



République Algérienne Démocratique et Populaire  
Ministère de l'Enseignement Supérieur  
et de la Recherche Scientifique  
Université Constantine 3 Salah Boubnider  
Faculté de Médecine



**THÈSE de**  
**Doctorat En Sciences Médicales**  
Présentée et soutenue publiquement le 01 juillet 2024 par  
**TLILI Khaled**  
Maitre-assistant en Pneumologie

**LA TUBERCULOSE PULMONAIRE, ETAT D'HYPERCOAGULABILITE  
ET MALADIE VEINEUSE THROMBOEMBOLIQUE :  
PARTICULARITES CLINIQUES, BIOLOGIQUES,  
RADIOLOGIQUES ET THERAPEUTIQUES**

Directeur de thèse  
Professeur DJEGHRI Yacine

**Jury**

**Présidente :** Professeur TARIGHT Samya      Université d'Alger 1 Benyoucef Benkhedda  
Faculté de médecine

**Membres :** Professeur KETFI Abdelbassat      Université d'Alger 1 Benyoucef Benkhedda  
Faculté de médecine

Professeur ZIANE Fares      Université d'Alger 1 Benyoucef Benkhedda  
Faculté de médecine

Professeur ZOUITENE Raouf      Université d'Alger 1 Benyoucef Benkhedda  
Faculté de médecine

## **Remerciements**

### ***Je rends grâce à Allah***

*Le tout puissant, le très miséricordieux, qui m'a inspiré,  
qui m'a guidé sur le droit chemin.*

*Le Tout Puissant, pour ce que je suis car aucune vraie réussite n'est possible  
sans Lui.*

*Je remercie Dieu tous les jours pour m'avoir donné la chance et la force  
nécessaire, pour réaliser ce humble et modeste travail.*

### ***Au prophète Mohammad***

*Que les bénédictions et la paix de Dieu soient sur lui  
« Apprendre du berceau jusqu'à la tombe » tel était l'une de ces paroles qui nous  
a donné le goût de l'apprentissage.*

*Nous lui témoignons notre respect et notre gratitude  
pour ce qu'il a fait pour l'humanité.*

**A**

### ***Mon maitre et directeur de thèse***

#### ***Le professeur Djeghri Yacine***

*C'est avec abnégation et le souci constant du travail bien fait que vous avez  
accepté de diriger ce travail malgré vos multiples occupations.  
Vous avez pris soin de mener à bien cette thèse, en me donnant à la fois votre  
temps et vos conseils précieux.*

*Vous avez été, à la fois, le guide qui m'instruit sans cesse,  
m'encourage et me stimule constamment.*

*Vos qualités scientifiques,  
votre simplicité et votre sagesse font de vous un maître modèle.*

*Tout en prenant un très grand plaisir à être votre thésard.  
Trouvez ici Professeur, toute ma reconnaissance et mon plus profond respect.*

**A**

### ***Notre maitre et présidente de jury***

#### ***Professeur Taright Samya***

*Vous nous avez honoré en acceptant de présider ce jury. Votre rigueur  
scientifique,  
votre recherche constante de l'excellence font de vous une maître respectée.  
Nous apprécions en vous la femme de science modeste et vous restez l'une des  
exemples de la Faculté de médecine d'Alger.*

*Veuillez accepter Chère maître, l'expression de nos sentiments les plus  
distingués.*

**A**

***Notre maître***

***Le professeur Ketfi Abdelbassat***

*Vous nous avez fait un grand honneur en acceptant aimablement de siéger dans notre jury de thèse.*

*Vos qualités professionnelles nous ont beaucoup marqués mais encore plus votre gentillesse et votre sympathie. Veuillez accepter, cher maître, dans ce travail nos sincères remerciements et toute la reconnaissance que nous vous témoignons.*

**A**

***Notre maître***

***Le professeur Ziane Fares***

*Je vous adresse un vif remerciement pour vos conseils, et les améliorations que vous avez apporté à ce travail.*

*Votre présence est pour moi, l'occasion de vous exprimer mon admiration pour votre rigueur scientifique et vos qualités pédagogiques inégalables. Veuillez agréer mon profond respect et mon immense gratitude.*

**A**

***Notre maître***

***Le professeur Zouitene Raouf***

*Je vous remercie infiniment de l'honneur que vous nous faite en acceptant de siéger parmi les membres du jury.*

*Je vous suis reconnaissant de m'avoir ouvert les portes de votre service, afin d'accomplir ce travail.*

*Merci d'avoir contribué à la finalisation de cette thèse. Je vous prie d'agréer, l'expression de mes sentiments très respectueux.*

## **Dédicaces**

***Je dédie ce modeste travail à...***

***A la mémoire de mon très cher papa Allah yerhamou***

*Je ne saurais exprimer mon grand chagrin en ton absence. J'aurais aimé que tu sois à mes côtés ce jour.*

***A ma très chère maman***

*Aucune dédicace ne saurait exprimer mon grand respect, et ma reconnaissance pour les sacrifices que tu as consentis pour mon éducation. J'implore dieu le tout puissant de t'accorder bonne santé et longue vie.*

***A ma très chère épouse***

*Aucune parole ne peut être dite à ta juste valeur pour exprimer tout le respect et l'amour que je te porte. Tu m'as toujours donné de ton temps, de ton énergie. Merci infiniment pour ton accompagnement, retrouve ici ma profonde gratitude. Merci d'être une bonne mère et une bonne épouse, les enfants et moi en sont reconnaissants.*

*Que Dieu tout puissant te préserve et te garde pour moi et pour nos enfants  
Amir, Ilyes et Khalil.*

***A mon frère et ma sœur***

*Votre soutien et votre amour fraternel m'ont donné force et encouragement.*

***A toute ma belle famille***

***A tous mes chers amis***

***A toute l'équipe médicale et paramédicale***

***du service de Pneumologie de l'HMRUC***

***A toute personne qui a contribué à la réalisation de ce travail de près  
ou de loin***

***Et surtout aussi, Un GRAND MERCI à tous les malades tuberculeux  
ayant accepté de participer à cette étude.***

## Table des matières

<b>Liste des acronymes</b> .....	9
<b>Liste des tableaux</b> .....	12
<b>Liste des figures</b> .....	15
<b>Chapitre 1 : Introduction</b> .....	18
<b>Chapitre 2 : État actuel des connaissances, problématique et objectifs de l'étude</b> .....	24
<b>I. La tuberculose</b> .....	25
I.1. Histoire .....	25
I.2. Agent pathogène .....	27
I.3. Physiopathologie .....	29
I.3.1. Transmission .....	29
I.3.2. Réponse immunitaire à l'hôte .....	29
I.4. Diagnostic positif .....	31
I.4.1. Diagnostic clinique .....	31
I.4.2. Diagnostic radiologique .....	32
I.4.3. Diagnostic bactériologique .....	36
I.4.4. Tests immunologiques .....	42
I.5. Traitement .....	43
I.5.1. Buts .....	44
I.5.2. Bilan pré-thérapeutique et règles générales du traitement .....	44
I.5.3. Isolement .....	44
I.5.4. Les médicaments antituberculeux .....	45
I.5.5. Les régimes standardisés .....	47
I.5.6. Effets secondaires .....	48
I.5.7. Surveillance de l'efficacité du traitement .....	49
I.6. Prévention .....	50
I.6.1. Dépistage .....	50
I.6.2. Chimio prophylaxie .....	50
I.6.3. Vaccination .....	51
<b>II. La maladie thrombo-embolique veineuse</b> .....	51
II.1. Définition .....	51
II.2. Histoire .....	51
II.3. Facteurs de risque .....	52
II.3.1. Les facteurs de risque acquis .....	52

II.3.2. Les facteurs de risque constitutionnels .....	54
II.4. Physiologie de l'hémostase.....	56
II.4.1. Hémostase primaire .....	56
II.4.2. Coagulation.....	59
II.4.3. Fibrinolyse .....	60
II.5. Physiopathologie.....	60
II.5.1. Thrombose veineuse profonde.....	61
II.5.2. Physiopathologie de l'embolie pulmonaire .....	62
II.5.3. Conséquences hémodynamiques de l'embolie pulmonaire .....	62
II.5.4. Conséquences respiratoires de l'embolie pulmonaire.....	63
II.6. Diagnostic .....	64
II.6.1. Diagnostic clinique .....	64
II.6.2. Diagnostic paraclinique .....	70
II.7. Élaboration de stratégies diagnostiques .....	77
II.7.1. Devant une suspicion de TVP.....	77
II.7.2. Devant une suspicion d'embolie pulmonaire.....	78
II.8. Traitement.....	79
II.8.1. But.....	79
II.8.2. Lieu du traitement.....	80
II.8.3. Moyens et indications .....	80
II.8.4. Schémas thérapeutiques des anticoagulants.....	88
II.8.5. Durée du traitement anticoagulant .....	88
II.8.6. Prophylaxie .....	89
<b>III. Tuberculose et maladies thrombo-emboliques.....</b>	<b>90</b>
III.1. Physiopathologie .....	90
III.1.1. Les anomalies hématologiques.....	91
III.1.2. Rôle de la Rifampicine .....	92
<b>IV. Problématique .....</b>	<b>93</b>
<b>V. Objectifs.....</b>	<b>93</b>
V.1. Objectif principal.....	93
V.2. Objectifs secondaires.....	93
<b>Chapitre 3 : Matériel et méthode .....</b>	<b>94</b>
<b>I. Méthode .....</b>	<b>95</b>
<b>II. Abord officiel et démarche préconisée .....</b>	<b>95</b>

II.1. Information des responsables.....	95
II.2. Conflits d'intérêts .....	95
II.3. Le consentement éclairé.....	95
II.4. Formation de l'enquêteur.....	96
<b>III. Matériel de l'étude</b> .....	<b>96</b>
III.1. Population ciblée .....	96
III.2. Critères d'inclusion .....	96
III.3. Critères de non-inclusion.....	96
III.4. Critères d'exclusion.....	97
III.5. Taille de l'échantillon.....	97
<b>IV. Déroulement de l'étude</b> .....	<b>97</b>
IV.1. Examen clinique.....	97
IV.2. Radiologie .....	99
IV.3. Bilan biologique .....	99
IV.4. Échographie de compression des membres inférieurs .....	101
IV.5. Contrôle et suivi .....	104
<b>V. Recueil des données</b> .....	<b>105</b>
<b>VI. Variables de l'étude et critères de jugement</b> .....	<b>106</b>
VI.1. Mesures anthropométriques : .....	106
VI.2. Habitudes toxiques .....	106
VI.3. Signes généraux .....	107
VI.4. Signes fonctionnels respiratoires.....	107
VI.5. Signes fonctionnels de TVP .....	108
VI.6. Score de Wells pour la thrombose veineuse profonde .....	108
VI.7. Les constantes vitales .....	108
VI.8. Radiographie du thorax .....	109
VI.9. Biologie .....	109
VI.9.1. Hémogramme .....	109
VI.9.2. Bilan inflammatoire.....	110
VI.9.3. Gaz du sang .....	111
VI.9.4. Bilan d'hémostase .....	111
VI.9.5. Bilan de thrombophilie.....	111
VI.9.6. Facteurs de coagulation.....	111
VI.9.7. Anticorps anti-phospholipides par technique immuno-enzymatique (ELISA) .....	111

<b>VII. Gestion des données</b> .....	112
<b>VIII. Analyse des données</b> .....	112
<b>IX. Moyens</b> .....	113
IX.1. Personnels : Un médecin pneumologue enquêteur.....	113
IX.2. Structure .....	113
IX.3. Matériel .....	113
IX.4. Collaboration scientifique .....	113
<b>X. Durée totale prévue et programmation</b> .....	114
<b>Chapitre 4 : Résultats</b> .....	115
<b>I. Données anamnestiques et anthropométriques</b> .....	116
I.1. Genre.....	116
I.2. Âge .....	116
I.3. Zone d’habitat .....	117
I.4. État civil .....	117
I.5. Situation professionnelle.....	118
I.6. Niveau socio-économique.....	118
I.7. Tabagisme .....	119
I.7.1. Exposition à la fumée de tabac.....	119
I.7.2. Statut tabagique.....	119
I.7.3. Quantité du tabagisme.....	120
I.8. Vaccination .....	120
I.9. Contage tuberculeux.....	121
I.10. Antécédents personnels.....	122
<b>II. Clinique</b> .....	123
II.1. Signes généraux .....	123
II.2. Signes fonctionnels .....	124
II.3. Les constantes vitales.....	125
II.4. Le délai de la prise en charge de la tuberculose.....	125
II.5. L’auscultation .....	126
<b>III. La radiographie thoracique</b> .....	126
III.1. Le siège des images radiologiques .....	126
III.2. Les types des lésions radiologiques.....	127
III.3. L’étendue des images radiologiques.....	127
<b>IV. Statut bactériologique</b> .....	128



<b>V. Localisation de la maladie</b> .....	128
<b>VI. Le type de la maladie</b> .....	129
<b>VII. Dépistage de la MVTE</b> .....	129
VII.1. Probabilité de la TVP selon le score de Wells .....	129
VII.2. Résultat du dépistage systématique des thromboses veineuses par l'échographie Doppler de compression .....	130
VII.3. Échographie Doppler de confirmation.....	130
<b>VIII. Biologie</b> .....	131
VIII.1. Hémogramme .....	131
VIII.2. Bilan inflammatoire.....	135
VIII.3. Bilan d'hémostase.....	138
VIII.4. Groupage sanguin.....	142
VIII.5. Biochimie .....	142
VIII.6. Bilan de thrombophilie .....	143
VIII.7. Les facteurs de coagulation .....	145
VIII.8. Anticorps Antiphospholipides .....	147
<b>IX. Durée d'hospitalisation</b> .....	147
<b>X. L'évolution</b> .....	148
X.1. Clinique .....	148
X.2. Radiologique.....	149
X.3. Biologie .....	150
X.4. Bilan inflammatoire.....	151
X.5. Bilan d'hémostase .....	153
X.5.1. TP .....	153
X.5.2. TCK.....	154
X.5.3. TCA .....	154
X.5.4. D-Dimères .....	155
<b>XI. Corrélations entre le taux des D-Dimères et les paramètres cliniques, radiologiques et biologiques chez les patients atteints de tuberculose pulmonaire</b> .....	155
XI.1. Corrélations entre le taux des D-Dimères et les paramètres cliniques .....	155
XI.2. Corrélations entre le taux des D-Dimères et les paramètres radiologiques.....	158
XI.3. Corrélations entre le taux des D-Dimères et les paramètres biologiques .....	159
<b>XII. Tuberculose pulmonaire associée à une MVTE</b> .....	162
XII.1. Genre.....	162
XII.2. Âge.....	162

XII.3. IMC.....	162
XII.4. Tabagisme.....	162
XII.5. Circonstances de découverte.....	163
XII.6. Délai de la survenue de MVTE après l’admission.....	163
XII.7. Délai entre le début du traitement et l’apparition des symptômes de MVTE.....	163
XII.8. Signes généraux.....	164
XII.9. Signes fonctionnels.....	165
XII.10. Signes cliniques de la thrombose veineuse superficielle.....	166
XII.11. Les constantes vitales.....	166
XII.12. Types des lésions radiologiques.....	167
XII.13. Étendue des lésions radiologiques.....	167
XII.14. Bactériologie.....	168
XII.15. Gazométrie artérielle.....	168
XII.16. Moyens diagnostiques de confirmation de la MVTE.....	168
XII.17. Biologie.....	170
XII.18. Durée d’hospitalisation.....	175
XII.21. Évolution.....	176
XII.21.1. Clinique.....	176
XII.21.2. Radiologique.....	176
<b>XIII. Les marqueurs biologiques prédictifs de la survenue de la MVTE chez les patients atteints de tuberculose pulmonaire.....</b>	<b>176</b>
XIII.1. D-dimères.....	176
XIII.2. Vitesse de sédimentation.....	177
XIII.3. LDH.....	178
XIII.4. CRP.....	178
XIII.5. TCA.....	179
<b>Chapitre 5 : Discussion.....</b>	<b>180</b>
<b>I. Aspects épidémiologiques de l’échantillon.....</b>	<b>181</b>
<b>I.1. Genre.....</b>	<b>181</b>
<b>I.2. Âge.....</b>	<b>182</b>
<b>I.3. Zone d’habitat.....</b>	<b>183</b>
<b>I.4. IMC.....</b>	<b>183</b>
<b>I.5. État civil.....</b>	<b>183</b>
<b>I.6. Habitudes toxiques.....</b>	<b>184</b>

