الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
جامعة امحمد بوقرة بومرداس
Université M'hamed Bougara de Boumerdès

Faculté des Sciences
Département de Biologie

MEMOIRE de fin d'études en vue de l'obtention du diplôme de Master 2

Domaine : Science de la nature et de la vie

Filière : Biotechnologie

Spécialité : Biotechnologie et pathologies moléculaires

Etude sur le polymorphisme génétique des cytokines impliquées dans la maladie de Behçet

Présenté par : **BOURKAIB Ryane**

Devant le jury :

Mm ISSAAD-CHARIFI N	MAB(FS/UMBB)	Présidente
Mr. MESSAOUDENE D	MCB(FS/UMBB)	Promoteur
Mm YSMAIL-DAHLOUK L	MAB(FS/UMBB)	Examinateur

Promotion 2019/2020

بسم الله الرحمن الرحيم

Dédicaces

Je tiens à dédier ce mémoire :

A ma famille en témoignage et en gratitude de leurs dévouements et de leurs soutiens permanents durant toutes mes années d'études, de leurs sacrifices illimités, de leur réconfort moral, eux qui ont consenti tant d'efforts pour mon éducation, mon instruction pour me voir atteindre ce but.

A mes amis et à ceux qui ont été la source de mon inspiration et de mon courage.

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier Dieu le tout puissant de m'avoir donné le courage, la force et la volonté pour réaliser ce travail.

Je présente mes remerciements à Mr. MESSAOUDENE.D MCB- UMBB,

mon promoteur et, pour lequel je suis infiniment reconnaissant du grand honneur qu'il m'a fait en me confiant ce travail et que je souhaite être digne de cet honneur.

Tout au long de mon travail, il m'a guidé en m'apportant ces précieux et pertinents conseils.
Je le remercie pour sa patience et pour son soutien lors de la réalisation de ce projet de fin d'études.

J'adresse aussi mes sincères remerciements aux membres de jury d'avoir accepté d'examiner mon travail.

Enfin, je remercie toute ma famille, mes amis et mes proches qui n'ont cessé de m'encourager.

Sommaire

Liste des figures i

Liste des tableaux ii

Liste des abréviations iii

Introduction 1

Chapitre I : Le syndrome de Behçet

I.1-Définition 2

I. 2-Historique 2

I. 3-Épidémiologie 2

I. 4- L'étiopathologie du syndrome de Behçet 3

I4-1-Facteurs génétiques 3

I. 4-1-1-Gènes HLA (Human Leukocyte Antigen) 3

I.4-1-1-1-HLA-B51(human leucocyte antigen B51) 4

I.4-1-1-2-HLA-B27 (human leucocyte antigen B27) 5

I. 4-1-2-Gène codant pour l'IL-6 5

I.4-1-3-Gène codant pour l'IL-10 5

I.4-1-4-Gènes TGF-Beta 5

I.4-1-5-Gène codant pour l'IL-23R/IL-12RB2 6

I.4-1-6-Gène codant pour IL-18 6

I.4-1-7-Gène codant pour la cytokine TNF-α 6

I. 4-1-8-Gène codant pour STAT4 6

I4-1-9-Gène MEFV 6

I. 4-1-10-Gènes TNFAIP3, KLRC4, ERAP1, FUT2, IL12A 6

I4-1-11-Gènes MICA 7

I. 4-2-Facteurs environnementaux 7

I.4-2-1-Facteurs environnementaux non infectieux 7

I. 4-2-1-1 Hypovitaminose D 7

I. 4-2-1-2 Sélénium 7

I. 4-2-1-3-Tabac 7

I. 4-2-2-Facteurs environnementaux infectieux 7

I.4-2-2-1-Virale **7**

I.4-2-2-1-1-Epstein-Barr virus **7**

I.4-2-2-1-2-Erythrovirus B19 ..... **7**

I. 4-2-2-1-3-*Cytomégalovirus* **7**

I.4-2-2-2-Bactérienne **7**

I. 4-2-2-2-1-*Streptococcus Sanguis* **8**

I.4-3-Facteurs immunologiques **8**

I.5-Immunopathologie **9**

I.5-1-Les polynucléaires neutrophiles (PNN) **9**

I.5-2-Les cellules naturelles tueuses (NK pour « Natural Killer ») **9**

I.5-3-Les lymphocytes T gamma-delta (Lγδ) **9**

I.5-4-Les cytokines **9**

I.5-4-1-IL-10 ..... **9**

I.5-4-2-IL-6 ..... **10**

I.5-4-3-TNF-α **11**

I.5-4-4-TGF-β **14**

I.5-4-5-Les lymphocytes T régulateurs **16**

1.6-Manifestations cliniques **16**

1.6-1-Ulcérations buccales récurrentes **16**

1.6-2-Ulcérations génitales récurrentes **16**

1.6-3-Lésions oculaires **17**

1.6-4-Lésions cutanées **18**

1.6-5-Atteintes articulaires **18**

1.6-6-Atteintes vasculaires **19**

1.6-7-Atteintes du système nerveux **20**

1.6-8-Atteintes gastro-intestinales **20**

1.6-9-Atteintes rénales **21**

1.6-10-Atteintes cardio-vasculaires **21**

1.6-11-Autres manifestations **22**

1.7-Diagnostic positif **22**

1.8-Évolution et pronostic **22**

Chapitre II : Le polymorphisme génétique du TNF- a impliqué dans la maladie de Behçet.

II.1-Définition des polymorphismes génétique **24**

II.2-Le polymorphisme nucléotidique SNP (single nucleotide polymorphisme) **24**

II.3-L'étude des polymorphismes génétiques **25**

II.4-Le Polymorphisme génétique des cytokines **25**

II.4-1-L'Allèle **25**

II.4-2-Le génotype **25**

II.4-3-Le phénotype **26**

Chapitre III : Matériel et Méthodes

III.1-Matériel **27**

III.2-Méthodes **28**

III.2-1-L'extraction d'ADN **28**

III.2-1-1-Traitement sous vide **28**

III.2-2-L'amplification des gènes en utilisant PCR-ARMS **29**

III.2-3-Les analyses statistiques **29**

Chapitre IV : Résultats et discussion

IV.1-Résultats **31**

IV.1-1-Répartition des patients atteints du syndrome de Behçet et des témoins selon leurs caractéristiques démographiques **31**

IV.1-2-Répartition des patients atteints du syndrome de Behçet selon les signes cliniques . **32**

IV.1-3-Répartition des patients atteints du syndrome de Behçet selon les fréquences des variantes du génotype et des allèles du TNF-α (-308G/A) **33**

IV. 2-Discussion **34**

Conclusion **36**

Références Bibliographiques **37**

Les annexes

Liste des figures

Figures	Titre de figures	N° Page
Figure 01	Les Gènes du complexe HLA	**4**
Figure 02	Propriétés immunosuppressives et anti-inflammatoires de l'IL-10.	**10**
Figure 03	Représentation explicative de la production et les effets de l'IL-6.	**11**
Figure 04	La cascade de signalisation du TNF Alpha	**13**
Figure 05	Résumé des effets immunosuppresseurs de la cytokine Pro-inflammatoire TNF Alpha	**14**
Figure 06	La cascade inflammatoire de la cytokines TGF-Béta	**15**
Figure 07	La molécule d'ADN 1 diffère de la molécule d'ADN 2 à un emplacement d'une seule paire de bases (un polymorphisme C / A)	**24**

Liste des tableaux

Tableaux	Titre de tableaux	N° Page
Tableau I	Critères de classification de l'International Study Group.	**22**
Tableau II	Caractéristiques démographiques des patients atteints de Behçet. Malades et témoins de la Même population ethnique.	**31**
Tableau III	Manifestations cliniques chez les patients atteints du syndrome de Behcet.	**32**
Tableau IV	Les fréquences des variantes du génotype et des allèles du TNF- α chez les patients et les témoins appariés.	**33**

Liste des abréviations

ACTH : Hormone corticotrope .
Ag : Antigène.
ARMS : Système de mutation réfractaire d'amplification tétra-amorce PCR .
BD : Maladie de Behçet.
CSIF : Facteur inhibiteur de la synthèse des cytokines .
CCR1 : Récepteur de chimiokine C-C de type 1.
CMH : Complexe majeur d'histocompatibilité.
CD20 : Protéine de type cluster de différenciation 20.
CD52 : Protéine de type cluster de différenciation 52.
CD40L : Ligand CD40.
CXCL2 : Ligand 2 de la chimiokine .
DAMPs : Motif moléculaire associé aux dégâts (Damage-associated molecular pattern).
ARN : Acide ribonucléique.
EF : Fraction étiologique
ERAP1 : Le récepteur du facteur de nécrose tumorale de type 1.
FasL: Ligand de Fas .
FUT2 : La galactoside 2-alpha-L-fucosyltransférase 2.
Fragment Fc : Fragment de région cristallisable.
GM-CSF : Facteur de stimulation des colonies de granulocytes et de macrophages .
AMPs : Peptides et proteines antimicrobiens (Antimicrobial peptides and proteins).
HHV-1 : Virus Herpès simplex.
HLA : Système de l'Human Leukocyte Antigen.
HSP : Protéines de choc thermique.
INFγ : Interferon gamma.
ICAM : Molécule d'adhésion intercellulaire.
IL : Interleukine.
IgG : Immunoglobulines de type Gamma.
IL-12Rβ1 : Récepteur de l'interleukine-12 β1 .
IKK : IκB kinase.
iNOS : L'oxyde nitrique synthase inductible.
IRAKm : Kinase 3 associée au récepteur de l'interleukine-1.
JAK : Janus kinase 2.
LAP : peptide associé à la latence.
LBP : Lipopolysaccharide binding protein.
LCR : Le liquide céphalo-rachidien.
LIF : Facteur inhibiteur de la leucémie.
LPS : Lipopolysaccharides.
LT-α : La lymphotoxine α, ou facteur de nécrose tumorale β.
MAP : Protéines associées aux microtubules.
MEFV : Fièvre méditerranéenne.
MICA : Séquence A liée au polypeptide du CMH de classe I.

MICI : Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin .
MMP-2 : Métalloprotéinase-2 matricielle.
MyD88 : La réponse primaire de différenciation myéloïde 88.
NK : Tueur Naturel.
NKT : Tueur Naturel T.
NF-κB: Facteur nucléaire-kappa B .
PCR : L'amplification en chaîne par polymérase (Polymerase Chain Reaction).
VCAM : CAM vasculaire.
PF : Fraction préventive.
PI3-kinase: Phosphoinositide 3-kinase.
PNN: Polynucléaire Neutrophile.
RIP : Puce d'immunoprécipitation d'ARN.
RR : Risque relatifs.
SB : Syndrome de Behçet.
SMAD : Mères contre homologue décapentaplégique.
SNP : Polymorphisme nucléotidique (Single Nucleotide Polymorphisme).
SOCS1 : Suppresseur de la protéine G1 de signalisation des cytokines 1.
STAT4 : Signal de transduction et d'activation de la trascription
(Signal Transducer and Activators of Transcription en anglais).
TGF : Facteur de croissance transformant.
Th : T auxilliaire (T helpers).
Th17 : Lymphocyte T auxiliaire 17.
TLR : (Toll-like receptors).
TNF α : Facteur de nécrose tumorale alpha.
TNFAIP3 : Le facteur de nécrose tumorale, protéine alpha-induite 3.
TNFR2 : Le récepteur 2 du facteur de nécrose tumorale.
TNFRs : Récepteur du facteur de nécrose tumorale.
TRADD : Domaine DEATH associé au récepteur du facteur de nécrose tumorale de type 1.
TRAF2 : Facteur 2 associé aux récepteurs TNF.
γδT : Les lymphocytes T gamma delta.

Introduction

Le syndrome de Behçet (SB) est une maladie complexe et sa pathogenèse / étiologie n'est pas bien établie.Cependant, les facteurs environnementaux, les déterminants génétiques et diverses réponses immunologiques ont été impliqués et étudiés en profondeur. On pense que l'inflammation, une caractéristique de la SB, est médiée par les cytokines. Parmi ces dernières on trouve le TNF– α. L'augmentation des taux du facteur de nécrose tumorale TNF-α ont été observés dans le sérum et les lésions actives des patients SB.(Al Okaily,2020)

Le TNF-α a un rôle important dans la réponse immunitaire, la pathogenèse ,l'activité dans le SB. Sa production peut être régulée au niveau transcriptionnel.(Al Okaily,2020)

Plusieurs polymorphismes mono-nucléotidiques (SNP) ont été remarqués dans la région promotrice du gène du TNF-α.(Al Okaily,2020)

Il a été démontré que des changements dans les niveaux d'expression du gène sont associées à la production du TNF-α et que plusieurs polymorphismes dans la région promotrice du TNF- α ont été associés à des niveaux modifiés de TNF-α. L'analyse et le génotypage moléculaire des polymorphismes du gène du TNF- α est assurée par la technique de la PCR quantitative (ARMS-PCR).(Al Okaily,2020)

Le but de cette étude est d'évaluer l'association du polymorphisme TNF- α (- 308G/ A) avec la sensibilité de la maladie de Behçet.

Chapitre I

Le syndrome de Behçet

I.1-Définition : Le syndrome de Behçet (SB) est une affection multi-systémique chronique, rare, qui évolue par poussées touchant de nombreux organes avec des manifestations inflammatoires locales et systémiques(Sakane T *et al.*, 1999). Elle se manifeste notamment par la présence d'ulcères oraux ou génitaux(aphtes) et par des atteintes oculaires (uvéites)(Sakane T *et al.*, 1999). Cependant, d'autres manifestations cliniques peuvent apparaitre comme des arthrites, des lésions cutanées, neurologiques et vasculaires(Sakane T *et al*., 1999).

La prévalence de ce syndrome est importante dans les régions de l'ancienne « route de la soie »(Sakane T *et al*., 1999).

I.2-Historique : Le syndrome de Behçet doit son nom à Hulusi Behçet (1889–1948), le dermatologue et scientifique turc qui a reconnu pour la première fois les trois principaux symptômes du syndrome chez l'un de ses patients en 1924 et a rapporté ses recherches sur la maladie dans Journal of Skin and Venereal Diseases en 1936.

-Le nom (Morbus Behçet) a été formellement adopté au Congrès international de dermatologie de Genève en septembre 1947(Verity *et al*.,2003).

-Les symptômes de cette maladie peuvent avoir été décrits par Hippocrate au 5ème siècle avant JC, dans son Epidemion.

-Certaines sources utilisent le terme « syndrome d'Adamantiades» ou «syndrome d'Adamantiades – Behçet», pour les travaux de Benediktos Adamantiades.

-La norme actuelle de l'Organisation mondiale de la Santé / CIM-10 est "syndrome de Behçet". En 1991, des chercheurs médicaux saoudiens ont décrit la maladie de neuro-Behçet et une implication neurologique dans la maladie de Behçet considérée comme l'une des manifestations les plus dévastatrices de la maladie.

-Le mécanisme peut être à médiation immunitaire ou thrombotique.

-Le terme remonte au moins à 1990(Su *et al.,*1990).

1.3-Épidémiologie : Bien qu'ayant une distribution mondiale, la maladie de Behçet est plus fréquemment retrouvée dans les régions qui bordent l'ancienne route de la soie,touchant de 1 sur 230 à 1 sur 1000 personnes.

Les personnes ayant des ancêtres nés dans les zones géographiques à haute prévalence auraient davantage de risque de développer la maladie de Behçet(Leonardo *et al*., 2015).

L'age influence la maladie de Behçet en touchant principalement les personnes ayant entre 20 et 40 ans.

Elle touche moins fréquemment les enfants et les personnes de plus de 55 ans(Mahr *et al.,2014).*

Les patients de moins de 30 ans ont davantage d'aphtes buccaux et de douleurs articulaires que les patients de plus de 40 ans ; les patients ayant développé leur premier symptôme de la maladie avant l'âge de 20 ans présentent une forme plus active de la maladie de Behçet que les autres patients(Melikoğlu *et al.*, 2008).

La maladie de Behçet n'est pas si rare que cela chez l'enfant puisque 3 à 26% des patients atteints ont moins de 16 ans. Elle débute plus fréquemment entre 8 et 12 ans pour un enfant mais elle peut aussi quelques fois débuter dès la période néonatale. Ceci peut se produire si la mère est atteinte d'une maladie de Behçet active au cours de la grossesse. Cette forme néonatale est principalement cutanéomuqueuse et régresse au cours des 3 premiers mois après l'accouchement (certaines formes peuvent durer plus d'un an après la naissance)(Piram *et al*., 2014).

I.4-L'étiopathologie du syndrome de Behçet : Divers facteurs sont impliqués dans la pathogenèse du SB, qui peut être divisé en trois grands groupes. Ces facteurs sont les facteurs environnementaux, Facteurs immunologiques et génétiques.

I.4-1-Facteurs génétiques : Plusieurs faits permettent de penser que la maladie de Behçet aurait une étiologie d'origine génétique d'une part, le fait que la prévalence de la maladie de Behçet chez les migrants turcs résidants en Allemagne soit plus importante que chez les allemands ayant des ancêtres allemands (0,30 pour100 000) permet de penser qu'il existe une susceptibilité génétique(Papoutsis *et al*.,2006). Deplus, un antécédent familial (essentiellement mère et fratrie) serait présent dans 2 à 10% des personnes ayant déclarées la maladie de Behçet(Piram , 2014)

Cet antécédent familial serait davantage présent dans certaines régions (Turquie, Corée) plutôt que d'autres (Chine, Japon) et serait d'autant plus important chez les enfants que chez les adultes (Zouboulis, 1999; Takeuchi, 2015).

L'étiologie de la MB reste inconnue et les mécanismes physiopathologiques ne sont pas clairement élucidés.C'est une pathologie multifactorielle qui résulte vrai semblablement de l'intervention de facteurs environnementaux (infectieux : herpès virus, streptocoque ; toxiques) chez les sujets génétiquement prédisposés(Wechsler B *et al*, 2008;Zouboulis *et al* ,2000).

