



ⵜⴰⵎⴰⵔⵜ ⵏ ⵙⵉⴷⵉ ⵙⵉⴷⵉ ⵙⵉⴷⵉ ⵙⵉⴷⵉ ⵙⵉⴷⵉ
Université Sidi Mohamed Ben Abdellah

Année 2019

Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة
ⵜⴰⵎⴰⵔⵜ ⵏ ⵙⵉⴷⵉ ⵙⵉⴷⵉ ⵙⵉⴷⵉ ⵙⵉⴷⵉ ⵙⵉⴷⵉ
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Thèse N° 087/19

TUBERCULOSE ET MALADIE THROMBOEMBOLIQUE
expérience du service de pneumologie de l'hôpital Militaire Moulay Ismail Meknès :
(à propos de 8 cas)

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 26/04/2019

PAR

Mlle. MAMAN MARIYEM

Née le 25 Octobre 1992 à MEKNES

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Tuberculose-Embolie pulmonaire-Thrombose veineuse profonde-Antivitamine K-Rifampicine

JURY

M. OUARSSANI AZIZ.....	PRESIDENT et RAPPORTEUR
Professeur de Pneumo-phtisiologie	
M. BADIDI MOULAY EL MEHDI.....	} JUGES
Professeur de Cardiologie	
M. MOUDDEN MOHAMMED.....	
Professeur de Médecine Interne	
M. ATOINI FOUAD.....	
Professeur Agrégé de Chirurgie Thoracique	

TABLE DES MATIERES

Abréviations	1
Liste des tableaux	4
Liste des graphiques	5
Liste des figures	8
Introduction	10
Physiopathologie	13
Matériels et méthodes	19
I. Type et lieu d'étude	20
II. Population étudiée	20
A. Critères d'inclusion	20
B. Critères d'exclusion	20
III. Recueil des données	20
Fiche d'exploitation	21
Résultats	24
I. Répartition selon le sexe	25
II. Répartition selon l'âge	26
III. Le terrain	27
IV. La répartition selon la localisation de la tuberculose	28
V. Répartition des patients selon la maladie thromboembolique	29
VI. Délai de diagnostic de la MVTE	30
VII. Les données cliniques	32
A. Les signes fonctionnels	32
B. Les signes physiques	33
VIII. Données paracliniques	38
A. Bilans biologiques	38

B. Bilans radiologiques	41
IX. Prise en charge thérapeutique	49
A. Traitement de la tuberculose	49
B. Traitement de la maladie thromboembolique	50
X. L'évolution.....	53
A. Durée d'hospitalisation	53
B. Evolution à court terme	53
C. Evolution à long terme	54
Discussion.....	56
I. Données épidémiologiques	57
A. Prévalence	57
B. Sexe	58
C. Age	59
II. Facteurs de risques de MVTE	61
III. Données cliniques	63
A. Localisation de la tuberculose	63
B. Manifestations de la MVTE	64
C. Délais de diagnostic de la MVTE	65
D. Les signes cliniques	66
IV. Les données paracliniques	71
A. Bilans biologiques	71
B. Bilans radiologiques	75
V. Prise en charge thérapeutique	84
A. Traitement de la tuberculose	84
B. Traitement de la MVTE	87

C. Traitement préventif	95
VI. L'évolution	97
A. Durée d'hospitalisation	97
B. Complications et mortalité	97
Conclusion	100
Résumé	103
Bibliographie	110

Abréviations :

AEG :	Altération de l'état général
AMM :	Autorisation de mise sur le marché
AOD :	Anticoagulants oraux directs
AT III :	Antithrombine III
AVC :	Accident vasculaire cérébrale
AVK :	Antivitamine K
Batt/min :	Battement par minute
BGN :	Bacille GRAM négative
BK :	Bacille de Koch
C/min :	Cycle par minute
CRP :	Protéine C réactive
Cvx :	Cardiovasculaire
E :	Ethambutol
ECBU :	Examen cyto bactériologique des urines
ED :	Examen direct
EP :	Embolie pulmonaire
HBPM :	Héparine bas poids moléculaire

HNF :	Héparine non fractionné
HTAP :	Hypertension artérielle pulmonaire
IDM :	Infarctus du myocarde
IL :	Interleukine
H :	Isoniazide
INR :	International Normalized Ratio
MI :	Membre inferieur
MVTE :	Maladie veineuse thromboembolique
P.A :	Paquet-année
PAS :	Pression artérielle systolique
PC :	Protéine C
PP :	Pleuropulmonaire
PS :	Protéine S
Z :	Pyrazinamide
R :	Rifampicine
S :	Streptomisine
TB :	Tuberculose
TEP :	Tuberculose extra-pulmonaire
TIH :	Thrombopénie induite par l'héparine

TNF :	Tumor nécrrosis factor
TP :	Taux de prothrombine
TPM+ :	Tuberculose pulmonaire à microscopie positive
TPMO :	Tuberculose pulmonaire à microscopie négative
TVP :	Thrombose veineuse profonde
TTF :	Tuberculose toute forme
TV :	Thrombose veineuse
VD :	Ventricule droit
VPN :	Valeur prédictive négative
VWF :	Facteur de Von Willebrand

Liste des tableaux :

Tableau 1 : Répartition des malades selon la tranche d'âge

Tableau 2 : Répartition des malades selon la localisation de la Tuberculose

Tableau 3 : Répartition des patients selon la maladie thromboembolique

Tableau 4 : Manifestation de la MVTE et phases du traitement antituberculeux chez nos patients

Tableau 5 : Répartition des signes fonctionnels

Tableau 6 : Signes cliniques de phlébite (n=5)

Tableau 7 : Données de l'hémogramme chez nos patients

Tableau 8 : Distribution des patients selon le régime thérapeutique adopté.

Tableau 9 : Tableau comparatif entre les séries de la littérature et notre étude selon le sexe

Tableau 10 : Tableau comparatif entre les séries de la littérature et notre étude selon l'âge de survenue

Tableau 11 : Tableau comparatif entre les séries de la littérature et notre étude selon les manifestations de la MVTE

Tableau 12 : Tableau comparatif avec les données de la littérature des différents symptômes et signes cliniques retrouvé dans l'association

Tableau 13 : Modalité du traitement anticoagulant injectable initial

Tableau 14 : Tableau comparatif des études de la littérature et notre étude selon les moyens thérapeutiques du traitement de la MVTE.

Tableau 15 : Tableau comparatif études de la littérature et notre étude en fonction de l'évolution

Liste des graphiques :

Graphique 1 : Répartition des malades selon le sexe

Graphique 2 : Répartition des malades selon la tranche d'âge

Graphique 3 : Répartition des malades selon la localisation de la Tuberculose

Graphique 4 : Répartition des patients selon la maladie thromboembolique

Graphique 5 : Manifestation de la MVTE et phases du traitement antituberculeux chez nos patients

Graphique 6 : Les signes fonctionnels retrouvés chez nos patients

Graphique 7 : La fréquence cardiaque à l'admission

Graphique 8 : Fréquence respiratoire à l'admission

Graphique 9 : Température rectale à l'admission

Graphique 10 : Les anomalies de l'examen PP et Cvx

Graphique 11 : Résultats des D-Dimère chez nos patients

Graphique 12 : Résultats de l'examen direct de la tuberculose

Graphique 13 : La fréquence des anomalies radiologiques retrouvées chez les patients

Graphique 14 : Fréquence des anomalies électriques chez nos patients

Graphique 15 : Répartition des résultats de l'angioscanner

Graphique 16 : Siège de la TVP chez nos patients

Graphique 17 : Molécules d'héparine utilisées chez nos patients

Graphique 18 : Les médicaments utilisés chez nos patients

Graphique 19 : Evolution à court terme chez nos patients

Graphique 20 : Evolution de la radiographie thoracique chez les patients ayant tuberculose pulmonaire.

Graphique 21 : Comparaison entre les données de la littérature et notre étude selon la localisation de la tuberculose

Liste des figures :

Figure 1 : Triade de Virchow

Figure 2 : Radiographie thoracique montrant des cavités bilatérales multiples avec émoussement du cul de sac pleural droit chez une patiente présentant une embolie pulmonaire (Iconographie du service de pneumologie de l'HMMI Meknès)

Figure 3 : Radiographie thoracique de face montrant un épanchement pleurale à gauche et une caverne homolatérale chez un patient présentant une TVP (Iconographie du service de pneumologie de l'HMMI Meknès)

Figure 4 : Radiographie thoracique de face montrant de multiples cavernes bilatérales avec une opacité triangulaire basale gauche chez une patiente présentant une embolie pulmonaire (Iconographie du service de pneumologie de l'HMMI Meknès)

Figure 5 : Angioscanner thoracique montrant une embolie de l'artère pulmonaire droite (Iconographie du service de pneumologie de l'HMMI Meknès)

Figure 6 : Angioscanner thoracique révélant de multiples lésions cavitaires bilatérales.

Figure 7 : Radiographie à l'admission montrant une opacité apicale droite (Iconographie du service de pneumologie de l'HMMI Meknès).

Figure 8 : Radiographie de contrôle montrant la persistance de la lésion radiologique au 4^{ème} mois du traitement antibacillaire (Iconographie du service de pneumologie de l'HMMI Meknès).

Figure 9 : Tuméfaction du membre inférieur droit secondaire à une TVP

Figure 10 : Arbre décisionnel diagnostique devant une TVP

Figure 11 : Radiographie thoracique montrant des infiltrats excavés

Figure 12 : Radiographie du thorax montrant une opacité bilatérale de type pleural chez un patient présentant une tuberculose associé à une EP

Figure 13 : Radiographie thoracique montrant une opacité basale droite et des cavernes bilatérales chez un patient avec une tuberculose associé à une EP

Figure 14 : Angioscanner thoracique: embolie pulmonaire du lobe inférieur droit associée à une pleurésie bilatérale et un épaissement pleural gauche chez un patient présentant une tuberculose

Figure 15 : Echo doppler veineux des MI d'une patiente présentant une thrombose de la veine péronière droite

Figure 16 : Radiographie thoracique à l'admission montrant des infiltrations bilatérales et des lésions cavitaires multiples dans tout le poumon droit et tiers supérieur du poumon gauche

Figure 17 : Radiographie thoracique de contrôle montrant la persistance des lésions

INTRODUCTION

La tuberculose est une maladie infectieuse transmissible provoquée par une mycobactérie du complexe tuberculosis. Elle est devenue curable depuis la découverte des antibacillaires et l'instauration obligatoire de la vaccination. Cependant, on assiste ces dernières années à une recrudescence due à la survenue du virus d'immunodéficience acquise (VIH). Elle reste une des maladies les plus répandues dans le monde malgré l'existence de thérapeutiques efficaces et de programmes de lutte nationaux ou internationaux [1–2].

En 2017, l'OMS a notifié 10,4 millions de cas de tuberculose et, en 2016, elle a entraîné 1,8 million de décès dans le monde, ce qui en fait la principale cause infectieuse de mortalité à l'échelle mondiale [3].

La maladie veineuse thromboembolique est une pathologie récidivante et potentiellement mortelle nécessitant ainsi une prise en charge précoce. Elle regroupe essentiellement deux entités cliniques, la thrombose veineuse profonde (TVP) et l'embolie pulmonaire (EP) [4].

Elle peut être l'une des manifestations atypiques révélatrices de la tuberculose, comme elle peut apparaître au décours de cette maladie, ce risque est augmenté par la prise de la rifampicine vu son effet hypercoagulant.

La MVTE est observée chez 3–4% des malades présentant une tuberculose mais cette fréquence peut atteindre les 10% car la thrombose veineuse profonde reste asymptomatique dans la majorité des cas [5].

A travers une série de 8 cas d'association tuberculose et maladie thromboembolique veineuse ; colligés au service de pneumologie de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès durant une période de 11 ans entre Janvier 2008 et Décembre 2018, nous rapportant l'expérience du service en matière des aspects épidémiologiques cliniques et paraclinique ainsi que les difficultés rencontrées lors

de la prise en charge thérapeutique de la maladie thromboembolique au cours de la tuberculose.

PHYSIOPATHOLOGIE

La maladie thromboembolique veineuse (MTEV) se manifeste habituellement par une thrombose veineuse profonde des membres inférieurs ou une embolie pulmonaire, plus rarement par des thromboses veineuses cérébrales, des thromboses des membres supérieurs ou mésentériques [6].

La thrombose veineuse (TV) est le résultat de la formation d'un thrombus dans une veine profonde ou superficielle. Le thrombus se constitue le plus souvent au niveau des membres inférieurs. Le caillot prend généralement naissance au niveau des valvules des veines profondes du mollet, mais il peut également se former dans le réseau veineux proximal ou fémoral profond. C'est en obstruant la lumière de la veine qu'il provoque un obstacle. Plus le thrombus est proximal, plus le risque d'embolie est important [7].

L'Embolie pulmonaire (EP) se définit comme l'oblitération brusque, totale ou partielle des artères pulmonaires ou de leurs branches par un embole le plus souvent fibrino-cruorique. Plus rarement, l'embole est constitué de matériel non cruorique, de nature carcinomateuse, graisseuse, amniotique, gazeuse, septique ou encore parasitaire [8].

La MVTE s'inscrit le plus souvent en comorbidité, c'est-à-dire qu'elle vient compliquer l'évolution d'une pathologie ou d'un geste chirurgical.

La triade de Virchow décrite au XIXe siècle résume toujours les mécanismes impliqués dans la survenue des thromboses veineuses : stase sanguine, hypercoagulabilité, lésions pariétales. Dans la plupart des cas, ces mécanismes sont associés pour aboutir à la survenue d'une thrombose veineuse. Elle débute au niveau d'une valvule ou à l'abouchement d'une collatérale puis sa queue flotte dans le sens du débit. La stase semble être le facteur de risque prédominant dans la survenue d'une thrombose veineuse, toutefois il est rarement suffisant. Les lésions

pariétales sont responsables de la survenue de thromboses essentiellement après lésion directe de la veine. Les anomalies de l'hémostase entraînant une hypercoagulabilité ont été très étudiées ces dernières années [9].

Tous les facteurs de risque de la maladie thromboembolique veineuse modifient d'une manière ou d'une autre les éléments de la triade de Virchow.

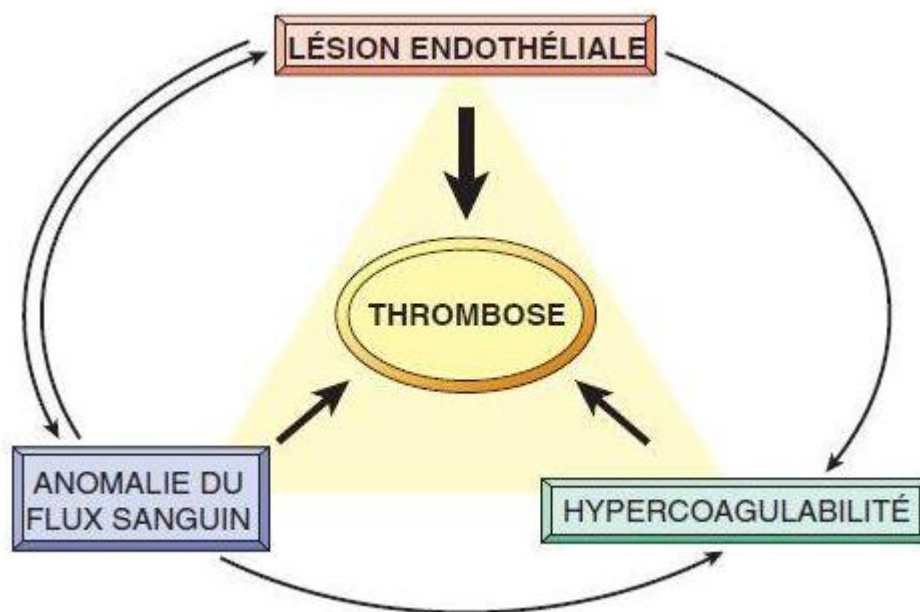


Figure 1 : triade de Virchow [10].

Le mécanisme responsable du développement de la TVP lors de la tuberculose n'est pas clair. Les trois parties de la triade de Virchow, à savoir l'hypercoagulabilité, la stase veineuse et le dysfonctionnement endothélial, sont susceptibles de jouer un rôle dans la pathogenèse de la maladie [11].

Il a été rapporté qu'une sorte de relation entre l'inflammation et les complications vasculaires pourraient être rencontrée dans la phase aiguë des réactions. Il est possible que de grandes quantités d'interleukines (IL) synthétisées

par le système monocytes-macrophages au cours de l'inflammation induisent un dysfonctionnement hépatique et anomalies hémostatiques [5].

L'antithrombine III (AT III), la protéine C (PC) et les carences en protéine S (PS) ont été reconnus comme un facteur causal chez environ 15% des patients atteints de TVP primaire. Une résistance à la protéine C activée a récemment été rapportée au défaut de coagulation le plus commun associé avec hypercoagulabilité [5].

Les Modifications hémostatiques au cours de la tuberculose peuvent favoriser le développement de l'hypercoagulabilité.

Des études expérimentales ont montré que les cellules mononucléées du sang dans la tuberculose peuvent être facilement induites pour produire l'IL-1, l'IL-6 et le TNF- alpha. Il a également été signalé que la tuberculose pourrait améliorer la production locale et la libération de cytokines proinflammatoire, qui à leurs tour réduisent l'activité fibrinolytique dans le liquide pleural chez les tuberculeux entraînant un épanchement pleural [5].

Il est probable que l'endothélium vasculaire pourrait être amorcé à la suite de l'interaction entre les mycobactéries et le produit du système de macrophages, qui synthétise ensuite de grandes quantités de TNF-alpha et d'IL-6. Ces cytokines induisent des réponses hépatiques en phase aiguë qui modifient les protéines de coagulations telles que le fibrinogène et le Facteur VIII. Ces perturbations généralisées de l'hémostase, qui sont activées par les cytokines pro-inflammatoires, pourrait se concentrer sur l'intima vasculaire [5].

Le fibrinogène est un réactif conçu en phase aiguë de l'infection et son taux de production peut augmenter considérablement en raison de divers stimuli essentiellement non spécifiques. Il a été montré que le risque de TVP est significativement (quatre fois) plus élevé chez les patients présentant un taux de

fibrinogène supérieur à 5 g / L. Il est possible que de grandes quantités d'interleukines comme IL-6 synthétisées par le système monocyte-macrophage induisent des réactifs hépatiques en phase aiguë tels que le fibrinogène et la CRP [5].

La réduction des taux d'antithrombine III et celle de la protéine C sont des anomalies hémostatiques observées dans les états d'hypercoagulabilité secondaire. La synthèse de la protéine C est vitamine K dépendante, elle s'abaisse chez les patients présentant une maladie hépatique et chez les patients sous traitement anticoagulant [5].

Il s'est avéré que la diminution de l'antithrombine III et de la protéine C est constaté avant le début du traitement antituberculeux et s'améliore avec ce dernier, ce qui peut être dû à la normalisation dysfonctionnement hépatique avec le traitement [5].

De même que certains auteurs ont suggéré que l'élévation du fibrinogène plasmatique avec fibrinolyse altérée, couplée à une diminution de l'AT III et une thrombocytose réactive, favoriserait le développement de la TVP dans les cas de tuberculose. Néanmoins il est démontré que quand les inhibiteurs de la coagulation sont normaux le système fibrinolytique joue un rôle mineur dans le développement de thrombose [5].

Il a été suggéré que l'activation des plaquettes se produit au cours la tuberculose pulmonaire, et qu'il y a une bonne corrélation entre l'activation plaquettaire et l'étendue de la maladie [5].

L'immobilité et l'alitement prolongé en raison de la morbidité causée par la maladie tuberculeuse constituent l'un des facteurs de risque de la thrombose. En effet, ils sont à l'origine d'un ralentissement circulatoire et d'une stase veineuse qui

majore le risque d'hypercoagulabilité [12].

La compression locale vasculaire notamment par les adénopathies, à l'origine d'un ralentissement circulatoire local, a également été décrite comme une cause de genèse de la thrombose [13].

MATÉRIELS ET MÉTHODES

I. Type et lieu d'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective à propos de 8 cas de tuberculose associés à des maladies thromboemboliques au sein du service de pneumologie de l'hôpital militaire Moulay Ismail -Meknès- (H.M.M.I) colligés sur une période de 11 ans entre Janvier 2008 et Décembre 2018 .

II. Population étudiée :

A. Critères d'inclusion

Tous les patients atteints de tuberculose, hospitalisés au service de pneumologie de l'HMMI Meknès ayant présentés une maladie thromboembolique.

B. Critères d'exclusion

Les patients ayant été admis pour suspicion de tuberculose mais dont le diagnostic a été écarté pendant l'hospitalisation ont été exclus de l'étude.

III. Recueil des données

Les dossiers ont été retirés des archives du service après établissement de la liste des patients à partir des registres des admissions au cours de la période d'étude.

Le recueil des données a consisté à remplir pour chaque malade une fiche d'exploitation préétablie, cela a permis de regrouper les paramètres épidémiologiques, cliniques, paracliniques et thérapeutiques aussi bien qu'évolutifs.

