

Année: 2021

Thèse N°: 283

LES MANIFESTATIONS HEMATOLOGIQUES AU COURS DE LA TUBERCULOSE

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2021

PAR

Madame Halima Saâdia CHAAROUK

Née le 24 Novembre 1993

Pour l'Obtention du Diplôme de
Docteur en Médecine

Mots Clés : Coagulation; Complications; Hématologie; Tuberculose

Membres du Jury :

Madame Souad BENKIRANE

Professeur d'Hématologie Biologique

Monsieur Azlarab MASRAR

Professeur d'Hématologie Biologique

Monsieur Abdellah DAMI

Professeur de Biochimie

Monsieur Anass JEAIDI

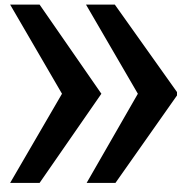
Professeur d'Hématologie Biologique

Président

Rapporteur

Juge

Juge



سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا
إنك أنت العليم الحكيم



سورة البقرة: الآية: 31



UNIVERSITE MOHAMMED V

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 - 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 - 1974: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 - 1981: Professeur Bachir LAZRAK
1981 - 1989: Professeur Taieb CHKILI
1989 - 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 - 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 - 2013: Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen :
Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines
Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Younes RAHALI

Secrétaire Général
Mr. Mohamed KARRA

*Enseignant militaire

**1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS
PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :**

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Médecine Interne - **Clinique Royale**
Anesthésie -Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Médecine Interne - **Doyen de la FMPR**
Neurologie

Gynécologie -Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique Méd. **Chef Maternité des Orangers**
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie- **Dir. du Centre National PV Rabat**
Chimie thérapeutique

Chirurgie Générale **Doyen de EMPT**
Anesthésie Réanimation
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Microbiologie

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques **Doyen de la FMPA**
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale - **Directeur du CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie -Obstétrique
Dermatologie

Urologie **Inspecteur du SSM**
Pédiatrie
Traumatologie - Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

*Enseignant militaire

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSEINI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie **Directeur HMI Mohammed V**

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie **Directeur Hôp.Ar-razi Salé**
Gynécologie Obstétrique

Neurologie Doyen de la FMP Abulcassis
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - **Directeur Hôp.Cheikh Zaid**
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

*Enseignant militaire

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAB Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURLARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-**Pédiatrique Directeur Hôp. Des Enfants Rabat**
Chirurgie Générale
Pédiatrie - **Directeur Hôp. Univ. International (Cheikh Khalifa)**
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale **Directeur Hôpital Ibn Sina**
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique **V-D chargé Aff Acad. Est.**
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie

*Enseignant militaire

Pr. CHERRADI Nadia
 Pr. EL FENNI Jamal*
 Pr. EL HANCHI ZAKI
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 Pr. HACHI Hafid
 Pr. JABOUIRIK Fatima
 Pr. KHARMAZ Mohamed
 Pr. MOUGHIL Said
 Pr. OUBAAZ Abdelbarre *
 Pr. TARIB Abdelilah*
 Pr. TIJAMI Fouad
 Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
 Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 Pr. ALLALI Fadoua
 Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. BAHIRI Rachid
 Pr. BARKAT Amina
 Pr. BENYASS Aatif*
 Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 Pr. HAJJI Leila
 Pr. HESSISSEN Leila
 Pr. JIDAL Mohamed*
 Pr. LAAROUSSI Mohamed
 Pr. LYAGOUBI Mohammed
 Pr. SBIHI Souad
 Pr. ZERAIDI Najia

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
 Pr. BELMEKKI Abdelkader*
 Pr. BENCHEIKH Razika
 Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
 Pr. BOULAHYA Abdellatif*
 Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 Pr. DOGHMI Nawal
 Pr. FELLAT Ibtissam
 Pr. FAROUDY Mamoun
 Pr. HARMOUCHE Hicham
 Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
 Pr. JROUNDI Laila
 Pr. KARMOUNI Tariq
 Pr. KILI Amina
 Pr. KISRA Hassan
 Pr. KISRA Mounir
 Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 Pr. MANSOURI Hamid*
 Pr. OUANASS Abderrazzak
 Pr. SAFI Soumaya*
 Pr. SOUALHI Mouna
 Pr. TELLAL Saida*
 Pr. ZAHRAOUI Rachida

Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Rhumatologie
 Ophtalmologie
 Rhumatologie **Directeur Hôp. Al Ayachi Salé**
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Biophysique
 Cardiologie (mise en disponibilité)
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie
 Histo-Embryologie Cytogénétique
 Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie
 Hématologie
 O.R.L
 Chirurgie - Pédiatrique
 Chirurgie Cardio – Vasculaire. **Directeur Hôpital Ibn Sina Marr.**
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Médecine Interne
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie

*Enseignant militaire

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. AMHAJJI Larbi *
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed *
Pr. BALOUCH Lhoussaine *
Pr. BENZIANE Hamid *
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHERKAOUI Naoual *
Pr. EL BEKKALI Youssef *
Pr. EL ABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Nouredine
Pr. HADADI Khalid *
Pr. ICHOU Mohamed *
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LOUZI Lhoussain *
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. OUZZIF Ez zohra *
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine *
Pr. SIFAT Hassan *
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour *
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali *
Pr. AGADR Aomar *
Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
Pr. AKHADDAR Ali *
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. BELYAMANI Lahcen *
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae *
Pr. BOUI Mohammed *
Pr. BOUNAIM Ahmed *
Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
Pr. CHTATA Hassan Toufik *
Pr. DOGHMI Kamal *
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid *
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. LAMSAOURI Jamal *

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie cardio-vasculaire
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Microbiologie
Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
Biochimie-chimie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie-orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie **Directeur Hôp.des Spécialités**
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie-orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Chimie Thérapeutique

*Enseignant militaire

Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufik*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Décembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
 Pr. ABOUELALAA Khalil *
 Pr. BENCHEBBA Driss *
 Pr. DRISSI Mohamed *
 Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
 Pr. EL OUAZZANI Hanane *
 Pr. ER-RAJI Mounir
 Pr. JAHID Ahmed

Février 2013

Pr. AHID Samir
 Pr. AIT EL CADI Mina
 Pr. AMRANI HANCHI Laila
 Pr. AMOR Mourad
 Pr. AWAB Almahdi
 Pr. BELAYACHI Jihane
 Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
 Pr. BENCHEKROUN Laila
 Pr. BENKIRANE Souad
 Pr. BENSGHIR Mustapha *
 Pr. BENYAHIA Mohammed *
 Pr. BOUATIA Mustapha
 Pr. BOUABID Ahmed Salim*
 Pr. BOUTARBOUCH Mahjoub
 Pr. CHAIB Ali *
 Pr. DENDANE Tarek
 Pr. DINI Nouzha *
 Pr. ECH-CERIF EL KETTANI Mohamed Ali
 Pr. ECH-CERIF EL KETTANI Najwa
 Pr. ELFATEMI NIZARE

Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation
 Médecine Interne **Directeur ERSSM**
 Physiologie
 Microbiologie
 Médecine Aéronautique
 Biochimie- Chimie
 Radiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Plastique et Réparatrice
 Urologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique

Anatomie Pathologique

Chirurgie pédiatrique
 Anesthésie Réanimation
 Traumatologie-orthopédie
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique

Pharmacologie
 Toxicologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie-Réanimation
 Anesthésie-Réanimation
 Réanimation Médicale
 Anesthésie-Réanimation
 Biochimie-Chimie
 Hématologie
 Anesthésie Réanimation
 Néphrologie
 Chimie Analytique et Bromatologie
 Traumatologie orthopédie
 Anatomie
 Cardiologie
 Réanimation Médicale
 Pédiatrie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Neuro-chirurgie

*Enseignant militaire

Pr.EL GUERROUJ Hasnae
 Pr.EL HARTI Jaouad
 Pr.EL JAOUADI Rachid *
 Pr.EL KABABRI Maria
 Pr.EL KHANNOUSSI Basma
 Pr.EL KHLOUFI Samir
 Pr.EL KORAICHI Alae
 Pr.EN-NOUALI Hassane *
 Pr.ERRGUIG Laila
 Pr.FIKRI Meryem
 Pr.GHFIR Imade
 Pr.IMANE Zineb
 Pr.IRAQI Hind
 Pr.KABBAJ Hakima
 Pr.KADIRI Mohamed *
 Pr.LATIB Rachida
 Pr.MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr.MEDDAH Bouchra
 Pr.MELHAOUY Adyl
 Pr.MRABTI Hind
 Pr.NEJJARI Rachid
 Pr.OUBEJJA Houda
 Pr.OUKABLI Mohamed *
 Pr.RAHALI Younes
 Pr.RATBI Ilham
 Pr.RAHMANI Mounia
 Pr.REDA Karim *
 Pr.REGRAGUI Wafa
 Pr.RKAIN Hanan
 Pr.ROSTOM Samira
 Pr.ROUAS Lamiaa
 Pr.ROUIBAA Fedoua *
 Pr.SALIHOUN Mouna
 Pr.SAYAH Rochde
 Pr.SEDDIK Hassan *
 Pr.ZERHOUNI Hicham
 Pr.ZINE Ali *

AVRIL 2013

Pr.EL KHATIB MOHAMED KARIM *

MAI 2013

Pr. BOUSLIMAN Yassir*

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
 Pr.BENCHAKROUN Mohammed *
 Pr.BOUCHIKH Mohammed
 Pr. EL KABBAJ Driss *
 Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira *
 Pr. HARDIZI Houyam
 Pr. HASSANI Amale *
 Pr. HERRAK Laila
 Pr. JEAIDI Anass *
 Pr. KOUACH Jaouad*
 Pr. MAKRAM Sanaa *
 Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
 Pr. SEKKACH Youssef*
 Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Médecine Nucléaire
 Chimie Thérapeutique
 Toxicologie
 Pédiatrie
 Anatomie Pathologique
 Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique **Vice-Doyen à la Pharmacie**
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Toxicologie

Chirurgie Thoracique
 Traumatologie- Orthopédie
 Chirurgie Thoracique
 Néphrologie
 Biochimie-Chimie
 Histologie- Embryologie-Cytogénétique
 Pédiatrie
 Pneumologie
 Hématologie Biologique
 Gynécologie-Obstétrique
 Pharmacologie
 CCV
 Médecine Interne
 Gynécologie-Obstétrique

*Enseignant militaire

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham *
Pr. BENAZZOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Nouredine*
Pr. NITASSI Sophia

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAITI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. MAJBAR Mohammed Anas
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. SOUADKA Amine
Pr. ZRARA Abdelhamid*

MAI 2018

Pr. AMMOURI Wafa
Pr. BENTALHA Aziza
Pr. EL AHMADI Brahim
Pr. EL HARRECH Youness*
Pr. EL KACEMI Hanan
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa
Pr. FATIHI Jamal*
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah
Pr. JROUNDI Imane
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil
Pr. TADILI Sidi Jawad
Pr. TANZ Rachid*

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

Dermatologie
Rhumatologie

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
Chirurgie Générale
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Chirurgie Générale
Immunologie

Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Radiothérapie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie-Réanimation
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Oncologie Médicale

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

*Enseignant militaire

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq*
Pr. ACHBOUK Abdelhafid *
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*
Pr. BASSIR RIDA ALLAH
Pr. BOUATTAR TARIK
Pr. BOUFETTAL MONSEF
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed *
Pr. BOUZELMAT HICHAM *
Pr. BOUKHRIS JALAL *
Pr. CHAFRY BOUCHAIB *
Pr. CHAHDI HAFSA*
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD *
Pr. DAMIRI AMAL *
Pr. DOGHMI NAWFAL*
Pr. ELALAOUI SIDI-YASSIR
Pr. EL ANNAZ HICHAM*
Pr. EL HASSANI MOULAY EL MEHDI*
Pr. EL HJOUJI ABDERRAHMAN *
Pr. EL KAOUI HAKIM *
Pr. EL WALI ABDERRAHMAN*
Pr. EN-NAFAA ISSAM *
Pr. HAMAMA JALAL *
Pr. HEMMAOUI BOUCHAIB*
Pr. HJIRA NAOUFAL *
Pr. JIRA MOHAMED *
Pr. JNENE ASMAA
Pr. LARAQUI HICHAM *
Pr. MAHFOUD TARIK *
Pr. MEZIANE MOHAMMED *
Pr. MOUTAKI ALLAH YOUNES *
Pr. MOUZARI YASSINE *
Pr. NAOUI HAFIDA *
Pr. OBTEL MAJDOULINE
Pr. OURRAI ABDELHAKIM *
Pr. SAOUAB RACHIDA *
Pr. SBITTI YASSIR *
Pr. ZADDOUG OMAR*
Pr. ZIDOUH SAAD *

Néphrologie
Chirurgie réparatrice et plastique
Radiothérapie
Gynécologie-Obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie-Générale
Cardiologie
Traumatologie-Orthopédie
Traumatologie-Orthopédie
Anatomie pathologique
Neuro-chirurgie
Anatomie Pathologique
Anesthésie-Réanimation
Pharmacie-Galénique
Virologie
Gynécologie-Obstétrique
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Radiologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
O.R.L
Dermatologie
Médecine interne
Physiologie
Chirurgie-Générale
Oncologie Médicale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Parasitologie-Mycologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pédiatrie
Radiologie
Oncologie Médicale
Traumatologie-Orthopédie
Anesthésie-Réanimation

*Enseignant militaire

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUE

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie <u>Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.</u>
Pr. FAOUZI Moulay El Abbès	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRIS Med	Chimie Organique
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr. BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour le 09/04/2021

KHALED Abdellah

Chef du Service des Ressources Humaines

FMPR

*Enseignant militaire



Dédicaces





À ALLAH le tout puissant

Louange à Dieu qui m'a permis de voir ce jour tant attendu





Derrière chaque réussite se cache une famille formidable

Je dédie ce travail à mes très chers parents :

Mon père CHAAROUK Ahmed

Mon exemple à suivre, mon idole de tous les temps, ma reconnaissance est inexprimable par les mots, merci de m'avoir transmis tant de principes et de valeurs merci d'avoir fait de moi ce que je suis aujourd'hui.

Que Dieu le tout puissant te garde, et t'accorde santé et longue vie

Ma mère BOUCHTA Fadma

*Qui m'as mise au monde, qui m'a appris à vivre et à savourer chaque instant
La maman modèle, la femme en fer qui m'a apportée le soutien et le sens de l'indépendance.*

Que Dieu le tout puissant te garde et t'accorde santé et longue vie

Merci pour la confiance que vous m'avez accordée, je vous aime





À mon cher AFNZAR Tayeb

Grace à ton soutien, tes encouragements et tes sacrifices j'ai pu être la meilleure version de moi-même, aucun mot ne saurait exprimer mes sentiments.

À mes petits anges Selyan et Inès

Prunelle de mes yeux, merci pour le bonheur et la force que vous m'avez apportée
Le plus beau cadeau qu'une femme puisse recevoir est de devenir maman, merci
de m'avoir donné ce privilège





À mes frères et sœurs

Puisse l'amour et la fraternité nous unir à jamais

CHAAROUK Jamaa ,

Mon deuxième papa, tu es pour moi la sécurité et l'amour paternel

J'espère qu'à présent tu es fier de moi

CHAAROUK Houcine

*Mon confident, tu m'as soutenue tout au long de mon parcours, tu étais toujours
présent et à l'écoute pour me guider sur le bon chemin avec tes conseils si
précieux*





CHAAROUK Lahcen

*Les mots ne sont pas suffisants pour exprimer mes sentiments de reconnaissance
et d'amour,*

Je suis une sœur comblée, chanceuse d'avoir un frère comme toi

CHAAROUK Fatim,

Ma sœur chérie, tu m'as appris comment militer pour atteindre mes rêves

Tu es pour moi le sens de la sagesse

CHAAROUK Tlait

Ma mamounette, source de tendresse et d'amour inconditionnel

Merci pour tes sacrifices, ton aide et ton soutien. Je t'aime





CHAAROUK Rokaya

*La plus belle, je remercie Dieu de m'avoir offert une sœur comme toi d'une
douceur inédite*

Grâce à tes encouragements ce travail a pu voir le jour

Je t'aime ma sœur chérie

À la mémoire de mon cousin CHAAROUK Mehdi

J'aurais aimé que tu sois parmi nous aujourd'hui

Puisse Dieu le tout-puissant t'accorder sa sainte miséricorde

À mes neveux et nièces

Mes amours, que Dieu vous protège et vous réserve le meilleur avenir





À mes sœurs d'une autre mère,

Hasna AKKESBI

Tu es pour moi plus qu'une nièce, tu es ma petite sœur, ma confidente et ma complice

Merci d'être toujours à mes côtés, pour tes conseils et tes encouragements

Que Dieu te garde et t'apporte santé et bonheur

Loubna BOUREGBA

Ma sœur de cœur, ma copine sur laquelle je peux compter.

Tu es le plus beau cadeau que la faculté de médecine a pu me donner.

Merci

Que notre amitié dure plus longtemps qu'une éternité





Sana AFNZAR

*Merci pour tous ces moments passés en ta compagnie, tu es l'exemple de la
sincérité et la droiture*

Ma sœur, que Dieu te garde entre ses mains les bienveillantes

À la famille AFNZAR

*Source de motivation et d'encouragement, merci pour votre aide à la rédaction de
ce travail*

*Merci à celles et ceux qui ont contribué de près ou de loin à la
réalisation de ce travail*





Remerciements





A mon maitre et président de thèse

Mme BENKIRANE Souad

Professeure à la faculté de médecine et de pharmacie de Rabat

Pour m'avoir fait l'honneur de présider cette thèse

Pour votre enseignement et les connaissances que vous m'avez permise d'acquérir

*Votre compétence, votre rigueur et vos qualités humaines ont suscité en nous une
grande admiration.*

Veillez trouver ici ma sincère gratitude et mon profond respect.





A mon maitre et directeur de thèse

Monsieur MASRAR Azlarab

Professeur à la faculté de médecine et de pharmacie

*Chef de service hématologie biologique de l'hôpital Avicenne –
Rabat*

Pour avoir accepté la direction de ce travail

*Pour le temps que vous m'avez consacré ainsi que votre disponibilité et conseils
judicieux*

Pour votre sympathie et compréhension

Veillez accepter ma plus profonde reconnaissance et ma haute estime.





À Mon maître et membre de jury

Monsieur DAMI Abdallah

Pharmacien colonel professeur de biochimie

*Chef de service de biochimie toxicologie de l'hôpital militaire
d'instruction Med V – Rabat*

*Pour avoir accepté de faire partie de ce travail et pour l'intérêt que vous avez
manifesté pour cette thèse.*

*Je vous témoigne ma profonde admiration devant vos compétences
professionnelles, sympathie et gentillesse*

Veillez accepter ma sincère gratitude et mon profond respect.





A Mon maitre et membre de jury

Monsieur JEAIDI Anass

Professeur pharmacien colonel

P.E.S Hématologie biologique

Centre de transfusion sanguine de l'hôpital militaire

d'instruction Med V – Rabat

Pour m'avoir donné l'honneur et le privilège en acceptant de juger ce travail

*Veillez accepter ma gratitude la plus sincère et ma reconnaissance la plus
profonde*





Liste des abréviations



ADN	: Acide désoxyribonucléique
ADP	: Adénopathie
AEG	: Altération de l'état général
AHAI	: Anémie hémolytique auto-immune
BAAR	: Bacille acido-alcool résistant
BCG	: Bacille de Clément et Guérin
BK	: Bacille de koch
CCMH	: Concentration corpusculaire moyen en hémoglobine
CD4	: Cluster de différenciation 4
CIVD	: Coagulation intravasculaire disséminée
CMH	: Complexe majeur d'histocompatibilité
CR	: récepteur au complément
ETB (E)	: Ethambutol
FP-4	: Facteur plaquettaire 4
FVW	: Facteur Van Willebrand
GR	: Globule rouge
Hb	: Hémoglobine
IDR	: Intradermoréaction
IFN	: Interféron
Ig	: Immunoglobuline
IL	: Interleukine

INF	: Interféron
INH (I)	: Isoniazide
LCR	: Liquide céphalo-rachidien
M	: Mycobacterium
Mtb	: Mycobacterium tuberculosis
NFS	: Numération formule sanguine
NK	: Natural killer
OMS	: Organisation mondiale de la santé
P	: Phagosome
PN	: Polynucléaire
PNB	: Polynucléaire basophile
PNE	: Polynucléaire éosinophile
PNN	: Polynucléaire neutrophile
PTI	: Purpura thrombopénique immunologique
PTT	: Purpura thrombopénique thrombopathique
PNLAT	: Programme national de lutte contre la tuberculose
PZA	: Pyrazinamide
RH	: Rifampicine Isoniazide
RHZ	: Rifampicine Isoniazide Pyrazinamide
RHZE	: Rifampicine Isoniazide Pyrazinamide Ethambutol
RHE	: Rifampicine-Isoniazide-Pyrazinamide-Ethambutol-Streptomycine

RIF	: Rifampicine
TB	: Tuberculose
TCMH	: Teneur corpusculaire moyenne
SAM	: Syndrome d'activation des macrophages
SHP	: Syndrome hémophagocytaire pathologique
SIDA	: Syndrome d'immunodéficience acquise
TEP	: Tuberculose extra pulmonaire
Th	: Lymphocyte T auxiliaire / helper
TP	: Tuberculose pulmonaire
TPM+	: Tuberculose pulmonaire à microscopie positive
TPM0	: Tuberculose pulmonaire à microscopie négative
TPM0 C+	: Tuberculose pulmonaire à microscopie négative et culture positive
TTF	: Tuberculose toute forme
VIH	: Virus d'immunodéficience humain
VPM	: Volume plaquettaire moyen
VS	: Vitesse de sédimentation
WHO	: World health organization



Liste des illustrations



Liste des figures :

Figure 1 : L'incidence de la tuberculose dans le monde.....	5
Figure 2 : Distribution proportionnelle des cas de tuberculose par région [4].....	6
Figure 3 : Distribution des cas de tuberculose par âge et par sexe, Maroc 2017 [4]	6
Figure 4 : Bacille de koch vu au microscope électronique à balayage [10].....	11
Figure 5 : Mycobacterium tuberculosis à la coloration de Ziehl Neelsen [10].....	11
Figure 6 : La pathogénèse de la tuberculose	14
Figure 7 : Rôle des macrophages dans l'immunité innée adaptative.....	14
Figure 8 : Radiographie du thorax de face : Tuberculose pulmonaire (TP) miliaire : micronodules et nodules disséminés avec quelques réticulations [177]	21
Figure 9 : Moyens de confirmation de la tuberculose ganglionnaire.....	22
Figure 10 : Image illustrant une pleurésie gauche d'origine tuberculeuse [177].....	23
Figure 11 : Image illustrant une péricardite d'origine tuberculeuse avec élargissement médiastinal témoignant d'un épanchement péricardique. [177]	26
Figure 12 : Image illustrant une spondylodiscite (géodes intra somatiques de part et d'autre d'un pincement discal : Mal de Pott D9-D10 de profil). [177]	27

Liste des tableaux :

Tableau 1 : Facteurs de risque de progression vers une tuberculose maladie	18
Tableau 2 : Les modifications au niveau des lignées sanguines au cours de la tuberculose ..	38
Tableau 3 : L'anémie chez les tuberculeux selon la littérature.....	41
Tableau 4 : L'hyperéosinophilie au cours de la tuberculose selon la littérature	49
Tableau 5 : La thrombocytose et la thrombopénie au cours de la tuberculose selon la littérature	51
Tableau 6 : Les modifications du système de coagulation au cours de tuberculose.....	58
Tableau 7 : Présentation et dosage des antituberculeux de première ligne.....	65
Tableau 8 : Les formes combinées des antituberculeux de première ligne.	65
Tableau 9 : Posologie des antituberculeux de première ligne.....	66
Tableau 10 : Effets secondaires des antituberculeux. [157]	67
Tableau 11 : Interactions médicamenteuses des antituberculeux.	70
Tableau 12 : Les contre-indications des antituberculeux.....	71
Tableau 13 : Classification des antituberculeux de seconde ligne.....	73
Tableau 14 : Traitement des nouveaux cas de tuberculose selon les différentes localisations.	75