<b>I.7. Quantité de tabagisme consommé</b> .....	184
<b>I.8. Vaccination</b> .....	185
<b>I.9. Contage tuberculeux</b> .....	185
<b>I.10. Comorbidités</b> .....	185
<b>II. Clinique</b> .....	186
<b>II.1. Signes généraux</b> .....	186
<b>II.2. Signes fonctionnels</b> .....	187
<b>II.3. Examen physique</b> .....	188
<b>II.4. Délai de consultation</b> .....	189
<b>III. Radiologie</b> .....	190
<b>IV. Bactériologie</b> .....	190
<b>V. Biologie</b> .....	191
<b>V.1. Hémogramme</b> .....	191
<b>V.2. Bilan inflammatoire</b> .....	203
V.2.1. Vitesse de sédimentation .....	203
V.2.2. CRP .....	204
V.2.3. Fibrinogène .....	205
V.2.4. LDH .....	206
<b>V.3. Bilan d'hémostase</b> .....	206
V.3.1. TP .....	206
V.3.2. TCA .....	207
V.3.3. D-Dimères .....	207
<b>V.4. Bilan de thrombophilie</b> .....	208
<b>V.5. Facteurs de coagulation</b> .....	208
<b>V.6. Anticorps Anti-phospholipides</b> .....	209
<b>VI. Traitement</b> .....	209
<b>VII. Évolution</b> .....	209
<b>VII.1. Hémogramme</b> .....	209
<b>VII.2. Bilan inflammatoire</b> .....	210
<b>VIII. Tuberculose pulmonaire et maladies veineuses thromboemboliques</b> .....	212
<b>VIII.1. Genre</b> .....	212
<b>VIII.2. Âge</b> .....	213
<b>VIII.3. IMC</b> .....	214
<b>VIII.4. Habitudes toxiques</b> .....	214

<b>VIII.5. Antécédents</b> .....	215
<b>VIII.6. Signes généraux</b> .....	216
<b>VIII.7. Signes fonctionnels</b> .....	216
<b>VIII.8. Circonstances de découverte</b> .....	217
<b>VIII.9. Délai de la survenue de MVTE après l’admission</b> .....	218
<b>VIII.10. Délai entre le début du traitement antituberculeux et l’apparition des symptômes de MVTE</b> .....	218
<b>VIII.11. Constantes vitales</b> .....	219
<b>VIII.12. Délai de consultation</b> .....	220
<b>VIII.13. Radiographie thoracique</b> .....	220
<b>VIII.14. Dépistage de la TVP</b> .....	221
<b>VIII.15. Bactériologie</b> .....	222
<b>VIII.16. Type de la MVTE</b> .....	223
<b>VIII.17. Moyens diagnostics de confirmation</b> .....	224
<b>VIII.18. Biologie</b> .....	225
VIII.18.1. Hémogramme .....	225
VIII.18.2. Bilan inflammatoire.....	226
VIII.18.3. Bilan d’hémostase.....	227
VIII.18.4. Bilan de thrombophilie et facteurs de coagulation .....	228
VIII.18.5. Anticorps anti phospholipides .....	229
<b>VIII.19. Aspects thérapeutiques</b> .....	229
<b>VIII.20. Aspects évolutifs</b> .....	231
<b>VIII.21. Corrélations</b> .....	232
<b>IX. Limites de l’étude</b> .....	234
<b>X. Intérêt et originalité de l’étude</b> .....	235
<b>Contexte, suggestions et perspectives</b> .....	237
<b>Conclusion</b> .....	245
<b>Annexes</b> .....	248
<b>Résumé</b> .....	263
<b>Références bibliographiques</b> .....	266

## Liste des acronymes

AOD	Anticoagulants oraux directs
APL	Anticorps anti-phospholipides
ATIII	Antithrombine III
AVK	Antivitamines K
BAAR	Bacilles alcool-acido-résistants
BCG	Bacille de Calmette-Guérin
BK	Bacille de Koch
BNP	B-type natriuretic peptide
CCMH	Concentration Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine
CCP	Culot concentré prothrombinique
CEC	Circulation extracorporelle
CPA	Cœur pulmonaire aigu
CRP	Protéine C-réactive
CUS	Compression ultrasound
DOT	Directly observed treatment
ECG	Électrocardiogramme
ECMO	Oxygénation par membrane extracorporelle
ECOG	Eastern cooperative oncology group
ED	Écho-doppler
EMB	Ethambutol
EP	Embolie pulmonaire
ETO	Échographie cardiaque transœsophagienne
ETT	Échographie cardiaque transthoracique
FDA	Food and Drug Administration
FO	Foramen ovale
HBPM	Héparine de bas poids moléculaire
HMRUC	Hôpital militaire régional universitaire de Constantine
HNF	Héparine non fractionnée
HTP	Hypertension pulmonaire
IDR	Intradermo-réaction à la tuberculine
IFN- $\gamma$	Interféron- $\gamma$
IGRA	Interferon gamma release assay

IL1	Interleukine 1
IL12	Interleukine12
IL1 $\beta$	Interleukine1 $\beta$
IL6	Interleukine 6
INH	Isoniazide
INR	International normalized ratio
IRM	Imagerie par résonance magnétique
ITL	Infection tuberculeuse latente
LAM	Lipoarabinomannane
LDH	Lactate déshydrogénase
LED	Light emitting diode
M.	Mycobacterium
MCP	Protéine chimiotactique monocytaire
MDR	MDR
MNT	Mycobactéries Non Tuberculeuses
MTBC	Complexe Mycobacterium tuberculosis
MVTE	Maladie veineuse thromboembolique
NAA	Amplification des acides nucléiques
NFS	Numération formule sanguine
NT proBNP	N-terminale B-type natriuretic peptide
OMS	Organisation mondiale de la santé
OR	Odds ratio
PA	Activateurs du plasminogène
P-A	Paquets Années
PaCO <sub>2</sub>	Pression artérielle en CO <sub>2</sub>
PaO <sub>2</sub>	Pression artérielle en O <sub>2</sub>
PAP	Pression artérielle pulmonaire
PERC rule	Pulmonary embolism rule out criteria
PNN	Polynucléaire neutrophile
PS	Statut de performance
PvO <sub>2</sub>	Pression partielle en O <sub>2</sub> dans le sang veineux
PZA	Pyrazinamide
RIF	Rifampicine

RR	Risque relatif
SAPL	Syndrome des antiphospholipides
SPECT	Single photon emission computed tomography
SPT	Syndrome post-thrombotique
TA	Tension artérielle
TCA	Temps de céphaline activée
TCK	Temps de Céphaline Kaolin
TCMH	Teneur Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine
TGO	Glutamate-oxaloacetate-transaminase
TGP	Glutamate-pyruvate-transaminase
TIH	Thrombopénie induite par l'héparine
TLR	Récepteurs Toll-Like
TNF- $\alpha$	Tumor necrosis factor- $\alpha$
TP	Temps de prothrombine
tPA	Activateur du plasminogène de type tissulaire
TST	Test cutané à la tuberculine
TVP	Thrombose veineuse profonde
UICT	Union Internationale Contre la Tuberculose
Upa	Urokinase
US	Ultrasons
VCI	Veine cave inférieure
VD	Ventricule droit
VG	Ventricule gauche
VGM	Volume globulaire moyen
VIH	Virus de l'immunodéficience
VS	Vitesse de sédimentation
VWF	Facteur de Von Willebrand
XDR	Ultra-résistante

## Liste des tableaux

Tableau 1 : Classification des médicaments antituberculeux.....	45
Tableau 2 : Mécanismes d'action des médicaments antituberculeux de première ligne.....	46
Tableau 3 : Classements des activités de médicaments antituberculeux.....	46
Tableau 4 : Médicaments de réserve.....	47
Tableau 5 : Schéma thérapeutique de tuberculose multirésistante.....	48
Tableau 6 : Effets secondaires des médicaments essentiels.....	48
Tableau 7 : Effets secondaires des médicaments de réserve.....	49
Tableau 8 : Facteurs de risque acquis de la maladie veineuse thromboembolique.....	54
Tableau 9 : Risque de maladie veineuse thromboembolique associé aux thrombophilies constitutionnelles.....	56
Tableau 10 : Score de Wells de la TVP.....	66
Tableau 11 : Règle PERC (Pulmonary Embolism Rule-out Criteria).....	68
Tableau 12 : Score de Genève révisé, version originale et simplifiée pour l'EP.....	69
Tableau 13 : Score de Wells, version originale et simplifiée pour l'EP.....	70
Tableau 14 : Score PESI original et simplifié.....	77
Tableau 15 : Posologie recommandée pour chacune des héparines de bas poids moléculaire dans le traitement curatif des MVTE.....	81
Tableau 16 : Principales caractéristiques des anti-vitamines K.....	83
Tableau 17 : La conduite à tenir en fonction de l'INR.....	84
Tableau 18 : Caractéristiques des AOD.....	85
Tableau 19 : Agents thrombolytiques dans le traitement de la MVTE.....	86
Tableau 20 : Doses recommandées de la prophylaxie de la thrombose veineuse profonde chez les patients non chirurgicaux, selon la stratification des facteurs de risque de thrombose.....	89
Tableau 21 : Classification des groupes à risque de thrombo-embolie veineuse.....	90
Tableau 22 : Les constantes vitales des patients tuberculeux à l'admission.....	125
Tableau 23 : Délai de la prise en charge de la tuberculose.....	125
Tableau 24 : Résultat des différents paramètres de l'hémogramme chez les patients tuberculeux.....	131
Tableau 25 : Caractéristiques du bilan inflammatoire des patients tuberculeux.....	135
Tableau 26 : Caractéristiques du bilan d'hémostase des patients tuberculeux.....	138
Tableau 27 : Résultats du bilan biochimique chez les patients tuberculeux.....	142
Tableau 28 : Résultats du bilan de thrombophilie chez les patients tuberculeux.....	143
Tableau 29 : Résultats des dosages des anticorps antiphospholipides chez les patients tuberculeux.....	147
Tableau 30 : Corrélation entre les caractéristiques démographiques des patients atteints de tuberculose pulmonaire et leurs taux de D-Dimères.....	155
Tableau 31 : Corrélation entre les constantes vitales des patients atteints de tuberculose pulmonaire et leurs taux de D-Dimères.....	156
Tableau 32 : Corrélation entre les signes généraux et fonctionnels des patients atteints de tuberculose pulmonaire et leurs taux de D-Dimères.....	156
Tableau 33 : Comparaison des moyennes des D-Dimères en fonction des stades de la dyspnée (mMRC).....	157
Tableau 34 : Comparaison des moyennes des D-Dimères en fonction du score PS de l'état général.....	158
Tableau 35 : Evaluation de la corrélation entre l'étendue des lésions radiologiques des patients atteints de tuberculose pulmonaire et leur taux des D-Dimères.....	158
Tableau 36 : Corrélation entre les paramètres de l'hémogramme des patients atteints de tuberculose pulmonaire et leurs taux de D-Dimères.....	159
Tableau 37 : Corrélation entre les résultats des bilans inflammatoires des patients atteints de tuberculose pulmonaire et leurs taux de D-Dimères.....	160
Tableau 38 : Corrélation multivariée entre le bilan inflammatoire, le délai de prise en charge de la tuberculose, l'étendu des lésions radiologiques des patients atteints de tuberculose pulmonaire et leurs taux de D-Dimères.....	160
Tableau 39 : Corrélation entre les paramètres du bilan d'hémostase des patients atteints de tuberculose pulmonaire et leurs taux de D-Dimères.....	161



Tableau 40 : Corrélation entre les paramètres du bilan de thrombophilie des patients atteints de tuberculose pulmonaire et leurs taux de D-Dimères .....	161
Tableau 41 : Comparaison des moyennes d'âge des patients atteints de tuberculose pulmonaire compliquée et non compliquée d'une MVTE .....	162
Tableau 42 : Comparaison des moyennes des IMC des patients atteints de tuberculose pulmonaire compliquée et non compliquée d'une MVTE .....	162
Tableau 43 : Comparaison des moyennes de consommation de tabac des patients atteints de tuberculose pulmonaire compliquée et non compliquée d'une MVTE .....	162
Tableau 44 : Comparaison des signes généraux entre les patients atteints de tuberculose pulmonaire compliquée et non compliquée d'une MVTE .....	164
Tableau 45 : Comparaison des moyennes de température et du nombre de kg perdu entre les patients atteints de tuberculose pulmonaire compliquée et non compliquée d'une MVTE.....	164
Tableau 46 : Comparaison des moyennes de température et du nombre de kg perdu entre les patients atteints de tuberculose pulmonaire compliquée et non compliquée d'une embolie pulmonaire .....	164
Tableau 47 : Comparaison des signes fonctionnels entre les patients atteints de tuberculose pulmonaire compliquée et non compliquée d'une MVTE .....	165
Tableau 48 : Comparaison entre les constantes vitales des patients atteints de tuberculose pulmonaire compliquée et non compliquée d'une MVTE .....	166
Tableau 49 : Caractéristiques de la gazométrie artérielle des patients atteints de tuberculose pulmonaire compliquée d'une embolie pulmonaire (moyenne).....	168
Tableau 50 : Comparaison des paramètres de l'hémogramme des patients atteints de tuberculose pulmonaire compliquée et non compliquée d'une MVTE .....	170
Tableau 51 : Comparaison entre les moyennes des paramètres de l'hémogramme des patients atteints de tuberculose pulmonaire compliquée et non compliquée d'une EP.....	171
Tableau 52 : Comparaison des résultats du bilan inflammatoire des patients atteints de tuberculose pulmonaire compliquée et non compliquée d'une MVTE .....	172
Tableau 53 : Comparaison entre les moyennes des résultats du bilan inflammatoire des patients atteints de tuberculose pulmonaire compliquée et non compliquée d'une embolie pulmonaire .....	172
Tableau 54 : Comparaison des résultats du bilan d'hémostase des patients atteints de tuberculose pulmonaire compliquée et non compliquée d'une MVTE .....	173
Tableau 55 : Comparaison des moyennes du bilan d'hémostase entre les patients atteints de tuberculose pulmonaire compliquée et non compliquée d'une embolie pulmonaire .....	173
Tableau 56 : Comparaison des résultats du bilan biochimique des patients atteints de tuberculose pulmonaire compliquée et non compliquée d'une MVTE .....	174
Tableau 57 : Caractéristique du bilan de thrombophilie des patients atteints de tuberculose pulmonaire compliquée d'une MVTE.....	174
Tableau 58 : Caractéristiques des facteurs de coagulation des patients atteints de tuberculose pulmonaire compliquée d'une MVTE.....	174
Tableau 59 : Comparaison de la moyenne de la durée d'hospitalisation entre les patients atteints de tuberculose pulmonaire compliquée et non compliquée d'une MVTE.....	175
Tableau 60 : Globules blancs et tuberculose pulmonaire.....	192
Tableau 61 : Polynucléaires neutrophiles et tuberculose pulmonaire.....	193
Tableau 62 : Lymphocytes et tuberculose pulmonaire.....	194
Tableau 63 : Monocytes et tuberculose pulmonaire.....	195
Tableau 64 : Basophiles et tuberculose pulmonaire.....	195
Tableau 65 : Éosinophiles et tuberculose pulmonaire.....	195
Tableau 66 : Globules rouges et tuberculose pulmonaire.....	196
Tableau 67 : Hémoglobine et tuberculose pulmonaire.....	199
Tableau 68 : Hématocrite et tuberculose pulmonaire.....	199
Tableau 69 : VGM et tuberculose pulmonaire.....	200
Tableau 70 : TCMH et tuberculose pulmonaire.....	200
Tableau 71 : CCMH et tuberculose pulmonaire.....	201
Tableau 72 : Plaquettes et tuberculose pulmonaire.....	203
Tableau 73 : VS et tuberculose pulmonaire .....	204
Tableau 74 : CRP et tuberculose pulmonaire.....	205