Fiche d'exploitation

Identité du patient:

Hospitalisation:

Date d'entrée:

Date de sortie:

Durée d'hospitalisation: jours

Facteurs de risque:

- Age :

-Sexe :

- Poids :

- ATCD :

 * Médicaux :

 * Toxiques : Tabac à raison de P.A

Signes cliniques:

-Signes fonctionnels :

-Signes physiques :

Tuberculose :

-Pulmonaire : ED Culture Histologie

- Extra pulmonaire:

 Forme:

 ED Culture Histologie

-Radiographie thoracique :

Traitement de la tuberculose :**Régime thérapeutique:****Durée du traitement :****La MVTE :**- **Date de début:** Avant le diagnostic de tuberculose :

Au cours du diagnostic de la tuberculose :

Au cours du traitement antituberculeux :

- **TVP :** oui non

*siège :

Droite

Gauche

Bilatérale

- **Embolie pulmonaire :** oui non- **D-Dimères:**- **Confirmation:**

*Echo-doppler

*Angioscanner

Traitement de la MVTE :

-Traitement reçu:

HBPM : dose durée j**AVK :** dose durée j- **Anticoagulation efficace atteinte:** *Non

*Oui : Durée pour l'atteindre

Nouveaux anticoagulants oraux (NACO): Oui Non

– **Evolution:**

Amélioration : oui non

Complication :

 *Saignement :

 *Décès :

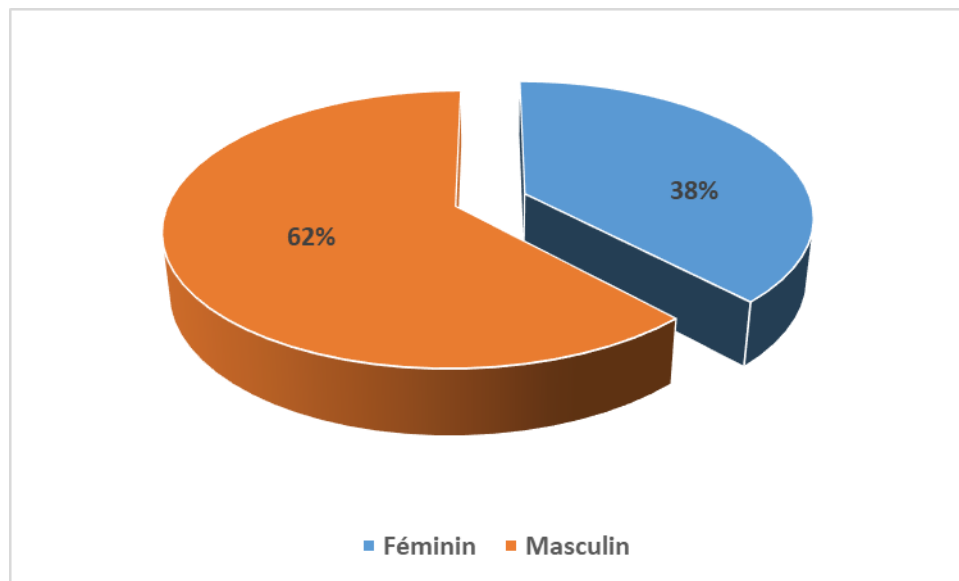
 *Autres :

RÉSULTATS

I. Répartition selon le sexe :

L'analyse des résultats a montré une légère prédominance masculine.

5 Hommes soit 62 % et 3 Femmes soit 38%. Avec un sexe ratio Homme/Femme qui était de 1,66.



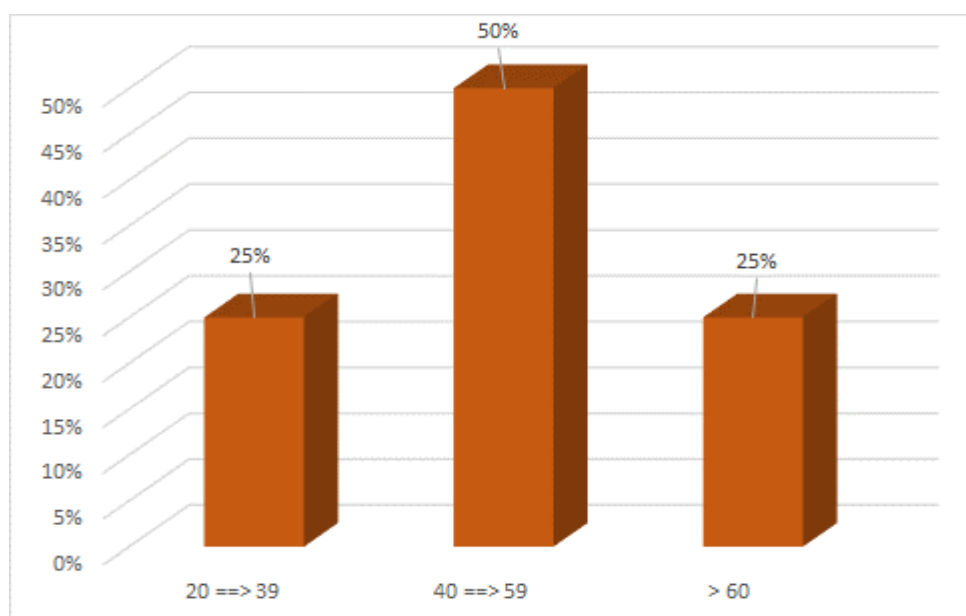
Graphique 1 : Répartition des malades selon le sexe

II. Répartition selon l'âge

- L'âge moyen de la population étudiée était de 48,75 ans avec des extrêmes variant entre 20 ans et 72 ans.
- Les patients ont été divisés en 3 tranches d'âge (20–39ans, 40–59ans, >60ans).
- la tranche d'âge 40–59 ans est la plus touchée avec un pourcentage de 50%

Tableau 1 : Répartition des malades selon la tranche d'âge

Tranche d'âge	Nombre de personne	Fréquence
20 ==> 39	2	25%
40 ==> 59	4	50%
> 60	2	25%
Total	8	100%



Graphique 2 : Répartition des malades selon la tranche d'âge

III. Le terrain

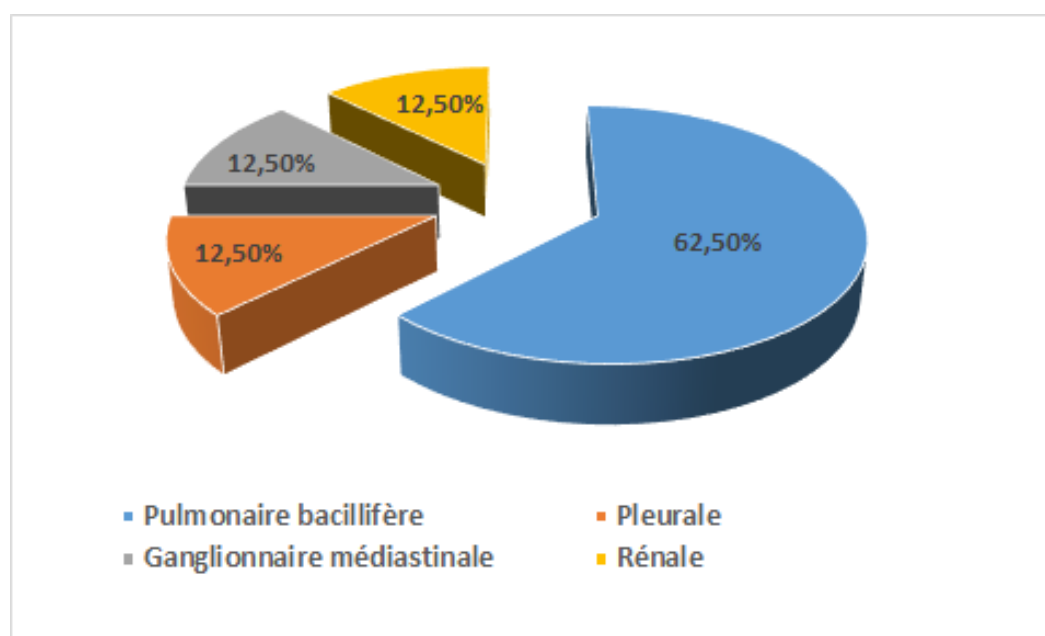
Dans notre étude on a noté les résultats suivants :

- Un patient suivi pour diabète insulino-dépendant
- Un patient suivi pour fibrose pulmonaire
- Un patient suivi pour cardiopathie hypertensive
- Un patient suivi pour maladie de Behçet
- Un patient était tabagique à raison de 20 paquets/année.
- Un patient avait un ATCD de tuberculose traité et déclaré guéri en 1995.

IV. La répartition selon la localisation de la tuberculose

Tableau 2 : Répartition des malades selon la localisation de la Tuberculose

Localisation de la tuberculose	Nombre de personne	Fréquence
Pulmonaire bacillifère	5	62,5%
Pleurale	1	12,5%
Ganglionnaire médiastinale	1	12,5%
Rénale	1	12,5%
Total général	8	100%



Graphique 3 : Répartition des malades selon la localisation de la Tuberculose

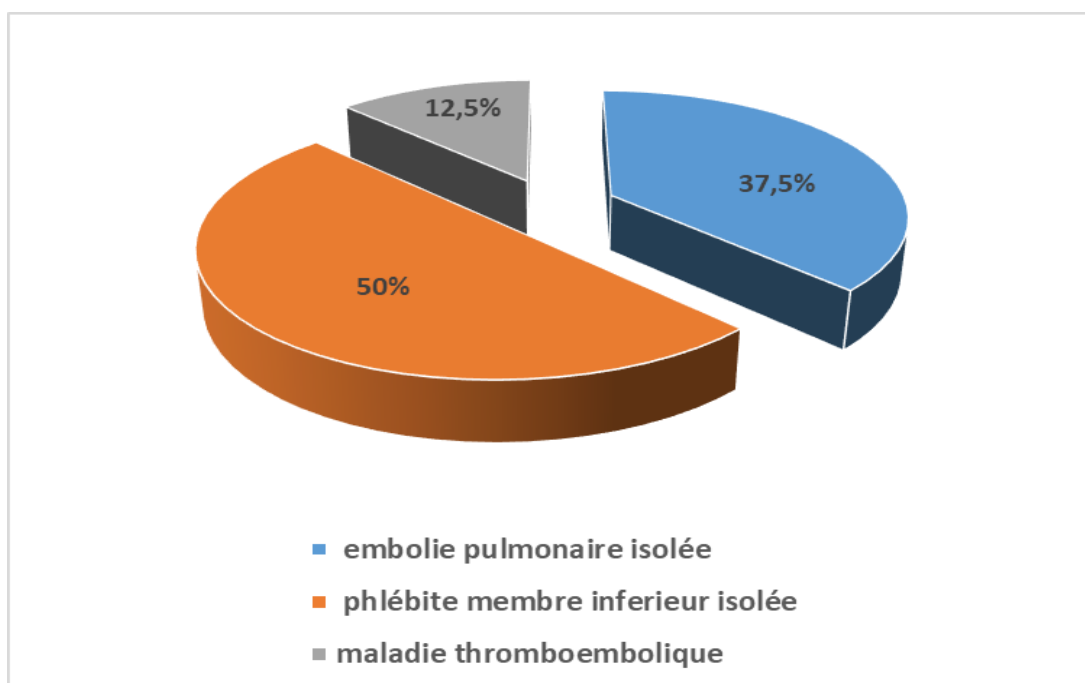
Dans notre série on note une fréquence plus importante de la tuberculose pulmonaire bacillifère avec un pourcentage de 62.5% tandis que les formes extra pulmonaires présentaient 37,5% des cas.

V. Répartition des patients selon la maladie thromboembolique

3 patients présentaient une embolie pulmonaire isolée soit 37.7% des cas, 4 une phlébite du membre inferieur isolée soit 50% des cas et un patient présentait une maladie thromboembolique associant une embolie pulmonaire à une phlébite du membre inferieur.

Tableau 3 : Répartition des patients selon la maladie thromboembolique

Caractéristique de la maladie thromboembolique	Nombre de cas	Pourcentage
Embolie pulmonaire isolée	3	37,5%
Phlébite d'un membre inferieur isolée	4	50%
Maladie thromboembolique	1	12,5%



Graphique 4 : Répartition des patients selon la maladie thromboembolique

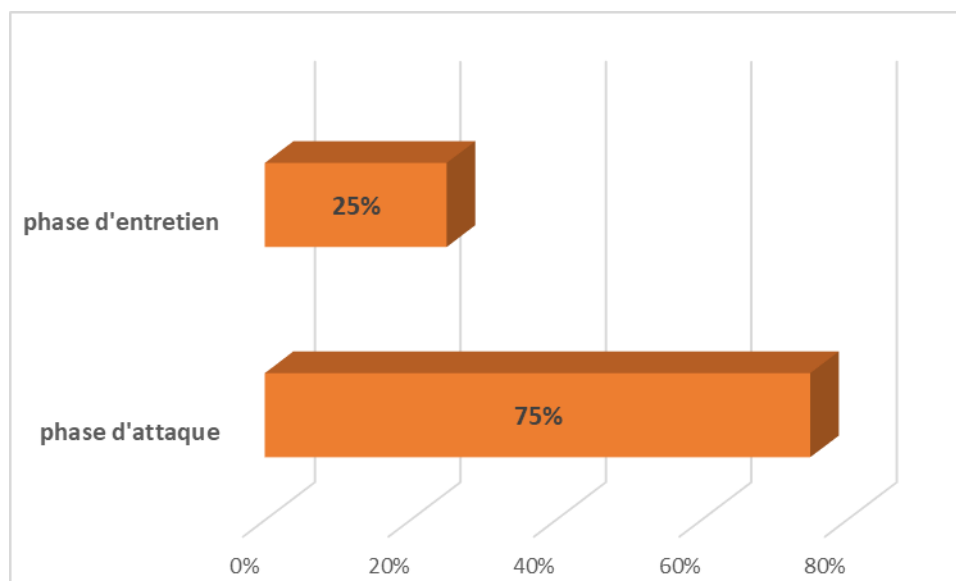
VI. Délai de diagnostic de la MVTE :

Chez nos patients la MVTE était survenue entre le premier jour et le seizième jour du traitement antituberculeux, au cours de la phase d'attaque (Rifampicine, Isoniazide, Pyrazinamide et Ethambutol) chez 6 patients (75% des cas). Dans 25% des cas (n=2) la MVTE était apparue au cours de la phase d'entretien (Rifampicine et Isoniazide).

Chez ces deux derniers un avait présenté une intolérance aux antibacillaires avec des effets indésirables hépatiques au décours du traitement, et l'autre patient présentait la maladie de Behçet.

Tableau 4 : Manifestation de la MVTE et phases du traitement antituberculeux chez nos patients

Phase du traitement	Nombre de patient	Fréquence
Phase d'attaque	6	75%
Phase d'entretien	2	25%



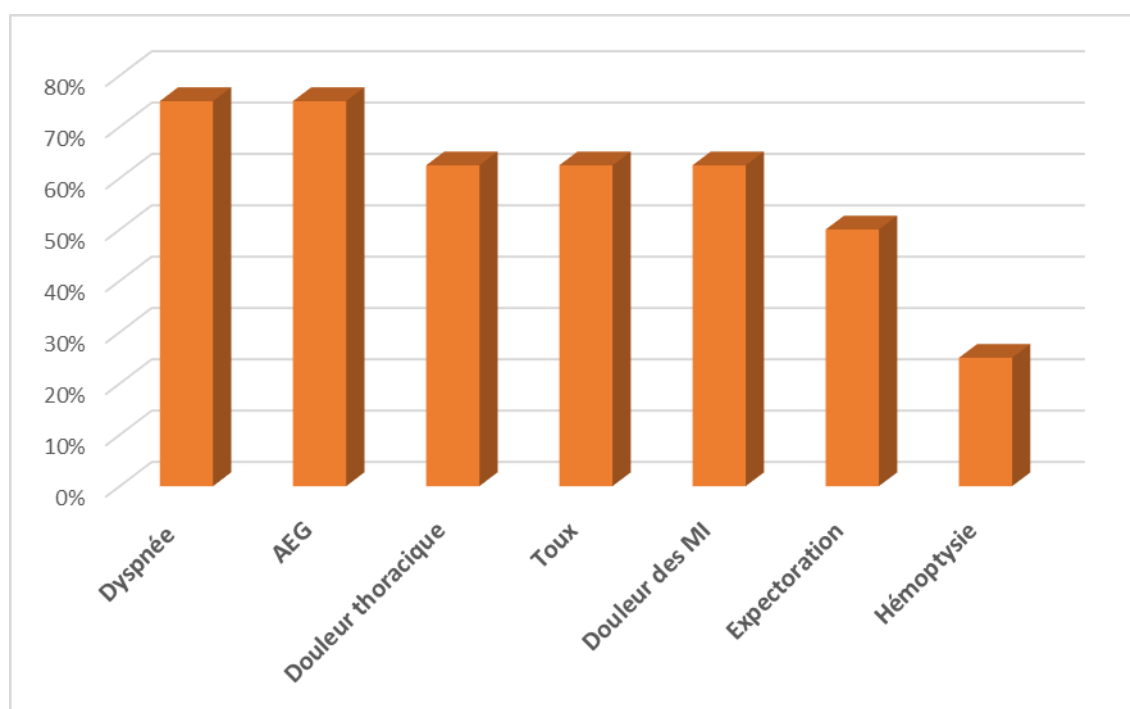
Graphique 5 : Manifestation de la MVTE et phases du traitement antituberculeux chez nos patients

VII. Les données cliniques :

A. Les signes fonctionnels

Tableau 5 : Répartitions des signes fonctionnels

Signes fonctionnels	Effectif	Pourcentage
Dyspnée	6	75%
AEG	6	75%
Douleur thoracique	5	62,5%
Toux	5	62,5%
Douleur des MI	5	62,5%
Expectoration	4	50%
Hémoptysie	2	25%



Graphique 6 : Les signes fonctionnels retrouvés chez nos patients

- La symptomatologie clinique était dominée par la dyspnée et AEG retrouvée chez 75% des patients, suivie par la douleur thoracique et la toux chez 62.5%, des patients tandis que 25% des patients présentaient une hémoptysie.
- La douleur des membres inférieurs était retrouvée chez 5 patients soit 62.5% avec une atteinte prédominante du membre inférieur droit (n=4).

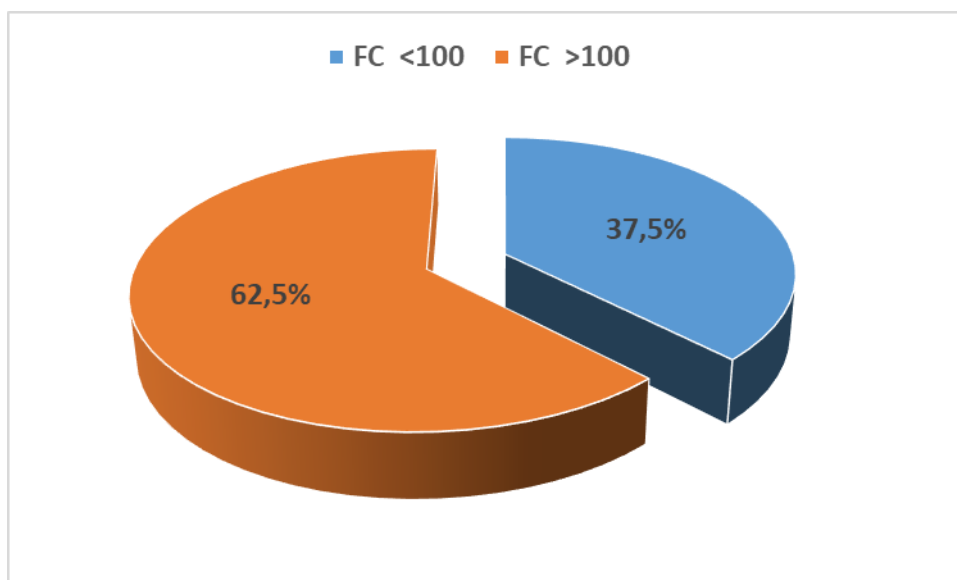
B. Les signes physiques :

1. L'état hémodynamique :

Dans notre étude, la plupart des patients à leur admission étaient stables sur le plan hémodynamique avec une PAS supérieur à 90mmHg, sauf un patient qui présentait une PAS à 90mmHg.

2. Fréquence cardiaque :

Une fréquence cardiaque supérieure à 100 batt/min a été retrouvée chez 62.5% de nos patients.

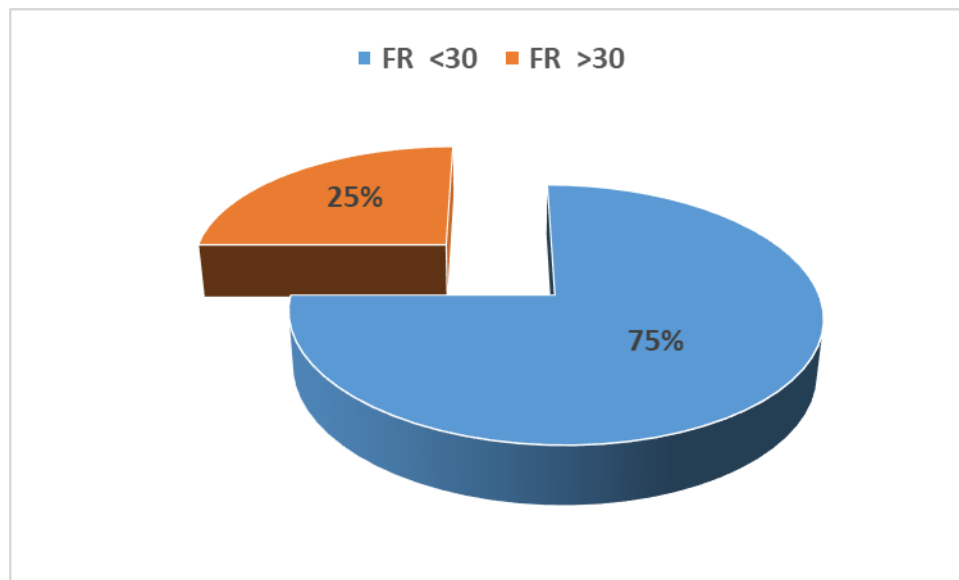


Graphique 7 : La fréquence cardiaque à l'admission

3. Fréquence respiratoire :

A l'admission, 50% des patients étaient polypnéiques.

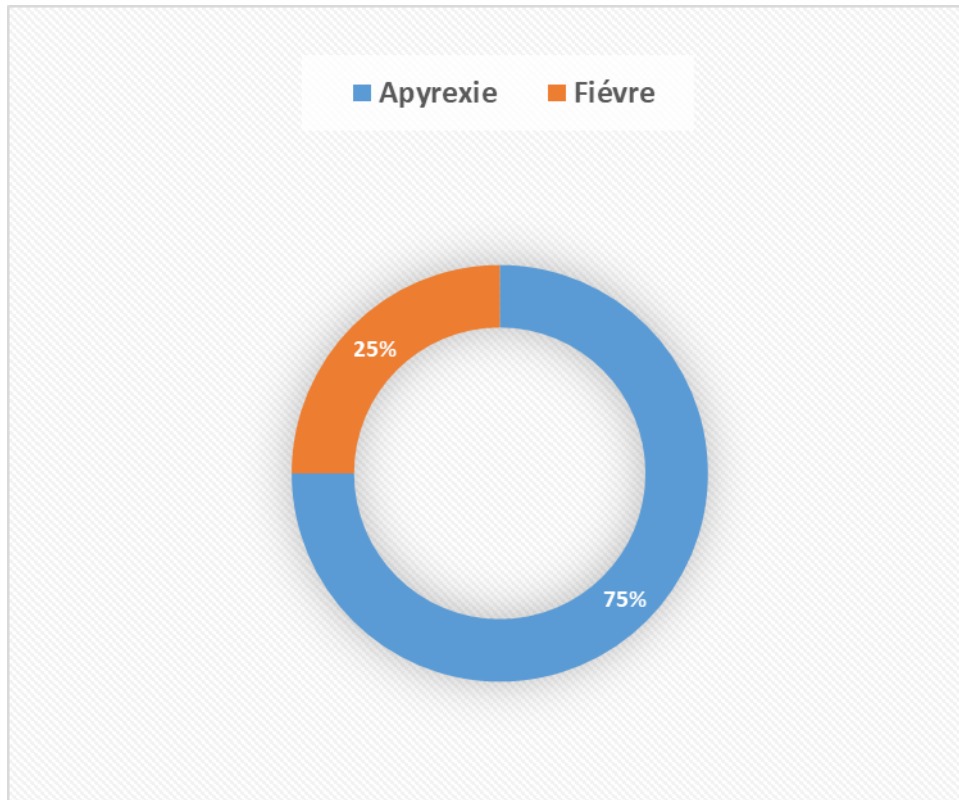
Une fréquence respiratoire supérieure à 30 c/min considérée comme un facteur de gravité a été retrouvée chez 25% des patients.