I.4-1-1Gènes HLA (Human Leukocyte Antigen) : Le système HLA, présent sur le chromosome 6, code pour des molécules qui assurent la fonction de présentation de l'antigène et l'histocompatibilité. La région du CMH de classe I (complexe majeur d'histocompatibilité de classe 1) comprend les gènes HLA-A, HLA-B et HLA-C(Houman *et al*., 2014); Takeuchi *et al*., 2015)

.

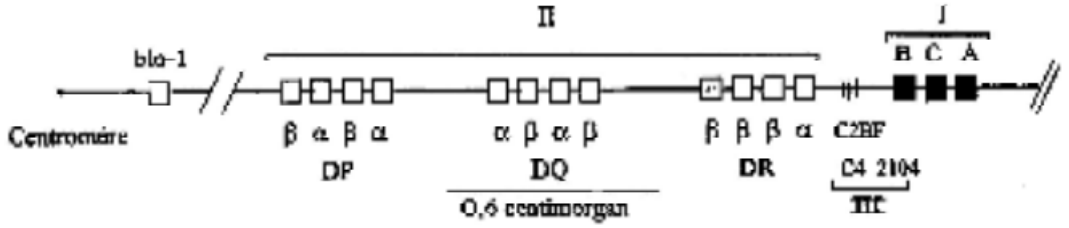

Figure 1 : Les gènes du complexe HLA (Krause *et al*., 1998)

I.4-1-1-1-HLA-B51 (human leucocyte antigen B51) : C'est le principal allèle incriminé dans la pathogénicité de la maladie de Behçet.(Takeuchi *et al.,* 2015 ; Remmers *et al*., 2010). Il augmenterait le risque de développer la maladie d'un facteur de 5 à 6.(De Menthon *et al.*, 2009 ; Comarmond , 2014).

Une étude publiée en 2009 a montré que le risque relatif de développer la maladie de Behçet pour les porteurs de HLA-B51 serait de 5,78%. (HLA-B51 aurait un rôle dans l'hyperactivité des polynucléaires neutrophiles(Morange, 1998).

Il existe d'autres allèles du HLA pouvant avoir un lien avec la maladie de Behçet. , le fait de porter les allèles HLA-B51,-B27,-B57,-A26 pourrait être un facteur de risque de développer la maladie de Behçet tandis que le fait de porter HLA-B49 et A03 serait un facteur protecteur (Ombrello MJ *et al.*,2014).

Certaines études ont essayé de mettre en évidence un lien entre des manifestations cliniques de la maladie de Behçet et la présence d'allèles du CMH I(Misumi *et al*., 2003).La caractéristique essentielle des molécules HLA est leur extrême polymorphisme qui leur permet de présenter une multitude de peptides différents aux lymphocytes T(Misumi *et al*,. 2003).

Ce polymorphisme allélique porte sur des acides aminés qui sont essentiellement localisés au niveau du site de fixation peptidique(Misumiet et *al.,*2003), il conditionne donc la spécificité et l'affinité de la liaison de tel ou tel peptide par les molécules HLA d'un individu (Un individu HLAB35 ne va pas fixer et présenter un peptide donné aux lymphocytes T de la même façon qu'un individu HLAB51)(Misumi *et al*., 2003).

I.4-1-1-2-HLA-B27 (human leucocyte antigen B27) : C'est un antigène de surface de classe I, codé par le locus B du complexe majeur d'histocompatibilité, sur le chromosome 6 humain, sa fréquence dans la population générale varie de 8 % chez les Européens et de 0,5 à 1 % chez les Japonais. Sa présence est associée à un certain nombre de maladies auto-immunes, comme la maladie de Behçet, ce qui signifie qu'un individu porteur du HLA-B27 a significativement plus de risque de développer ces maladies qu'un autre individu(Hendel *et al*., 1999).

Le gène en question permet aux cellules de produire les molécules du CMH qui jouent un rôle clef dans les mécanismes de reconnaissance du système immunitaire(Hendel *et al*.,1999).L'allèle HLA-B27 de ce gène est fortement associé à certaines maladies immunitaires notamment le syndrome de Behçet(Hendel *et al*., 1999).

I.4-1-2-Gène codant pour l'IL-6 : Il s'agit d'une cytokine pro-inflammatoire. Elle stimule notamment la sécrétion des protéines de la phase aiguë au cours de la réaction du système immunitaire innée. Son gène est situé sur le chromosome 7 humain. Il y aurait une association entre le polymorphisme du gène codant pour l'IL-6 et la maladie de Behçet(Papoutsis, 2006).

I.4-1-3-Gène codant pour l'IL-10 :

-Le locus IL-10 présent sur le chromosome 1 encode l'interleukine -10(Houman,2014).

-Les IL-10 seraient moins présentes dans le sérum de personnes témoins que dans le sérum des patients atteints de la maladie de Behçet. Cela pourrait être dû à un polymorphisme du locus(Talaat *et al.,* 2014).Cette baisse de production d'IL-10 pourrait avoir un rôle dans la dérégulation de l'immunité au cours de la maladie de Behçet(Houman *et al.,* 2014).

I.4-1-4-Gènes TGF-Beta : Ce gène code pour un ligand sécrété par la superfamille de protéines TGF-beta (transforming growth factor-beta). Les ligands de cette famille se lient à divers récepteurs TGF-bêta conduisant au recrutement et à l'activation des facteurs de transcription de la famille SMAD qui régulent l'expression des gènes(Yoshiura K, 2002).

La protéine codée est traitée protéolytiquement pour générer un peptide associé à la latence (LAP) et un peptide mature, et se trouve sous une forme latente composée d'un homodimère peptidique mature, d'un homodimère LAP et d'une protéine latente de liaison au TGF-bêta, ou sous une forme active constituée uniquement de l'homodimère peptidique mature.

Le peptide mature peut également former des hétérodimères avec d'autres membres de la famille TGF-bêta. Cette protéine codée régule la prolifération, la différenciation et la croissance cellulaires.

Elle peut moduler l'expression et l'activation d'autres facteurs de croissance, notamment l'interféron gamma et le facteur de nécrose tumorale alpha(Yoshiura, 2002).

I.4-1-5-Gène codant pour l'IL-23R/IL-12RB2 : La partie du gène correspondant à IL23R est à l'origine d'une partie du récepteur de l'interleukine -23 (IL-23R) exprimé à la surface membranaire des lymphocytes Th17 et des macrophages.

L'IL-23 est une cytokine pro-inflammatoire. Elle induit le développement des lymphocytes Th17 et stimule la sécrétion des IL-1, IL-6, IL-17 et du TNF. La partie du gène correspondant à IL12RB2 encode la partie β2 du récepteur de l'interleukine -12 (IL12RB2).

Ce récepteur a pour ligand l'interleukine 12, qui joue un rôle dans la réponse des lymphocytes Th1, dans la cytotoxicité des lymphocytes T et des NK, la production de IFNγ par les LT et les NK. Cella influence la sensibilité à la maladie de Behçet(Takeuchi *et al*., 2015)

I.4-1-6-Gène codant pour IL-18 : Une association significative entre le SNP 607 du gène codant pour l'IL-18 et la prédisposition pour la maladie de Behçet a été montrée(Hazzaa *et al*., 2014).

I.4-1-7-Gène codant pour la cytokine TNF-α : Récemment, des études génétiques ont mis en association une partie du gène codant pour le TNF-et la maladie de Behçet(Houman et *al.,* 2014).

I.4-1-8-Gène codant pour STAT4 : La protéine STAT4 (Transducteur de signal et activateur de transcription 4) est activée par des cytokines pro inflammatoires telles que l'IL-12 et IL-23,elle est impliquée dans la différenciation de lymphocytes T naïfs en lymphocytes Th1 et Th17.

Le fait de posséder un allèle à risque de développer la maladie de Behçet pourrait contribuer à une différenciation excessive des lymphocytes T naïfs en lymphocytes Th17 et par la suite, à une surproduction de IL-17(Takeuchi, 2015).

I.4-1-9-Gène MEFV : Une association entre la présence du gène MEFV (lié à la fièvre méditerranéenne familiale) et la maladie de Behçet a été proposée(Kirino, 2013).

I.4-1-10-Gènes TNFAIP3, KLRC4, ERAP1, FUT2, IL12A : Le polymorphisme des gènes TNFAIP3, KLRC4, ERAP1, FUT2, IL12A pourrait avoir un rôle dans la pathogénicité de la maladie de Behçet : l'expression d'allèles à risque augmenterait la susceptibilité de développer cette maladie(Takeuchi, 2015).

I.4-1-11-Gènes MICA : Certains allèles de MICA tels que MICA-A6 et MICA A-9 semblent être associés à une augmentation du risque de développer une maladie de Behçet. Mais ceci serait la conséquence d'un déséquilibre de liaison entre les MICA-A6 et MICA-A9 et l'HLA-B 51(Houman *et al.*, 2014).

I.4-2-Facteurs environnementaux :

I.4-2-1-Facteurs environnementaux non infectieux :

I.4-2-1-1 Hypovitaminose D : Une étude suggère que l'hypovitaminose D pourrait être un facteur étiologique de la maladie de Behçet(Karatay, 2011).

I.4-2-1-2-Sélénium : Il existe différentes études montrant des taux sériques de sélénium moins élevés chez les patients atteints par la maladie de Behçet que chez des sujets sains(Delilbaşi *et al*., 1991 ; Esalatmanesh, 2011).

I.4-2-1-3-Tabac : Des études ont montré que le tabagisme pourrait moduler l'expression phénotypique d'une maladie de Behçet(Kaklamani, 2003 ; Özer , 2012).

I.4-2-2 Facteurs environnementaux infectieux :

I.4-2-2-1-Virale : Plusieurs facteurs viraux ont été étudiés. Le virus de l'herpès semble être le virus le plus fréquemment incriminé(Houman *et al.,* 2014), parmis ces virus on a :

I.4-2-2-1-1-Epstein-Barr virus : Le génome du virus Epstein-Barr a été trouvé par PCR dans des biopsies d'aphtose buccale chez des patients atteints de la maladie de Behçet(Sun *et al*., 1998).

I.4-2-2-1-2-Human Herpes virus (HHV-1 et HHV-2) : Il existe différentes études mettant en relation le virus HHV avec la maladie de Behçet(Houman *et al.,* 2014)**.** Deux études cas-témoin ont trouvé davantage de séquences génomiques du virus herpès simplex dans les leucocytes circulant chez les patients atteints de la maladie de Behçet que chez les patients sains(Eglin ,1982 ; Studd, 1991).

I.4-2-2-1-3-Cytomégalovirus : Ce virus a déjà été proposé comme facteur étiologique de la maladie de Behçet(Houman *et al*., 2014).

I.4-2-2-2-Bactérienne : Plusieurs agents bactériens ont été étudiés (Streptocoques, les mycobactéries, *Borrelia burgdorferi*, *Helicobacter pylori, Escherichia coli, Staphylococcus aureus, Mycoplasma*). Le *Streptococcus Sanguis* est la bactérie ayant été le plus souvent incriminée dans la

maladie de Behçet(Houman *et al*., 2014).

I.4-2-2-2-1 *Streptococcus Sanguis* : Selon une étude de 1990, cette bactérie serait présente dans la cavité buccale dans une proportion significativement plus élevée chez les personnes atteintes de la maladie de Behçet que chez des sujets sains. Le sérotype de cette bactérie ne serait pas le même que celui des sujets témoins(Isogai, 1990).

Cette bactérie exprime la HSP (protéine de chocs thermiques) 65, qui est similaire à 60% à la HSP 60 exprimée par l'Homme. Ces deux HSP font partie de la famille des HSP 60. Ces dernières sont exprimées en temps normal par l'individu à la suite d'un stress tel que la chaleur, l'hypoxie ou encore une infection(Houman *et al.,* 2014).

On retrouve des taux élevés d'anticorps anti-HSP 60/65 dans le sérum et dans le liquide céphalorachidien de patients ayant une neuro-Behçet(Tasci, 1998).Ainsi qu'au niveau des lésions muqueuses actives de patients atteints de la maladie de Behçet(Ergun, 2001).

En pénétrant dans l'organisme, l'HSP 65 provoquerait une réponse inflammatoire par mimétisme moléculaire. Cet antigène stimulerait les lymphocytes Tγδ, permettrait l'expression de molécules telles que ICAM, VCAM, et la E-selectine et induirait une réponse immune par la voie des lymphocytes Th1.Une prolifération de lymphocytes T dirigés contre des HSP60 humaines serait alors déclenchée, provoquant une réaction auto-immune. Les HSP65 pourraient ainsi être des initiateurs de la maladie de Behçet(Houman *et al., 2014).*

I.4-3- Facteurs immunologiques : La BD se manifeste par l'implication du système immunitaire inné, qui est entretenue par la réponse immunitaire adaptative des cellules T aux antigènes infectieux ou aux auto-antigènes. De plus, les réseaux à médiation immunitaire jouent un rôle dans la cascade inflammatoire(Deuter *et al.*, 2008).

Récemment, la pathogenèse de la BD a été classée comme l'intersection des syndromes auto-immuns et auto-inflammatoires(Pineton de Chambrun*et al*, 2012). L'activation du système immunitaire adaptatif dans les maladies auto-immunes est la principale cause des processus inflammatoires. Les cellules Th1 et Th17 jouent un rôle important dans la pathogenèse de la BD(Hedayatfar *et al., 2013).*

Par conséquent, la caractérisation de la BD comme une maladie auto-inflammatoire ou auto-immune est compliquée.l'immunopathogenèse de la BD a été largement étudiée et diverses cellules immunitaires et cytokines se sont révélées impliquées dans la pathogenèse de la

BD(Park *et al.*, 2014).

I.5-Immunopathologie :

I.5-1-Les polynucléaires neutrophiles (PNN) : L'hyperactivité des polynucléaires neutrophiles se caractérise par leur chimiotactisme important ; ces cellules de l'inflammation aiguë sont retrouvées en grand nombre chez les patients atteints de la maladie de Behçet au niveau des sites lésés mais aussi par la forte production de radicaux libres oxygénés, l'augmentation de l'adhésion endothéliale et une fonction phagocytaire développée(Houman *et al.*, 2014).

I.5-2-Les cellules naturelles tueuses (NK pour « Natural Killer ») : On distingue les NK de type 1 (NK-1) qui possèdent un taux très fort du récepteur IL-12Rβ2 et qui sécrètent essentiellementl'INF-γ et l'IL-10 des NK de type 2 (NK-2) qui expriment faiblement le récepteur IL-12Rβ2 et sécrètent essentiellement IL-5 et IL-13(Houman et *al.*, 2014).

Une étude suggère que le rapport NK-1/NK-2 aurait une influence sur les poussées et rémissions de la maladie de Behçet via la modulation de l'expression des lymphocytes Th1 par les NK-2(Yamaguchi *et al.*, 2010).

I.5-3-Les lymphocytes T gamma-delta (Lγδ) : Les Lγδ joueraient un rôle dans la pathogénicité de la maladie de Behçet.(Houman *et al.*, 2014). En effet, il existe une corrélation entre la gravité de cette maladie et l'expansion de ces cellules(Freysdottir *et al.*, 2006).

I.5-4-Les cytokines : Il existe plusieurs cytokines impliquées dans la maladie de BEHCET parmi ces dernières :

I.5-4-1-L'IL-10 : L'Interleukine 10 (IL10), parfois appelé CSIF (de l'anglais : human cytokine synthesis inhibitory factor) est une protéine produite par différentes cellules sanguines et agissant en diminuant la réponse immunitaire. Son gène est l'IL10 situé sur le chromosome 1 humain(Fiorentino *et al.*, 1989).

C'est une cytokine avec de larges propriétés anti-inflammatoires ; elle a été initialement décrite comme une cytokine dérivée de T helper (Th2) et induite par Th17 en inflammation chronique pour une régulation par rétroaction (Kubo *et al.*, 2012).Elle est impliquée dans la régulation en baisse de maladies auto-immunes, inhibant la production d'IFN-G et pourrait limiter le rôle pathogène des Cellules Th17. Elle a un effet négatif sur la génération de cellules Th1, contribuant ainsi à la polarisation d'une réponse des lymphocytes T auxiliaires à un type Th2(Mosmann T *et al.*, 2000 ; Fitzgerald et *al.*, 2007).

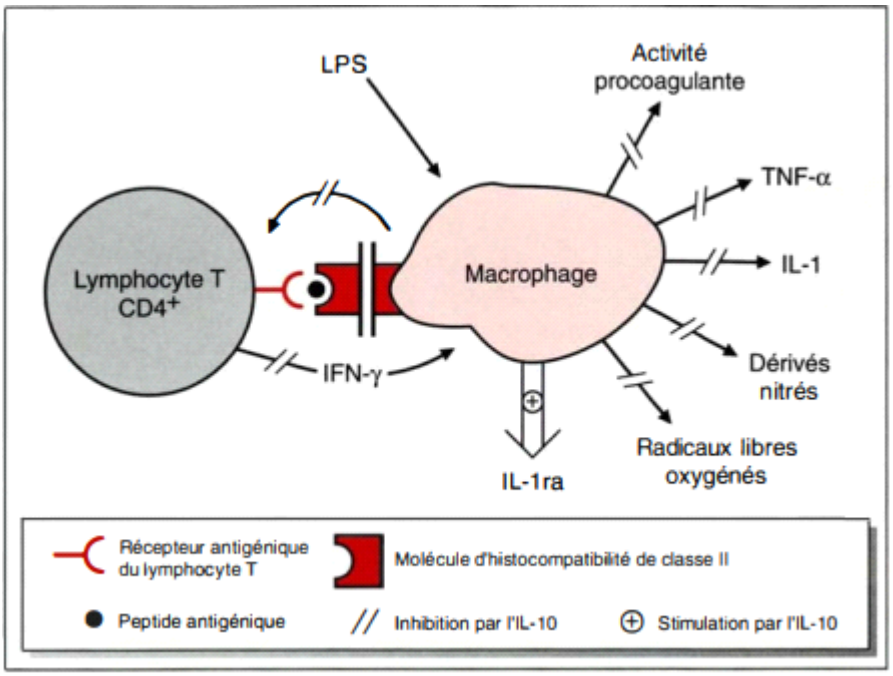

Figure 2 : Propriétés immunosuppressives et anti-inflammatoires de l'IL-10.(Goldmann, 1993).