Sommaire



Introduction	1
Rappel.....	4
I. Épidémiologie :.....	5
II. Contamination :	7
III. Agent pathogène :.....	9
1. Mycobacterium tuberculosis :	10
2. Mycobacterium bovis	12
3. Mycobacterium africanum :.....	12
IV. Physiopathologie :	12
Chapitre I : Etude clinico- radiologique.....	16
I. Facteurs de risque :	17
II. La tuberculose pulmonaire :.....	19
1. Circonstances de découverte :	19
III. La tuberculose miliaire :	20
IV. Formes cliniques : TEP.....	21
1. Tuberculose ganglionnaire :	21
2. Tuberculose pleurale.....	23
3. Tuberculose abdominale.....	24
4. Péricardite tuberculeuse.....	25
5. Méningite tuberculeuse.....	26
6. Le mal de pott	27
Chapitre II : Diagnostic biologique	28
I. Hémogramme :	29
II. Les anomalies hématologiques :	38
1. Anomalie des érythrocytes :	39
1.1. Anémie de la maladie chronique.....	39
1.2. Déficit métabolique	41
1.3. Anémie hémolytique auto-immune.....	43
1.4. Complications médullaires :.....	44

1.5. La polyglobulie	44
2. Granulocytes	45
2.1. Les neutrophiles :	45
2.2. Les monocytes :	47
2.3. L'éosinophilie :	48
3. Plaquettes.....	49
3.1. La thrombocytose :	49
3.2. La thrombocytopénie :	50
3.2.1. Purpura thrombocytopénique thrombotique PTT	51
3.2.2. Purpura thrombocytopénique immunitaire :	52
3.2.3. La coagulation intravasculaire disséminée CIVD.....	53
3.3. Elévation du facteur plaquettaire 4 :	54
3.4. Le syndrome de Bernard Soulier.....	54
4. Lymphocytes	55
4.1. Lymphopénie :	55
4.2. Lymphocytose :	56
5. Pancytopénie :	56
6. Le syndrome d'activation des macrophages.....	57
7. Frottis sanguin	57
8. Anomalie de la coagulation :	58
Chapitre 3 : Traitement et prévention	60
I. Traitement curatif :	61
1. But thérapeutique :	61
1.1. But individuel :	61
1.2. But collectif :	61
2. Règles générales :	62
3. Moyens thérapeutiques :	62
3.1. Les antituberculeux :	62
3.1.1. Les antituberculeux de première ligne :	62
3.1.2. Effets secondaires des antituberculeux :	66

3.1.3.	Effets secondaires hématologiques	68
3.1.4.	Interactions médicamenteuses	70
3.1.5.	Les contre-indications des antituberculeux :.....	71
3.1.6.	Les antituberculeux de seconde ligne :	71
3.1.7.	Moyens adjuvants :	73
3.1.8.	Régimes du traitement des nouveaux cas de tuberculose :	74
4.	Surveillance thérapeutique :	75
II.	Traitement préventif :.....	78
1.	Prévention primaire (vaccination) :	78
1.1.	Le bacille de Calmette et Guérin : BCG	78
1.2.	Les nouveaux vaccins vivants :.....	78
2.	Prévention secondaire :.....	79
2.1.	Chimioprophylaxie :	79
2.2.	Autres mesures préventives :.....	79
3.	Evolution et pronostic :.....	80
3.1.	Evolution sans traitement :.....	80
3.2.	Evolution sous traitement :.....	80
Conclusion		81
Résumés		83
Bibliographie		87



Introduction



La tuberculose (TB) est une maladie toujours d'actualité au vingt et unième siècle, c'est une infection à transmission interhumaine due au bacille de Koch (BK).

La tuberculose est une maladie endémo pandémique et pose un problème réfractaire de santé publique. [1]

Elle se localise dans la majorité des cas au niveau du foyer d'inoculation pulmonaire mais peut aussi toucher plusieurs organes à la fois.

Elle est responsable le plus souvent d'infection pulmonaire avec possibilité de dissémination des bacilles dans l'organisme à partir de lésion primitive, notamment par voie lymphatique ou hématogène ou d'infections extra pulmonaires représentant 10 à 15% des cas.

L'infection à la tuberculose engendre de multiples changements sur les différentes lignées sanguines ainsi que le système de coagulation, une certaine controverse existe encore concernant les changements dans la tuberculose miliaire, mais il suggère qu'une distinction peut être faite entre les changements trouvés dans la tuberculose pulmonaire et ceux trouvés dans la tuberculose miliaire dite hématogène.

Les modifications hématologiques au cours de la tuberculose sont fréquentes, diverses et de sévérité variable leur étude qui présente un intérêt diagnostique et pronostique, participe à la recherche de complications et reste nécessaire tout au long du suivi des patients.

L'objectif de notre travail est de mettre en évidence les différentes modifications au niveau hématologique qui se rencontrent au cours de la tuberculose

Objectifs spécifiques :

- Connaitre les différentes modifications au cours de la (TB).
- Décrire le profil hématologique des patients tuberculeux
- Savoir poser le diagnostic de la tuberculose à partir des résultats d'un bilan hématologique.



Rappel



I. Épidémiologie :

On estime qu'à l'échelle mondiale l'incidence de la tuberculose est variable et peut aller d'une incidence faible entre 0 et 9.9 pour 100 000 habitants par an dans les pays occidentaux (Amérique du nord et Europe), à des incidences extrêmement élevées, supérieures à 500 pour 100 000 habitants par an en Afrique du sud, les continents les plus touchés sont l'Afrique et l'Asie du sud-est [2]

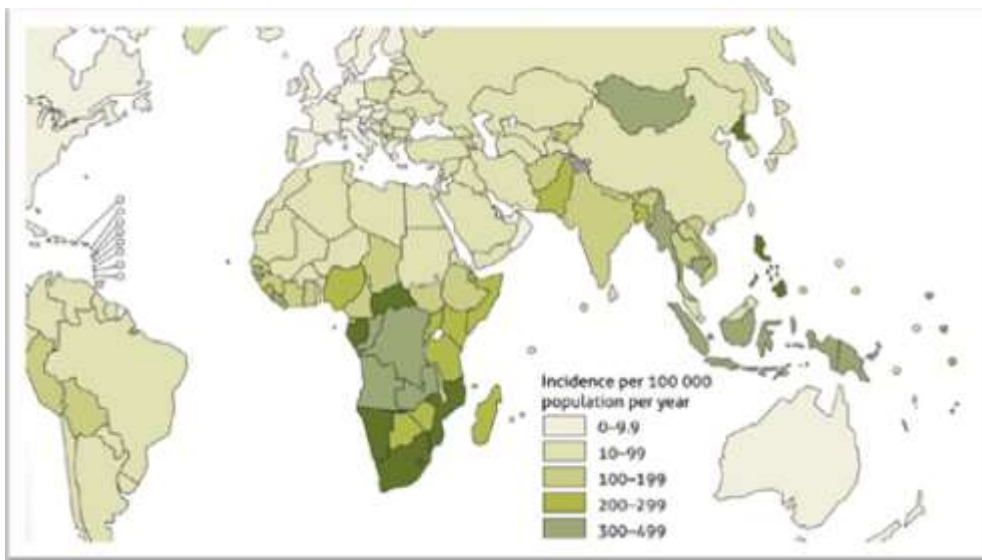


Figure 1 : L'incidence de la tuberculose dans le monde

10,4 millions de cas annuels partout dans le monde, la tuberculose est responsable de 1,6 millions de décès chaque année. [3]

Au Maroc 30.897 cas TTF (tuberculose toute forme) enregistrés en 2017 dont 48% représente la TEP avec une incidence de 88/100 000, l'âge moyen est de 36 ans (figure) avec un sex-ratio M/F : 1,5 [4]

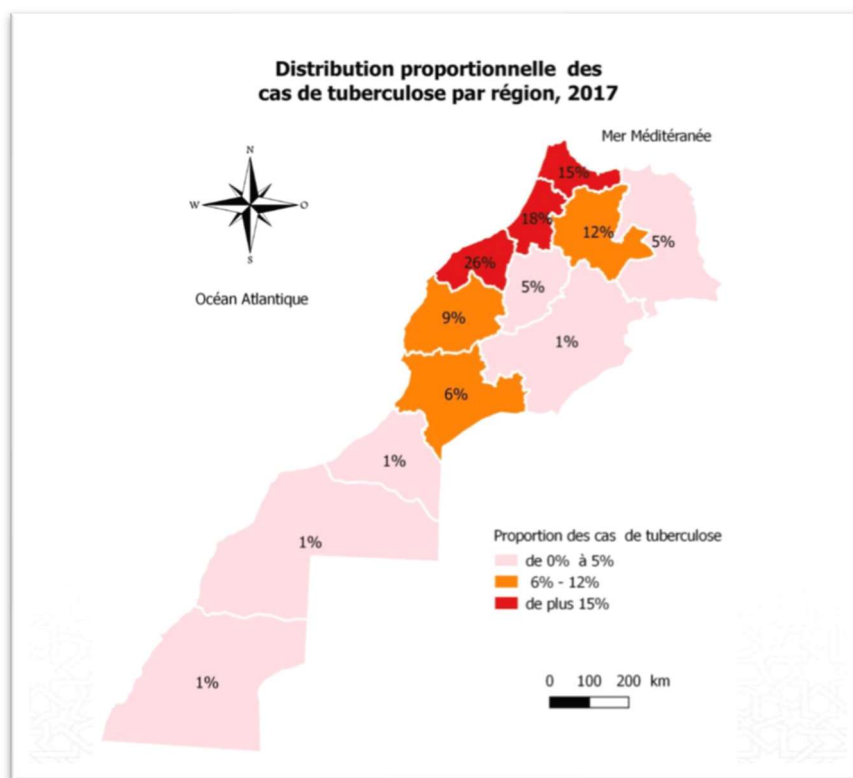


Figure 2 : Distribution proportionnelle des cas de tuberculose par région [4]

Distribution des cas de tuberculose par âge et par sexe, Maroc 2017

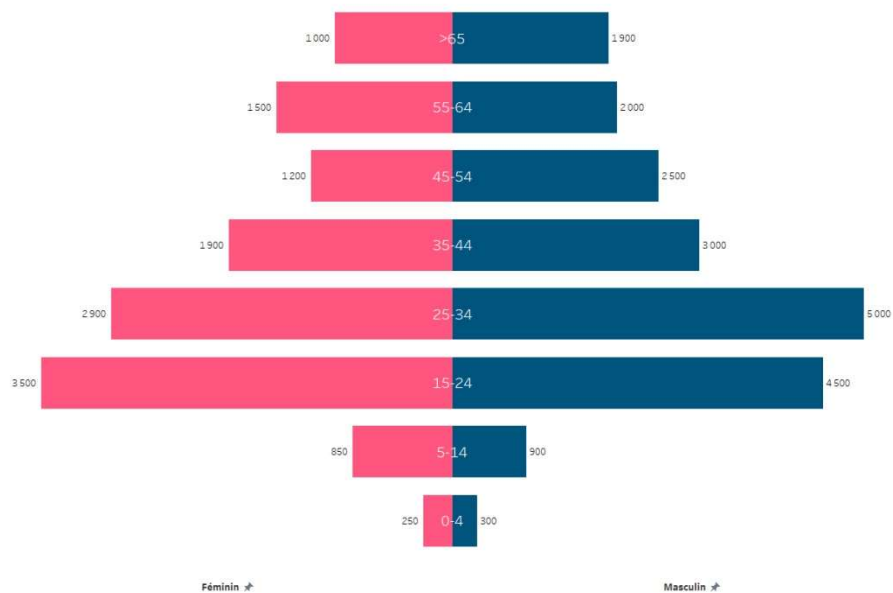


Figure 3 : Distribution des cas de tuberculose par âge et par sexe, Maroc 2017 [4]

II. Contamination :

La tuberculose se transmet par aérolisation de fines particules de salive. Un patient atteint de la tuberculose pulmonaire qui tousse, qui chante, qui parle. Après contact avec un patient atteint de la tuberculose pulmonaire, 30 à 65% des patients vont être contaminés. Ceci dépendra de l'intensité des symptômes et de la durée d'exposition. On sait par exemple qu'au sein d'une famille, 30 à 65% des gens vont contracter le BK contre 0.2% dans des contacts peu étroits [5]. Une fois le BK contracté, il se multiplie dans les macrophages pulmonaires. L'incubation prend généralement de 6 à 8 semaines, le BK envahit les voies lymphatiques, les ganglions hilaires et la circulation sanguine.

L'organisme va réagir en développant une immunité cellulaire qui va entraîner une guérison spontanée dans les six mois chez 90 à 95% des patients : on parle d'état de latence (primo-infection latente).

La progression vers une réactivation de la tuberculose dans les deux ans sera d'environ 2% et dépendra de facteurs de risque discutés plus haut. Un petit pourcentage (à peine 5 à 10%) va progresser vers une tuberculose « maladie » (Primo-infection patente) dans les deux ans qui dépendra de l'âge du patient, la charge mycobactérienne et de l'état immunitaire sous-jacent [5]. Le risque de présenter une tuberculose primaire ainsi que des formes extra pulmonaires est élevé (miliaire et neuro-méningée) surtout chez les enfants âgés de moins de 5 ans. Les adolescents sont plus à risque de développer une tuberculose pulmonaire classique [5]. L'évolution vers la tuberculose maladie impose une charge mycobactérienne d'intensité importante. Un patient tuberculeux qui a un examen direct négatif et une culture positive présentera un taux de conversion de leur intradermo (IDR) de 25.7% et une progression vers une maladie active de 5.7%

alors que celui avec examen direct positif et culture positive aura un taux de conversion de son IDR beaucoup plus élevé (66%) et une progression vers une maladie active de 35.6% [6-7]. L'immunodéficience sous-jacente va également jouer un rôle : 40% des enfants infectés par le VIH vont progresser vers une tuberculose « maladie » dans les 40 jours [6-7]. Dans le modèle classique, en résumé, la progression vers soit une tuberculose latente soit une tuberculose « maladie » va dépendre de l'âge du patient et de l'état d'immunodépression ainsi que de la charge infectieuse. Chez les patients atteints de VIH, 30 à 40% vont progresser précocement vers une maladie active alors que chez les personnes normales, 98% vont être en latence. La réactivation de la maladie sera de l'ordre de 2 à 10% dans la population normale contre 20 à 50% chez les patients porteurs du VIH. À savoir que le modèle classique qui repartit la tuberculose en tuberculose active et tuberculose latente est très complexe, c'est un continuum allant de l'état de latence à une tuberculose active. Plusieurs études ont démontré que dans ce modèle dynamique, le spectre va d'une forme dormante vers une forme fulminante, en passant par toute une série d'états intermédiaires, dont la miliaire, les TEP, les tuberculoses pulmonaires, les tuberculoses chroniques. Ceci dépend de la charge bactérienne présente, de l'état d'immunodépression, de l'âge et ensuite de l'équilibre entre action pro-inflammatoire et anti-inflammatoire au sein des granulomes [8]

Une des difficultés c'est de savoir faire la distinction entre la réactivation et la réinfection. Une cohorte hollandaise a montré que chez les migrants, il n'y avait que 0.8% de patients qui développaient une tuberculose 15 ans après leur arrivée dans un territoire à faible incidence. Ceci tend à démontrer que la réactivation est probablement moins fréquente que la réinfection [8]

III. Agent pathogène :

Les mycobactéries forment le genre *Mycobacterium*, il s'agit des bacilles aérobies longs et fins, asporulés et acapsulés.

Ils se distinguent par une paroi présentant une structure particulière, riche en cires (acides mycoliques) ce qui leur permet de retenir les colorants malgré l'action combinée d'acide dilué et d'alcool. Cette paroi leur donne plusieurs propriétés dont la grande résistance aux antiseptiques, à certains antibiotiques et aux macrophages.

Ils sont donc dits « bacilles acido-alcool-résistants » ou BAAR.

Lors de l'examen microscopique par la coloration de Ziehl-Neelsen la mise en évidence de *Mycobacterium* s'effectue grâce à ces caractéristiques de paroi.

Le *mycobacterium* se caractérise par un temps de génération long (proche de 20 heures). Quant au coefficient de chargaff (pourcentage de liaisons Guanine-Cytosine dans la molécule d'ADN) il est compris entre 61 et 71 %.

La taxonomie du *Mycobacterium* repose sur la classification de Runyon (1954) qui se base sur la vitesse de croissance et la pigmentation.

Les mycobactéries tuberculeuses du complexe *Mycobactérium tuberculosis* comprenant les espèces déterminant la tuberculose humaine (*M. tuberculosis*), bovine (*M. bovis*) ou (*M. africanum*) observée en Afrique noire.

Espèces pathogènes pour l'homme du groupe tuberculosis :

- *Mycobacterium tuberculosis* (BK = bacille de Koch)
- *Mycobacterium africanum*
- *Mycobacterium bovis*

- BCG, ou le bacille de Calmette et Guérin, (dérivé de bacille bovin tuberculeux modifiée par Calmette et Guérin pour obtenir une souche vaccinale)

Espèces pathogènes pour l'homme hors groupe tuberculosis :

- *Mycobacterium leprae* (agent de la lèpre)
- *Mycobacterium ulcerans* (agent de l'ulcère de Buruli)
- *Mycobacterium marinum* (agent du granulome des aquariums)
- *Mycobacterium abscessus*

Espèce non pathogène pour l'homme :

- *Mycobacterium vaccae*

Mycobactéries dites « atypiques » :

Elles peuvent se transformer en espèces pathogènes quand il s'agit d'un terrain d'immunodépression (cancers, SIDA).

Les bactéries responsables de la tuberculose sont des mycobactéries tuberculosis exceptionnellement *M. Bovis* et *M. Africanum*. [9] Ces bactéries sont des BAAR strictement aérobies .

1. *Mycobacterium tuberculosis* :

Est le bacille intracellulaire découvert par Robert Koch en 1882, l'agent étiologique de la tuberculose humaine, dit aussi bacille de Koch (BK), Il est toujours pathogène et ne se comporte jamais en saprophyte.

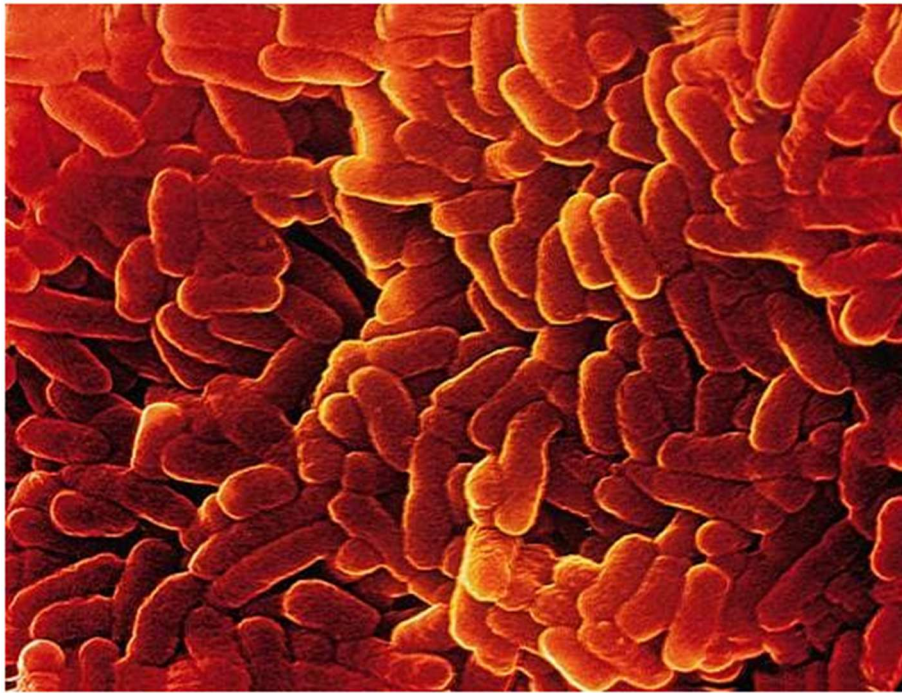


Figure 4 : Bacille de koch vu au microscope électronique à balayage [10]

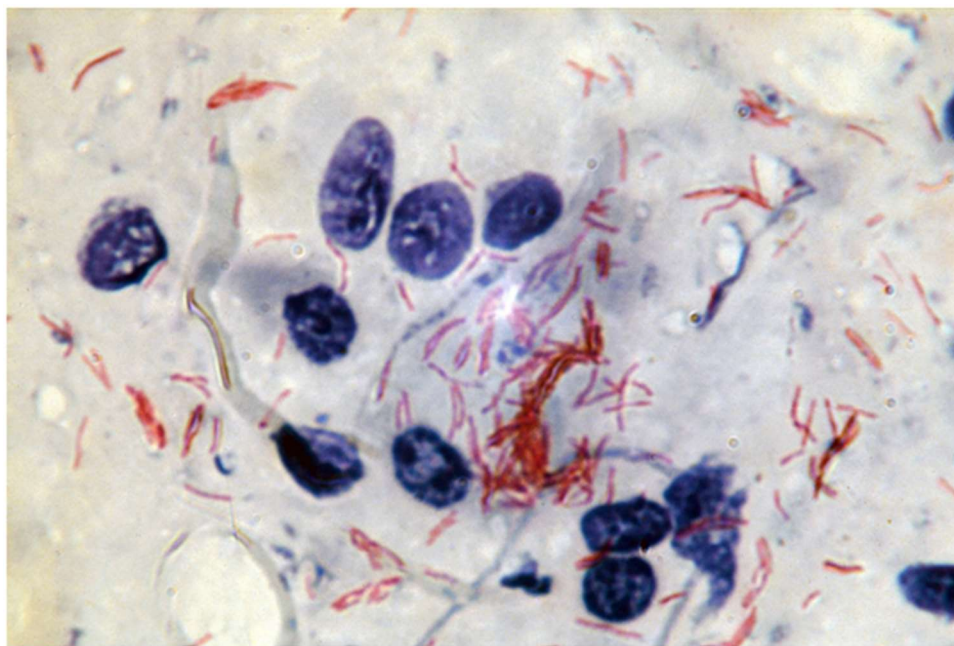


Figure 5 : Mycobacterium tuberculosis à la coloration de Ziehl Neelsen [10]

2. Mycobacterium bovis

Le *M. bovis* est l'agent de la tuberculose bovine, il infecte l'homme et d'autres animaux. Le bacille de Calmette et Guérin (BCG) est préparé à partir d'une souche atténuée du bacille tuberculeux bovin utilisé comme vaccin chez l'homme. Il entraîne chez les bovins des lésions pulmonaires ganglionnaires et aussi mammaires, avec le passage du bacille dans le lait.

L'homme s'infecte par consommation de viandes et produits laitiers crus (Acha & Szyfres, 1987). La porte d'entrée ici est essentiellement digestive, d'où la prédilection de *M. bovis* à donner des localisations extra pulmonaires : adénites notamment (Grosset *et al.*, 1990)

3. Mycobacterium africanum :

Isolé principalement chez les tuberculeux en Afrique de l'ouest et du centre (Castets *et al.*, 1968).

M. africanum, désigné comme bacille tuberculeux africain, présente des caractères intermédiaires entre ceux de *M. tuberculosis* et *M. bovis*. C'est un parasite strictement humain en Afrique occidentale et centrale (Collins & Grange, 1987) ; il est pathogène pour le cobaye mais non pour le lapin (Castets *et al.*, 1968).

IV. Physiopathologie :

Une fois inhalés, les bacilles tuberculeux sont déposés au niveau des espaces alvéolaires distaux, le plus souvent au niveau des zones pulmonaires supérieures. Il s'agit du foyer primaire ou chancre d'inoculation. Par conséquence les macrophages pulmonaires phagocytent les BK.

