opacification complète ou partielle d'un ou plusieurs sinus durs ou d'une ou plusieurs veines profondes permet de faire le diagnostic <27>.

Le diagnostic est cependant parfois difficile et il faudra rechercher des signes souvent associés tels que:

- un ralentissement circulatoire
- un réseau veineux collatéral bordant les contours du sinus manquant
- un drainage veineux inhabituel.

L'examen minutieux des temps veineux est donc essentiel <27-46>.

Pour FEUILHADE <46>, il faut savoir répéter cet examen angiographique lorsque la clinique est évocatrice (syndrome d'HIC), car il importe d'instaurer rapidement un traitement hypocoagulant.

Actuellement l'angiographie intraveineuse digitalisée paraît plus appropriée que l'artériographie carotidienne. Ses avantages sont nombreux:

- nature non invasive (évite la ponction artérielle)
- moindre coût
- possibilité d'exploration chez des malades en consultation externe. <62-120>

Outre les thromboses veineuses, l'artériographie cérébrale permet dans de très rares cas de mettre en évidence des anévrysmes artériels multiples intracrâniens.

Ces anévrysmes seraient plus fréquents chez l'homme que chez la femme et s'observeraient plus volontiers dans les formes incomplètes de la maladie, en l'absence de lésion oculaire typique <30>.

Ils constituent une menace sérieuse pour le pronostic vital en raison du risque élevé de rupture.

Leur traitement est difficile. Lorsque la lésion est accessible, la chirurgie est possible mais il existe un risque non négligeable de thrombose du greffon. L'emploi de l'héparine est très délicat et ne prévient pas toujours des thromboses artérielles.

6) L'examen par résonance magnétique nucléaire:

La supériorité de l'IRM sur la TDM tient de sa meilleure sensibilité et de la possibilité d'exploration de la fosse postérieure <76>.

Elle permet ainsi de détecter de plus petites lésions et de mieux les localiser.

Elle a donc un intérêt primordial dans les cas de Behcet où la TDM s'est avérée normale.

Les auteurs <48-64-68-70-71-105-108-122-124> décrivent bien la corrélation entre les images tomодensitométriques et les anomalies de signal à la RMN:

- En phase aiguë: les zones hypodenses prenant le contraste en TDM donnent en RMN un hypersignal en mode T2 et un hyposignal relatif en mode T1.
- En phase chronique: il n'est plus noté d'hypersignal en T2.

L'IRM, au même titre que la TDM, permet donc de distinguer les lésions évolutives et les lésions plus anciennes.

Elle permet par contre une meilleure détection des lésions localisées au niveau du tronc cérébral, du thalamus, du pallidum, du noyau caudé, du striatum, du locus niger, de la capsule interne, des parois du troisième ventricule et des voies optiques.

Elle a l'avantage aussi d'être non invasive (pas d'injection).
Cet aspect mérite d'être pris en compte dans le Behcet puisqu'il s'agit d'une vascularite aux réactions imprévisibles.

7) L'examen ultrastructural:

Les lésions histologiques sont peu spécifiques. Elles témoignent d'une vascularite touchant les veines et les artères de petit et moyen calibre.

En microscopie on retrouve:

- des infiltrations péri-vasculaires par des lymphocytes et des macrophages,
- de petits foyers de ramollissement, parfois hémorragiques, au voisinage de vaisseaux de petit calibre,
- un infiltrat inflammatoire du vaisseau lui-même avec nécrose fibrinoïde et thrombose de sa lumière (22-31).

D/ LE PROFIL EVOLUTIF ET LE PRONOSTIC

L'évolution du Neuro-Behcet se fait par poussées, qui restent tout à fait imprévisibles. La durée des poussées est variable, de quelques jours à plusieurs mois. Les symptômes peuvent apparaître isolément ou accompagnés d'autres signes cliniques tels l'aphtose ou l'uvéite.

Le pronostic fonctionnel et vital des formes neurologiques dépendent de la localisation des lésions (l'atteinte du tronc cérébral étant considérée comme particulièrement grave) et surtout de la précocité du diagnostic et de la mise en route d'un traitement adapté.

Pour certains auteurs, la présence de l'antigène HLA B5 présagerait un plus mauvais pronostic (92).

En phase aiguë, les corticoides administrés à fortes doses constituent le traitement le plus efficace pour enrayer le phénomène inflammatoire et limiter le déficit neurologique. Ils permettent dans bien des cas une régression partielle voire complète des symptômes dans les semaines qui suivent l'épisode aigu.

Leur utilisation au long cours pour prévenir les poussées est discutée actuellement (112).

Les immunosuppresseurs, introduits plus récemment, donnent souvent de bien meilleurs résultats dans la prévention des récurrences et semblent pouvoir modifier de façon radicale le pronostic du Neuro-Behcet, considéré jusqu'à présent comme rapidement défavorable.

HAMZA estime à 5% des cas la mortalité du Neuro-Behcet traité par immunosuppresseurs (16-55).

DIAGNOSTIC

A/ LE DIAGNOSTIC POSITIF:

1) La clinique:

Le diagnostic de la maladie de Behcet est difficile en raison de son extrême polymorphisme clinique, de l'inconstance des symptômes, de leur mode d'installation (certains pouvant précéder les autres de plusieurs mois ou années), et de l'évolution par poussées.

Il ne pose aucun problème quand l'aphtose buccale est associée à de nombreuses manifestations systémiques. Il n'en est pas de même quand l'aphtose est absente ou quand elle est associée à une seule manifestation systémique.

Combien faut-il de symptômes associés pour porter le diagnostic ? Quels sont les symptômes indispensables ? Plusieurs auteurs ont essayé de codifier les signes observés. Ils ont défini ainsi des critères diagnostiques majeurs et mineurs.

MASON et BARNES en 1968 proposent les critères diagnostiques suivants: (61)

- critères majeurs:

1. ulcérations buccales
2. ulcérations génitales
3. lésions oculaires (y compris kératite ou conjonctivite)
4. lésions cutanées

- critères mineurs:

- lésions gastro-intestinales
- arthrite
- thrombo-phlébite
- atteinte du système nerveux central
- atteinte cardio-vasculaire
- antécédents familiaux.

Pour eux le diagnostic positif repose sur la présence de 3 critères majeurs sur 4, ou de 2 critères majeurs associés à 2 critères mineurs.

Comme le souligne HAMZA (61), ces critères sont critiquables pour deux raisons:

- les auteurs incluent dans les critères majeurs des manifestations oculaires banales (kératite et conjonctivite) au même titre que l'uvéïte.

- avec ces critères, on peut confondre facilement une maladie de Behcet avec manifestations digestives et une rectocolite hémorragique avec manifestations cutané-muqueuses (voir diagnostic différentiel).

O'DUFFY en 1974 propose d'autres critères majeurs, au nombre de cinq: <86-109>

1. ulcérations buccales
2. ulcérations génitales
3. irido-cyclite
4. inflammation cutanée
5. arthrite.

Pour lui le diagnostic positif repose sur l'existence de 3 de ces critères dont l'un au moins est l'aphtose buccale ou l'aphtose génitale.

Les critères mineurs ne sont plus pris en considération dans ce système (la présence de l'un d'eux ne constitue qu'un argument supplémentaire).

HAMZA <61> en 1975 propose d'inclure l'hypersensibilité cutanée aux points de piqures dans les critères majeurs en raison de sa grande fréquence:

1. aphtose buccale
2. aphtose génitale
3. atteinte oculaire (uveite antérieure ou postérieure avec ou sans hypopion et/ou vascularite rétinienne)
4. hypersensibilité cutanée aux points de piqures.

Les critères mineurs sont limités aux 3 manifestations cliniques les plus fréquentes:

- a. la pseudo-folliculite nécrotique
- b. les arthrites (les arthralgies simples sont exclues)
- c. les phlébites ou thromboses veineuses

Les manifestations nerveuses sont exclues, ainsi que les manifestations recto-coliques (problèmes de frontière nosologique avec la RCH).

Pour l'auteur le diagnostic est certain si l'on est en présence des critères suivants:

- 1 + 2 + 3
- 1 + 2 + 4
- 1 + 3 + 4
- 1 + 4 + un critère mineur (a,b ou c).

Dans tous les cas l'aphtose buccale devra donc être présente. Si l'aphtose est absente, le diagnostic devra rester un diagnostic d'attente. Il pourra néanmoins être envisagé si l'on constate une hypersensibilité cutanée aux points de piqure.

On voit ainsi que toutes ces classifications sont loin d'être parfaites. Il faudra donc les utiliser avec prudence.

WECHSLER <109> estime qu'elles font une part insuffisante aux thromboses veineuses qui devraient être considérées comme un critère majeur.

Les critères diagnostiques selon HAMZA (61).

Critères majeurs :	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Aphthose buccale. 2. Aphthose génitale. 3. Uvéite antérieure ou postérieure, avec ou sans hypopion, et/ou vascularité rétinienne. 4. Hypersensibilité cutanée aux points de piqûre. 	
Critères mineurs :	
<ul style="list-style-type: none"> — Phlébite. — Arthrite. — Pseudofolliculite nécrotique. 	
Critères 1 + 2 + 3	} certitude diagnostique
Critères 1 + 2 + 4	
Critères 1 + 3 + 4	
Critères 1 + 4 + 1 critère mineur	

Les critères diagnostiques selon MASSON et BARNES, et selon O'DUFFY (109).

MASSON ET BARNES	O'DUFFY
Critères majeurs	
<ul style="list-style-type: none"> • ulcération buccale, • ulcération génitale, • lésions oculaires, • lésions cutanées. 	<ul style="list-style-type: none"> • ulcération buccale, • ulcération génitale, • irido-cyclite, • inflammation cutanée, • arthrite.
Critères mineurs	
<ul style="list-style-type: none"> • atteinte digestive, • thrombophlébite, • atteinte cardio-vasculaire, • arthrite, • atteinte du SNC, • antécédents familiaux. 	<ul style="list-style-type: none"> • atteinte nerveuse, • atteinte digestive, • atteinte veineuse, • atteinte artérielle.
Diagnostic + : 3 majeurs ou 2 majeurs + 2 mineurs	Diagnostic + : 1 et/ou 2 + 2 majeurs

2) La Capillaroscopie:

Les aspects capillaroscopiques de la maladie de Behcet sont peu connus et rarement décrits par les auteurs. La capillaroscopie péri-unguéale, examen simple, indolore et peu coûteux, pourrait pourtant avoir, à l'avenir, un intérêt pronostique et dans la surveillance thérapeutique de l'affection <115>.