IL-1 : Interleukine 1 ; **IL -1 ra :** Antagoniste du récepteur de l'IL -1 ; **LPS :** Lipopolysaccharide ;

TNF: Tumor necrosis factor ; **IFN :** Interféron.

L 'IL-10 inhibe plusieurs fonctions essentielles des macrophages :

- L'activation des lymphocytes CD4 +, auxquels ils présentent les antigènes sous forme de peptides logés dans une molécule d'histocompatibilité de classe 2 .
- La sécrétion de cytokines " inflammatoires " (IL- 1, TNF-α) .
- La production de radicaux libres oxygénés et de dérivés nitrés .
- L'activation de la voie extrinsèque de la coagulation, liée à l'expression membranaire de thromboplastine.

I.5-4-2-IL-6 : L'interleukine 6 (IL6) est une cytokine appartenant au trio des cytokines pro-inflammatoires de l'immunité innée (l'interleukine-1, l'interleukine-6 et le facteur de nécrose tumorale).Elle stimule notamment la sécrétion des protéines de la phase aiguë au cours de la réaction du système immunitaire innée son gène est situé sur le chromosome 7 humain.(Lauro Velazquez-Salinas *et al.*, 2019).

L'IL-6, produite par les cellules T, les cellules B, les macrophages et d'autres cellules, est également un médiateur important favorisant l'inflammation (Gauldie *et al.*, 1987).Elle peut être bénéfique pour l'hôte en stimulant la différenciation lymphocytaire, la prolifération des cellules B,

l'immunoglobuline et production de protéines hépatiques en phase aiguë (Hirano *et al.*, 1986).

C'est une cytokine clé dans le SB car elle joue un rôle dans la différenciation des cellules T CD4+ en cellules Th17(Kim *et al.*, 2012).Elle fait partie des cytokines inflammatoires sécrétées par les mononucléaires phagocytes et les neutrophiles chez les patients atteints de SB (Akdeniz *et al.*, 2004).

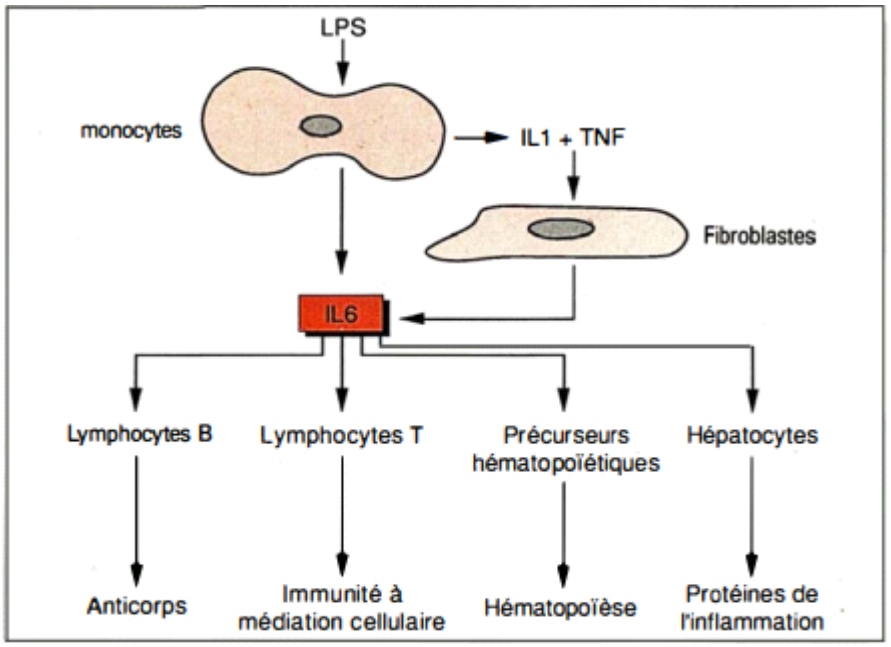

Figure 3 : Représentation explicative de la production et les effets de l'IL-6.(Galanaud, 1989).

L'IL6 est produite par plusieurs types cellulaires, selon un processus comportant cascades et boucles d'amplification. Elle Agit sur de multiples cibles, en synergie avec d'autres cytokines,différentes selon la cible(Galanaud, 1989)

I.5-4-3-TNF-α : Les facteurs de nécrose tumorale, ou TNF (de l'anglais : Tumor Necrosis Factors), forment une superfamille de protéines dite superfamille des TNF, dont le membre type est le TNF également appelé cachectine ou cachexine.(Antonina *et al.*, 2007).

Ce sont des protéines transmembranaires présentant un domaine homologue dit TNF. Le terme « facteur de nécrose tumorale » sans autre précision fait généralement référence au seul TNF α, importante cytokine impliquée dans l'inflammation systémique et dans la réaction de phase aiguë. D'autres membres de la famille des TNF portent également d'autres noms, comme le TNF β, qui n'est autre que la lymphotoxine α(Antonina *et al.*, 2007; Kinga *et al.*, 2017).

Le TNF-α est produit essentiellement par des macrophages activés, mais il peut également être produit par de nombreux autres types de cellules, comme les lymphocytes T auxiliaires, les lymphocytes NK, les granulocytes neutrophiles, les granulocytes éosinophiles, les mastocytes et les neurones.

Il a principalement un rôle régulateur des leucocytes. Son action dans l'organisme déclenche la fièvre, l'apoptose, la cachexie, l'inflammation, en vue de combattre la cancérogenèse et la réplication virale ainsi que de répondre au sepsis en activant les cellules productrices d'interleukine 1 et d'interleukine 6. Le dérèglement de la production du TNF α a été impliqué dans un ensemble de maladies humaines telles que la maladie de Behçet(Antonina *et al*., 2007 ; Kinga *et al*., 2017).

TNF-α joue un rôle dans la pathogenèse de la BD intestinale .l'inflammation de la BD intestinale est médiée par des cytokines dérivées de lymphocytes T auxiliaires de type 1 (Th1), dont le TNF-α(Frassanito *et al.*, 2018).Les cellules T au niveau de la muqueuse intestinale produisent une grande concentration de TNF-α et les cellules T induisent une inflammation aux lésions muqueuses dues à une production anormale de cytokines, en particulier pendant la phase active de la maladie(Gül, 2001; Evereklioglu *et al.,* 2002).Dans les premiers stades de la SB intestinale, les cellules Th1 et Th17 produisent une grande quantité de TNF-α(Emmi *et al.*, 2016).Dans le tissu colique des patients atteints de SB, l'interféron-γ (IFN-γ), le TNF-α et l'interleukine-17A (IL-17A) semblaient être des cytokines clés, même chez un patient traité(Kappen *et al.*, 2009).

Le traitement anti-TNF-α a induit une augmentation significative du nombre de cellules sécrétant IFN-γ et exprimant IL-12Rβ1. Le nombre croissant de cellules productrices d'IFN-γ chez les patients SB traités par infliximab signifie que l'anti-TNF-α pourrait moduler l'activité fonctionnelle des cellules T(Misumi *et al.*, 2003).Il est également produit par les cellules γδT et l'infliximab.Il est aussi capable d'interférer avec la fonction des cellules Vγ9 / Vδ2T dans le SB(Accardo-Palumbo *et al*., 2010).La régulation des cellules γδT par l'anti-TNF-α pourrait jouer un rôle important dans le traitement de la SB intestinale(Accardo-Palumbo *et al*., 2010).

Le traitement anti-TNF-α induit le développement de lymphocytes T régulateurs chez les patients atteints d'uvéite. Par conséquent, le blocage de la fonction du TNF-α avec l'anti-TNF-α et la suppression subséquente de l'expansion et de l'activation des cellules γδT est actuellement une stratégie thérapeutique potentielle(Sugita *et al*., 2011).

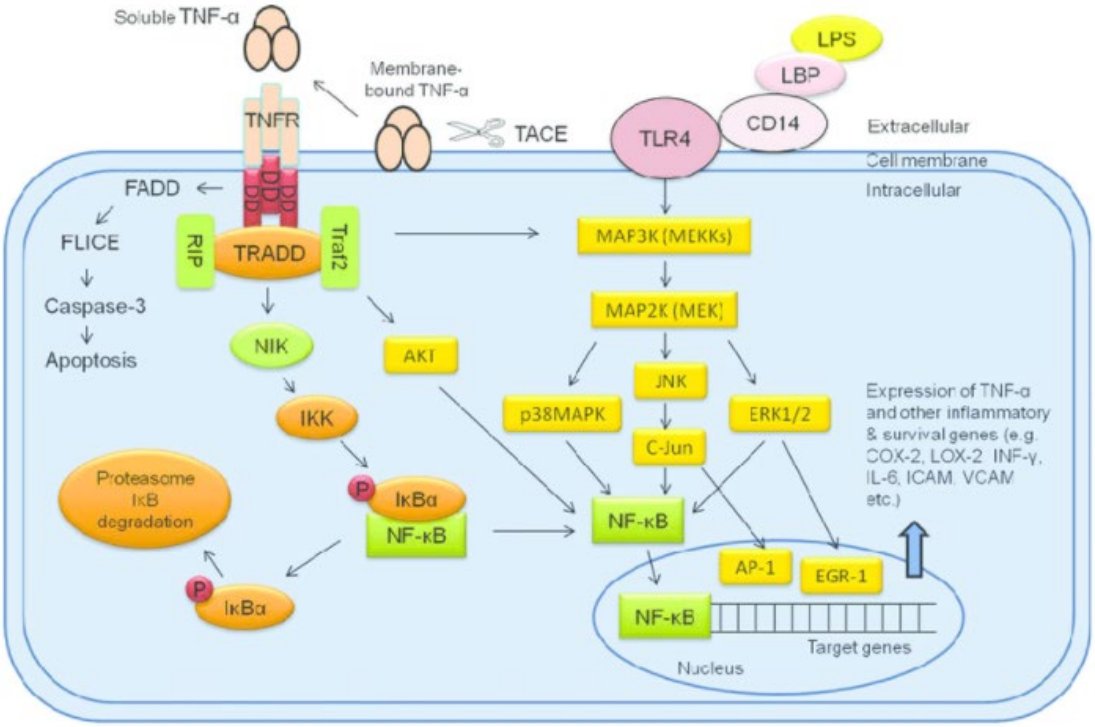

Figure 4 : La cascade de signalisation du TNF Alpha(Iqbal *et al.*, 2013).

La liaison du TNF-a à son récepteur TNFR entraîne le recrutement de TRADD, TRAF2 et RIP. Ceci est suivi par l'activation d'IKK, la liaison d'IkBa à NFkB, la phosphorylation d'IkBa, et la libération et le transport de NFkB dans le noyau. Ce dernier se lie à plusieurs gènes cibles (inflammatoires)(Iqbal *et al.*, 2013).

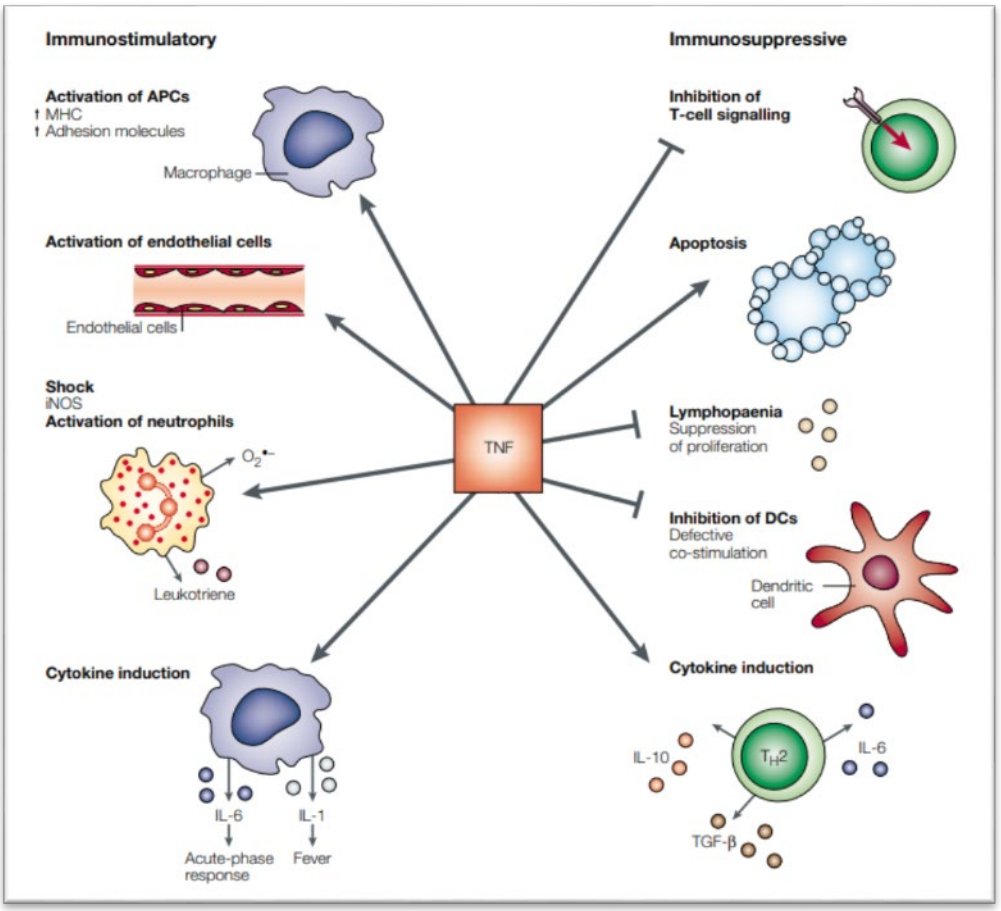

Figure 5 : Résumé des effets immunosuppresseurs de la cytokine Pro-inflammatoire TNF Alpha(O'Shea, 2002).

CPA : cellules présentatrices d'antigène ; **IL** : interleukine ; **iNOS,** : oxyde nitrique synthase inductible

MHC : complexe majeur d'histocompatibilité, **O2** : Superoxyde; **TGF-β** : le facteur de croissance-β transformant.

Les actions du facteur de nécrose tumorale (TNF) sur les cellules hématopoïétiques et non hématopoïétiques sont bien connues.Cependant, il est également clair que le TNF peut atténuer les réponses immunitaires en inhibant la signalisation des récepteurs des lymphocytes T, en favorisant l'apoptose lymphoïde des lymphocytes T, en inhibant la Co-stimulation des cellules dendritiques (DC) et en induisant d'autres cytokines qui peuvent inhiber l'immunité à médiation cellulaire(O'Shea J, 2002).

I.5-4-4-TGF– β : C'est l'un des trois facteurs de croissance transformant de type bêta. Son gène est le TGFB3 situé sur le chromosome 14 humain(Rienhoff *et al.*, 2013).C'est une cytokine immunosuppressive qui joue le rôle d'activateur important des macrophages et qui a montré son implication dans la défense de l'hôte et le système immunitaire et de régulation(Deng et al., 2010).

TGF-β et l'IFN-γ fonctionnent souvent en opposition afin de moduler la réponse inflammatoire(Calvo *et al.*, 1999).

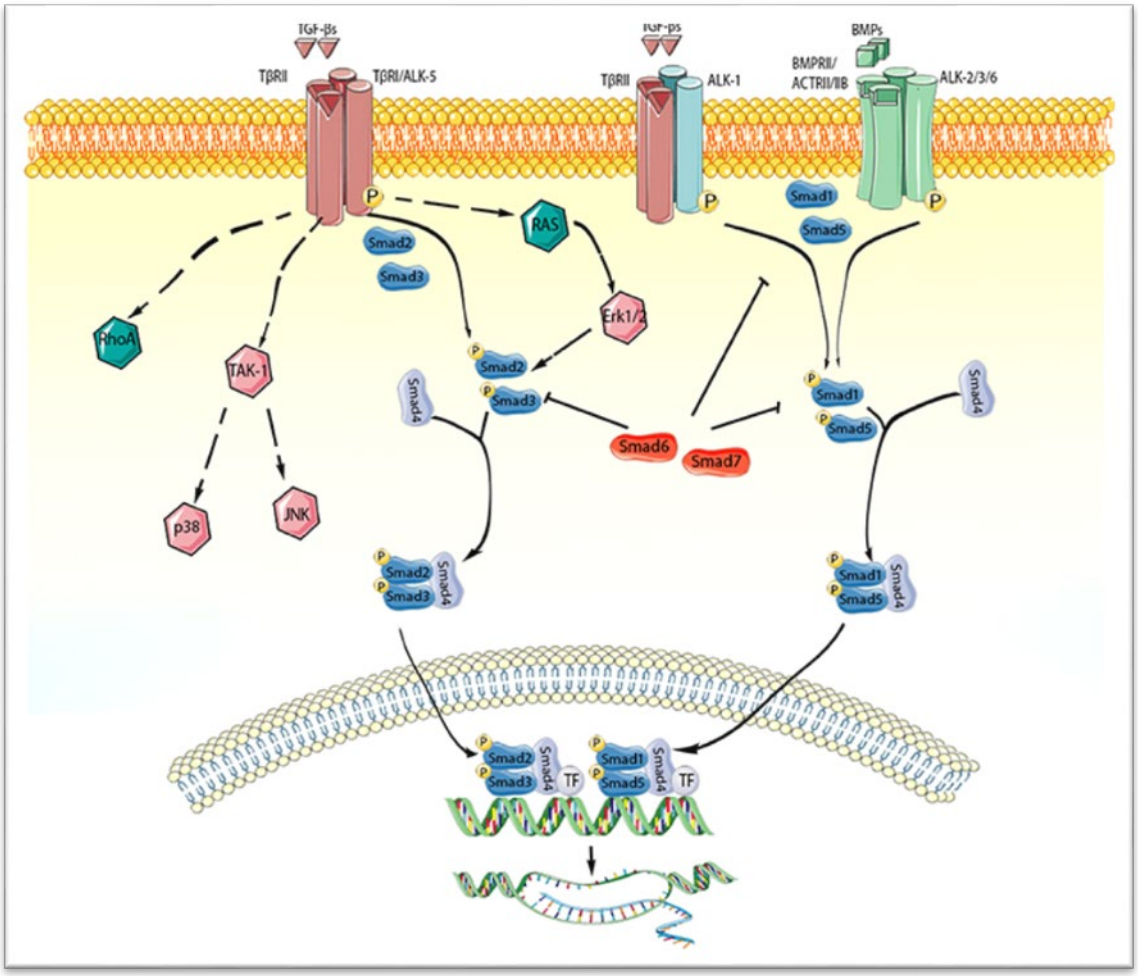

Figure 6 : La cascade inflammatoire de la cytokines TGF-Béta **(**Hanna *et al.*, 2019)

Les membres de la superfamille du TGF-β agissent par l'activation des voies de signalisation dépendantes et indépendantes de Smad.Chaque membre de la superfamille TGF-β signale en se liant à des combinaisons distinctes de récepteurs de type II et de type I.