Tableau 75 : Fibrinogène et tuberculose pulmonaire. ....	206
Tableau 76 : LDH et tuberculose pulmonaire. ....	206
Tableau 77 : Incidence de la MVTE chez les patients atteints de tuberculose pulmonaire.....	212
Tableau 78 : Répartition des patients atteints de tuberculose pulmonaire compliquée d'une MVTE selon le genre.....	213
Tableau 79 : La moyenne d'âge des patients atteints de tuberculose pulmonaire compliquée de MVTE. .....	214

## Liste des figures

Figure 1 : L'évolution du nombre des nouveaux cas de tuberculose pulmonaire de 2010 à 2022.....	19
Figure 2 : Taux d'incidence estimés de la tuberculose en 2022.....	20
Figure 3 : Évolution de l'incidence de la tuberculose en Algérie de 1962 à 2012.....	21
Figure 4 : Un cadavre présentant une scoliose marquée.....	25
Figure 5 : Évolution de la chimiothérapie antituberculeuse.....	27
Figure 6 : Histoire naturelle de l'infection tuberculeuse.....	29
Figure 7 : Radiographie du thorax de face : nodules multiples à gauche et une image cavitaire au niveau du champ pulmonaire droit.....	33
Figure 8 : Radiographie du thorax de face : caverne tuberculeuse.....	34
Figure 9 : Tuberculose pulmonaire (TP) post-primaire.....	35
Figure 10 : Tuberculose pulmonaire post-primaire. TDM après injection d'un produit de contraste..	36
Figure 11 : Algorithme du diagnostic bactériologique de la tuberculose maladie.....	37
Figure 12 : Le diagramme schématique montrant le spectre de l'infection et de la maladie tuberculeuse.....	38
Figure 13 : Photomicrographie d'un frottis d'expectoration coloré montrant des bacilles de la tuberculose.....	39
Figure 14 : Culture sur milieu de Loewenstein-Jensen.....	40
Figure 15 : Activation des plaquettes.....	58
Figure 16 : La cascade de la coagulation.....	60
Figure 17 : Triade de Virchow.....	61
Figure 18 : Facteurs clés contribuant au collapsus hémodynamique et au décès en cas d'embolie pulmonaire aiguë.....	63
Figure 19 : Réseau veineux du membre inférieur.....	65
Figure 20 : Test de compressibilité.....	71
Figure 21 : Défaut de remplissage entouré d'un bord de contraste.....	72
Figure 22 : Scintigraphie de perfusion/ventilation.....	73
Figure 23 : Imagerie par résonance magnétique.....	74
Figure 24 : Échographie cardiaque avec dysfonction VD/VG.....	75
Figure 25 : Arbre décisionnel. Algorithme diagnostique devant la suspicion de thrombose veineuse profonde.....	78
Figure 26 : Algorithme simplifié utilisant l'angioscanner thoracique.....	79
Figure 27 : Algorithme pronostique de l'embolie pulmonaire de l'ESC 2014.....	79
Figure 28 : Repères anatomiques de l'échographie de compression.....	102
Figure 29 : Point de compression fémorale (triangle de Scarpa).....	102
Figure 30 : Point de compression poplitée (creux poplité).....	103
Figure 31 : Veine fémorale compressible, test EDC négatif.....	103
Figure 32 : Répartition des patients tuberculeux selon le sexe.....	116
Figure 33 : Répartition des patients tuberculeux selon leur tranche d'âge.....	116
Figure 34 : Répartition des patients tuberculeux selon la zone d'habitation.....	117
Figure 35 : Répartition des patients tuberculeux selon la situation familiale.....	117
Figure 36 : Répartition des patients tuberculeux selon leur situation professionnelle.....	118
Figure 37 : Répartition des patients tuberculeux selon le niveau socio-économique.....	118
Figure 38 : Répartition des patients tuberculeux selon l'exposition à la fumée de tabac.....	119
Figure 39 : Répartition des patients tuberculeux selon le statut tabagique.....	119
Figure 40 : Répartition des patients tuberculeux selon la quantité du tabagisme en paquets/années..	120
Figure 41 : Répartition des patients tuberculeux selon le statut vaccinal par le BCG.....	120
Figure 42 : Répartition des patients tuberculeux selon la présence ou non de la notion de contage tuberculeux.....	121
Figure 43 : Répartition des patients tuberculeux selon le délai entre le contage tuberculeux et l'apparition de la maladie (en mois).....	121
Figure 44 : Répartition des patients tuberculeux selon les antécédents personnels.....	122
Figure 45 : Répartition des patients tuberculeux selon leur indice de masse corporelle.....	122

Figure 46 : Fréquences des signes généraux chez les patients tuberculeux .....	123
Figure 47 : Répartition des patients tuberculeux selon le PS .....	123
Figure 48 : Répartition des patients tuberculeux selon les signes fonctionnels .....	124
Figure 49 : Répartition des patients tuberculeux selon le stade mMRC de la dyspnée .....	124
Figure 50 : Répartition des patients tuberculeux selon la couleur des expectorations .....	125
Figure 51 : Répartition des patients tuberculeux selon l'auscultation pulmonaire.....	126
Figure 52 : Répartition des patients tuberculeux selon le siège des lésions radiologiques .....	126
Figure 53 : Répartition des patients tuberculeux selon les types des lésions radiologiques.....	127
Figure 54 : Répartition des patients tuberculeux selon l'étendue des images radiologiques .....	127
Figure 55 : Répartition des patients tuberculeux selon le statut bactériologique .....	128
Figure 56 : Répartition des patients tuberculeux selon la localisation de la tuberculose .....	128
Figure 57 : Répartition des patients tuberculeux selon le type de la maladie.....	129
Figure 58 : Répartition des patients tuberculeux selon le score de probabilité de la TVP de Wells ...	129
Figure 59 : Répartition des patients tuberculeux selon le résultat du dépistage systématique des thromboses veineuses par l'échographie Doppler de compression .....	130
Figure 60 : Répartition des patients selon les résultats de l'échographie Doppler de confirmation....	130
Figure 61 : Répartition des patients tuberculeux selon le nombre des globules blanc .....	131
Figure 62 : Répartition des patients tuberculeux selon le nombre des PNN .....	132
Figure 63 : Répartition des patients tuberculeux selon le nombre des lymphocytes dans la NFS .....	132
Figure 64 : Répartition des patients tuberculeux selon le nombre des monocytes dans la NFS .....	133
Figure 65 : Répartition des patients tuberculeux selon la valeur seuil de la normalité de l'hémoglobine. .....	133
Figure 66 : Répartition des patients tuberculeux selon les stades de l'anémie.....	134
Figure 67 : Répartition des patients tuberculeux selon le type de l'anémie .....	134
Figure 68 : Répartition des patients tuberculeux selon leur taux des plaquettes.....	135
Figure 69 : Répartition des patients tuberculeux selon la vitesse de sédimentation à la 1 <sup>ère</sup> heure. ....	136
Figure 70 : Répartition des patients tuberculeux selon leur VS à la 1 <sup>ère</sup> heure (mm).....	136
Figure 71 : Répartition des patients tuberculeux selon leur taux de fibrinogène (g/L). .....	137
Figure 72 : Répartition des patients tuberculeux selon leur taux de CRP semi-quantitatif (mg/L)....	137
Figure 73 : Répartition des patients selon leur taux du LDH .....	138
Figure 74 : Répartition des patients tuberculeux selon leur taux de TP .....	139
Figure 75 : Répartition des patients tuberculeux selon le seuil de normalité du ratio du TCK.....	139
Figure 76 : Répartition des patients tuberculeux selon le seuil de la normalité du ratio du TCA .....	140
Figure 77 : Répartition des patients tuberculeux selon la valeur seuil des D-Dimères .....	140
Figure 78 : Répartition des patients tuberculeux selon leur taux de D-Dimères .....	141
Figure 79 : Répartition des patients tuberculeux selon la valeur seuil des monomères de fibrine .....	141
Figure 80 : Répartition des patients tuberculeux selon leur groupage sanguin .....	142
Figure 81 : Répartition des patients tuberculeux selon leur taux d'antithrombine III.....	143
Figure 82 : Répartition des patients tuberculeux selon leur taux du protéine S .....	144
Figure 83 : Répartition des patients tuberculeux selon leur taux du protéine C.....	144
Figure 84 : Répartition des patients tuberculeux selon leur taux de facteur II.....	145
Figure 85 : Répartition des patients tuberculeux selon leur taux facteur V.....	145
Figure 86 : Répartition des patients tuberculeux selon leur taux de facteur VII .....	146
Figure 87 : Répartition des patients tuberculeux selon leur taux de facteur VIII.....	146
Figure 88 : Répartition des patients tuberculeux selon leur taux de facteur X.....	147
Figure 89 : Répartition des patients tuberculeux selon leur durée d'hospitalisation en jours .....	148
Figure 90 : Répartition des patients tuberculeux selon leur évolution clinique. ....	148
Figure 91 : Répartition des patients tuberculeux selon leur évolution radiologique .....	149
Figure 92 : Évolution de l'équilibre leucocytaire au cours des contrôles chez les tuberculeux .....	150
Figure 93 : Évolution du taux de l'hémoglobine chez les tuberculeux .....	150
Figure 94 : Évolution du nombre des plaquettes chez les tuberculeux.....	151
Figure 95 : Évolution de la moyenne de la vitesse de sédimentation chez les tuberculeux .....	151
Figure 96 : Évolution de la moyenne de CRP chez les tuberculeux.....	152
Figure 97 : Évolution de la moyenne du fibrinogène chez les tuberculeux.....	152
Figure 98 : Évolution de la moyenne du LDH chez les tuberculeux.....	153

Figure 99 : Évolution de la moyenne du TP chez les tuberculeux .....	153
Figure 100 : Evolution la moyenne du ratio du TCK chez les tuberculeux .....	154
Figure 101 : Évolution de la moyenne du ratio du TCA chez les tuberculeux.....	154
Figure 102 : Évolution de la moyenne du D-Dimères chez les tuberculeux .....	155
Figure 103 : Moyenne du taux des D-Dimères en fonction des stades de la dyspnée selon mMRC ..	157
Figure 104 : Moyenne du taux des D-Dimères en fonction du score PS de l'état général .....	158
Figure 105 : Répartition de la moyenne du taux des D-Dimères en fonction de l'étendue des lésions radiologiques .....	159
Figure 106 : Moyenne des D-Dimères en fonction du groupage sanguin .....	161
Figure 107 : Répartition des patients tuberculeux présentant une MVTE selon les circonstances de découverte. ....	163
Figure 108 : Répartition des patients atteints de tuberculose pulmonaire compliquée d'une MVTE selon le score PS de l'état général .....	165
Figure 109 : Répartition des patients atteints de tuberculose pulmonaire compliquée d'une MVTE selon les stades de la dyspnée.....	166
Figure 110 : Répartition des patients atteints de tuberculose pulmonaire compliquée d'une MVTE selon les types des lésions radiologiques.....	167
Figure 111 : Répartition des patients atteints de tuberculose pulmonaire compliquée d'une MVTE selon l'étendue des lésions radiologiques.....	167
Figure 112 : Répartition des patients atteints de tuberculose pulmonaire compliquée de MVTE .....	168
Figure 113 : Répartition des patients selon le moyen diagnostique de confirmation de la MVTE .....	169
Figure 114 : Répartition des patients atteints de tuberculose pulmonaire compliquée de MVTE selon le groupage sanguin et le rhésus.....	171
Figure 115 : Valeur prédictive du taux des D-Dimères dans la survenue d'une MVTE chez un patient tuberculeux (Courbe ROC) .....	177
Figure 116 : Valeur prédictive de la vitesse de sédimentation dans la survenue d'une MVTE chez un patient tuberculeux (Courbe ROC).....	177
Figure 117 : Valeur prédictive du taux du LDH dans la survenue d'une MVTE chez un patient tuberculeux (Courbe ROC) .....	178
Figure 118 : Valeur prédictive du taux du CRP dans la survenue d'une MVTE chez un patient tuberculeux (Courbe ROC) .....	179
Figure 119 : Valeur prédictive du TCA dans la survenue d'une MVTE chez un patient tuberculeux (Courbe ROC) .....	179

**Chapitre 1 :**  
**Introduction**

La tuberculose est l'une des plus mortelles maladies infectieuses curables [1], malgré les avancées thérapeutiques et scientifiques de ces dernières décennies, elle reste un problème de santé publique mondial pour la majeure partie des pays [2]. L'OMS estime qu'environ un quart de la population mondiale a été infectée par le bacille de Koch (BK) ; environ 10,6 millions de personnes ont été atteintes de la tuberculose maladie dans le monde en 2022, 10,3 millions en 2021 et 10 millions en 2020 [3]. 90 % des malades sont des adultes, avec plus de cas chez les hommes que les femmes [3].

Les déterminants de la tuberculose restent la pauvreté, la sous-alimentation, l'infection par le VIH, le diabète [2], le tabagisme [4, 5] et récemment le déficit en vitamine D a été incriminé [6].

La pandémie de COVID 19 a eu un impact néfaste sur l'accès au diagnostic et au traitement de la tuberculose et sur les conséquences et les complications de la maladie avec une énorme chute du nombre des tuberculeux en 2020 et une reprise partielle en 2021 et en 2022 (figure 1) [3].

Le taux de réussite du traitement de la tuberculose en 2020 était de 86 % et de 88 % en 2021 avec 410 000 nouveaux cas de résistance à la rifampicine en 2022 [3].

La tuberculose était la 13<sup>e</sup> cause de décès dans le monde. En 2020, 2021 et en 2022 la tuberculose s'est classée comme la deuxième cause de décès dus à un agent infectieux, après la COVID19 (14), 1,3 million de décès ont été enregistrés en 2022 chez les tuberculeux [3].

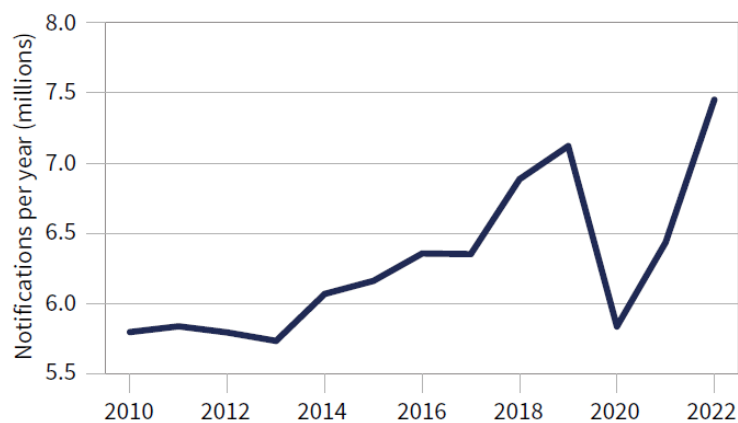


Figure 1 : L'évolution du nombre des nouveaux cas de tuberculose pulmonaire de 2010 à 2022  
Source [3]

Géographiquement, en 2022, les personnes ayant développé la tuberculose étaient des régions du sud-est d'Asie (46 %), d'Afrique (23 %), du Pacifique occidental (18 %), de la Méditerranée orientale (8,1 %), du continent américain (3,1 %) et d'Europe (2,2 %) (Figure 2) [3].