WECHSLER rapporte en 1986 <115> les résultats d'une étude capillaroscopique systématique portant sur 30 sujets atteints de maladie de Behcet:

cette étude révèle un aspect de microvascularite chez 43% des patients, et des anomalies élémentaires non systématisées chez 30% d'entre eux (27% seulement ont une capillaroscopie normale).

Les anomalies prédominantes sont, par ordre de fréquence, les suivantes <115>:

- la paleur du fond (normalement rose et clair). Le sommet des anses capillaires est surmonté d'un halo clair qui réalise une bordure en bande,
- la visibilité de veinules à disposition irrégulière et des plexus veineux, pouvant réaliser un aspect en toile d'araignée, en espalier ou en créneau,
- le sludge (constaté chez moins de 5% des sujets sains),
- les anses capillaires ramifiées (en bouquet, en candélabre ou en réseau) et anastomosées,
- les mégacapillaires (n'appartenant pas à la vascularite),
- les pétéchiés (n'appartenant pas, non plus à la vascularite).

Ces anomalies ne sont pas spécifiques de la maladie de Behcet puisque ces aspects de vascularite sont décrits également au cours de la polyarthrite rhumatoïde, de l'endocardite subaiguë et du lupus, que les mégacapillaires se voient dans la sclérodermie, la connectivite mixte, la dermatomyosite et même dans le syndrome de Raynaud idiopathique, et que les pétéchiés s'observent dans la sclérodermie, la dermatomyosite, le Burger et certaines vascularites <115>.

WECHSLER et ses collaborateurs n'ont pas relevé de corrélation entre l'aspect capillaroscopique et l'âge, le sexe, l'origine ethnique, la durée de l'évolution, la sémiologie clinique (notamment vasculaire) et le traitement.

Aucune corrélation n'a également été retrouvée entre les données capillaroscopiques et les anomalies biologiques, en particulier immunologiques.

Par contre, une corrélation a été retrouvée entre la microvascularite et la présence d'une aphtose buccale, et l'aspect de la vascularite est influencée par les effets du traitement.

Cela permet de penser que les anomalies capillaroscopiques sont un témoin de l'activité, au moins muqueuse, de la maladie de Behcet et qu'elles pourraient permettre de surveiller les effets du traitement.

3) La Biologie:

Les éléments biologiques de la maladie de Behcet sont décrits dans le chapitre "PATHOGENIE".
Nous ne ferons que rappeler leur manque de spécificité.

Les seuls éléments pouvant orienter le diagnostic sont:
- le groupe HLA-B5, présent chez plus de 50% des malades, mais qui est particulièrement fréquent dans la population générale des pays les plus touchés (Japon et pays du pourtour méditerranéen); pour certains auteurs, il constitue un marqueur génétique de la maladie; pour d'autres, outre son intérêt théorique et pronostique (plus fréquent dans les formes oculaires graves), il n'a aucun intérêt diagnostique <53>.

- les complexes immuns circulants, présents dans 40 à 60% des cas (fréquence probablement sous-estimée) <55>.

4) L'Examen Anatomico-pathologique:

La maladie de Behcet est une affection systémique, touchant pratiquement tous les organes. Les lésions histologiques sont semblables d'un site à l'autre.
Les lésions élémentaires de base sont une vascularite, atteignant préférentiellement les veines et les veinules, et des foyers d'infarctus tissulaires <101-116>.

L'aspect histologique dépend beaucoup de l'âge de la lésion: <116>

- au stade aigu, elle se présente comme une vasculite leucocytoclasique caractérisée par un granulome riche en polynucléaires pycnotiques, avec ou sans nécrose fibrinoïde vasculaire et péri-vasculaire.

- au cours de l'évolution, les polynucléaires sont remplacés par des lymphocytes et des macrophages, la dégénérescence fibrinoïde disparaît.

Les lésions histologiques peuvent être observées au niveau:

- cutanéomuqueux (aphtes, pseudo-folliculite...)
- des vaisseaux de petit et de gros calibre (veines surtout, artères parfois)
- des synoviales articulaires
- des méninges cérébrales
- des muqueuses digestives (iléon terminal et colon surtout)
- du poumon
- du rein
- du muscle (exceptionnel).

Il n'existe aucun critère histologique formel de la maladie. Néanmoins, la biopsie et l'examen en immunofluorescence permettent d'orienter le diagnostic, en éliminant notamment d'autres pathologies tels une rectocolite hémorragique, une maladie de Crohn, un lupus cutanéomuqueux,...

Il est donc toujours intéressant de réaliser une biopsie cutanée, en provoquant si besoin une lésion de pseudofolliculite par une injection de sérum physiologique.

B/ LE DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL:

1) Diagnostic différentiel d'une aphtose:

L'aphtose est, on l'a vu (étude clinique), un symptôme banal, mais elle constitue un des signes majeurs de la maladie de Behcet.

Aussi, convient-il de ne pas la confondre avec d'autres lésions, notamment au niveau buccal.

Si la distinction est facile avec les vésicules de l'herpès, il n'en est parfois pas de même avec les lésions de certaines maladies immunologiques comme le pemphigus vulgaire, le lupus et l'érythème polymorphe majeur, qui peuvent donner des lésions à ce niveau (106).

Enfin, l'aphtose est surtout caractérisée par sa tendance aux récurrences. Elle ne devra donc pas être confondue avec les ulcérations de causes physiques, chimiques et virales (herpangine, stomatite).

2) Le Behcet et les colites ulcéreuses inflammatoires:

La distinction entre la maladie de Behcet, la rectocolite hémorragique et la maladie de Crohn est souvent difficile à faire, d'autant que ces affections très proches peuvent s'accompagner des mêmes manifestations extra-coliques: aphtes buccaux, uvéite, atteintes articulaires, thrombo-phlébites (93). Seule l'hypersensibilité cutanée aux points de piqure est pathognomonique du Behcet.

La distinction avec la RCH est plus aisée. On retiendra en faveur de la RCH les caractères suivants: (18-77-93)

- la rareté des douleurs abdominales (principal symptôme du Behcet)
- l'atteinte quasi-constante du rectum: 95% des cas (exceptionnelle dans le Behcet)
- l'absence de fistules digestives (possibles dans le Behcet)
- l'absence de récurrences après colectomie (fréquentes dans le Behcet)
- l'absence d'ulcérations iléales (principale localisation dans le Behcet)
- l'aspect endoscopique: atteinte diffuse de la muqueuse colique, homogène sans aucune zone saine (atteinte colique segmentaire dans le Behcet). La muqueuse est hémorragique ou congestive, saignant au moindre contact.

- l'aspect histologique: les lésions prédominent au niveau de la muqueuse (elles intéressent la totalité de la paroi dans le Behcet).

La distinction est plus difficile avec la maladie de Crohn, du fait de la fréquence des douleurs abdominales, des fistules, des abcès, des récives après colectomie et de la même extension transmurale des lésions.

On retiendra en faveur du Crohn les caractères suivants <18-77-93>:

- les perforations infiniment moins fréquentes que dans le Behcet
- les occlusions fréquentes (exceptionnelles dans le Behcet)
- les aspects endoscopiques: les ulcérations sont moins larges, moins creusantes que dans le Behcet. Les parois sont plus épaisses, les sténoses plus importantes.
- les aspects histologiques: présence de granulomes d'aspect sarcoidosique, avec des cellules épithéliales et des cellules géantes de Langerhans sans caséification. Absence de lésions de vascularite et de péri-vascularite.

Dans certaines maladies de Behcet évoluées, les différences anatomiques s'estompent et il devient parfois impossible de trancher entre les différentes affections <93>. Certains auteurs, se demandent même si la maladie de Behcet ne serait pas une "étiologie possible de colite à granulomes épithélio-giganto-cellulaires" <93>.

3) Le Neuro-Behcet et la Sclérose en Plaques (SEP):

De même que la maladie de Behcet, la SEP est une affection chronique de nature inflammatoire, d'étiologie inconnue, qui touche l'adulte jeune dans la deuxième ou troisième décade. La distinction entre les deux maladies peut se montrer difficile en raison de leur extrême polymorphisme clinique, des lésions neurologiques multifocales, et de leur évolution qui se fait par poussées.

L'étude épidémiologique, sémiologique, biologique et radiologique permet néanmoins de noter des différences fondamentales entre ces deux affections.

a) L'épidémiologie:

La SEP est un peu plus fréquente chez la femme, alors que la prédominance masculine est nette dans le Behcet.

Le Behçet touche surtout le Japon et les pays du pourtour méditerranéen. La SEP, elle, est plus fréquente dans les régions tempérées et froides (Europe centrale, pays scandinaves).

Le groupe HLA-B5 est fréquemment retrouvé dans le Behçet. La SEP est plus souvent associée au groupe HLA-DW2 <33>.

b) La sémiologie clinique:

Le polymorphisme clinique du Neuro-Behçet et de la SEP défie les modes habituels de description.

Elles peuvent, chacune, donner: des signes pyramidaux, des signes sensitifs, des signes cérébelleux, des signes vestibulaires, des paralysies des nerfs crâniens, un syndrome pseudo-bulbaire, des troubles psychiques et des troubles sphinctériens.

Seule la fréquence de certains symptômes diffère dans la SEP et le Behçet:

La SEP donne plus fréquemment des troubles sphinctériens, des troubles visuels par névrite optique rétrobulbaire, des troubles sensitifs, des paraparésies asymétriques, des hypertonies spastiques douloureuses aux membres inférieurs et des ophtalmoplégies internucléaires <21-33-81>.