Ensuite s'installe une réponse inflammatoire locale cellulaire lymphocytaire à prédominance Th1 et où les CD4 jouent un rôle effecteur central et dont le stade ultime est la formation d'un granulome inflammatoire.

De nombreuses cytokines sont libérées dont l'interféron gamma (INF), l'interleukine 2 et le facteur de nécrose des tumeurs (TNF) favorisant ainsi le recrutement de cellules mononuclées circulantes.

Les cellules dendritiques phagocytaires sont chargées en peptides antigéniques, elles migrent jusqu'aux relais ganglionnaires puis présentent les antigènes aux lymphocytes T CD4 qui retournent au poumon afin de donner la réponse inflammatoire.

Quant aux lymphocytes CD8, elles participent à cette réaction inflammatoire en détruisant les macrophages infectés ce qui induit la production de l'INF.

Cette réaction immunitaire se traduit par la formation d'un granulome avec une réaction ganglionnaire satellite conduisant au complexe gangliopulmonaire de la primo infection [11—12]. Au cours des 2 à 3 semaines qui suivent l'infection, se développe une réaction d'hypersensibilité retardée au BK qui se traduit par le virage des réactions tuberculiniques [13]. Dans 90 % des cas, la réponse immunitaire de l'organisme permet d'éviter la prolifération des mycobactéries et contrôle l'infection en 3 à 9 semaines. On parle donc d'une infection tuberculeuse latente [11,14].

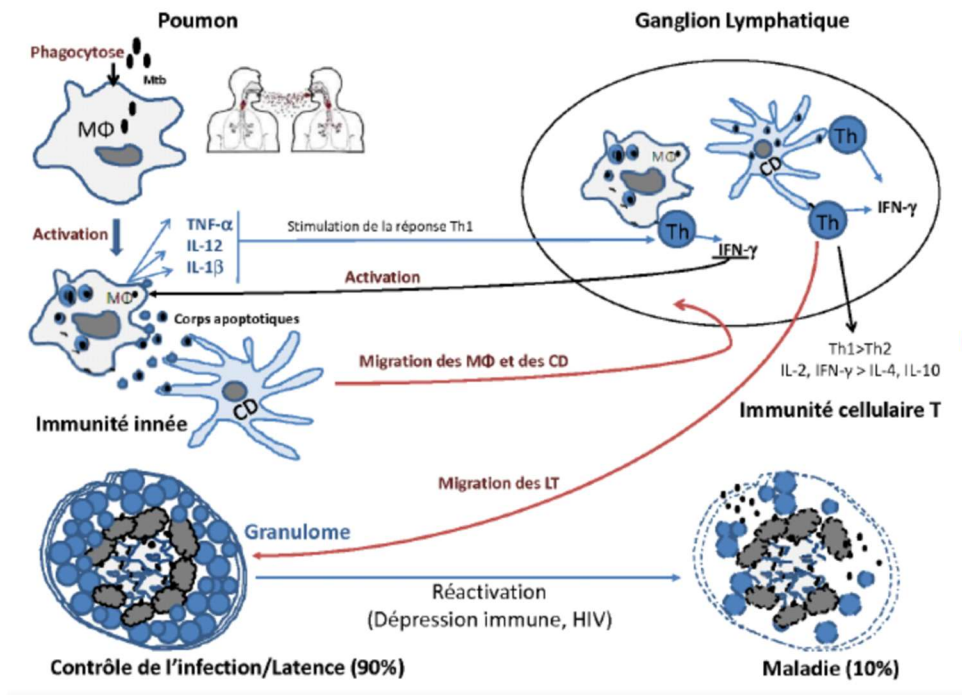


Figure 6 : La pathogénèse de la tuberculose

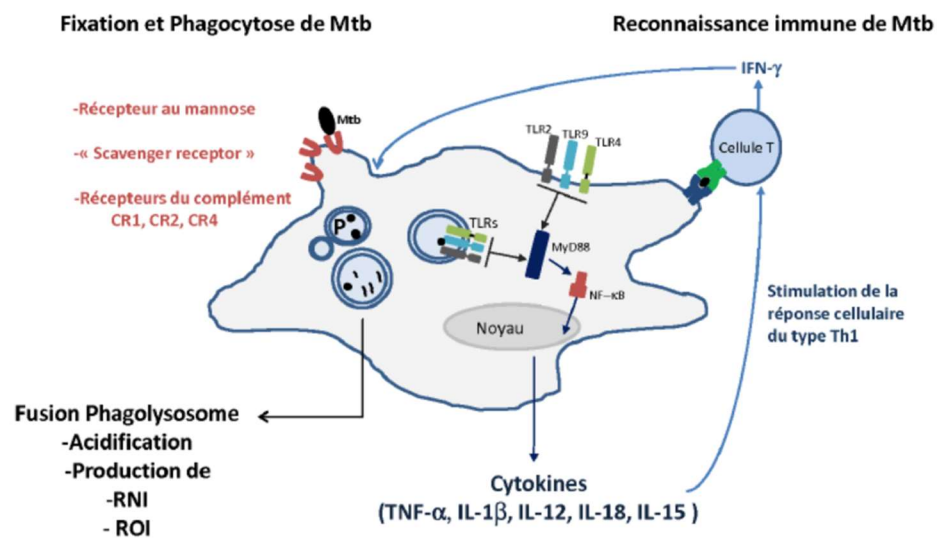


Figure 7 : Rôle des macrophages dans l'immunité innée adaptative

Le mycobacterium tuberculosis (Mtb) est internalisé au sein des phagosomes (P) des macrophages à travers plusieurs récepteurs tels que les récepteurs au mannose, les "scavenger receptor" et les récepteurs au complément (CR). La fusion du phagosome avec les lysosomes forme une nouvelle vacuole chargée d'hydrolases et protéases qui se dirigent contre la bactérie avec un pH acide et des radicaux oxygénés (ROS) et azotés (RNI). La signalisation dépendante des récepteurs Toll (TLR) se déclenche suite à la combinaison des antigènes mycobactériens avec ces récepteurs localisés à la surface la cellule et des phagosomes. Cette signalisation TLR-MyD88 résulte en une sécrétion de cytokines inflammatoires et cytokines de la réponse cellulaire, cette sécrétion se caractérise par sa puissance et sa rapidité, essentielles à une immunité innée efficace et jouant un rôle primordial dans la maturation et l'activation des cellules T. Les fragments antigéniques de la mycobactérie, dégradés et présentés à travers les molécules CMH classe II, aux cellules T, ce qui permet une reconnaissance spécifique des cellules infectées. Les cellules NK et T secrètent l'IFN- γ , responsable de l'augmentation de l'effet bactéricide des macrophages et la production davantage de cytokines du type Th1. [15]

Cependant, il se peut que des BK restent à l'état quiescent dans les macrophages sous un mode réplcatif lent ou non. Une tuberculose peut survenir lors d'une baisse de l'immunité cellulaire ou lors d'une réinfection [16]. Ce risque est majoré aux âges extrêmes de la vie notamment chez les enfants de moins de 5 ans et les sujets de plus de 75 ans [18-19]. La malnutrition, la précarité, l'insuffisance rénale, le diabète mais aussi l'infection par le virus d'immunodéficience humaine (VIH) où la progression atteint les 10 % dans les pays à forte endémie tuberculeuse sont des situations qui peuvent favoriser le passage à la tuberculose maladie [20-21].

L'évolution vers la tuberculose maladie survient dans 50 à 80 % des cas dans les deux années qui suivent l'infection initiale. Ce risque décroît progressivement par la suite mais semble s'étendre sur toute la vie [16-17].



Chapitre I :
Etude clinico- radiologique



La tuberculose peut toucher n'importe quel organe, ce qui explique le grand polymorphisme clinique qui définit cette pathologie.

I. Facteurs de risque : [22 ; 23]

➤ Facteurs environnementaux :

- Séjour dans une zone endémique.
- Séjour en collectivité.
- Activité professionnelle en milieu de soins.

➤ Facteurs liés à l'individu :

L'altération des défenses immunitaires facilite l'expression de la tuberculose.

- Situations précaires : Les perturbations des défenses immunitaires cellulaires principalement occasionnées par la malnutrition, est le facteur de développement du bacille tuberculeux dans l'organisme.
- Age : La baisse progressive de l'immunité naturelle et des capacités de réponse immunitaire dues à l'âge avancé favorise la réactivation endogène de la tuberculose. [24]
- Co-infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) : [25]
- Traitements immunosuppresseurs : Le rôle d'une corticothérapie prolongée, d'une chimiothérapie anticancéreuse ou de tout autre traitement immunosuppresseur dans la réactivation clinique d'une tuberculose pulmonaire ou extra-pulmonaire est bien connu. [26] [27]

Conditions	OR ou RR
Immunosuppresseurs	
- VIH positif et intradermo positive	50-110
- Sida	110-170
- transplantation d'organe solide et traitement immunosuppresseur	20-74
- Anti-TNF	1.5-17
- > 15mg d'équivalent prednisolone pendant plus de 2-4 semaines	4.9
Cancers	4-8
- Hémopathie maligne (leucémies, lymphomes)	16
- Tumeurs de la tête et du cou et cancer du poumon	2.5-6.3
Gastrectomie	2.6
Jejunoileostomi (bypass)	27-63
Anthraco-silicose	30
Insuffisance rénale chronique/ hémodialyse	10-25
Diabète	2-3.6
Tabagisme	2-3
Alcoolisme	3
Âge < 5ans	2-5

Tableau 1 : Facteurs de risque de progression vers une tuberculose maladie

II. La tuberculose pulmonaire :

1. Circonstances de découverte : [28]

- Début progressif : Le plus fréquent, révélé par: [29 ;30 ;31]
- Des symptômes respiratoires: Toux traînante, expectorations, hémoptysie; rarement douleur thoracique ou dyspnée (pleurésie ou pneumothorax associé).
- Des signes généraux : Asthénie, anorexie, amaigrissement, sensations fébriles et sueurs nocturnes, aménorrhée possible chez le sexe féminin.
- Examen général : altération de l'état général.
- Début aigu : Tableau de pneumopathie aiguë: [32 ;33]
- Fièvre à 40°, point de côté, frissons avec ou sans signes associés.
- L'interrogatoire minutieux révèle souvent des symptômes et des signes généraux passés inaperçus par le malade (signes déjà cités), ce qui traduit l'évolution insidieuse de la maladie.
- L'échec d'un traitement antibiotique pour des germes banals préalablement administrée et bien conduite est en faveur de la tuberculose.
- ❖ Début par une complication évocatrice : [34]
 - Hémoptysie : d'abondance variable, accompagnée le plus souvent par les autres signes de la maladie.
 - Pyopneumothorax (rarement pneumothorax ou hydropneumothorax) dû à la rupture d'une caverne dans la cavité pleurale.
 - Autres : laryngite, pleurésie...
- ❖ Découverte radiologique systématique :
- ❖ A la suite d'un : [35]
 - Dépistage familial autour d'un cas index.

- Dépistage systématique des collectivités.
- Bilan général d'un diabète, d'une autre localisation tuberculeuse.
- ❖ Un bon interrogatoire permet de retrouver les symptômes et les signes généraux passés inaperçus par le patient.

III. La tuberculose miliaire :

Elle est définie par son aspect radiologique. Il s'agit d'une forme rare mais grave, due à une forte dissémination par voie sanguine du BK à l'ensemble des deux poumons et vers d'autres organes (rein, foie, méninges, péricarde). Elle est la conséquence de l'érosion d'une lésion tuberculeuse dans un vaisseau sanguin ou d'une primo-infection.

L'évolution est variable, souvent lente, ne se manifestant pendant des semaines que par la fièvre prolongée ; dans la forme aiguë, l'examen clinique retrouve outre les signes généraux, des troubles digestifs, une hépatosplénomégalie et une dyspnée. Il peut aussi objectiver un syndrome de condensation ou des râles crépitants isolés dans les deux hémithorax.

La radiographie pulmonaire fait le diagnostic en mettant en évidence des micronodules de 1 à 2 mm de diamètre (tous de même taille) régulièrement répartis sur les deux plages pulmonaires de façon symétriques dans sa forme hémotogène.

L'excrétion des bacilles est moins importante que dans la tuberculose pulmonaire commune et l'examen direct est souvent négatif, mais les cultures sur milieux spéciaux (Lowestein-Jensen, Bactec 460 ...) sont positives surtout chez l'immunodéprimé.

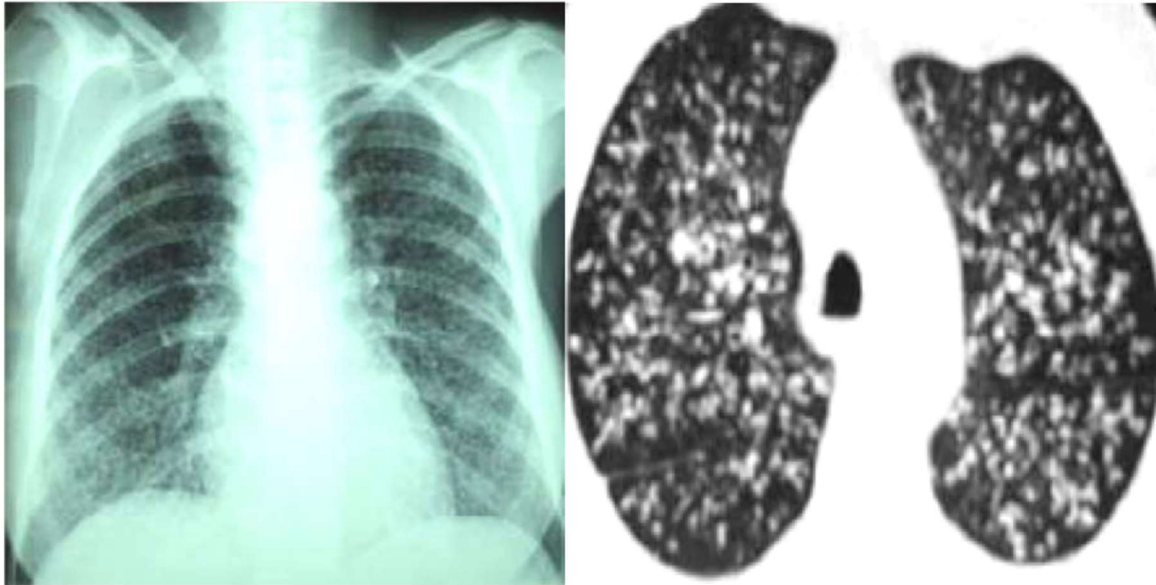


Figure 8 : Radiographie du thorax de face : Tuberculose pulmonaire (TP) miliaire : micronodules et nodules disséminés avec quelques réticulations [177]

IV. Formes cliniques : TEP

La tuberculose extra pulmonaire représente 46% des cas de tuberculose et elle est dominée par l'atteinte ganglionnaire et pleurale qui représente 70% des formes extra pulmonaires [36].

1. Tuberculose ganglionnaire :

Les aires ganglionnaires les plus fréquemment affectées sont les aires cervicales avec une fréquence variant de 47% à 75% selon les études [37,38]. La tuberculose extra pulmonaire fait suite à une dissémination bacillaire à point de départ pulmonaire [39]. Une étude a montré que 15% des patients se présentaient d'emblée avec une tuberculose pulmonaire concomitante [37]

Ce sont des ganglions fermes, discrets, mobiles, adhérents entre eux. Ils peuvent se fistuliser.

Lorsqu'il existe des adénopathies axillaires, inguinales ou épitrochléennes, un foyer tuberculeux situé à distance doit être recherché. Les autres aires ganglionnaires peuvent être atteintes.

La sensibilité du diagnostic par ponction et frottis pour rechercher les BAAR est de 70% [40]. Ainsi la biopsie ganglionnaire pour l'histologie est l'un des moyens de diagnostic fiable.

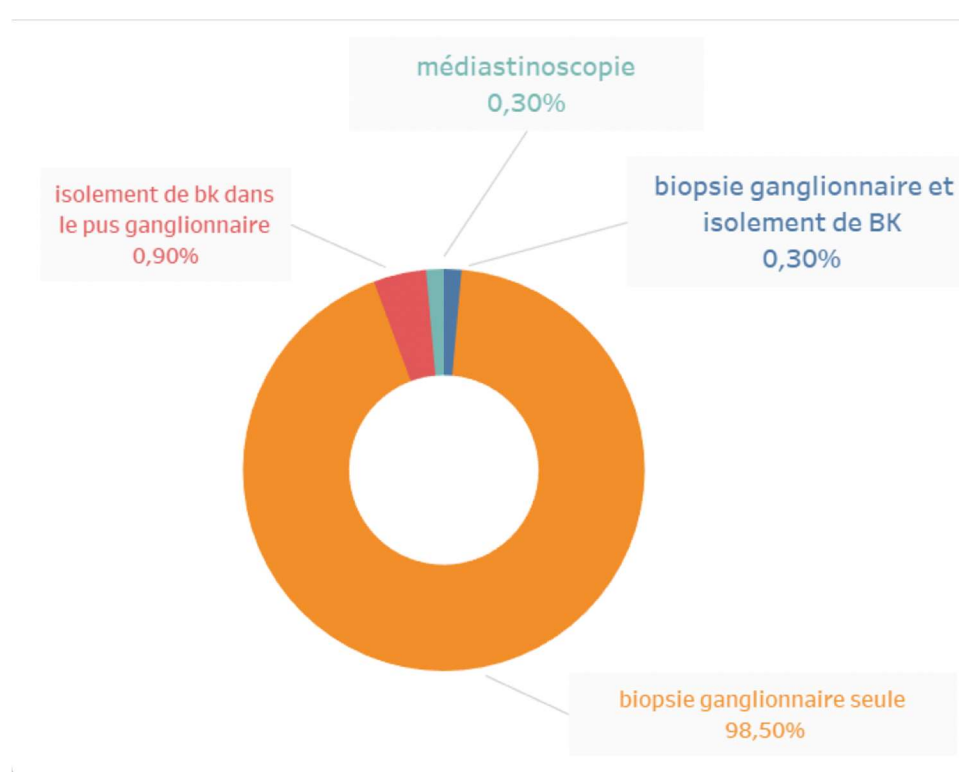


Figure 9 : Moyens de confirmation de la tuberculose ganglionnaire

La radiographie pulmonaire est indispensable pour le diagnostic. Des anomalies radiologiques existent dans 24 à 26% des cas.

2. Tuberculose pleurale

La tuberculose pleurale primitive survient quelques mois après la primo-infection et ne s'accompagne pas de tuberculose pulmonaire évolutive. L'épanchement est généralement unilatéral, à gauche dans la quasi-totalité des cas.

Les manifestations cliniques sont généralement locales : une douleur thoracique, un essoufflement, une diminution de l'ampliation thoracique et un syndrome d'épanchement pleural liquidien (matité, silence auscultatoire, vibrations vocales abolies).

La radiographie du thorax montre une opacité dense, homogène (opacité hydrique) présentant souvent un bord supérieur concave. En cas de doute, l'échographie thoracique confirme la présence du liquide dans l'espace pleural.

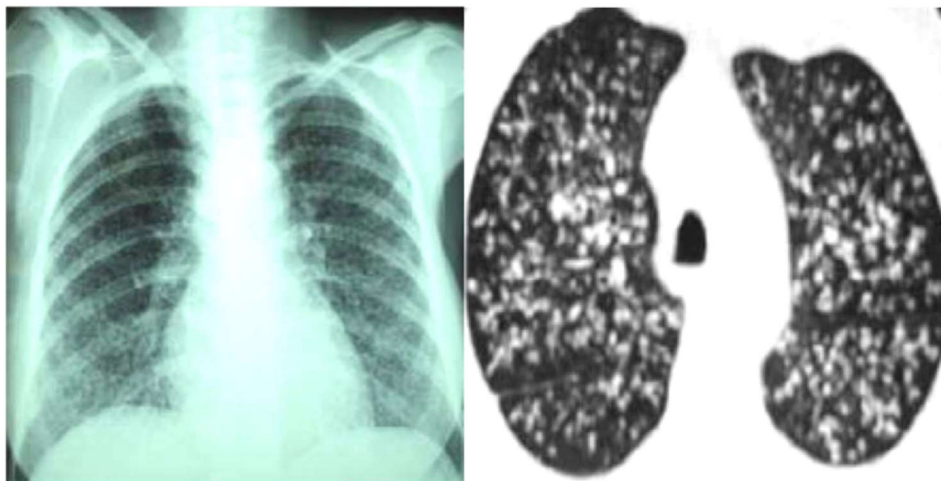


Figure 10 : Image illustrant une pleurésie gauche d'origine tuberculeuse [177]

Il faut toujours réaliser une ponction exploratrice. Elle ramène habituellement un liquide jaune citrin. La numération leucocytaire est généralement élevée (1000 à 2500 éléments /mm) 3 avec la prédominance des lymphocytes.

La biopsie pleurale pour un examen anatomopathologique fait le diagnostic dans 70% des cas.

La pleurésie secondaire à une tuberculose pulmonaire se manifeste soit par un épanchement serofibrineux, soit par un pyopneumothorax.

Leur étiologie tuberculeuse est confirmée par le diagnostic de la tuberculose pulmonaire commune qui est à leur origine ou rarement par la découverte des bacilles tuberculeux dans le liquide pleural.

3. Tuberculose abdominale

Elle se manifeste par des signes généraux, des signes digestifs non spécifiques et sous différentes formes.

- L'ascite tuberculeuse

Elle se présente sans signes d'hypertension portale. La ponction exploratrice ramène un liquide jaune citrin.

L'échographie abdominale confirme la présence de l'ascite.

La laparoscopie objective des granulations blanchâtres en « tâches de bougie » disséminées sur le territoire.

L'examen anatomo-pathologique confirme le diagnostic de la TBC par la présence d'un granulome giganto-cellulaire avec une nécrose caséuse centrale.

- La tuberculose péritonéale

Elle résulte de la rupture dans le péritoine des adénopathies retro-péritonéales et mésentériques. Elle se développe de manière insidieuse avec des douleurs et une augmentation du volume de l'abdomen. Des épisodes de sub-occlusion intestinale ou un tableau pseudo appendiculaire peuvent s'observer. Elle est associée à une tuberculose pulmonaire évolutive dans 500/o des cas [41]

4. Péricardite tuberculeuse

Le diagnostic repose habituellement sur les manifestations générales et cardio-vasculaires majeures qui sont : la tachycardie, l'hypotension artérielle, le pouls paradoxal, le choc systolique, l'assourdissement des bruits du cœur, le frottement péricardique et l'insuffisance cardiaque (hépatomégalie, ascite, œdèmes des membres inférieurs).

La radiographie thoracique montre souvent un élargissement de l'ombre cardiaque (cardiomégalie).

L'électrocardiographie objective une tachycardie, une modification des ondes Tet ST, un complexe QRS de bas voltage.

L'échographie cardiaque montre outre l'épanchement, un péricarde épaissi et des calcifications péricardiques. La culture peut être positive dans 80% des cas après ponction échoguidée [42].