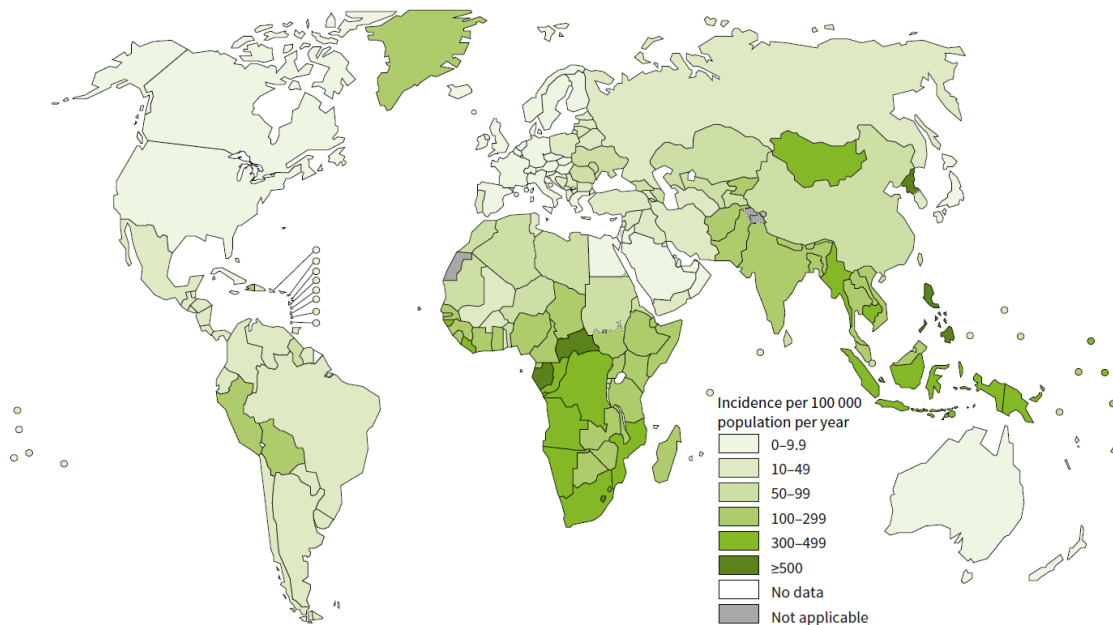


Figure 2 : Taux d'incidence estimés de la tuberculose en 2022

Source [3]

Au pays du Maghreb, le Maroc a enregistré en 2018, 30 977 cas de tuberculose, soit une incidence de 87 cas pour 100 000 habitants, dont 52 % des cas de tuberculose pulmonaires [7] alors qu'en Tunisie, l'incidence en 2018 de la tuberculose était de 29 cas pour 100 000 habitants, dont 40 % de cas de tuberculose pulmonaires [8].

En Algérie, plusieurs périodes de l'évolution de situations épidémiologiques de la tuberculose ont été identifiées (figure 3), correspondant à des changements socio-économiques. Avant l'indépendance, l'incidence de la tuberculose était autour de 300 cas pour 100 000 habitants. Après l'indépendance, grâce à l'instauration du programme national de lutte contre la tuberculose, le premier programme de santé publique en Algérie, et jusqu'à la fin des années 80, on a observé une diminution significative du risque annuel d'infection, de la morbidité associée à la maladie, ainsi qu'une régression de la tuberculose infantile [9]. À partir de 1990, la courbe de l'évolution de la tuberculose a connu une stagnation puis une augmentation de l'incidence de la tuberculose en raison de plusieurs facteurs : Les fréquentes ruptures de stock de médicaments antituberculeux, la dégradation des conditions socio-économiques globales et l'afflux important de populations migrantes des zones rurales isolées vers les agglomérations urbaines. À partir de l'année 2000, il y a eu une relance des activités du programme national de la lutte antituberculeuse, ce qui a permis de constater une nette régression de l'incidence des cas de tuberculose pulmonaire contagieuse au-dessous du seuil de 13 cas pour 100 000 habitants en 2021. Durant cette période, l'incidence de la tuberculose extra-pulmonaire déclarée a augmenté rapidement, dépassant de loin la forme contagieuse.



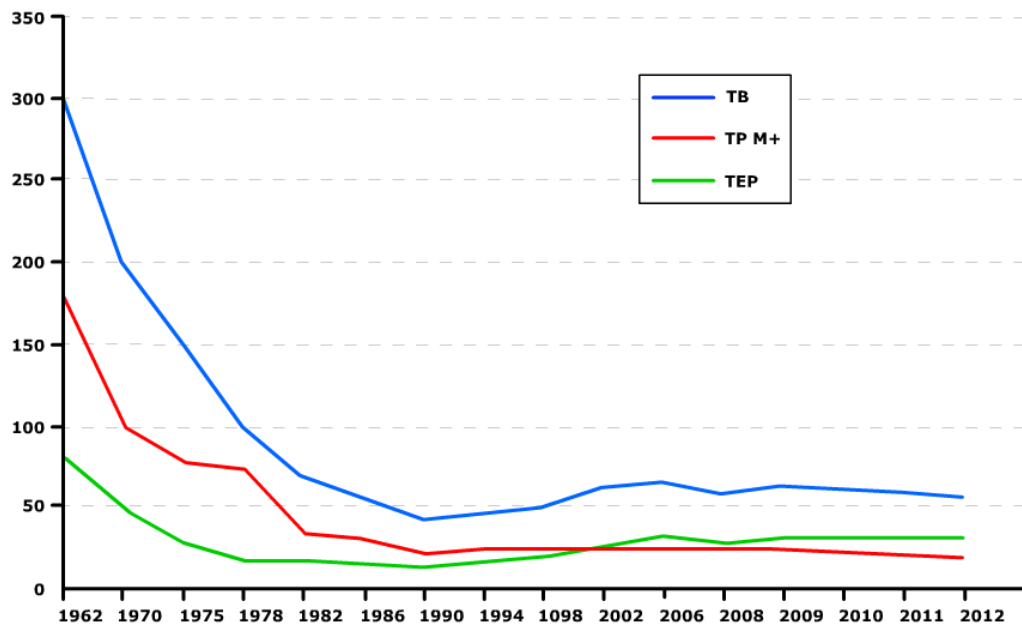


Figure 3 : Évolution de l'incidence de la tuberculose en Algérie de 1962 à 2012  
Source [10]

En 2022, 19335 cas de tuberculose ont été enregistrés, dont 6160 cas de tuberculose pulmonaire, soit 31,86 % [11].

En ce qui concerne la maladie veineuse thromboembolique (MVTE), c'est la troisième pathologie cardiovasculaire en termes de fréquence après l'infarctus du myocarde et l'accident vasculaire cérébral [12]. Elle représente une cause majeure de mortalité et de morbidité [13].

Les estimations concernant l'incidence de la MVTE sont peu nombreuses et assez imprécises, car le diagnostic de la MVTE est difficile et les thromboses veineuses profondes (TVP) sont souvent asymptomatiques [14].

Selon les études, l'incidence annuelle de la TVP dans le monde serait de 60 à 100 pour 100 000 habitants et l'incidence annuelle de l'embolie pulmonaire, qui en est la conséquence principale, se situerait entre 23 et 107 pour 100 000 habitants [15]. Aux États-Unis, l'incidence de la MVTE est de 71 à 117 pour 100 000 personnes/an. En Europe, le taux d'incidence annuel moyen estimé de la MVTE globale varie de 104 à 183 pour 100 000 personnes/an et l'incidence estimée de la TVP était de 148 pour 100 000 personnes/an [16]. De même, l'incidence estimée de l'EP était de 95 cas pour 100 000 personnes/an [14]. En France, l'incidence de la MVTE est de 1,8 cas pour 1000 personnes/an, soit plus de 100 000 cas/an [17].

En Afrique, il existe peu d'informations sur l'épidémiologie de la thrombose [18]. Au Mali, la prévalence des thrombophlébites des membres inférieurs a été estimée à 0,52 % en 2005 et à 1,88 % en 2009 [19].

En Algérie, l'incidence des thromboses veineuses profondes demeure inconnue. Selon l'étude de Sadouki, la TVP a représenté 8 % des motifs d'hospitalisation dans son service de médecine interne [20] et ce taux a été de 6 % selon l'étude d'Ayoub [21].

L'incidence de la MVTE augmente avec l'âge ; l'âge est le premier facteur de risque de MVTE avec une incidence 500 fois plus élevée après 75 ans qu'avant 20 ans. Une étude a rapporté une incidence annuelle de MVTE de 1 pour 10 000 habitants avant 40 ans, et à partir de 40 ans, le risque de MVTE double chaque décennie. Après 70 ans, l'incidence annuelle de la MVTE atteint 5 à 10 pour 1000 habitants [13, 14, 16, 17].

La MVTE serait responsable d'une mortalité déclarée en France de 7,2 pour 100 000 habitants. Aux États-Unis, on estime qu'il y aurait environ 300 000 décès dus à la MVTE chaque année [13]. Selon les estimations issues des séries autopsiques internationales, entre 0,8 et 1 % des patients hospitalisés seraient concernés par une EP [14, 15].

Le premier rapport d'une association entre la tuberculose et la MVTE a été décrit en 1950. Sur 634 autopsies, 111 sujets étaient atteints de tuberculose dont 27 avaient une EP associée [22].

Le risque de développer une complication thromboembolique en cas de tuberculose pulmonaire active est proche de celui du cancer [23]. La MVTE peut être l'une des manifestations révélatrices de la tuberculose, qui peut survenir de façon concomitante, quelques jours après le diagnostic de la tuberculose ou de façon tardive et sous traitement antituberculeux [24].

Plusieurs études ont révélé que la sévérité de la tuberculose évaluée par l'étendue des lésions radiologiques est un facteur de risque accru pour le développement d'une MVTE [25-28].

La tuberculose et la MVTE partagent des symptômes et des signes, tels que la dyspnée, les douleurs thoraciques et l'hémoptysie, qui peut retarder le diagnostic de l'EP, en particulier chez les patients tuberculeux présentant des formes graves ou étendues [29].

La localisation la plus fréquente de la TVP chez les tuberculeux selon la plupart des études était au niveau du membre inférieur, en particulier les veines fémorales et poplitées [1, 25, 26, 30, 31]. Toutefois, d'autres localisations ont été rapportées, notamment hémorroïdaire [32], cérébrale [33], veine cave supérieure [34], veine cave inférieure [35, 36], veine jugulaire interne [27], veine splénique [37], intestinale [38], rénale [39], rétinienne [40], cutanée [41] et rarement au niveau artériel [37, 42].

Il est possible que le manque de connaissance de cette association soit la raison pour laquelle la maladie reste non diagnostiquée et que, par conséquent, les tests de dépistage et les stratégies de traitement n'aient pas été standardisés [33].

Plusieurs études ont rapporté, une incidence de la MVTE qui se situe entre 0,6 % et 5,9 % chez les patients tuberculeux [1, 43-49].

Cependant, certains auteurs considèrent que cette prévalence est sous-estimée et qu'elle pourrait être supérieure à 10 % [43, 45, 50].

Une étude qui a analysé la base de données d'un hôpital aux États-Unis comprenant 33 048 852 admissions et qui a inclus 3485 cas de tuberculose active, a retrouvé une prévalence des MVTE chez les tuberculeux de 2,7 % et un odds ratio (OR) à 2,90 [47].

Une récente méta-analyse qui a inclus 65 articles a retrouvé une prévalence des MVTE chez les tuberculeux de 3,5 %, la prévalence de l'EP était de 5,8 % et celle de la TVP était de 1,3 % avec un OR des MVTE à 1,55 qui est proche de celui de la pathologie néoplasique (OR à 1,62 selon l'étude MEDENOX) [45]. Selon cette méta-analyse, la prévalence de MVTE chez les malades tuberculeux était plus élevée de 4 à 8 fois par rapport à la population témoin et le risque était trois fois plus élevé chez les patients atteints de tuberculose active [45]. Une autre étude chinoise a conclu que l'incidence de l'EP dans la cohorte tuberculeuse était 2,90 fois plus élevée que celui de la cohorte non tuberculeuse (2,10 contre 0,72 pour 10 000 années-personnes) et que les patients tuberculeux présentaient un risque relatif (RR) de développement d'EP ajusté de 2,46 fois par rapport au groupe comparatif. Mais selon une étude sud-coréenne qui a inclus 7 905 patients tuberculeux, seulement 49 patients ont présenté une MVTE associée, soit une prévalence de 0,6 % [51].

En Algérie, les résultats des études sont aussi discordants ; Dermeche. N et al. [52] ont rapporté 119 cas de tuberculose pulmonaire hospitalisée de janvier 2013 à août 2016 dont 12 cas ont présenté une MVTE soit 10 % des cas. Kambouche. F [53] du CHU de Mostaganem a rapporté une incidence de 5,19 %, Hadjer. N et al. [54] 1,8 %, alors que Hadadj. A et al. [55] n'ont retrouvé que 5 accidents thromboemboliques sur 1137 cas de tuberculose déclarés, soit une incidence de 0,44 %.

Cette association peut avoir un pronostic mauvais surtout dans les formes sévères ou disséminées de tuberculose d'où la nécessité d'un diagnostic et d'une prise en charge précoce de la MVTE en même temps que la tuberculose [56]. Dans l'étude de Dentan et al. [47] la mortalité hospitalière des patients présentant à la fois une tuberculose active et une MVTE (15 %) était plus élevée que la mortalité des patients présentant uniquement une tuberculose active (2,7 %) ou seulement une MVTE (2,5 %) ( $P < 0,001$ ). Une étude canadienne a retrouvé que l'incidence de MVTE chez les patients atteints de tuberculose pulmonaire hospitalisés et nécessitant des soins intensifs était de 33,3 % et que la mortalité était plus élevée (60 %) par rapport aux tuberculeux sans MVTE associée et nécessitant des soins intensifs (10,8 %) [48].

**Chapitre 2 :**  
**État actuel des connaissances, problématique**  
**et objectifs de l'étude**

## I. La tuberculose

### I.1. Histoire

Le M. Tuberculosis a des origines très anciennes qui remontent à plus de 70 000 ans [57] et il y a une l'hypothèse qui stipule que le genre Mycobacterium est né il y a plus de 150 millions d'années [58]. Des momies égyptiennes, datant de 2400 av. J.-C., révèlent des déformations squelettiques typiques de la tuberculose (figure 4) [59, 60].

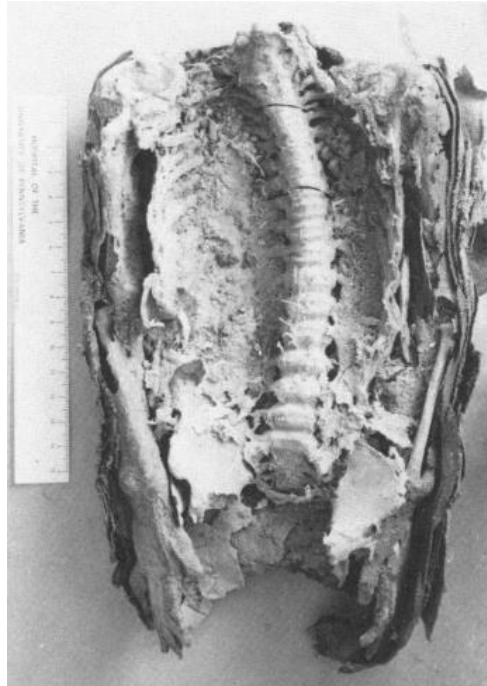


Figure 4 : Un cadavre présentant une scoliose marquée.

Source [60]

Dans la Grèce antique, la tuberculose était bien connue et s'appelait phthisis. Hippocrate a décrit la tuberculose comme une maladie mortelle du sujet jeune en particulier, Isocrate a été le premier auteur à supposer l'origine infectieuse de la maladie tandis qu'Aristote a suggéré son caractère contagieux [61].

À l'époque romaine, les symptômes de la tuberculose ont été décrits par Celso. Après le déclin de l'Empire romain, la tuberculose s'est répandue en Europe aux VIII<sup>e</sup> et IX<sup>e</sup> siècles, comme en témoignent plusieurs découvertes archéologiques [62]. Dans l'Empire arabe, Avicenne a supposé le caractère contagieux de la maladie [63, 64].

Au Moyen Âge, la scrofule, atteinte des ganglions lymphatiques cervicaux, connue en Angleterre et en Allemagne comme « le mal du roi ». Il était largement admis que ces écrouelles pouvaient être guéries après un attouchement royal « Royal touch » [65].

Au XVI<sup>e</sup> siècle, Girolamo Fracastoro a clairement défini la nature contagieuse de la tuberculose [61].

La description pathologique et anatomique exacte de la maladie a été illustrée en 1679 par Francis Sylvius, dans son ouvrage *Opera Medica*, dans lequel il a décrit les tubercules, leur progression vers des abcès, des cavités et des empyèmes dans les poumons et dans d'autres sites de patients phtisiques [61].

En 1720, pour la première fois, l'origine infectieuse de la tuberculose a été conjecturée par le médecin anglais Benjamin Marten, jusqu'à ce qu'au milieu du XIX<sup>e</sup> siècle, Johann Lukas Schönlein ait inventé le terme « tuberculose » [66].