Graphique 8 : Fréquence respiratoire à l'admission

4. Température :

75% des patients étaient apyrétique à l'admission contre 25% fébrile soit 2 patients avec une température supérieure à 38°C.

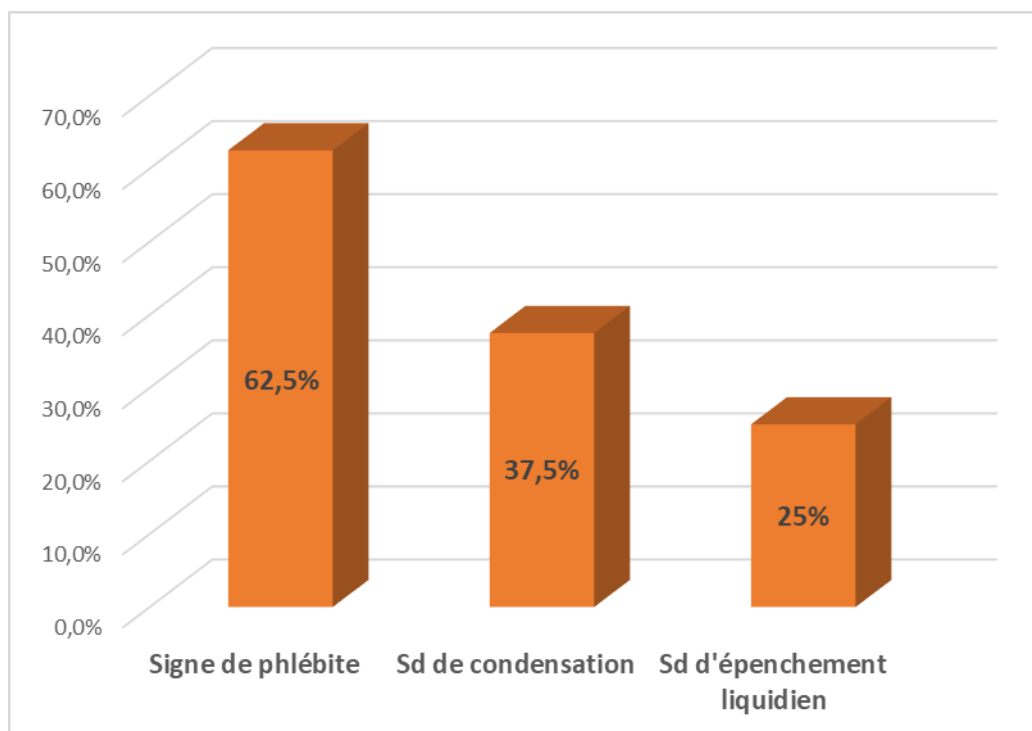


Graphique 9 : Température rectale à l'admission

5. L'examen pleuropulmonaire et cardiovasculaire :

L'examen PP a objectivé un syndrome de condensation dans 37.5% des cas et un syndrome d'épanchement liquidien dans 25% des cas.

Les signes de thrombose veineuse profonde ont été trouvés chez 5 patients soit 62.5% des cas.



Graphique 10 : Les anomalies de l'examen PP et Cvx

Tableau 6 : Signes cliniques de phlébite (n=5)

Signes de phlébite		Nombres de cas	Pourcentage
Douleur des MI		5	100%
Œdème MI		5	100%
Signe de Homans		3	60%
Siège de la phlébite	membre inférieur droit	4	80%
	membre inférieur gauche	1	20%
	bilatéral	0	0%

VIII. Données paracliniques :

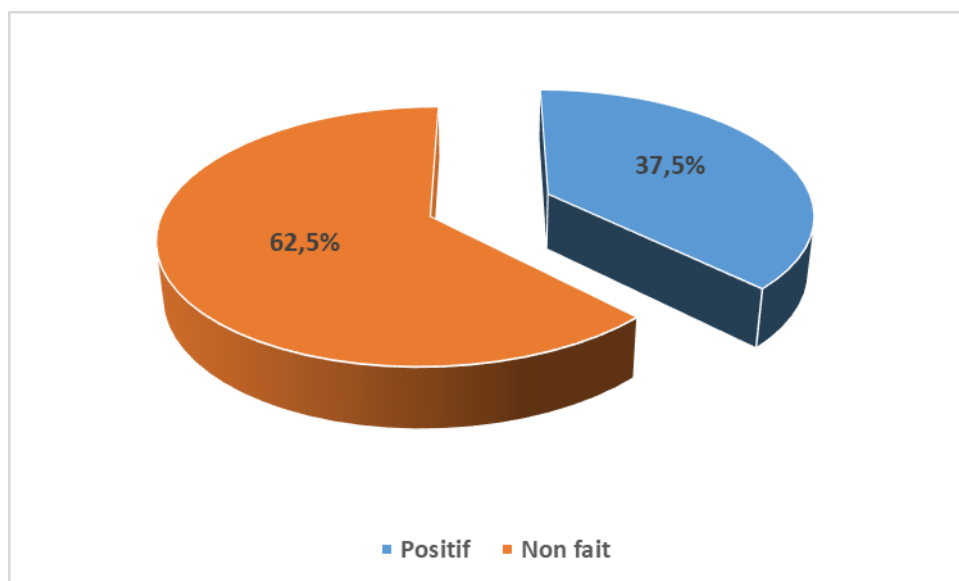
A. Bilans biologiques :

1. D-Dimère :

Le dosage de D-Dimère n'a été réalisé que chez 37,5% de nos patients revenant tous positifs avec une valeur supérieure à 500 µg/l (0,5µg/ml).

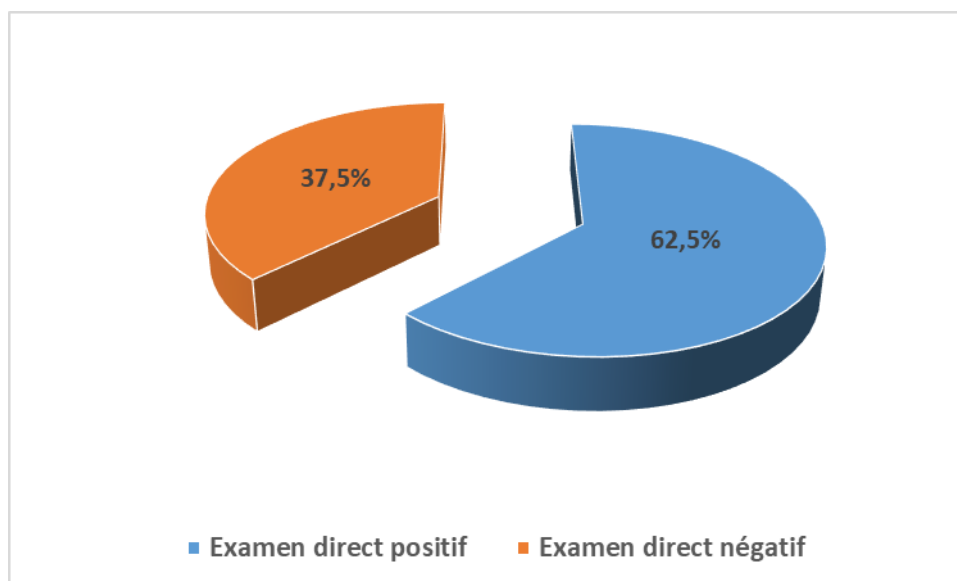
62,5% des cas n'ont pas bénéficiés de ce dosage vu leurs fortes probabilités cliniques.

Dans un cas c'était une patiente qui présentait une TVP associée une forte probabilité clinique d'EP, et 37,5% des cas étaient des patients avec une forte probabilité clinique de TVP.



Graphique 11 : Résultats des D-Dimère chez nos patients

2. Bilan bactériologique :



Graphique 12 : Résultats de l'examen direct de la tuberculose

Le diagnostic de tuberculose pulmonaire bacillifère a été confirmé chez 5 patients par la présence de BK positifs à l'examen direct soit 62,5% des cas.

3. Histologie :

L'étude histologique des fragments biopsiques ainsi que des pièces chirurgicales (biopsie pleurale, biopsie ganglionnaire, néphrectomie) a confirmé le diagnostic dans les formes extra-pulmonaire dans 37.5% des cas.

4. Bilan biologique :

- La numération formule sanguine (NFS) était réalisée chez tous nos patients montrant une hyperleucocytose chez 7 patients soit 87.5% des cas et une anémie hypochrome microcytaire chez 5 patients soit 62.5% (Tableau 6).
- La CRP était élevée chez tous nos patients avec une valeur moyenne de 95,36.
- 75% des patients avaient un taux de prothrombine supérieur 70% à l'admission.

Tableau 7 : Données de l'hémogramme chez nos patients

Variable	Nombres de cas	%
Anémie	5	62,5%
Hyperleucocytose	7	87,5%
Polynucléose neutrophile	6	75%
Neutropénie	0	0%
Lymphopénie	2	25%
Thrombopénie	0	0%
Thrombocytose	1	12,5%

5. Gazométrie :

25% de nos patients ont bénéficié d'une gazométrie artérielle revenant pathologique dans 2 cas, avec une hypoxémie modérée ($PaO_2 < 80\text{mmHg}$) associée à une hypocapnie ($PaCO_2 < 35\text{mmHg}$) dans un cas, et hypoxémie sévère ($PaO_2 < 40\text{mmHg}$) associée à une hypercapnie ($PaCO_2 > 45\text{mmHg}$).

6. Autres bilans réalisés :

- Un ECBU a été réalisé chez un patient présentant une tuberculose rénale à la recherche de leucocyturie aseptique et qui s'est révélé négative.
- La sérologie HIV a été réalisée chez tous les patients revenant négative.
- On a observé une hypo protidémie dans 12,5% des cas (n=1).

B. Bilans radiologiques :

1. Radiographie thoracique :

La radiographie thoracique de face était réalisée de façon systématique chez tous les patients, revenant pathologique chez 7 patients soit 87,5%.

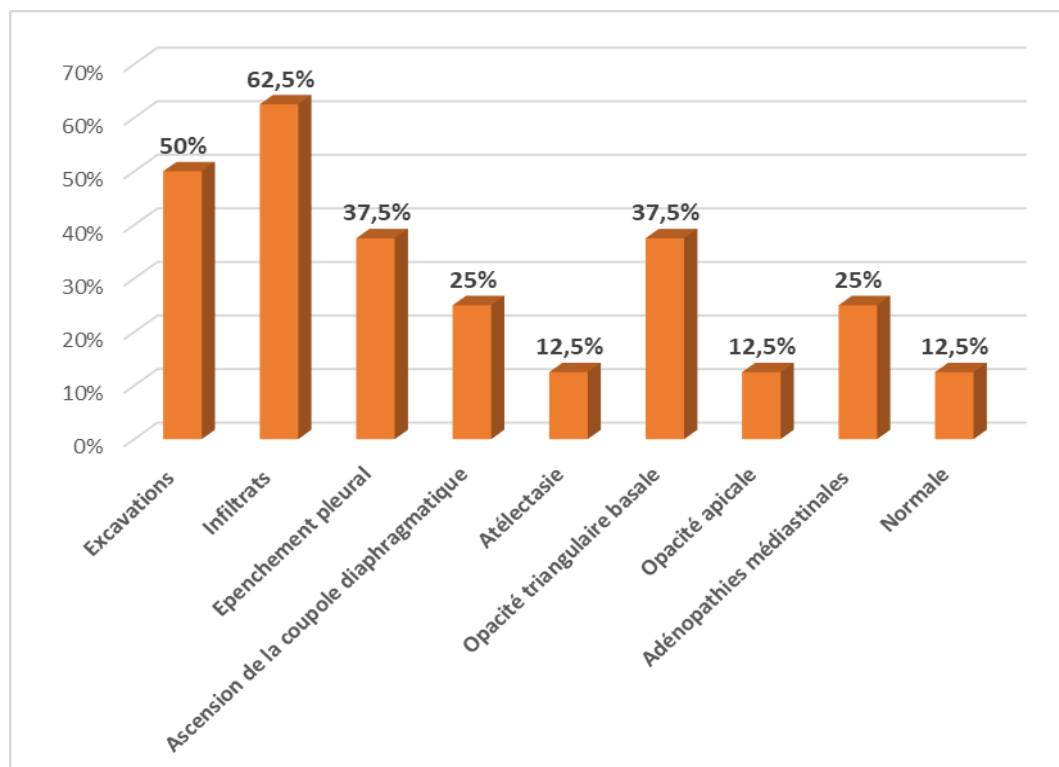
Les aspects radiologiques étaient variables dominés par les infiltrats retrouvés chez 5 patients soit 62,5%, les excavations étaient retrouvées chez 50% des patients (n=4), 37,5% des cas (n=3) présentaient un épanchement pleural.

Une opacité triangulaire basale témoignant d'un infarctus pulmonaire était présente dans 37,5% (n=3).

L'ascension de la coupole diaphragmatique a été décelée chez 25% des patients (n=2).

On a observé également une opacité apicale chez un cas soit 12,5%.

Tandis que l'atélectasie était observée dans 12,5% des cas (n=1).



Graphique 13 : La fréquence des anomalies radiologiques retrouvées chez nos patients



Figure 2 : Radiographie thoracique montrant des cavités bilatérales multiples avec émoussement du cul de sac pleural droit chez une patiente présentant une embolie pulmonaire (Iconographie du service de pneumologie de l'HMMI Meknès)



Figure 3 : Radiographie thoracique de face montrant un épanchement pleurale à gauche et une caverne homolatérale chez un patient présentant une TVP (Iconographie du service de pneumologie de l'HMMI Meknès)



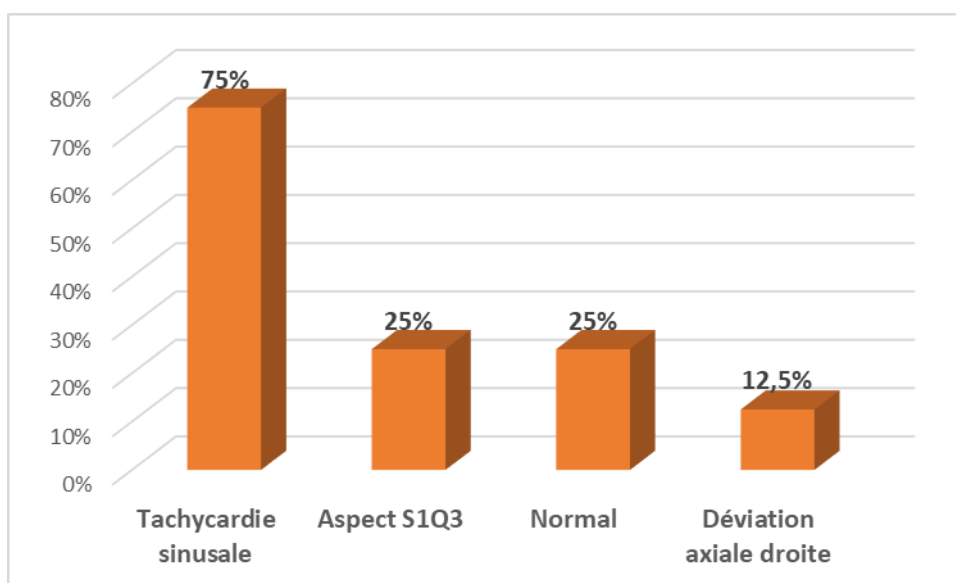
Figure 4 : Radiographie thoracique de face montrant de multiples cavernes bilatérales avec une opacité triangulaire basale gauche chez une patiente présentant une embolie pulmonaire (Iconographie du service de pneumologie de l'HMMI Meknès)

2. Electrocardiogramme :

L'électrocardiogramme a été réalisé systématiquement à l'admission chez tous nos patients montrant des anomalies électrique chez 75% de nos patients.

Certains signes électriques coexistaient chez le même patient.

Ces anomalies étaient dominées par la tachycardie sinusale retrouvée chez 75% des patients.



Graphique 14 : Fréquence des anomalies électriques chez nos patients

3. Angioscanner thoracique :

L'angioscanner thoracique a été réalisé chez 4 patients :

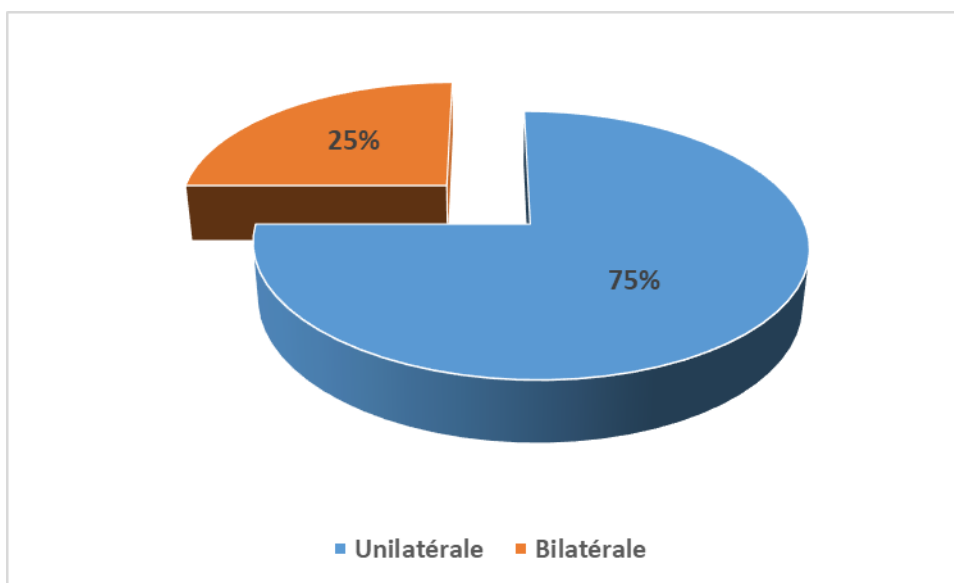
- 3 patients avaient des D-dimère positifs.
- 1 patient présentait une phlébite avec une forte probabilité clinique d'embolie pulmonaire.

Il a permis de confirmer le diagnostic d'EP chez ces patients.

Chez 75% de ces patients l'embolie pulmonaire était unilatérale.

Le caractère proximal a été retrouvé chez 75% de ces patients.

La TDM thoracique a révélée chez certains patients des lésions cavitaires multiples.



Graphique 15 : Répartition des résultats de l'angioscanner

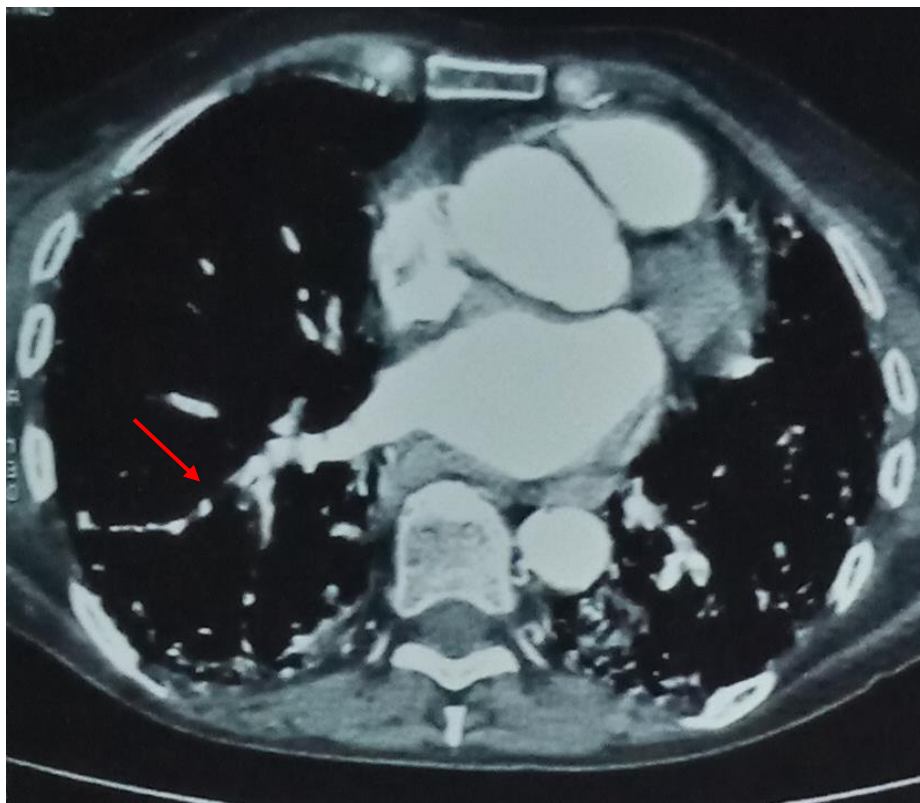


Figure 5 : Angioscanner thoracique montrant une embolie de l'artère pulmonaire droite (Iconographie du service de pneumologie de l'HMMI Meknès)

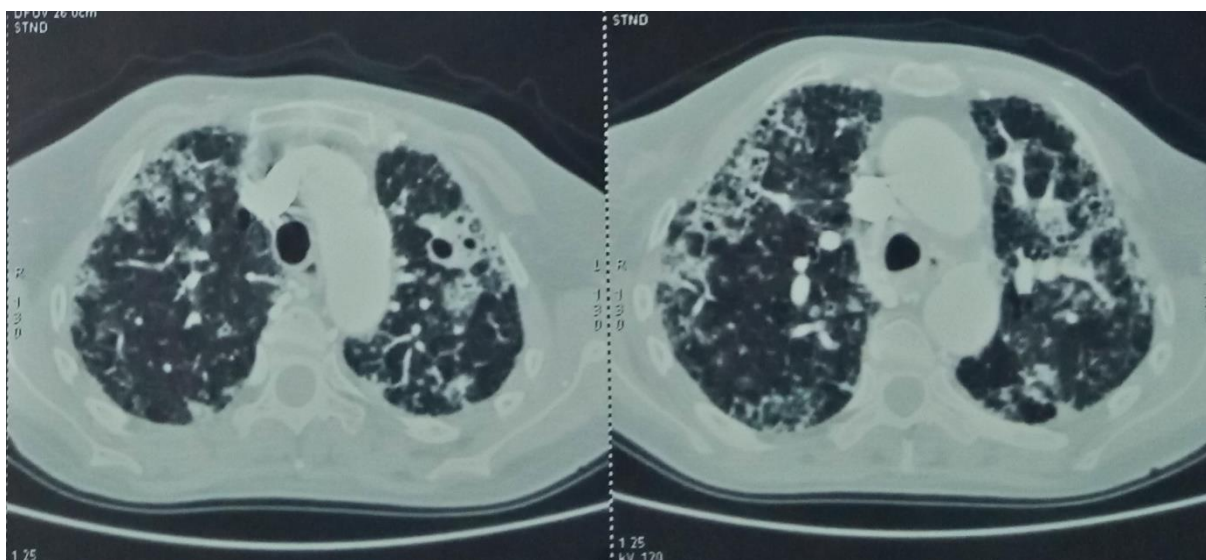
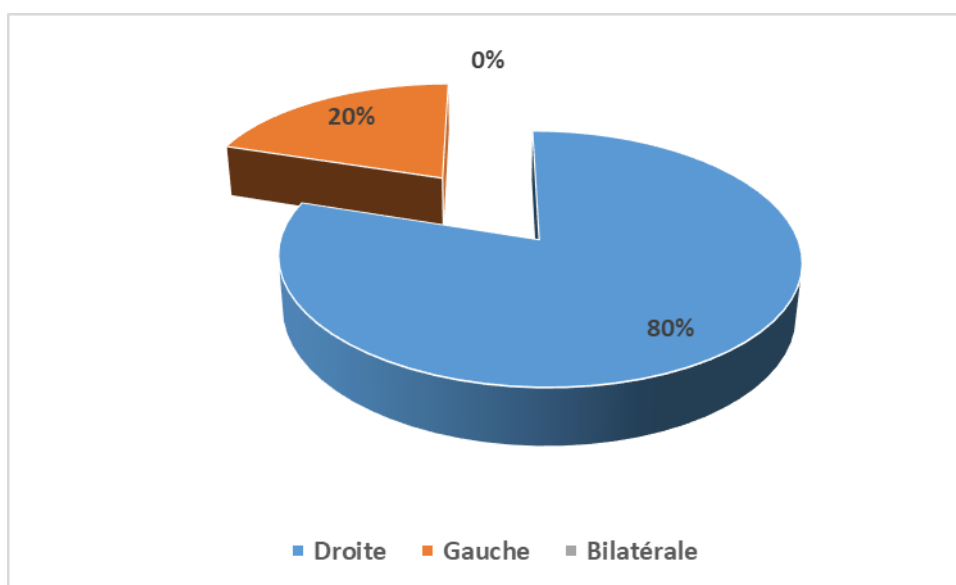


Figure 6 : Angioscanner thoracique révélant de multiples lésions cavitaires bilatérales.