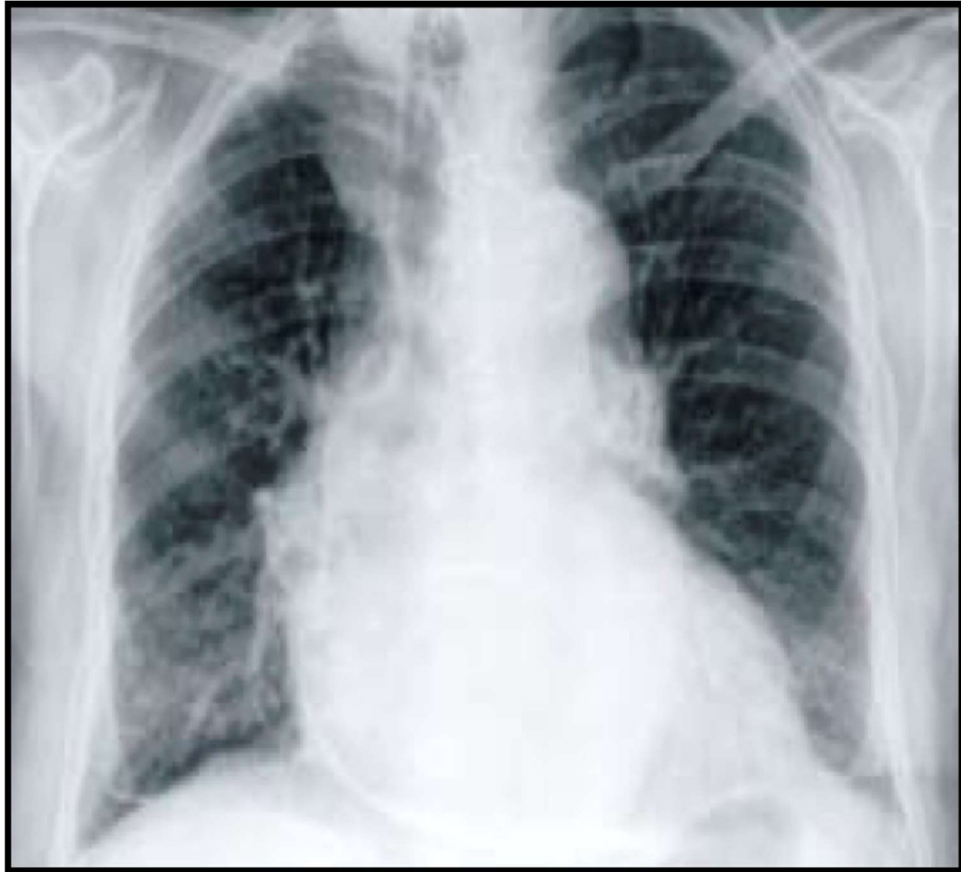


Figure 11 : Image illustrant une péricardite d’origine tuberculeuse avec élargissement médiastinal témoignant d’un épanchement péricardique. [177]

5. Méningite tuberculeuse

C'est la présence des BK au niveau des méninges. Les manifestations cliniques sont dominées par des signes méningés (céphalées, perte de conscience s'installant progressivement et allant jusqu'au coma).

La recherche de BK dans le LCR à l'examen direct est souvent négative. Le diagnostic repose sur la numération des leucocytes : généralement à environ 500 éléments /mm³ avec une prédominance lymphocytaire. La culture du culot de centrifugation du LCR permet de mettre en évidence le BK.

6. Le mal de pott

C'est la tuberculose de la colonne vertébrale. C'est une forme importante de la maladie qui débute sur un disque intervertébral, se répand le long des ligaments antérieurs et longitudinaux, puis implique les corps vertébraux adjacents.

La radiographie classique de la colonne vertébrale établie en général le diagnostic, ce qui permet d'objectiver un aspect de pincement inter-discal et d'anomalies ostéolytiques des corps vertébraux adjacents peuvent se voir (géodes). Ce tableau est très souvent accompagné d'une opacité paravertébrale traduisant un abcès des parties molles.



Figure 12 : Image illustrant une spondylodiscite (géodes intra somatiques de part et d'autre d'un pincement discal : Mal de Pott D9-D10 de profil). [177]



Chapitre II : Diagnostic biologique



I. Hémogramme :

L'hémogramme est l'un des examens dits de « débrouillage » les plus utilisés en médecine humaine. Il permet de déceler des anomalies quantitatives et qualitatives des différents types de cellules sanguines qui sont : les globules rouges, les globules blancs et les plaquettes. Il est le reflet de nombreux mécanismes biologiques.

Il peut donc être perturbé au cours de certaines pathologies en rapport avec la moelle osseuse elle-même ou en rapport avec d'autres organes.

Les globules rouges assurent l'hématose et peuvent donc être perturbés en cas de troubles de cette hématose.

Les globules blancs assurent la défense de l'organisme et sont par conséquent perturbés en cas de processus infectieux ou en cas d'affection hématologique.

Les plaquettes, facteurs de l'hémostase primaire peuvent être perturbés en cas de troubles de l'hémostase ou en cas d'inflammation ou d'infection chronique.

La numération des éléments figurés du sang, qui consiste à déterminer le nombre de cellules dans un volume de sang donné :

- L'étude des constantes hématologiques ;
- L'étude morphologique des éléments figurés du sang, qui comprend la réalisation de la formule leucocytaire, l'étude de la morphologie des cellules et la recherche de cellules anormales et d'agents étrangers au sang

La numération des éléments figurés du sang

La numération permet de mesurer le nombre absolu de cellules par unité de volume de sang. Ce volume de sang s'exprime en millimètres cube (mm³) ou en micro litre (µl). Ainsi, on exprime la numération en N cellules par mm³ de sang.

➤ La numération des globules rouges

Le nombre de globules rouges est exprimé en millions par mm³.

Il varie selon le sexe et l'âge, sans aucune variation de race par contre dans l'interprétation de l'hémogramme, cette valeur n'a pas grande importance ; tout au plus son élévation est signe de polyglobulie. Sa baisse n'a aucune valeur sémiologique.

➤ Le taux d'hémoglobine.

C'est la quantité d'hémoglobine contenue dans un volume de sang donné. Ce taux est lié à l'âge et au sexe, mais ne varie pas selon la race. Il s'exprime en g /dl

➤ L'hématocrite.

L'hématocrite est le volume occupé par les globules rouges dans une quantité de sang donnée. Il s'exprime en pourcentage et sa valeur varie en fonction du sexe et de l'âge, mais pas de la race.

La diminution de l'hématocrite s'observe au cours de l'anémie et son augmentation doit faire rechercher une polyglobulie ou un état de déshydratation sévère. L'hématocrite constitue un paramètre de surveillance dans les polyglobulies.

Les trois derniers paramètres qui suivent, sont appelés constantes hématimétriques. Elles ont un rôle essentiel dans la classification des anémies.

Le volume globulaire moyen.

Il représente le volume moyen d'une hématie. Il s'exprime en fentolitres (fl). Il varie en fonction de l'âge car il existe une macrocytose physiologique chez le nouveau- né.

$$\text{VGM} = \text{Hématocrite (\%)} \times 10 \text{ Nombre en millions de GR}$$

La normale se situe entre 85 et 95 fl. [43] En dessous de 85 fl, on parlera de microcytose ;

Au-dessus de 95 fl, de macrocytose ; dans les limites, de normocytose.

➤ La concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine.

Il s'agit du pourcentage d'hémoglobine contenue dans une hématie. Elle renseigne sur la coloration des globules rouges.

$$\text{CCMH} = \text{Hémoglobine (g/dl)} \times 100 \text{ Hématocrite (\%)}$$

Le résultat normal chez l'adulte est compris entre 32 et 36 (5), exprimé en pourcentage : on parle de normochromie. Il varie en fonction de l'âge mais pas en fonction de la race ni du sexe.

La CCMH peut être abaissée en dessous de 32% quand le contenu en hémoglobine des globules rouges par unité de sang est insuffisant : il y a alors hypochromie. En revanche, il n'y a jamais d'élévation de la CCMH au-dessus de 36% (il n'existe pas d'hyperchromie).

La teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine.

Elle indique la masse moyenne d'hémoglobine par globule rouge.

$$\text{TCMH} = \text{Hémoglobine (g/ dl)} \times 10 \text{ Nb en millions de GR}$$

Elle est exprimée en picogramme (pg), soit à l'état normal chez l'adulte 27 à 31 pg.(5). Elle renseigne aussi sur la coloration des hématies et est le meilleur indice pour définir une hypochromie. Il n'existe pas de variations raciales. Ces valeurs sont légèrement élevées chez le nouveau-né.

Etude morphologique du globule rouge : le frottis sanguin

C'est un examen capital dans l'étude des anémies. Il permet d'orienter la recherche étiologique. Normalement, les GR ont approximativement la même taille, une forme biconcave et la même couleur.

➤ Les anomalies de structures.

Elles se recherchent sur un frottis très fin. On apprécie :

- La taille des GR : s'il existe des GR de tailles différentes, on parle d'anisocytose ;
- La forme des GR : la poikilocytose est l'existence d'hématies de formes différentes ;
- La coloration des GR : l'anisochromie est l'existence de GR de colorations différentes.

➤ Les anomalies de taille.

- Annulocyte: GR de petite taille avec une couronne hémoglobinique réduite et un centre clair important. Cette anomalie signe un trouble du métabolisme du fer. Elle se retrouve dans les anémies hypochromes microcytaires.
- Macrocyte : GR de grande taille avec centre clair effacé. Cela s'observe dans l'anémie macrocytaire.
- Sphérocyte: GR de petite taille, bourré d'hémoglobine, sans centre clair

observé dans la sphérocytose héréditaire ou dans les anémies hémolytiques auto-immunes.

➤ **Les anomalies de forme**

- Hématie ovale : ovalocyte ou élliptocyte qui s'observe dans l'ovalocytose héréditaire
- Drépanocyte : observé dans la drépanocytose
- Hématie en oursin : écchynocyte, observé dans les artéfacts (reste de GR détruits) ou dans le déficit en pyruvate kinase.
- Hématie en étoile : acanthocyte, observé dans l'acanthocytose héréditaire.
- Hématie en poire : dacryocyte, observé dans la splénomégalie myéloïde et dans les étapes de métaplasie myéloïde.
- Fragment d'hématie : schizocyte qui signe une anémie hémolytique de cause mécanique.
- Hématie très allongée en bâton : leptocyte qui s'observe dans les thalassémies et les leptocytoses héréditaires.

➤ **Les anomalies du contenu**

Il en existe deux groupes :

- Anomalies observées après coloration ordinaire :
 - cellules cibles ou Target-cell: retrouvées dans les thalassémies, les hémoglobinoses C, E et O.
 - fragment de noyau = corps de **Howell-Jolly** : s'observe dans les splénectomies et dans l'asplénie fonctionnelle.
 - persistance de la membrane nucléaire : s'observe aussi dans les splénectomies et dans l'asplénie fonctionnelle. Les hématies

polychromatophiles : leur cytoplasme présente une alternance de teintes acidophiles et basophiles. Il s'agit d'hématies jeunes ou proches des réticulocytes. Elles se rencontrent dans les anémies hémolytiques.

- Après coloration spéciale :
 - au bleu de grésil brillant : sert à la recherche de réticulocytes qui sont des hématies de grande taille avec un cytoplasme basophile et des formations granulofilamentaires.
 - à la phénylhydrazine: permet la recherche des corps de Heinz (précipités d'hémoglobine apparaissant sous forme de granulations bleu-marron ou brun). On les observe dans le déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase, dans l'alpha-thalassémie et dans les hémoglobines instables.
 - Au bleu de Prusse : permet la recherche des granules de fer dans les hématies alors appelées sidérocytes. Ils se retrouvent dans les états d'hypersidérémie

L'étude morphologique des éléments figurés du sang

- **La formule leucocytaire.**

Elle consiste à dénombrer cent globules blancs et à établir le pourcentage de chaque variété de cellules : c'est la classique formule sanguine. Elle se fait à partir d'un frottis sanguin mais il existe des automates qui donnent la formule leucocytaire. L'interprétation de la formule ne tient compte que du chiffre total de chaque population leucocytaire par unité de volume. Les chiffres rendus en pourcentages sont donc influencés par les variations quantitatives d'un groupe cellulaire par rapport à l'autre. Des erreurs peuvent être induites par l'étude de la simple variation de pourcentage. La formule leucocytaire varie en fonction de

l'âge mais pas du sexe, ni de la race.

Les anomalies morphologiques des globules blancs

~ Les anomalies du noyau

Elles sont étudiées par la formule *d'Arneth* qui permet de classer les PNN en fonction du nombre de lobes de leur noyau, sachant que le nombre de lobes est proportionnel à l'âge de la cellule. Ce nombre varie de un à cinq

Formule leucocytaire en pourcentage et en valeur absolue [43].

PN neutrophiles : 45 à 70% 1800 à 7000

PN éosinophiles : 0 à 4% 0 à 400

PN basophiles : 0 à 0,5% 0 à 50

Monocytes : 3 à 10% 100 à 1000

Lymphocytes : 20 à 40% 1500 à 4000

Il existe des variations chez le nouveau-né :

- à la naissance, les PNN représentent 80 à 90% des leucocytes. Une baisse relative s'amorce dès la 48ème heure pour atteindre des valeurs de 30%

- avec les lymphocytes, il se produit le phénomène inverse : ils représentent à la naissance environ 30% des leucocytes. Ils augmentent progressivement pour atteindre chez l'enfant 60 à 70%. Ce phénomène est l'inversion de la formule leucocytaire.

On note aussi l'existence de variations pathologiques leucocytaire :

- la polynucléose neutrophile : qui est l'augmentation du nombre absolu de PNN circulants au-dessus de la valeur normale.

Elle est rencontrée dans les infections bactériennes, les inflammations, les hémopathies malignes.

- La neutropénie : qui est la diminution du nombre absolu des PNN en dessous de la norme

- L'hyperéosinophilie est l'augmentation du nombre absolu de PNE circulants au-dessus de la valeur normale. Elle se voit dans les parasitoses, les phénomènes allergiques, les dermatoses.

- L'augmentation du nombre absolu des PNB se rencontre dans les syndromes myéloprolifératifs (leucémie myéloïde chronique, polyglobulie de Vaquez, thrombocytemie essentielle.

- La lymphocytose est l'augmentation du nombre absolu de lymphocytes circulants au-dessus de la norme. Elle est rencontrée dans les infections virales, les hémopathies malignes, certaines infections bactériennes (la tuberculose, ...

- La lymphopénie se caractérise par la diminution du nombre absolu de lymphocytes circulants en dessous de la normale. Elle se voit au cours des infections virales (infection à VIH, etc.)

Cette formule est déviée vers la gauche lorsque le nombre de cellules jeunes augmentent. Cela traduit une régénération importante de la moelle et c'est par exemple un bon critère de diagnostic d'infection chez le nouveau-né. La formule sera déviée vers la droite lorsqu'il existe plus de trois lobes.

Ainsi on retrouve :

- Les macropolycytes: PNN de grande taille avec un noyau hypersegmenté. Ils s'observent dans les anémies macrocytaires et en constituent un élément de surveillance ;

- Les pléiocaryocytes sont des PNN .de taille normale à noyau hypersegmenté. Ils s'observent dans les anémies macrocytaires et dans les infections chroniques.

- L'anomalie de ***Pelger Huet*** est définie par l'hyposegmentation du noyau. Elle se voit dans certaines leucémies aiguës, dans les myélodysplasies, dans les maladies congénitales : on parle de pelgenisation du noyau.

- Les corpuscules de ***Barr*** se présentent sous forme des appendices accolés au noyau. Ils apparaissent exclusivement chez la femme.

- **Les anomalies du cytoplasme du PNN**

- Corps de ***Dohle***: il s'agit de formations arrondies en général basophiles alors que le reste du noyau est acidophile. On les observe dans certaines infections aiguës, dans les leucémies, dans les myélodysplasies et dans une maladie congénitale appelée maladie de ***May Egglin***.

Anomalie de ***Alder***: ce sont des granulations géantes acidophiles observées dans les leucémies.

- **Anomalies morphologiques des plaquettes.**

- Plaquettes de grande taille : macrothrombocytes qui traduisent soit l'existence d'une anémie macrocytaire, soit d'une régénération médullaire importante, soit même l'existence d'une leucémie.

- Fragments de mégacaryocytes sur le frottis observés dans les leucémies et dans les anémies macrocytaires.

- Agrégats plaquettaires observés sur le frottis.

II. Les anomalies hématologiques :

La tuberculose (TB) attaque la production et la durée de vie de tous les composants cellulaires hématologiques. En outre, les facteurs de coagulation du plasma peuvent être modifiés, ce qui entraîne des complications parfois mortelles. Le métabolisme du fer, des folates et de la vitamine B 12 est dérégulé. Il existe des manifestations peu communes de la tuberculose chez les patients hématologiques non tuberculeux. Des développements ont eu lieu dans l'imagerie pour le dépistage de la TB, de la physiopathologie de la TB au niveau cellulaire, et de notre compréhension de la réponse immunitaire dans la TB. Des progrès ont été réalisés dans les options thérapeutiques pharmacologiques, y compris la découverte de nouveaux médicaments contre la TB résistante aux médicaments, en gardant à l'esprit leurs effets secondaires hématologiques.

Tableau 2 : Les modifications au niveau des lignées sanguines au cours de la tuberculose

Lignée myéloïde			Lignée lymphoïde (lymphocytes)
Erythrocytes	Granulocytes	Plaquettes	
-Anémie -Maladies chroniques -Déficits métaboliques -Hémolyse -Complications médullaires -Polyglobulie	-Neutrophilie -Neutropénie -Modifications morphologiques	-Thrombocytose -Thrombopénie -PTI -PTT	-Lymphopénie -Lymphocytose

1. Anomalie des érythrocytes :

1.1. Anémie de la maladie chronique

L'anémie se définit par une concentration d'hémoglobine inférieure à 13g/dL chez l'homme et 12 g / dL chez femmes (recommandation de l'OMS) [44]

Le type d'anémie le plus fréquent chez les personnes atteintes de tuberculose active est l'anémie normochrome normocytaire associée à la maladie chronique [45]. Une microcytose (22%) et une macrocytose (3%) ont été couramment notées [46]. Dans cette situation, la durée de vie des érythrocytes est raccourcie avec une réponse médullaire compensatoire émoussée [47].

L'anémie de la maladie chronique est due à un blocage du transfert réticulo-endothélial du fer vers le noyau de l'érythrocyte en développement. De plus, il a été démontré que l'inflammation active les cellules réticulo-endothéliales, séquestrant ainsi le fer, provoquant une sidéropénie et conduisant à une érythropoïèse limitée en fer. En plus de limiter la production de nouveaux érythrocytes, l'activation réticulo-endothéliale peut également accélérer la destruction des érythrocytes, favorisant une réponse compensatoire en érythropoïétine. Dans le cadre d'une anémie de maladie chronique, il a été démontré que la réponse de la moelle à l'érythropoïétine était défectueuse, entraînant une croissance anormale des colonies érythroïdes. En outre, la lactoferrine, qui est libérée des granules des globules blancs normaux pendant la phagocytose, lie le fer. Ce fer lié ne peut plus se fixer à la transferrine, ce qui nuit au transfert normal du fer et entraîne une anémie [48].

On signale également une réponse émoussée de l'érythropoïétine à l'anémie chez les patients atteints de tuberculose non traitée. On suppose que cette réponse émoussée est due à la libération du facteur de nécrose tumorale alpha et d'autres cytokines par les monocytes activés par la tuberculose, qui altèrent alors la réponse compensatoire de l'érythropoïétine [49].

De nouvelles données suggèrent que l'anémie due aux infections mycobactériennes chroniques peut se développer en l'absence d'une élévation de l'hepcidine, influencée par le transporteur phagosomal appelé Natural resistance associated macrophage protein-1

(N-ramp 1) et la lipocaline-2, une protéine de réponse à la phase aiguë, qui constituent une voie alternative pour l'anémie d'inflammation chronique [50].

Les modèles de souris knock-out N-ramp 1 et lipocaline-2 ont montré une sensibilité accrue et une survie réduite aux infections mycobactériennes en raison de l'altération des voies de réponse inflammatoire [51].

L'anémie microcytaire garde une place aussi importante démontrée sur plusieurs séries d'étude ce type d'anémie est souvent expliqué par plusieurs facteurs [52] :

- Parasitoses fréquentes et pourvoyeuses d'anémie hypochrome microcytaire par spoliation sanguine chronique
- Le sous-développement global du pays, facteur de mal nutrition et de carence dont celle en fer responsable d'anémie ferriprive.
- Ces deux phénomènes sont accentués par le syndrome inflammatoire généré par la tuberculose et par sa persistance lors des retards de consolidations.

Tableau 3 : L'anémie chez les tuberculeux selon la littérature

	Atomsa et al [53]	Moussaoui et al [54]	Habibi et al [55]	Elyassiri et al [56]
Anémie microcytaire	25%	-	25,5%	-
Anémie normochrome	70%	87%	31,8%	78%

Dans l'étude de Hunt et al [57], étude faite sur des patients atteints de tuberculose miliaire, la majorité avait peu de perturbation dans leur paramètres hématologique autre qu'une anémie normochromique ou hypochromique et le degré de l'anémie reflétait la durée de la maladie plutôt que sa gravité contrairement à Lombard [58] chez qui les patients présentent une anomalie ou plus de NFS ce qui est conforme aux conclusions de Cucin et al [59].

1.2. Déficit métabolique

L'anémie observée chez les personnes atteintes de tuberculose peut avoir plusieurs causes métaboliques. Une anémie macrocytaire résultant d'un déficit en folates ou en vitamine B 12 est bien connue. Le déficit en folates peut être la conséquence d'un apport nutritionnel insuffisant ainsi que d'une utilisation accrue des folates au cours de la tuberculose active.

Un déficit en vitamine B 12 secondaire à une malabsorption a été rapportée chez des individus atteints de tuberculose iléale [60-61]. Une anémie macrocytaire peut également être observée au cours du traitement de la tuberculose active en raison de la reprise d'une hématopoïèse normale. Pendant ce temps, l'inflammation active s'atténue et le fer redevient, à nouveau, disponible pour l'hématopoïèse normale, provoquant une réticulocytose [62].

Un autre cas similaire a été rapporté dans la littérature il s'agit d'un sujet atteint d'une anémie avec les mêmes caractères que l'anémie pernicieuse, on parlait d'un cas de tuberculose pulmonaire associée à une tuberculose intestinale, le tableau est celui de l'anémie pernicieuse usuelle, mais ne lui est pas identique. [63]

Dans une étude, 58 % des patients étaient déficient en fer, plus souvent des femmes. La mortalité associée à la maladie du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) chez les patients tuberculeux était accrue chez les patients déficients en fer. Il a été démontré que le déficit en fer compromet l'immunité, en modifiant l'équilibre entre les cellules Th1 et Th2 libérant des cytokines et en favorisant une réponse Th2 dominante qui favorise la progression du VIH. Une anémie sans déficit en fer a également montré une progression et une augmentation de la mortalité due à la tuberculose [64].

Le traitement antituberculeux est associé à une réduction significative des taux de fer due à l'anémie de la maladie chronique et de l'inflammation, mais pas à l'anémie avec déficit en fer ou à l'anémie avec déficit en fer plus l'anémie d'inflammation. Une intervention à base de fer dès 2 mois de traitements est nécessaire dans ce dernier scénario [65].

Rarement, une anémie sidéroblastique est identifiée. Celle-ci est due à une anomalie du métabolisme de la vitamine B 6 et a été rapportée chez des individus génétiquement prédisposés au développement de sidéroblastes annelés [66].

1.3. Anémie hémolytique auto-immune

L'association AHAI et tuberculose, est une manifestation rare, par contre elle est connue depuis longtemps grâce à des études allemands qui ont démontré suite à l'injection de bacilles tuberculeux ou de leurs produits la survenue d'une AHAI chez les animaux. Ainsi, il ne s'agit pas d'une association fortuite. Quelques cas isolés sont décrits de tuberculose ganglionnaire, pulmonaire, abdominale, génitale, cutanée, ou encore disséminée [67].

Il s'agit donc d'une anémie secondaire à la destruction des érythrocytes. Une anémie hémolytique auto-immune de Coombs positive a été rapportée [68-69] Ce type d'hémolyse se produit lorsque l'individu est activement infecté par *Mycobacterium tuberculosis* et disparaît rapidement après un traitement antibiotique efficace. Lorsque l'anémie hémolytique disparaît, le test de Coombs redevient négatif. Cette destruction accélérée des érythrocytes peut cependant entraîner un déficit en folates [70]

Une série d'événements métaboliques conduisant à des modifications de la forme et de la structure des érythrocytes a été décrite récemment. Pour commencer, l'infection active par *M. tuberculosis* entraîne une production accrue d'espèces réactives de l'oxygène par les granulocytes neutrophiles. Ces espèces réactives de l'oxygène diffusent à travers la membrane érythrocytaire et se dégradent sous l'effet de la catalase située dans la membrane érythrocytaire. Cette destruction de la membrane entraîne la lyse des cellules bactériennes et de la cellule érythroïde elle-même. D'autres modifications érythroïdes incluent l'allongement de la structure, la microcytose et des plis de surface anormaux. Ces perturbations de la morphologie cellulaire érythroïde conduisent à l'intensification des processus de désintégration de ces cellules [71].