Le Neuro-Behçet, lui, donne plus fréquemment des syndromes méningés, des syndromes d'hypertension intracrâniennes, des dysarthries, des troubles psychiques et des syndromes pseudo-bulbaires <21-81>.

	% des Signes					
	Mé-ninges	HIC	Pseudo-Bulbaires	Psy-chiques	Sphinc-tériens	Augmen-tation des gamma-globulines
SEP	0	0	2	6	86	74
Behçet	62	22	25	13	37	29

(21)

c) Le mode évolutif:

Les deux affections évoluent par poussées imprévisibles.

La SEP se caractérise par une régression totale ou presque totale des premières poussées. Les poussées se répètent, entrecoupées de rémissions de plusieurs mois ou années.

Dans le Neuro-Behcet, les poussées sont plus aiguës et les rémissions sont plus courtes et plus partielles <81>.

L'évolution du Neuro-Behcet apparait donc nettement plus facheuse que celle de la SEP <21>.

d) La biologie:

Le syndrome inflammatoire, dans le sang et le LCR, est plus important dans le Neuro-Behcet que dans la SEP <81>.

La pléiocytose dans le LCR se voit plus fréquemment dans le Neuro-Behcet que dans la SEP (respectivement 80 et 35% des cas) <81>. Cette pleiocytose reste modérée dans les deux affections (jusqu'à 100 cellules/mm³) <81>.

L'hyperprotéinorachie se voit avec la meme fréquence dans les deux maladies (environ 30% des cas). Elle reste modérée également dans les deux affections (inférieure à 1 g/l) <81>.

e) L'imagerie cérébrale:

Le Neuro-Behcet et la SEP peuvent donner tous les deux de petites lésions multi-focales dans le système nerveux central. Ces lésions sont bien visualisées par la tomodensitométrie et encore mieux par la RMN (meilleure sensibilité et meilleur exploration de la fosse postérieure).

L'aspect et l'évolution des lésions peuvent être assez similaires dans les deux affections: <79>

- en phase aiguë, elles sont spontanément hypodenses à la TDM, et prennent le contraste après injection. En RMN, elles apparaissent sous forme d'hypersignal (en raison de l'œdème)

- en dehors des poussées, elles peuvent disparaître, ou donner des zones hypodenses à la TDM, même après injection, et ne donnent plus d'hypersignal à la RMN, mais un hyposignal (probablement du à la gliose astrocytaire) <79>.

Néanmoins, on peut parfois faire la distinction entre les lésions de la SEP et les lésions du Behcet car les lésions de SEP sont toujours localisées au niveau de la substance blanche (le plus souvent autour des ventricules, dans la capsule interne), alors que les lésions de vascularite du Behcet peuvent intéresser aussi la substance grise (thalamus...) <79>.

TRAITEMENT

A/ GENERALITES

Il n'existe actuellement aucun traitement curatif de la maladie de Behcet.

Diverses thérapeutiques sont proposées, mais toutes donnent des résultats inconstants et souvent provisoires.

Le choix d'une de ces thérapeutiques doit se faire en fonction des malades, des symptômes cliniques présentés, de leur évolution et de leur sévérité.

Certaines sont dites de première intention; d'autres ne doivent être utilisées qu'après échec de ces dernières.

Lorsqu'il s'agit de thérapeutiques médicamenteuses, il importe de bien connaître les produits, leur mode d'action, leurs doses d'attaque et d'entretien, leurs effets secondaires et leurs contre-indications, leur potentialisation ou leur inhibition par d'autres médicaments, et de les surveiller méthodiquement.

Si aucune de ces thérapeutiques ne permet de guérir les malades de façon définitive, certaines d'entre elles, tels les immunosuppresseurs, ont modifié de façon radicale le pronostic des formes neurologiques et oculaires graves. Elles ne donnent cependant de bons résultats que lorsqu'elles sont instaurées précocement.

Si certaines de ces thérapeutiques semblent plus efficaces que d'autres, il est fréquent de devoir associer plusieurs d'entre elles. Aussi, est-il souvent difficile de juger leur efficacité respective.

Enfin, ces traitements, souvent longs et difficiles, nécessitent une bonne information et une bonne éducation des patients pour pouvoir être bien gérés.

B/ LE TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE:

1) Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS):

Les AINS, et notamment l'indométacine (INDOCID), ont une action nette sur les manifestations articulaires de la maladie <112>.

2) La corticothérapie:

L'efficacité des corticoides utilisés en traitement local, en particulier dans les inflammations oculaires, est admise par tous les auteurs <112>.

Leur administration parentérale, sous forme de bolus IV à fortes doses, est également, pour la plupart des auteurs, le seul moyen capable de juguler les poussées neurologiques et oculaires graves, jugées désespérées.

En ce qui concerne les corticothérapies générales au long cours, à faible ou moyenne dose, les avis sont beaucoup plus partagés:

- certains, notamment au Japon, doutent de leur efficacité comme traitement préventif des poussées et mettent en avant les problèmes importants liés à cette corticothérapie prolongée, comme la corticodépendance, particulièrement fréquente dans la maladie, et les nombreux effets secondaires (syndrome cushingoïde, hypertension artérielle, troubles métaboliques, problèmes digestifs, infectieux, osseux, psychiques...) <112>.

- d'autres, comme BONNET <25>, estiment que les corticoides généraux ont même une action aggravante sur l'évolution à long terme des atteintes oculaires.

RONCO en 1981 <94> insiste sur la fréquence relative de l'ostéonécrose aseptique articulaire (hanches et genoux surtout) induite par les corticothérapies prolongées à fortes doses et qui pourrait être favorisée par la vascularite elle-même <88-106-111>; dans leur étude, il note une fréquence de 6% après environ 2 ans de corticothérapie chez leur malades <94>.

Face à ces faits et à ces avis divers, il est difficile de décider de poursuivre ou d'interrompre une corticothérapie déjà instaurée, surtout lorsqu'elle s'est montrée initialement d'une grande efficacité lors de poussées aiguës.

Si on désire l'interrompre, elle devra, dans tous les cas, être diminuée très progressivement, afin d'éviter les rebonds, en particulier sur le plan oculaire <112>.

Enfin, rappelons que les consignes diététiques (régime hyposodé...), accompagnées d'une surcharge phospho-vitamine-calcique sont capables d'atténuer les méfaits de cette corticothérapie.

3) Le traitement anticoagulant:

Les thromboses veineuses sont fréquentes dans la maladie de Behcet. Tous les territoires veineux peuvent être touchés: veines caves, veines iliaques, vaisseaux sous-claviens, vaisseaux intracrâniens...

Toute thrombose diagnostiquée devra être traitée par traitement anticoagulant à dose efficace <112>.

Une hyperagrégabilité plaquettaire a été observée dans la maladie de Behcet. Il semble donc logique de prescrire ultérieurement un traitement antiagrégant de type ticlopidine, dipyridamole ou aspirine <112>.

4) la chirurgie vasculaire:

Elle est délicate dans la maladie de Behcet. Elle reste cependant indiquée dans certains cas comme les anévrysmes artériels, notamment pulmonaires, où il existe un risque important de rupture spontanée (voir chapitre "Angio-Behcet").

C/ LE TRAITEMENT PATHOGENIQUE

1) les immunomodulateurs:

Il s'agit de traitements de première intention dans les formes peu sévères de la maladie.

a) La colchicine:

Elle fut préconisée par les auteurs japonais dès 1969 (MIZUSHIMA notamment), et constitue aujourd'hui un des traitements de base les plus universellement admis. Certains auteurs sont, par contre, défavorables au produit, le considérant comme un simple placebo.

La colchicine agirait en diminuant le chimiotactisme et l'adhésivité des polynucléaires neutrophiles.

Elle est généralement prescrite à la dose de 0,5 à 1 mg/jour.

Il s'agit d'une thérapeutique au long terme à poursuivre indéfiniment afin de prévenir les rechutes (l'arrêt intempestif ou la diminution du traitement expose selon WECHSLER à des poussées sévères) <112>.

SANDER et RANDLE préconisent des posologies de l'ordre de 1,2 à 1,8 mg/jour, et obtiendraient ainsi 60 à 70% de bons résultats (WECHSLER n'avait obtenu lors d'une première étude personnelle que 33% de succès modérés sous 1 mg/jour).

Cependant la colchicine n'est surtout efficace que sur les lésions cutané-muqueuses, l'atteinte articulaire et l'uvéite antérieure.

Lors de poussées neurologiques ou oculaires graves, elle peut être employée en relais de la corticothérapie après guérison ou stabilisation, mais ne peut à elle seule juguler une poussée <112>.

La colchicine est généralement bien tolérée par les malades. L'intolérance alimentaire, à type de diarrhée, est généralement transitoire. Elle peut être évitée en donnant du tiemenium (COLCHIMAX); il convient de surveiller alors le risque de surcharge iodée.

La surveillance biologique est inutile aux posologies employées.

Chez l'homme, il est parfois observé des azoospermies et anomalies de spermogramme entraînant des stérilités masculines transitoires.

La conception sous traitement est déconseillée par certains.

La grossesse n'est pas une contre-indication mais demande une surveillance avec amniocentèse précoce pour s'assurer de l'absence d'anomalie caryotypique.

b) la thalidomide:

Elle fut synthétisée par KUNZ en 1956 pour la firme allemande GRUNENTHAL.

Ses indications premières étaient l'insomnie, l'anxiété, la dystonie neuro-végétative.

En 1961 MAC BRIDE établit un lien de cause à effet entre le médicament et la subite fréquence de malformations des membres chez les nouveaux-nés dès la fin de 1958 en Allemagne (le médicament ne fut jamais introduit sur le marché français). Ainsi la thalidomide est devenue un médicament "tabou".

Seuls les léprologues ont continué à l'utiliser avec succès sur les manifestations réactionnelles de la maladie de HANSEN: érythème noueux, arthrite, orchite et irido-cyclite (manifestations faisant également partie du tableau clinique de la maladie de Behcet).