4. Doppler veineux des membres inférieurs :

L'écho-doppler des membres inférieurs a été réalisée chez 62,5% des cas (n=5) qui a mis en évidence l'existence de thrombose veineuse profonde (TVP) chez ces patients.

Le caractère distal de la TVP était retrouvé chez 80% de ces patients (n=4).



Graphique 16: Sièges de la TVP chez nos patients

IX. Prise en charge thérapeutique :

Tous les patients ont été hospitalisés avec mise en repos et prise en charge thérapeutique.

A. Traitement de la tuberculose :

Pendant la période d'hospitalisation, la plupart des patients (75%) étaient en phase de traitement d'attaque par la quadrithérapie (Rifampicine, Isoniazide, Pyrazinamide et Ethambutol) et 2 patients (25%) à la phase d'entretien (Rifampicine et Isoniazide).

Il s'agissait d'un suivi pour maladie de Behçet, et d'une patiente de 42 ans ayant présenté durant son suivi des effets indésirables hépatiques secondaires au traitement antituberculeux et avait été hospitalisée à plusieurs reprises au service.

Chez 25% de nos patients le traitement a été rallongé de 3 mois.

Tableau 8 : Distribution des patients selon le régime thérapeutique adopté.

Régime thérapeutique	Nombre de cas	Pourcentage
RHZE	6	75%
RH	2	25%

B. Traitement de la maladie thromboembolique :

1. Mesures de réanimation :

- **Oxygénothérapie**

Utilisé chez 62,5% de nos patients.

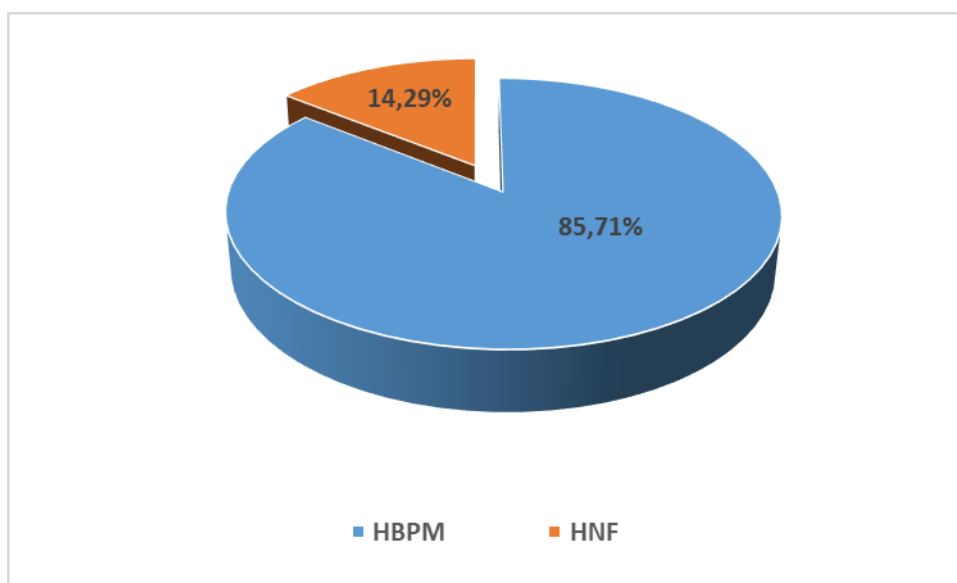
- **Remplissage**

37,5% de nos patients ont reçu un remplissage au sérum salé 0,9%.

2. Héparinothérapie :

87,5% de nos patients (n=7) ont bénéficiés d'une héparinothérapie.

Dans 85,71% (n=6) des cas c'était une héparinothérapie à base d'héparine de bas poids moléculaire (HBPM) (Enoxaparine (Lovenox®)), et 14,29% des patients (n=1) ont eu recourt à l'héparine non fractionné (HNF) (Calciparine®).



Graphique 17 : Molécules d'héparine utilisées chez nos patients

3. Antivitamine K (AVK) :

Le relais par les AVK (Acénocoumarol (Sintrom®)) a été entrepris simultanément à l'héparine 87,5% soit 7 cas.

La surveillance de ce traitement a été effectuée par le dosage de l'INR maintenu entre 2 et 3 fois le témoin, et par le taux de prothrombine maintenue entre 25% et 35%.

L'atteinte de la dose efficace de l'AVK avait un délai moyen de 2 mois avec des extrêmes allant de 1 mois jusqu'à 4 mois.

Cette dose variait entre 1 mg (¼ de comprimé) et 4 mg (un comprimé).

Le traitement a été maintenu pendant une durée moyenne de 6 mois chez la quasi-totalité des patients.

4. Anticoagulants oraux directs (AODS) :

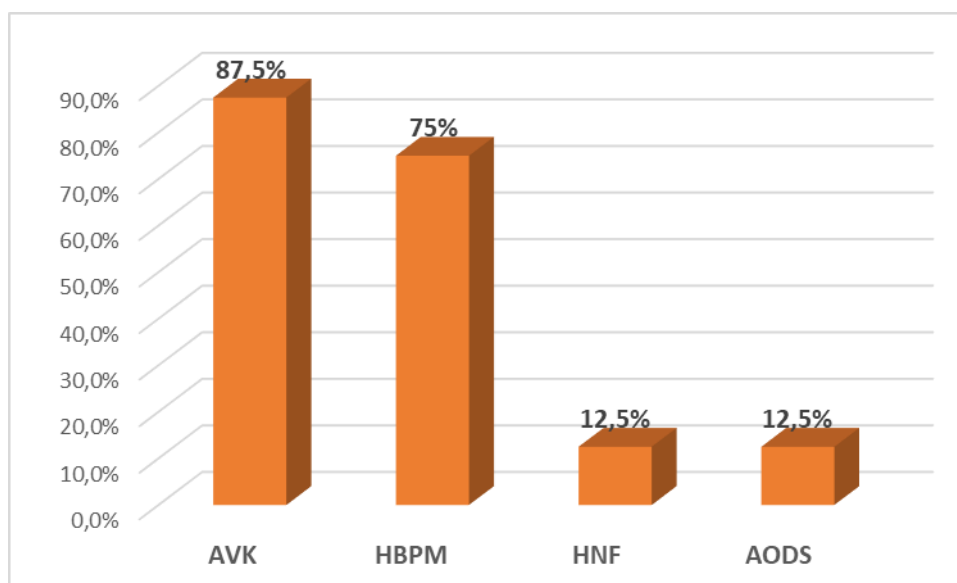
Les nouveaux anticoagulants oraux ou les anticoagulants oraux directs (Rivaroxaban (Xarelto®)) leurs utilisations restent restreintes à cause de leurs prix élevés, ils n'ont été administrés que chez un patient qui avait présenté une hémorragie (épistaxis) aux Coumariques avec seulement ¼ de comprimé il avait un INR à 1,2 et un TP à 9 ce qui contre indique l'utilisation de ce médicament d'où la prescription de Rivaroxaban.

Le traitement initial était instauré à raison de 15mg deux fois par jour, pour une durée de 3 semaines.

Le traitement d'entretien a été poursuivi avec une posologie de 20mg par jour avec une durée moyenne de 3 mois.

5. La fibrinolyse :

Aucun de nos patients n'a bénéficié de thrombolyse.



Graphique 18 : Les médicaments utilisés chez nos patients

6. Traitement chirurgical :

La thrombectomie, l'embolectomie chirurgicale et la mise d'un filtre cave n'ont pas été réalisées.

X. L'évolution :

A. Durée d'hospitalisation :

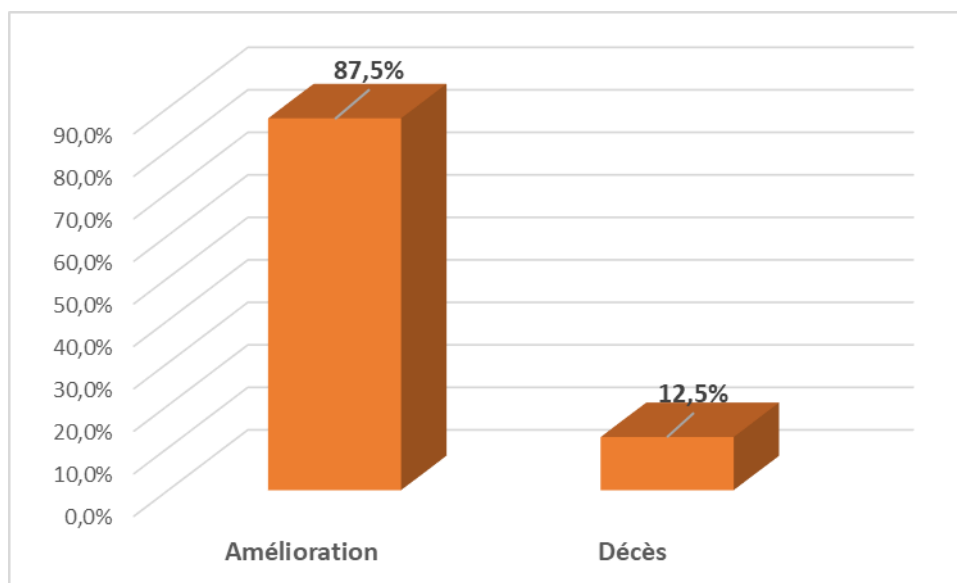
La durée d'hospitalisation était variable, allant de 5 jours à 69 jours.

Avec une durée moyenne de : 18 jours.

B. Evolution à court terme :

Dans notre série, l'évolution était favorable chez 87,5% avec régression des signes cliniques en faveur de la maladie thromboembolique.

L'issue était fatale chez une patiente de 72 ans à la suite d'une embolie pulmonaire massive.



Graphique 19: Evolution à court terme chez nos patients

C. Evolution à long terme :

Au court de cette évolution nous n'avons noté aucun cas de récurrence ni de complications de la MVTE.

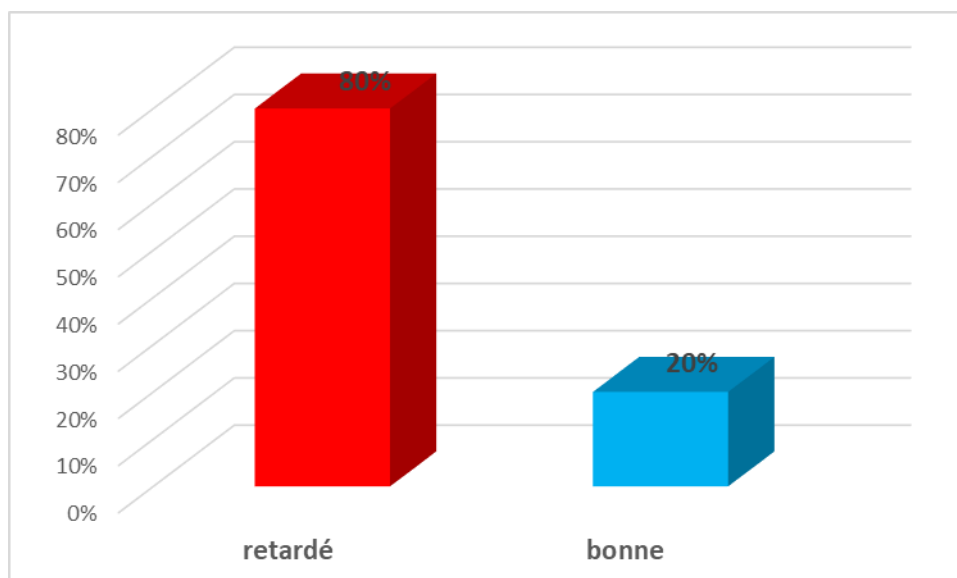
Le délai d'atteinte de la dose efficace de l'anticoagulation orale avait été prolongé avec des doses d'AVK variant entre 2mg et 4mg chez 75% des patients.

On a noté une évolution favorable des signes de la tuberculose pour la majorité des patients.

Mais on a constaté que l'amélioration radio-clinique était tardive avec un retard de négativation de la bacilloscopie chez 60% (n=3) des patients avec une tuberculose pulmonaire.

Un retard nettoyage radiologique chez 80% (n=4) des patients présentant une tuberculose pulmonaire allant jusqu'à 3 mois.

Ce qui a même induit un prolongement du traitement antibacillaire chez 37,5% des patients.



Graphique 20 : Evolution de la radiographie thoracique chez les patients ayant tuberculose pulmonaire.



Figure 7 : Radiographie à l'admission montrant une opacité apicale droite (Iconographie du service de pneumologie de l'HMMI Meknès).

Figure 8 : Radiographie de contrôle montrant la persistance de la lésion radiologique au 4^{ème} mois du traitement antibacillaire (Iconographie du service de pneumologie de l'HMMI Meknès).

DISCUSSION

I. Données épidémiologiques :

A. Prévalence :

Au Maroc, la tuberculose représente un problème majeur de santé publique avec 30.897 cas TTF enregistrés en 2017 avec une incidence de 88 cas/100 000. L'âge moyen de survenue de la tuberculose est de 36 ans avec un sex-ratio H/F de 1,5 [14].

L'épidémiologie de la MVTE reste relativement mal connue.

L'incidence annuelle de la TVP serait entre 0,75–2,69/1000 personnes (2–7/1000 au-delà de 70 ans), 60–100 pour 100.000 au niveau international. L'incidence annuelle de l'EP, qui en est la conséquence principale, se situerait entre 23–107 pour 100.000 [15].

Au Maroc, nous ne disposons pas de données exactes, mais les cas rapportés sont en faveur d'une fréquence assez élevée.

La majorité des études rapportent chez les patients tuberculeux une prévalence de la MVTE qui se situant entre 0,6% et 3,9% [16].

Cependant certains auteurs ont estimé que la prévalence réelle de la MVTE pourrait être supérieure à 10% mais elle était méconnue dans les deux tiers des cas car la TVP reste infra clinique dans la majorité des cas [16].

Le nombre de patients hospitalisé pour tuberculose durant la période de notre étude au service de pneumologie de l'HMMI de Meknès était 1010 patients, notre échantillon représente une prévalence de 0,7% de l'association tuberculose et MVTE.

B. Sexe :

Les différentes données de la littérature ont montrés une nette prédominance masculine, ce que nous avons également retrouvé dans notre étude, avec 62% d'homme et 38% de femme, soit un sex-ratio de 1,6 ce résultat concorde avec celui de Ben Amar [16].

Nous pouvons donc en déduire que l'association de MTEV et tuberculose semble survenir plus chez les hommes que chez les femmes.

Tableau 9: Tableau comparatif entre les séries de la littérature et notre étude selon le sexe

Etude	Ebongue (17)	Kouismi (18)	Dhaoui (19)	Ben Amar (16)	Hedhli (20)	Hayoun (21)	Dermech (22)	notre étude
Année	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
n=	6	30	16	26	20	15	8	8
Sexe masculin	100%	70%	75%	62%	75%	66%	66%	62%
Sexe féminin	0%	30%	25%	38%	25%	34%	34%	38%
Sex- ratio	-	2,33	3	1,6	3	1,9	1,9	1,6

C. Age :

La moyenne d'âge de notre population était de 48,75ans avec des extrêmes d'âge allant de 20ans à 72ans et une prédominance de la tranche d'âge entre 40-59 ans.

Cette moyenne d'âge est proche de celle retrouvé chez Kouismi [18] et Dhaoui [19].

On notera que chez Ben Amar [16] la moyenne d'âge était de 42,58ans et la tranche d'âge la plus touchée était entre 20-40ans cette répartition était superposable sur la population touchée par la tuberculose.

Cependant nous retrouvons dans certaines études menées sur la MVTE une très forte augmentation de l'incidence de cette pathologie avec l'âge, Alors qu'elle s'avère exceptionnelle chez les enfants et les sujets jeunes, l'incidence atteint un cas pour 100 personnes par an chez les sujets âgés de 75 ans et plus [23].

Nous pouvons en déduire que l'association tuberculose et maladie thromboembolique pourrait être un facteur rajeunissant de survenue de cette dernière.

Tableau 10 : Tableau comparatif entre les séries de la littérature et notre étude selon l'âge de survenue

Etude	Ebongue (17)	Kouismi (18)	Dhaoui (19)	Ben Amar (16)	Hedhli (20)	Hayoun (21)	Dermech (22)	notre étude
Année	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
n=	6	30	16	26	20	15	8	8
Moyenne d'âge	30ans	45ans	50ans	42,58ans	51ans	38ans	38ans	48,75ans
Tranche d'âge prédomin ante	-	-	-	20- 40ans	-	-	-	40- 59ans

II. Facteurs de risques de MVTE :

L'évaluation des facteurs de risque est essentielle dans la prophylaxie de la maladie thromboembolique des conditions pathologiques aiguës comme l'infection, l'immobilisation prolongée ; sont des facteurs exposants au MVTE [24].

L'immobilité et l'alitement prolongé en raison de la morbidité causée par la maladie tuberculeuse constituent l'un des facteurs de risque de la thrombose. En effet, ils sont à l'origine d'un ralentissement circulatoire et d'une stase veineuse qui est un élément prépondérant de la thrombogénèse veineuse. Elle favorise d'une part l'accumulation des différents facteurs procoagulants et limite d'autre part l'élimination des facteurs activés [24–25].

Ainsi, 62,5% de nos patients présentaient une notion d'alitement prolongé.

Selon une étude réalisée par Tachfouti et al. en 2011[26], l'exposition à la fumée de tabac augmente la susceptibilité aux infections des voies respiratoires, y compris la TB. Le tabagisme augmente la susceptibilité à la TB bacillaire d'une manière dose-dépendante. Le tabagisme affecte négativement les manifestations cliniques de la tuberculose et la maladie progresse plus rapidement chez les fumeurs que chez les non-fumeurs.

Nous trouvons aussi que le tabac est un facteur de risque établi de la maladie artérielle mais il pourrait aussi contribuer à la MVTE. Dans la Nurses Health Study, l'exposition au tabac chez les femmes était indépendamment associée à la survenue d'EP avec un risque relatif à 1,9. Chez les hommes, le risque de MVTE associé à l'exposition au tabac était de 2,8 [23].

Dans notre étude les patients tabagiques représentaient 12,5% des cas.

La compression locale vasculaire notamment par les adénopathies, à l'origine d'un ralentissement circulatoire local, a également été décrite comme une cause de

genèse de la thrombose [13].

Gogna [13] a rapporté deux patients âgés de 21 et 60 ans et porteurs d'adénopathies rétropéritonéales, para-aortiques et iliaques d'origine tuberculeuse ayant présenté une thrombophlébite ilio-fémorale et de la veine cave inférieure [13].