En 1819, le Français Théophile Laennec identifie la présence de condensation, de pleurésie et de cavitation pulmonaire comme des signes pathognomoniques de TB pulmonaire ou extrapulmonaire [66].

Le caractère infectieux de la tuberculose a été démontré en 1865 par Jean-Antoine. Quelques années plus tard, en 1867, Theodor Albrecht Edwin Klebs fut l'un des premiers scientifiques à tenter d'isoler le bacille de la tuberculose [61], mais c'est Robert Koch qui a pu isoler le bacille de la tuberculose, il présenta ce résultat extraordinaire à la société de physiologie de Berlin le 24 mars 1882, déterminant une étape importante dans la lutte contre la tuberculose [67].

En 1943, l'acide para-amino salicylique (PAS) a été découvert par Jorgen Lehmann. En 1944, Albert Schatz, Elizabeth Bugie et Selman Waksman ont inventé la streptomycine, le premier antibiotique et le premier agent bactéricide efficace contre *M. Tuberculosis*.

L'isoniazide, le premier médicament oral mycobactéricide fut produit en 1952, suivi par la suite par la rifampicine en 1963. Une nouvelle ère de traitement de la tuberculose s'ouvre, les sanatoriums ferment (figure 5) [8]. Le traitement jusqu'à la guérison est devenu ainsi l'objectif recherché pour chaque personne atteinte de tuberculose dans le monde [63].

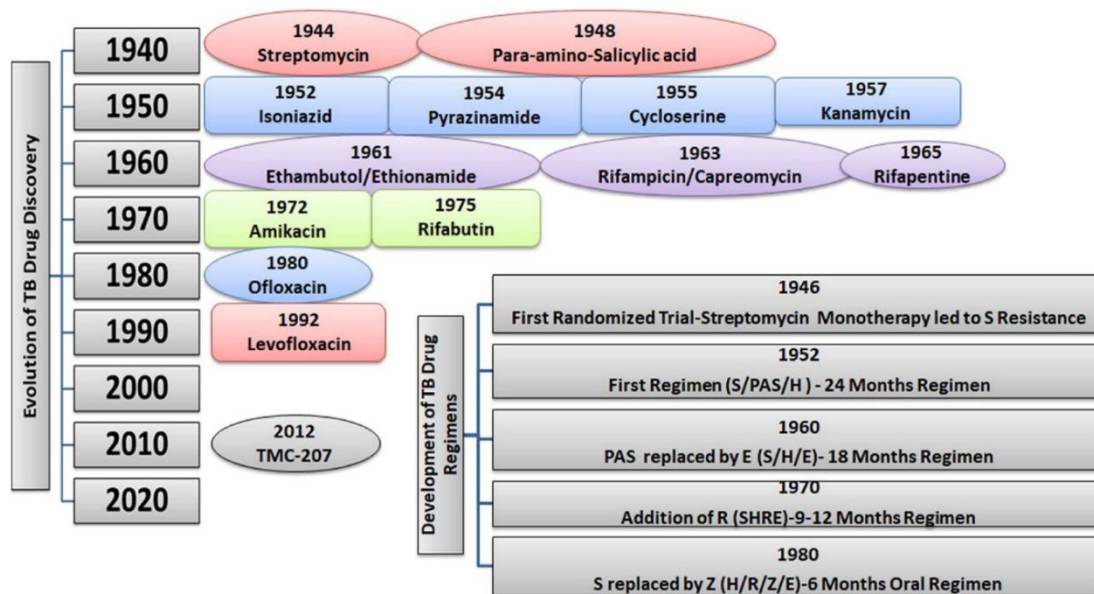


Figure 5 : Évolution de la chimiothérapie antituberculeuse.  
Source [68]

## I.2. Agent pathogène

L'espèce *Mycobacterium Tuberculosis* appartient à la classe des actinobactéries, à l'ordre des Actinomycétales, à la famille des Mycobacteriaceae et au genre *Mycobacterium* [69].

Les mycobactéries comprennent plus de 100 espèces. Ces espèces sont ubiquitaires et peuvent être détectées dans les échantillons cliniques ou dans les sources environnementales, elles peuvent être la cause de maladies diverses aussi bien chez l'homme que chez l'animal [70].

Le genre *Mycobacterium* comprend le complexe « *Mycobacterium Tuberculosis* » (MTBC), les mycobactéries non cultivables et les mycobactéries atypiques ou encore appelées « Mycobactéries non tuberculeuses » (MNT).

Le complexe MTBC est constitué de 7 sous-espèces : *M. Tuberculosis* et *M. africanum* dont le réservoir naturel est préférentiellement humain, *M. bovis*, *M. microti*, *M. pinnipedii* [70], *M. caprae* et *M. canettii* dont le réservoir naturel est l'animal [71, 72]

Les mycobactéries du MTBC sont naturellement sensibles aux antituberculeux [73].

### I.2.1. Caractères bactériologiques

#### a) Caractères morphologiques

Les bacilles tuberculeux apparaissent généralement comme des bâtonnets droits ou légèrement incurvés [74], aérobies stricts, immobiles, non capsulés, asporulés. Les dimensions des bacilles varient entre 1 et 10 µm de long (généralement de 3 à 5 µm), et de 0,2 à 0,6 µm de largeur [75].

M. Tuberculosis est une bactérie intracellulaire qui partage avec les autres mycobactéries la caractéristique de posséder une forte teneur en lipides (40 - 60 % du poids sec de la paroi) [76]. Parmi ces lipides, les acides mycoliques qui confèrent aux mycobactéries une particularité de coloration dénommée acido-alcool-résistance qui permet de les différencier de la majorité des autres bactéries lors de la coloration de Ziehl-Neelsen. L'épaisseur de la mycomembrane ou membrane externe a été estimée à 7 - 8 nm pour les mycobactéries [77, 78].

#### *b) Caractères cultureux*

La qualité nutritionnelle de l'environnement détermine le mode de vie du bacille et ses limites, que ce soit dans l'habitat naturel ou dans les milieux de culture, comme la disponibilité de l'oxygène, la température, le pH et la salinité.

Les bacilles ont la capacité de s'adapter à n'importe quel environnement, et ce en adoptant différents modes physiologiques les rendant même capables de survivre dans les pires conditions [79].

Dans la nature, le bacille se développe mieux dans les tissus à forte concentration d'oxygène, tels que les poumons, en particulier dans les lobes supérieurs, qui sont bien aérés [74].

M. Tuberculosis est mésophile et neutrophile, sa multiplication étant limitée dans les conditions offertes par les animaux à sang chaud : environ 37 °C et un pH neutre. Les intervalles de température et d'ions d'hydrogène, dans lesquels le bacille est capable de se multiplier, sont relativement étroits. Une concentration saline élevée telle que celle trouvée dans un milieu contenant du chlorure de sodium à 5 %, inhibe sa croissance.

Dans des conditions de laboratoire favorables, M. Tuberculosis se divise toutes les 12 à 24 heures [80].

#### *c) Caractères biochimiques*

La niacine (acide nicotinique) joue un rôle vital dans la vie organique du M. Tuberculosis [81].

#### *d) Caractères antigéniques*

Le lipoarabinomannane (LAM) est un glycolipide de haut poids moléculaire, résistant à la température, composant majoritaire de la paroi bactérienne [82], mais cette molécule n'est pas spécifique pour le complexe MTBC [83].



### I.3. Physiopathologie

#### I.3.1. Transmission

Les circonstances favorisant la transmission de la tuberculose sont assez bien connues et sont à l'origine de stratégies et de recommandations pour le dépistage autour d'un patient tuberculeux. La tuberculose pulmonaire est une maladie à transmission respiratoire et l'homme est le seul réservoir.

Les bacilles extracellulaires des foyers caséux et des cavernes sont éliminés dans l'air par les malades bacillifères toussant ou parlant. Les sujets atteints de tuberculose pulmonaire non traitée peuvent infecter jusqu'à 10 personnes sur une année [84].

Ces particules restent en suspension dans l'air ambiant et seule une fraction de 17 % survit pendant quelques heures [85].

Les gouttelettes inhalées pénètrent dans les alvéoles pulmonaires, où les bacilles sont phagocytés par les macrophages alvéolaires [86]. L'interaction entre, *M. tuberculosis* et les macrophages conditionnent le développement de l'infection (figure 6).

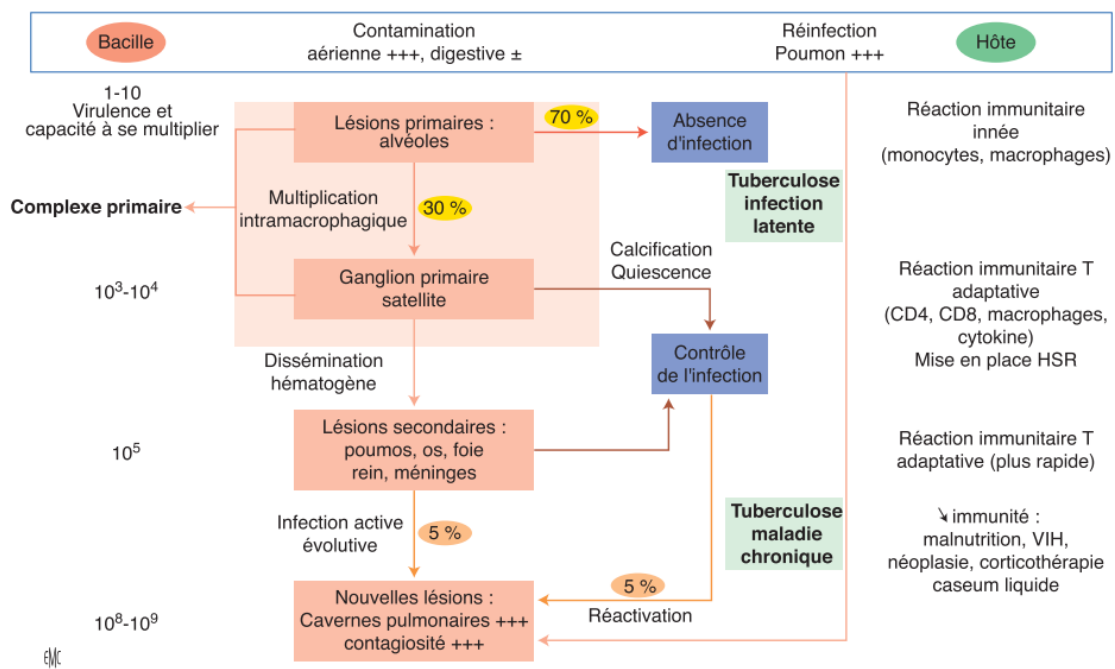


Figure 6 : Histoire naturelle de l'infection tuberculeuse.  
Sources [87]

#### I.3.2. Réponse immunitaire à l'hôte

Le développement de l'infection tuberculeuse dépend des réponses immunitaires innées et adaptatives au niveau du site de l'infection [88]. Des réponses immunitaires insuffisantes peuvent aboutir à une maladie tuberculeuse [89].

### *a) Réponse immunitaire innée*

La capacité du système immunitaire inné de reconnaître et de réagir aux micro-organismes étrangers est essentielle pour le contrôle des infections [90]. Les Récepteurs Toll-Like (TLR) détectent la présence d'infection et induisent l'activation des réponses immunitaires innées inflammatoires et antimicrobiennes [91, 92].

Le *Mycobacterium* infecte principalement les macrophages et contrôle leur action bactéricide pour créer un environnement propice à sa survie et à sa réplication [93].

Les cellules immunitaires innées répondent à l'infection par le *Mycobacterium* en produisant des cytokines pro-inflammatoires menant au recrutement des cellules immunitaires au site de l'infection [88]. Les médiateurs impliqués dans la phagocytose des mycobactéries et l'induction de voies de signalisation déclenchent la production de cytokines inflammatoires tels que l'interleukine-12 (IL-12), le tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) et l'interleukine-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) [94, 95].

Les mycobactéries inhalées sont captées par des macrophages alvéolaires qui seront activés [96]. Les macrophages activés produisent des intermédiaires réactifs d'azote (RNI) ainsi que des peptides antimicrobiens qui agissent comme la première ligne de défense pour limiter la réplication bactérienne [97]. La mort du macrophage est essentielle pour que les mycobactéries s'échappent et infectent de nouvelles cellules [98].

### *b) Réponse immunitaire adaptative*

Le contrôle de l'infection tuberculeuse dépend de la stimulation de l'immunité cellulaire, qui implique des interactions étroites entre les réponses immunitaires innées et adaptatives [99]. La reconnaissance des antigènes par des TLR et d'autres récepteurs exprimés sur les cellules dendritiques déclenche leur activation qui conduit à l'initiation de réponses immunitaires adaptatives spécifiques aux antigènes [90]. Les cellules dendritiques prennent les antigènes du *Mycobacterium* dans le poumon et migrent vers les ganglions lymphatiques drainants pour initier l'activation des lymphocytes T [100]. Pour l'initiation des réponses immunitaires adaptatives après la pénétration du *Mycobacterium* dans le poumon, il faut 7-9 jours pour que les antigènes soient transportés aux ganglions lymphatiques drainants et 6-10 jours de plus pour que les lymphocytes T antigène-spécifiques deviennent activés et migrent au site primaire de l'infection [101]. La réponse immunitaire type lymphocyte T peut rester inefficace à cause de la lenteur du développement du *Mycobacterium* [102]. Pour le développement des réponses effectrices des cellules T, les antigènes bactériens doivent être présentés par les cellules dendritiques (CD) [103]. La fonction des lymphocytes T CD4+ et CD8+ dans l'infection

tuberculeuse est d'activer la mise à mort des bactéries par les phagocytes [104]. Le principal mécanisme effecteur de l'immunité cellulaire est l'activation de macrophages infectés par interféron- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) produit par les lymphocytes T CD4+ [105]. La production d'IFN- $\gamma$  est réglementée par IL-12, qui est libéré par les cellules dendritiques activées ainsi que par les macrophages [106]. IFN- $\gamma$  avec TNF- $\alpha$  active les mécanismes bactéricides des macrophages responsables du contrôle et de l'élimination des *Mycobacterium* [107]. En outre, la destruction des macrophages infectés est effectuée par les lymphocytes T CD8+ cytotoxique [108].

L'induction d'une réponse immunitaire cellulaire efficace est importante pour le contrôle du *Mycobacterium* à l'intérieur des lésions granulomateuses [103].

Les macrophages sont les principales cellules immunitaires impliquées dans la formation et le contrôle du granulome et la réplication du *Mycobacterium*. Les macrophages infectés recrutent des macrophages non infectés et d'autres cellules immunitaires d'origine myéloïde et lymphoïde pour répondre à l'infection tuberculeuse [109].

#### I.4. Diagnostic positif

##### *I.4.1. Diagnostic clinique*

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 %) [110].

##### *a) Signes généraux*

Ces signes sont en général présents au cours de la TB : asthénie, anorexie, amaigrissement, fébricule à prédominance nocturne et sueurs nocturnes [85, 111].

Généralement, la fièvre apparaît en fin d'après-midi ou le soir, elle augmente avec la progression de la maladie. Les symptômes sont plus fréquemment rencontrés chez les malades jeunes, plus que chez les sujets âgées : fièvre [62 % contre 31 %], amaigrissement [76 % contre 34 %], sueurs nocturnes [48 % contre 6 %] [112].

##### *b) Signes fonctionnels*

– Toux : Il s'agit du symptôme le plus habituel, évoluant sur des semaines et des mois, la toux peut être sèche ou productive. Les expectorations peuvent être muqueuses, muco-purulentes, purulentes ou teintées de sang, mais généralement peu abondantes [112].

- Hémoptysie : elle traduit le plus souvent l'excavation d'une lésion parenchymateuse ; et est généralement observée en cas d'atteinte étendue. La gravité de l'hémoptysie dans la tuberculose pulmonaire varie des crachats hémoptoïques à l'hémoptysie massive. L'hémoptysie massive est souvent secondaire à une rupture d'une artère bronchique [112].
  - Dyspnée : rare, elle traduit soit des lésions pulmonaires extensives, soit un épanchement pleural volumineux.
  - Douleurs thoraciques : de type pleural, point de côté, majorés par l'inspiration profonde. Elles traduisent en général une pleurésie associée, le plus souvent unilatérale [113] ;
- Dans de rares cas de pneumonie tuberculeuse aiguë, le tableau clinique ressemble plus ou moins à une pneumonie aiguë, associant certains de ces symptômes dans un contexte fébrile aiguë [112].