Elle continue aussi à être utilisée dans certaines dermatoses avec nouures comme la maladie de WEBER-CHRISTIAN, le lupus érythémateux chronique.

L'auteur espagnol MASCARO la propose en 1979 comme thérapeutique dans les formes cutané-muqueuses de la maladie de Behcet. L'effet tout à fait convaincant du produit est confirmé par HAMZA puis SAYLAN en 1982 (112).

RAMSELAAR en 1986 rapporte un effet bénéfique du produit dans le Neuro-Behcet résistant à la corticothérapie et les immuno-suppresseurs (85).

TREVES en 1984 signale un effet spectaculaire sur les atteintes articulaires.

Le mode d'action de la thalidomide n'est pas bien connu; les hypothèses émises par divers auteurs sont assez contradictoires. Elle agit vraisemblablement par action immuno-modulante.

Elle est prescrite à des doses de 100 à 300 mg/jour en traitement d'attaque, puis 50 à 100 mg/j en entretien (ou 100 mg tous les 2 jours).

Les effets secondaires, outre l'effet tératogène, sont représentés par:

- des effets sédatifs centraux avec céphalées et vertiges; on peut y remédier en diminuant les doses et en donnant le produit le soir.
- des troubles digestifs et cutanés rares.
- des polynévrites sensitives (30% des cas) dans les traitements au long cours, probablement par accumulation d'acide pyruvique.
- quelques cas de syndromes secs.

La thalidomide est bien sur contre-indiquée chez les femmes en période d'activité génitale, en raison du risque de foetopathie (amélie, phocomélie, aplasie du radius, malformations des appareils sensoriels, digestif, et cardio-vasculaire). Il est impératif de la réserver aux femmes ménopausées, stérilisées, ou utilisant une méthode contraceptive (avec contrôle de la qualité de la contraception par un gynécologue).

Le mécanisme de la tératogénèse est inconnu.

En résumé, la thalidomide fait bien partie des thérapeutiques de première intention, notamment dans les formes cutanéomuqueuses et articulaires. Elle semble cependant devoir être réservée aux échecs des autres thérapeutiques immuno-modulatrices, telle la colchicine, en raison de ses effets secondaires non négligeables.

Les laboratoires GRUNENTHAL qui la produisent en ont suspendu l'approvisionnement en la réservant à la maladie de HANSEN et au lupus cutané chronique.

Le médecin désirant la prescrire doit faire une demande officielle dûment justifiée auprès de certaines pharmacies hospitalières. Il accepte d'assumer l'entière responsabilité de sa prescription.

Dans tous les cas, le malade devra être averti.

c) La dapsons (DISULONE): <112>

Il s'agit d'une sulfone utilisée habituellement dans le traitement de la lèpre.

La dapsons fut proposée par SHARQUIE en 1984; de bons résultats ont été obtenus sur les manifestations cutanéomuqueuses.

Elle est prescrite à la dose de 50 mg/j au début, pour être augmentée progressivement sans dépasser 100 mg/j.

Les effets secondaires sont dominés par deux accidents hématologiques constants:

- une méthémoglobinémie (par action oxydative puissante de la sulfone). Un taux supérieur à 5% de l'hémoglobine totale ne doit pas être dépassé.

- une anémie hémolytique chronique. Celle-ci impose donc une surveillance hématologique rapprochée. Les sujets ayant un déficit en G6PD peuvent présenter des anémies brutales et massives.

Les autres effets secondaires sont très rares: leucopénie, thrombopénie, hyperleucocytose, atteinte rénale, hépatique, intolérance cutanée et neuropathie périphérique (doses supérieures à 20 g).

d) Le lévamisole (SOLASKIL): <112>

Cet anti-helminthique fut introduit par HAMZA en 1979, puis utilisé par de MERIEUX en 1981.

Son mécanisme d'action est mal connu: il augmenterait le nombre des lymphocytes T circulants; il aurait une influence sur les réactions d'hypersensibilité retardée.

Il est surtout efficace dans les formes cutanéomuqueuses (environ 2/3 de bons résultats). Son action est plus faible dans les atteintes oculaires, et pratiquement nulle dans les atteintes articulaires et neurologiques.

Il est prescrit généralement en traitement continu sur 2 ou 3 mois à la dose de 150 mg/jour; parfois en discontinu à la dose de 150 mg/j deux ou trois jours par semaine.

Sa prescription comporte un risque d'agranulocytose, qui semble en outre corrélé au groupe HLA-B27 (contre-indication de principe). Dans les traitements au long terme il est donc nécessaire de contrôler régulièrement la numération formule sanguine, ce qui en limite son emploi.

D'autres effets secondaires ont été notés: asthénie, vomissements, troubles neuro-sensoriels, toxidermie.

e) Le facteur de transfert: <112>

Il s'agit d'une lymphokine sécrétée lors du processus inflammatoire. Son obtention est difficile et son action inconstante.

Elle agirait surtout sur les manifestations articulaires et l'aphtose.

Elle est prescrite à la dose de 0,1 à 0,25 UI en sous-cutané une fois par semaine.

Aucun effet secondaire n'a été signalé.

Bien qu'elle ait connue un certain engouement en 1977, elle est actuellement peu utilisée.

f) L'acyclovir: <112>

Un effet positif de ce produit sur un neuro-Behcet sévère avait été rapporté par RESEGOTTI et PISTONE en 1984.

La même année PRIETO semble obtenir de bons résultats sur une atteinte oculaire grave.

BONNET et coll. réalisent en 1986 un protocole associant acyclovir (45 mg/j. pendant 21 j.) et échanges plasmatiques pour traiter des patients atteints de lésions oculaires graves. Les résultats sont évalués à 1, 3 et 6 mois par des angiographies à la fluorescéine. Les auteurs concluent à une inefficacité de l'acyclovir.

g) L'alpha interféron: <112>

TSAMBAOS en 1986 semble avoir obtenu de bons résultats, bien que transitoires, sur les atteintes cutané-muqueuses et articulaires de 3 malades traités à la dose de 9 à 12 millions d'U./j.

Le produit semble par-contre inefficace sur les lésions oculaires.

h) Les autres: <112>

L'isoprinosine serait efficace dans les formes cutané-muqueuses. La superoxydismutase le serait également sur les aphtes, mais aussi dans les atteintes articulaires.

2) les immuno-suppresseurs:

Les immuno-suppresseurs ont modifié de façon radicale le pronostic des formes graves de la maladie de Behcet.

Les ophtalmologistes ont été les premiers à utiliser ces produits avec succès dans les atteintes oculaires sévères.

Il ne s'agit pas de traitements de première intention; comme dans les autres maladies systémiques, ils sont utilisés en cas de cortico-résistance ou de cortico-dépendance <117>.

Ces produits exposent à des complications graves, parfois irréversibles, à court, moyen ou long terme. Il importe donc de bien en poser l'indication.

Les indications les plus communément admises sont: <112>

- l'uvéite postérieure
- l'atteinte neurologique
- la méningite récidivante.

Les principaux risques auxquels ils exposent sont les suivants:

- le risque infectieux (parfois mortel),
- le risque hématologique (leucopénies réversibles, aplasie médullaire),
- le risque oncogène à long terme,
- le risque de stérilité, parfois définitive, chez les sujets jeunes.

Leur délai d'action est de plusieurs semaines. Aussi doivent-ils être initialement associés aux corticoides (pendant 2 ou 3 mois) <112>.

Parmi les différents produits proposés, le CHLORAMBUCIL est certainement celui dont les auteurs rapportent le plus constamment l'efficacité <25-85>.

WECHSLER, lui, ne note pas de différences significatives entre les drogues (étude sur une série de 200 cas) <112>.

Ces produits n'entraînent pas la guérison définitive. L'arrêt du traitement expose aux rechutes, qui surviennent selon un délai variable (de quelques mois à plusieurs années).

Ils sont généralement proposés pour une durée de 1 à 2 ans, selon leur tolérance <25-112>.

La surveillance est avant tout hématologique: hémogramme tous les 10 jours.

En présence d'une ou plusieurs anomalies, le traitement devra être interrompu temporairement ou définitivement.

Un bilan de la fonction hépatique doit être réalisé chaque mois au début, puis chaque année <25>.

Le CHLORAMBUCIL (chloraminophène):

C'est le produit le plus souvent utilisé.

Il est prescrit initialement à la dose de 0,1 à 0,2 mg/kg/j pendant 3 à 4 semaines (selon la tolérance hématologique).

La dose d'entretien est ensuite de 0,05 mg/kg/j.

BONNET <25> réalise systématiquement des fenêtres thérapeutiques de 1 mois tous les 4 mois.

L'ENDOXAN (cyclophosphamide) est préféré par certains <112>.

Il est prescrit à la dose de 2 à 3 mg/kg/j.

WECHSLER préconise d'administrer le produit de façon intermittente par cures de 500 à 700 mg/m² de surface corporelle tous les 3 mois.

Le risque oncogène serait moindre qu'avec le CHLORAMBUCIL.

Le risque de cystite, particulier au produit, peut être prévenu par des cures de diurèse alcaline <112>.

L'IMUREL (azathioprine):

Il est prescrit à la dose de 2 mg/kg/j <112>.

3) la cyclosporine:

La cyclosporine (SANDIMMUM) fut découverte par J.F. BOREL en 1972. Il s'agit d'un décapeptide dérivé d'un champignon, le *Tolypocladium Inflatum* Gams <47>.

Ce puissant immunosuppresseur est utilisé chez l'homme depuis 1977 dans les transplantations d'organe et les greffes de moelle.

Il a pour cible principale la population des lymphocytes T auxiliaires, dont la fonction est inhibée de façon sélective et réversible.

Le mode d'action essentiel de la cyclosporine est l'inhibition de la production de lymphokines, en particulier d'interleukine-2 <47>.

NUSSENBLATT fut le premier à l'utiliser avec succès en 1983 dans les atteintes oculaires graves de la maladie de Behcet <84>.