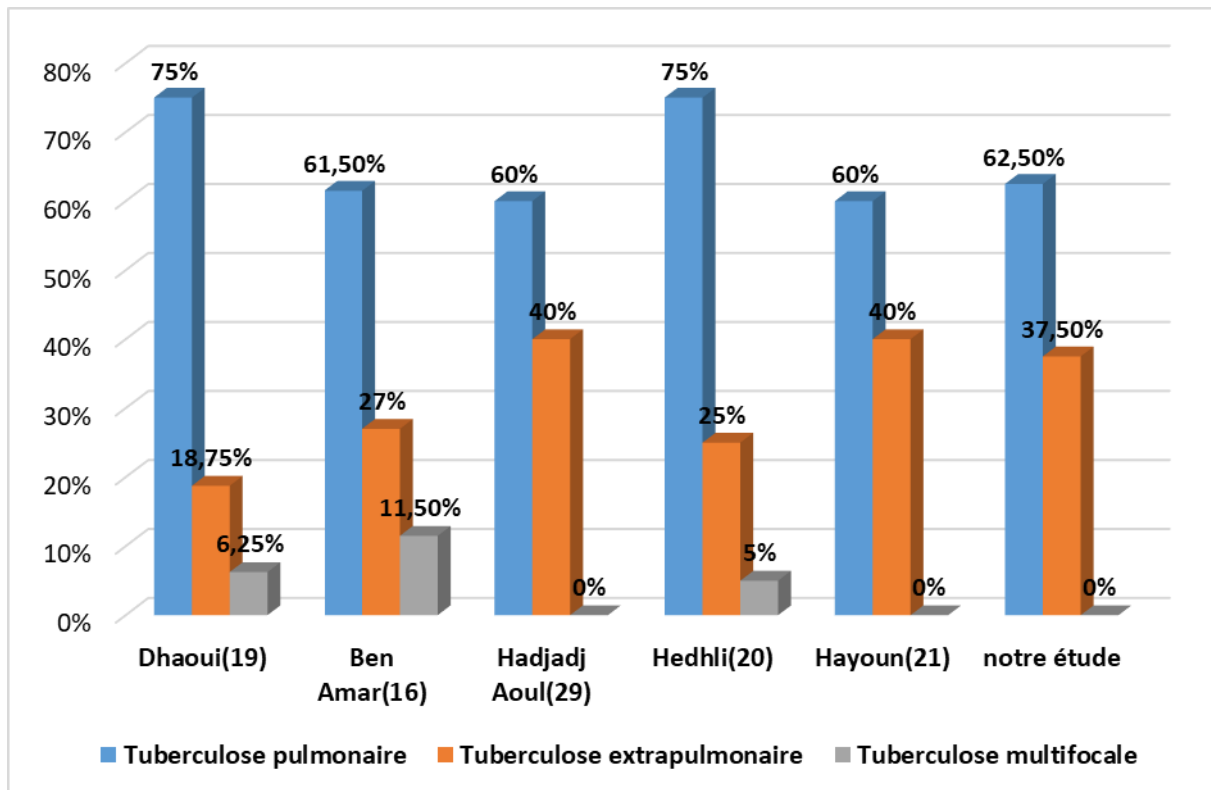
Les données de la littérature restent controversées concernant le rôle de la rifampicine dans la genèse de la MVTE. Selon White [27], la rifampicine était associée à un risque accru de survenue de TVP avec une fréquence de 4,74 % chez les patients recevant la rifampicine.

Raschilas [28] a réalisé une étude de l'hémostase chez dix patients hospitalisés pour tuberculose, avant et un mois après la mise sous un traitement antituberculeux comprenant la rifampicine. Il a conclu qu'aucune anomalie n'était découverte expliquant l'augmentation de la fréquence des TVP rapportées à l'utilisation de la rifampicine, et notamment pas de résistance acquise à la protéine C comme ce qui a été décrit avec les contraceptifs oraux [28].

Tous nos patients suivaient un régime comportant de la Rifampicine.

III. Données cliniques :

A. Localisation de la tuberculose :



Graphique 21 : Comparaison entre les données de la littérature et notre étude selon la localisation de la tuberculose

Dans les différentes données de la littérature, rapportant l'association tuberculose et MVTE, on note une prédominance de la tuberculose pulmonaire par rapport aux autres formes cliniques.

Notre étude suit cette tendance avec une tuberculose pulmonaire retrouvée dans 62,5% des cas.

Cependant les complications thromboemboliques ont été rapportées avec les différentes localisations, pulmonaires ou extrapulmonaires. Pour plusieurs auteurs la sévérité de la tuberculose était liée à la fragilité du terrain (comorbidités associées) et pour d'autres, à l'étendue des lésions radiologiques de la tuberculose, l'atteinte étant le plus souvent étendue et bilatérale [16].

B. Manifestations de la MVTE :

L'incidence des thromboses veineuses (TV) est de l'ordre de 1/1 000 par an.

En France, la fréquence des thromboses veineuses profondes (TVP) des membres inférieurs est estimée à 70 000 cas/an. La complication principale de ces dernières est représentée par l'embolie pulmonaire (EP), de pronostic redoutable (plus de 20 000 décès par an en France)

[24].

Au Maroc, nous ne disposons pas de données exactes, mais les cas rapportés sont en faveur d'une fréquence assez élevée.

Tableau 11 : Tableau comparatif entre les séries de la littérature et notre étude selon les manifestations de la MVTE

Etude	Jahnaoui (30)	Dhaoui (19)	Hadjadj Aoul (29)	Hedhli (20)	Hadjer (31)	Habibech (32)	notre étude
Année	2012	2014	2015	2016	2017	2018	2019
n=	21	16	5	20	12	39	8
TVP	67%	37,5%	60%	35%	58%	51%	50%
TVS	0%	12,5%	0%	10%	0%	0%	0%
EP isolée	28%	37,5%	40%	45%	25%	41%	37,5%
Association de l'EP et de la TVP	5%	12,5%	0%	10%	17%	8%	12,5%

La plupart des études de la littérature rapportent une prédominance de la TVP, ce que l'on a constaté également dans notre série avec la présence de TVP chez 50% des patients. Dhaoui [19] et Hedli [20], ont constaté la présence de TVS, alors que dans notre étude aucun patient n'avait présenté cette manifestation.

L'EP isolée a été retrouvée chez 37,5% de nos patients et l'association thrombose veineuse et embolie pulmonaire retrouvée dans 12,5% des cas, ces résultats sont identiques à ceux rapportés dans la série de Dhaoui [19].

C. Délais de diagnostic de la MVTE :

Le délai d'apparition de la MVTE peut être variable. En effet, celle-ci peut précéder les manifestations de la tuberculose, apparaître de façon concomitante ou dans certains cas, survenir au cours du traitement antituberculeux, mais dans la majorité des cas, elle survient de façon précoce, à un stade où le patient est encore aigüé et le taux sanguin des cytokines pro-inflammatoires encore élevé. [16]

Dans notre étude l'apparition des manifestations thromboemboliques était en moyenne entre le premier et le seizième jour après le diagnostic de la tuberculose chez 6 patients.

Dans l'étude menée par Ben Amar [16] la survenue de l'accident thromboembolique par rapport à la mise sous traitement antituberculeux était dans un délai moyen de 9,73 jours, alors que l'étude menée par Kouismi et al. [18] l'apparition de la TVP était de 7 jours en moyenne.

Chez 2 de nos patients l'apparition de la MVTE était survenue tardivement au sixième mois du traitement antituberculeux.

Un de ces patients avait présenté une intolérance aux antibacillaires avec des effets indésirables hépatiques au cours de son traitement. Ceci a été retrouvé dans l'étude de Ben Amar [16] chez qui une seule patiente avait présenté la maladie

thromboembolique tardivement à 210 jours du traitement antituberculeux [16].

D. Les signes cliniques :

En cas d'association avec la tuberculose, le tableau clinique aussi bien de la TVP que de l'EP, ne présente aucune particularité [16].

1. Les signes cliniques de thrombose veineuse profonde :

Les symptômes faisant typiquement évoquer une TVP consistent en l'association d'œdème, de douleur, de cyanose déclive ou d'une circulation collatérale du membre atteint. Ce tableau est souvent incomplet et le diagnostic différentiel est large. Ils résultent de deux facteurs : la réaction inflammatoire pariétale et l'obstruction due au caillot. La symptomatologie clinique dépend de l'importance de chacun d'eux [33].

L'œdème des membres périphériques peut être attribué faussement à une hypoprotéinémie chez les patients atteints de tuberculose ou un effet secondaire de l'isoniazide. La douleur et l'augmentation de la température du membre sont des signes importants qui aident au diagnostic de la TVP [25–34].



Figure 9 : Tuméfaction du membre inférieur droit secondaire à une TVP [35]

2. Les signes cliniques de l'embolie pulmonaire :

De multiples signes cliniques ou circonstances doivent ou peuvent faire suspecter une EP : douleur thoracique, dyspnée aiguë, syncope-malaise, hémoptysie, désaturation, fièvre ou fébricule persistant. L'EP doit ou peut également être évoquée devant un symptôme thoracique chez un patient présentant des signes de thrombose veineuse ou des facteurs de risque thromboemboliques [36].

Aucun signe clinique n'est discriminatif. Les plus fréquemment retrouvés sont la douleur thoracique et une dyspnée et/ou polypnée. D'autres signes peuvent être retrouvés : toux, tachycardie $\geq 100/\text{min}$), état de choc [37].

Ces différents signes cliniques peuvent être confondue avec les signes retrouvés durant la tuberculose d'où la difficulté d'évoquer le diagnostic d'EP chez un tuberculeux. Ainsi la dyspnée la douleur thoracique, l'hémoptysie, la toux et la fièvre, que nous avons retrouvés chez certains de nos patients peuvent aussi bien être des signes de la tuberculose que des signes d'EP, et donc retarder le diagnostic et la prise en charge de cette dernière.

3. Les signes cliniques de la tuberculose :

Dans certains cas, le tableau clinique est celui d'une maladie respiratoire aiguë: hémoptysie, épanchement pleural, pneumothorax, infection broncho-pulmonaire aiguë ne régressant pas de façon satisfaisante sous antibiothérapie usuelle, syndrome pseudo-grippal, bronchites récidivantes. Mais le plus souvent, les symptômes s'installent progressivement et persistent. La toux, d'abord non productive, le devient; l'expectoration, d'abord muqueuse, devient purulente. L'asthénie ne cède pas au repos, l'amaigrissement peut être très rapide, la fièvre bien tolérée passe souvent inaperçue, accompagnée de sueurs à prédominance nocturne. Tout symptôme respiratoire et toute anomalie radiographique qui

persistent doivent faire suspecter la tuberculose. Les signes généraux et fonctionnels de la tuberculose classés par fréquences décroissantes sont l'asthénie (85 %), la toux (76 %), l'amaigrissement (68 %), la fièvre (59 %), l'expectoration (53 %), l'anorexie (44 %), la dyspnée (31 %), la douleur thoracique (26 %), la sueur (24 %), l'hémoptysie (22 %), la pleurésie (16 %). Toutes les formes cliniques peuvent être vues, mais les tuberculoses pulmonaires prédominent. [38]

Tableau 12 : Tableau comparatif avec les données de la littérature des différents symptômes et signes cliniques retrouvé dans l'association de TB et MVTE

Série	Dicko Thiam (39)	Ben Amar (16)	Notre série
Année	2007	2015	2019
n=	8	26	8
Signes fonctionnels			
Dyspnée	37,50%	38%	75%
AEG	62,50%	–	75%
Douleur thoracique	12,50%	35%	62,50%
Toux	50%	62%	62,50%
Douleur des MI	50%	54%	62,50%
Expectoration	37,50%	–	50%
Hémoptysie	25%	19%	25%
Syncope ou lipothymie	12,50%	–	0%
Signes physiques			
Polypnée	25%	–	50%
Tachycardie	87,50%	23%	62,50%
Fièvre	87,50%	27%	25%
Syndrome de condensation	50%	–	37,50%
Syndrome d'épanchement liquidien	12,50%	–	25%
Œdème du MI	62,50%	4%	62,50%
Signe de Homans	37,50%	–	62,50%
Hypotension	37,50%	–	12,50%

Dans notre série les signes cliniques étaient dominés par la dyspnée et l'AEG retrouvés chez 75% des patients ce qui n'a pas été le cas de Dicko Thiam [39] chez qui ces signes ne représentaient respectivement que 37,5% et 62,5%.

La douleur thoracique que nous retrouvons chez 62,5% de nos patients n'était retrouvée que dans 12,5% des cas chez Dicko Thiam [39], Ben Amar [16] lui avait noté ce symptôme chez 35% de ces patients.

Le signe clinique majoritaire chez Dicko Thiam [39] était la fièvre présente chez 87,5% de ses patients, dans notre série les patients fébriles ne représentaient que 25% des cas, ceci rejoint les résultats de Ben Amar [16].

Les signes de TVP des MI ont été identifiés chez 62,5% de nos patients. Chez Ben Amar [16] la douleur des MI était retrouvée dans 54% des cas alors que l'œdème des MI ne représentait que 4% des cas, tandis que chez Dicko Thiam [39] la fréquence était égale à la nôtre pour l'œdème des MI, et proche de la nôtre en ce qui concerne la douleur des MI.

Ces signes cliniques sont très hétérogènes et aucune particularité clinique n'est retrouvée dans l'association tuberculose et maladie thromboembolique, celle-ci doit être recherchée devant tous symptôme suspect au cours de la tuberculose.

IV. Les données paracliniques :

Le diagnostic de MVTE (EP et thrombose veineuse profonde) est difficile : il repose sur des données cliniques, biologiques et paracliniques (échodoppler des membres inférieurs, angiographie à multibarettes spiralées, scintigraphie de ventilation perfusion avec tomographie, etc.). Seuls 25 % des suspicions cliniques de MVTE sont confirmés et aucun examen ne permet, à lui seul, un diagnostic de certitude, d'où l'utilisation d'une stratégie diagnostique prenant en compte le niveau de probabilité clinique par l'élaboration de scores cliniques pré-test ainsi que les résultats de l'imagerie et de la biologie [40].

A. Bilans biologiques :

1. D-dimère :

Les fragments D-dimères sont issus de la dégradation de la fibrine par la plasmine, et sont donc le reflet de l'activité de la coagulation et de la fibrinolyse. Les taux de D-dimères sont élevés dans de nombreuses circonstances cliniques physiologiques ou pathologiques, et ont donc une spécificité faible pour l'EP.

En revanche, ils sont presque toujours élevés en présence d'un thrombus récent, et ont donc une forte sensibilité pour l'EP. Cette sensibilité élevée va positionner les D-dimères comme un test d'exclusion de l'EP. Le seuil validé pour la plupart des tests quantitatifs est de 500 ng/l, valeur en dessous de laquelle le test est dit négatif, ce dosage présente une valeur prédictive négative de 100% [41].

Dans notre série le dosage des D-dimère n'a été réalisé que chez 37,5% des cas, les patients n'ayant pas bénéficiés de ce bilan présentaient un score de probabilité clinique élevé.

Le dosage des D-dimères est connu pour avoir une excellente VPN (94 à 99 %) chez les patients ambulatoires dont la probabilité de MVTE est faible ou

intermédiaire. Dans ce cas, un taux plasmatique de D-dimères inférieur à 500 ng/ml permet d'exclure le diagnostic d'EP et dispense même de la réalisation d'une imagerie. En revanche, si la probabilité clinique est élevée, ce dosage est inutile en raison de l'importance des résultats positifs dans ce groupe [40].

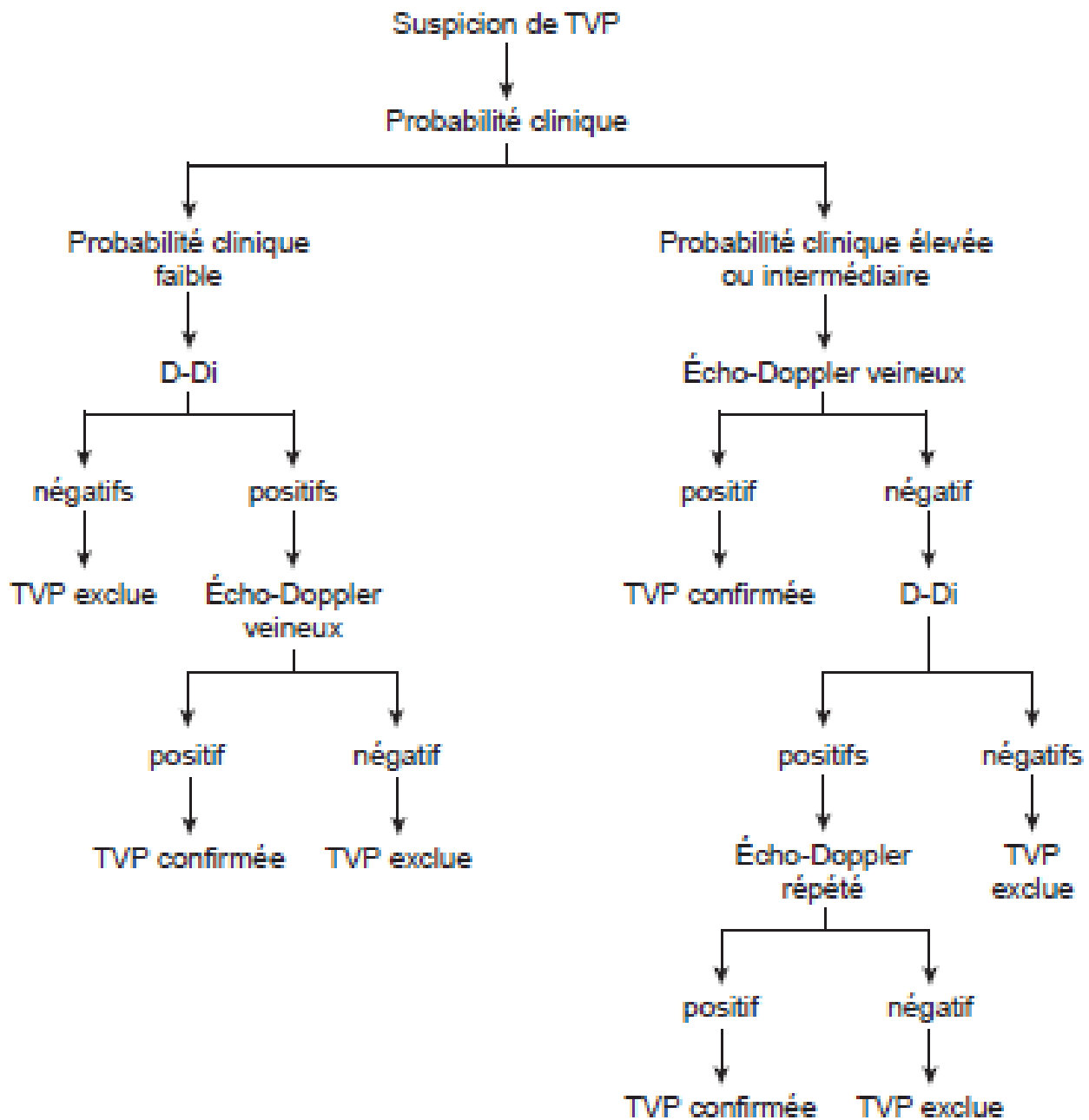


Figure 10: Arbre décisionnel diagnostique devant une TVP [24]

2. Hémogramme :

L'anémie est retenue comme facteur prédisposant à l'état d'hypercoagulabilité de même que la thrombocytose et la polyglobulie induite par l'hypoxie chronique [42-43].

62,5% de nos patients étaient anémiques, et seul un patient présentait une thrombocytose.

Les résultats de laboratoire au cours de la tuberculose peuvent comprendre une hyperleucocytose, une anémie et, parfois, une augmentation des monocytes ou des éosinophiles [44].

En cas d'hypercytose (polyglobulie, hyperleucocytose,..) l'hyperviscosité sanguine est un élément à ne pas négliger [24].

La majorité de nos patients présentaient une hyperleucocytose qui était présente dans 87,5% des cas.

3. Ionogramme sanguin :

Une hypoalbuminémie inférieure à 30 g/l, se complique fréquemment de manifestations thromboemboliques veineuses [45].

L'hypoprotidémie représentait 12,5% de l'échantillon.

L'albumine diminue en miroir de la CRP dès qu'il y a un facteur d'hypercatabolisme, inflammatoire par exemple, car le foie ne peut pas synthétiser en même temps les protéines dites nutritionnelles, comme l'albumine et les protéines inflammatoires, comme la protéine C réactive [46].

Dans une étude menée par Gupta et al. [47], la malnutrition a été associée à des présentations atypiques de la tuberculose d'une part, et d'autre part, les réactions indésirables des antituberculeux ont été considérées comme des facteurs de risque de malnutrition, indépendamment de l'âge, du sexe, de l'éducation, de la

profession et de l'accès aux produits alimentaires.

Nous retrouvant ainsi une CRP élevée chez tous nos patients.

Le retentissement des atteintes hépatiques sur l'hémostase est complexe, non seulement en raison du rôle du foie dans la synthèse de presque tous les facteurs de la coagulation en dehors du VWF, mais aussi du fait de son rôle dans la clairance des facteurs actifs de la coagulation et de la fibrinolyse. Le plus souvent, dans les atteintes sévères, un syndrome hémorragique est présent mais des thromboses peuvent également survenir [24].

Le traitement antibacillaire est un traitement prolongé associant plusieurs médicaments qui sont hépatotoxiques. La toxicité hépatique des antituberculeux est un effet secondaire sérieux qui peut limiter leur utilisation. Les antituberculeux responsables sont l'isoniazide, la pyrazinamide, la rifampicine, et c'est leur association qui augmente le risque d'hépatotoxicité [48].

Notre série avait noté une perturbation du bilan hépatique chez 25% de l'échantillon étudié.

4. Sérologie VIH :

L'incidence de la tuberculose est beaucoup plus importante chez les patients infectés par le VIH. Dans 5 à 10 % des cas, les patients atteints de tuberculose ont une sérologie positive pour le VIH. L'incidence augmente avec le degré d'immunodépression. Par ailleurs, le taux de souches de *Mycobacterium tuberculosis* résistantes est plus important chez les patients VIH positifs [49].

La maladie thromboembolique veineuse (MTEV) est plus fréquente au cours de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) que dans la population générale. Le mécanisme physiopathologique est méconnu et pourrait être lié à un état d'hypercoagulabilité provoqué par le VIH ou à l'effet thrombogène des

antirétroviraux [50].

De ce fait chaque patient de notre série avait bénéficié d'une sérologie VIH, qui était revenu négatif pour tous. Chez Dicko Thiam [39] sérologie était positif chez 2 patients.

B. Bilans radiologiques :

1. Radiographie thoracique :

C'est surtout la radiographie de thorax qui permet d'évoquer le diagnostic de la tuberculose pulmonaire. Elles se présentent sous forme de nodules plus ou moins confluents, d'infiltrats et de cavernes [51].

Plusieurs études [17-19-20-52-53-54] ont montrés la notion de lésions bilatérales et étendues dans l'association tuberculose et MVTE, notre série suit cette tendance puisque nous avons identifiés 75% de lésions bilatérales et étendues.

Cet accord pourrai nous mener à penser que l'étendue des lésions serait un facteur prédisposant à la survenue de complications thromboemboliques au décours de la tuberculose.