1.4. Complications médullaires :

Il existe de multiples effets sur la moelle osseuse liés à la tuberculose interférant avec la production de toutes les lignées cellulaires hématologiques. L'anémie peut être due à la fibrose de la moelle osseuse qui résulte de la prolifération des macrophages normaux de la moelle après qu'ils aient englouti des mycobactéries. On a également signalé que la tuberculose stimule une réaction fibrotique directe [72]. La fibrose de la moelle osseuse peut entraîner une altération de la production des composants cellulaires de la moelle, un processus appelé myélophthisis [73]. Cette réaction a été secourue par le traitement antituberculeux. Les anémies myélophthisiques sont caractérisées par la présence d'érythrocytes en goutte d'eau, d'érythrocytes nucléés et de granulocytes précoces, visibles sur le frottis de sang périphérique. Ces changements ont été observés dans la tuberculose miliaire, la tuberculose pulmonaire caverneuse et l'atteinte granulomateuse de la rate, des ganglions lymphatiques et du foie [74].

Dans la tuberculose miliaire, la moelle osseuse peut être directement infiltrée par la tuberculose [75]. L'anémie et la pancytopénie observées dans ce contexte sont plus souvent dues à un dysfonctionnement de la moelle plutôt qu'à une aplasie médullaire [75].

La moelle osseuse peut également être infiltrée par des granulomes. Une amyloïdose de la moelle et une nécrose de la moelle osseuse ont également été rapportées [76-79]. La nécrose de la moelle peut s'accompagner d'une production accrue de réticuline, qui conduit à la fibrose. L'anémie, la leucopénie et la thrombocytopénie peuvent toutes résulter de ces modifications fibrotiques de la moelle.

1.5. La polyglobulie

N'a été que rarement rapportée avec la tuberculose. La polyglobulie semble être due à l'atteinte tuberculeuse du rein, qui provoque une élévation du taux d'érythropoïétine et une polyglobulie secondaire [80]. Une polyglobulie vera rubra (PVR) concomitante a été décrite chez un patient atteint d'adénite tuberculeuse [74].

La surcharge en fer et les infections mycobactériennes pourraient être liées, en particulier chez les patients atteints de drépanocytose, ce qui augmente le risque de mortalité [81].

Une nouvelle technologie a été utilisée pour détecter la tuberculose et la réponse au traitement antituberculeux chez les patients présentant une anémie et une tuberculose concomitantes. La tomographie par émission de positons/ tomographie par ordinateur au fluorodésoxy glucose s'est avéré utile pour le diagnostic et la réponse au traitement de la tuberculose extra pulmonaire chez un patient atteint d'anémie aplastique, dès 8 semaines [82].

2. Granulocytes

Les neutrophiles, les basophiles, les éosinophiles et la lignée des monocytes/macrophages sont tous des sous-types de granulocytes, et tous sont couramment affectés au cours de la tuberculose et de son traitement. Les neutrophiles sont des cellules à courte durée de vie qui sont massivement libérées dans la circulation sanguine en réponse à l'infection par *M. tuberculosis*. Ils sont ensuite éliminés par phagocytose par les macrophages [83]. La neutrophilie et la neutropénie sont toutes deux connues, la neutrophilie étant plus fréquente.

2.1. Les neutrophiles :

Les neutrophiles sont le type cellulaire prédominant affecté par la

tuberculose [84].

La neutrophilie se résout ensuite avec un traitement réussi [85]. Dans les cas extrêmes, une réaction leucémoïde peut être observée. Cette réaction comprend un afflux de granulocytes matures et immatures dans le sang périphérique. Le tableau peut être si profond qu'il a l'apparence d'une leucémie aiguë. Pour différencier cette réaction d'une véritable leucémie aiguë, la cytométrie en phase liquide des granulocytes immatures peut démontrer une polyclonalité, indiquant que ces cellules sont réactives plutôt que malignes. Les réactions leucémoïdes induites par la tuberculose ne se produisent que chez les patients extrêmement malades à cause de leur tuberculose. Ces réactions disparaissent complètement avec le succès du traitement de la tuberculose. Bien qu'une véritable leucémie ait également été signalée chez des patients atteints de tuberculose, cette leucémie ne disparaît pas avec le traitement antituberculeux et n'est pas considérée comme une complication de la tuberculose [86].

En plus des anomalies quantitatives, des anomalies qualitatives se produisent également. Les granulocytes peuvent devenir morphologiquement anormaux, présentant soit une segmentation nucléaire accrue, soit un noyau en forme d'haltère composé de deux lobes nucléaires reliés par un mince fil de chromatine. La morphologie nucléaire en forme d'haltère s'accompagne d'un ralentissement de la synthèse de la chromatine, ce qui peut nuire à la chimiotaxie nommée anomalie de Pelger-Huet. Lorsqu'une anomalie de Pelger-Huet est acquise au cours d'une infection tuberculeuse active, on peut démontrer qu'elle se résout au cours d'un traitement antituberculeux [87-88]. Sans rapport avec la tuberculose, l'anomalie de Pelger-Huet est également observée dans la leucémie aiguë et la myélodysplasie. La présence de cette anomalie morphologique doit

toujours inciter à en rechercher la cause, et la tuberculose doit être incluse dans le diagnostic différentiel.

La neutropénie est due à un certain nombre de mécanismes, notamment la suppression directe de la granulopoïèse par les cellules T activées [76]. De plus, la neutropénie peut être causée par plusieurs des facteurs qui provoquent l'anémie chez les personnes infectées par *M. tuberculosis*, notamment le déficit en folates et en vitamine B 12. Une fibrose et un dysfonctionnement de la moelle peuvent être observés. La séquestration splénique peut consommer des neutrophiles, tout comme d'autres lignées de cellules hématopoïétiques.

La leucopénie est typiquement observée chez les femmes et les personnes d'âge avancé ou en cas de récurrence de la tuberculose et celles qui nécessitent un traitement antituberculeux plus long [89]. La basophilie et l'éosinophilie sont des réponses inflammatoires normales qui ont toutes deux été bien décrites pour la TB [90].

2.2. Les monocytes :

Les monocytes/macrophages représentent une lignée cellulaire unique, centrale dans la résistance à de nombreuses maladies infectieuses, dont la TB. La lignée de monocytes/macrophages est issue de la cellule souche myéloïde dans le cerveau.

La cellule souche myéloïde de la moelle osseuse. La forme circulante est appelée monocyte, tandis que le terme "macrophage" est utilisé pour identifier la cellule lorsqu'elle se trouve dans les tissus, où elle se transforme spontanément en réponse à l'inflammation. La monocytose circulante est bien documentée dans le cadre d'une inflammation chronique [91]. De plus, les monocytes circulants

peuvent devenir volumineux et vacuolisés. Ces changements se produisent tout au long du spectre de la transformation naturelle du monocyte en macrophage. La lignée cellulaire monocyte/macrophage est responsable de la formation des granulomes [92].

Les macrophages acquièrent une myéloperoxydase fonctionnellement active par la phagocytose de neutrophiles apoptotiques [93]. Ce processus permet aux macrophages d'acquérir une activité antimicrobienne à partir des granules neutrophiles. Les neutrophiles excrètent des particules cellulaires qui contiennent de la myéloperoxydase, de la lactoferrine, d'autres peptides antimicrobiens et des débris nucléaires. Cette ingestion par les macrophages de neutrophiles apoptotiques entraîne une inhibition de la croissance des mycobactéries intracellulaires [93].

A l'extrême, l'activation intensive du macrophage peut conduire au syndrome hémophagocytaire pathologique (SHP). Les composantes cliniques de ce syndrome comprennent la fièvre, la lymphadénopathie, l'hépatosplénomégalie, le dysfonctionnement hépatique, l'hypofibrinogénémie et l'hyperferritinémie, dans laquelle les taux de ferritine sont typiquement de l'ordre de quelques dizaines de milliers [94]. Les conséquences hématologiques du SPH incluent l'anémie, la thrombocytopénie et la lymphopénie [95]. Le SPH répond souvent à un traitement antituberculeux efficace, mais il peut aussi être fatal. Cependant, l'instauration rapide de stéroïdes à forte dose et d'un traitement antituberculeux peut sauver le patient [94]. L'échange thérapeutique de plasma a été utilisé comme modalité thérapeutique adjuvante [96-97].

2.3. L'éosinophilie :

L'éosinophilie périphérique n'est pas rare dans la tuberculose pulmonaire, et

une hyperéosinophilie ($\geq 2\ 000/\text{mm}^3$) a été décrite pour les patients atteints de tuberculose pulmonaire [98]

Tableau 4 : L'hyperéosinophilie au cours de la tuberculose selon la littérature

	Elyassiri et al [56]	Habibi et al [55]	Moussaoui et al [54]
Hyperéosinophilie	10,1%	1 cas/ 45	3 cas /87

3. Plaquettes

Les effets plaquettaires de la tuberculose peuvent inclure la thrombocytose, la thrombocytopénie, les modifications des indices plaquettaires et l'altération de l'activité fonctionnelle. La réduction des plaquettes est généralement due aux causes suivantes :

Infiltration de la moelle osseuse par la tuberculose.

- Coagulation intravasculaire disséminée (CIVD).
- Purpura thrombocytopénique immunitaire.
- Médicaments
- Purpura thrombocytopénique thrombotique (PTT)

3.1. La thrombocytose :

La thrombocytose a été bien décrite pour la tuberculose. Le degré de thrombocytose est lié au degré d'inflammation estimé par la vitesse de sédimentation des érythrocytes. Plus de 50% des personnes atteintes de tuberculose active présenteraient une thrombocytose [99]. La thrombocytose réactive est médiée par des niveaux élevés de thrombopoïétine endogène produite en tant que réactif de phase aiguë [98]. La thrombocytose se résorbe en même

temps que l'inflammation avec un traitement antituberculeux efficace. Les patients présentant une thrombocytose et des granulomes sont plus susceptibles de présenter un risque accru d'infection par *M. tuberculosis* [100].

3.2. La thrombocytopénie :

Dans le cadre de la tuberculose, la thrombocytopénie est plus souvent une complication du traitement que de la maladie elle-même. Cependant, il existe de multiples mécanismes entraînant une diminution du nombre de plaquettes chez les personnes atteintes de tuberculose active. La thrombocytopénie immunitaire est bien décrite et on suppose qu'elle est due à la suppression des lymphocytes T médiée par la tuberculose, qui permet le développement et l'expression d'un anticorps antiplaquettes [101]. Un facteur supplémentaire peut être le développement d'anticorps antiplaquettes dirigés contre des antigènes cryptiques qui deviennent exposés pendant l'infection active. Des études d'immunofluorescence montrent une augmentation de la liaison des immunoglobulines cytotoxiques circulantes aux plaquettes autologues [102-103]. Contrairement au schéma habituel dans la thrombocytopénie immunitaire, les anticorps antiplaquettes circulants médiés par la tuberculose ne réagissent pas avec les plaquettes normales du donneur [104]. Le traitement par immunoglobulines intraveineuses, corticostéroïdes et traitement antituberculeux fait rapidement disparaître la thrombocytopénie en se liant au récepteur Fc activé du complément, inactivant ainsi les anticorps destructeurs. [105].

Tableau 5 : La thrombocytose et la thrombopénie au cours de la tuberculose selon la littérature

	Elyassiri et al [56]	Habibi et al [55]	Moussaoui et al [54]
Thrombocytose	37,3%	40%	35%
Thrombopénie	1,8%	6%	13%

3.2.1. Purpura thrombocytopénique thrombotique PTT

Le PTT est un trouble distinct dans lequel on observe une thrombocytopénie accompagnée d'une anémie hémolytique microangiopathique, d'un dysfonctionnement rénal et neurologique et de fièvre. Bien que ce complexe soit apparu en association avec de nombreux types d'infection, il est rarement rapporté avec la tuberculose. Il existe deux rapports de cas d'association du PTT avec une TB non traitée, suivie de sa résolution avec un traitement anti-TB réussi [106]. Le PTT résulte de l'inhibition de l'enzyme ADAMTS13, une métalloprotéinase responsable du clivage des grands multimères du facteur de von Willebrand (FVW) en sous-unités fonctionnelles plus petites. L'accumulation de grands multimères de vWF entraîne une coagulation intravasculaire pathologique, une consommation de plaquettes et les complications susmentionnées. Des mécanismes supplémentaires conduisant à la thrombocytopénie incluent une pathologie de la moelle telle que la fibrose, la granulomatose, l'amyloïdose et la nécrose [107].

3.2.2. Purpura thrombocytopénique immunitaire :

La thrombopénie est fréquente lors du diagnostic de tuberculose (16 à 23%) [108-109]. Mais elle est rarement d'origine auto-immune. On retrouvait dans la littérature 13 cas de thrombopénie auto-immune associée à une tuberculose en 2001 [110]. Concernant le mécanisme de ces thrombopénies, certains auteurs supposent que le contact avec l'agent pathogène de la tuberculose pourrait induire la prolifération clonale de lymphocytes produisant des anticorps anti-plaquettes [110-111].

L'importance de la thrombopénie et ses complications (hémorragies muqueuses) ont imposé l'association au traitement antibiotique d'un traitement immunomodulateur. Quelques cas de la littérature, où le purpura était en première ligne et où le diagnostic de tuberculose fut établi secondairement, nous montrent qu'un traitement immunomodulateur par immunoglobuline et/ou corticothérapie seul n'avait pas permis d'améliorer la thrombopénie [110-112-113]. Leroux et al trouve dans son étude que la mise en route précoce d'un traitement antituberculeux n'a pas montré son efficacité sur la thrombopénie initialement. D'autre part, les immunoglobulines et la corticothérapie n'ont pas amélioré la thrombopénie dans les délais habituels. On peut penser que c'est uniquement l'association des deux thérapeutiques qui a permis l'amélioration de la thrombopénie.

La thrombocytopénie peut également être due à une destruction accélérée des plaquettes par divers mécanismes. Le purpura thrombocytopénique immunitaire est une manifestation rare de la tuberculose pulmonaire [114]. La destruction des plaquettes peut aussi résulter d'une séquestration dans le cadre d'un hypersplénisme [115].

3.2.3. La coagulation intravasculaire disséminée CIVD

Rapidement La destruction des plaquettes peut également être observée avec la CIVD [116]. De plus, une thrombocytopénie non attribuable à la CIVD est observée dans le cas de la tuberculose active, comme dans celui de diverses infections virales [117]. Lorsque la survie des plaquettes est réduite, il peut y avoir une augmentation compensatoire de petits mégacaryocytes dans la moelle, et ceux-ci peuvent présenter une ploïdie nucléaire anormale [118]. En plus de leur fonction hémostatique primaire bien connue, il a été récemment démontré que les plaquettes sont un composant important du système immunitaire. Les fonctions immunitaires démontrées par les plaquettes comprennent la chimiotaxie, l'activation des facteurs du complément et l'interaction avec les micro-organismes [119].

Les indices plaquettaires comprennent le volume plaquettaire moyen (VPM), la largeur de distribution plaquettaire (LDP) et l'indice plaquettaire. La PDW est une mesure de l'anisocytose plaquettaire. Le plaquettocrite est un analogue de l'hématocrite pour les plaquettes qui indique le volume de plaquettes circulantes dans un volume de sang donné. Le VPM, le TPD et le plaquettocrite sont significativement élevés chez de nombreux individus atteints de tuberculose active. Ces valeurs reviennent à la normale avec le traitement antituberculeux. L'élévation du VPM, du TDP et du plaquettocrite semble être spécifiques à la tuberculose active. Une étude montre que les mêmes anomalies ne sont pas observées chez les individus atteints de pneumonie non tuberculeuse, ce qui suggère que ces anomalies peuvent être utilisées pour aider à l'identification rapide des individus qui devraient commencer un traitement antituberculeux avant la confirmation du diagnostic [110].

3.3. Elévation du facteur plaquettaire 4 :

Une autre anomalie plaquettaire décrite chez les individus atteints de TB est une élévation marquée du facteur plaquettaire 4 (PF-4), qui est une cytokine proinflammatoire dérivée des plaquettes. Cette cytokine est stockée dans les granules alpha des plaquettes et libérée lors de leur activation. Les concentrations plasmatiques de PF-4 reflètent l'activité plaquettaire. On a constaté que les activités du PF-4 chez les patients atteints de tuberculose active étaient significativement élevées par rapport à celles des sujets séropositifs non infectés par la tuberculose, des patients atteints de cancer et des individus sains [120].

Des données fascinantes sur la façon dont les plaquettes contribuent à la formation des granulomes dans la TB ont récemment émergé. On suppose que la phagocytose des plaquettes par les monocytes recrutés sur le site de l'infection déclenche une différenciation vers un macrophage de type épithélioïde. Le contenu en granules dérivé des plaquettes pourrait provoquer cet effet. Lors d'une infection ultérieure par des mycobactéries, on observe un taux élevé de phagocytose et la sécrétion d'interleukine 10 (IL-10). Cette IL, associée au contenu granulaire des plaquettes, donne naissance à des cellules géantes multinucléées spumeuses. L'augmentation de l'IL-10 et le passage du système macrophagique M1 au système M2 pourraient aider *M. tuberculosis* à échapper à la surveillance immunitaire. [121]

3.4. Le syndrome de Bernard Soulier

Le syndrome de Bernard-Soulier a été associé à un cas de tuberculose pulmonaire présentant une hémolyse. Ce site fonction causée par des défauts génétiques dans les gènes des glycoprotéines de surface IB/IX/V. Celles-ci agissent comme des récepteurs (également appelés récepteurs du vWF) pour relier

les plaquettes et l'endothélium vasculaire, ce qui est essentiel pour l'hémostase précoce. Comme il s'agit d'une manifestation hémorragique rare dans le syndrome de Bernard-Soulier, la tuberculose pulmonaire doit faire partie du diagnostic différentiel dans de tels cas [122].

4. Lymphocytes

La lymphocytopénie et la lymphocytose ont toutes deux été rapportées dans la TB active.

4.1. Lymphopénie :

Des diminutions des lymphocytes totaux, des cellules T totales, du sous-ensemble T4 et des cellules B sont rapportées. Une lymphocytopénie profonde des cellules T et un nombre de CD4 inférieur à 300/ml³ ont été rapportés chez des patients séronégatifs infectés par la TB [123 ;124]. Ces patients ont un moins bon pronostic [124]. Une méta-analyse récente suggère une réduction du ratio CD4/CD8 dans le sang périphérique et une élévation du ratio dans liquide de lavage broncho-alvéolaire. Ce rapport se normalise après le traitement. Les cellules T CD4-positives semblent jouer un rôle cohérent dans la pathogénie de ces anomalies [125]. Une altération de la production d'IL-2 et d'interféron gamma est notée dans les cellules T des individus atteints de tuberculose. D'autres cytokines, notamment les IL et le facteur de nécrose tumorale, sont activées [126 ;127]. Les pourcentages de cellules T CD4-positives sont significativement plus faibles chez les patients atteints de tuberculose active que chez les sujets sains [128]. Les cellules tueuses naturelles (NK), un sous-ensemble de cellules T, sont relativement augmentées chez les personnes atteintes de tuberculose active par rapport aux sujets sains témoins [129]. Alors que la lymphocytopénie peut être associée à un dysfonctionnement de la moelle, on a récemment signalé que l'haptoglobine supprime la prolifération des lymphocytes T. L'haptoglobine est une

protéine de la phase aiguë qui élimine principalement l'hémoglobine et présente une forte inhibition de la libération de cytokines T [129].

4.2. Lymphocytose :

La prolifération lymphocytaire est bien décrite comme se produisant dans le sang et dans les tissus lymphoïdes secondaires et les organes touchés par la tuberculose. On signale la présence de lymphadénopathie et de splénomégalie [130]. On détecte une augmentation polyclonale des immunoglobulines G (IgG), IgA et IgM. Les immunoglobulines qui précipitent à basse température sont dites cryoglobulines . Elles ont été signalées dans le cadre de nombreuses maladies infectieuses, dont la tuberculose. On a signalé que la cryoglobulinémie chez un patient tuberculeux provoquait une protéinurie secondaire, une vitesse de sédimentation élevée et une anémie. Ces manifestations ont disparu avec le succès du traitement de la TB [131]. Des diminutions des niveaux d'interféron gamma ont été signalées [132]

Un rapport récent montre une gamme de changements lymphocytaires suggérant un conflit hôte-pathogène même dans les tissus adjacents d'un même organe. Un article intéressant décrit des zones de cavitation présentant une neutrophilie locale avec une lymphopénie relative. Dans les tissus provenant de zones voisines d'infiltrat pulmonaire et de lobes radiologiquement non affectés du même poumon, une lymphocytose avec des niveaux plus faibles de neutrophiles est décrite. Il est noté que les sites cavitaires démontrent une réponse des cellules T spécifiques de mycobactéries significativement plus faible que les zones d'infiltrat pulmonaire ou les zones de poumon radiologiquement non affectées [133].

5. Pancytopénie :

Quant à la pancytopénie l'étude de Lombard en 2003 a été faite sur une série de cas porteurs de miliaire tuberculeuse objectivant une pancytopénie chez 12% par contre cette dernière est expliquée par l'association à d'autres maladies hématologiques sous-jacentes.

6. Le syndrome d'activation des macrophages

Syndrome d'activation macrophagique complique souvent la miliaire tuberculeuse, il est rare mais fréquemment mortel. Le SAM associe des anomalies cliniques aspécifiques comme une hyperthermie élevée souvent révélatrice, une altération de l'état général rapidement progressive, une hépatosplénomégalie, des anomalies biologiques (pancytopénie, hypertriglycémie et hyperferritinémie) et histologiques avec une hémophagocytose médullaire, ganglionnaire ou splénique.

Le SAM peut être primitif ou secondaire résulte des pathologies hématologiques (lymphome T), tumorales mais aussi infectieuses : virale (en premier lieu l'EBV), fongique, parasitaire ou bactérienne dont la tuberculose.

Le pronostic dépend de la précocité du traitement étiologique efficace.

7. Frottis sanguin

Dans son étude Makita a identifié au frottis sanguin une anisocytose associée à une poikilocytose et à de nombreux annulocytes chez 40,44% des malades et à la fois une anisocytose, une poikilocytose et de nombreux macrocytes chez 2,21%.

Quant à Voglozin [52] il ressort dans son travail que les malades avaient une anisocytose, poikilocytose et de multiples macrocytes.

8. Anomalie de la coagulation :

Tableau 6 : Les modifications du système de coagulation au cours de tuberculose

Hypercoagulabilité	Hypocoagulabilité
-CIVD -PTT	-CIVD -dysfonctionnement plaquettaire -Inhibition du facteur V -Inhibition du facteur VIII

Diverses anomalies de la coagulation ont été rapportées dans le cadre de la tuberculose. On a noté à la fois une hypercoagulabilité et une hypocoagulabilité. L'hypercoagulabilité peut être une manifestation d'un certain nombre de troubles induits par la TB, y compris le PTT, la CIVD et diverses réponses inflammatoires non spécifiques. Les mécanismes rapportés comprennent une production accrue de fibrinogène, de produits de dégradation de la fibrine et d'activateur tissulaire du plasminogène [134 ; 135]. D'autres changements biochimiques entraînant une hypercoagulabilité sont l'activation du facteur VIII procoagulant, la dépression des niveaux des anticoagulants naturels que sont l'antithrombine et la protéine S, et l'activation accrue des plaquettes [136 ; 137].

Lorsque l'endothélium vasculaire est perturbé par les cytokines libérées par les monocytes activés par la tuberculose, le système de coagulation peut être activé de manière inappropriée, ce qui entraîne une hypercoagulabilité. Cela se produit dans le cadre de la CIVD, qui est un trouble complexe avec une série de manifestations pathologiques de la coagulation. Celles-ci comprennent à la fois des hémorragies et des thromboses, parfois chez le même patient. Une thrombose veineuse profonde a été signalée chez plusieurs personnes [138 ; 139]. Une thrombose de la veine cave inférieure a également été signalée [140].