Les dimères de TGF-β se lient à TβRII induisant la transphosphorylation des segments GS dans le récepteur de type I (ALK-5). L'ALK-5 activée phosphoryle les Smads (R-Smads) ; activés par le récepteur Smad2 et Smad3 forment alors un complexe hétérotrimérique avec le Smad commun, Smad4, favorisant la translocation du complexe Smad vers le noyau. Les interactions entre le Smad et les activateurs ou répresseurs transcriptionnels régulent la transcription des gènes cibles.

Dans certains types de cellules (telles que les cellules endothéliales), les TGF-βs peuvent agir *via* le récepteur de type IALK1, stimulant la signalisation Smad1. Les dimères de BMP, quant à

eux, se lient à leurs récepteurs spécifiques de type II, activant ensuite les récepteurs de type I (ALK-2, -3, -6) et phosphorylant Smad1 / 5. Smad1 et Smad5 se lient ensuite à Smad4 et se transloquent vers le noyau régulant la transcription.

Les Smads inhibiteurs (Smad6 et Smad7) régulent négativement les cascades de la superfamille du TGF-β(Hanna *et al.*, 2019).

I.5-4-5-Les lymphocytes T régulateurs : Ces lymphocytes ont pour but de réguler les mécanismes de tolérance du soi et d'empêcher l'apparition des maladies auto-immunes(Houman *et al.*, 2014). Les lymphocytes T régulateurs activés étaient moins nombreux chez les patients atteins du SB que chez les sujets sains(Geri G, 2011).

1.6-Manifestations cliniques :

1.6-1-Ulcérations buccales récurrentes : Si elles apparaissent au moins 3 fois en 12 mois, donc elles sont récurrentes (International Study Group for Behcet's Disease, 1990). Elles touchent 97.5%des patients atteints de la maladie de Behçet(Davatchi *et al.,* 2016). Bien qu'étant souvent retrouvées chez les patients atteints de maladie de Behçet, les aphtes oraux ne sont pas systématiquement présents(Davatchi *et al.*, 2016 ; Zeidan, 2016).Elles peuvent être les premiers symptômes de la maladie de Behçet. Après leurs apparitions, cela peut prendre des années pour que d'autres symptômes surviennent(Zeidan, 2016).

Ces aphtes peuvent être uniques ou multiples.Ils affectent le plus souvent la gencive et la muqueuse buccale de la joue, de la langue et des lèvres, mais sont aussi retrouvés au niveau du palais dur et mou, du pharynx, des amygdales.

Les aphtes dits mineurs, c'est-à-dire de diamètre inférieur à 1 cm, guérissent sans laisser de cicatrice en 4 à 14 jours tandis que les aphtes dits majeurs, c'est-à-dire de diamètre supérieur à 1 cm, sont plus douloureux et guérissent en 2 à 6 semaines en laissant des cicatrices. Les aphtes herpétiformes sont de petites tailles puisqu'ils font en moyenne 0,2 à 0,3 cm de diamètre. Ils sont douloureux et peuvent fusionner entre eux. Le traitement des aphtes oraux est généralement symptomatique(Zeidan, 2016).

Les aphtes buccaux sont présents dans 87 à 98 % des enfants atteints de la maladie de Behçet et apparaissent chez ces derniers en moyenne à l'âge de 7,4 ans(Piram *et al.*, 2014).

1.6-2-Ulcérations génitales récurrentes : Elles touchent 65.7% des patients atteints de la maladie de Behçet(Davatchi, 2016). Les ulcérations génitales sont douloureuses et de morphologies

semblables aux ulcérations orales. On peut cependant noter quelques différences : ils sont en moyenne de plus gros diamètre et plus profond, ont davantage d'irrégularité dans leur limite et laissent des cicatrises blanches ou pigmentées en guérissant.

Chez l'homme, ces lésions impliquent le plus souvent le scrotum et laissent une cicatrice. Elles peuvent aussi être retrouvées au niveau de l'épididyme. Les lésions péniennes sont moins fréquentes. Chez la femme, on retrouve ces ulcérations au niveau de la vulve et/ou du vagin. Rarement, des lésions vaginales profondes peuvent perforer la vessie entraînant alors des fistules. On peut retrouver chez la femme et l'homme des ulcères périnéaux, péri anaux et de l'aine. Dans le cas de fistules ou de lésions internes, si le risque infectieux est mal mesuré, le pronostic est alors défavorable(Zeidan, 2016).

Les ulcérations génitales sont aussi présentes chez l'enfant dans 60 à 83%. Elles apparaissent principalement après la puberté(Piram *et al.*, 2014).

1.6-3-Lésions oculaires : Elles touchent 58.1% des patients atteints de la maladie de Behçet(Davatchi et *al.*, 2016). L'atteinte oculaire est rare avant l'âge de 10 ans. La forme la plus fréquente qui se trouve chez l'enfant est la panuvéite avec vascularite rétienne(Piram *et al.*, 2014).

Chez l'adulte, les lésions oculaires touchent la rétine et l'uvée, ce qui déclenche des vascularites rétiennes et des uvéites. Les symptômes oculaires sont plus fréquents et plus sévères chez les hommes que chez les femmes. Les premiers symptômes oculaires apparaissent en moyenne 2 à 3 ans après les premiers ulcères oraux ou génitaux. Néanmoins dans 10 à 20% des cas, les manifestations oculaires sont les premiers signes de la maladie de Behçet(Zeidan, 2016).

L'atteinte oculaire peut prendre la forme d'une uvéite uni ou bilatérale non granulomateuse qui peut évoluer vers les segments antérieurs (uvéite antérieure), postérieurs (uvéite postérieure) ou voire même les deux (panuvéite en cas d'uvéite antérieure et postérieure). (Comarmond *et al.*, 2014).

L'uvéite antérieure avec hypopion (couche visible de pus à l'intérieur de la chambre antérieure) est caractéristique de la maladie de Behçet. Elle est observée chez un tiers des patients. Les apparitions d'uvéite antérieure disparaissent spontanément, puis se répètent et causent des dommages irréversibles en créant des déformations structurales(Zeidan, 2016).En plus des vascularites retiennes et des uvéites, on retrouve aussi des cas d'iridocyclite, de kératinite, d'épisclérite, de scrétite, d'hyalite, d'hémorragie intra-vitréenne, d'occlusion veineuse rétinienne, de néo vascularisation retienne et la névrite optique(Zeidan, 2016).

Les symptômes oculaires sont la baisse de l'acuité visuelle, la photophobie, le larmoiement, L'apparition de corps flottants, l'hyperhémie périorbitaire et les douleurs oculaires. Les crises inflammatoires récurrentes peuvent se compliquer en synéchies périphériques antérieures et postérieures, en atrophies de l'iris, de cataractes, d'œdèmes maculaires, en dégénérescences maculaires, en thromboses de veines rétiennes, en glaucomes, en lésions chorio-rétiennes, de pathologies vitréennes et rétiennes prolifératives et phthisis bulbi(Khairallah et al., 2012 ; Baili *et al.*, 2013 ; Zeidan, 2016).

Le pronostic est associé à la fréquence et à la sévérité des inflammations oculaires ainsi qu'à l'étendue de la zone touchée. Bien que le pronostic se soit ces dernières années amélioré grâce à l'utilisation de traitements immunosuppresseurs et à une prise en charge précoce des patients (Baili *et al.*, 2013), l'atteinte oculaire est encore associée à une haute morbidité : des cas non isolés de cécité sont encore observés. Le pronostic est en général défavorable(Zeidan, 2016).

1.6-4-Lésions cutanées : Elles touchent 64.6% des patients atteints de la maladie de Behçet.(Davatchi, 2016). Les manifestations cutanées affectent 13% des enfants atteints de la maladie de Behçet (Piram *et al.*, 2014) et 38 à 99 % des adultes atteints de la maladie de Behçet. On retrouve dans 28 à 96 % des patients des papules ou pustules. On peut aussi retrouver des lésions de type acnéique, des pseudo-folliculites, des érythèmes noueux, des ulcères, et des lésions nécrotiques.l'ensemble de ces manifestations est retrouvé sur la face, le tronc, les membres et les fesses(Zeidan, 2016).

L'érythème noueux est présent chez 15 à 78% des patients atteints de la maladie de Behçet. Il touche majoritairement les femmes, dans les membres inférieurs. L'érythème noueux peut guérir en laissant cependant une pigmentation résiduelle.

Les ulcérations cutanées sont rares et touchent seulement 3 % des patients. Elles ressemblent aux ulcères oraux et génitaux et guérissent en laissant des cicatrices. Le pronostic de la plupart des manifestations cutanées est généralement favorable(Zeidan, 2016). Chez l'enfant, l'atteinte cutanée de la maladie de Behçet débute en moyenne à 13 ans(Piram *et al.*, 2014).

1.6-5-Atteintes articulaires : Elles touchent 39.4% des patients atteints de la maladie de Behçet (Davatchi *et al.*, 2016). Les atteintes articulaires se caractérisent par de l'arthralgie, de la mono arthrite ou de la polyarthrite.

L'oligo-arthralgie non érosive et non déformante impliquant les genoux, les chevilles, les coudes et les poignets est la plus fréquente des manifestations articulaires. On peut aussi observer

des atteintes axiales telles que là sacro-illite(Comarmond, 2014 ; Deroux *et al*., 2015).

Sur un plan histologique, les atteintes articulaires sont caractérisées par une infiltration dans la synovie des neutrophiles et des cellules mononuclées ainsi que par des thromboses de petits vaisseaux au niveau des articulations(Zeidan, 2016).

Lorsque les traitements anti-inflammatoires sont correctement pris par le patient, le pronostic est généralement favorable(Zeidan, 2016).Les atteintes articulaires sont retrouvées dans 23 à 46 % des patients enfants(Piram, 2014).

1.6-6-Atteintes vasculaires : Elles touchent 22 à 25% des patients atteints de la maladie de Behçet(Lanasri *et al*., 2014). L'ensemble des manifestations vasculaires au cours de la maladie de Behçet est appelé angio-Behçet. Elle touche 5 fois plus les hommes que les femmes et se déclare en moyenne entre 25 et 40 ans. La vascularite peut toucher les systèmes veineux et artériels. Elle est cependant plus fréquente dans le système veineux (90% des atteintes vasculaires) où elle peut provoquer des thromboses fémoroiliaques, mais aussi des thromboses de la veine cave supérieure et inférieure et des régions cérébrales(Lanasri *et al.*, 2014).

L'atteinte artérielle (thrombose, sténose, anévrisme) est plus rare (2 à 7 % des cas des patients) (Comarmond *et al.*, 2014). Des anévrismes pulmonaires peuvent survenir(Saadoun *et al.*, 2016). Les atteintes vasculaires provoquent des thromboses dans 30 à 40 % des patients atteints de la maladie de Behçet. Les thromboses de la veine cave supérieure et inférieure (0,2 à 9 % des cas), des sinus duraux et des veines sus-hépatiques (2 à 3,2 % des cas) ainsi que les anévrismes d'artères pulmonaires (1% des cas) sont associés à un mauvais pronostic.

L'occlusion et l'anévrisme de grosses artères mènent à des saignements, des infarctus et des défaillances d'organes, surtout lors d'anévrismes pulmonaires. La rupture de l'anévrisme peut être mortelle(Zeidan, 2016).

Chez l'enfant, les complications vasculaires sont souvent retrouvées au niveau des gros vaisseaux et prédominent au niveau du cerveau et des membres inférieurs. Les thromboses artérielles, sont moins fréquentes. Elles touchent principalement les artères pulmonaires ainsi que l'artère centrale de la rétine(Piram, 2014).

Au niveau pulmonaire, les thromboses, les anévrismes et les fistules de l'artère bronchiale sont les principales causes de crises de dyspnée, de toux, de douleurs de poitrines et d'hémoptysies (Zeidan, 2016).

Au niveau cérébral, l'atteinte non parenchymateuse est caractérisée par des thromboses cérébrales veineuses, notamment la thrombose du sinus dural, mais aussi par des vascularites artérielles et des méningites aseptiques. Cette atteinte peut plonger le patient dans le coma et entrainer aussi la mort de ce dernier(Zeidan, 2016).

1.6-7-Atteintes du système nerveux : Elles touchent 10.6% des patients atteints de la maladie de Behçet(Davatchi *et al.,* 2016).L'ensemble des manifestations neurologiques au cours de la maladie de Behçet est appelé neuro Behçet. Cette dernière est plus souvent retrouvée chez les hommes(Zeidan, 2016).

Elle est associée à une haute morbidité sur le long terme. L'atteinte neurologique touche principalement le système nerveux central (SNC) mais peut aussi toucher le système nerveux périphérique (SNP) (Zeidan, 2016). La neuro-Behçet peut être parenchymateuse ; c'est le cas de 80% des neuro-Behçet, non parenchymateuse ou mixte. L'atteinte parenchymateuse affecte le tronc cérébral et / ou les noyaux gris centraux (Zeidan, 2016).

La céphalée est un symptôme courant chez les personnes atteintes de la maladie de Behçet (Moghaddassi, 2016) et particulièrement chez celles ayant une neuro-Behçet (70%). Les crises peuvent en quelques jours atteindre un pic douloureux important et durer des semaines(Zeidan , 2016)

L'atteinte du tronc cérébral peut provoquer des cas d'ophtalmoparésie, de neuropathies crâniennes et du cervelet ou des dysfonctionnements pyramidaux. L'atteinte des hémisphères cérébraux peut déclencher des encéphalopathies, des hémiparésies, des pertes de l'hémi sensoriel, des dysphagies et des changements mentaux tels que des dysfonctionnements cognitifs ou des psychoses. Des épilepsies ont également été remarquées.

On observe chez les patients atteints de neuro-Behçet, des méningites, méningo-encéphalites, des troubles moteurs et des atteintes psychiatriques telles que des changements de personnalité. Les patients peuvent aussi avoir des problèmes de mémorisation, d'attention et de motivation.à des stades avancés de la maladie, des cas de démences ont été observés(Zeidan *et al.,* 2016).

1.6-8-Atteintes gastro-intestinales : Elles touchent 7% des patients atteints de la maladie de Behçet(Davatchi *et al.*, 2016). L'ensemble des manifestations gastro-intestinales est appelé entéro-Behçet.

Cette atteinte apparait en moyenne de 4,5 à 6 ans après les premières ulcérations orales (Lopalco

et al., 2017), elle est plus fréquente au Japon que dans la région méditerranéenne et le Moyen-Orient(Zeidan *et al.*, 2016).

L'inflammation des muqueuses et les ulcérations sont présentes dans tout le tractus digestif, le plus souvent au niveau de la région iléocæcale. L'œsophage, le colon ascendant et le colon transverse sont les régions les moins fréquemment touchées(Zeidan *et al*, 2016).

Les principaux symptômes de l'atteinte gastro-intestinale sont l'anorexie, les vomissements, la dyspepsie, la diarrhée, le méléna, les douleurs abdominales et moins fréquemment, des perforations du tube digestif nécessitant une intervention chirurgicale d'urgence à l'hôpital.(Zeidan *et al.*, 2016).

1.6-9-Atteintes rénales : Elles sont considérées comme rare chez l'adulte (Hassikou *et al.*, 2006) comme chez l'enfant (Piram *et al.*,2014). Plusieurs types de néphropathies peuvent se déclencher. L'amylose AA (dépôt de substances amyloïdes dérivant de la protéine amyloïde sérique A) en est la plus fréquente même si elle reste une complication rare de la maladie de Behçet(Lemrini *et al.*, 2011). On peut aussi avoir une néphropathie glomérulaire, une atteinte vasculaire ou une néphropathie induite par la ciclosporine A(Hassikou, 2006).

L'ensemble des néphropathies semble se déclencher après une durée prolongée de la maladie de Behçet. Il faut donc en cas d'amylose AA inexpliquée, penser à une possible maladie de Behçet.

Quand l'amylose est installée, elle évolue vers une insuffisance rénale qui nuit fortement à la qualité de vie du patient et peut aboutir à son décès(Lemrini *et al* ., 2011).

1.6-10-Atteintes cardio-vasculaires : Elles touchent 0,6 % des patients atteints de la maladie de Behçet (Davatchi *et al.*, 2016) et atteignent davantage les hommes que les femmes(Zeidan *et al.,* 2016).