Il s'agit d'un produit puissant, difficile à utiliser en raison du risque de néphrotoxicité. Malgré son efficacité, il ne doit pas être considéré comme un traitement de première intention dans la maladie de Behcet <112>.

Sa principale indication est l'atteinte oculaire grave, ne répondant pas aux corticoïdes et aux autres immunosuppresseurs. Contrairement à ces derniers, la cyclosporine est dépourvue, par contre, d'effet myélotoxique et mutagène car elle n'interfère pas avec le métabolisme du DNA <47>.

La posologie d'attaque est de 10 mg/Kg/jour.
La posologie d'entretien reste élevée, de l'ordre de 5 à 8 mg/Kg/jour <47-112>.

Il faut savoir qu'il existe d'importantes susceptibilités individuelles et que les taux sanguins peuvent varier dans le temps chez un même sujet, en raison sans doute des variations de l'absorption intestinale et des variations de la concentration sanguine en lipoprotéines (la molécule n'est soluble que dans les lipides et les solvants organiques) <47>.

Il faut savoir également que certains médicaments peuvent influencer le taux sanguin de la cyclosporine en activant ou en inhibant le système enzymatique:

- Parmi les produits qui augmentent le taux sanguin, citons le kétoconazole, l'érythromycine, la cimétidine, les diurétiques thiazidiques.

- Parmi ceux qui diminuent le taux sanguin, on trouve la phénytoïne, la rifampicine, l'isoniazide, la triméthoprime-sulfinpyrazone <47-112>.

En raison du risque important de néphrotoxicité, il conviendra donc de surveiller régulièrement le taux de la cyclosporine d'une part, et la fonction rénale d'autre part:

- Les dosages de la cyclosporine seront réalisés sur le sang total ou le plasma 24 heures après une prise quotidienne unique (ou 12 heures après, en cas de prise bi-quotidienne) <47>. Les taux résiduels recommandés sont de 150 à 200 ng/ml sur plasma et de 600 à 800 ng/ml sur sang total <112>.

- En ce qui concerne la fonction rénale, il semble que la surveillance régulière de la créatininémie ne soit pas suffisante pour apprécier la toxicité rénale du produit <112>. Si la toxicité aiguë, dose-dépendante, est toujours réversible après diminution des doses, il n'en est pas de même pour la toxicité chronique.

NUSSENBLATT a montré récemment que tous les sujets traités au long cours présentaient, à la biopsie rénale, des anomalies histologiques importantes (fibrose interstitielle avec atrophie tubulaire), et ceci malgré des créatininémies normales et des traitements bien conduits <47-112>.

Certains médicaments ont été signalés comme pouvant potentialiser la néphrotoxicité de la cyclosporine: les aminosides, l'amphotéricine B, le triméthoprime-cotrimoxazole, les anti-inflammatoires non stéroïdiens et l'acyclovir <112>.

En dehors du risque rénal, la cyclosporine présente d'autres effets secondaires beaucoup moins importants. Il peut s'agir de: <47>

- hépatotoxicité, très rare et rapidement réversible
- hypertrichose, surtout chez les femmes (40% des cas),
- gynécomastie
- troubles digestifs
- paresthésies
- hypertrophie gingivale (15% des cas)
- tremblements
- convulsions
- troubles psychiques
- adénofibromes bénins du sein
- hypertension artérielle.

4) les échanges plasmatiques:

Ils furent utilisés pour la première fois, avec succès, dans la maladie de Behcet par BAUDELLOT en 1979 <11>, chez une malade présentant une forme oculaire associée à un déficit congénital en facteur XI.

Leur but est théoriquement une épuration des complexes immuns circulants, qu'ils soient intra- ou extra-vasculaires. En fait leur mode d'action est vraisemblablement beaucoup plus complexe; ils permettraient: <50-80>

- une restauration des fonctions phagocytaires des macrophages,
- une normalisation du rapport T4/T8 des lymphocytes,
- une déplétion des facteurs du complément,
- une épuration antigénique,
- une inhibition transitoire de la migration et du chimiotactisme des polynucléaires neutrophiles.

Aujourd'hui seule l'action d'épuration des complexes immuns circulants a été démontrée <80>.

Il s'agit d'un traitement lourd et astreignant, consistant en l'épuration de une fois et demi la masse plasmatique: extraction plasmatique et transfusion d'un volume équivalent de liquide qui peut être du plasma frais congelé, des fractions protéiques (Albumine diluée) et/ou des solutés macromoléculaires (Dextran, Plasmion, Haemacel). Le coefficient d'épuration est de l'ordre de 80%.

Ce traitement s'adresse aux poussées suraiguës de la maladie (neurologiques ou oculaires) menaçant à court terme le pronostic fonctionnel ou vital, et ne répondant pas assez rapidement aux thérapeutiques immunosuppressives et corticoïdes mises en oeuvre. Des améliorations rapides en quelques jours ont été rapportées dans la littérature <80>.

Le traitement est également indiqué dans les formes chroniques et graves où aucune rémission ne s'installe après 2 à 3 mois de traitement immunosuppresseur <80-125>.

Les protocoles sont mal codifiés en ce qui concerne le rythme des échanges (quotidien ou mensuel).

Il a été constaté au décours des échanges plasmatiques un phénomène de rebond dans la synthèse des complexes immuns. Ceux-ci retrouvent des taux anormaux en trois semaines environ <125>. Des échanges mensuels paraissent donc mieux adaptés.



Les échanges plasmatiques supposent une bonne voie d'abord veineux. Il est souvent nécessaire de recourir à un cathétérisme central, voire à un shunt ou une fistule artério-veineuse. La décoagulation est indispensable pour éviter les complications thrombo-emboliques. Elle est réalisée avec un chélateur du calcium (ACD) ou l'héparine. La poursuite de la corticothérapie ou du traitement immuno-suppresseur est aussi préférable pour éviter les phénomènes allergiques.

Les complications des échanges plasmatiques ne sont pas rares. Elles sont liées à la technologie, aux solutions de remplacement, à leur répétition (50-80):

- oedèmes pulmonaires lésionnels par alloimmunisation,
- troubles du rythme attribués à la toxicité des citrates (hypocalcémie, alcalose métabolique),
- insuffisances cardiaques congestives,
- embolies pulmonaires, voire CIVD,
- septicémies ou infections à germes opportunistes,
- hépatites virales B ou non A-non B,
- réactions allergiques (aux gélatines surtout): urticaire, choc,
- déplétion protéique (gamma-globulines, facteurs de la coagulation),
- thromboses veineuses ou hématomes au niveau des points de ponctions,
- hémorragies,
- anémie de dilution et thrombopénie.

Le taux de mortalité est de 0,14 pour 100 échanges plasmatiques, soit 1% pour chaque malade (50).

CONCLUSIONS

THESE SOUTENUE PAR

Thierry CHABIN

TITRE: LA MALADIE DE BEHCET. A PROPOS D'UN CAS DE NEURO-BEHCET
D'ASPECT PSEUDO-TUMORAL.

CONCLUSIONS

Décrite il y a plus de 50 ans, la maladie de Behcet doit son nom à un Dermatologiste turc qui la caractérisa initialement par une triade symptomatique associant une aphtose cutanée, une aphtose génitale et une uvéite.

Elle est définie actuellement comme une vascularite à tropisme veineux, et fait partie des maladies de système du fait de ses multiples localisations viscérales, notamment vasculaires, neurologiques et digestives.

Cette affection demeure relativement rare dans les pays occidentaux, du moins en apparence, atteignant surtout les pays du pourtour méditerranéen et le Japon.

Il s'agit d'une maladie touchant le sujet jeune et qui peut se montrer redoutable dans certaines localisations, en particulier oculaires et neurologiques. Aussi convient-il d'en faire le diagnostic le plus tôt possible afin de mettre en route un traitement adapté susceptible d'en améliorer le pronostic.

Le diagnostic positif de la maladie n'est pas aisé du fait de son extrême polymorphisme.

En France, c'est souvent l'origine maghrébine des patients qui fait évoquer le diagnostic face à certains symptômes. Il existe pourtant d'authentiques cas autochtones, tout-à-fait similaires à ceux rencontrés dans les pays les plus touchés.

Les examens biologiques, radiologiques et endoscopiques ne sont guère spécifiques de l'affection. Seule la présence du groupe HLA B5, dont la fréquence est significativement plus élevée chez les malades, peut constituer un élément d'orientation.

C'est pourquoi le diagnostic reste avant tout clinique.

L'interrogatoire minutieux des malades est primordial car il permet, dans bien des cas, de retrouver de façon rétrospective des éléments en apparence banals mais qui sont évocateurs de l'affection, tels une aphtose bipolaire, une thrombose veineuse récidivante, une hyperergie cutanée, des céphalées...

.../...

Cette étude essentiellement bibliographique est illustrée par le dossier d'une patiente suivie dans le service de Médecine Interne pour une maladie de Behcet compliquée de manifestations neurologiques. Le diagnostic de neuro-Behcet a été difficile en raison de l'évolution clinique déconcertante et surtout de l'aspect pseudo-tumoral des lésions à la tomодensitométrie.

Le diagnostic n'a pu être porté de façon définitive qu'après biopsie cérébrale et examen ultrastructural.

La mise en route d'un traitement énergétique par immunosuppresseur a permis d'obtenir une évolution tout-à-fait favorable alors que le pronostic initial paraissait très sombre.