En plus des manifestations thrombotiques susmentionnées, la CIVD peut également entraîner une hypocoagulabilité. Dans ce cas, les saignements anormaux peuvent être dus à la consommation de facteurs de coagulation et de plaquettes induite par la CIVD. Le dysfonctionnement des plaquettes, appelé trouble acquis du pool de stockage plaquettaire, se produit lorsque les granules plaquettaires actifs sur le plan hémostatique sont épuisés au cours du processus de coagulation. Les protéines de la coagulation peuvent également être affectées négativement. Un dysfonctionnement acquis du facteur V dû à la présence d'un inhibiteur de l'immunoglobuline a été signalé comme pouvant provoquer une hémorragie [141]. De plus, on a décrit des saignements anormaux liés à un inhibiteur du facteur VIII associé à la tuberculose. La personne affectée présentait un temps de thromboplastine partielle activé élevé, des taux significatifs d'inhibiteur du facteur VIII et des saignements cliniques. Ces problèmes se sont tous résolus après un traitement réussi de la tuberculose [142]. Des saignements dans la tuberculose sont également décrits en cas d'infiltration directe d'organes des saignements rectaux massifs et des saignements vaginaux o [143 ;145].



Chapitre 3 : *Traitement et prévention*



I. Traitement curatif : [146 ;147 ; 148 ; 149]

Le traitement de la tuberculose multifocale repose sur une polychimiothérapie antituberculeuse, dont la durée est variable pouvant aller de 6 à 12 mois. [150]

La stratégie thérapeutique est bien standardisée, elle fait appel à quatre antibacillaires majeurs : l'isoniazide (INH), la Rifampicine (RMP), le Pyrazinamide (PZA), l'Ethambutol (EMB), la Streptomycine (S) a été utilisée à la place de l'Ethambutol dans l'ancien régime marocain, d'autres médicaments plus anciens ou de nouvelles générations sont utilisés en cas de tuberculoses résistantes (MDR), multi-résistantes (XDR) ou d'intolérance aux médicaments usuels. [151]

1. But thérapeutique :

1.1. But individuel :

Le but individuel du traitement est de :

- Stériliser les foyers infectieux.
- Eviter les complications.
- Eviter les rechutes post-thérapeutiques.
- Eviter l'émergence de mutants résistants.

1.2. But collectif :

- Mettre un terme à l'épidémie mondiale de tuberculose.
- Limiter la propagation de la tuberculose.
- Réduction du nombre suite à la tuberculose.
- Réduction de l'incidence de la tuberculose.

2. Règles générales : [152 ; 153 ; 154]

Le traitement antituberculeux est établi selon des règles qui découlent de la connaissance conjointe des données bactériologiques et pharmacologiques. Ces règles sont les suivantes :

- Supervision directe effective de la prise de tous les médicaments pendant la phase initiale du traitement.
- Association appropriée de plusieurs antituberculeux, pour éviter l'apparition de résistance.
 - Prise unique à jeun le matin de tous les antibacillaires prescrits une heure avant le repas.
 - Prise de médicaments pendant une durée suffisamment longue (pour prévenir les résistances post-thérapeutiques).
 - Les médicaments doivent être administrés à doses adéquates.
 - Adaptation des posologies aux fonctions rénale et hépatique.
 - Connaître et prendre en charge les effets secondaires liés aux antituberculeux.
- Surveillance régulière : clinique, biologique, radiologique et bactériologique.

3. Moyens thérapeutiques :

3.1. Les antituberculeux :

3.1.1. Les antituberculeux de première ligne :

- **Isoniazide (INH) :**

Il a une activité bactéricide élective sur les mycobactéries surtout en phase de division, il évite l'apparition de résistance en inhibant la synthèse de l'acide mycolique et en attaquant la paroi des micro-organismes sensibles. Il est rapidement absorbé par

voie orale et métabolisé par le foie par acétylation, la demi-vie plasmatique est d'une heure chez l'acétyleur rapide et de 6 heures chez l'acétyleur lent. L'Isoniaside diffuse dans le liquide céphalorachidien (LCR) et les épanchements séreux, traverse la barrière placentaire et passe dans le lait maternel.

- **Rifampicine (R) :**

C'est un antibiotique semi-synthétique, bactéricide et stérilisant, il agit en inhibant la synthèse de l'acide ribonucléique dans les micro-organismes.

La rifampicine est bien absorbée par voie digestive, le pic plasmatique est atteint en une à deux heures, la demi-vie plasmatique est de deux à quatre heures. Elle est métabolisée rapidement par le foie en désacéthyl-rifampicine et est excrétée dans la bile et les urines. Elle diffuse dans le LCR, surtout en cas de méningite, traverse la barrière fœto-placentaire et passe dans le lait maternel.

- **Pyrazinamide (PZA) :**

C'est un dérivé de la nicotamide, il a une action bactéricide sur le bacille tuberculeux. Il possède une activité essentielle sur les bacilles intracellulaires qui se multiplient lentement.

La résistance secondaire se développe rapidement mais la résistance primaire et croisée avec d'autre antituberculeux est rare. Il est bien absorbé par voie digestive, le pic sérique est atteint en deux heures, sa demi-vie plasmatique est de neuf à dix heures (plus longue en cas d'insuffisance rénale). Il est métabolisé dans le foie en acide pyrazinoïque, et éliminé dans les urines. Il diffuse rapidement dans les liquides organiques, les sécrétions et le LCR. [155]

- **Ethambutol (E) :**

Il a une action bactériostatique sur les mycobactéries. Il agit par interférence avec l'acide ribonucléique (ARN) pendant la multiplication du bacille tuberculeux.

Son absorption est rapide par voie digestive et le pic sérique est de 5 microgrammes/ml deux à quatre heures après son ingestion. Sa demi-vie plasmatique est de six à huit heures (plus longue en cas d'insuffisance rénale).

L'Ethambutol est métabolisé en partie par le foie et est éliminé surtout par le rein. Il traverse la barrière fœto-placentaire et diffuse peu dans le LCR (sauf en cas de méningite) et dans les épanchements.

- **Streptomycine (S) :**

C'est un antibiotique du groupe des aminosides. Elle a une action bactéricide sur le bacille tuberculeux et est très active en extracellulaire. Elle traverse la membrane bactérienne et se fixe sur un récepteur ribosomal spécifique. Elle est administrée par injection intramusculaire et le pic sérique est atteint en 90 minutes après l'injection. La demi-vie plasmatique est de deux heures. La majorité de la dose administrée est éliminée dans les urines. La streptomycine diffuse dans les liquides extracellulaires, les épanchements pleuraux et péritonéaux, et traverse la barrière fœto-placentaire.

❖ **Présentation et dosage :**

- **Présentations simples :**

Tableau 7 : Présentation et dosage des antituberculeux de première ligne

Médicament	Présentation	Dosage
Isoniazide	Comprimé	150 mg / 50 mg
Rifampicine	Comprimé ou gélule Suspension orale	150 mg /300 mg 100 mg
Pyrazinamide	Comprimé	400 mg
Streptomycine	Flacon à injection IM	1g
Ethambutol	Comprimé	400 mg

- **Les présentations combinées :**

Les présentations combinées facilitent l'administration du traitement et le respect de la posologie prescrite, elles permettent surtout d'éviter le risque d'une monothérapie qui peut générer une résistance aux antibacillaires. [156]

Tableau 8 : Les formes combinées des antituberculeux de première ligne.

Associations		Présentations	Doses
Adultes	RH300	Comprimé	R (300) + H (150)
	RH150	Comprimé	R (150) + H (75)
	RHZ	Comprimé	R (150) +H (75) + Z (400)
	RHZE	Comprimé	R (150) + H (75) + Z (400) +E (275)
Enfants	RH	Comprimé dispersible	R (60) + H (30)
	RHZ	Comprimé dispersible	R (60) + H (30) + Z (150)

Posologie :

Tableau 9 : Posologie des antituberculeux de première ligne.

Médicaments	Posologie mg/kg	Posologie moyenne mg/kg	Dose max
Isoniazide	4 - 6 mg	5 mg / kg /j	300 mg
Rifampicine	8 - 12 mg	10 mg /kg /j	600 mg
Pyrazinamide	20 - 30 mg	25 mg / kg /j	2000 mg
Ethambutole	12 - 18 mg	15 mg/ kg/j	1100 mg
Stréptomycine	15 – 20 mg	15 mg/kg/j	1500 mg

3.1.2. Effets secondaires des antituberculeux :

Comme toute chimiothérapie, celle de la tuberculose provoque un certain nombre d'effets secondaires. Ceux-ci sont moins fréquents au cours de la chimiothérapie de courte durée. Ils surviennent généralement lors du premier trimestre du traitement. Une posologie appropriée des médicaments, en fonction du terrain, et un examen clinique, éventuellement complété par un bilan biologique, sont les moyens qui permettent de prévenir et de limiter les effets secondaires des antibacillaires.

Les effets secondaires mineurs des antibacillaires n'imposent pas l'arrêt du traitement ou du médicament incriminé. Les troubles sont transitoires et régressent soit spontanément soit avec un traitement symptomatique soit après une adaptation des posologies.

Tableau 10 : Effets secondaires des antituberculeux. [157]

Médicament	Fréquents	Occasionnels	Rares
Isoniazide	-	-Hépatite -Réaction cutanée d'hypersensibilité -neuropathie périphérique	-vertiges -convulsion -névrite optique -troubles mentaux -Anémie hémolytique -agranulocytose -Réaction lupique -Arthralgie -Gynécomastie
Rifampicine	-	-Hépatite -Réaction cutanée -Trouble digestifs -Thrombopénie -Purpura -Etat fébrile -Syndrome grippal	-Dyspnée -Anémie hémolytique -Insuffisance rénale
Pyrazinamide	-Anorexie mental -Flush -Nausées	-Hépatite -Vomissement -Arthralgie -Hyperuricémie -Réaction cutanée	-Goutte -Photosensibilité
Ethambutol	-	-Névrite rétrobulbaire -Arthralgie	
Streptomycine	-	-Ototoxicité -Néphrotoxicité	-Réaction cutanées

3.1.3. Effets secondaires hématologiques

Les agents pharmacologiques utilisés pour le traitement de la tuberculose peuvent également provoquer des modifications hématologiques.

Malgré le fait que presque tous les antimicrobiens antituberculeux peuvent produire des effets secondaires hématologiques, la surveillance hématologique systématique n'est recommandée par le fabricant que pour trois antibiotiques antituberculeux couramment utilisés- la cyclosérine, l'éthambutol et la rifabutine - et la force de cette recommandation varie d'un médicament à l'autre. Pour la cyclosérine, une surveillance hématologique est requise. Pour l'éthambutol, une surveillance hématopoïétique de base et périodique est recommandée. Avec la rifabutine, la surveillance de la neutropénie et de la thrombocytopénie est suggérée. Cependant, étant donné que presque tous les antituberculeux peuvent provoquer une toxicité hématologique et qu'ils sont toujours utilisés dans des schémas thérapeutiques à plusieurs médicaments, le plus prudent est de surveiller la toxicité hématologique chez tous les patients recevant un traitement antituberculeux. Quatre médicaments présentent le plus large éventail d'effets secondaires hématologiques : l'isoniazide, l'acide p-aminosalicylique (PAS), la rifampine et la rifapentine.

Un article récent décrit un cas rare d'anémie hémolytique auto-immune fatale induite par l'éthambutol [158].

L'isoniazide peut affecter toutes les lignées cellulaires. Les mécanismes de l'anémie induite par l'isoniazide comprennent l'aplasie érythrocytaire pure [159], l'anémie sidéroblastique [160], la déficience en vitamine B 12 et l'hémolyse immunitaire. Des thrombocytopénies et des neutropénies sont également rapportées. L'isoniazide a également été signalé comme provoquant un syndrome de type lupus se manifestant par des modifications hématologiques et des arthralgies [161].

La rifampine est bien connue pour provoquer une thrombocytopénie [162;164]. Parmi les mécanismes potentiels, la liaison directe, dépendante du médicament, de l'anticorps au complexe glycoprotéine Ib/IX des plaquettes a été démontrée [163]. La rifampicine administrée sur une base quotidienne régulière entraîne une désensibilisation immunitaire. Ainsi, cette complication est plus susceptible de se produire lorsque l'administration de la rifampine est intermittente et sporadique. Cette thrombocytopénie est corrélée à la présence d'anticorps dépendants de la rifampicine [165]. La rifampine a également été décrite comme une cause de PTT. La thrombocytopénie associée au PTT induit par la rifampicine est réversible à l'arrêt du médicament [166]. D'autres complications hématologiques destructrices comprennent l'anémie hémolytique induite par le PAS, qui peut être encore compliquée par une anémie mégalo-blastique -déficient de vitamine B12 [167]. Le PAS a également été décrit comme une cause de neutropénie, de leucopénie et de thrombocytopénie.

La rifapentine peut produire un large spectre d'anomalies hématologiques. Il s'agit notamment de la neutropénie et de la neutrophilie. Elle peut également produire une lymphopénie ainsi qu'une lymphocytose.

La streptomycine est connue pour provoquer un ensemble de findings qui comprennent une éruption cutanée, une éosinophilie et des symptômes systémiques désignés par l'acronyme DRES [168].

Le linézolide, une oxazolidinone active contre la tuberculose résistante aux médicaments, a été signalé comme provoquant une myélosuppression légère, entraînant une anémie et une thrombocytopénie [169].

Cette complication est moins fréquente chez les patients traités pour la TB que chez les patients recevant du linézolide pour des infections bactériennes courantes, car la posologie antituberculeuse est de 600 mg/jour au lieu de la posologie habituelle de 600 mg deux fois par jour.

3.1.4. Interactions médicamenteuses

Interactions médicamenteuses des antituberculeux : Lors du traitement de la tuberculose, les antibacillaires peuvent entrer en compétition avec d'autres médicaments pris en concomitance.

- Si le médicament associé aux antibacillaires est indispensable on réajuste sa posologie.
- Si le médicament associé aux antibacillaires n'est pas indispensable : on peut le remplacer ou le suspendre.
- La Rifampicine et l'Isoniazide sont les médicaments antituberculeux qui présentent le plus d'interactions avec d'autres médicaments.

Tableau 11 : Interactions médicamenteuses des antituberculeux.

Médicaments	Effets
Antivitamine K	Diminution de l'effet anticoagulant
Contraceptifs oraux	Diminution de l'effet contraceptif
Corticoïdes	Diminution de l'efficacité des corticoïdes
Digitalines	Diminution de l'efficacité des digitaliques
Hypoglycémiants oraux	Diminution de l'effet hypoglycémiant
Novobiocine	Risque d'hépatite avec ictère
Phénobarbital	Risque toxique élevé
Benzodiazépine	Diminution de l'effet de la rifampicine
Probénicide	Augmentation de la toxicité de la rifampicine

3.1.5. Les contre-indications des antituberculeux :

Les contre-indications aux antituberculeux découlent de la connaissance des effets secondaires. Elles sont résumées dans le tableau ci-dessous :

Tableau 12 : Les contre-indications des antituberculeux.

Médicaments	Contre-indications
Isoniazide	-Insuffisance hépatique sévère -Psychose maniaco-dépressive -Hypersensibilité à l'INH
Rifampicine	-Insuffisance hépatique sévère : obstruction des voies biliaires. -ATCD d'accident immuno-allergique majeurs (choc, purpura, anémie) -Porphyrie
Pyrazinamide	-Insuffisance hépatique sévère -Porphyrie -Hypersensibilité préexistante
Streptomycine	-Insuffisance rénale -Grossesse -Myasthénie -Atteinte auditive préexistante -Allergie aux aminosides
Ethambutol	-Insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 50 mg/ ml) -Névrite optique préexistante quelle que soit l'étiologie -Hypersensibilité à l'Ethambutol

3.1.6. Les antituberculeux de seconde ligne : [170]

Les médicaments de seconde intention sont classés en cinq groupes selon leur type d'activité contre les mycobactéries :

- Les aminoglycosides ou apparentés (kanamycine ou amikacine et capréomycine), bactéricides, agissant comme la streptomycine sur les bacilles en multiplication active
- Les thioamides (éthionamide, prothionamide), bactéricides ;
- Les quinolones (ofloxacin, ciprofloxacine, lévofloxacine), faiblement bactéricides ;
- L'acide para-aminosalicylique (PAS), bactériostatique ;
- La cyclosérine, bactériostatique aux doses habituellement utilisées.

Ces médicaments sont moins actifs et généralement plus toxiques que les médicaments essentiels. Ils sont destinés au seul traitement des cas chroniques, (cas de tuberculose à bacilles multi-résistants, à l'Isoniazide et la Rifampicine au moins, ou présumés tels) et ils ne doivent être prescrits que sur avis d'un pneumo-phtisiologue hospitalo-universitaire.

Chez les insuffisants rénaux, on réduira les doses et/ou l'on augmentera les intervalles entre les prises pour éviter l'accumulation du produit. Le contrôle régulier de la fonction rénale (FR) s'impose alors. Ces médicaments sont à éviter chez la femme enceinte, sauf en dernier recours.

Les effets secondaires sont semblables à ceux de la streptomycine, à savoir acouphènes et vertiges essentiellement, mais avec un moindre risque de surdité.

Des lésions rénales accompagnées d'une élévation de la créatinine sérique et urinaire peuvent survenir.

Des cas d'hypokaliémie, d'hypocalcémie et d'hypomagnésémie ont été

également signalés.

Les réactions cutanées généralisées et l'hépatite s'observent rarement.

Les points d'injection peuvent être douloureux et enflés si l'injection intramusculaire n'est pas assez profonde. Des effets secondaires à type de troubles digestifs peuvent aussi survenir notamment des nausées, vomissements ou douleurs abdominales.

Tableau 13 : Classification des antituberculeux de seconde ligne.

Groupe A Fluoroquinolones	Levofloxacin	Lfx
	Moxifloxacin	Mfx
	Gatifloxacin	Gfx
Groupe B Agents injectables de seconde ligne	Amikacin	Am
	Capréomicine	Cm
	Kanamycine	Km
	(Streptomycine)	(S)
Groupe C Autres agents de seconde ligne de base	Ethionamide/prothionamide	Eto/Pto
	Cyclosérine/terizidone	Cs/Trd
	Linezolid	Lzd
Groupe D Autres agents	D1 Pyrazinamide	Z
	Ethambutol	E
	Isoniazide à dose élevée	Hh
	D2 Bedaquiline	Bdq
	Delamanid	Dlm
	D3 Para-Aminosalicylic acid	PAS
	Imipénème-cilastatine	Ipm
	Méropénem	Mpm
	Amoxicilline-clavulanate (thioacetazone)	Amx-Clv (T)

3.1.7. Moyens adjuvants :

Corticothérapie :[171]

Une corticothérapie initiale (Prednisone 0,5 à 1mg /kg/j) peut être indiquée dans les cas suivants : miliaire asphyxiante, péricardite, méningite, péritonite sévère d'évolution prolongée, volumineuses adénopathies compressives..., peu de travaux ont été consacrés à la corticothérapie adjuvante au traitement d'une tuberculose maladie. La péricardite tuberculeuse est la seule indication formelle, proposée selon un schéma progressivement dégressif sur 3 mois. La méningite tuberculeuse à son début est aussi une indication reconnue, administrée selon un schéma dégressif de 4 à 6 semaines.

Quelle que soit l'indication discutée au cas par cas, envisager une corticothérapie nécessite des précautions d'usage : un diagnostic de tuberculose confirmé ou hautement probable, un traitement antituberculeux efficace (antibiogramme disponible, absence de suspicion de multirésistance), une durée aussi brève que possible (1 à 3 mois maximum), des mesures hygiéno-diététiques systématiquement associées. De plus, il faut tenir compte de l'interaction avec la Rifampicine qui inactive environ un tiers du corticoïde, donc augmenter la posologie de Prednisone de 20 à 30% pour obtenir le même effet.

Vitaminothérapie B6 :

Elle est indiquée à but préventif chez les dénutris, les alcooliques, les diabétiques, les insuffisants rénaux et les femmes enceintes.

Chirurgie et traitements locaux :

- Ponction et/ou drainage dans le cadre de pleurésie, pyopneumothorax, ascite, abcès froid...
- Chirurgie : Tuberculome du cerveau, bronchectasies étendues, aspergillome intra- cavitaires.

3.1.8. Régimes du traitement des nouveaux cas de tuberculose :[172]

Tableau 14 : Traitement des nouveaux cas de tuberculose selon les différentes localisations.

Type de tuberculose		Régime
Nouveaux cas	- Les TPM+ - TPM0, TPM0c+ - PI - TEP	2RHZE/4RH
	- La tuberculose neuroméningée - La tuberculose ostéoarticulaire (y compris le Mal de Pott) - Les formes disséminées et graves de la tuberculose	2RHZE/7H

Le régime de traitement comporte deux phases :

- Phase initiale : Association de 4 antibacillaires (RHZE) : 6 jours sur 7 pendant 2 mois.
- Phase de continuation : Association de 2 antibacillaires (RH) : 6 jours sur 7 pendant une durée allant de 4 à 7 mois selon les formes de tuberculose.

Le schéma de 2RHZE/4RH était le plus utilisé.

4. Surveillance thérapeutique :

L'efficacité du traitement est jugée sur l'évolution des signes cliniques et/ou radiologiques. La fréquence des examens radiologiques dans les cas de tuberculose pulmonaire, osseuse ou urogénitale est fixée par le médecin spécialiste concerné. [173]

- La surveillance thérapeutique passe par :

- Un bilan pré-thérapeutique recherchant l'existence de tares viscérales pouvant exposer à une intolérance aux antituberculeux.
- La recherche des complications du traitement : les manifestations mineures d'intolérance (prurit, arthralgie...), les réactions graves, surtout les hépatites toxiques.
- La surveillance de l'efficacité du traitement (au cours du traitement) se base sur des critères :
 - Cliniques par un interrogatoire et un examen clinique complet minutieux (signes fonctionnels, physiques, appétit et poids) à chaque consultation médicale.
 - Radiologiques au début et à la fin du traitement (l'amélioration se traduit par la régression des images radiologiques).
 - Bactériologiques par un contrôle des examens bactériologiques dont le schéma de surveillance dépend du régime du traitement suivi (nouveaux cas ou rechutes) :
 - Régime de 6 mois : 2ème, 4ème, 6ème mois (Examen direct-ED-)
 - Régime de 8 mois : 3ème, 5ème, 8ème mois (ED et culture)
 - Biologiques par l'hémogramme, transaminases, uricémie et la vitesse de sédimentation.
- La surveillance de la tolérance du traitement :
 - La majorité des antibiotiques étant excrétés par voie rénale, la fonction rénale doit être contrôlée avant le début du traitement, si elle est normale, elle n'a pas lieu d'être contrôlée à nouveau.
 - L'Isoniazide, la Rifampicine et le Pyrazinamide étant métabolisés par le foie et pouvant entraîner un certain degré de cytolyse. Une

surveillance accrue des transaminases au cours de la première semaine du traitement est recommandée en présence d'autres facteurs de risque hépatiques.

- Le Pyrazinamide et ses métabolites étant excrétés en compétition avec l'acide urique, l'uricémie doit être dosée.
- L'Ethambutol pouvant être toxique pour le nerf optique, la fonction visuelle (champ visuel et vision des couleurs) doit être contrôlée au cours du premier mois du traitement.
- La surveillance de l'observance du traitement : le manque d'adhésion du malade est la première cause des échecs thérapeutiques. Il est aussi en partie responsable de l'émergence de souches bacillaires résistantes aux antituberculeux.
- La surveillance après le traitement se fait en cas de réapparition des symptômes.