Les atteintes cardiovasculaires sont caractérisées par des péricardites, des myocardites, des endocardites, des prolapsus de la valve mitrale, des lésions valvulaires, des thromboses intracardiaques, des fibroses endomyocardiques, des myocardiopathies (infarctus du myocarde), et par des lésions d'artères coronaires (anévrismes coronaires).

Le taux de mortalité élevé dans les manifestations cardiovasculaires, est souvent lié à des morts subites provoquées par des ruptures d'anévrismes ou par des thromboses sur les vaisseaux de gros diamètre(Zeidan *et al.*, 2016).

1.6-11-Autres manifestations : On peut aussi avoir des épididymites et des orchites ainsi que de rares manifestations pulmonaires(Davatchi *et al.,* 2016).

1.7-Diagnostic positif : En 1990, les critères de l'International Study Group (ISG) ont été créés par sept pays (Iran, Turquie, Japon, Tunisie, Grande-Bretagne, Etats-Unis et France) dans le but d'arriver à un consensus pour le diagnostic de la maladie de Behçet.

Tableau I : Critères de classification de l'International Study Group (International Study Group,1990)

Eléments de la classification de l'ISG.	**Les types de lésions incluses dans la classification de l'International Study Group.**
Ulcérations orales récurrentes	Aphtose mineure, majeure ou herpétiforme observée par un médecin ou rapportée par le malade de façon crédible avec une fréquence d'au moins trois épisodes en une période de 12 mois.
Ulcérations génitales récurrentes	Aphte ou cicatrice observée par le médecin ou le patient.
Lésions oculaires	Uvéite antérieure, uvéite postérieure ou cellules dans le vitré à l'examen à la lampe à fente ou vascularite rétinienne observée par un ophtalmologue.
Lésions cutanées	Érythème noueux observé par le médecin ou le patient ; pseudo-folliculite ou lésions papulo-pustuleuses ou nodules acnéiformes observés par le médecin chez un patient sorti de l'adolescence et qui ne prend pas de corticostéroïdes
Test pathergie positif	Test d'hypersensibilité au point de piqûre positif observé par un médecin 48 heures après sa réalisation.

-Avec une sensibilité de 99,2 % et une spécificité de 77,5 % (60), l'ISG possède une très bonne spécificité avec un défaut de sensibilité.

1.8-Évolution et pronostic : L'évolution de la maladie de Behçet se fait par poussées entre coupées de périodes d'accalmie (rémissions). Même après le traitement, des rechutes sont possibles. Les poussées sont d'intensité variable d'une personne à l'autre.

De plus, chez la même personne, l'intensité varie d'une poussée à l'autre. L'évolution de la maladie de Behçet est globalement plus sévère au Moyen-Orient et dans les pays du bassin méditerranéen. Elle semble également plus grave chez l'homme que chez la femme.

A la longue, avec l'âge, la maladie a cependant tendance à diminuer d'intensité. Les handicaps qui peuvent en résulter sont surtout dus à l'atteinte neurologique et à celle des yeux, dont le pronostic est sévère. Rarement, la maladie est mortelle suite à un accident vasculaire ou à une

hémorragie par rupture d'anévrysme (rupture d'une artère)(Deroux *et al*., 2014).

Le pronostic peut être sévère. Cela dépend essentiellement de la précocité de la prise en charge du patient et de l'observance du patient. Sans traitement, les troubles neurologiques peuvent mener à une encéphalopathie et par la suite à une perte de l'autonomie ; des ruptures artérielles létales sont à redouter et les troubles oculaires peuvent aboutir à une cécité uni ou bilatérale. Néanmoins, le pronostic oculaire s'est nettement amélioré depuis une quarantaine d'années. En effet, dans les années 70, le taux de cécité 5 ans après le premier signe oculaire détecté était de 50%.

En 2014, ce taux a baissé à moins de 15%. Cela est lié à une meilleure prise en charge des patients (Wechsler *et al.*, 2014).

Chapitre II

Le polymorphisme génétique du TNF- a impliqué dans la maladie de Behçet

II.1-Définition des polymorphismes génétique : On parle de polymorphisme génétique à un locus lorsqu'il existe dans la population deux allèles au moins à ce locus, avec comme condition, que la fréquence de l'allèle la plus rare dépasse 1 %.

Ce phénomène est très courant, même dans les espèces animales sélectionnées, ce qui traduit la forte variabilité du monde vivant, toujours en évolution(Inra, 1988).

II.2-Le polymorphisme nucléotidique SNP (single nucleotide polymorphism) : C'est une variation de séquence d'ADN dans une population. Un SNP n'est qu'une seule différence nucléotidique dans le génome. Les SNP se produisent le plus souvent dans des régions de l'ADN qui n'affectent pas la survie de l'organisme : sinon, ils seraient éliminés par sélection naturelle. Il existe des variations entre les populations humaines, de sorte qu'un allèle SNP commun dans un groupe géographique ou ethnique peut être beaucoup plus rare dans un autre.

Ces variations génétiques entraînent des différences dans notre sensibilité à la maladie. La gravité de la maladie et la façon dont notre corps réagit aux traitements sont également des manifestations de variations génétiques(Dawkins, 1978).

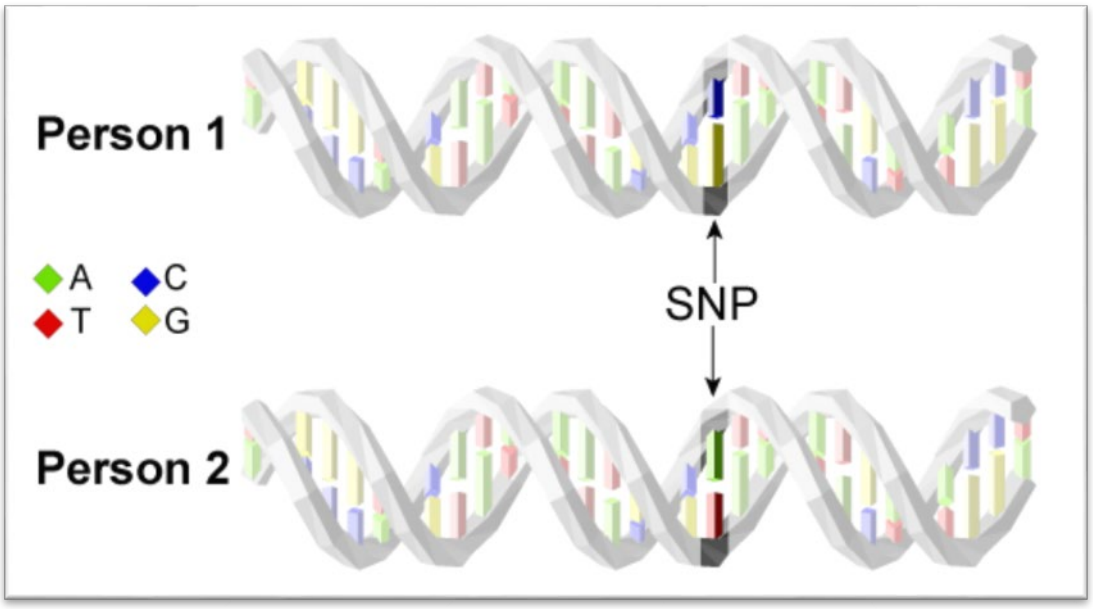

Figure 7 : La molécule d'ADN 1 diffère de la molécule d'ADN 2 à un emplacement d'une seule paire de bases (un polymorphisme C / A) (David, 2014).

La même région d'ADN chez deux individus peut contenir de petites différences. Il existe de petites différences dans le contenu de ce code entre deux personnes, appelées polymorphismes nucléotidiques simples (SNP). Sur cette figure, la personne 1 a une paire C-G tandis que la personne 2 a une paire A-T au même site dans l'ADN. Ce SNP est indiqué par des flèches et ombré dans la région d'ADN illustrée ci-dessus.

II.3-L'étude des polymorphismes génétiques : Il est établi que la variation interindividuelle dans les complexe d'histocompatibilité (CMH) et les différences génétiques des cellules immunitaires en développement et des antigènes de présentation peut contribuer à la sensibilité des maladies auto-immunes et infectieuses (Hill, 1999 ; Mc Devitt, 2000).

L'attention s'est concentrée sur la variation héréditaire dans des gènes immuno-régulateurs qui sont cartographient en dehors du MHC, en particulier les gènes des cytokines(Daly *et al.*, 2002 ; Hill AV, 2001).

II.4-Le Polymorphisme génétique des cytokines : Des polymorphismes génétiques dans plusieurs gènes de cytokines ont été décrits et démontrés pour influencer la transcription des gènes, conduisant à des variations interindividuelles de la production de cytokines(Turner et al., 1997;Warle *et al.*, 2003)**.**

L'étude du polymorphisme génétique des cytokines permet de déterminer la variation dans la réponse biologique à la stimulation des antigènes. La variation héréditaire des taux de cytokines peut prédisposer à des événements favorisant le développement de maladies(Hill AV, 2001 ; Daly *et al.*, 2002).

II.4-1-L'Allèle : C'est l'une des deux formes ou plus d'un gène donné(Wood, E.J.,1995). Pour être plus précis il représente l'une des deux versions ou plus du même gène au même endroit sur un chromosome. Il peut également faire référence à différentes variations de séquence pour une région de plusieurs centaines de paires de bases ou plus du génome qui code pour une protéine(Seltsam *et al.*, 2003).

Le gène TNF-α (-308G/A) contient 2 allèles :

1) L'allèle A
2) L'allèle G (Al Okaily, 2015)

II.4-2-Le génotype : Un génotype est un ensemble de gènes héréditaires d'un organisme qui peut être transmis des parents à la progéniture. Les gènes participent à la détermination des

caractéristiques observables (phénotype) dans un organisme, telles que la couleur des cheveux, la taille, etc. *(Pierce, Benjamin, 2020).*

Le génotype est l'un des trois facteurs qui déterminent le phénotype. Les deux autres sont les facteurs environnementaux (non héréditaires) et épigénétiques (héréditaires).

Tous les individus ayant le même génotype ne regardent pas ou n'agissent pas de la même manière car l'apparence et le comportement sont modifiés par les conditions environnementales et de croissance. De même, tous les organismes qui se ressemblent n'ont pas nécessairement le même génotype.

On ferait généralement référence au génotype d'un individu en ce qui concerne un gène particulier d'intérêt et la combinaison d'allèles que l'individu porte (homozygote, hétérozygote). (Griffiths ~~AJ~~, 1999).Les génotypes sont souvent désignés par des lettres, par exemple Bb, où B représente un allèle et b un autre.

-Pour le gène du TNF-α (-308G/A), il existe 3 génotypes possibles :

1) GA
2) GG
3) AA (Al Okaily S, 2015)

-4-3-Le phénotype : C'est les caractéristiques ou traits composites observables d'un organisme. Le terme couvre la morphologie ou la forme physique et la structure de l'organisme, ses processus de développement, ses propriétés biochimiques et physiologiques, son comportement et les produits du comportement. (Inra, 1988). Le phénotype d'un organisme résulte de deux facteurs fondamentaux :

1) L'expression du code génétique d'un organisme,ou de son génotype, et l'influence de facteurs environnementaux. (Les deux facteurs peuvent interagir, affectant davantage le phénotype)(Inra, 1988).

2) Lorsque deux ou plusieurs phénotypes clairement différents existent dans la même population d'une espèce, l'espèce est appelée polymorphe(Dawkins, *Richard* , 1978).

Pour le gène du TNF alpha on a 2 phénotypes possibles :

1)High TNF alpha : Haute quantité du TNF alpha.

2)Low TNF alpha : Basse quantité de TNF alpha(Al Okaily, 2015).

Chapitre III

Matériel

et

Méthodes

Le syndrome de Behçet est un trouble inflammatoire complexe et multi systémique provoquée par un excès de production de la cytokine TNF- α. due au polymorphisme génétique du gène TNF- α(-308G / TNF A) de cette dernière.

III.1-Matériel :

Pour cette étude un total de 272 sujets, a été recrutés. 61 patients non apparentés atteints BD âgés de 20 à 64 ans, et 211 donneurs de sang saoudiens volontaires sains et non apparentés, âgés de 20 à 60 ans, ont été étudiés pour les gènes des polymorphismes en TNF-α.

-Les patients atteints d'autres maladies inflammatoires /auto-immunes ont été exclus de l'étude.

-Cette étude a été approuvée par le comité de recherche et d'éthique du PSMMC, et un Consentement éclairé écrit a été obtenu de chaque sujet avant le recrutement.

-Tous les patients ont été diagnostiqués selon les critères diagnostiques préparés par le groupe d'étude international pour la BD. Des informations détaillées, y compris des données démographiques, la durée de la maladie, la durée du traitement et les caractéristiques cliniques ont été obtenues à partir d'un examen des dossiers médicaux et d'un entretien au moment de l'inscription.

-Les caractéristiques cliniques ont été évalué comme des réponses d'inflammation telle que : les ulcères buccaux, les ulcères génitaux, les lésions cutanées oculaire, lésions gastro-intestinales, manifestations articulaires, lésions vasculaires, atteinte du système nerveux central et épididymite. La forme active ou inactive de BD a été déterminée par des paramètres cliniques.

-Le kit QIAamp® DNA mini kit TNF-α (Qiagen,Valencia, CA, USA).

-Le kit PCR Ready-To-Go ™ (GE Healthcare UK Ltd, Little Chalfont, UK). Avec le system (ARMS)–polymerase chain reaction (PCR) methodology.

-Le Gel d'agarose à 1,5%, coloré avec du bromure d'éthidium.

-Un appareil photo.

-Un ordinateur avec un accès à l'internet.

III.2-Méthodes :

III.2-1-L'extraction d'ADN :

-L'ADN génomique a été extrait du sang périphérique des patients SB et des témoins à l'aide de QIAamp ® Kit DNAmini (Qiagen, Valencia, CA, USA).

-Des tampons et des enzymes optimisés lysent les échantillons, stabilisent les acides nucléiques et améliorent l'adsorption sélective de l'ADN sur la membrane QIAamp.

-De l'alcool est ajouté et des lysats chargés sur la colonne de rotation QIAamp.

-Des tampons de lavage sont utilisés pour éliminer les impuretés et l'ADN pur et prêt à l'emploi , elle est ensuite éluer dans de l'eau ou un tampon à faible teneur en sel.

-Aucune homogénéisation mécanique n'est nécessaire car les tissus sont lysés par voie enzymatique, et la procédure pratique de la colonne de rotation signifie que le temps de préparation pratique n'est que de 20 minutes.

-Les échantillons peuvent être traités à l'aide d'une micro centrifugeuse ou à l'aide du collecteur sous vide QIAvac 24 Plus ou QIAvac 6S. De plus, la procédure de lyse rigoureuse utilisée rend le kit QIAamp DNA Mini idéal pour la purification de l'ADN génomique de bactéries ou de parasites.

-Pour réduire davantage le temps de manipulation, la purification de l'ADN génomique peut être automatisée sur le QIAcube.

III.2-1-1-Traitement sous vide :

-Le sang peut être traité par sous vide, au lieu de centrifugation, pour une plus grande rapidité et commodité dans la purification de l'ADN.

-Les colonnes de rotation QIAamp Mini sont installées sur le collecteur QIAvac 24 Plus à l'aide de Vac Valves et Vac Connectors.

- Les Vac Valves doivent être utilisés si les débits d'échantillon diffèrent de manière significative, pour garantir un vide constant.

-Les Vac Connectors jetables sont utilisés pour éviter toute contamination croisée.

-L'utilisation de Vac Connectors permet également d'exécuter ces procédures de rotation QIAamp sur QIAvac 6S avec des adaptateurs QIAvac Luer

III.2-2-L'amplification des gènes en utilisant PCR-ARMS : La PCR consistait en dix cycles de température de dénaturation pendant 15 secondes à 94 ° C, recuit pendant 50 secondes à 65 ° C et prolongation de 40 secondes à 72 ° C.

-Ceci a été suivi par 25 cycles de dénaturation pendant 20 secondes à 94 ° C, recuit pendant 50 secondes à 59 ° C et prolongation de 50 secondes à 72 ° C. L'extension finale a été réalisée à 72 ° C pendant 7 minutes.

-Un contrôle positif a été inclus dans le test PCR par amplification du gène de l'hormone de croissance humaine.

-Le produit amplifié pour divers échantillons a été séparé sur un gel d'agarose à 1,5%, coloré avec du bromure d'éthidium, puis photographié.

- Pour le contrôle de qualité, 25% des échantillons aléatoires à l'aveugle ont été répétés pour le génotypage et des contrôles positifs et négatifs ont également été utilisés dans la PCR.

III.2-3-Les analyses statistiques : Les différences de fréquences d'allèles / génotypes entre les patients et les témoins ont été analysées par le test exact de Fisher.

- (*P*-values 0.05) a été considérées comme significatives.

- La force de l'association de la maladie par rapport à un allèle / génotype particulier est exprimée par un rapport de côtes, interprété comme un risque relatif (RR) suivant la méthode de Woolf. Il a été calculé uniquement pour les allèles / génotypes qui étaient augmentés ou diminués chez les patients BD par rapport au groupe témoin. Le RR a été calculé pour tous les sujets en utilisant la formule ci-dessous :

$$RR = \frac{a \times d}{b \times c}$$

a = nombre de patients avec expression d'allèle ou de génotype.

b = nombre de patients sans expression d'allèle ou de génotype.

c = nombre de contrôles avec expression d'allèle ou de génotype.

d = nombre de contrôles sans expression d'allèle ou de génotype.

- La fraction étiologique (FE) indique la composante génétique hypothétique de la maladie.

-Les valeurs de 0,0 à 0,99 sont significatives.

-EF a été calculé pour une association positive uniquement, où RR supérieur à 1 en utilisant la formule suivante :

$$EF = \frac{(RR-1)f}{RR} \qquad \text{Où} \qquad f = \frac{a}{a+c}$$

-La fraction préventive (PF) indique l'effet protecteur hypothétique d'un allèle / génotype spécifique pour la maladie.