#### *c) Signes physiques*

Même lorsque la maladie est relativement étendue, la tuberculose pulmonaire n'entraîne le plus souvent aucune anomalie décelable à l'examen physique [114].

Des râles crépitants peuvent être entendus dans la zone concernée, ainsi que des bruits respiratoires bronchiques, lorsque la consolidation pulmonaire est proche de la paroi thoracique. La présence des bruits respiratoires amphoriques peut traduire la présence d'une cavité parenchymateuse [111]. Un wheezing localisé peut être retrouvé, secondaire à une tuberculose endobronchique ou à une compression de la trachée ou d'une bronche par des adénopathies [112].

Parfois, on peut avoir à l'examen physique :

- Un syndrome pleural unilatéral (en cas de pleurésie) ;
- Un syndrome de condensation pulmonaire (dans les formes parenchymateuses étendues) [85].

#### *I.4.2. Diagnostic radiologique*

La distribution préférentielle de la tuberculose pulmonaire intéresse les segments postérieurs des lobes supérieurs et les segments apicaux des lobes inférieurs. Cette distribution typique est expliquée par la forte concentration d'oxygène dans ces régions [115].

##### *a) Radiographie thoracique*

La radiographie pulmonaire joue un rôle majeur dans l'évaluation de la tuberculose pulmonaire. En général, la radiographie de face en incidence postéro-antérieure est suffisante [112].

La radiographie pulmonaire est utile pour le diagnostic de la tuberculose chez les patients présentant des symptômes évocateurs et pour le dépistage de la tuberculose chez les personnes qui sont en contact avec des patients atteints de tuberculose [116]. Elle est également utile pour la détection de la réactivation après un épisode précédent guéri, l'évaluation des séquelles et des complications ainsi que pour le suivi de l'efficacité du traitement.

La radiographie a une sensibilité de 94 % et une spécificité de 89 %, la spécificité s'élève à 96 % en cas d'anomalies suggestives. La radiographie pulmonaire peut être normale dans 15 % des cas [117].

– Les micronodules et les nodules

En radiographie standard, ces opacités nodulaires sont présentes dans 90 % des cas. Siègent aux sommets, dans les segments postérieurs des lobes supérieurs ou dans les segments apicaux des lobes inférieurs [118].

Les micronodules et les nodules apparaissent secondairement à la dissémination bronchogénique, qui constitue le mode de dissémination le plus caractéristique du mycobacterium [119]. Cette dissémination se produit lorsqu'une zone de nécrose caséuse se liquéfie et communique avec l'arbre bronchique [120]. Ils sont le plus souvent multiples avec des limites floues. Ils mesurent de 5 à 15 mm de diamètre et se développent lentement (figure 7) [116, 119].



Figure 7 : Radiographie du thorax de face : nodules multiples à gauche et une image cavitaire au niveau du champ pulmonaire droit  
(Radiographie du thorax d'un patient inclus dans l'étude)

– Images cavitaires

La formation de cavitation est le signe caractéristique de la tuberculose pulmonaire ; c'est un marqueur d'activité [118]. La présence de lésions cavitaires est un facteur significativement

associé à la positivité de la recherche de BK dans les expectorations du fait de la plus grande richesse bacillaire des cavernes [119].

Les cavités sont des images aériques, rarement hydroaériques, de contours souvent anfractueux, à limites nettes et à parois épaisses [116]. Elles sont identifiées sur la radiographie du thorax qui peut visualiser la bronche de drainage (figure 8) [119].



Figure 8 : Radiographie du thorax de face : cavité tuberculeuse.  
(Radiographie du thorax d'un patient inclus dans l'étude)

– Opacités alvéolaires lobaires

Les opacités alvéolaires lobaires correspondent à une pneumonie tuberculeuse. Elles se présentent comme un syndrome alvéolaire systématisé avec bronchogramme aérien, toujours dans les lobes supérieurs, le plus souvent à droite. Cette consolidation contient presque toujours une cavité [117].

– Pneumatocèles

L'apparition de pneumatocèles au cours de la tuberculose s'explique par le drainage des lésions parenchymateuses nécrotiques dans les zones de consolidation couplée au phénomène de clapet de retenue provoqué par les obstructions bronchiolaires dues à l'œdème inflammatoire des parois [117].

*b) Tomodensitométrie thoracique*

La radiographie thoracique standard demeure l'examen de première intention dans la tuberculose pulmonaire malgré ses limites. La tomodensitométrie (TDM) peut être utile en cas de discordance radio-clinique ou lorsque l'interprétation des signes radiologiques est délicate. Elle permet une évaluation plus précise de l'activité de la maladie, la détection des lésions

subtiles qui pourraient ne pas être détectées par la radiographie standard ainsi qu'une identification plus rigoureuse des séquelles et des complications [121]; la TDM à faible dose a une sensibilité de 100 % et une valeur prédictive positive de 86,4 % [122]. En outre, la TDM peut être réalisée pour l'évaluation de l'étendue des lésions fibrotiques et l'évaluation des complications.

Au scanner, les micronodules sont centrolobulaires à contours flous, une densité variable, une taille inférieure à 3 mm, située à 2-3 mm de la plèvre, avec une intégrité des interfaces pleuropulmonaires. Cet aspect a été décrit comme un « arbre en bourgeon » qui est évocateur de la maladie tuberculeuse, mais il n'est pas spécifique [123].

Un autre signe radiologique significatif est l'aspect en « arbre en fleurs », constitué de multiples structures linéaires ramifiées représentant la dissémination bronchique de la maladie avec nécrose caséuse des bronchioles respiratoires terminales (figure 9) [118].

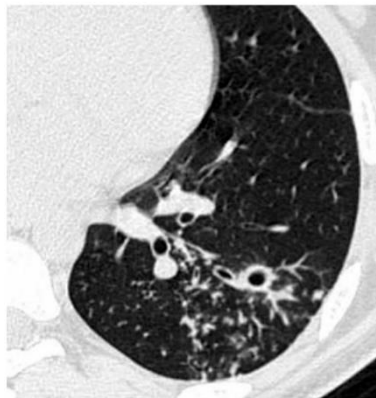


Figure 9 : Tuberculose pulmonaire (TP) post-primaire.  
Tomodensitométrie (TDM) après injection d'un produit de contraste : aspect caractéristique des opacités ramifiées avec cavernes pulmonaires  
Source [118]

La présence de micronodules bronchiques situés autour d'une cavité dans une zone typique (segments apical et dorsal du lobe supérieur et segment apical du lobe inférieur) permet d'évoquer le diagnostic de tuberculose (Figure 10) [120].

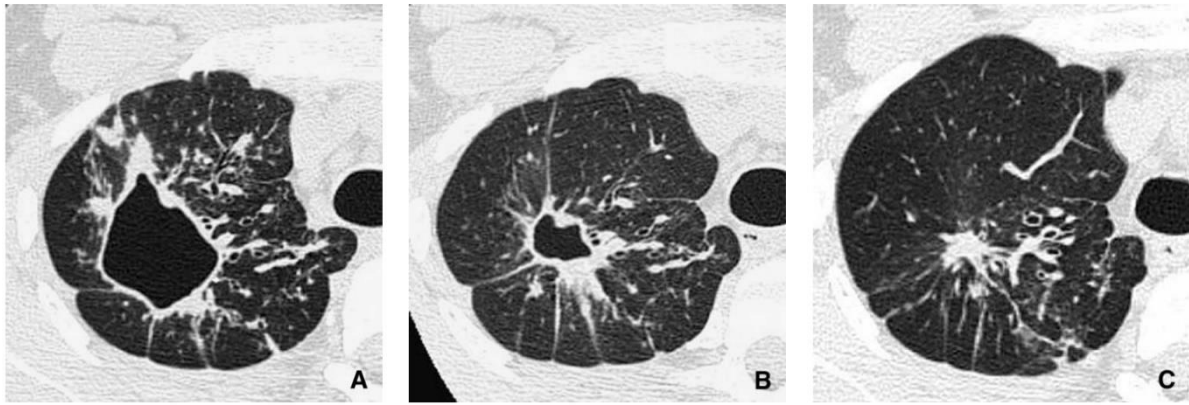


Figure 10 : Tuberculose pulmonaire post-primaire. TDM après injection d'un produit de contraste.

A : Caverne du lobe supérieur gauche. B : Réduction significative de la taille après 6 mois de traitement. C : Cicatrice résiduelle 1 an après le diagnostic

Source [118]

#### c) Échographie transthoracique

L'imagerie par ultrasons est un outil d'imagerie non invasif, mais son utilisation pour le diagnostic de la tuberculose pulmonaire reste limitée [124]. De nombreux résultats d'imagerie US dans la tuberculose pulmonaire ont été décrits, tels que la consolidation apicale et les nodules sous-pleuraux [125]. La détection de la consolidation a une sensibilité allant de 72,5 % à 100 %, tandis que la détection des nodules sous-pleuraux à une sensibilité allant de 6,7 % à 80,4 % ; la sensibilité est plus faible pour la détection des lésions cavitaires [117].

#### d) PET-scan

Le PET-scan au 18-FFDG n'est pas actuellement utilisé pour le diagnostic de la tuberculose, mais il peut être utilisée pour déterminer l'activité de la maladie et la réponse au traitement en particulier dans le suivi d'une tuberculose multirésistante (MDR) [126].

#### I.4.3. Diagnostic bactériologique

La preuve de la maladie tuberculeuse est apportée par la mise en évidence des mycobactéries. La mise en évidence peut être directe, par examen microscopique de matériel coloré et culture ou indirecte, par la détection de la présence d'ADN ou d'ARN mycobactérien (Figure 11 et 12).



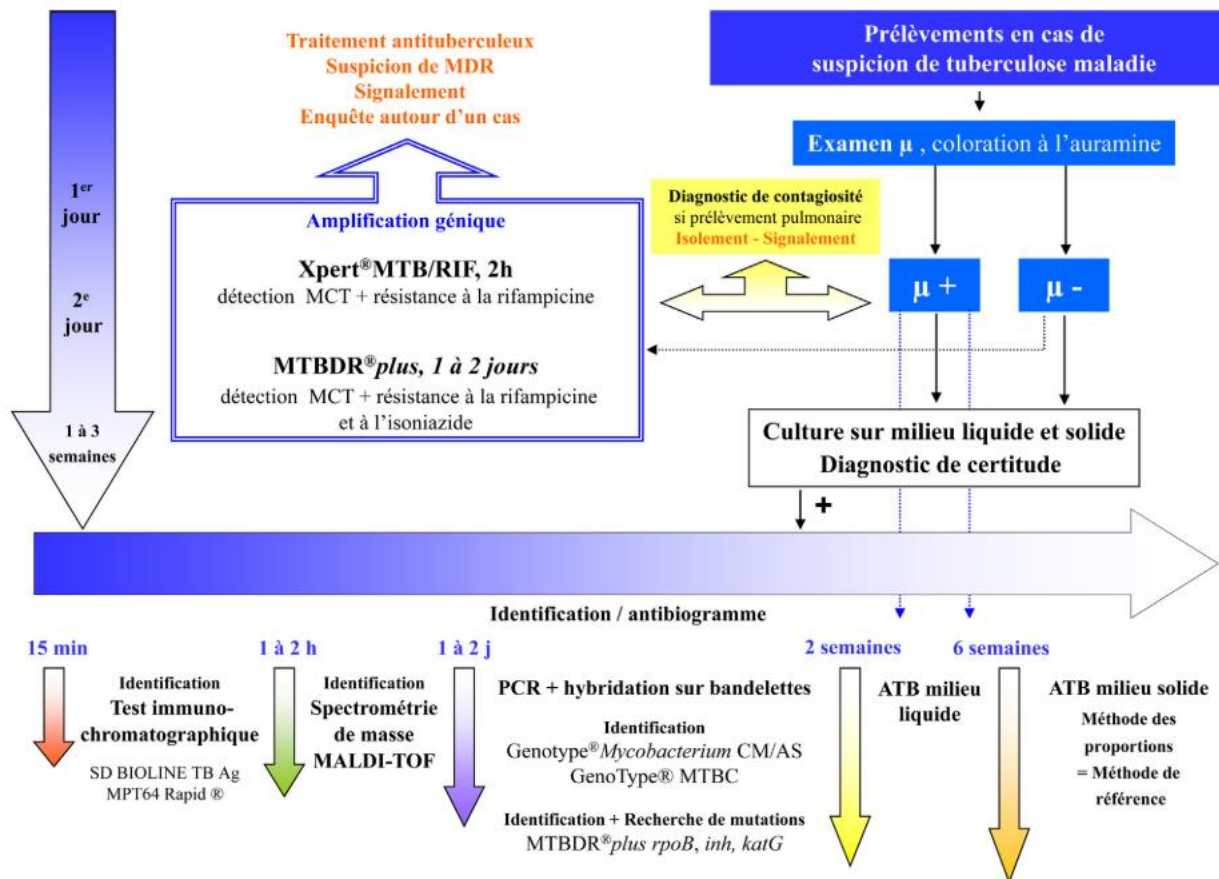


Figure 11 : Algorithme du diagnostic bactériologique de la tuberculose maladie.

Source [127]

$\mu$  : examen microscopique

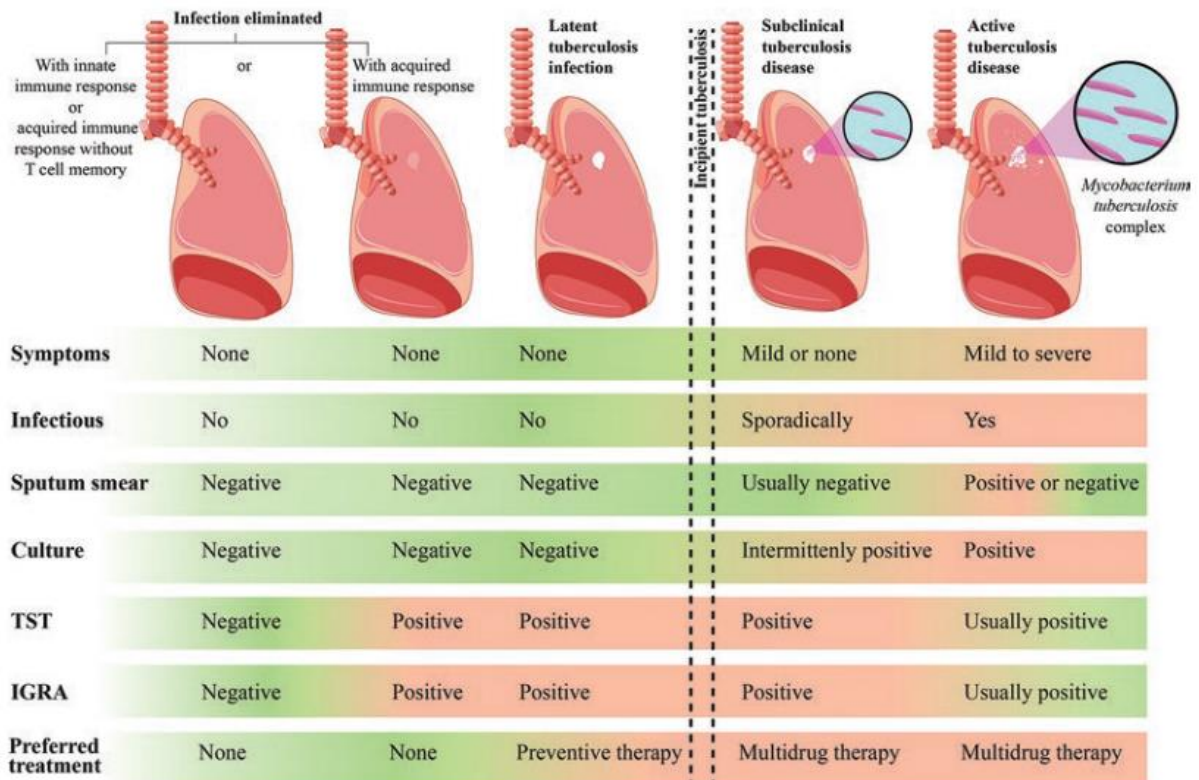


Figure 12 : Le diagramme schématique montrant le spectre de l'infection et de la maladie tuberculeuse.