II. Traitement préventif : [174]

1. Prévention primaire (vaccination) :

1.1. Le bacille de Calmette et Guérin : BCG [173 ; 175]

La vaccination par le BCG est une composante du Programme National d'immunisation (PNI). Elle est effectuée à la naissance. Elle doit être poursuivie partout dans le pays par le PNI et, particulièrement, durant les journées nationales de vaccination (JNV).

Le BCG est injecté par voie strictement intradermique dans le bras gauche au-dessus de l'insertion distale du muscle deltoïde sur l'humérus (approximativement à un tiers du haut du bras), à la dose de 0.1 ml chez les enfants âgés de plus d'un an et à moitié dose (0.05 ml) chez les enfants âgés de moins d'une année.

Cependant, malgré les excellents résultats obtenus lors des premiers essais cliniques, l'efficacité du BCG est actuellement sujette à controverse. Il est généralement admis qu'il assure une bonne protection des jeunes enfants contre les formes graves telles que les miliaires et les méningites tuberculeuses. Le BCG est contre-indiqué en cas de déficits immunitaires congénitaux ou acquis touchant l'immunité cellulaire. Et temporairement en cas de maladies dermatologiques étendues évolutives (par exemple : eczéma en phase suintante).

1.2. Les nouveaux vaccins vivants :

Dès l'arrivée des technologies modernes basées sur l'ADN recombinants et adaptées aux mycobactéries, des tentatives ont été entreprises pour construire des souches recombinantes de BCG susceptibles d'induire une réponse protectrice plus efficace. Une des premières stratégies visait à développer un BCG capable de produire et de sécréter diverses cytokines.

2. Prévention secondaire :

2.1. Chimio prophylaxie : [173]

La seule chimiothérapie préventive recommandée aujourd'hui consiste à administrer de l'Isoniazide seul, tous les jours, à la dose de 5 mg/kg/jour pendant une période de 6 à 9 mois.

Les indications de la chimio prophylaxie antituberculeuse :

- Nouveau-nés sans signes cliniques et/ou radiologiques évocateurs de tuberculose, et dont la mère présente :
 - Tuberculose pulmonaire contagieuse ou
 - Tuberculose pulmonaire récente (moins de 3 mois) ou
 - Tuberculose pulmonaire aigue ou
 - Tuberculose utérine en fin de grossesse.
- Nourrissons de mère tuberculeuse, avec IDR positive et absence de signes cliniques et/ou radiologiques évocateurs de tuberculose.
- Sujets atteints d'une maladie chronique sous corticoïdes ou Immunosuppresseurs.
- Sujets avec maladie sous anti-TNF alpha.

2.2. Autres mesures préventives :

Amélioration du niveau de vie et éducation sanitaire :

Maladie de la pauvreté et des mauvaises conditions d'hygiène, la tuberculose peut être en partie éradiquée grâce à l'amélioration du niveau de vie, des conditions économiques, de l'habitat et par l'éducation sanitaire de la population.

- Dépistage et traitement des cas :

La détection et le traitement des sources de contamination que sont les malades tuberculeux aux frottis positifs constituent les moyens essentiels pour réduire la transmission du bacille tuberculeux.

3. Evolution et pronostic :

La tuberculose est habituellement curable mais pouvant mettre en jeu le pronostic vital des malades avec des terrains particuliers. Elle nécessite souvent un traitement.

Les sujets âgés et les immunodéprimés représentent un terrain à haut risque.
[176]

3.1. Evolution sans traitement :

L'évolution spontanée engendre de lourdes conséquences locales et générales engageant le pronostic fonctionnel et vital. Quelque soit sa localisation, l'évolution spontanée de la tuberculose multifocale se fait vers la cachexie, la généralisation de la maladie et enfin le décès.

3.2. Evolution sous traitement :

L'évolution dans ce cas est en fonction du stade évolutif de la maladie, de l'efficacité des mesures thérapeutiques et de la discipline du malade.



Conclusion



Malgré les progrès et les efforts fournis ainsi que le programme national instauré pour lutter contre la tuberculose, ce fléau présente toujours un problème de santé publique dont le Maroc est endémique ; ce qui fait de la TB une maladie à déclaration obligatoire prise en charge par l'état.

Cependant la tuberculose présente un grand défi scientifique vu son pouvoir de se localiser au niveau de plusieurs organes et d'engendrer des modifications au niveau des différentes lignées sanguines ce qui se matérialise par la richesse des tableaux cliniques et des diagnostics différentiels. Le patient présente à la fois les signes typiques de la tuberculose et de l'atteinte hématologiques qui peut aller d'une simple anémie à une pancytopenie ainsi que d'autre syndrome plus rare à savoir le syndrome d'activation des macrophages, le système de coagulation est également touché et cela se manifeste par l'hypercoagulabilité ou l'hypocoagulabilité.

Le traitement de la TB quant à lui pose le problème des effets secondaires notamment hématologique, qui reste malgré leur taux faible d'une grande importance présentant une grande difficulté face à la démarche de la prise en charge et du programme national de lutte contre la tuberculose.



Résumés



Résumé :

Titre : Les manifestations hématologiques au cours de la tuberculose

Auteur : CHAAROUK Halima Saadia

Directeur de thèse : Professeur MASRAR Azalarab

Mots clé : coagulation, complications, hématologie, tuberculose,

La tuberculose est un problème de santé publique, qui se caractérise par son incidence variable dans le monde, et dont sa situation au Maroc est endémique.

Il s'agit d'une maladie infectieuse causée par le BK qui peut toucher un ou plusieurs organes à la fois. La TB résulte de plusieurs changements au niveau de l'organisme comprenant le sang.

Notre sujet a été traité en quatre parties :

La première partie traite le sujet de la tuberculose en général avec la physiopathologie et le mécanisme.

La deuxième partie concerne les différentes formes de la tuberculose avec leurs aspect clinico- radiologique.

La troisième partie traite largement le sujet de complications hématologiques, en précisant les différents changements au sein des lignées sanguines. La tuberculose donne plusieurs complications au niveau de la lignée érythrocytaire à savoir l'anémie ; associée à la TB d'une façon quasi constante, la polyglobulie. On constate aussi des changements au niveau de la lignée granulocytaire et sur les plaquettes comprenant la CIVD PTT et PTI.

La lymphopénie et la lymphocytose occupent pareillement une grande importance dans notre sujet. Le patient tuberculeux peut se présenter avec une pancytopénie, qui avait son droit d'être traité dans ce travail.

L'hypercoagulation et l'hypocoagulation sont également décrites suite à l'altération des facteurs de coagulation au cours de la tuberculose.

La quatrième partie intéresse les différents moyens de traitement avec leurs effets secondaires particulièrement hématologique, ainsi que la surveillance et la prévention selon le programme national de lutte anti tuberculeux, tenant en compte la précocité et l'efficacité du traitement qui occupent un rôle primordial dans l'éradication de la tuberculose.

Abstract

Title : Hematologic manifestations during tuberculosis

Author : CHAAROUK Halima Saadia

Thesis director : Professor MASRAR Azlarab

Keywords : coagulation, complication, hematology, tuberculosis

Tuberculosis is a public health problem characterized by its variable incidence around the world. Its situation in Morocco is endemic. Tuberculosis is an infectious disease caused by KB which can affect one or more organs at once and results from several changes in the body including the blood.

Our subject has been treated in four parts:

The first part treats the subject of tuberculosis in general with the pathophysiology and the mechanism.

The second part concerns the different forms of tuberculosis with their clinico-radiological aspect.

The third part explain broadly with the subject of haematological complications, by specifying the various changes within the blood lines, tuberculosis gives several complications involving the erythrocyte line, namely the polycythemia and anemia which is almost associated with tuberculosis. We also observe changes at the level of the granulocytic line and on the platelets including DIC TTP and ITP.

Lymphopenia and lymphocytosis have also a great importance in our subject. The TB patient may present with pancytopenia, which was entitled to be treated in our subject.

Hypercoagulability and hypocoagulability are also described due to alteration of coagulation factors during tuberculosis.

The fourth part concerns the different means of treatment and their side effects, especially haematological ones, as well as the surveillance and prevention according to the anti-tuberculosis control program, taking into account the precocity and effectiveness of the treatment which occupy a primordial role in the eradication of tuberculosis.

الملخص

العنوان : المظاهر الدموية في مرض السل

المؤلف : شعروق حليلة السعدية

المشرف على الأطروحة : الاستاذ مسرار عز العرب

الكلمات المفتاحية : تجلط، مضاعفات، دموية، سل

يشكل مرض السل أزمة صحية عامة و تتفاوت معدلات الإصابة به في العالم حيث المغرب من الدول

التي يستوطنها داء السل

هو مرض معد يسببه يتعلق الأمر بمرض تعفني معدي ناتج عن عدوى بعصيات كوخ و يمكن أن

يصيب عضوا أو أكثر في آن واحد وينتج عنه عدة تغيرات في الجسم بما في ذلك الدم

وقد تمت معالجة الموضوع عبر اربعة أجزاء

خلال الجزء الاول تمت معالجة مرض السل والفيزيولوجيا المرضية اضافة للآليات الاصابة به

الجزء الثاني يتعلق بمختلف اشكال مرض السل ومظاهره السريرية و الإشعاعية

من خلال الجزء الثالث عولج موضوع المضاعفات الدموية و ذلك بتحديد مختلف التغيرات التي

تطرا على السلالات الدموية.

يسبب داء السل عدة مضاعفات على مستوى الكريات الحمراء نذكر فقر الدم المرافق بشكل شبه دائم

لمرض السل، وكذا كثرة كريات الدم الحمراء، تهم المضاعفات أيضا الخلايا المحببة والصفائح وتشمل كل

من التخثر المنتشر داخل الاوعية، فرغرية نقص الصفيحات، و فرفرة نقص الصفيحات المناعية

قلة اللمفاويات و كثرة اللمفاويات لها أهمية كبيرة ضمن المضاعفات الدموية مرض السل، كما يمكن

أن يعاني المريض من قلة الكريات الشاملة.

وقد شمل الموضوع ما يخص فرط تخثر الدم و نقص تخثر الدم نتيجة تغيير في عوامل التخثر أثناء

الإصابة بداء السل.

فيما يخص الجزء الرابع فقد اهتم بمختلف وسائل العلاج و الأعراض الجانبية خصوصا الدموية

منها، وكذا المراقبة والوقاية وذلك تبعا للبرنامج الوطني للحد من داء السل، مع السرعة و نجاعة العلاج في

عين الاعتبار والالذان يعتبران أساسيين للقضاء النهائي على داء السل.



Bibliographie



- [1]. **Lanoix JP, Douadi Y, Borel A, Andrejak C, El Samad Y, Ducroix JP, Schmit JL.** Traitement de la tuberculose ganglionnaire des recommandations à la pratique. Médecine et maladies infectieuses. 2011; 41:87-91.
- [2]. **European Centre for Disease Prevention and Control/ WHO Regional Office for Europe.** Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2015.
- [3]. **World Health Organization** Who.int health-topics/tuberculosis
- [4]. Santé.gov.ma/lutte -tuberculose
- [5]. **Dheda K, Barry Ce 3rd, Maartens G.** Tuberculosis. Lancet. 2015 Sep 13. pii: S0140-6736(15)00151-8
- [6]. **Lin PI, Flynn JL.** Understanding latent tuberculosis: a moving target. J Immunol 2010 Jul 1;185(1):15-22.
- [7]. **Van Zwanenberg.** The influence of the number of bacilli on the development of tuberculous disease in children. Am Rev Respir Dis 1960 Jul;82:31-44.
- [8]. **Borgdorff Mw, Sebek M, Geskus RB, Kremer K, Kalisvaart N, van Soolingen D et al.** The incubation period distribution of tuberculosis estimated with a molecular epidemiological approach. Int J Epidemiol 2011 Aug;40(4):964-70.
- [9]. **Vincent V, Marchal G.** Tuberculosis : Mycobacterium tuberculosis and its host. Rev Prat. 2002;52(19):2111-2114.
- [10]. **larousse.fr/encyclopedia/medical/bacille_de_Koch**
- [11]. **Hansted E, Sitkauskienė B, Kevalas R, Tattersall A, Day T.** Research for practice: a new in vitro test for identification of tuberculosis infection. Medicina (Kaunas) 2007;43:519—22.

- [12]. **Young D, Hussell T, Dougan G.** Chronic bacterial infections: living with unwanted guests. *Nat Immunol* 2002;3:1026—32.
- [13]. **Heym B, Chinet T.** Méthodes diagnostiques de l'infection tuberculeuse en 2007 : intradermoréaction à la tuberculine ou interféron- ? *Rev Med Interne* 2007;28:147— 50.
- [14]. **Kaufmann SH, Schaible UE.** A dangerous liaison between two major killers: *Mycobacterium tuberculosis* and HIV target dendritic cells through DC-SIGN. *J Exp Med* 2003;197:1—5.
- [15]. **M.Haoues, M.essafi** **The macrophage:** chief of tuberculosis immune response, *Archs. Inst. Pasteur Tunis*, 2012, 89 (1-4)
- [16]. **Flynn JL, Chan J.** Immunology of tuberculosis. *Annu Rev Immunol* 2001;19:93— 129.
- [17]. **Herrmann JL, Tailleux L, Nigou J, et al.** Le rôle des cellules dendritiques humaines dans la tuberculose : protecteur ou non protecteur ? *Rev Mal Respir* 2006;23, 6S21—6S16.
- [18]. **Ampofo KK, Saiman L.** Pediatric tuberculosis. *Pediatr Ann* 2002;31:98— 108.
- [19]. **De Pontual L, Maury-Tisseron B, Gaudelus J.** Les présentations cliniques de la tuberculose chez l'enfant. *Med Therap Pedatr* 2004:95—100.
- [20]. CDC, American Thoracic Society. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *MMWR Recomm Rep* 2000;49:1—51.
- [21]. **Cecile B, Pascale J, Gilles R, Alain C.** Apport des tests de quantification de la libération d'interféron gamma par les lymphocytes T sensibilisés pour le diagnostic des infections tuberculeuse *Rev Francophone Lab* 2009;39:34—41

- [22]. **Antonucci G, Girardi E, Raviglione MC, et al.** Risk factors for tuberculosis in HIV-infected persons.A prospective cohort study. The Gruppo Italiano di Studio Tuberculosis & AIDS (GISTA).JAMA. 1995 Jul; 274(2):143-8.
- [23]. **Markowitz N, Hansen NI, Hopewell PC, et al.** Incidence of tuberculosis in the United States among HIV-infected persons.The Pulmonary Complications of HIV Infection Study Group.Ann Intern Med. 1997 Jan 15;126(2):123-32.
- [24]. **L.Baili** Particularités de la tuberculose extra-pulmonaire chez le sujet âgé, Rev Med Intern 2016; 37:185-186
- [25]. **Selwyn PA, Sckell BM, Alcabes P, et al.** High risk of active tuberculosis in HIV-infected drug users with cutaneous anergy.JAMA.1992 Jul 22; 268(4):504- 9.
- [26]. **T. May, S. Bevilacqua** Aspects cliniques actuels de la tuberculose. EMC-RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE : cardiovasculaire-thoracique- cervicale 2005 : 1-4.
- [27]. **J.C. Yombi, U.N. Olinga** LA TUBERCULOSE :ÉPIDÉMIOLOGIE, ASPECT CLINIQUE ET TRAITEMENT. Médecine interne générale. Louvain med 2015, 134(10) :549559
- [28]. **Lawn SD, Zumla AI.** Tuberculosis. Lancet. 2011 Jul 2;378(9785):57-72.
- [29]. **Zumla A, Raviglione MC, Hafner R, et al.** Tuberculosis.NEngl J Med. 2013 Feb 20; 368(8):745-55.
- [30]. **Billy C, Perronne C.** Aspects cliniques et thérapeutiques de la tuberculose chez l'enfant et l'adulte. EncyclMédChir, Mal Inf. Mai 2004;1(2):81-98.

- [31]. **Jasmer, Nahid P, Hopewell PC.** Clinical practice. Latent tuberculosis infection. N Engl J Med. 2002 Dec 5;347(23):1860-6.
- [32]. **Storla DG, Yimer S, Bjune GA.** A systematic review of delay in the diagnosis and treatment of tuberculosis.BMC Public Health.2008;8:15.
- [33]. **Bouvry D.** Tuberculose.Rev Mal RespirActual.Févr 2012;4(1):34-7.
- [34]. **Fraisse P.** [Diagnosis of latent tuberculous infections (healthy, currently or potentially immunocompromised subjects)].Rev Mal Respir.2012 Feb;29(2):277- 318.
- [35]. **Blance F-X.** Tuberculose.Rev Mal RespirActual.Oct 2010; 2(5):474-9.
- [36]. **Royaume du Maroc Ministère de la Santé Direction de l'Epidémiologie et de lutte contre les maladies. Programme national de lutte anti tuberculeuse** - Edition Avril 2011. Google Scholar
- [37]. **Mazza-Stalder J, Nicod L, Janssens JP.** La tuberculose extrapulmonaire. Revue des Maladies Respiratoires. 2012; 29 (4):566-578. PubMed | Google Schola
- [38]. **Muluye Dagnachew, Biadgo Belete, W/Gerima Eden, Ambachew Andebet.** Prevalence of tuberculous lymphadenitis in Gondar University Hospital, Northwest Ethiopia. BMC Public Health. 2013; 13:435. PubMed | Google Scholar
- [39]. **Huchon G.** Tuberculose : infection et maladie. EMC Pneumologie. 2012; 9(4):1-22. PubMed | Google Scholar
- [40]. **LUCAS S., HOUNNOU A., PEACOCK C., et al,** "The mortality and pathology of HIV infection in West Africa city" AIDS, 1993, 7: 1569-1579.

- [41]. **KEITA B., TRAORE H. A., SANGARE S.** Place de la ponction- biopsie de la plèvre dans le diagnostic étiologique des pleurésies à Bamako. » Med. Afr. Noire, 1993, 40: 271-274
- [42]. **TEKLU B.**, "Is the mantoux test helpful for screening pulmonary tuberculosis in Ethiopia?" West. Afr. Med. J., 1988, 7: 196-199
- [43]. **BERNARD J., LEVY J-P., VARET B., CLAUVEL J-P., et al** «Hématologie.Abrégés de médecine, 8ème Ed. • Ed. Masson, Paris, 1996
- [44]. **DeMaeyer E, Adiels-Tegman M.** *The prevalence of anaemia in the world. World Health Stat Q 1985; 38: 302-16.*
- [45]. **Singh KJ, Ahluwalia G, Sharma SK, Saxena R, Chaudhary VP, Anant M.** 2001. Significance of haematological manifestations in patients with tuberculosis. J Assoc Physicians India 49:788, 790–794.
- [46]. **Yaranal PJ, Umashankar T, Harish SG.** 2013. Hematological profile in pulmonary tuberculosis. Int J Health Rehabil Sci 2:50–55.
- [47]. **Douglas SW, Adamson JW.** 1975. The anemia of chronic disorders: studies of marrow regulation and iron metabolism. Blood 45:55–65.
- [48]. **Boeser HP.** 1974. Iron metabolism in inflammation and malignant disease, p 605– 640. In Jacobs A, Worwood M (ed), Iron in Biochemistry and Medicine, II. Academic Press, London, England.
- [49]. **Ebrahim O, Folb PI, Robson SC, Jacobs P.** 1995. Blunted erythropoietin response to anaemia in tuberculosis. Eur J Haematol 55:251–254.
- [50]. **Rodrigues PN, Gomes SS, Neves JV, Gomes-Pereira S, Correia-Neves M, Nunes-Alves C, Stolte J, Sanchez M, Appelberg R, Muckenthaler MU, Gomes MS.** 2011. Mycobacteria-induced anaemia revisited: a molecular approach reveals the involvement of NRAMP1 and lipocalin-2, but not of hepcidin. Immunobiology 216:1127–1134.

- [51]. **Wessling-Resnick M.** 2010. Iron homeostasis and the inflammatory response. *Annu Rev Nutr* 30:105–122.
- [52]. **Voglozin M.**, « *Panorama des anomalies de l'hémogramme dans la tuberculose pulmonaire à microscopie positive chez l'adulte africain. Etude préliminaire* » Thèse Méd., Abidjan, 2003, n°3488
- [53]. **Atomsa et al**, immunological markers and hematological parameters among newly diagnosed tuberculosis patients at jimma university specialized hospital department of medical laboratory science Ethiopia 2014 DOI : [10.4314/ejhs.v24i4.6](https://doi.org/10.4314/ejhs.v24i4.6)
- [54]. **Moussaoui et al**, Les troubles hématologiques au cours de la tuberculose, Service de phthisiologie, hôpital Moulay Youssef, Rabat Maroc 2015 DOI: [10.1016/j.rmr.2014.10.362](https://doi.org/10.1016/j.rmr.2014.10.362)
- [55]. **Habibi et al**, Troubles hématologiques observés au cours de la tuberculose multirésistante, Hôpital Moulay Youssef, CHU de Rabat, Rabat, Maroc 2017 DOI : [10.1016/j.rmr.2016.10.078](https://doi.org/10.1016/j.rmr.2016.10.078)
- [56]. **El yassiri et al**, Troubles hématologiques observés au cours de la tuberculose multirésistante, Hôpital Moulay Youssef, CHU de Rabat, Rabat, Maroc DOI: [10.1016/j.rmr.2016.10.078](https://doi.org/10.1016/j.rmr.2016.10.078)
- [57]. **Hunt B J. Andrews V, Pettingale K W.** The significance of pancytopenia in miliary tuberculosis. *Postgrad Med J* 1987; 63: 80-804.
- [58]. **Lombard EH, Mansvelt EPG.** Hematological changes associated with miliary tuberculosis of bone marrow. *Tuber Lung Dis* 1993; 74: 131-5.
- [59]. **Cucin R L, Coleman M, Eckhardt J J. Silver R T.** The diagnosis of miliary tuberculosis: Utility of peripheral blood abnormalities, bone marrow and liver needle biopsy. *Journal of Chronic Diseases* 1973; 26: 355-361.

- [60]. **O'Connor NJ, Hotfbrand AV.** 1998. Anaemia in systemic disease, p 38. In Delamore IW, Liu Yin JA (ed), Haematologic Aspects of Systemic Disease. Bailliere Tindall, London, England.
- [61]. **Toosi TD, Shahi F, Afshari A, Roushan N, Kermanshahi M.** 2008. Neuropathy caused by B12 deficiency in a patient with ileal tuberculosis: a case report. J Med Case Rep 2:90.
- [62]. **Das BS, Devi U, Mohan Rao C, Srivastava VK, Rath PK, Das BS.** 2003. Effect of iron supplementation on mild to moderate anaemia in pulmonary tuberculosis. Br J Nutr 90:541–550.
- [63]. **Eric jonsson.** des anémies qui, dans la tuberculose, rappellent l'anémie pernicieuse acta medica scandinavica volLXXXIII, fasc.V-VI, 1934 hopital de Soderby de stockholm
- [64]. **Isanaka S, Mugusi F, Urassa W, Willett WC, Bosch RJ, Villamor E, Spiegelman D, Duggan C, Fawzi WW.** 2012. Iron deficiency and anemia predict mortality in patients with tuberculosis. J Nutr 142:350–357.
- [65]. **Minchella PA, Donkor S, Owolabi O, Sutherland JS, McDermid JM.** 2015. Complex anemia in tuberculosis: the need to consider causes and timing when designing interventions. Clin Infect Dis 60:764–772.
- [66]. **Nusbaum NJ.** 1991. Concise review: genetic bases for sideroblastic anemia. Am J Hematol 37:41–44.
- [67]. **A. Hariz et al,** Anémie hémolytique auto-immune compliquant une tuberculose ganglionnaire service de med int, revue de médecine interne vol 38 suppl 2 2017 <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2017.10.271>
- [68]. **Kuo PH, Yang PC, Kuo SS, Luh KT.** 2001. Severe immune hemolytic anemia in disseminated tuberculosis with response to antituberculosis therapy. Chest 119:1961–1963.