En ce qui concerne l'embolie pulmonaire, la radiographie du thorax de face, a un grand intérêt pour le diagnostic différentiel (pneumopathie infectieuse, pneumothorax, subœdème pulmonaire). Elle est le plus souvent anormale (80 % des cas), montrant des signes évocateurs: ascension d'une coupole diaphragmatique, épanchement pleural modéré à type d'émoussement d'un cul-de-sac pleural, atélectasies en bande, image d'infarctus pulmonaire (opacité triangulaire à base pleurale, souvent associée à des signes de rétraction pleurale et à une ascension de la coupole diaphragmatique), plus rarement image d'amputation d'une artère pulmonaire ou hyperclarté d'un poumon [55].

Dans notre série l'ascension de la coupole diaphragmatique était présente chez 25% des patients, l'atélectasie chez 12,5%, et l'opacité triangulaire basale chez 37,5% des cas.



Figure 11: Radiographie thoracique montrant des infiltrats excavés et des cavernes bilatérales [51].



Figure 12 : Radiographie du thorax montrant une opacité bilatérale de type pleural chez un patient présentant une tuberculose pleurale associée à une EP [56].

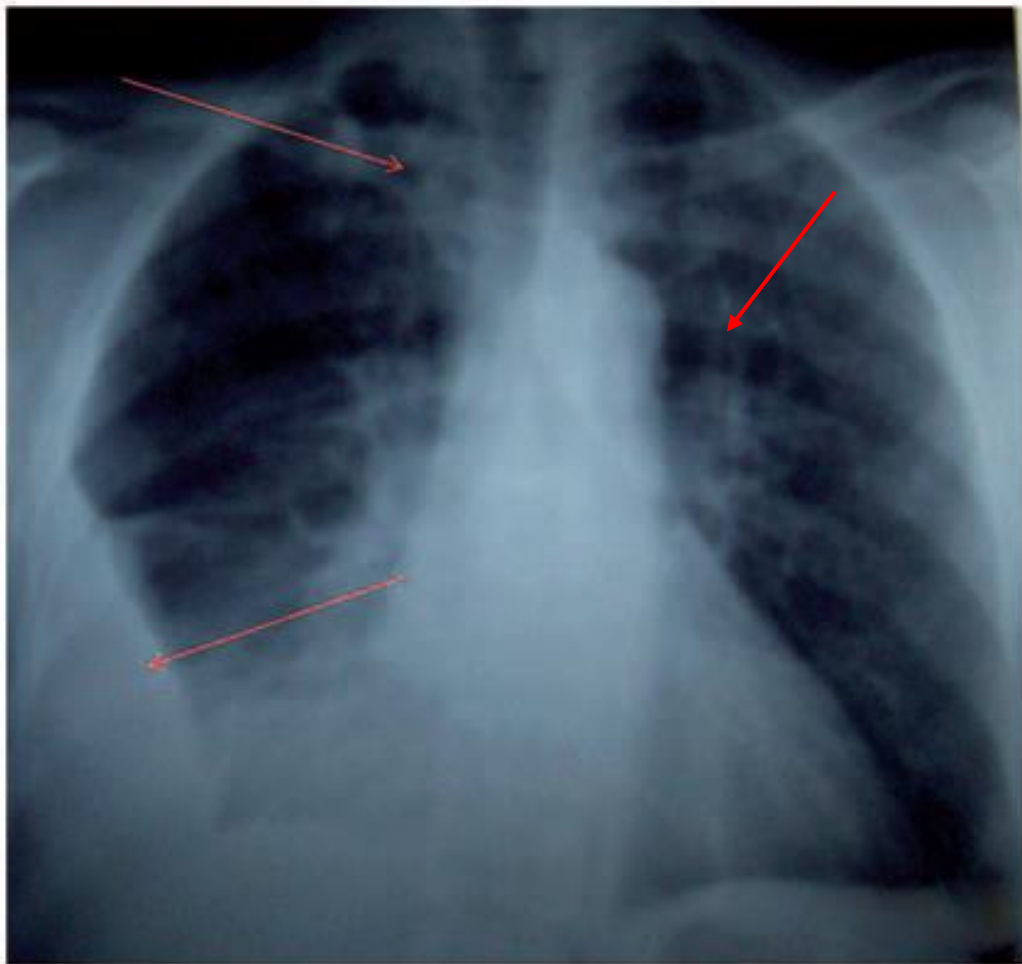


Figure 13 : Radiographie thoracique montrant une opacité basale droite et des cavernes bilatérales chez un patient avec une tuberculose associé à une EP [54].

2. Electrocardiogramme :

En cas de suspicion d'EP, l'électrocardiogramme (ECG) n'a aucune valeur de certitude pour affirmer ou éliminer le diagnostic, il a cependant une grande valeur d'orientation. Il est anormal dans environ 70 % des cas, mais le plus souvent, il s'agit d'anomalies non spécifiques (anomalies du segment ST ou de l'onde T), rarement fibrillation ou flutter auriculaire (5 %) ; les signes électriques de cœur pulmonaire aigu sont rares et non spécifiques : onde P pulmonaire, hypertrophie ventriculaire droite, déviation axiale droite avec aspect S1Q3, bloc de branche droit [55].

Dans notre série l'ECG réalisé systématiquement chez tous les patients à l'admission avait montré des anomalies électriques dans 75% des cas.

3. L'angioscanner thoracique :

L'angioscanner thoracique, grâce à une acquisition volumique et continue du thorax, a permis de visualiser des thrombi au sein des artères pulmonaires. Sa grande disponibilité et son caractère peu invasif (injection de produit de contraste par voie veineuse périphérique) sont de grand intérêt. Il est actuellement admis que la spécificité de l'angioscanner est satisfaisante au niveau segmentaire ou plus proximal et permet alors de mettre en route le traitement anticoagulant. En revanche, sa sensibilité est insuffisante (environ 85%) pour éliminer à lui seul une EP lorsqu'il est négatif [55].

Dans notre série l'angioscanner a confirmé une embolie pulmonaire bilatérale chez 25% des patients présentant une embolie pulmonaire (n=1) ce résultat concorde avec celui de Ben Amar [16].

La TDM est plus sensible que la radiographie standard pour la détection des lésions causées par la tuberculose [57], ainsi dans notre série lors de la réalisation de l'angioscanner thoracique nous avons visualisé des lésions secondaires à la

tuberculose ceci a été retrouvé également dans la littérature chez Bopaka [56] qui a retrouvé une pleurésie bilatérale et un épaissement pleural gauche secondaire à la tuberculose, ainsi que chez Kwas [54] chez qui on retrouve des lésions cavitaire multiples.

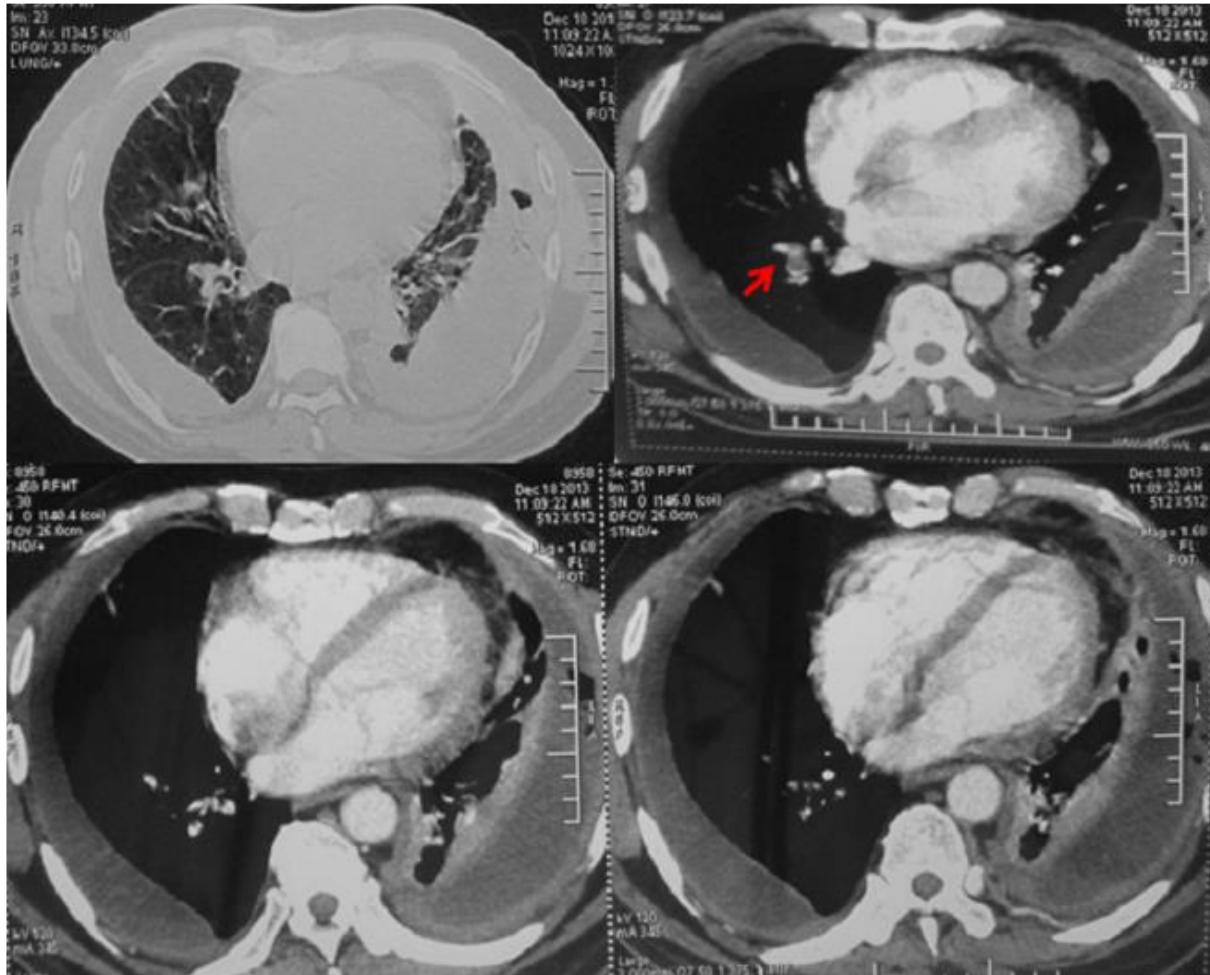


Figure 14 : Angioscanner thoracique: embolie pulmonaire du lobe inférieur droit associée à une pleurésie bilatérale et un épaissement pleural gauche chez un patient présentant une tuberculose pleurale [56].

4. Echographie doppler veineux :

L'échographie doppler a pris une place de choix dans le diagnostic de TVP. Face à une suspicion clinique, l'utilisation de l'échographie donne des résultats excellents, avec une sensibilité et une spécificité de 97 %.

Pour les TVP asymptomatiques en contexte médical, la sensibilité et la spécificité sont de 100 %. Dans le cas particulier d'une suspicion d'embolie pulmonaire, l'échographie doppler veineux a une très bonne spécificité (96 à 100 %), alors que sa sensibilité est médiocre (20 à 67 %).

Le diagnostic de thrombose veineuse récente repose sur des signes directs et indirects.

Les signes directs représentés par la visualisation du thrombus sous la forme de matériel endoluminal plus ou moins échogène, fixe ou mobile.

Le principal signe indirect de la thrombose veineuse récente est l'incompressibilité de la veine à la pression de la sonde. D'autres signes indirects sont retrouvés : la dilatation veineuse, la perte de mobilité des valvules du fait de la présence du thrombus, la stase veineuse, l'augmentation du flux des veines collatérales [9].

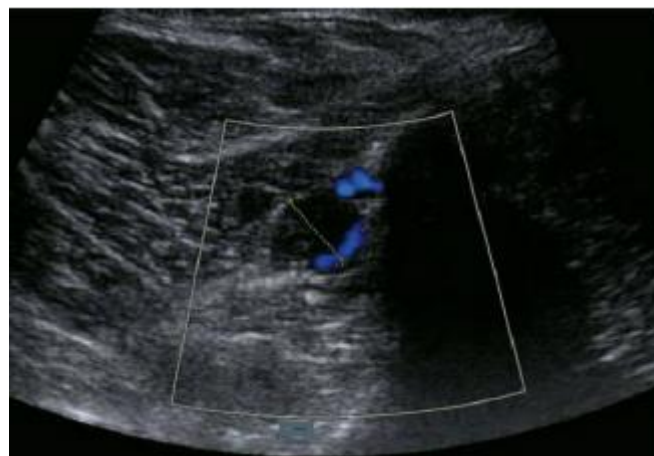


Figure 15 : Echo doppler veineux des MI d'une patiente présentant une thrombose de la veine péronière droite [58].

Les TV surviennent classiquement au niveau des veines profondes des membres inférieurs, mais elles peuvent encore siéger dans le réseau superficiel aux membres supérieurs, dans les sinus cérébraux, dans le système porte, au niveau rétinien ou dans des sites insolites (maladie de Mondor du sein) [24].

Dans notre série la TV était retrouvée exclusivement au niveau des membres inférieurs et elle était distale dans 80% des cas, contrairement à Ebongue [17] chez qui le caractère proximal prédominait, et Mahouachi [53] où le caractère proximal était retrouvé dans 66,66%.

D'autres localisations moins fréquentes ont été rapportées par la littérature comme la TVP des membres supérieurs rencontrées par Dermech [22] dans 20% des cas.

V. Prise en charge thérapeutique :

A. Traitement de la tuberculose:

1. Le traitement antibacillaire :

Bien conduit, un traitement antituberculeux administré pendant six à neuf mois entraîne une guérison dans 99 % des cas. Un traitement précoce permet d'éviter la dissémination de la maladie, et permet de faire cesser la contagion en 2 à 3 semaines [51].

a. La Rifampicine :

La rifampicine est un antituberculeux majeur. Elle exerce une activité bactéricide à la fois sur les bacilles intracellulaires et extracellulaires, c'est-à-dire sur les bacilles quiescents et en multiplication. Son utilisation, depuis 1966, a permis de raccourcir la durée de traitement. En cas de tuberculose pulmonaire, elle est administrée à la posologie de 10 mg/kg/j chez l'adulte pendant 6 mois (pendant 2 mois en association avec isoniazide, éthambutol et pyrazinamide puis pendant 4 mois en bithérapie avec l'isoniazide) [59].

Son métabolisme est hépatique et elle a une élimination rénale partielle qui colore les urines en rouge orangé, ce qui est un excellent moyen de surveillance de la prise du médicament [60].

L'induction enzymatique de la rifampicine pourrait également modifier l'équilibre entre protéines anticoagulantes et coagulantes produites par le foie. Elle baisse la production ou augmente la clairance des protéines anticoagulantes favorisant l'hypercoagulabilité [27].

La rifampicine est un puissant inducteur des enzymes microsomiales hépatiques : elle diminue la demi-vie de nombreux médicaments à métabolisme hépatique. L'effet inducteur s'observe dès la posologie de 600 mg/j.

L'interaction pharmacocinétique semble majeure : la rifampicine induit plusieurs isoenzymes du cytochrome P450 (CYP2C9, 2C19, 1A2 et 3A4).

L'isoenzyme CYP2C9 est impliquée de manière importante dans la métabolisation de la Warfarine et de l'Acénocoumarol. L'induction de ces enzymes conduirait donc à une dégradation accrue des anticoagulants administrés et à une diminution importante de leur activité. Un autre mécanisme pourrait être impliqué : l'induction de la glycoprotéine P par la rifampicine conduisant à une diminution des concentrations des médicaments associés [61].

La Rifampicine ayant été utilisée chez tous nos patients elle pourrait être non seulement la cause de la maladie thromboembolique, mais son interaction avec les AVK avait posé un problème thérapeutique et donc une diminution de l'efficacité de l'anticoagulant orale prolongeant ainsi le délai d'atteinte de la dose efficace des AVK. Ceci concorde avec l'étude de Ben Amar [16] chez les patients recevant un régime contenant la Rifampicine.

b. L'Isoniazide :

Son activité se rapproche de celle de la Rifampicine. Il possède une excellente diffusion. Sa toxicité dépend de son métabolite l'acétyl-hydrazine, inactif sur le BK mais hépatotoxique. La vitesse d'acétylation est variable selon les sujets. La posologie chez l'adulte est de 4 à 5 mg/kg/j en 1 seule prise le matin à jeun [60-62].

c. La Streptomycine fut le 1er des antituberculeux :

C'est un antibiotique actif seulement sur les BK extracellulaires. Il a une résistance primaire élevée. L'élimination est essentiellement urinaire. La streptomycine passe dans le sang fœtal et dans le lait. Sa posologie est de 15 mg/kg/j [60-62].

d. Le Pyrazinamide :

Il agit sur les bacilles intracellulaires donc élimine une population peu touchée par les autres antibacillaires et par conséquent stérilise des lésions quiescentes sources de rechutes. Son utilisation a permis d'écourter la durée du traitement. La posologie du pyrazinamide est de 30 mg/kg/jour en une seule prise le matin à jeun pendant la période initiale du traitement antituberculeux [60–62].

e. L'Ethambutol :

C'est un antibiotique seulement bactériostatique. Il est utile uniquement en début de traitement afin d'éviter le risque d'émergence de bacilles résistants. Sa diffusion est très bonne et son élimination est rénale. Sa posologie est de : 15 à 20 mg/kg/j [60–62].

2. Les effets indésirables [24–51–63] :

Dans environ 5 % des cas, les effets secondaires sont responsables d'une modification de traitement. La combinaison des antituberculeux majeurs est associée à une forte probabilité de survenue d'effets indésirables pouvant avoir différents degrés de gravité. Ces derniers sont associées à une morbidité importante d'où l'intérêt de la surveillance des malades pendant toute la durée du traitement de la TB.

Les effets indésirables sont surtout dominés par l'hépatotoxicité, principale effet indésirable provoqué par la Rifampicine, l'Isoniazide et le Pyrazinamide.

Le retentissement des atteintes hépatiques peut être à l'origine de thromboses veineuses.

Une étude menée par Elhamdouni [63] avait retrouvé des effets indésirables hépatiques (cytolyse, cholestase, ictère, élévation des transaminases) chez 1% de la population étudiée la thrombophlébite représentait 0,6% des cas.

White [27] lui avait démontré qu'un des effets indésirables de la rifampicine était la favorisation de l'hypercoagulabilité.

Dans notre série 75% de nos patients étaient sous quadrithérapie au moment de la survenue de la MVTE cette combinaison favorise la survenue d'effets indésirables.

B. Traitement de la MVTE :

1. Buts :

Le traitement de la MVTE a 4 objectifs :

- Améliorer les symptômes.
- La prévention de l'extension du thrombus veineux ou sa migration.
- La prévention des récurrences et des séquelles à long terme (le syndrome post-thrombotique et l'HTAP).
- La diminution de la mortalité liée à un événement thrombotique aigu.

2. Moyens :

a. Les mesures de réanimation :

La mortalité précoce lors d'une embolie pulmonaire est liée à la défaillance du VD secondaire à l'élévation brutale de sa post-charge [64]. Dès lors, toute surcharge volumique supplémentaire infligée à ce ventricule en souffrance est généralement mal tolérée. En cas de faible débit cardiaque et de pression artérielle normale, un remplissage prudent (maximum 500 ml) peut, toutefois, souvent améliorer transitoirement le débit cardiaque [65].

L'utilisation de vasopresseurs est souvent nécessaire parallèlement à la stratégie de reperfusion [66]. En cas de choc, la préférence est donnée à la noradrénaline ou à l'adrénaline par rapport à la dobutamine ou la dopamine qui pourraient aggraver les troubles de la ventilation/perfusion en augmentant

exagérément le débit cardiaque [67].

L'oxygénothérapie nasale à fort débit suffit le plus souvent à corriger l'hypoxémie. La ventilation mécanique, est indiquée qu'en cas de troubles de conscience secondaires au bas débit ou en cas d'arrêt cardio-respiratoire [68].

b. Les anticoagulants :

Les anticoagulants permettent de ralentir une coagulation excessive. Il s'agit des médicaments utilisés sous contrôle médical étroit et permettent de fluidifier le sang et d'empêcher la formation de ces caillots. Ils sont utilisés dans le traitement et la prévention des thromboses veineuses profondes et d'embolie pulmonaire [69]. Les plus connus sont l'héparine et ses dérivés et les antagonistes de la vitamine K.

i. Héparines [24] :

❖ **Les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) :**

L'utilisation des HBPM, mélanges de fragments plus légers de l'héparine standard connaît actuellement un grand intérêt dans le traitement de la MTEV.

Leurs avantages sont multiples : activité anticoagulante prédictible, meilleure biodisponibilité, demi-vie plus longue, meilleur confort pour le patient et son soignant, sécurité d'emploi et efficacité au moins comparables à l'héparine intraveineuse en perfusion continue. Le traitement ambulatoire est attrayant et un grand nombre de patients avec une TVP peuvent être actuellement pris en charge à domicile. Cependant, le traitement de l'EP symptomatique reste actuellement, dans la grande majorité des cas, réservé à l'hôpital.

À l'heure actuelle, l'énoxaparine (Lovenox) et la tinzaparine (Innohep) ont l'AMM dans le traitement à la phase aiguë de l'EP non grave.

De nombreuses HBPM ont également l'AMM pour le traitement curatif de la TVP, à doses fixes adaptées au poids corporel.

❖ L'héparine non fractionnée (HNF) :

L'HNF par IV reste le traitement initial à la phase aiguë de l'EP du fait de sa rapidité d'action. L'HNF agit en empêchant la formation de nouveaux caillots, mais elle n'a pas (ou peu) d'activité thrombolytique. Elle est le plus souvent administrée sous forme d'un bolus de 5 000 UI (80 UI/kg) en 20 min, suivi d'une perfusion continue administrée à l'aide d'un pousse-seringue électrique. La posologie initiale d'héparine est de 18 UI/kg/h ou 1 300 UI/h ou 500 UI/kg/j. La dose d'héparine est ajustée afin d'obtenir un temps de céphaline avec activateur (TCA) entre 1,5 et 2,5 les valeurs contrôles ou accessoirement une héparinémie comprise entre 0,3 et 0,7 U/ml. Les contrôles biologiques sont effectués 4 à 6 h après le début du traitement ou le changement de dose et 1 fois par jour, l'équilibre une fois atteint. Une surveillance plaquettaire doit être également effectuée avant le traitement puis deux fois par semaine pendant 3 semaines si le traitement doit se prolonger, afin de détecter les thrombopénies héparino-induites. L'HNF est particulièrement indiquée en cas de risque hémorragique accru, chez les personnes âgées, l'insuffisant rénal, la période postopératoire précoce et au cours de la grossesse. Pour certains auteurs, l'HNF est également utilisée le plus souvent chez les patients présentant une TVP extensive iliofémorale.