Source [117]

IGRA : test de libération d'interféron- $\gamma$ . TST : test cutané à la tuberculine

L'examen des expectorations colorées par la méthode de Ziehl-Neelsen ou par l'auramine constitue encore actuellement l'étape fondamentale du diagnostic de la tuberculose.

Les crachats peuvent être obtenus spontanément (par la toux) ou peuvent être provoqués. Les crachats doivent être des sécrétions des voies respiratoires inférieures. 5 à 10 ml est le volume optimal pour un rendement diagnostique adéquat. Au moins trois échantillons doivent être prélevés à des intervalles de 8 à 24 heures (avec au moins un échantillon obtenu tôt le matin), bien que le diagnostic puisse souvent être posé avec deux échantillons [112, 128, 129].

Depuis les dernières recommandations de l'OMS en 2007, le prélèvement des expectorations spontanées est répété deux fois (spot morning) et depuis 2009, 2 prélèvements successifs le même jour (spot-spot) [130].

a) *Les méthodes de diagnostic direct*

– Examen direct par microscopie

La détection des bacilles acido-résistants (BAAR) lors de l'examen microscopique de frottis de crachats colorés est l'outil de diagnostic de la tuberculose le plus rapide et le moins coûteux [127, 128].

Les frottis BAAR d'expectorations sont moins sensibles que l'amplification des acides nucléiques (NAA) ou la culture ; environ 10 000 bacilles par ml sont nécessaires pour la détection de bactéries dans un frottis BAAR en utilisant la microscopie optique conventionnelle [127, 128, 131]. La sensibilité et la valeur prédictive positive de l'examen microscopique des frottis BAAR sont d'environ 45 à 80 % et 50 à 80 %, respectivement [128].

Pour mettre en évidence les bacilles de la tuberculose à l'examen microscopique, on utilise la propriété d'acido-alcool-résistance des mycobactéries, après les avoir colorés [131]. La microscopie optique, grâce à la coloration à la fuschine de Ziehl-Neelsen (coloration de référence), permet de mettre en évidence le BK (bacilles rouges rosés sur un fond bleu). La microscopie par fluorescence avec coloration à l'auramine de Dugommier utilise maintenant la technologie des light emitting diode (LED), moins coûteuse que l'ancienne microscopie à lampe à mercure [130], les BAAR apparaissent sous la forme de bacilles verts fluorescents sur un fond rouge (Figure 13) [127].

En conséquence, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a recommandé que la microscopie à fluorescence conventionnelle soit remplacée par la microscopie à LED [128].

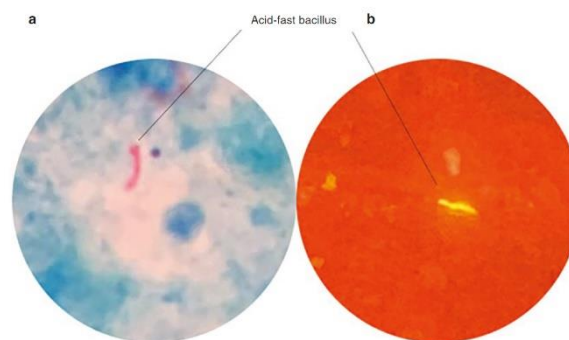


Figure 13 : Photomicrographie d'un frottis d'expectoration coloré montrant des bacilles de la tuberculose.

(a) Ziehl-Neelsen ( $\times 1\ 000$ ). (b) Auramine par microscopie à fluorescence LED

Source [117]

– La culture

La culture conventionnelle est l’outil le plus sensible pour la détection du Mycobacterium, elle peut détecter aussi peu que 10 bactéries/mL ; la sensibilité et la spécificité de la culture sont respectivement d’environ 80 et 98 % [127, 128].

Il existe trois types de milieux de culture traditionnels : à base d’œuf (Lowenstein Jensen), à base de gélose (Middlebrook 7H10 ou 7H11) et liquide (Middlebrook 7H12). La croissance en milieu liquide est plus rapide (généralement une à trois semaines) que la croissance en milieu solide (trois à huit semaines) [128]. Cette culture objective après une durée de 21 à 28 jours la présence de colonies rugueuses en chou-fleur de couleur beige-crème (Figure 14).



Figure 14 : Culture sur milieu de Loewenstein-Jensen.  
Colonies de Mycobacterium Tuberculosis.  
Source [87]

*b) Méthodes de biologie moléculaire et d’amplification génique*

Des méthodes moléculaires sont disponibles pour la détection de l’ADN du complexe MTBC et des mutations courantes associées à la résistance aux médicaments. Il existe deux principaux types de tests moléculaires : les tests basés sur des sondes (sans séquençage) et les tests basés sur des séquences. Les tests basés sur des sondes, également connus chez les Anglo-saxons sous le nom de tests NAA (Nucleic acid amplification), amplifient une séquence d’acide nucléique spécifique qui peut être détectée par une sonde d’acide nucléique ; certains tests NAA peuvent détecter des gènes codant pour la résistance aux médicaments [128].

Le seuil de sensibilité est très élevé, car il suffit théoriquement d’une molécule d’ADN pour qu’elle soit détectée, de même, ces techniques présentent une très bonne spécificité liée à la détection d’un ADN ; de plus, les examens sont rapides, avec des résultats obtenus en quelques

heures. En revanche, l'amplification génique ne permet pas de faire la distinction entre des bacilles vivants ou morts.

Le test NAA doit être utilisé pour un diagnostic rapide (généralement dans les 24 à 48 heures) des organismes appartenant au complexe MTBC chez les patients suspects de tuberculose. Le test le plus utilisé est le test Xpert MTB/RIF qui est approuvé par la FDA. En général, le NAA est plus sensible que le frottis, mais moins sensible que la culture ; 1 à 10 organismes/ml peuvent donner un résultat NAA positif [128].

Dans les échantillons respiratoires à frottis positif pour les BAAR, la sensibilité et la spécificité de la NAA sont de 95 et 98 %, respectivement ; dans les échantillons à frottis négatif, la sensibilité et la spécificité sont d'environ 75 à 88 % et 95 %, respectivement [128].

L'OMS a approuvé le test Xpert MTB/RIF et le test de sonde de ligne MTBDR-plus pour le diagnostic de la tuberculose pulmonaire et extrapulmonaire en 2011. Des études récentes sur l'évaluation de la performance diagnostique de ce test ont montré que la sensibilité par rapport à la culture était de plus de 98 % pour les prélèvements à microscopie positive, mais de 68 % pour les prélèvements à microscopie négative [127, 132].

### *c) Test de sensibilité aux antituberculeux*

Les outils de laboratoire pour les tests de sensibilité aux médicaments comprennent les tests basés sur la culture (qui fournissent des informations phénotypiques) et les tests moléculaires (qui fournissent des informations génotypiques).

Les tests de sensibilité aux médicaments conventionnels (phénotypiques) basés sur la culture constituent la référence absolue pour le diagnostic de la tuberculose sensible et résistante aux médicaments. Cette technique permet de comparer la croissance sur un milieu contenant un médicament avec la croissance sur un milieu témoin et de déterminer la proportion de bacilles résistants à chaque antibiotique (méthode des proportions) [131].

Lorsque l'examen microscopique du prélèvement révèle une quantité suffisante de bacilles (au moins quatre à cinq par champ microscopique après coloration à l'auramine), on peut effectuer l'antibiogramme directement à partir du prélèvement. Les résultats sont alors disponibles en même temps que ceux de la culture, c'est-à-dire en trois à quatre semaines [127, 131].

L'antibiogramme standard, qui mesure la sensibilité aux antibiotiques de première ligne, donne de bons résultats sauf avec le pyrazinamide, antibiotique qui n'est actif qu'à un pH très acide peu favorable à la croissance de *M. Tuberculosis*. Pour l'antibiogramme en milieu liquide, les résultats sont obtenus plus rapidement en huit à dix jours au lieu de trois à six semaines [131].

Les tests moléculaires ont un délai d'exécution plus rapide (résultats disponibles en quelques heures à quelques jours) et sont utiles pour guider les décisions initiales concernant le traitement jusqu'à ce que le test de sensibilité définitif basé sur la culture soit disponible [128]. Plus de 95 % des souches résistantes portent une mutation sur un petit fragment d'un seul gène, le gène *rpoB* [131]. La détection moléculaire de la résistance aux fluoroquinolones est relativement facile parce que, comme pour la rifampicine, plus de 95 % des souches résistantes portent une mutation sur un petit fragment de deux gènes *gyrA* et *gyrB*. Deux techniques sont principalement utilisées pour la recherche moléculaire de la résistance, la détermination de la séquence nucléotidique et l'hybridation sur bandelettes [131].

#### *1.4.4. Tests immunologiques*

##### *a) L'intradermo-réaction (IDR)*

L'IDR ou test de Mantoux est une réaction d'hypersensibilité de type retardé ; la lecture s'effectue 72 heures après l'injection intradermique de 5 unités de tuberculine purifiée (Tubertest), l'injection qui doit être réalisée dans le derme de l'avant-bras, au tiers moyen de sa ligne médiane, avec une aiguille courte et fine à biseau très court. L'injection crée une papule où la distension des pores provoque le phénomène de « peau d'orange » caractéristique d'une injection intradermique. Cet extrait antigénique provoque une réaction d'hypersensibilité retardée à médiation cellulaire. L'interprétation du résultat du test dépend de plusieurs facteurs : le diamètre horizontal de l'induration 72 heures après l'injection, le statut vaccinal du patient, la présence d'une immunodépression et le contexte épidémiologique. En effet, le seuil de positivité du test varie selon l'endémicité de la tuberculose [110].

##### *b) Les tests de détection de l'interféron gamma ou IGRA (interferon gamma release assay)*

Ces tests mesurent l'IFN- $\gamma$  sérique, produit par les cellules T circulantes en réponse à des antigènes spécifiques de *M. Tuberculosis*, ils sont reproductibles et ne nécessitent pas que le patient soit revu à 72 heures. Deux tests sont commercialisés, le Quantiféron basé sur la mesure de la production in vitro d'IFN gamma par test Elisa (Quantiféron-TB<sup>®</sup>), une valeur supérieure à 0,34 UI/mL est compatible avec une infection tuberculeuse et le test appelé T-SPOT-TB<sup>®</sup> basé sur une technique d'ELISPOT quantifiant le nombre de cellules mononucléées sanguines capables de produire de l'IFN gamma en réponse à un contact avec ces différents antigènes, le test est considéré positif lorsqu'il est  $\geq 8$  spots [127, 131, 133].

Certains articles ont évalué la spécificité de l'IGRA entre 90 et 100 %. La sensibilité des tests in vitro varie selon les études de 63 à 91 % et semble peu altérée par un déficit immunitaire [131, 133].

Les tests IGRA pourraient donc aujourd'hui supplanter l>IDR pour le diagnostic de l'infection latente. Dans le diagnostic de tuberculose maladie, les IGRA ne sont pas recommandés et ne doivent donc pas être utilisés en pratique courante [131].

Un test immunologique négatif que ce soit une IDR ou un test IGRA ne permet d'éliminer ni une tuberculose maladie, ni de différencier une infection ancienne d'une infection récente [127].

#### *c) La recherche d'anticorps*

De très nombreux tests sérologiques ont été développés dans les deux dernières décennies, utilisant divers antigènes (de nature protéinique, polysaccharidique ou lipidique) ; aucun de ces tests n'a été satisfaisant [131].

#### *d) Méthodes antigéniques par immuno-chromatographie*

Il existe deux types de tests immunochromatographiques pour la recherche du complexe MTBC. Le premier test d'identification après culture repose sur la détection de l'antigène MPT64 avec une sensibilité et une spécificité qui sont de l'ordre de 99 % [127].

Le deuxième test c'est le test urinaire LAM (qui détecte le LAM, un composant glycolipidique de la paroi cellulaire mycobactérienne), utilisé dans les milieux où l'incidence du VIH et de la tuberculose est élevée, le test LAM à une spécificité modérée à élevée (88 à 99 %) [127, 128]

### I.5. Traitement

La tuberculose pose des problèmes thérapeutiques particuliers. Les M. Tuberculosis responsables se multiplient lentement (le temps de doublement est de 20 heures) et au sein des lésions tuberculeuses, il existe trois formes principales de bacilles qui diffèrent par leur métabolisme et donc leur susceptibilité aux médicaments antituberculeux ; bacilles à métabolisme actif en milieu aérobie (extracellulaire), bacilles intramacrophagiques (intracellulaires, où les antibiotiques efficaces doivent bien diffuser dans la cellule et avoir une activité conservée en milieu acide) et les bacilles intracaséux (quiescents, ou « dormants »).

Le traitement dépend de plusieurs facteurs (localisation, bactériologie et des antécédents de traitements antituberculeux) et suit des protocoles standardisés.

### *1.5.1. Buts*

Doubles buts : individuel et collectif

- La guérison pour les malades tuberculeux.
- Rompre la chaîne de transmission de la tuberculose dans la collectivité, en stérilisant les sources de l'infection et en empêchant l'émergence des souches résistantes aux antituberculeux [134].

### *1.5.2. Bilan pré-thérapeutique et règles générales du traitement*

Le bilan pré-thérapeutique nécessite un examen clinique du patient avec une pesée initiale qui permettra de définir les posologies des traitements, un interrogatoire à la recherche de facteurs de risques d'effets indésirables ou d'interactions médicamenteuses. Ce bilan clinique est complété par un bilan ophtalmologique avec un examen du champ visuel, de la vision des couleurs et un fond d'œil. Une biologie initiale est réalisée avec bilan hépatique (dosage des transaminases), bilan rénal (dosage de la créatinine) et dosage de l'uricémie [135].

La prise du traitement est quotidienne, en une prise unique, avec dose calculée en fonction du poids du patient. Dans certains pays, en phase de continuation, un traitement intermittent est envisagé, 3 fois par semaine [135]. Le traitement est habituellement administré à jeun, sauf en cas de mauvaise tolérance digestive, où il peut alors être pris au cours d'un repas.

La supervision directe du traitement (directly observed treatment [DOT]) est recommandée, durant la phase initiale, afin de limiter les risques d'interruption du traitement et donc l'émergence de souches résistantes [135].

### *1.5.3. Isolement*

L'hospitalisation pour isoler le patient n'est pas systématique. L'hospitalisation n'est nécessaire que pour certaines situations spécifiques telles qu'une maladie grave, des problèmes d'observance et des complications associées telles qu'un pneumothorax, un empyème ou une hémoptysie.

L'isolement, qu'il soit lors d'une hospitalisation ou à domicile a pour objectif de protéger l'entourage. Habituellement, après deux semaines de traitement, les patients sont considérés comme non contagieux, mais il est préférable de les isoler au moins 4 semaines avant de leur permettre de reprendre le travail [136].



#### I.5.4. Les médicaments antituberculeux

(Tableau 1)

Tableau 1 : Classification des médicaments antituberculeux.

Médicaments de première ligne	Médicaments de deuxième ligne	
	Agents à large spectre	Agents à spectre étroit
– Rifampicine	– Cyclosérine	– Capréomycine
– Isoniazide	– Fluoroquinilones	– Kanamycine
– Pyrazinamide	- Ciprofloxacine	– Amikacine
– Éthambutol	- Ofloxacine	– Viomycine
– Streptomycine	- Lévofloxacine	– Ethionamide
	- Moxifloxacine	– Prothionamide
	- Gatifloxacine	– Clofazimine
	– Rifamycine	– Acide para-aminosalicylique
	- Rifabutine	– Thiocétazone
	- Rifapentène	
	– Macrolides	
	- Azithromycine	
	- Clarithromycine	

Source : [136]

##### I.5.4. 1. Les médicaments essentiels

###### a) L'isoniazide (INH)

C'est un promédicament activé par l'enzyme mycobactérienne KatG, qui exerce son effet bactéricide en fonction de la concentration, en inhibant la synthèse de l'acide mycolique. L'INH est métabolisé par la N-acétyltransférase 2, une enzyme hépatique. En fonction de l'ethnie, il y a des acétyleurs lents et des acétyleurs rapides, mais sans répercussion sur l'efficacité de l'INH (Tableau 2 et 3) [136-138].