-PF a été calculé pour l'association négative uniquement, où RR inferieur à 1 en utilisant la formule suivante :

$$PF = \frac{(1-RR)f}{RR(1-f)+f} \qquad \text{Où} \qquad f = \frac{a}{a+c}$$

-Les valeurs de 1,0 indiquent l'effet protecteur de l'allèle / génotype contre la manifestation de la maladie.

Chapitre IV

Résultats

Et

Discussion

IV.1 Résultats :

-Les données démographiques et les caractéristiques cliniques des patients SB sont présentés dans les tableaux 2 et 3.

-Le nombre de contrôles par cas était de 3,4, ce qui a donné une puissance de 90%.

-Les symptômes cliniques les plus fréquents chez les patients atteints de SB étaient : oraux, génitaux, oculaires, musculo-squelettiques et cutanés. Suivis par les symptômes gastro-intestinaux, symptômes nerveux, rénaux, vasculaires et pulmonaires, alors que les symptômes cardiovasculaires étaient absents chez nos patients SB.

-Parmi les patients SB, le rapport homme / femme était de 43:18 (2,4: 1).Il n'y avait pas de différence significative entre la manifestation clinique et pronostic en comparant les hommes aux femmes dans notre étude.

IV.1-1 : Répartition des patients atteints du syndrome de Behçet et des témoins selon leurs caractéristiques démographiques :

Tableau II : Caractéristiques démographiques des patients atteints de Behçet ~~Malades~~ et témoins de la même population ethnique.

Traits	**Les donnés**
Nombre de patients	61
Poids corporel moyen (Kg)	70.50±10.25
IMC moyen(Kg/m 2)	25.4±5.30
sexe, M: F	43:18(2,4:1)
Maladie active (35), H;F	24 :11
Age des patients(intervalle)	21-64 An
Age des patients(Moyenne)	37.87±12.5 An
La durée moyenne de la maladie	9.99 An
Maladie inactive (26), H;F	18:8
Age des patients(intervalle)	37.75±10.5
Age des patients(Moyenne)	20–61 An
La durée moyenne de la maladie	7.74
Nombre de personne saines	211
Age des patients(intervalle)	36±10 An
Age des patients(Moyenne)	20–60 An
sexe, M: F	150:61 (2.4:1)
Sains:Malades	211:61=3.4 (Force =90%)

IV.1-2 Répartition des patients atteints du syndrome de Behçet selon les Signes cliniques.

Tableau III : Manifestations cliniques chez les patients atteints du syndrome de Bahcet.

Organe/ Système d'organes participation	À tout moment		Au moment de l'étude					
Participation	Total (61)		Total (61)		Active (35)		Inactive (26)	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Oral	61	100	38	62.29	31	90.32	7	26.92
Organes génitaux	49	80.32	18	29.09	16	45.71	2	7.69
Oculaire	43	70.49	10	16.39	9	25.71	1	3.84
Musculo-squelettique	41	67.21	12	19.67	8	22.85	4	15.38
Cutané	37	60.65	8	13.11	8	22.85	0	0
Gastro-intestinal	22	36.06	2	3.27	1	2.85	1	4.17
Système nerveux	14	22.95	1	1.64	1	2.85	0	0
Rénal	2	3.27	1	1.64	1	2.85	0	0
Vasculaire	1	1.64	0	0	0	0	0	0
Pulmonaire	1	1.64	0	0	0	0	0	0
Cardiovasculaire	0	0	0	0	0	0	0	0

-Le génotype et les fréquences alléliques du TNF-α (-308G / A) et le polymorphisme du promoteur sont présentés dans le tableau 4.

-Pour le contrôle de qualité, 25% des échantillons aléatoires à l'aveugle ont été répétés et les résultats du génotypage ont été comparés à un taux de réussite de 100%.

-La fréquence de génotype hétérozygote GA était significativement plus élevée chez les patients BD que chez les témoins (P, 0,01), alors que la distribution de fréquence des génotypes homozygotes GG et AA était significativement plus faible dans SB que les témoins (P, 0,05).

-La fréquence de l'allèle A était significativement plus élevée chez les patients SB que les sujets témoins (P, 0,01). D'autre part, l'allèle G était significativement plus faible chez les patients SB par rapport aux contrôles (P, 0,01).

-Les symptômes cliniques les plus fréquemment observés chez les patients atteints de SB étaient :

Oral, organes génitaux, Oculaire, Musculo-squelettique, Cutané, gastro-intestinal, système nerveux, rénal, vasculaire, pulmonaire et cardiovasculaire.

IV.1-3 Répartition des patients atteints du syndrome de Behçet selon les fréquences des variantes du génotype et des allèles du TNF-α (-308G/A) :

Tableau IV : Les fréquences des variantes du génotype et des allèles du TNF- α chez les patients BD et les témoins appariés.

Génotype/allele	**BD (N=61)**		**controle (N = 211)**		**P-value**	**RR**	**EF[a]/PF**
-308 G/A	**N**	**%**	**N**	**%**			
GG	2	3.28	116	54.98	<0.01[b]	0.03	0.84
GA	59	96.72	80	37.91	<0.01[b]	43.24	0.52[a]
AA	0	0	15	7.11	0.04[b]	----------	----------
L'allèle G	63	51.64	312	73.93	<0.01[b]	0.37	0.61
L'allèle A	59	48.36	110	26.07	<0.01[b]	2.65	0.21[a]

-Le génotype et les fréquences alléliques du TNF- α (- 308G / A) et le polymorphisme du promoteur sont présentés dans le tableau 4.

-Pour le contrôle de qualité,25% des échantillons aléatoires en aveugle ont été répétés et les résultats du génotypage ont été comparés à un taux de réussite de 100%.

-La fréquence du génotype hétérozygote GA était significativement plus élevée chez les patients SB que chez les témoins (P, 0.01). Alors que la distribution des fréquences des génotypes homozygotes GG et AA était significativement plus faible chez les patients SB que chez les témoins (P, 0,05).

-La fréquence de l'allèle A était significativement plus élevée chez les patients SB que chez les sujets témoins (P, 0,01).

-En revanche, l'allèle G était significativement plus faible chez les patients SB que chez les témoins (P, 0,01).

IV.2-Discussion : Les Fréquences significativement plus élevées de l'allèle A et du génotype GA du TNF- α (308) du polymorphisme dans le groupe de patients par rapport aux témoins (P, 0,001) indique que l'allèle A et le génotype GA sont associés au risque de sensibilité au SB chez les patients. Le RR chez les porteurs du génotype GA pour la maladie était très élevé (RR = 43,236).

D'autre part, les génotypes homozygotes GG et AA pourraient être protecteurs pour le SB car leurs fréquences étaient significativement plus faibles dans les groupes de patients que chez les témoins (P, 0,001 et P = 0,04, respectivement).

Nos résultats suggèrent clairement que l'allèle A et le génotype GA confèrent une sensibilité au SB et pourraient être responsables de niveaux plus élevés de TNF- α chez les patients SB). L'allèle A du gène TNF- α (-308) a été associé à une augmentation du TNF- α.

De plus, les patients présentant une manifestation oculaire ont des taux sériques statistiquement plus élevés de TNF- α que ceux sans manifestations oculaires.

Un taux de TNF-a significativement plus élevé a été rapporté chez les patients atteints de SB avec une maladie active par rapport à ceux avec une maladie inactive.

Bien que plusieurs études individuelles de diverses régions géographiques ou ethniques n'indiquent aucune association entre le polymorphisme du gène TNF α (-308) et SB. Lorsqu'ils sont réunis dans la méta-analyse, une association significative du polymorphisme du gène TNF-α (-308) avec SB a été observé(Al Okaily,2020).

Dans notre étude, la fréquence du Génotype AA TNF-α (-308) était de zéro chez les patients SB. Ces résultats sont en accord avec d'autres résultats qui ont également signalé l'absence du génotype AA chez les patients SB. L'absence du génotype AA chez les patients SB indique que le génotype AA pourrait être protecteur pour SB. De même, une fréquence plus faible du génotype GG dans la SB suggère son rôle protecteur(Al Okaily,2020).

Récemment, l'accent a été mis pour aborder et clarifier la pertinence fonctionnelle des différents gènes trouvés pour être associés à la sensibilité du SB et les interactions potentielles entre les gènes situés à l'intérieur et à l'extérieur de la région du complexe majeur d'histocompatibilité.(Al Okaily,2020)

Nos résultats, suggérant une association de l'allèle A et du génotype GA du gène TNF α (-308) avec SB chez les patients. Cela indique la pertinence fonctionnelle de l'allèle A car il est lié à des niveaux plus élevés de TNF- α rapportés chez les patients BD actifs par rapport aux témoins.

La cytokine pro-inflammatoires, TNF- α, est une puissante inductrice de l'inflammation, et des niveaux élevés de cette cytokine sont fréquemment associés à l'activation des macrophages, influençant ainsi la gravité des réponses inflammatoires. Ces cytokines induisent des réponses inflammatoires locales et exercent également des effets systémiques. La surexpression de cette cytokine peut être responsable de la pathogenèse de la SB récurrente(Al Okaily,2020).

La TNF- α a été suggéré comme étant directement responsable de l'activation des lymphocytes T et des neutrophiles. les principaux changements pathogènes du SB(Al Okaily,2020).

Conclusion

Le syndrome de Behçet est un trouble inflammatoire complexe et multi systémique. L'atteinte Orale est l'une des manifestations les plus fréquentes.

L'étude effectuée sur 61 patients atteints du SB, nous a montré que la technique de l'amplification des gènes en utilisant la méthodologie de réaction en chaîne par polymérase (PCR) avec des systèmes de mutation réfractaire d'amplification (ARMS) est crucial pour génotyper les patients et les témoins.

Nos résultats d'étude sur le syndrome de Behçet sont similaires à ceux de la littérature. Il est maintenant clair qu'il existe une association entre TNF- α. (-308G / TNF A) et une sensibilité au SB chez des patients.

Cette étude nécessite d'être poursuivie en la réalisant avec un plus grand nombre de patients et différentes origines ethniques.

Références Bibliographiques

A

- **A**ccardo-Palumbo, A, Giardina, AR, and Ciccia, F (2010). Phenotype and functional changes of Vgamma9/Vdelta2 T lymphocytes in Behçet's disease and the effect of infliximab on Vgamma9/Vdelta2 T cell expansion, activation and cytotoxicity. Arthritis Res Ther. 12, R109.

-Akdeniz N, Esrefoglu M, Keles MS, Karakuzu A, Atasoy M. Serum interleukin-2, interleukin-6, tumour necrosis factor-alpha and nitric oxide levels in patients with Behc¸et's disease. Ann Acad Med Singapore 2004; 33 : 596-9.

- **A**ksu K, Kabasakal Y, Sayiner A. Prevalences of hepatitis A, B, C and E viruses inBehcet's disease. Rheumatology. 1999;38(12):1279–81.

- **A**lberts B, Bray D, Hopkin K, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P (2014). Essential Cell Biology (4th ed.). New York, NY*: Garland Science. p. 659*

- Al Okaily, F., Alrashidi, S., Mustafa, M., Alrashdan, F.B., 2020. Genetic Polymorphisms in Transforming Growth Factor-β, Interferon-γ and Interleukin-6 Genes and Susceptibility to Behcet's Disease in Saudi Population. Pharmgenomics Pers Med 13, 253–259.

- Antonina A. Mikocka-Walus, Deborah A. Turnbull, Nicole T. Moulding, Ian G. Wilson, Jane M. Andrews et Gerald J. Holtmann, « Controversies surrounding the comorbidity of depression and anxiety in inflammatory bowel disease patients: A literature review », Inflammatory Bowel Diseases, vol. 13, no 2, février 2007, p. 225-234

- Arida A, Fragiadaki K, Giavri E, Sfikakis PP. Anti-TNF Agents for Behçet's Disease: Analysis of Published Data on 369 Patients. Semin Arthritis Rheum. Août 2011;41(1):61–70.

- **A**slan N, Demirci K, Gü ler T, Dö rtbaş F, Kale E. The effect of vitamin D on clinical manifestations and activity of Behçet's disease. Adv Dermatol Allergol. 2017;1:15–20.

B

-Baili L, Aydi Z, Dridi M, et al. L'uvéite au cours de la maladie de Behçet : étude rétrospective. Rev Médecine Interne. Juin 2013;34:A142.

- BenEzra D, Cohen E, Chajek T, et al. Evaluation of conventional therapy versuscyclosporine A in

Behcet’s syndrome.Transplant Proc. 1988;20(3 Suppl 4):136–43.

-Bettelli E, Carrier Y, Gao W, et al. Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells. Nature 2006; 441 : 235-8.

- Bielefeld P, Saadoun D, Devilliers H, et al. Intérêt de l’interféron pégylé alpha 2a dans le traitement des uvéites de la maladie de Behçet : à propos de 5 patients. Rev Médecine Interne. Juin 2014;35:A40–1.

-Botsios C, Sfriso P, Furlan A, Punzi L, Dinarello CA. Resistant Behçet Disease Responsive to Anakinra. Ann Intern Med. Août 2008;149(4):284.

C

-Calamia KT, Wilson FC, Icen M, Crowson CS, Gabriel SE, Kremers HM. Epidemiology and clinical characteristics of behçet’s disease in the US: A populationbased study. Arthritis Rheum. Mai 2009;61(5):600–4.

- Calvo J, Martínez N, Etxagibel A, et al. Allelic frequencies of polymorphic variants of cytokine genes (IL1A, IL1B, IL1RN, IL6, IL10,IL12p40, and IFNG) in a Spanish population. Inmunologia. 2002;21 (2):76–86.

-Cavaillon,J.M. *Les Cytokine*. éditions Masson, 1996

-Cavaillon,J.M. .« Molecular mediators: cytokines », dans *Encyclopedia of Molecular Cell Biology and Molecular Medicine*, deuxième édition, vol. 8, Wiley-VCH Verlag, Weinheim, 2005, pages 431 à 460

-Chang HK, W Jang, S Park, et al. Association between interleukin 6 gene polymorphisms and Behcet’s disease in Korean people. Ann Rheum Dis. Fév 2005;64(2):339–40.

-Comarmond C, Wechsler B, Cacoub P, Saadoun D. Traitement de la maladie de Behçet. Rev Médecine Interne. Fév 2014;35(2):126–38.

-Couper KN, Blount DG, Riley EM. IL-10: the master regulator of immunity to infection. J Immunol 2008; 180 : 5771

D

-Daly AK, Day CP, Donaldson PT. Polymorphisms in im-munoregulatory genes: towards individualized immuno-suppressive therapy? Am J Pharmacogenomics 2002: 2:13±23.

- David Eccles A.Single Nucleotide Polymorphism is a change of a nucleotide at a single base-pair location on DNA. 18 December 2014

-Delilbaşi E, Turan B, Yücel E, Şaşmaz R, Işimer A, Sayal A. Selenium and Behçet's disease. Biol Trace Elem Res. Jan 1991;28(1):21–5.

-De Menthon M, Lavalley MP, Maldini C, Guillevin L, Mahr A. HLA-B51/B5 and therisk of Behçet's disease: A systematic review and meta-analysis of case-control geneticassociation studies. Arthritis Rheum. 2009;61(10):1287–96.

- Deng Z, Cao P, Wan M, Sui G. A multifaceted protein beyond a transcription factor. Transcription. 2010;1(2):81–84. doi:10.4161/trns.1.2.12375

-Davatchi F, Chams-Davatchi C, Shams H, et al. Adult Behcet's disease in Iran: analysis of 6075 patients. Int J Rheum Dis. 2016;19(1):95–103.

-Dawkins, Richard (12 January 1978). "Replicator Selection and the Extended Phenotype". *Ethology*. **47** (1 January–December 1978): 61–76.

-Deroux A et Alexeline P. Médecine interne. 3ème édition 2015. Paris:VernazobresGrego éditions; 2014. p. 101-102. (iKB).

- Deuter CM, Kotter I, Wallace GR, Murray PI, Stubiger N, Zierhut M. Behcet's disease: ocular effects and treatment. Prog Retinal Eye Res. (2008) 27:111–36.

E

- Eglin RP, Lehner T, Subak-Sharpe JH. Detection of RNA complementary to Herpes Simplex virus in mononuclear cells from patients with Behçet's syndrome and recurrent oral ulcers. The Lancet. Déc 1982;320(8312):1356–61.

- Elston, Robert; Satagopan, Jaya; Sun, Shuying (2012). "Genetic Terminology". *Statistical Human Genetics*. Methods in Molecular Biology (Clifton, N.J.). 850. pp. 1–9.

-Encyclopédie Orphanet Grand Public Maladies Rares

-Ergun T, İnce Ü, Ekşioğlu-Demiralp E, et al. HSP 60 expression in mucocutaneous lesions of Behcet's disease. J Am Acad Dermatol. Déc 2001;45(6):904–9.

-Esalatmanesh K, Jamshidi A, Shahram F, et al. Study of the correlation of serum selenium level with Behcet's disease: Correlation of serum selenium level with Behcet's disease. Int J Rheum Dis. Oct 2011;14(4):375–8.

- Evereklioglu, C, Er, H, Türköz, Y, and Cekmen, M (2002). Serum levels of TNF-alpha, sIL-2R, IL-6, and IL-8 are increased and associated with elevated lipid peroxidation in patients with Behçet's disease. Mediators Inflamm. 11, 87-93.

F

-Fiorentino DF, Bond MW, Mosmann TR, « Two types of mouse T helper cell. IV. Th2 clones secrete a factor that inhibits cytokine production by Th1 clones » [archive] J Exp Med. 1989;170:2081-2095

-Fitzgerald DC, Zhang GX, El-Behi M, et al. Suppression of autoimmune inflammation of the central nervous system by interleukin 10 secreted by interleukin 27-stimulated T cells. NatImmunol 2007; 8 : 1372.