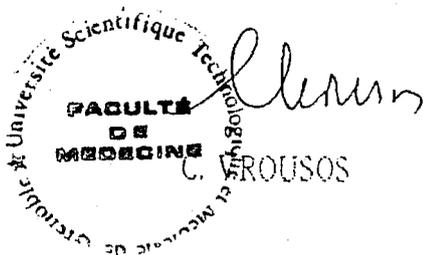
Rétrospectivement, il nous a semblé que l'imagerie cérébrale pouvait peut-être avoir un intérêt dans le diagnostic positif de la maladie de Behcet, du fait de la localisation des lésions (tropisme particulier pour le tronc cérébral) et de leur évolution sous traitement (disparition quasi complète en quelques semaines sous corticoïdes). Certains auteurs, notamment au Japon, paraissent actuellement s'y intéresser.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

GRENOBLE, le 12.09.89

Le Doyen,

Le Président de thèse,

Professeur G. CROUZET

BIBLIOGRAPHIE

1. ADAMANTIADES B.
La thrombophlébite comme quatrième symptôme de l'iritis récidivante à hypopion.
Ann. Ocul., 1946, 179, 143-148.
2. ADAMANTIADES B.
Un cas d'iritis récidivante à hypopion.
Ann. Ocul., 1931, 168, 271.
3. ALIJOTAS J., ORDI J., VILLAR M., BIOSCA M., MARQUET R., VILARDELL M.
Utilisation de la cyclosporine A pour le traitement de la maladie de Behcet.
La Presse Méd., 1985, 14, n°23, 1292.
4. AOKI L., OHNO S., OHGUCHI M.
Familial Behcet's disease.
Jap. Journ. Ophthalmol., 1978, 22, 72.
5. ARKIN C.R., ROTHSCHILD B.M., FLORENDO N.T., POPOFFF N.
Behcet's syndrome with myositis.
Arthr. and Rheum., 1980, 23, n°5, 600-604.
6. AYED K., HAMZZAQUI K., HAMZA M., BEN AYED H.
Augmentation de l'activité "Natural Killer" au cours de la maladie de Behcet.
La Presse Méd., 1985, 14, n°45, 2299-2300.
7. AYDUB A.K., JARRAYA A.H.
A propos de 73 cas de maladie de Behcet.
Sem. Hop. Paris, 1985, 61, n°10, 609-613.
8. BACH J.F., BACH M.A., LEBRANCHU Y., LEIBOWITCH J.
Elements d'immunopathologie.
In "Maladies Systémiques", Kahn M.F., Peltier A.P., Paris, Flammarion, Edition 1985.
9. BAKOUCHE P., GUILLARD A.
Polyradiculonévrite au cours d'une poussée évolutive de maladie de Behcet.
Rev. Neurol., 1984, 140, 8-9, 520-522.
10. BANK I., WEART C.
Dural sinus thrombosis in Behcet's disease.
Arthr. and rheum., 1984, 27, n°7, 816-818.
11. BAUDELLOT J., ESTEVES A., LEROUX G., BALEDENT F., LORTHOLARY P.
Echange plasmatique chez une malade ayant une maladie de Behcet.
La Nouv. Presse Méd., 1979, 8, n°43, 3563-3564.

12. BEHCET H.

Considérations sur les lésions aphteuses de la bouche et des parties génitales, ainsi que sur les manifestations oculaires d'origine probablement parasitaire et observation concernant les foyers d'infection.

Bull. Soc. Fr. Derm. Syph., 1938, 45, 420-433.

13. BÉHCET H.

A propos d'une entité morbide due probablement à un virus spécial donnant lieu à une infection généralisée se manifestant par des poussées récidivantes en trois régions principales et occasionnant en particularité des iritis répétés.

Bull. Soc. Fr. Derm. Syph., 1939, 674-687.

14. BELAUBE P., GARCIN G., MARCHAND J.P., PRIVAT Y.

Faut-il réhabiliter la thalidomide?

Sem. Hop. Paris, 1983, 59, n°45, 3101-3104.

15. BELKAHIA A., BEN AYED H., BEN H'MIDA M., HAMZA M.

Les atteintes auditives et vestibulaires dans la maladie de Behcet.

Ann. Oto-Laryng., 1982, 99, 469-476.

16. BENAMOUR S.

Les aspects cliniques de la maladie de Behcet.

In "Aphthose et maladie de Behcet", 46ème Congrès Français de Médecine,

Marrakech 1987, Masson Ed. 1987.

17. BENAMOUR S., BENMIMOUN M., ZAQUI A., KADIRI R., BADAQUI A., MOHIEDDINE M.

Arthrites déformantes et destructrices au cours de la maladie de Behcet.

Sem. Hop. Paris, 1987, 63, n°1-2, 11-14.

18. BENAMOUR S., BENMIMOUN M., KADIRI R., ZAQUI A., HAMDANI A., DADI-BENMOUSSA F.

Colite ulcéreuse et maladie de Behcet.

Sem. Hop. Paris, 1987, 63, n°5, 325-327.

19. BENAMOUR S., BENMIMOUN M., ZAQUI A., BENJELLOUN M., AMRAOUI A., MOHIEDDINE M.

La maladie de Behcet. A propos de 60 cas.

Sem. Hop. Paris, 1986, 62, n°19, 1317-1321.

20. BEN EZRA D., NUSSENBLATT R.

Ocular manifestations of Behcet's disease.

Journal of Oral Pathology, 1978, 7, 431-435.

21. BEN HAMIDA M., MRABET A., SAMOUD S.
Les manifestations neurologiques de la maladie de Behcet.
A propos de 27 observations.
Tunis. Méd., 1982, 2, 112-116.
22. BERGEVIN H., BAKOUCHE P., CHAOUAT D., NICOLLE M.H., REIGNIER A., NICK J.
L'atteinte du système nerveux central au cours de la maladie de Behcet.
A propos de 2 observations.
Sem. Hop. Paris, 1980, 56, n°11-12, 533-538.
23. BITAR E., GHAYAD E., GHOUSSOUB K.
La maladie de Behcet. A propos de 32 cas.
Rev. Rhum., 1986, 53, n°11, 621-624.
24. BONNET M., OUZAN D., TREPO C.
Echanges plasmatiques et acyclovir dans la maladie de Behcet.
J. Fr. Ophtalmol., 1986, 9, 15-22.
25. BONNET M.
Immunodépresseurs et syndrome de Behcet: bilan à long terme.
J. Fr. Ophtalmol., 1981, 4, n°6-7, 455-464.
26. BORSON S.
Behcet's disease as psychiatric disorder: a case report.
Psychiatry, 1982, 139, 1348-1349.
27. BOUSSER M.G., BLETRY O., LAUNAY M., PORTIER E., GUILLARD A., CASTAIGNE P.
Thromboses veineuses cérébrales au cours de la maladie de Behcet.
Rev. Neurol., 1980, 136, n°11, 753-762.
28. BRAMA I., FAINARU M.
Inner ear involvement in Behcet's disease.
Arch. Otolaryngol., 1980, 106, 215-217.
29. BRISSAUD P., LAROCHE L., DE GRAMOND A., KRULIK M.
Digital angiography for the diagnosis of dural sinus thrombosis in Behcet's disease.
Arthr. and Rheum., 1985, 28, 359-360.
30. BUGE A., VINCENT D., RANCUREL G., DECHY H., DORRA M., BETOURNE C.
Maladie de Behcet avec anévrysmes artériels multiples intracrâniens.
Rev. Neurol., 1987, 143, 12, 832-835.

31. BUGE A., ESCOUROLLE R., CHOMETTE G., RANCUREL G., DECHY H., HAUW H.H., GRAY F.
Maladie de Behcet avec manifestations neurologiques et fibrose endocardique du coeur droit. Etude anatomoclinique d'une observation.
Ann. Méd. Interne, 1977, 5, 411-419.
32. BUSSONE G., LA MANTIA L., BOIARDI A., GIOVANNINI P.
Chorea in Behcet's syndrome.
Journ. of Neurol., 1982, 227, 89-92.
33. CAMBIER J., MASSON M., DEHEN H.
Neurologie, Masson Ed. 1985.
34. CHAOUNI-BERBICH A.
Les atteintes ophtalmologiques de la maladie de Behcet.
In "Aphthose et maladie de Behcet", 46ème Congrès Français de Médecine,
Marrakech 1987, Masson Ed. 1987.
35. COBBY M., HIGGS C.M.B., HALL C.L.
Behcet's syndrome presenting as intracranial hypertension in a Caucasian.
Journal of the Royal Society of Medicine, 1988, 81, 478-479.
36. COHEN S.B., HURD E.R.
Neurological complications of connective tissue and other "collagen-vascular" diseases.
Seminars in Arthr. and Rheum., 1981, 11, n°1, 190-212.
37. COUMES J.N.
Complications vasculaires de la maladie de Behcet.
Thèse Méd. Toulouse 1987.
38. DAGHFOUS M.T., AMMAR M., KAMOUN M., TRIKI F.
Aspects cliniques et évolution de la maladie d'Adamantiades-Behcet en Tunisie. A propos de 41 cas.
J. Fr. Ophtalmol., 1980, 3, 8-9, 463-468.
39. DAGHFOUS M.T., KAMOUN S., AMMAR M., REKIK R., KAMOUN M., TRIKI F.
La cécité dans la maladie de Behcet. A propos de 41 cas.
Rev. Int. Trach., 1984, 2-4, 29-33.
40. DIOT E.
Les manifestations neurologiques de la maladie de Behcet.
A propos d'une observation anatomo-clinique.
Thèse Méd. Grenoble 1983.