❖ Le Fondaparinux (ARIXTRA®) :

L'identification et l'isolement de la structure active de l'héparine (pentasaccharide) ont permis sa synthèse. L'Arixtra a une activité anti-Xa exclusive. Administrée par voie sous-cutanée, elle est éliminée par voie rénale et ne présente pas de risque théorique de thrombopénie induite par l'héparine. L'Arixtra a actuellement l'AMM dans le traitement à la phase aiguë des TVP et des EP non massives. Par contre elle n'a pas d'AMM en cas de TIH compliquant le traitement par

héparines ni en cas d'antécédents de TIH. Sa contre-indication principale est l'insuffisance rénale sévère avec une clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/mn

Tableau 13 : Modalité du traitement anticoagulant injectable initial [70].

	DOSAGE	SURVEILLANCE
HNF	<p>l'HNF sodique est de 18UI/Kg/h avec un bolus IVD de 50 à 80 UI/Kg.</p> <p>HNF calcique (CALCIPARINE®), un bolus de 333 UI/Kg puis 250 UI/Kg x2/j en s/c.</p>	<p>Plaquette 2fois/sem.</p> <p>TCA/24h et 6h après changement dose.</p>
HBPM	<p>Sous-cutané. A dose curative</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tinzaparine (INNOHEP®): 175 UI/Kg x 1 fois /j ▪ Enoxaparine (LOVENOX®) : 100 UI/Kg x 2 fois/j ▪ Dalteparine (FRAGMINE®) : 100 UI/Kg x 2 fois/j ▪ Nadroparine (FRAXIPARINE): 171 UI/Kg x 1 fois/j 	<p>Pas de surveillance plaquettaire ni anti-Xa.</p>
FONDAPARINUX	<p>Sous-cutané, une fois/jour.</p> <p>5mg si (poids <50 kg); 7.5 mg (poids 50 100kg); 10 mg (poids >100 kg)</p>	<p>Pas de surveillance plaquettaire ni anti-Xa.</p>

ii. Anti vitamines K (AVK) :

Le relais par les anticoagulants oraux, les AVK doit se faire dès les premiers jours suivant le début de l'héparinothérapie (HNF ou HBPM) ou du fondaparinux. Ceci permet de raccourcir la durée de l'héparinothérapie réduisant le risque de thrombopénie immunoallergique à l'héparine. Le relais est une période d'équilibre difficile, car l'association de deux anticoagulants majore le risque hémorragique et peut exposer aux risques de récurrence ou d'extension de la thrombose si ce relais est mal conduit [24].

Les AVK sont considérés comme le « gold standard » dans le traitement anticoagulant au long cours, contrairement aux héparines. Commercialisés depuis près de 50 ans, ils ont longtemps été les seuls anticoagulants administrés per os [71]. Au Maroc on ne dispose que d'une seule molécule :

❖ **Acenocoumarol (SINTROM®) :** Peut être administré en une ou deux prises espacées de 12h. On préfère la prise quotidienne unique le soir, car cela permet d'adapter la posologie en fonction de l'INR réalisé le matin [72].

La dose initiale, toujours probatoire, doit être aussi proche que possible de la dose d'équilibre, l'ajustement se fait par palier de 1 mg. Le premier contrôle se fait à 72 heures puis tous les 2 à 4 jours jusqu'à stabilisation. Après on espace progressivement les contrôles jusqu'à un intervalle maximum d'un mois [73].

Les AVK interfèrent avec le cycle de la vitamine K au niveau hépatique et empêchent la transformation en formes biologiquement actives de quatre facteurs de la coagulation (facteurs II, VII, IX et X) et de deux inhibiteurs physiologiques réduisant ainsi l'activité pro-coagulante de ces protéines [74].

iii. Nouveaux anticoagulants oraux (NACOs) :

Les nouveaux anticoagulants oraux, aujourd'hui nommés anticoagulants oraux directs (AOD), sont arrivés récemment sur le marché français et international. Ils ont été développés en réponse aux inconvénients que présentaient les anticoagulants alors disponibles. Il s'agit de molécules de petite taille, actives par voie orale, et inhibant directement soit le facteur X activé soit la thrombine [75]. Ces molécules, comme tout anticoagulant, continueront à être associées à un risque hémorragique mais minime. Les AOD semblent donc être une bonne alternative aux AVK ou aux héparines de bas poids moléculaire (HBPM) [76].

Les AOD sont de deux catégories :

❖ **Inhibiteurs directs du facteur Xa**

Le **Rivaroxaban (XARELTO®)** est actuellement la molécule de ce sous-groupe dont le développement est le plus avancé. Sa disponibilité est proche de 80% avec un pic plasmatique rapide deux à quatre heures après l'ingestion. Sa demi-vie est comprise entre 7 et 11 heures, compatible avec une administration en une prise par jour.

La posologie du Rivaroxaban pour le traitement de la MTEV est de 15mg deux fois par jour pendant 21 jours puis 20mg une fois par jour au-delà [77].

L'**Apixaban (ELIQUIS®)** est un autre inhibiteur direct du facteur Xa. Son effet biologique est extrêmement rapide avec une demi-vie d'environ 12 heures.

Le schéma posologique retenu est de 10 mg deux fois par jour pendant 7 jours puis 5 mg deux fois par jour ensuite [78].

❖ **Traitement anti-facteur II activé (IIa) :**

Le Dabigatran (PRADAXA®) est un inhibiteur direct et sélectif de la thrombine, administrable par voie orale, avec une demi-vie d'environ 12 à 17 heures.

La posologie retenue pour le traitement de la MTEV est de 150 mg deux fois par jour Ou 110 mg deux fois par jour si âge ≥ 80ans ou patient sous VERAPAMIL [79].

Tableau 14 : Tableau comparatif des études de la littérature et notre étude selon les moyens thérapeutiques du traitement de la MVTE.

Etude	Tourré [80]	Ebongue [17]	Hadjadj Aoul [29]	Ben Amar [16]	Hayoun [21]	Notre étude
Année	2006	2012	2015	2015	2017	2019
n=	6	6	5	26	15	8
HBPM	100%	100%	0%	57%	100%	75%
HNF	0%	0%	100%	43%	0%	12,5%
AVK	100%	100%	100%	81%	100%	87,5%
AOD	0%	0%	0%	0%	0%	12,5%

Sur le plan thérapeutique, l'ensemble des malades de notre série ont été hospitalisés et l'attitude thérapeutique immédiate fut basée essentiellement sur l'administration des (HBPM (LOVENOX®)) chez 75% des patients à des doses curatives. Ce traitement est également retrouvé dans la majorité des études de la littérature (tableau 14).

Le relais par les AVK a été entrepris simultanément à l'héparine chez 87,5% des cas avec la surveillance du TP et de l'INR effectuée tous les 2 jours dans le but d'avoir une anticoagulation efficace.

La dose initiale était de 1 mg/ jour puis a été ajusté selon les résultats de la biologie arrivant à des doses de 4 mg chez certains patients, ou dans d'autres cas n'arrivant pas à obtenir une anticoagulation efficace a été remplacés par l'HBPM chez une patiente.

La contrainte rencontrée pour ce traitement était la difficulté de l'équilibre du TP et de l'INR au vu de l'interaction entre les AVK et la Rifampicine nécessitant le recourt à de forte dose d'Acenocoumarol, problème que l'on retrouve dans plusieurs études [16–19–21–80], chez Habibeche [32] l'effet indésirable le plus observé était l'hémorragie secondaire au surdosage aux AVK.

Pour Ben Amar [16] l'obtention d'un INR dans la marge thérapeutique était impossible chez 2 de ses patients et a donc arrêté les AVK pour continuer un traitement à base d'HBPM pendant 6 mois, pour d'autres patients la dose d'Acenocoumarole avait même atteint 12 mg [16].

Les héparines de bas poids moléculaire peuvent être une bonne alternative ; mais leur coût élevé est une cause de mauvaise observance des malades au traitement et donc de son arrêt. Ceci nous incite à conseiller une activité physique avec mobilisation des membres chez les patients présentant une tuberculose notamment si celle-ci est associée à des pathologies à risque de thrombose veineuse.

On constate que l'anticoagulation par héparine, seule ou associée aux AVK, reste le traitement le plus souvent prescrit, quel que soit l'étude.

Notre série a eue recourt aux nouveaux anticoagulants oraux chez un patient

(12,5%) qui avait présenté une hémorragie à l'introduction de l'AVK, ce qui pourrait être une alternative aux autres traitements anticoagulants au vu de leurs contraintes. Pour les héparines la voie parentérale, et la nécessité d'un relais passant par une période délicate de chevauchement avec les AVK et les problèmes pour le traitement de certains sujets (insuffisants rénaux sévères et sujets obèses).

Pour les AVK c'est surtout l'interaction avec la Rifampicine qui pose problème entraînant la diminution de leurs efficacité d'où la contrainte d'avoir recours à des doses très élevées, mais également la nécessité d'un suivi biologique fréquent.

C. Traitement préventif :

1. Lutter contre la stase veineuse :

- Port de contention élastique avec compression graduée du membre, du pied vers l'aîne
- Dépistage précoce : examen clinique quotidien des mollets chez les patients alités et hospitalisés.
- Mobilisation passive ou active des membres inférieurs pour les patients totalement alités [81].

2. Le traitement préventif antithrombotique :

L'intérêt d'un traitement anticoagulant préventif de la maladie thromboembolique veineuse est mal évalué chez les patients hospitalisés pour une raison médicale. L'intérêt d'un tel traitement est bien démontré après un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral ischémique. Une étude récente randomisée a montré qu'un traitement par HBPM (enoxaparine) à la dose de 40 mg en une injection sous-cutanée par 24 heures, diminue de façon significative le risque de thrombose veineuse (asymptomatique et symptomatique) dans une population de patients présentant des facteurs de risque de maladie

thromboembolique veineuse [55].

Touré [80] recommande même le recours à un traitement anticoagulant prophylactique chez tout patient atteint de tuberculose, surtout lorsqu'il existe des facteurs de risques [80].

De même chez Ben Amar [16] qui recommande une héparinothérapie à dose préventive chez les patients tuberculeux alités et ayant une forme étendue et grave de leur maladie ou présentant des pathologies à risque de TVP [16].

VI. L'évolution :

A. Durée d'hospitalisation :

Dans notre série la durée moyenne d'hospitalisation était de 18 jours avec des extrêmes allant de 5 à 69 jours. Chez Ben Amar [16] cette durée était de 43,96 jours pour Hayoun [21] elle était de 51,4 jours, Habibech [32] avait retrouvé une durée moyenne d'hospitalisation de 36,2 jours.

Dans la plupart des études menées, la durée moyenne d'hospitalisation s'avère supérieure à celle que l'on retrouve généralement au service de pneumo-phtisiologie pour prise en charge de la tuberculose ce qui peut s'expliquer par le rallongement de la durée du traitement due à la difficulté d'atteinte de l'anticoagulation efficace par les l'AVK.

B. Complications et mortalité :

L'embolie pulmonaire est responsable de 5 à 10% de mortalité en milieu hospitalier, mais ce chiffre varie de façon importante avec la sévérité de l'obstruction artérielle, les antécédents personnels, la proportion de malades présentant des signes cliniques de gravité et également la nature des thérapeutiques entreprises [82]. En France, entre 10 000 et 20 000 personnes succombent à la maladie chaque année [83].

Tableau 15 : Tableau comparatif études de la littérature et notre étude en fonction de l'évolution

Série	Touré [80]	Jahnaoui [30]	Ben Amar [16]	Hadjer [31]	Dermech [22]	Notre série
Année	2006	2012	2015	2017	2018	2019
n=	6	21	26	12	15	8
Favorable	100%	70%	57%	84%	82%	87,5%
Complications	0%	30%	43%	16%	18%	12,5%
Mortalités	0%	15%	23%	16%	18%	12,5%

Dans notre série l'évolution était favorable dans la majorité des cas ce que nous retrouvons dans la pluparts des études de la littérature. Endors d'un décès, nous n'avons rencontrés aucunes autres complications de la MVTE, contrairement à Jahnaoui [30] qui en plus d'une mortalité retrouvée dans 15% des cas, l'évolution chez ses patients s'est compliquée par l'apparition d'un 2^{ème} siège de thrombose veineuse dans 15% des cas.

Une extension de la thrombose veineuse s'est retrouvée dans 1 cas chez Ben Amar [16] et 6 de ces patients qui ne présentaient qu'une TVP ont développé à la suite une embolie pulmonaire au cours de l'évolution.

Dentan [84] avait retrouvé une mortalité plus importante au cours de l'association tuberculose et MVTE : 15% des cas, comparé à celle de la tuberculose active seule et celle de la MVTE seule qui ne représentait respectivement que de 2,7% et 2,5%.

Concernant l'évolution de la tuberculose nous avons remarqué un retard de négativation des bacilloscopies ainsi qu'un retard du nettoyage radiologique. Ce que nous retrouvons chez Mahouachi [53] et Habibeche [32].

Chez certains de nos patients 37,5% le traitement antituberculeux a même été prolongé de 3 mois environ.

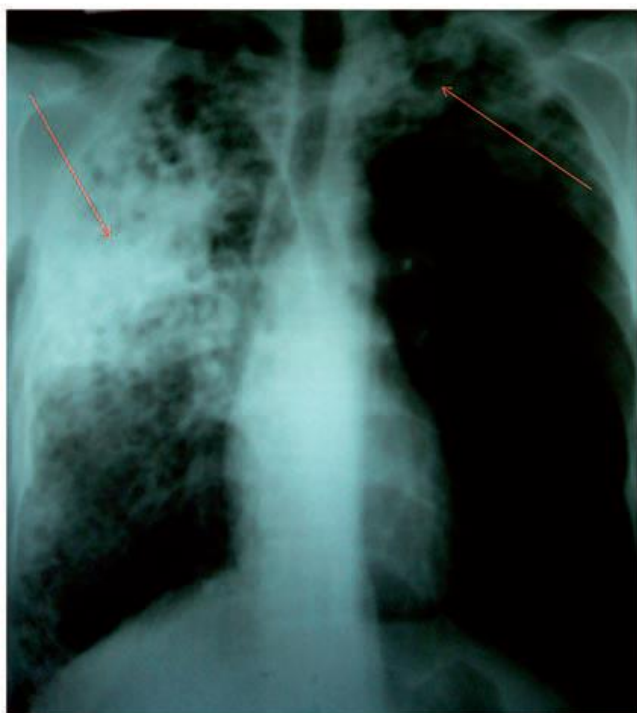


figure 16 : Radiographie thoracique à l'admission montrant des infiltrations bilatérales et des lésions cavitaires multiples dans tout le poumon droit et tiers supérieur du poumon gauche [54].

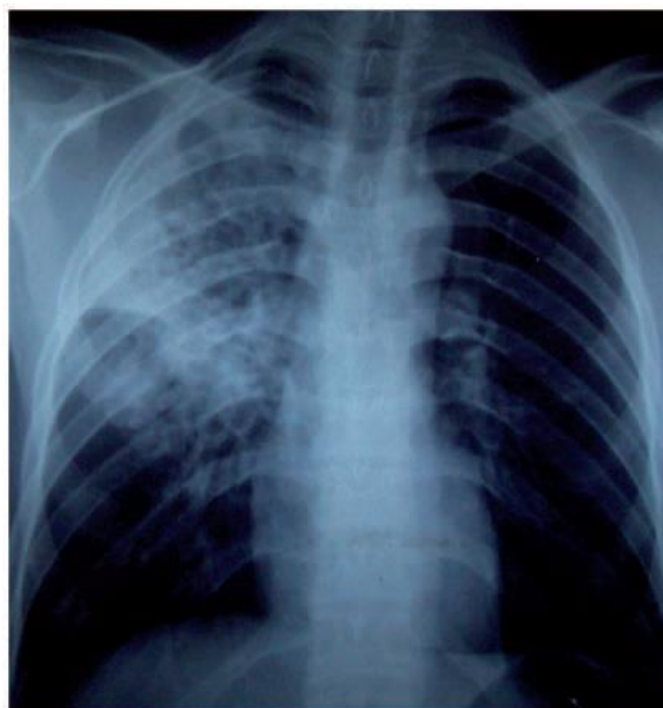


Figure 17 : Radiographie thoracique de contrôle montrant la persistance des lésions [54].

L'association tuberculose et MVTE semble entraîner un retard de guérison et plus de complications.

CONCLUSION

La tuberculose a été décrite comme étant un facteur de risque de la maladie veineuse thromboembolique retrouvé chez 0,6% à 3,9% des cas, ce chiffre pourrait être encore plus important vu que la thrombose veineuse est asymptomatique dans un tiers des cas ; et que les signes cliniques retrouvés sont dans la plupart des cas non spécifique, rendant le recours aux examens paracliniques indispensables.

L'association tuberculose et maladie thromboembolique est beaucoup plus importante chez les patients présentant non seulement, des facteurs de risques associés notamment l'alitement prolongé secondaire à la morbidité de la tuberculose, mais également une tuberculose étendue et grave.

Bien qu'un certain nombre de facteurs biologiques soient incriminés, la physiopathologie de cette association n'est pas bien élucidée.

La durée d'hospitalisation se trouve considérablement rallongée, du fait de la difficulté d'atteinte d'une dose d'anticoagulation efficace à cause de l'interaction entre la Rifampicine et des AVK.

Contenue de ces données :

- Des mesures préventives contre la survenue des complications thromboemboliques doivent être prises telles que la mobilisation active des membres voir même un éventuel traitement préventif par les anticoagulants doit être envisagé chez certains patients et discuté au cas par cas.
- Une recherche systématique de signes cliniques évocateurs de MVTE doit être instaurée.
- La détection précoce des facteurs incriminés lors du suivie des patients atteints de tuberculose, à savoir une anémie inflammatoire, une thrombocytose, une hyperfibrinémie, et une hypoalbuminémie.

- Une alternative aux AVK, au vu de leurs interactions avec la Rifampicine est représentée par l'utilisation des nouveaux anticoagulants oraux (NACO) mais leurs couts sont assez élevés.
- Le recourt à des études prospectives et multicentrique doit être envisagé ce qui mènera à des résultats plus concluants pouvant permettre d'identifier les facteurs exposants à la MVTE au court de la tuberculose.

RÉSUMÉS

Résumé :

Titre : Tuberculose et maladie thromboembolique à propos de 8 cas.

Mots clés : Tuberculose, Embolie pulmonaire, Thrombose veineuse profonde, Antivitamine K, Rifampicine.

Introduction : La tuberculose est considérée comme facteur de risque de la maladie veineuse thromboembolique, avec une prévalence qui varie entre 0,6 et 10%. La physiopathologie de cette association n'est pas encore bien élucidée incriminant certains facteurs biologiques, voir même le rôle de la Rifampicine au vu de son effet hypercoagulant. Elle présente certaines difficultés sur plusieurs plans, diagnostic mais surtout thérapeutique.

L'objectif : à travers une étude rétrospective de 8 cas d'association de tuberculose à une maladie thromboembolique veineuse ; colligés au service de pneumologie de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès durant une période de 11 ans entre Janvier 2008 et Décembre 2018, nous rapportant l'expérience du service en matière des aspects épidémiologiques cliniques et paracliniques ainsi que les difficultés rencontrées lors de la prise en charge thérapeutique de la maladie thromboembolique veineuse sous ses deux aspects embolie pulmonaire et/ou thrombose veineuse profonde au cours de la tuberculose.

Résultats : Il s'agit de 5 hommes et de 3 femmes dont l'âge moyen était de 48,78 ans. 75% de nos patients présentaient en plus de leur tuberculose, au moins un facteur de risque thromboembolique.

Il s'agit de 5 cas de tuberculose pulmonaire bacillifère et de 3 cas de tuberculose extrapulmonaire (pleurale dans 1 cas, ganglionnaire dans un cas, et rénale dans un cas). La tuberculose pulmonaire était confirmée par l'examen direct, et la tuberculose extrapulmoanire par l'histologie.

La MVTE est apparue en moyenne entre le premier et seizième jour du traitement antituberculeux chez 6 patients et au 6 mois du traitement chez 2 patients. Elle était représentée par une embolie pulmonaire isolée chez 3 patients, une thrombose veineuse profonde du membre inférieurs isolée chez 4 patients et une association d'embolie pulmonaire à une phlébite du membre inférieur chez un patient.

La symptomatologie clinique était dominée par la dyspnée et l'AEG retrouvée dans 75% des cas.

La radiographie thoracique a été réalisée chez tous nos patients revenant pathologique dans 87,5% des cas, quant aux D-dimère ils n'ont été demandés que chez 37,5% de nos patients et se sont révélés positifs dans 100% de ces cas. La thrombose veineuse profonde était confirmée par écho-Doppler chez 62,5% des patients et l'embolie pulmonaire par angioscanner thoracique chez 50% des patients.

Tous les patients étaient sous antituberculeux au cours de la phase d'attaque dans 75% des cas et au cours de la phase d'entretien dans 25% des cas.

Un traitement anticoagulant a été instauré chez tous les patients à base d'héparinothérapie dans 87,5% relayées par les anti-vitamines K. Les AODS étaient utilisés dans 12,5% des cas.

L'évolution clinique était favorable dans 7 cas et on a déploré un décès par arrêt cardio-respiratoire.

Conclusion : Des événements thromboemboliques peuvent survenir chez les patients tuberculeux, d'où la nécessité de rechercher systématiquement des signes cliniques pouvant faire évoquer une MVTE au cours de la tuberculose. Une thromboprophylaxie doit même être envisagée.

Abstract:

Title: Tuberculosis and thromboembolic disease : about 8 cases.

Keywords: Tuberculosis, Pulmonary embolism, Deep vein thrombosis, Vitamin K antagonist, Rifampicin.

Introduction: Tuberculosis is considered a risk factor for venous thromboembolism, with a prevalence ranging from 0.6 to 10%. The pathophysiology of this association is not yet well understood incriminating certain biological factors, or even the role of Rifampicin in view of its hypercoagulant effect. It presents some difficulties on several levels, diagnosis but especially therapeutic.

Purpose: Through a retrospective study of 8 cases of association of tuberculosis with venous thromboembolism; Collected at the pneumology department of the Moulay Ismail military hospital in Meknes over a period of 11 years between January 2008 and December 2018, reporting on the service experience in epidemiological, clinical, paraclinical aspects and challenges encountered during the therapeutic of venous thromboembolism in both aspects pulmonary embolism and / or deep vein thrombosis during tuberculosis.