-Frassanito, MA, Dammacco, R, Cafforio, P, and Dammacco, F (1999). Th1 polarization of the immune response in Behçet's disease: a putative pathogenetic role of interleukin-12. Arthritis Rheum. 42, 1967-1974.

-Freysdottir J, Hussain L, Farmer I, Lau S-H, Fortune F. Diversity of gammadelta T cells in patients with Behcet's disease is indicative of polyclonal activation. Oral Dis. Mai 2006;12(3):271–7.

G

-Galanaud P, D. Emilie, et C. Leprince, « Une cytokine aux frontières de l'inflammation et de l'immunologie : l'interleukine-6 (IL-6) », *Med Sci (Paris)*, vol. 5, nº 5, p. 338, 1989

-Gauldie I, Richards C, Harnish D. Lansdrop P, Baumdnn H: Interferon B2:B cell stimulatory factor type 2 shares identity with monocytc-derived hepatocyte-stimulating factor and regulates the major acute phase protein response in liver cells. Proc Nat1 Acad Sci USA 84: 7251-7255, 1987.

-Geri G, Terrier B, Rosenzwajg M, et al. Critical role of IL-21 in modulating TH17 and regulatory

T cells in Behçet's disease. J Allergy Clin Immunol. Sept 2011;128(3):655–64.

-Goldmann M et T. Velu, « L'interleukine 10, une nouvelle cytokine immunosuppressive et antiinflammatoire », *Med Sci (Paris)*, vol. 9, nº 4, p. 453, 1993.

-Griffiths AJ, Gelbart WM, Miller JH, et al. (1999). "Genetics begins with Variation". *Modern Genetic Analysis*. New York: W. H. Freeman.

-Gül A, Tugal-Tutkun I, Dinarello CA, et al. Interleukin-1β-regulating antibody XOMA 052 (gevokizumab) in the treatment of acute exacerbations of resistant uveitis of Behçet's disease: an open-label pilot study. Ann Rheum Dis. Avr 2012;71(4):563–6.

- Gül, A (2001). Behçet's disease: an update on the pathogenesis. Clin Exp Rheumatol. 19, S6-S12.

H

-Hanna, A., Frangogiannis, N.G., 2019. The Role of the TGFβ Superfamily in Myocardial Infarction. Front. Cardiovasc. Med. 6.

-Hassikou H, Hassikou H. Atteinte rénale au cours de la maladie de Behçet. Rev Rhum. Nov 2006;73(10-11):1218.

-Hazzaa HHA, Rashwan WAM, Attia EAS. IL-18 gene polymorphisms in aphthous stomatitis vs. Behçet's disease in a cohort of Egyptian patients. J Oral Pathol Med. Nov 2014;43(10):746–53.
Hendel H, Caillat-Zucman S, Lebuanec H, Carrington M, O'Brien S, Andrieu JM, Schächter F, Zagury D, Rappaport J, Winkler C, Nelson GW, Zagury JF, « New class I and II HLA alleles strongly associated with opposite patterns of progression to AIDS », J Immunol., vol. 162, no 11, 1999, p. 6942-6.

-Hedayatfar A. Behçet's disease: autoimmune or autoinflammatory? J Ophthalmic Vis Res. (2013) 8:291–3.

-Hill AV. Immunogenetics. Defence by diversity. Nature1999: 398: 668±669.

-Hill AV. The genomics and genetics of human infectiousdisease susceptibility. Annu Rev Genomics Hum Genet2001: 2: 373±400.

-Hirano T, Yasukawa K, Harada H, Taga T, Watanabe YMatsuda T. Kashiwamura S-I, Nakajima K, Koyama K, lwamatsu A Tsunasawa S, Sakiyama F, Matsui H, Takahara Y, Taniguchi T,

Kishimato T: Complementary DNA for a novel human interleukin (BSF-2) that induces Blymphocytes to produce immunoglobulin. Nature 324: 73 76, 1986.

-Hirohata S, Suda H, Hashimoto T. Low-dose weekly methotrexate for progressive neuropsychiatric manifestations in Behcet's disease. J Neurol Sci. Août1998;159(2):181–5.

-Houman MH, Bel Feki N. Physiopathologie de la maladie de Behçet. Rev Médecine Interne. Fév 2014;35(2):90–6.

I

- INRA Jouy Laboratoire de Génétigue biochimique 78350 Jouy en josas , 1988

-International Study Group for Behcet's Disease. Criteria for diagnosis of Behcet's

disease. The Lancet. Mai 1990; 335(8697):1078-1080.

-Iqbal, M., Verpoorte, R., Korthout, H.A.A.J. et al. Phytochemicals as a potential source for TNF-α inhibitors. Phytochem Rev 12, 65–93 (2013).

-Isogai E, Ohno S, Takeshi K, et al. Close Association of Streptococcus sanguis Uncommon Serotypes with Behcet's Disease. Bifidobact Microflora. 1990;9(1):27–41. D

J

-Jacquard, A., 1970. Structures génétiques des populations. INED.

K

- Kaklamani VG, Tzonou A, Markomichelakis N, Papazoglou S, Kaklamanis PG. The Effect of Smoking on the Clinical Features of Adamantiades-Behçet's Disease. Adamantiades-Behçet's Disease. Boston: Kluwer Academic Publishers; 2003. p. 323–7.

-Kany, S., Vollrath, J. & Relja, B. Cytokines in Inflammatory Disease. *International Journal of Molecular Sciences***20**, 6008 (2019).

-Kappen, JH, Dik, WA, and Dingjan, GM (2009). Cytokines in the colon of a patient with Behçet's disease. Arthritis Res Ther. 11, 412.

-Karatay S, Yildirim K, Karakuzu A, et al. Vitamin D status in patients with Behcet's Disease.

Clinics. 2011;66(5):721–3.

-Khairallah M, Ben Yahia S, Kahloun R, Khairalla hsi-Kaa I, Messaoud R. Œil et maladie de Behçet. J Fr Ophtalmol. Déc 2012;35(10):826–37.

-Kim ES, Kim SW, Moon CM, et al. Interactions between IL17A, IL23R, and STAT4 polymorphisms confer susceptibility to intestinal Behc¸et's disease in Korean population. Life Sci 2012; 90 : 740.

-Kim J, Park JA, Lee EY, Lee YJ, Song YW, Lee EB. Imbalance of Th17 to Th1 cells in Behçet's disease. Clin Exp Rheumatol. Juil-Août 2010;28(4 Suppl 60):S16-9

-Kinga Bobińska, Elżbieta Gałecka, Janusz Szemraj, Piotr Gałecki et Monika Talarowska, « Is There a Link Between TNF Gene Expression and Cognitive Deficits in Depression? », Acta Biochimica Polonica, vol. 64, no 1, 2017, p. 65-73.

-Kirino Y, Zhou Q, Ishigatsubo Y, et al. Targeted resequencing implicates the familial Mediterranean fever gene MEFV and the toll-like receptor 4 gene TLR4 in Behcet

-Krause, Y. Uziel, D. Guedj, M. Mukamel, Y. Molad and M. Amit et al., Mode of presentation and multisystem involvement in Behçet's disease: the influence of sex and age of disease onset, J. Rheumatol. 25 (1998), pp. 1566–1569.

-Kubo M, Motomura Y. Transcriptional regulation of the antiinflammatory cytokine IL-10 in acquired immune cells. Front Immunol 2012; 3 : 275

L

-Lanasri N, Chibane A, Makhlouf L, et al. Angio-Behçet, profils épidemiologiques etcliniques. J Mal Vasc. Oct 2014;39(5):342.

- Lauro Velazquez-Salinas, Antonio Verdugo-Rodriguez, Luis L. Rodriguez et Manuel V. Borca, « The Role of Interleukin 6 During Viral Infections », Frontiers in Microbiology, vol. 10, 2019 (ISSN 1664-302X, PMID 31134045, PMCID PMC6524401, DOI 10.3389/fmicb.2019.01057, lire en ligne [archive], consulté le 1er mai 2020)

-Lemrini M, Kamal D, Naour H, et al. Amylose rénale, complication rare de la maladie de Behçet. Néphrologie Thérapeutique. Sept 2011;7(5):435–6.

- Leonardo NM, McNeil J. Behcet's Disease: Is There Geographical Variation? A Review Far from the Silk Road. Int J Rheumatol. 2015;2015:1–7.

- Linker-Israeli M, Deans RJ, Wallace DJ, Prehn J, Ozeri-Chen T, Klinenberg JR. Elevated levels of endogenous IL-6 in systemic lupus erythematosus. J Immunol. 1991;147(1):117–123

-Lopalco G, Rigante D, Venerito V, et al. Update on the Medical Management of Gastrointestinal Behçet's Disease. Mediators Inflamm. 2017;2017:1–11.

M

-Mahr A, Maldini C. Épidémiologie de la maladie de Behçet. Rev Médecine Interne. Fév 2014;35(2):81–9.

-McDevitt HO. Discovering the role of the major histocom-patibility complex in the immune response. Annu Rev Im-munol 2000: 18: 1±17.

-Medrano, R. F. V. & de Oliveira, C. A. (2014) Guidelines for the Tetra-Primer ARMS–PCR Technique Development. Mol Biotechnol .

-Mehdipour M, Taghavi Zenooz A, Sohrabi A, Gholizadeh N, Bahramian A, Jamali Z. A comparison of the effect of triamcinolone ointment and mouthwash with or without zinc on the healing process of aphthous stomatitis lesions. J Dent Res Dent Clin Dent Prospects. 2016;10(2):87–91.

-Melikoğlu MA, Melikoğlu M. The Influence of Age on Behcet's Disease Activity. Eurasian J Med. Août 2008;40(2):68–71.

-Melikoglu M, Fresko I, Mat C, et al. Short-term trial of etanercept in Behcet's disease: a double-blind, placebo controlled study. J Rheumatol 2005;32(1):98–105.

-Misumi M, Hagiwara E, Takeno M, et al. Cytokine production profile in patients with Behcet's disease treated with infliximab. Cytokine. Déc 2003;24(5):210–8.

-Moghaddassi M, Togha M, Shahram F, et al. Headache in Behcet's disease: types and characteristics. SpringerPlus [en ligne]. Déc 2016;5(1), [consulté le 27/02/17]. Disponible sur : http://springerplus.springeropen.com/articles/10.1186/s40064-016- 2721-4

-Morange M- 1998. La Part des gènes

- Mosmann T. Complexity or coherence? Cytokine secretion by B cells. Nat Immunol 2000; 6 : 465.

O

-Ogasawara K, Bannai M, Saitou N, Yabe R, Nakata K, Takenaka M, Fujisawa K, Uchikawa M, Ishikawa Y, Juji T, Tokunaga K (June 1996). "Extensive polymorphism of ABO blood group gene: three major lineages of the alleles for the common ABO phenotypes". *Human Genetics*. **97** (6): 777–83.

-Oliver Dienz et Mercedes Rincon, « The effects of IL-6 on CD4 T cell responses », Clinical Immunology, vol. 130, no 1, janvier 2009, p. 27–33

-Ombrello MJ, Kirino Y, De Bakker PIW, Gul A, Kastner DL, Remmers EF. Behcet disease-associated MHC class I residues implicate antigen binding and regulation of cell-mediated cytotoxicity. Proc Natl Acad Sci. Juin 2014;111(24):8867–72.

-O'Shea, J.J., Ma, A., Lipsky, P., 2002. Cytokines and autoimmunity. Nature Reviews Immunology 2, 37–45.

- Özer HT, Günesaçar R, Dinkçi S, Özbalkan Z, Yildiz F, Erken E. The impact of smoking on clinical features of Behçet's disease patients with glutathione S-transferase polymorphisms. Clin Exp Rheumatol. Juin 2012;30(3 Suppl 72):S14–7.

P

-Pajtler, D., 2000. La recherche de paternité: aspects biologiques et médico-légaux (other). UHP - Université Henri Poincaré.

-Papoutsis NG, Abdel-Naser MB, Altenburg A, et al. Prevalence of AdamantiadesBehçet's disease in Germany and the municipality of Berlin: results of a nationwide survey. Clin Exp Rheumatol. Sept-Oct 2006 ; 24 (5 Suppl 42):S125.

-Park UC, Kim TW, Yu HG. Immunopathogenesis of ocular Behcet's disease. J Immunol Res. (2014) 2014:653539.

-Pascual M, Nieto A, Matarán L, Balsa A, Pascual-Salcedo D, Martín J. IL-6 promoter polymorphisms in rheumatoid arthritis. Genes Immun. 2000;1(5):338–340.

doi:10.1038/sj.gene.6363677

-Pierce, Benjamin(2020). *Genetics A Conceptual Approach. NY, New York: Macmillian.*

-Pineton de Chambrun M, Wechsler B, Geri G, Cacoub P, Saadoun D. New insights into the pathogenesis of Behcet's disease. Autoimmun Rev. (2012) 11:687–98. 10.1016/j.autrev.2011.11.026

-Piram M, Koné-Paut I. Maladie de Behçet de l'enfant. Rev Médecine Interne. Fév 2014;35(2):121–5.

R

-Remmers EF, Cosan F, Kirino Y, et al. Genome-wide association study identifies variants in the MHC class I, IL10, and IL23R-IL12RB2 regions associated with Behçet's disease. Nat Genet. Août 2010;42(8):698–702.

-Rienhoff Jr. HY, Yeo CY, Morissette R et al. A mutation in TGFB3 associated with a syndrome of low muscle mass, growth retardation, distal arthrogryposis and clinical features overlapping with Marfan and Loeys-Dietz syndrome [archive], Am J Med Genet A, 2013;161A:2040–2046.

S

-Saadoun D. Orphanet. . Maladie de Behçet, [en ligne].Disponible sur : http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=117

-Sakane T, Takeno M, Suzuki N, Inaba G. Behcet's disease. N Engl J Med 1999;341:1284-91. [Medline]

-Sanjabi S, Oh SA, Li MO. Regulation of the immune response by TGF-β: from conception to autoimmunity and infection. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2017;9(6):a022236. doi:10.1101/cshperspect.a022236

-Seltsam A, Hallensleben M, Kollmann A, Blasczyk R (October 2003). "The nature of diversity and diversification at the ABO locus". *Blood*. **102** (8): 3035–42

- Smigielski, Elizabeth M.; Sirotkin, Karl; Ward, Minghong; Sherry, Stephen T. (1 January 2000). "dbSNP: a database of single nucleotide polymorphisms". *Nucleic Acids Research*. **28** (1): 352–355

-Sohn S, Bang D, Lee E-S, Kwon HJ, Lee SI, Lee S. Experimental studies on theantiviral agent famciclovir in Behcet's disease symptoms in ICR mice. Br J Dermatol.Nov 2001;145(5):799–804.

-Sugita S, Kawazoe Y, Imai A, et al. Role of IL-22- and TNF alpha producing Th22 cells in uveitis patients with Behcet's Disease. J Immunol. Juin 2013;190(11):5799–808.

-Sugita, S, Yamada, Y, and Horie, S (2011). Induction of T regulatory cells by cytotoxic T-lymphocyte antigen-2alpha on corneal endothelial cells. Invest Ophthalmol Vis Sci. 52, 2598-2605.

-Studd M, Mccance DJ, Lehner T. Detection of HSV-1 DNA in patients with Behcet's syndrome and in patients with recurrent oral ulcers by the polymerase chain reaction. J Med Microbiol. Jan 1991;34(1):39–43.

T

-Takeuchi M, Kastner DL, Remmers EF. The immunogenetics of Behçet's disease: A comprehensive review. J Autoimmun. Nov 2015;64:137–48.

-Tasci B, Direskeneli H, Serdaroglu P, Akman-Demir G, Eraksoy M, SaruhanDireskeneli G. Humoral immune response to mycobacterial heat shock protein HSP 65 in the cerebrospinal fluid of neuro-Behcet patients. Clin Exp Immunol. Juil1998;113(1):100–4.

-TURNER DM, WILLIAMS DM, SANKARAN D, LAZARUS M, SINNOTT PJ, HUTCHINSON IV: An investigation of polymorphism in the interleukin-10 gene promoter. Eur J Immunogenet 1997; 24: 1-8.

U

-Urbaniak P, Hasler P, Kretzschmar S. Refractory neuro-Behçet treated by tocilizumab: a case report. Clin Exp Rheumatol. Juin 2012 ; 30(3 Suppl 72):S73–5.

W

-WARLE MC, FARHAN A, METSELAAR HJ et al.: Are cytokine gene polymorphisms related to in vitro cytokine production profiles? Liver Transpl 2003; 9: 170-81.

-Wechsler B, Du-Boutin LTH, Amoura Z. Maladie de Behçet. In : L. Guillevin, O. Meyer, J Sibilia. Traité des maladies et syndromes systémiques (pp 779-804). 5° Edition. Flammarion Médecine-Sciences, Paris, 2008.

-Wechsler B, Cacoub P, Saadoun D. La maladie de Behçet : actualités en 2014. Rev Médecine Interne. Fév 2014;35(2):79–80.

-Wood, E.J. (1995). "The encyclopedia of molecular biology". *Biochemical Education*. **23** (2): 1165

Y

-Yamaguchi Y, Takahashi H, Satoh T, et al. Natural killer cells control a T-helper 1 response in patients with Behçet's disease. Arthritis Res Ther. 2010;12(3):R80.

-Yazici H, Pazarli H, Barnes CG, et al. A Controlled Trial of Azathioprine in Behçet's Syndrome. N Engl J Med. Fév 1990;322(5):281–5.

-Yu CR, Mahdi RM, Ebong S, Vistica BP, Gery I, Egwuagu CE. Suppressor of cytokine signaling 3 regulates proliferation and activation of T-helper cells. J Biol Chem 2003; 278 :29752.