41. DOBKIN B.H.
Computerized tomographic findings in neuro-Behcet's disease.
Arch. Neurol., 1980, 37, 58-59.
42. DUNDAR S.V., SIVRI B., GOKOZ A.
Vasculitis of breast in Behcet's disease. A case report.
Angiology, 1988, 921-923.
43. EL KHAMLICH A., EL OUAHABI A., MAOUNI A.
L'hypertension intracrânienne bénigne et la maladie de Behcet.
A propos de 10 observations.
In "Aphthose et maladie de Behcet", 46ème Congrès Français de
Médecine,
Marrakech 1987, Masson Ed. 1987.
44. EMURA A., TAKEUCHI A., HASHIMOTO T., INABA G., AKAOKA I.,
MIYASHITA H.
A case of Behcet's disease with Weber's syndrome.
J. Rheumatol., 1986, 13, 459-461.
45. FASSIN D., WECHSLER B., HERSON S., GODEAU P.
Thromboses caves et maladies de système.
Ann. Med. Interne, 1986, 137, n°6, 456-460.
46. FEUILHADE C., TOUBOUL J.L., WECHSLER B., GUILLARD A.
Thrombophlébite cérébrale au cours de la maladie de Behcet.
La Nouvelle Presse Médicale, 1982, 11, n°45, 3351.
47. FEUTREN G., BACH J.F.
Cyclosporine et maladies auto-immunes.
Rev. Méd. Interne, 1987, 8, 91-107.
48. FUKUYAMA H., KAMEYAMA M., NABATAME H., TAKEMURA M.,
NIISHIMURA K., FUJISAWA I., TORIZUKA K.
Magnetic resonance image of neuro-Behcet's syndrome show precise
brain stem
lesions. Report of a case.
Acta Neurol. Scand., 1987, 75, 70-73.
- 48 bis. GARDEUR D.
Pathologie veineuse.
In "Tomodensitométrie intracrânienne. Pathologie vasculaire
(Livre II)".
Ellipses, Paris, Edition 1982, 92-100.
49. GODEAU P., WECHSLER B., MAOUNI A., FAGART M., HERREMAN G.
Manifestations cardio-vasculaires de la maladie de Behcet.
Ann. Dermatol. Venereol., 1980, 107, 741-747.

50. GUIOD I.
Traitement de la maladie de Behcet par échanges plasmatiques.
A propos de 4 cas.
Thèse Méd. Dijon 1987.
51. HAMZA M.
Pathogénie et physiopathologie de la maladie de Behcet.
In "Aphthose et maladie de Behcet", 46ème Congrès Français de
Médecine,
Marrakech 1987, Masson Ed. 1987.
52. HAMZA M.
Physiopathologie de la maladie de Behcet.
Sem. Hop. Paris, 1987, 63, n°15, 1195-1200.
53. HAMZA M., AYED K., ELEUCH M., BEN AYED H.
Système HLA et maladie de Behcet.
Sem. Hop. Paris, 1986, 62, n°19, 1314-1316.
54. HAMZA M., MEYER O.
Anticorps anticardiolipide dans la maladie de Behcet.
La Presse Méd., 1985, 15, n°27, 1281.
55. HAMZA M., AYED K., BEN AYED H.
Maladie de Behcet.
In "Maladies Systémiques", Kahn M.F., Peltier A.P., Flammarion,
Paris,
Edition 1985, 668-686.
56. HAMZA M., BEN AYED H.
La maladie de Behcet.
La Revue de Médecine, 1983, t.XXIV, n°18-19, 819-823.
57. HAMZA M., CHAFFAI M., BEN AYED H.
Le traitement de la maladie de Behcet par la thalidomide.
La Nouv. Presse Méd., 1982, 11, n°14, 1080-1081.
58. HAMZA M., AYED K., BEN AYED H.
Treatment of Behcet's disease with levamisole.
Arthr. and Rheum., 1982, 25, 714-715.
59. HAMZA M., BEN MAIZ H., BEN AYED H.
Maladie de Behcet avec manifestation rénale. A propos d'un cas
suivi pendant six ans.
Sem. Hop. Paris, 1980, 56, n°21-22-23-24, 1081-1083.
60. HAMZA M., ZRIBI A., CHADLI A., BENAYED H.
La maladie de Behcet. Etude de 22 cas.
Nouv. Presse Méd., 1975, 4, n°8, 563-566.

61. HAMZA M., ZRIBI A., BEN AYED H.
Les critères du diagnostic de la maladie de Behcet.
Tunis. Méd., 1975, 53, n°3, 183-185.
62. HARPER C.M., O'NEILL B.P., O'DUFFY J.D., FORBES G.S.
Intracranial hypertension in Behcet's disease: Demonstration of
sinus occlusion with use of digital subtraction angiography.
Mayo Clin.Proc., 1985, 60, 419-422.
63. HATHOUT Y., MATOUK R., FARAH E.
L'aspect otologique de la maladie de Behcet.
Revue de Laryngologie, 1982, 103, 207-208.
64. HERSKOVITZ S., LIPTON R.B., LANTOS G.
Neuro-Behcet's disease: Computer Tomography and clinical
correlates.
Neurology, 1988, 38, 1714-1720.
65. HIJIKATA K., MASUDA K.
Visual prognosis in Behcet's disease: effects of cyclophosphamide
and colchicine.
Jap. Journ. Ophthalmol., 1978, 22, 506-519.
66. HIRODATA S., TAKEUCHI A., MIYAMOTO T.
Association of cerebrospinal fluid IgM index with central nervous
system
involvement in Behcet's disease.
Arthr. and Rheum., 1986, 29, n°6, 793-796.
67. IMBERT I., LEGROS P., PRIGENT D., BERGAOUI N., SEKKAT A.,
CHAOUNI-BERBICH A., ROUX H.
Manifestations articulaires de la maladie de Behcet. A propos de
65 observations.
Revue du Rhumatisme, 1987, 54, n°2, 93-96.
68. KATAOKA S., HIROSE G., KOSOEGAWA H., ODA R., YOSHIOKA A.
Brain stem type neuro-Behcet's syndrome. Clinical correlation
with brain
computer tomography and magnetic resonance imaging.
Clin. Neurol., 1987, 27, 1025-1034.
69. KOGA M., SUETSUGU M., UMEDA Y.
An autopsy case of chronic nodular encephalomyelitis simulating
neuro-Behcet's syndrome.
Jap. Journ. Psychiatr. Neurol., 1986, 40, n°4, 669-676.
70. KOJIMA S., YAGISHITA T., HIRAYAMA K., ARIMIZU N., IKEHIRA H.,
FUKUDA N., TATENO Y.
Nuclear magnetic resonance imaging of the brain stem: evaluation
of the normal structures and small lesions.
Rinsho Shinkei, 1986, 38, n°3, 225-232.

71. KOJIMA S., FUKUTAKE T., HIRAYAMA K., IWAMOTO I.
Magnetic resonance imaging in neuro-Behcet's disease.
Clin. Neurol., 1987, 27, n°4, 458-464.
72. KOZIN F., HAUGHTON V., BERNHARD G.C.
Neuro-Behcet's disease: two cases and neuroradiologic findings.
Neurology, 1977, 27, 1148-1152.
73. KUROIWA Y., TOHGI H., KANAYAMA H., FUJIMORI M., AOKI H.
Neuro-Behcet's disease with alternating hemiparesis.
Neuroradiology, 1986, 28, 284.
74. LARRUE V., MOULINIER L., ARNE-BES M.C., VOISIN D., BES A.
Polyneuropathie inflammatoire chronique et syndrome de Behcet.
La Presse Méd., 1987, 16, n°15, 732-733.
75. LARSSON H., BENGTSSON-STIGMAR E.
Behcet's disease and close contact with pigs.
Acta Med. Scand., 1984, 216, 541-543.
76. LEE B.C.P., KNEELAND J.B., DECK M.D.F., CAHILL P.T.
Posterior fossa lesions: magnetic resonance imaging.
Radiology, 1984, 153, 137-143.
77. MAISON S., PERCHE J.P., BERGER F., EVREUX M., BRETTE M.
Les manifestations intestinales au cours de la maladie de Behcet.
A propos d'une observation.
Journal de Médecine de Lyon, 1983, 64, 385-388.
78. MEDEJEL A., EL-ALAOUI-FARIS M., AL-ZEMMOURI K., EL-KHALIDY F., YAHYAOUI M., BELAIDI H., CHKILI T.
Les manifestations neurologiques de la maladie de Behcet.
A propos de 11 cas.
Sem. Hop. Paris, 1986, 62, n°19, 1325-1328.
79. MILLER D.H., ORMEROD I.E.C., GIBSON A., DU BOULAY E.P.G.H., RUDGE P., MAC DONALD W.I.
MR brain scanning in patients with vasculitis: differentiation from multiple sclerosis.
Neuroradiology, 1987, 29, 226-231.
80. MOHR R.
Maladie de Behcet et échanges plasmatiques.
A propos de 7 observations.
Thèse Méd. Nancy 1985.
81. MOTOMURA S., TABIRA T., KUROIWA Y.
A clinical comparative study of multiple sclerosis and neuro-Behcet's syndrome.
Journ. of Neurol., Neurosurg., and Psych., 1980, 43, 210-213.

82. NAKAMURA Y., TAKAHASHI M., KITAGUCHI M., IMAOKA H., TARUI S.
Evoked potentials in neuro-Behcet's disease.
Clin. Neurol., 1985, 25, 1294-1299.
83. NISHIGUCHI S., UYAMA E., KUMAMOTO T., UCHINO M., ARAKI S.
A case report of Behcet's disease with intracranial hypertension
due to
superior sagittal sinus thrombophlebitis.
Clin. Neurol., 1987, 27, 856-858.
84. NUSSENBLATT R.B., PALESTINE A.G., CHAN C.C., MOCHIZUKI M.,
YANCEY K.
Effectiveness of cyclosporin therapy for Behcet's disease.
Arthr. and Rheum., 1985, 28, n°6, 671-679.
85. O'DUFFY J.D., ROBERTSON D.M., GOLDSTEIN N.P.
Chlorambucil in the treatment of uveitis and meningoencephalitis
of
Behcet's disease.
Am. Journ. of Med., 1984, 76, 75-84.
86. O'DUFFY J.D., GOLDSTEIN N.P.
Neurologic involvement in seven patients with Behcet's disease.
Am. Journ. of Med., 1976, 61, 170-178.
87. OHNO S., ASANUMA T., SUGIURA S.
HLA-Bw51 and Behcet's disease.
J. Am. Med., 1978, 240, 529.
88. PAGE N.G.R., SPITERI M.A.
Lhermitte's sign in Behcet's disease.
Br. Med. Journ., 1982, 284, 704-705.
89. PEYRON F.
L'atteinte des veines caves dans la maladie de Behcet: étude
anatomopathologique et aspects physiopathologiques.
Thèse Méd. Grenoble 1981.
90. PRIETO J., SUAREZ J., CIVEIRA P.
Acyclovir and Behcet's disease.
Ann. Intern. Med., 1984, 101, 565.
91. RAMSELAAR C.G., BOONE R.M., KLUIN-NELEMANS H.C.
Thalidomide in the treatment of neuro-Behcet's syndrome.
Br. Journ. of Dermatol., 1986, 115, 367-370.
92. REVELLY J.P., REGAMEY C.
Complications neurologiques du syndrome de Behcet.
A propos d'une observation clinique.
Schweiz. Med. Wschr., 1985, 115, n°36, 1232-1235.