Results: It is about 5 men and 3 women with an average age of 48.78 years. 75% of our patients had, in addition to their tuberculosis, at least one thromboembolic risk factor.

There are 5 cases of pulmonary tuberculosis bacillifaire and 3 cases of extrapulmonary tuberculosis (pleural in one case, ganglionnaire in one case, and renal in one case). Pulmonary tuberculosis was confirmed by direct examination, and extrapulmonary tuberculosis by histology.

The VTEE appeared on average between the first and sixteenth day of antituberculous treatment in 6 patients and at 6 months of treatment in 2 patients.

It was represented by isolated pulmonary embolism in 3 patients, deep vein thrombosis of the lower extremity isolated in 4 patients and a combination of pulmonary embolism and phlebitis of the lower limb in one patient. The clinical symptomatology was dominated by dyspnoea and deterioration of the general condition found in 75% of cases. Chest radiographs was performed on all of our patients pathological return in 87,5% of cases, whereas D-dimer were only required in 37,5% of our patients and were positive in 100% of cases. Deep vein thrombosis was confirmed by Doppler ultrasound in 62.5% of patients and pulmonary embolism by thoracic angiography CT in 50% of patients.

All patients were on anti-TB drugs, during the attack phase in 75% of cases, and during the maintenance phase in 25% of cases.

An anticoagulant treatment was instituted in all patients with heparin therapy in 87.5% relayed by the anti-vitamin K. AODS was used in 12.5% of cases.

The clinical course was favorable in 7 cases and one death due to cardiorespiratory arrest was deplored.

Conclusion : Thromboembolic events may occur in patients with TB, hence the need to systematically look for clinical signs suggestive of VTE in tuberculosis. Thromboprophylaxis should even be considered.

ملخص

العنوان: داء السل والمرض الخثاري الوريدي حول 8 حالات

الكلمات الدالة: داء السل، الانسداد الرئوي، جلطة وريدية عميقة، مضادات الفيتامين ك، ريفامبيسين.

المقدمة: يعتبر داء السل أحد عوامل الخطر للتجلطات الدموية الوريدية، مع انتشار يتراوح بين 0.6 إلى 10 ٪. لم يتم بعد فهم الفيزيولوجيا المرضية لهذه الرابطة جيدًا إذانة لبعض العوامل البيولوجية، أو حتى دور ريفامبيسين في التخثر المفرط.

تطرح هذه الرابطة بعض الصعوبات على عدة مستويات، منها التشخيصية وخاصة العلاجية.

الهدف: من خلال دراسة بأثر رجعي حول 8 حالات من مرض السل مع الجلطات الدموية الوريدية. تم جمعها في قسم أمراض الرئة بمستشفى مولاي إسماعيل العسكري في مكناس خلال مدة 11 عامًا تتراوح بين يناير 2008 وديسمبر 2018، نقدم تجربة المصلحة المكمونة في الجوانب الوبائية السريرية والباراكلينية وكذلك الصعوبات التي صودفت خلال التدبير العلاجي للجلطات الدموية الوريدية في كلا الجانبين الانسداد الرئوي و / أو تخثر الوريد العميق أثناء مرض السل.

النتائج: تشمل الدراسة 5 رجال و3 نساء بمتوسط عمر 48.78 سنة. 75 ٪ من مرضانا، إضافة إلى

مرض السل لديهم عامل خطر واحد على الأقل للانصمام الخثاري.

يتعلق الأمر ب 5 حالات من السل الرئوي و3 حالات للسل خارج الرئة (الجنبي في 1 حالة، العقدة في حالة واحدة، والكلية في حالة واحدة). تم تأكيد السل الرئوي عن طريق الفحص المباشر، والسل خارج الرئة عن طريق تحليل الأنسجة.

ظهر المرض الخثاري الوريدي في المتوسط بين اليوم الأول والسادس عشر من العلاج المضاد لداء السل لذا 6 مرضى، وخلال الشهر 6 من العلاج لذا مريضين. مثله الانسداد الرئوي المعزول لذا 3 مرضى، تخثر الوريد العميق في الطرف السفلي المعزول لذا 4 مرضى ومزيج من الانسداد الرئوي والتهاب الوريد في الطرف السفلي لذا مريض واحد.

كان يهيمن على الأعراض السريرية ضيق التنفس والتدهور الكبير في الحالة العامة للذان وجدا في 75 ٪ من الحالات.

تم إجراء صور شعاعية للصدر على جميع المرضى التي عادت مرضية في 87.5 ٪ من الحالات. بينما تم طلب D-dimer لذا فقط 37.5 ٪ مرضانا، التي عادت لذا 100 ٪ من هؤلاء. تم تأكيد تجلط الأوردة العميقة اعتمادا على الموجات فوق الصوتية دوبلر في 62.5 ٪ من الحالات والانسداد الرئوي عن طريق تصوير الأوعية الصدرية CT في 50 ٪ من الحالات.

كان جميع المرضى يتناولون عقاقير مضادة للسل، خلال مرحلة الهجوم في 75 ٪ من الحالات وخلال مرحلة الصيانة في 25 ٪ من الحالات. تم وضع علاج مضاد للتخثر لذا جميع المرضى عن طريق العلاج بالهيبارين في 87.5 ٪ من الحالات، ووصلت بمضادات فيتامين ك. وشكلت مضادات التخثر الفموية المباشرة 12.5 ٪ من الحالات.

كان التطور السريري ايجابيا في 7 حالات وقد رثنا حالة وفاة بسبب السكتة القلبية التنفسية.

خلاصة: قد يحدث مرض تخثر الدم الوريدي عند مرضى السل، وبالتالي هناك حاجة إلى البحث بشكل منهجي عن علامات سريرية التي تدل على الإصابة لهذا المرض خلال مرض السل. حتى قد ينبغي النظر ايضا في الوقاية من التخثر.

BIBLIOGRAPHIE

- [1]. Ouazzani–El Ayoubi B, Berraho–Hamani A. Tuberculose oculaire. *Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Ophtalmologie*, 21–410–A–10, 1999, 5 p.
- [2]. Billy C. Infections à mycobactéries : tuberculose, mycobactéries atypiques. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), *Traité de Médecine Akos*, 4–1090, 2011.
- [3]. I. T. Force, “Weekly epidemiological record Relevé épidémiologique hebdomadaire,” no. January, pp. 33–44, 2018.
- [4]. O. Sanchez and G. Le Gal, “Épidémiologie et facteurs de risque de la maladie veineuse thromboembolique Epidemiology and risk factors of venous thromboembolism,” *Rev. Mal. Respir.*, vol. 29, no. 2, pp. 254– 266, 2012.
- [5]. Turken O, Kunter E, Sezer M, Solmazgul E, Cerrahoglu K, Bozkanat E, et al. Hemostatic changes in active pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002;6:927—32.
- [6]. Garnier–delamare, “Dictionnaire illustré des termes de médecine Garnier– Delamare de Jacques Delamare,” pp. 1–2, 2000.
- [7]. Cushman M, editor *Epidemiology and risk factors for venous thrombosis. Seminars in hematology*; 2007: Elsevier.
- [8]. Dambrine S, Bordot AS, Pattier K, Roy PM. Facteurs prédictifs et éléments diagnostiques de l’embolie pulmonaire aux urgences. *Reanimation*. 2008;17(8):745–52.
- [9]. P. Léger, D. Barcat, C. Boccalon, J. Guilloux, H. Boccalon *Thromboses veineuses des membres inférieurs et de la veine cave inférieure. Encyclopédie Médico–Chirurgicale* 11–730–A–10 (2004).

- [10]. http://campus.cerimes.fr/anatomiepathologique/enseignement/anapath_4/site/html/2.html
- [11]. A. Gupta, P. Mrigpuri, A. Faye, D. Bandyopadhyay, and R. Singla, "Case Report Pulmonary tuberculosis - An emerging risk factor for venous thromboembolism : A case series and review of literature," pp.65-69, 2017
- [12]. Abdelkarim S. Spondylodiscite tuberculeuse compliquée d'une ischémie aiguë des membres inférieurs — à propos d'un cas. *Pan Afr Med J* 2011;8:45.
- [13]. Gogna A, Pradhan GR, Sinha RS, Gupta B. Tuberculosis presenting as deep vein thrombosis. *Postgrad Med J* 1999;75:104—5.
- [14]. Maaroufi.A, "Lutte Antituberculeuse au Maroc : Progrès, Défis et Perspectives."
- [15]. U. M. V. Francophone, "Item 135 : Thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire," 2012.
- [16]. J. Ben Amar, B. Dahri, H. Aouina, and H. Bouacha, "Maladie veineuse thromboembolique au cours de la tuberculose," *Rev. Pneumol. Clin.*, vol. 71, no. 6, pp. 327-334, 2015.
- [17]. S.A. Ebongue , H. Naji-Amrani , A. El Merini , Y. Gharbaoui , I.A. Rhorfi , A. Abid , K. Alaoui-Tahiri Maladie thromboembolique compliquant une tuberculose : à propos de six cas. *Revue Des Maladies Respiratoires*, 29, A133.
- [18]. Kouismi, H., Laine, M., Bourkadi, J.-E., & Iraqi, G. (2013). Association of deep venous thrombosis with pulmonary tuberculosis. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis*, 62(3), 541-543.

- [19]. Dhaoui, S., Ben Salah, N., Mjid, M., Kotti, A., Habibèch, S., Toujani, S., ... Béji, M. (2014). Association tuberculose et accidents thromboemboliques : à propos de 16 cas. *Revue Des Maladies Respiratoires*, 31, A104.
- [20]. Hedhli, A., Toujan, S., Balloum, N., Mjid, M., Ouahchy, Y., Ben Salah, N., ... Balloumi, N. (2016). Accidents thromboemboliques et tuberculose. *Revue Des Maladies Respiratoires*, 33, A153.
- [21]. Hayoun, S., Habibi, B., Bourkadi, J., & Benamor, J. (2017). La tuberculose et maladies thromboembolique : délai de normalisation de l'INR. *Revue Des Maladies Respiratoires*, 34, A217.
- [22]. Dermech, N., Djami, N., Amrane, R., & Fissah, A. (2018). Tuberculose pulmonaire et maladie thromboembolique une association non fortuite. *Revue Des Maladies Respiratoires*, 35, A263.
- [23]. Delluc, A., Le Ven, F., Mottier, D., & Le Gal, G. (2012). Épidémiologie et facteurs de risque de la maladie veineuse thromboembolique. *Revue Des Maladies Respiratoires*, 29(2), 254–266.
- [24]. Samama, M. Met collaborateur (2009). *Abrégé Hémorragies et Thromboses du diagnostic au traitement 2eme édition*
- [25]. Collège Français des Pathologistes, "Pathologie vasculaire et troubles circulatoires."
- [26]. N. Tachfouti et al., "Association between smoking status , other factors and tuberculosis treatment failure in Morocco," vol. 15, no. December 2010, pp. 838–843, 2011.
- [27]. WHITE N W. Venous thrombosis and rifampicin. *Lancet* 1989 ;2 : 434–435.

- [28]. P. V. F. Raschilas, E. Mortie, A. Combe, A. Grasland, J. Pouchot and La, "Rifampicine et thrombose veineuse," pp. 485–486, 2001
- [29]. Hadjadj–Aoul, M. M. (2015). Tuberculose et accidents thromboemboliques. *Revue Des Maladies Respiratoires*, 32, A230.
- [30]. Jahnaoui, N., Hammi, S., Id Ahmed, I., Marc, K., Soualhi, M., Zahraoui, R., ... Iraqi, G. (2012). Tuberculose pulmonaire et maladie thrombo–embolique. *Revue Des Maladies Respiratoires*, 29, A112.
- [31]. Hadjer, N., Abderrahim, S., Kheloui, Y., & Saighi, O. (2017). Tuberculose pulmonaire (TP) et maladie veineuse thromboembolique (MVTE) : association fréquente mais méconnue. *Revue Des Maladies Respiratoires*, 34, A36.
- [32]. Habibech, S., Bacha, S., Moussa, I., Agrebi, S., Racil, H., Chabbou, A., & Chaouch, N. (2018). Association entre la tuberculose pulmonaire bacillifère et la maladie thromboembolique : à propos de 39 cas. *Revue Des Maladies Respiratoires*, 35, A261.
- [33]. Mahhou Sennouni F, Robert–Ebadi H, Righini M. Thrombose veineuse profonde des membres inférieurs. *EMC – Cardiologie* 2015;10(1):1–9 [Article 11–730–A–10].
- [34]. U. M. V. Francophone, "Item 135 : Thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire," 2012.
- [35]. Sepou Yanza M–C–A, Houndjahoue F, Castagna E, Granga Daouya D, Gody J–C .Thrombose veineuse profonde d'origine tuberculeuse : à propos d'un cas observé au Complexe pédiatrique de Bangui (République Centrafricaine) *J Afr Pediatr Genet Med* 2018 N°4 ; 26–29

- [36]. Penaloza A, Delvau N, Roy PM. Embolie pulmonaire : de la suspicion clinique à la décision diagnostique. EMC – Urgences 2014;9(4):1–12 [Article 24-113-C-15].
- [37]. Parent F. Démarches diagnostique et thérapeutique devant une suspicion d'embolie pulmonaire. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Traité de Médecine Akos, 6-0635, 2007.
- [38]. Huchon G. Tuberculose : infection et maladie. EMC – Pneumologie 2012;9(4):1–22 [Article 6-019-A-33].
- [39]. Dicko Thiam :tuberculose pulmonaire et maladie thromboembolique veineuse à propos de 8 cas colligés à l'hôpital principal de Dakar.
- [40]. Bauters A, Tournoys A. D-dimères. EMC – Biologie médicale 2014;9(2):1–8 [Article 90-20-0030-A].
- [41]. Penaloza A, Delvau N, Roy PM. Embolie pulmonaire : de la suspicion clinique à la décision diagnostique. EMC – Urgences 2014;9(4):1–12 [Article 24-113-C-15].
- [42]. Robson, S. C., White, N. W., Aronson, I., Woollgar, R., Goodman, H., & Jacobs, P. (1996). ACUTE-PHASE RESPONSE AND THE HYPERCOAGULABLE STATE IN PULMONARY TUBERCULOSIS. *British Journal of Haematology*, 93(4), 943–949.
- [43]. Turken,* E. Kunter,† M. Sezer,* E. Solmazgul,* K. Cerrahoglu,† E. Bozkanat,† A. Ozturk,* A. Ilvan† Hemostatic changes in active pulmonary tuberculosis O. INT J TUBERC LUNG DIS 6(10):927–932
- [44]. Weber, D. J., Leone, P. A., & Rutala, W. A. (2011). Tuberculose pulmonaire. *Médecine Interne de Netter*, 791–801.

- [45]. Le Jeune, S., Pistorius, M.-A., Planchon, B., & Pottier, P. (2008). Risque thromboembolique veineux au cours des affections médicales aiguës. Partie 2 : situations à risque en milieu ambulatoire, en milieu médical hospitalier et en médecine interne. *La Revue de Médecine Interne*, 29(6), 462-475.
- [46]. Ferry, M. (2012). Conséquences globales de la dénutrition. *Nutrition De La Personne Âgée*, 172-178.
- [47]. K. B. Gupta, R. Gupta, A. Atreja, M. Verma, and S. Vishvkarma, "Tuberculosis and nutrition."
- [48]. Bouchentouf, R., El jastimi, S., Benjelloun, A., & Aitbenasser, M. A. (2011). Hépatotoxicité des antituberculeux : épidémiologie, mécanisme et conduite à tenir. *Journal Africain d'Hépatogastroentérologie*, 5(3), 168-173.
- [49]. Mayaud C, Naccache JM et Cadranel J. Manifestations respiratoires au cours de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine. *Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Pneumologie*, 6-004-A-40, 2001, 11 p.
- [50]. Konin, C., Adoh, M., Adoubi, A., Anzouan-Kacou, J. B., Azagoh, R., N'guetta, R., ... Séka, R. (2008). Thromboses veineuses inhabituelles révélatrices d'une infection par le virus de l'immunodéficience humaine et d'un déficit en protéine S. À propos de deux cas et revue de la littérature. *La Revue de Médecine Interne*, 29(6), 508-511.
- [51]. M.-C. Dombret. Tuberculose pulmonaire de l'adulte. *Encycl Méd Chir (Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Traité de Médecine Akos*, 6-0740, 2004, 7 p

- [52]. Malzi, I., Ardouz, E., Alami, S. M., Marc, K., Soualhi, M., Zahraoui, R., ... Iraqui, G. (2012). Tuberculose et maladie thromboembolique. *Revue Des Maladies Respiratoires*, 29, A115.
- [53]. Mahouachi, R., Annabi, H., Chtourou, A., Trabelsi, S., Taktak, S., Motameri, Z., ... Ben Kheder, A. (2007). 417 Tuberculose et maladie thromboembolique. *Revue Des Maladies Respiratoires*, 24, 127.
- [54]. Kwas, H., Habibech, S., Zendah, I., Elmjendel, I., & Ghedira, H. (2013). Pulmonary embolism and tuberculosis. *Asian Cardiovascular and Thoracic Annals*, 22(4), 487-490.
- [55]. Parent F et Simonneau G. Embolie pulmonaire : histoire naturelle, diagnostic, traitement. *Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Pneumologie*, 6-024-B-20, 2003, 8 p.
- [56]. Bopaka, R. G., Esthel, P. L., Janah, H., Okemba, F. H., Jabri, H., Khattabi, W. E., & Afif, H. (2017). Tuberculose pariétale compliquée d'embolie pulmonaire. *Pan African Medical Journal*, 27.
- [57]. Fockyee, C., Beigelman, C., Daou, S., Soussan, M., Brauner, M., Bouvry, D., & Brillet, P.-Y. (2015). Imagerie de la tuberculose pulmonaire. *Feuillets de Radiologie*, 55(4), 206-230.
- [58]. Righini M., Le Gal G., Aujesky D., Roy P.M., Sanchez O., Verschuren F. et al. Diagnosis of pulmonary embolism by multidetector CT alone or combined with venous ultrasonography of the leg: a randomised non-inferiority trial.
- [59]. Godel A., Marchou B. Rifampicine. *EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Traité de Médecine Akos*, 5-0080, 2007.

- [60]. Marrouni A PEC thérapeutique des malades tuberculeux à Kser El Kebir entre 1993 et 1995. Thèse de médecine. Rabat 96 n°222.
- [61]. L. Bourguignon, L. Golfier, F. Chatillon, and H. Bontemps, "Interaction entre l'acénocoumarol et la rifampicine : présentation d'un cas et des mécanismes pharmacocinétiques mis en jeu," vol. 25, no. 2, pp. 105-109, 2006.
- [62]. P. HINDLET Pharmacie, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, AP-HP, Paris. F. LEMAITRE Antituberculeux 4314_ Page 967 Lundi, 19. août 2013 3:30 15
- [63]. M. El hamdounia, S. Ahida, J. Bourkadib, J. Benamorb, M. Hassara, Y. Cherrah. Incidence des effets indésirables dus aux antituberculeux de première ligne au Maroc. Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique 64S (2016) S137-S161.
- [64]. Mercat1, G. Orliaguet2 Traitement symptomatique de la défaillance cardiorespiratoire de l'embolie pulmonaire grave.
- [65]. Meyer G. Embolie pulmonaire. EMC Anesthésie-Réanimation ; 2013 ; Volume 10. 36-827-A-40.
- [66]. P.Y. Gueugniaud, C. Macabeo, J. Ruiz, M. Zeghari Catécholamines dans les états de choc
- [67]. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Respiratory Society (ERS) European Heart Journal doi:10.1093/eurheartj/ehu283

- [68]. Planquette B, Belmont L, Meyer G et al. Prise en charge diagnostique et thérapeutique d'embolie pulmonaire Rev Mal Respir 2011 ; 28 :778-89.
- [69]. Ellis CR, Kaiser DW. The clinical efficacy of dabigatran etexilate for preventing stroke in atrial fibrillation patients. Vasc Health Risk Manag. 2013;9:341-52.
- [70]. Prescription et surveillance d'un traitement antithrombotique ; UNIVERSITE MEDICALE VIRTUELLE FRANCOPHONE.
- [71]. M M. Abrégé de pharmacologie Paris Mansson1998.
- [72]. Broussalis E, Anna W, Trinkka E, Mutzenbach S, Killer M. Latest developments in anticoagulant drug discovery. Drug discovery today. 2014;19(7):921-35.
- [73]. You JJ, Singer DE, Howard PA, Lane DA, Eckman MH, Fang MC, et al. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. CHEST Journal. 2012;141(2_suppl):e531S-e75S.
- [74]. Rosenberg R, Rosenberg J. Natural anticoagulant mechanisms. Journal of Clinical Investigation. 1984;74(1):1.
- [75]. Broussalis E, Anna W, Trinkka E, Mutzenbach S, Killer M. Latest developments in anticoagulant drug discovery. Drug discovery today. 2014;19(7):921-35.
- [76]. Investigators E. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. The New England journal of medicine. 2010;2010(363):2499-510.

- [77]. Investigators EP. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *The New England journal of medicine*. 2012;2012(366):1287-97.
- [78]. Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, Schellong S, Eriksson H, Mismetti P, et al. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation*. 2013:CIRCULATIONAHA.113.004450
- [79]. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, et al. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *New England Journal of Medicine*. 2013;368(8):709-18.
- [80]. N.O. Touré, Y. Dia Kane, A. Diatta, E.M. Ndiaye, K. Thiam, A. Niang, N. Fall Cissé, A.A. Hane. Tuberculose et thrombophlébite des membres inférieurs. *Rev Mal Respir* 2006 ; 24 : 1S31–1S144
- [81]. Benjamin PLANQUETTE (2^{ème} édition 2011), KB Pneumologie éditions Vernazobres–Grego.
- [82]. Planquette B, Belmont L, Meyer G, Sanchez O. Prise en charge diagnostique et thérapeutique de l'embolie pulmonaire grave. *Rev MalRespir*. 2011;28(6):778–89.
- [83]. CAMPUS NUMERIQUE DE L'UNIVERSITE PARIS V. L'embolie pulmonaire. <http://www.uvp5.univ-paris5.fr>.
- [84]. C. Dentan, O. Epaulard, D. Seynaeve, C. Genty, J.L. Bosson, Maladies infectieuses et tropicales, Étude rétrospective de l'association entre tuberculose et maladie thromboembolique veineuse selon la

classification internationale des maladies, neuvième révision ; La
Revue de médecine interne 35S (2014) A16-A95