- [69]. **Nandennavar M, Cyriac S, Krishnakumar, Sagar T.** 2011. Immune hemolytic anemia in a patient with tuberculous lymphadenitis. *J Glob Infect Dis* 3:89–91.
- [70]. **Murray HW.** 1978. Transient autoimmune hemolytic anemia and pulmonary tuberculosis. *N Engl J Med* 299:488.
- [71]. **Khvitiya NG, Khechinashvili GN, Sabanadze S.** 2004. Erythrocyte structure and function in fibrocavernous tuberculosis and tuberculous meningitis. *Bull Exp Biol Med* 138:613–615.
- [72]. **Viallard JF, Parrens M, Boiron JM, Texier J, Mercie P, Pellegrin JL.** 2002. Reversible myelofibrosis induced by tuberculosis. *Clin Infect Dis* 34:1641–1643.
- [73]. **Laszlo J, Huang AT.** 1990. Anemia associated with marrow infiltration, p 546– 548. In Williams WJ, Beutler E, Erslev AJ, Lichtman MA (ed), *Hematology*, 4th ed. McGraw-Hill, New York, NY.
- [74]. **Andre J, Schwartz R, Dameshek W.** 1961. Tuberculosis and myelosclerosis with myeloid metaplasia; report of three cases. *JAMA* 178:1169–1174.
- [75]. **Adamson JW, Ersley AJ.** 1990. Aplastic anemia, p 158–174. In Williams WJ, Beutler E, Erslev AJ, Lichtman MA (ed), *Hematology*, 4th ed. McGraw-Hill, New York, NY.
- [76]. **Knox-Macaulay HH, Knox-Macaulay HM.** 1992. Tuberculosis and the haemopoietic system. *Baillieres Clin Haematol* 5:101–129.
- [77]. **Paydas S, Ergin M, Baslamisli F, Yavuz S, Zorludemir S, Sahin B, Bolat FA.** 2002. Bone marrow necrosis: clinicopathologic analysis of 20 cases and review of the literature. *Am J Hematol* 70:300–305.

- [78]. **Singh R, Singh MM, Lahiri VL, Mirchandani HM.** 1987. Tuberculosis as a continuing cause of secondary amyloidosis in northern India. *J Indian Med Assoc* 85:328–332.
- [79]. **Sunga MN, Jr, Reyes CV, Zvetina J, Kim TW.** 1989. Resolution of secondary amyloidosis 14 years after adequate chemotherapy for skeletal tuberculosis. *South Med J* 82:92–93.
- [80]. **Gallagher NI, Donati RM.** 1968. Inappropriate erythropoietin elaboration. *Ann N Y Acad Sci* 149(1 Erythropoietin):528–538.
- [81]. **Shemisa K, Jafferjee N, Thomas D, Jacobs G, Meyerson HJ.** 2014. *Mycobacterium avium* complex infection in a patient with sickle cell disease and severe iron overload. *Case Rep Infect Dis* 2014:405323.
- [82]. **Harisankar C, Mittal BR, Bhattacharya A, Singh B.** 2010. FDG-PET/CT in diagnosis and early response evaluation of extra-pulmonary tuberculosis in a patient with aplastic anemia. *J Postgrad Med* 56:219–221.
- [83]. **González-Cortés C, Reyes-Ruvalcaba D, Diez-Tascón C, RiveroLezcano OM.** 2009. Apoptosis and oxidative burst in neutrophils infected with *Mycobacterium* spp. *Immunol Lett* 126:16–21.
- [84]. **Eum SY, Kong JH, Hong MS, Lee YJ, Kim JH, Hwang SH, Cho SN, Via LE, Barry CE, III.** 2010. Neutrophils are the predominant infected phagocytic cells in the airways of patients with active pulmonary TB. *Chest* 137:122–128.
- [85]. **Appelberg R, Silva MT.** 1989. T cell-dependent chronic neutrophilia during mycobacterial infections. *Clin Exp Immunol* 78:478–483.
- [86]. **Twomey JJ, Leavell BS.** 1965. Leukemoid reactions to tuberculosis. *Arch Intern Med* 116:21–28.
- [87]. **Cicchitto G, Parravicini M, De Lorenzo S, Di Pisa G, Malacrida A.**

1999. Tuberculosis and Pelger-Huët anomaly. Case report. *Panminerva Med* 41:367–369.
- [88]. **Savage PJ, Dellinger RP, Barnes JV, Carruth CW.** 1984. PelgerHuet anomaly of granulocytes in a patient with tuberculosis. *Chest* 85:131–132.
- [89]. **Lin FS, Wu MY, Tu WJ, Pan HQ, Zheng J, Shi JW, Fei ZT, Zhang RM, Yan WG, Shang MQ, Zheng Q, Wang MJ, Zhang X.** 2015. A crosssectional and follow-up study of leukopenia in tuberculosis patients: prevalence, risk factors and impact of anti-tuberculosis treatment. *J Thorac Dis* 7:2234–2242.
- [90]. **Juhlin L.** 1963. Basophil and eosinophil leukocytes in various internal disorders. *Acta Med Scand* 174:249–254.
- [91]. **Kelsey PR.** 1990. Blood film and marrow, p 3. In Delamore IW, Liu Yin JA (ed), *Haematologic Aspects of Systemic Disease*. Bailliere Tindall, London, England.
- [92]. **Vergne I, Chua J, Deretic V.** 2003. Mycobacterium tuberculosis phagosome maturation arrest: selective targeting of PI3P-dependent membrane trafficking. *Traff ic* 4:600–606.
- [93]. **Tan BH, Meinken C, Bastian M, Bruns H, Legaspi A, Ochoa MT, Krutzik SR, Bloom BR, Ganz T, Modlin RL, Stenger S.** 2006. Macrophages acquire neutrophil granules for antimicrobial activity against intracellular pathogens. *J Immunol* 177:1864–1871.
- [94]. **Rathnayake PV, Kularathne WK, De Silva GC, Athauda BM, Nanayakkara SN, Siribaddana A, Baminiwatte D.** 2015. Disseminated tuberculosis presenting as hemophagocytic lymphohistiocytosis in an immunocompetent adult patient: a case report. *J Med Case Rep* 9:294.
- [95]. **Brastianos PK, Swanson JW, Torbenson M, Sperati J, Karakousis PC.**

2006. Tuberculosis-associated haemophagocytic syndrome. *Lancet Infect Dis* 6:447–454.
- [96]. **Chandra P, Chaudhery SA, Rosner F, Kagen M.** 1975. Transient histiocytosis with striking phagocytosis of platelets, leukocytes, and erythrocytes. *Arch Intern Med* 135:989–991.
- [97]. **Mariani F, Goletti D, Ciaramella A, Martino A, Colizzi V, Fraziano M.** 2001. Macrophage response to *Mycobacterium tuberculosis* during HIV infection: relationships between macrophage activation and apoptosis. *Curr Mol Med* 1:209–216.
- [98]. **Vijayan VK, Reetha AM, Jawahar MS, Sankaran K, Prabhakar R.** 1992. Pulmonary eosinophilia in pulmonary tuberculosis. *Chest* 101: 1708–1709.
- [99]. **Muzaffar TM, Shaifuzain AR, Imran Y, Haslina MN.** 2008. Hematological changes in tuberculous spondylitis patients at the Hospital Universiti Sains Malaysia. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 39 :686–689.
- [100]. **Renshaw AA, Gould EW.** 2013. Thrombocytosis is associated with *Mycobacterium tuberculosis* infection and positive acid-fast stains in granulomas. *Am J Clin Pathol* 139 :584–586.
- [101]. **Jurak SS, Aster R, Sawaf H.** 1983. Immune thrombocytopenia associated with tuberculosis. *Clin Pediatr (Philadelphia)* 22 :318–319.
- [102]. **Al-Majed SA, al-Momen AK, al-Kassimi FA, al-Zeer A, Kambal AM, Baaqil H.** 1995. Tuberculosis presenting as immune thrombocytopenic purpura. *Acta Haematol* 94:135–138.

- [103]. **Richards EM, Shneerson JM, Baglin TP.** 1994. Thrombocytopenia responding to empirical antituberculous therapy. Clin Lab Haematol 16:89–90.
- [104]. **Kaufmann SH.** 1991. The macrophage in tuberculosis: sinner or saint ? The T cell decides. Pathobiology 59:153–155.
- [105]. **Boots RJ, Roberts AW, McEvoy D.** 1992. Immune thrombocytopenia complicating pulmonary tuberculosis: case report and investigation of mechanisms. Thorax 47:396–397.
- [106]. **Pavithran K, Vijayalekshmi N.** 1993. Thrombocytopenic purpura with tuberculous adenitis. Indian J Med Sci 47:239–240.
- [107]. **Finch SC, Castleman B.** 1963. Case records of the Massachusetts General Hospital. N Engl J Med 238:378.
- [108]. **MAARTENS G, WILLCOX PA, BENATAR SR.** Miliary tuberculosis: Rapid diagnosis, hematologic abnormalities, and outcome in 109 treated adults. Am J Med, 1990 ; 89 : 2916.
- [109]. **MERT A, BILIR M, TABAK F et al.** Miliary tuberculosis: clinical manifestations, diagnosis and outcome in 38 adults. Respirology, 2001; 6: 217-24.
- [110]. **GHOBRAL MW, ALBORNOZ MA.** Immune thrombocytopenia: a rare presenting manifestation of tuberculosis. Am J Hem, 2001 ; 67 : 139-43.
- [111]. **JURAK SS, ASTER R, SAWAF H.** Immune thrombocytopenia associated with tuberculosis. Clin Pediatr, 1983 ; 22 : 318-9.
- [112]. **PEREZ DE LLANO LA, SOILAN DEL CERRO JL, GARCIA PAIS MJ.** Immune thrombocytopenic purpura as presenting form of miliary tuberculosis. Arch Bronchoneumol, 1998 ; 34 : 411-2.
- [113]. **AL-MAJED SA, AL-MOMEN AK, AL-KASSIMI FA, AL-ZEER A,**

- KAMBAL AM, BAAQIL H.** Tuberculosis presenting as immune thrombocytopenic purpura. *Acta Haematol*, 1995 ; 94 : 135-8.
- [114]. **Tabarsi P, Merza MA, Marjani M.** 2010. Active pulmonary tuberculosis manifesting with idiopathic thrombocytopenic purpura: a rare presentation. *Braz J Infect Dis* 14:639–640.
- [115]. **Ersley AJ.** 1990. Hypersplenism and hyposplenism, p 695. In Williams WJ, Beutler E, Erslev AJ, Lichtman MA (ed), *Hematology*, 4th ed. McGraw-Hill, New York, NY.
- [116]. **Rosenberg MJ, Rumans LW.** 1978. Survival of a patient with pancytopenia and disseminated coagulation associated with miliary tuberculosis. *Chest* 73:536–539.
- [117]. **Chia YC, Machin SJ.** 1979. Tuberculosis and severe thrombocytopaenia. *Br J Clin Pract* 33:55–56, 58.
- [118]. **Marchasin S, Wallerstein RO, Aggeler PM.** 1964. Variations of the platelet count in disease. *Calif Med* 101:95–100.
- [119]. **Tozkoparan E, Deniz O, Ucar E, Bilgic H, Ekiz K.** 2007. Changes in platelet count and indices in pulmonary tuberculosis. *Clin Chem Lab Med* 45:1009–1013.
- [120]. **Tarhan G, Gümü ş lü F, Yilmaz N, Saka D, Ceyhan I, Cesur S.** 2006. Serum adenosine deaminase enzyme and plasma platelet factor 4 activities in active pulmonary tuberculosis, HIV-seropositive subjects and cancer patients. *J Infect* 52:264–268.

- [121]. **Feng Y, Dorhoi A, Mollenkopf H-J, Yin H, Dong Z, Mao L, Zhou J, Bi A, Weber S, Maertzdorf J, Chen G, Chen Y, Kaufmann SHE.** 2014. Platelets direct monocyte differentiation into epithelioid-like multinucleated giant foam cells with suppressive capacity upon mycobacterial stimulation. *J Infect Dis* 210:1700–1710.
- [122]. **Hasanzad M.** 2014. Bernard-Soulier syndrome (BSS) & tuberculosis: a case report. *Int J Mycobacteriol* 3:283–285.
- [123]. **Fantin B, Joly V, Elbim C, Golmard JL, Gougerot-Pocidalo MA, Yeni P, Carbon C.** 1996. Lymphocyte subset counts during the course of community- acquired pneumonia: evolution according to age, human immunodeficiency virus status, and etiologic microorganisms. *Clin Infect Dis* 22:1096–1098.
- [124]. **Zaharatos GJ, Behr MA, Libman MD.** 2001. Profound Tlymphocytopenia and cryptococcemia in a human immunodeficiency virus-seronegative patient with disseminated tuberculosis. *Clin Infect Dis* 33:E125–E128.
- [125]. **Yin Y, Qin J, Dai Y, Zeng F, Pei H, Wang J.** 2015. The CD4+/CD8+ ratio in pulmonary tuberculosis: systematic and meta-analysis article. *Iran J Public Health* 44:185–193.
- [126]. **Laurence J.** 1993. T-cell subsets in health, infectious disease, and idiopathic CD4+ T lymphocytopenia. *Ann Intern Med* 119:55–62.
- [127]. **Law K, Weiden M, Harkin T, Tchou-Wong K, Chi C, Rom WN.** 1996. Increased release of interleukin-1 beta, interleukin-6, and tumor necrosis factor- alpha by bronchoalveolar cells lavaged from involved sites in pulmonary tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 153:799–804.

- [128]. **Deveci F, Akbulut HH, Celik I, Muz MH, Ilhan F.** 2006. Lymphocyte subpopulations in pulmonary tuberculosis patients. *Mediators Inflamm* 2006:89070.
- [129]. **Quaye IK.** 2008. Haptoglobin, inflammation and disease. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 102:735–742.
- [130]. **Williams WJ.** 1990. Lymph node enlargement, p 950–955. In Williams WJ, Beutler E, Erslev AJ, Lichtman MA (ed), *Hematology*, 4th ed. McGraw-Hill, New York, NY.
- [131]. **Tereul JL, Matesanz R, Mampaso F, Lamas S, Herrero JA, Ortuno J.** 1987. Pulmonary tuberculosis, cryoglobulinemia and immune complex glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 27:48–49.
- [132]. **Kyle RA.** 1982. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS): a review. *Clin Haematol* 11:123–150.
- [133]. **Barry S, Breen R, Lipman M, Johnson M, Janossy G.** 2009. Impaired antigen-specific CD4(+) T lymphocyte responses in cavitary tuberculosis. *Tuberculosis (Edinburgh)* 89:48–53.
- [134]. **Robson SC, White NW, Aronson I, Woollgar R, Goodman H, Jacobs P.** 1996. Acute-phase response and the hypercoagulable state in pulmonary tuberculosis. *Br J Haematol* 93:943–949.
- [135]. **Selvaraj P, Venkataprasad N, Vijayan VK, Prabhakar R, Narayanan PR.** 1994. Procoagulant activity of bronchoalveolar lavage fluids taken from the site of tuberculous lesions. *Eur Respir J* 7:1227–1232.
- [136]. **Casanova-Roman MM, Rios J, Sánchez-Porto A, CasanovaBellido M.** 2002. Deep venous thrombosis associated with pulmonary tuberculosis and transient protein S deficiency. *Scand J Infect Dis* 34:393–394.

- [137]. **Turken O, Kunter E, Sezer M, Solmazgul E, Cerrahoglu K, Bozkanat E, Ozturk A, Ilvan A.** 2002. Hemostatic changes in active pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 6:927–932.
- [138]. **Gupta R, Brueton M, Fell J, Lyall H.** 2003. An Afghan child with deep vein thrombosis. *J R Soc Med* 96:289–291.
- [139]. **Naithani R, Agrawal N, Choudhary VP.** 2007. Deep venous thrombosis associated with tuberculosis. *Blood Coagul Fibrinolysis* 18:377–380.
- [140]. **Suárez Ortega S, Artiles Vizcaíno J, Balda Aguirre I, Melado Sánchez P, Arkuch Saade ME, Ayala Galán E, Betancor León P.** 1993. Tuberculosis as risk factor for venous thrombosis. *An Med Interna* 10:398–400. (In Spanish.)
- [141]. **Raj M, Agrawal A.** 2006. Inferior vena cava thrombosis complicating tuberculosis. *N Z Med J* 119:U2279.
- [142]. **Aliaga JL, de Gracia J, Vidal R, Pico M, Flores P, Sampol G.** 1990. Acquired factor V deficiency in a patient with pulmonary tuberculosis. *Eur Respir J* 3:109–110.
- [143]. **Ogata H, Sakai S, Koiwa F, Tayama H, Kinugasa E, Ideura T, Akizawa T.** 1999. Plasma exchange for acquired hemophilia: a case report. *Ther Apher* 3:320–322.
- [144]. **Balsarkar D, Joshi M.** 2009. Ileal tuberculosis presenting as a case of massive rectal bleeding. Case report. *BHJ* 51:72–74.
- [145]. **Mengistu Z, Engh V, Melby KK, von der Lippe E, Qvigstad E.** 2007. Postmenopausal vaginal bleeding caused by endometrial tuberculosis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 86:631–632.
- [146]. **Marine Gayout,** Modalités de traitement de la tuberculose . *Actualités Pharmaceutiques*, Volume 56, Issue 568,

- [147]. **J. Ben Amar**, Traitement de la tuberculose *Revue de Pneumologie Clinique*, Volume 71, Issues 2–3, April– June 2015, Pages 122-12
- [148]. **BILLY C, PERRONNE C.** [Treatment of tuberculosis infection]. *Ann Med Interne (Paris)*. 2002 Mar;153(2):119-27.
- [149]. Treatment of tuberculosis-disease. *Med Mal Infect*. 2004 Sept;34(8-9):375-81.
- [150]. **J. Benomar**, Traitement de la tuberculose, *Revpneumol clin* 2015 ;71 :122-129.
- [151]. **J-Perrot, E. Chambonnet**, Les effets indésirables de traitement de la Tuberculose et prise en charge ; *Rev Mal resp* (2011) 28, 542-555.
- [152]. **MIGLIORI GB, ZELLWEGER JP, ABUBAKAR I, et al.** European Union Standards for Tuberculosis Care. *EurRespir J*. 2012 Jan 4;39(4):807-19.
- [153]. **DESCHILDRE A, POIRIER C, CADRANEL J.** Dans quelles circonstances et comment traiter une infection tuberculeuse latente ? *Rev Mal Respir*. Juin 2004;21(3, Part 2):25-34.
- [154]. **SOCIÉTÉ DE PNEUMOLOGIE DE LANGUE FRANÇAISE.** Recommandations de la société de Pneumologie de Langue Française pour la prise en charge de la tuberculose en France. *Rev Mal Respir*. Juin 2004;21(3, Part 2):3S1-104S.
- [155]. **JACOBSON KR, TIERNEY DB, JEON CY, et al.** Treatment outcomes among patients with extensively drug-resistant tuberculosis: systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2010 Jul 1;51(1):6-14.

- [156]. **AHUJA SD, ASHKIN D, AVENDANO M, et al.** Multidrug resistant pulmonary tuberculosis treatment regimens and patient outcomes: an individual patient data meta-analysis of 9,153 patients. *PLoS Med.* 2012;9(8):e1001300.
- [157]. **WHO REPORT 2007 GLOBAL TUBERCULOSIS CONTROL**
www.who.int/tb/publications/global_report/2007/pdf/intro.pdf
- [158]. **Nicolini A, Perazzo A, Gatto P, Piroddi IM, Barlascini C, Karamichali S, Strada P.** 2016. A rare adverse reaction to ethambutol: drug-induced haemolytic anaemia. *Int J Tuberc Lung Dis* 20:704–705.
- [159]. **Claiborne RA, Dutt AK.** 1985. Isoniazid-induced pure red cell aplasia. *Am Rev Respir Dis* 131 :947–949.
- [160]. **Sharp RA, Lowe JG, Johnston RN.** 1990. Anti-tuberculous drugs and sideroblastic anaemia. *Br J Clin Pract* 44:706–707.
- [161]. **Siddiqui MA, Khan IA.** 2002. Isoniazid-induced lupus erythematosus presenting with cardiac tamponade. *Am J Ther* 9:163–165.
- [162]. **Aquinas M, Allan WG, Horsfall PA, Jenkins PK, Hung-Yan W, Girling D, Tall R, Fox W.** 1972. Adverse reactions to daily and intermittent rifampicin regimens for pulmonary tuberculosis in Hong Kong. *BMJ* 1:765–771.
- [163]. **Pereira J, Hidalgo P, Ocqueteau M, Blacutt M, Marchesse M, Nien Y, Letelier L, Mezzano D.** 2000. Glycoprotein Ib/IX complex is the target in rifampicin-induced immune thrombocytopenia. *Br J Haematol* 110 :907–910.
- [164]. **Prasad R, Kant S, Pandey DK.** 1999. Rifampicin induced thrombocytopenia. *J Assoc Physicians India* 47 :252.

- [165]. **Lee CH, Lee CJ.** 1989. Thrombocytopenia—a rare but potentially serious side effect of initial daily and interrupted use of rifampicin. *Chest* 96 :202–203.
- [166]. **Fahal IH, Williams PS, Clark RE, Bell GM.** 1992. Thrombotic thrombocytopenic purpura due to rifampicin. *BMJ* 304 :882.
- [167]. **Cameron SJ.** 1974. Tuberculosis and the blood—a special relationship? *Tubercle* 55 :55–72.
- [168]. **Passeron T, Ndir MC, Aubron C, Hovette P.** 2004. Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) due to streptomycin. *Acta Derm Venereol* 84:92–93.
- [169]. **Schechter GF, Scott C, True L, Raftery A, Flood J, Mase S.** 2010. Linezolid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Clin Infect Dis* 50:49–55.
- [170]. **VEZIRIS N.** Les nouveaux antituberculeux (1) : nouvelles utilisations de molécules existantes. *J Anti- Infect.* Juin 2013;15(2):95-101.
- [171]. **D.Le Dû,** Raccourcissement de la durée de traitement de la tuberculose, *Rev Mal Infect* 2015, 17 :99- 109.
- [172]. **Situation épidémiologique de la tuberculose.** DECM. Service des maladies respiratoires 2012, ministère de la santé, Royaume du Maroc.
- [173]. **Guide de la Lutte Anti-tuberculose. Direction de l'épidémiologie et de Lutte contre Les Maladies, Ministère de la Santé ROYAUME DU MAROC :** Edition Avril 2017.
- [174]. **T. May, S. Bevilacqua .** Aspects cliniques actuels de la tuberculose. *EMC-RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE : cardiovasculaire-thoracique- cervicale* 2005 : 1-4.

[175]. Le calendrier des vaccinations et les recommandations vaccinales 2012 selon l'avis du Haut Conseil de la santé publique. J PediatrPueric.Sept 2012 ;25(4) :220-34.

[176].H. Lazraka, H. Azmib, F.Z. Chiblb, W. Benyahyaa, O.Mkinsib
Tuberculose multifocale survenant chez des sujets immunocompétents à propos de six cas au service de Rhumatologie, CHU Ibn Rochd, Casablanca, Maroc : Revue du Rhumatisme 74 (2007) 1039 1208

Serment

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقر اط

بسم الله الرحمان الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
- وأن أمارس مهنتي بوازع من ضميري وشرفي جاعلا صحة مريض هدي الأول.
- وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
- وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
- وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
- وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
- وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
- وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشرفي.
- والله على ما أقول شهيد.



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة

سنة : 2021

رقم: 283

المظاهر الدموية في مرض السل

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2021

من طرف

السيدة حليلة السعدية شعروق

المزودة في 24 نونبر 1993

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية : تجلط؛ مضاعفات؛ دموية؛ السل

أعضاء لجنة التحكيم:

السيدة سعاد بنكيران

أستاذة في علم الدم البيولوجي

السيد عز العرب مسرار

أستاذ في علم الدم البيولوجي

السيد عبد الله دامي

أستاذ في الكيمياء الحيوية

السيد أنس جعايدي

أستاذ في علم الدم البيولوجي

رئيس

مشرف

عضو

عضو