93. ROGE J.
Atteinte intestinale du syndrome de Behcet.
Presse Méd., 1985, 14, n°9, 537-541.
94. RONCO P., WECHSLER B., SAILLANT G., GODEAU P.
Osteonécrose aseptique au cours de maladies de Behcet traitées
par corticoïdes. 4 malades, 8 localisations.
La Nouv. Presse Méd., 1981, 10, n°21, 1707-1710.
95. ROSENBERG A., ADLER O. B., HAIM S..
Radiological aspects of Behcet's disease.
Radiology, 1982, 144, 261-264.
96. ROUGEMONT D., BOUSSER M.G., WECHSLER B., BLETRY O., CASTAIGNE
P., GODEAU P.
Manifestations neurologiques de la maladie de Behcet. 24
observations.
Rev. Neurol., 1982, 138, n°6-7, 493-505.
97. ROUGET J.P., GOUEMAND J., BOUQUEAU F., CARON C., JAILLARD J.
Maladie de Behcet et malformation vasculaire: double étiologie de
thrombo-phlébites récidivantes.
Sem. Hop. Paris, 1983, 59, n°22, 1661-1664.
98. SAKANE T., KOTANI H., TAKADA S., TSUNEMATSU T.
Functional aberration of T cell subsets in patients with Behcet's
disease.
Arthr. and Rheumat., 1982, 25, n°25, 1343-1351.
99. SALVARANI C., MASSAI G., MACCHIONI PL., MONTI M., ROSSI F.,
BARICCHI R.
Anticardiolipin antibodies in a case of neuro-Behcet with
superior vena caval occlusion.
Clinical Rheumatology, 1987, 6, n°1, 88-91.
100. SALVARANI C., IORI I., ROSSI F., DEL DIN G., FILIPPI G.,
MACCHIONI P.
Neurologic involvement as first sign of Behcet's syndrome.
Clinical and Experimental Rheumatology, 1984, 2, 353-357.
101. SCHMITT J., BARRUCAND D., FAVRE D., FLOQUET J.
La vascularite à tropisme veineux est-elle la lésion élémentaire
de base de la maladie de Behcet ?
Ann. Méd. Interne, 1979, 130, n°4, 235-238.
102. SHIMIZU T., EHRLICH G.E., INABA G., HAYASHI K.
Behcet's disease.
Seminars in Arth. and Rheumatism, 1979, Vol.8, n°4, 223-260.

103. SHUTTLEWORTH E.C., VOTO S., SAHAR D.
Palatal myoclonus in Behcet's disease.
Arch. Intern. Med., 1985, 145, 949-950.

104. SIGAL L.H.
The neurologic presentation of vasculitic and rheumatologic syndromes.
Medicine, 1987, 66, n°3, 157-180.

105. TASHIRO K., FUJIKI N., MORIWAKA F., YAMADA T., ITO K., MARUO Y.
Neuro-Behcet's disease and magnetic resonance imaging.
Jap. Journ. Psychiatr. Neurol., 1987, 41, n°2, 273-276.

106. TOURAINÉ R., SAIAG P.
L'aphtose.
In "Aphtose et maladie de Behcet", 46ème Congrès Français de Médecine,
Marrakech 1987, Masson Ed. 1987.

107. TOURAINÉ R.
Le syndrome de Behcet. Historique-Nosologie.
La Revue de Médecine, 1974, n°35, 2293-2296.

108. VIDALLER A., CARRATALA J., MORENO R., ARBIZU T., RUBIO F.
Magnetic resonance imaging in neuro-Behcet's disease.
Br. Journ. of Rheum., 1988, 27, n°1, 79-80.

109. WECHSLER B.
La maladie de Behcet.
La Revue de Médecine, 1980, t.XXI, n°11, 565-570.

110. WECHSLER B., LE THI HUONG DU, MASSIN I., ZIZA J.M., PIETTE J.C., BLETRY O., GODEAU P.
La maladie de Behcet en France. A propos de 60 sujets autochtones.
Ann. Méd. Interne, 1988, 139, n°5, 315-319.

111. WECHSLER B., FARGE D., PIETTE J.C., LAMAS G., CHAPELON C., GODEAU P.
Maladie de Behcet et surdité. Rémission sous bolus de méthylprednisolone.
Rev. Méd. Interne, 1988, 9, 67-68.

112. WECHSLER B., LE THI HUONG DU, GODEAU P.
Traitement de la maladie de Behcet.
In "Aphtose et maladie de Behcet", 46ème Congrès Français de Médecine,
Marrakech 1987, Masson Ed. 1987.

113. WECHSLER B., PIETTE J.C., CONARD J., LE THI HUONG DU, BLETRY O., GODEAU P.

Les thromboses veineuses profondes dans la maladie de Behcet.
106 localisations sur une série de 177 malades.
Presse Méd., 1987, 16, n°14, 661-664.

114. WECHSLER B., MERTANI E.B., LE HOANG P., DE GROG F., PIETTE J.C., BEAUFILS

H., AUPETIT B., LE MINH H., ROTTEMBOURG J.
Cyclosporin A is effective, but not safe, in the management of Behcet's disease.
Arthr. and Rheum., 1986, 29, 574-575.

115. WECHSLER B., LE THI HUONG DU, MOUTHON J.M., CABANE J., GODEAU P.

Aspects capillaroscopiques péri-unguéaux au cours de la maladie de Behcet.
A propos de 30 observations.
Sem. Hop. Paris, 1986, 62, n°19, 1329-1335.

116. WECHSLER J.

Lésions anatomo-pathologiques observées au cours de la maladie de Behcet.
Sem. Hop. Paris, 1986, 62, n°19, 1337-1340.

117. WECHSLER B., LE THI HUONG DU, GODEAU P.

Le traitement de la maladie de Behcet.
Sem. Hop. Paris, 1986, 62, n°19, 1341-1344.

118. WECHSLER B., LE THI HUONG DU, CABANE J., GODEAU P.

Utilité du système HLA B5 dans la maladie de Behcet.
Sem. Hop. Paris, 1984, 13, n°5, 285.

119. WECHSLER B., LE THI HUONG DU, GOMPEL H., COFFIN J.C., MARECHAL G., BAGLIN A.C., GODEAU P.

Syndrome de Behcet ou maladie de Crohn ?
La Presse Méd., 1985, 14, n°15, 2305.

120. WECHSLER B., BOUSSER M.G., HUONG DU L.T., BLETRY O., LE HOANG P., GODEAU P.

Cerebral venous sinus thrombosis in Behcet's disease.
Mayo Clin. Proc., 1985, 60, 891-892.

121. WEITZ Z., MACHTEY I., ROTHMAN G.M., DAVIDOVICH S., SCHIFTER

T.
Computed axial tomography of brain in neuro-ocular Behcet's syndrome.
Zeit. fur Rheumatol., 1986, 45, 310-311.

122. WILLEIT J., SCHMUZHARD E., AICHNER F., MAYR U., WEBER F., GERSTENBRAND F.

Computed tomography and magnetic resonance imaging in neuro-Behcet's disease.

J. Comput. Assist. Tomogr., 1986, 10, 313-318.

123. WILLIAMS A.L., HAUGHTON V.M., SAXENA V.K., ALBERS J.W.

Computed tomography in Behcet's disease.

Radiology, 1979, 131, 403-404.

124. YAMADA T., TOBIMATSU S., ITOYAMA Y., GOTO I., KUROIWA Y.

Neuro-Behcet's syndrome with contrast enhancement on brain computed tomography.

Clin. Neurol., 1986, 26, 87-92.

125. YOU B., LARDENET F., SCHOONEMAN F., GRILLAT J.P.

L'utilisation des échanges plasmatiques dans le traitement de la maladie de Behcet. Etude préliminaire à propos de 7 observations.

Rev. Méd. Interne, 1983, 4, n°3, 231-235.

126. ZAOUÏ A., MAAOUNI A., DADI-BENMOUSSA F., BENAMOUR S., BERBICH A.

Manifestations pulmonaires au cours de la maladie de Behcet.

Sem. Hop. Paris, 1986, 62, n°42, 3331-3334.



SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'HIPPOCRATE.

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail, je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Notes

Résumé:

Définie comme une vascularite à tropisme veineux, la maladie de Behcet fait partie des maladies de système du fait de ses multiples localisations viscérales.

Bien que décrite il y a plus de 50 ans, elle reste d'actualité en raison des problèmes diagnostiques, épidémiologiques, étiopathogéniques et thérapeutiques qu'elle pose.

L'imagerie cérébrale était considérée jusqu'à présent comme peu spécifique et peu utile pour le diagnostic des formes neurologiques. La tomодensitométrie et surtout la résonance magnétique nucléaire permettent aujourd'hui de détecter précocement les lésions nerveuses centrales, notamment au niveau du tronc cérébral.

Le pronostic du Neuro-Behcet, considéré comme rapidement défavorable, peut être radicalement modifié, par l'utilisation précoce des traitements immunosuppresseurs.

Cette thèse est illustrée par un cas de Neuro-Behcet d'aspect pseudo-tumoral à la tomодensitométrie, dont le diagnostic n'a pu être fait qu'après biopsies (en condition stéréotaxiques) et examen ultrastructural des lésions nerveuses centrales. L'instauration précoce d'un traitement immunosuppresseur en a spectaculairement amélioré l'évolution.

Mots clés:

Maladie de Behcet.
Vascularite.
Neuro-Behcet.
Aspect pseudo-tumoral.
Tomодensitométrie.
Résonance magnétique nucléaire.
Immunosuppresseurs.