Z

-Zeidan MJ, Saadoun D, Garrido M, Klatzmann D, Six A, Cacoub P. [en ligne]. Behçet's disease physiopathology: a contemporary review. Autoimmun Highlights. Déc 2016;7(1),

-Zouboulis CC. Epidemiology of Adamantiades-Behçet's disease. Ann Med Interne. Oct 1999;150(6):488–98.

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

Les Annexes

Annexe 1 : Traitements

La prise en charge thérapeutique de la maladie de Behçet diffère selon la sévérité de celle-ci et selon le type d'organes atteints. Le traitement a pour but d'éviter la survenue de lésions irréversibles (oculaires et neurologiques principalement).

L'amélioration de la qualité de vie du patient passe tout aussi bien par la réduction voire la suppression du nombre de poussées de la maladie de Behçet que par le contrôle des manifestations cutanéomuqueuses et articulaires(Comarmond *et al.*, 2014).

Traitements Topiques : Les corticoïdes en topiques peuvent être utilisés pour les aphtes orales et/ou génitales et les lésions cutanéomuqueuses. Le gel de lidocaïne peut être utilisé comme traitement symptomatique des aphtes(Comarmond *et al.,* 2014).

Traitements Systémiques :

Corticoïdes : sont la base du traitement. Ils peuvent être prescrits sous forme de gel ou de crème, de spray, de bain de bouche, de comprimés à sucer ou à avaler. Il existe cependant un risque de cortico dépendance et donc de rechute après l'arrêt de la corticothérapie. Ils peuvent être utilisés seuls ou avec des immunosuppresseurs(Saadoun, 2016). Pour les atteintes articulaires : les corticoïdes en faibles doses peuvent être utilisés lorsque la colchicine ne fonctionne pas(Comarmond *et al.*, 2014).

Pour les atteintes neurologiques : la corticothérapie est utilisée en association avec l'azathioprine pour traiter en 1ere intention les atteintes neurologiques de formes parenchymateuses n'ayant pas de facteur de mauvais pronostic, c'est-à-dire de présentation subaiguë avec un score de Rankin inférieur à 3. Dans les atteintes neurologiques de formes parenchymateuses, on utilise en deuxième intention, dans les formes plus sévères, la corticothérapie à forte dose associée à du cyclophosphamide intraveineux(Comarmond *et al.*, 2014). La corticothérapie associée à un traitement anticoagulant est recommandée pour traiter les thrombophlébites cérébrales. (Comarmond *et al.*, 2014).

Pour les atteintes vasculaires : Un traitement par corticoïdes, azathioprine, voire cyclophosphamide est utilisé pour traiter les thromboses veineuses profondes touchant les gros vaisseaux. Lors d'anévrysmes ou d'occlusions artérielles, on utilise des corticoïdes associés au cyclophosphamide ou à l'azathioprine(Comarmond *et al.*, 2014).

9 patients atteints d'angio-Behçet ont été traités à l'aide d'un traitement à base de corticoïde en

association avec d'autres thérapeutiques : immunosuppresseur, anticoagulants et colchicine (Lanasri *et al.*, 2014).

Pour les atteintes oculaires : l'uvéite postérieure et la panuvéite lorsqu'elles sont sans signes de gravité sont traitées par une corticothérapie associée à de l'azathioprine(Comarmond *et al.*, 2014)

Colchicine : La colchicine est administrée sous forme de comprimé. Elle est principalement utilisée pour soulager les atteintes cutanées.Lorsqu'elle n'est pas efficace pour traiter ce type de symptômes, elle peut être associée à de la pentoxifylline, de la dapsone, de la thalidomide ou encore, rarement, des anti-TNF α pour les cas les plus sévères(Comarmond *et al.,* 2014).

Pour les atteintes cutanéomuqueuses et les atteintes articulaires : la colchicine est le traitement le plus utilisé pour soigner les aphtoses bipolaires, les lésions papulopustuleuses cutanées et les arthralgies.Non seulement elle permettrait de réduire les douleurs articulaires mais elle réduirait également le nombre de poussées d'arthrite.

La colchicine peut aussi être utilisée pour traiter les érythèmes noueux. (Comarmond C *et al*, 2014) Pour les atteintes cardio-vasculaires : la colchicine pourrait améliorer le pronostic des manifestations cardiaques(Comarmond C *et al*, 2014).

Pentoxifylline :

Les atteintes oculaires et muqueuses : La pentoxifylline est utilisée dans les crises importantes d'uvéite et les aphtoses bipolaires.Elle permettrait de réduire le nombre et la sévérité de crises (Comarmond et al., 2014).

Thalidomide : La thalidomide est utilisée sous forme de gélules.

Les atteintes cutanéomuqueuses : La thalidomide est utilisée lorsque le traitement par colchicine n'est pas efficace sur les lésions cutanéomuqueuses. Il faut l'utiliser avec précaution (sous contrôle contraceptif strict) car la thalidomide est tératogène et neurotoxique(Menthon *et al.*, 2009 ; Comarmond *et al.*, 2014).

Dapsone : La Dapsone est un antibactérien faisant partie de la famille des sulfones. Il se présente sous forme de comprimés. Pour les atteintes cutanéomuqueuses : la Dapsone peut être utilisée dans le but de traiter les aphtes bipolaires et les manifestations cutanéomuqueuses(Comarmond et al., 2014).

Interféron α (IFN-α) et interféron α-2a : Ils sont administrés par injection. Pour les atteintes oculaires : en association à une corticothérapie en cas de formes sévères d'oculo-Behçet. Après l'arrêt du traitement à l'IFNα 2l, N F α-u d'une grande partie des patients reste en rémission, ce qui n'est pas le cas lors de l'arrêt du traitement aux anti-TNF α.(Comarmond *t al.*, 2014 ; Bielefeld P *et al*., 2014).

Ciclosporine A : C'est un immunosuppresseur. Il se présente sous forme de solution buvable, de capsule, ou de solution pour perfusion. Pour les atteintes oculaires (BenEzra et al., 1988). Cependant, il semblerait que dans les cas d'oculo-Behçet réfractaires au traitement par corticoïdes ou d'autres immunosuppresseurs, le traitement par infliximab prévienne davantage les rechutes que la ciclosporine A.

Les deux traitements auraient la même efficacité à 6 mois concernant l'amélioration de l'acuité visuelle. (Mehdipour M *et al.*, 2016). Bien que donnant des meilleurs résultats dans le traitement de l'atteinte oculaire par rapport à la colchicine, la ciclosporine A, à cause de problèmes de tolérance, est rarement utilisée pour traiter la maladie de Behçet(Comarmond *et al.*, 2014).

Méthotrexate : C'est un immunosuppresseur utilisé principalement pour les atteintes articulaires réfractaires à la colchicine(Comarmond *et al.*, 2014)**.** Il se présente sous forme de solution injectable et de comprimé. Pour les atteintes articulaires, digestives et neurologiques : il peut être utilisé en cas de traitement réfractaire à colchicine dans les atteintes articulaires, ou dans les atteintes sévères d'entéro-Behçet.

Certaines études montrent son efficacité dans le traitement des neuro-Behçet sévères. (Comarmond *et al.*, 2014 ; Hirohata *et al.*, 1998) Pour les atteintes oculaires : il peut être donné en cas d'uvéite postérieure(Deroux *et al.*, 2015).

Azathioprine : C'est un immunosuppresseur. Il se présente sous forme de comprimé et de poudre pour solution injectable en intraveineuse.

Pour les atteintes oculaires : L'azathioprine est le traitement de première intention en cas d'oculo Behçet. Ainsi, l'uvéite postérieure et la panuvéite lorsqu'elles sont sans signes de gravité peuvent être traitées par une corticothérapie associée à de l'azathioprine. Dans les atteintes oculaires les plus sévères, l'azathioprine doit être associée à un anti-TNF α. Elle ne doit jamais être associée à un INF α à cause du risque de myélosuppression. (Comarmond et al., 2014 ; Yazici et al ,1990)

Pour les atteintes articulaires et/ou digestives : l'azathioprine peut être utilisée en cas de

traitement réfractaire à la colchicine dans les atteintes articulaires et dans les atteintes sévères d'entéro-Behçet(Comarmond *et al.*, 2014).

Pour les atteintes neurologiques : L'azathioprine est utilisée en association avec la corticothérapie pour traiter en 1ere intention les atteintes neurologiques de formes parenchymateuses n'ayant pas de facteur de mauvais pronostic, c'est-à-dire de présentation subaiguë avec un score de Rankin inférieur à 3(Comarmond *et al.*, 2014).

Pour les atteintes vasculaires et cardio-vasculaires : Il semblerait que l'utilisation d'azathioprine améliore le pronostic des manifestations cardiaques. Un traitement par corticoïdes, azathioprine, voire cyclophosphamide est utilisé pour traiter les thromboses veineuses profondes touchant les gros vaisseaux. Les immunosuppresseurs permettraient également de réduire le nombre de récidives de thromboses veineuses au cours de la maladie de Behçet.

Lors d'anévrismes ou d'occlusions artérielles, on utilise des corticoïdes associés au cyclophosphamide ou à l'azathioprine(Comarmond et al., 2014).

Cyclophosphamide : C'est un immunosuppresseur. Il se présente sous forme de comprimé, de poudre pour solution injectable ou pour perfusion.Pour les atteintes cutanées, oculaires, gastro-intestinales, neurologiques et vasculaires : le cyclophosphamide est efficace en cas d'atteintes réfractaires au traitement de première intention.

Ainsi, en deuxième intention, dans les atteintes neurologiques parenchymateuses sévères, on l'utilise en intraveineux, en association avec la corticothérapie à forte dose(Comarmond *et al.*, 2014).

Un traitement par corticoïdes, azathioprine, voire cyclophosphamide est utilisé pour traiter les thromboses veineuses profondes touchant les gros vaisseaux. Les immunosuppresseurs permettraient également de réduire le nombre de récidives de thromboses veineuses au cours de la maladie de Behçet. Lors d'anévrismes ou d'occlusions artériels, on utilise des corticoïdes associés au cyclophosphamide ou à l'azathioprine(Comarmond *et al.*, 2014).

Autogreffe de cellules souches hématopoïétiques : Quelques patients atteints de la maladie de Behçet ont suivi une chimiothérapie myéloablative suivie d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques déplétées en lymphocytes T(Comarmond C et al., 2014).

Anti-cytokines :

Les anti-TNF α : Ils sont utilisés d'une part lors d'échec de traitement par corticoïdes et immunosuppresseurs conventionnels, d'autre part, en première intention en cas d'atteintes oculaires ou neurologiques parenchymateuses très sévères du fait de leur délai d'action rapide(Comarmond *et al.*, 2014).

Plusieurs ont déjà été administrés pour traiter la maladie de Behçet. L'infliximab est le principal anti TNF α utlisé. Il a montré ses preuves dans le traitement des uvéites réfractaires et peut être également donné aux patients ayant des atteintes neurologiques parenchymateuses réfractaires à la corticothérapie et au cyclophosphamide ainsi qu'aux patients souffrant de neuro-Behçet sévère. L'étanercept est administré pour soigner les manifestations cutanées(Melikoglu *et al.*, 2005) articulaires mais aussi pour les manifestations oculaires (notamment les uvéites) bien qu'il semble sur ce point-là être moins efficace que l'adalimumab et l'infliximab(Comarmond *et al.*, 2014).

Les anti-TNF α peuvent être utilisés lors de cas d'aphtose bipolaire sévère réfractaire au traitement traditionnel. Ils peuvent être utilisés en dernier recours en cas de traitement réfractaire à la colchicine, aux AINS, au méthotrexate et à l'azathioprine dans les atteintes articulaires. Ils peuvent aussi être donnés en cas d'atteinte sévère d'entéro-Behçet.Les anti-TNF α (infliximab ou adalimumab) sont associés au traitement standard (corticothérapie et azathioprine) en cas de baisse de l'acuité visuelle supérieure à deux lignes ou d'atteinte rétienne(Comarmond *et al.*, 2014).

Les anti-TNF α sont administrés par perfusions répétées à long terme. La plupart du temps ils sont donnés à intervalle de 2 semaines (j0, j15 et j30) puis à intervalle de 6 à 8 semaines. Le fait d'utiliser en bithérapie des anti-TNF α et des immunosuppresseurs conventionnels (ce qui est le plus souvent le cas) pourrait être plus efficace qu'une simple monothérapie(Arida *et al.*, 2011).

En effet les immunosuppresseurs pourraient contrer la production d'anticorps secrétés à l'encontre d'agents anti-TNF α. (Comarmond *et al.*, 2014).

Anti-IL 1 : L'anakinra est un antagoniste des récepteurs à l'IL-1(Comarmond *et al.*, 2014)**.** On distingue dans les IL-1 les IL-1 α et lesIL-β. (Houman et al., 2014)(Botsios*et al*., 2008).Le gevokizumab est un anticorps humain recombinant anti-IL-1 β. Il est utilisé pour les oculo-Behçet. (Comarmond et al., 2014 ; Gül, 2012)**.** Le canakinumab est un anticorps monoclonal humain ciblant l'IL-1 β(Comarmond *et al.*, 2014).

Anti-IL 6 : Le tocilizumab, un anticorps humanisé anti-récepteur à l'IL-6(Comarmond *et al.*, 2014).Il a déjà été utilisé pour traiter des méningo-encéphalites ou des uvéites réfractaires(Urbaniak *et al.*, 2012).

Anti-CD20 : Le rituximab est un anticorps anti-CD20 qui agit en diminuant la prolifération des lymphocytes B. Il est en général administré en deux perfusions de 1000 mg, à quinze jours d'intervalle. Il a déjà montré son efficacité pour traiter des lésions oculaires sévères, résistantes aux corticoïdes, à l'azathioprine et à l'étanercept(Comarmond *et al.*, 2014).

Anti-CD52 : L'alemtuzumab est un anticorps anti-CD52 qui agit en diminuant la prolifération de lymphocytes T. Il peut être utilisé dans le traitement de la maladie de Behçet(Comarmond *et al.*, 2014).

Anti-CD25 : Le daclizumab est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre le CD25 pouvant être utilisé dans le traitement de la maladie de Behçet(Comarmond *et al.*, 2014).

Annexe 2 : Matériel

Le kit PCR Ready-To-Go ™

Le kit QIAamp ® DNAmini

الملخص

(SB) هي اضطراب التهابي معقد ومتعدد الأجهزة من المسببات غير المؤكدة. تعدد الأشكال أحادي النوكليوتيدات في جينات عامل نخر الورم مع نتائج غير متسقة في العديد من المجموعات العرقية. (TNF alpha) متورط في القابلية للإصابة ب SB الهدف من هذه الدراسة هو تقييم ارتباط في المرضى. (TNF- α. (-308G / TNF A مع حساسية تجاه SB
تم إجراء التنميط الجيني الجزيئي لتعدد الأشكال الجيني لتحليل توزيع الأليلات والأنماط الجينية في 61 شخصًا. TNF-α كانت ترددات النمط الجيني A allele و GA ل (-308G / A) TNF-α أعلى بشكل ملحوظ ، بينما كانت ترددات الأنماط الجينية G allele و GG أقل بشكل ملحوظ في مرضى SB ، مما يشير إلى أن الأليل A والنمط الجيني GA حساسان ، في حين أن النمط الجيني G و GG قد يكون مقاومًا ل .SB
تشير هذه الدراسة إلى أن تعدد الأشكال ل في المرضى. (-308G / A) TNF- α يرتبط بخطر الحساسية تجاه SB ومع ذلك ، هناك حاجة لدراسات على نطاق أوسع لتأكيد هذا الارتباط.
الكلمات المفتاحية : متلازمة بهجت. ، TNF- α ، تعدد الأشكال ، السيتوكين

Résumé

Le syndrome de Behçet (SB) est un trouble inflamatoire complexe et multi systémique d'étiologie incertaine. Les polymorphismes mono-nucléotidiques dans les gènes du facteur de nécrose tumorale (TNF alpha) ont été impliqué dans la sensibilité au SB avec des résultats incohérents dans plusieurs populations ethniques. Le but de cette étude est d'évaluer l'association du TNF- α. (-308G / TNF A) avec sensibilité au SB chez des patients.Le génotypage moléculaire des polymorphismes du gène du TNF- α, a été réalisé pour analyser la distribution des allèles et des génotypes chez 61 sujets.Les fréquences de l'allèle A et du génotype GA du TNF- α (308G / A) étaient significativement plus élevés, tandis que ceux de l'allèle G et des génotypes GG étaient significativement plus faibles chez les patients SB, indiquant que l'allèle A et le génotype GA sont sensibles, tandis que l'allèle G et le génotype GG peuvent être réfractaires au SB.Cette étude indique que le polymorphisme du TNF-α (- 308G / A) est associé à un risque de sensibilité au SB chez les patients.Cependant, des études à plus grande échelle sont nécessaires pour confirmer cette association.

Mots clés : Syndrome de Behçet, TNF- α, Polymorphisme, **Cytokine.**

Abstract

Behçet's syndrome (SB) is a complex and multisystemic inflammatory disorder of uncertain etiology. Single-nucleotide polymorphisms in tumor necrosis factor (TNF alpha) genes have been implicated in susceptibility to SB with inconsistent results in several ethnic populations.

The aim of this study is to evaluate the association of TNF- α. (-308G / TNF A) with sensitivity to SB in patients.Molecular genotyping of polymorphisms of the TNF-α gene was performed to analyze the distribution of alleles and genotypes in 61 subjects.The frequencies of the A allele and GA genotype of TNF-α (-308G / A) were significantly higher, while those of the G allele and GG genotypes were significantly lower in SB patients, indicating that the The A allele and the GA genotype are susceptible, while the G allele and the GG genotype may be refractory to SB.This study indicates that the polymorphism of TNF-α (-308G / A) is associated with a risk of sensitivity to SB in patients.However, larger scale studies are needed to confirm this association.

Keywords: Behçet syndrome, TNF- α , Polymorphism, Cytokine.