###### b) La rifampicine (RIF)

C'est un dérivé semi-synthétique de la rifamycine qui inhibe l'ARN polymérase dépendante de l'ADN et supprime l'élongation précoce du nucléotide. L'activité bactéricide du RIF dépend de sa concentration (Tableau 2 et 3).

###### c) Le pyrazinamide (PZA)

C'est un promédicament activé par la pyrazinamidase mycobactérienne en acide pyrazinoïque (POA). Le mécanisme d'action du POA est incomplètement compris et repose probablement sur des cibles multiples, y compris l'inhibition de la synthèse des acides gras. Le PZA est

essentiellement actif sur les bacilles intracellulaires qui se multiplient lentement et possède de ce fait une activité stérilisante importante (Tableau 2 et 3) [135, 137].

*d) L'éthambutol (EMB)*

Inhibe la synthèse de l'arabinogalactane de la paroi cellulaire mycobactérienne et est bactériostatique aux doses habituelles dont le rôle est de prévenir l'émergence de bacilles résistants lorsqu'il est associé à l'isoniazide et à la rifampicine (Tableau 2 et 3) [137, 138].

**Tableau 2 : Mécanismes d'action des médicaments antituberculeux de première ligne.**

Médicament	Mécanisme d'action
Streptomycine	Inhibition de la synthèse des protéines en se liant au site A conservé de l'ARNr 16 S dans la sous-unité 30 S.
Isoniazide	Inhibition de la synthèse de l'acide mycolique des mycobactéries.
Rifampicine	Inhibition de la sous-unité bêta de l'enzyme ARN polymérase dépendante de l'ADN, supprimant ainsi l'initiation de la formation de chaînes dans la synthèse d'ARN.
Pyrazinamide	Leur mécanisme d'action n'est pas connu.
Éthambutol	Inhibent les arabinosyl-transférases impliqués dans la biosynthèse de la paroi cellulaire.

Source : [136]

**Tableau 3 : Classements des activités de médicaments antituberculeux.**

Étendue de l'activité	Prévention de la résistance	Bactéricide précoce	Stérilisation
Haut	Isoniazide Rifampicine	Isoniazide	Rifampicine Pyrazinamide
Modéré	Éthambutol Streptomycine	Ethambutol Rifampicine	Isoniazide
Faible	Pyrazinamide Thiacétazone	Streptomycine Pyrazinamide Thiacétazone	Streptomycine Thiacétazone Ethambutol

Source : [136]

**I.5.4. 2. Les médicaments de réserve**

Généralement les médicaments de réserve sont moins efficaces et plus toxiques que les médicaments de première ligne. En Algérie, ils sont au nombre de quatre (Tableau 4) [134].

Tableau 4 : Médicaments de réserve

Médicaments	Posologie quotidienne mg/kg	Forme, dosage	Voie
Éthionamide (ET)	15 (10-20)	Cp, 250 mg	Orale
Ofloxacine (O)	10 (8-12)	Cp, 200 mg	Orale
Kanamycine (K)	15 (12-18)	Amp, 1 g	Injectable
Cyclosérine (C)	15 (10-15)	Cp, 250 mg	Orale

Source : [134]

### 1.5.5. Les régimes standardisés

#### a) Schéma thérapeutique standard chez le patient jamais traité

Plusieurs protocoles thérapeutiques ont été validés. Le schéma standard comporte 2 phases : une phase initiale intensive associant les 4 antituberculeux : isoniazide (H), la rifampicine (R), le pyrazinamide (Z) et l'éthambutol (E), durant 2 mois (2HRZE) [139] ; suivie d'une phase de consolidation associant les 2 antituberculeux majeurs durant 4 mois : 4HR [134, 135, 139] ; ce régime est utilisé en Algérie depuis 2002 [134].

#### b) Schéma thérapeutique chez un patient ayant déjà été traité [140]

Les patients déjà traités par un schéma standardisé, présentant à nouveau des BK positifs dans les crachats, doivent bénéficier systématiquement, avant tout traitement, de cultures de BK avec antibiogramme et/ou d'un test moléculaire rapide (Xpert MTB/Rif) pour guider le traitement. Si le test moléculaire rapide n'est pas disponible, un régime standardisé (2 HRZE/4 HR) sera administré dans l'attente des résultats des cultures et de l'antibiogramme.

En cas d'échec du traitement de la tuberculose pulmonaire et si le test moléculaire rapide n'est pas disponible, il est recommandé de prescrire un schéma de 8 mois : 2 SHRZE/1 HRZE/5 HRE en attendant les résultats de l'antibiogramme classique.

Si Test moléculaire rapide positif (résistance à la Rifampicine), il est recommandé dans cette situation, en attendant le résultat de l'antibiogramme, de prescrire un schéma thérapeutique de tuberculose MDR (Tableau 5) [134, 140].

Tableau 5 : Schéma thérapeutique de tuberculose multirésistante.

Phase initiale		Phase d'entretien	
Médicaments	Durée moyenne	Médicaments	Durée optimale
Éthionamide	4 – 6 mois	Éthionamide	18 – 20 mois
Ofloxacine		Ofloxacine	après la négativation bactériologique
Kanamycine		Pyrazinamide	
Pyriazinamide			
Cyclosérine			

Source : [134]

L'OMS a publié un communiqué reflétant la priorité pour l'utilisation des schémas thérapeutiques entièrement oraux abrégés de courte durée (9 à 12 mois) contenant de la bédaquiline chez la plupart des patients atteints de tuberculose résistante à la rifampicine, de tuberculose MDR et de tuberculose pré-XDR (ultra-résistante) dans les régions où ces médicaments sont disponibles [141, 142].

Le régime recommandé est un traitement à la bédaquiline, prétomanide, et le linézolide (BPaL) ou bédaquiline, prétomanide, linézolide et moxifloxacine (BpaLM), chacun administré par voie orale pendant 6 mois [141, 143].

Si un régime abrégé à base de bédaquiline n'est pas réalisable, un régime de 9 mois de delamanide, linézolide, lévofloxacine, et pyrazinamide est une alternative acceptable [141].

### 1.5.6. Effets secondaires

(Tableau 6 et 7)

Tableau 6 : Effets secondaires des médicaments essentiels.

Médicaments	Dose quotidienne	Effets secondaires
Isoniazide (H)	5 mg/kg (4 - 6)	Hépatotoxicité Neuropathie périphérique
Rifampicine (R)	10 mg/kg (8 - 12)	Thrombocytopénie Hépatotoxicité Interactions médicamenteuses
Pyrazinamide (Z)	25 mg/kg (20 - 30)	Hépatotoxicité Hyperuricémie Arthralgies
Éthambutol (E)	15 mg/kg (15 - 20)	Névrite optique
Streptomycine (S)	15 mg/kg (12 - 18)	Ototoxicité Insuffisance rénale

Source : [114]

Tableau 7 : Effets secondaires des médicaments de réserve.

Médicaments	Effets secondaires
Amikacine	Ototoxicité, Insuffisance rénale
Bedaquiline	Allongement de l'intervalle QT Hépatotoxicité
Clofazimine	Hyperpigmentation de la peau Allongement modéré de l'intervalle QT
Cycloserine	Psychose, dépression, anxiété, convulsions
Delamanid	Allongement léger de l'intervalle QT
Éthionamide/prothionamide	Nausées, vomissements, hypothyroïdie
Imipénem/acide clavulanique	Convulsions, éruption cutanée
Lévofloxacine	Allongement de l'intervalle QT, tendinite, rupture du tendon d'Achille
Linézolide	Suppression de la moelle osseuse, neuropathie périphérique, névrite optique
Méropénem/acide clavulanique	Éruption cutanée
Moxifloxacine	Allongement de l'intervalle QT, tendinite, rupture du tendon d'Achille
Acide aminosalicylique	Nausée, vomissement, diarrhée, hypothyroïdie

Source : [114]

### *1.5.7. Surveillance de l'efficacité du traitement*

La surveillance de l'efficacité du traitement se base sur :

L'examen clinique : surveillance de la température, du poids et de la symptomatologie fonctionnelle.

La radiographie du thorax : il est recommandé d'effectuer une radiographie thoracique en fin de traitement. Un contrôle radiologique se justifie à 2 mois de traitement pour s'assurer de l'évolution favorable, mais elle n'est pas absolument indispensable.

Les examens bactériologiques doivent être réalisés à 2 mois, 5 mois et 6 mois de traitement antituberculeux : La négativation bactériologique de l'expectoration est généralement obtenue au cours des 2 premiers mois de traitement. Dans le cas contraire, l'observance thérapeutique du malade doit être vérifiée ainsi qu'une éventuelle résistance du BK, sur les données de l'antibiogramme.

Si l'observance thérapeutique est confirmée et en l'absence de résistance du BK, le traitement initial est maintenu et la recherche de BK dans les crachats est répétée à la fin du 3<sup>e</sup> mois. Le traitement d'entretien sera démarré à la négativation de cet examen.

En cas de tuberculose pulmonaire à microscopie négative : l'efficacité du traitement s'apprécie sur l'évolution clinique et radiologique [134, 135]

## I.6. Prévention

Comme dans toute maladie infectieuse, la prévention s'attaque à chacune des étapes du cycle de vie de l'agent pathogène à savoir le réservoir, la transmission et le vecteur [144].

### *I.6.1. Dépistage*

Le dépistage a deux objectifs :

La prise en charge le plus rapidement possible des patients atteints de tuberculose contagieuse active afin de limiter la durée de la période de contagiosité ;

La diminution du risque de développement d'une tuberculose active chez les sujets infectés, afin de réduire la prévalence de l'infection tuberculeuse [144].

### *I.6.2. Chimio prophylaxie*

Les personnes porteuses d'une infection tuberculeuse latente (ITL) représentent un réservoir du M. Tuberculosis et peuvent devenir une source de contamination. Le traitement des sujets à haut risque de développer une tuberculose active représente une mesure préventive à l'échelle individuelle et collective :

Tous les enfants de moins de cinq ans vivants sous le même toit qu'un tuberculeux pulmonaire confirmé bactériologiquement (Microscopie + et/ou Culture +) et qui, après évaluation clinique et radiologique appropriée, s'avèrent ne pas avoir de tuberculose active doivent recevoir un traitement préventif (chimio prophylaxie) même s'ils sont asymptomatiques.

Les enfants de plus de 5 ans et adolescents < à 18 ans doivent bénéficier d'un traitement prophylactique si l'IDR à la tuberculine est  $\geq$  à 10 mm (quel que soit le statut vaccinal par le BCG) alors que l'examen clinique et la radiographie standard du thorax sont normaux.

Le traitement de première intention de l'ITL est l'association Rifampicine/Isoniazide pendant 3 mois. En cas d'antécédents d'hépatite ou de risque élevé d'hépatite, il est recommandé de prescrire l'isoniazide seul pendant 6 mois [145].

### *I.6.3. Vaccination*

Les chercheurs français Albert Calmette et Camille Guérin ont expérimenté l'atténuation en laboratoire de *M. bovis* par des sous-cultures répétées dans des acides biliaires ; ces travaux ont finalement abouti à la création d'un vaccin vivant atténué contre la tuberculose, le BCG, en 1928 [114]. L'ampleur de la protection semble être de l'ordre de 70 à 80 % au cours des 15 premières années de la vie, mais chute à 50 % ou moins par la suite [146].

Malgré sa large utilisation, il subsiste une certaine controverse quant à son efficacité réelle et l'on craint que la sous-culture en cours pour produire le vaccin ne soit pas efficace. L'OMS recommande d'appliquer une politique de vaccination de routine par le BCG dans les pays où la tuberculose est hautement endémique ou où le risque d'exposition à la tuberculose est élevé, l'OMS recommande qu'une dose unique de vaccin BCG soit administrée à tous les nouveau-nés, à l'exception de ceux dont on sait qu'ils sont infectés par le VIH [144, 146].

Il est prouvé que la vaccination par le BCG des nouveau-nés et des enfants d'âge préscolaire permet, lorsqu'elle est bien pratiquée, de les protéger efficacement contre toutes les formes de la tuberculose infantile et spécialement contre les formes graves parfois mortelles de la maladie, essentiellement la méningite et la miliaire tuberculeuses [134, 144].

La vaccination par le BCG a été rendue obligatoire et gratuite en Algérie dès 1969 (décret n° 69-88 du 17 juin 1969) [134].

## **II. La maladie thrombo-embolique veineuse**

### **II.1. Définition**

La maladie thrombo-embolique veineuse est une pathologie divisée en deux entités : la thrombose veineuse profonde (TVP) et l'embolie pulmonaire (EP).

La TVP se traduit par l'oblitération plus ou moins complète d'une veine profonde par un thrombus résultant d'une coagulation intravasculaire localisée. Cette pathologie est indissociable de sa complication immédiate, l'EP qu'est une obstruction de l'artère pulmonaire ou de ses branches par la migration d'un thrombus. L'EP présente un risque immédiat mettant en jeu le pronostic vital [17].

### **II.2. Histoire**

L'histoire de la MVTE est caractérisée par plusieurs dates importantes.

Le premier cas a été signalé en 1271 par le frère franciscain Guillaume de Saint Patus.

Il a décrit les signes caractéristiques d'une TVP chez un jeune normand (œdème et douleur commençant au mollet et s'étendant jusqu'à la cuisse droite) [147].

En 1856, le pathologiste allemand Rudolf Virchow a pu identifier les facteurs favorisant la formation de caillots sanguins, notamment la stase veineuse, l'altération de la paroi vasculaire et l'hypercoagulabilité. Cette triade physiopathologique portera plus tard le nom de son auteur, « Triade de Virchow » [148].

La première utilisation de l'angiographie et de la scintigraphie pour le diagnostic de l'EP était en 1960 [149].

En 1980, les D-Dimères ont été proposés pour sa valeur prédictive négative comme test d'exclusion de la TVP puis de l'EP [150].

En 1993, Bjorn Dalhback, décrit une mutation sur le gène du facteur V de la coagulation associé à un risque accru de thrombose, et lui a donné le nom de la ville hollandaise où elle a été découverte : la mutation du facteur V Leiden [150].

### II.3. Facteurs de risque

La MVTE est une pathologie multifactorielle dans laquelle interviennent des facteurs de risque constitutionnels, acquis et environnementaux.

#### *II.3.1. Les facteurs de risque acquis*

(Tableau 8)

##### *a) La chirurgie*

Le risque de MVTE associé à la chirurgie varie en fonction du type d'intervention et de la présence concomitante d'autres facteurs de risque. Ce risque est largement pris en compte pour les chirurgies à très haut risque : près de 100 % des patients pris en charge pour fracture de hanche ou pour prothèse de genou ou de hanche [17].

##### *b) L'hospitalisation en milieu médical*

L'hospitalisation en milieu médical constitue une autre circonstance transitoire à haut risque de MVTE. L'incidence globale de MVTE secondaire à une hospitalisation en médecine était estimée à 15 - 20 % (10 % des TVP asymptomatiques, 4 % des TVP symptomatiques) [17, 18]. Près de 80 % des patients hospitalisés ont au moins un facteur de risque de MVTE (immobilisation, cancer, infection, chirurgie.); 5,5 % des patients avaient une thrombose dépistée par écho Doppler systématique dès leur admission dans un service de médecine interne. 10 à 15 % des patients décédant à l'hôpital ont une EP, et celle-ci n'est suspectée avant le décès que dans environ 10 % des cas [17].



### *c) Le cancer*

La présence d'un cancer multiplie par huit environ le risque veineux thromboembolique ; c'est la troisième cause de MVTE après la chirurgie et les hospitalisations en milieu médical, responsable d'une proportion importante des cas de MVTE [17], l'incidence de la thrombose veineuse au cours des 6 premiers mois après le diagnostic de cancer était de 12,4 pour 1 000 patients. Les cancers de l'os, des ovaires, du cerveau, du pancréas, du poumon et les lymphomes étaient associés à l'incidence la plus élevée de thrombose [16, 18].

### *d) Antécédents de MVTE*

Le risque thromboembolique veineux est nettement plus important chez les patients ayant déjà présenté un événement veineux thromboembolique et le risque cumulé de récurrence après un premier épisode est très important [17].

### *e) Contraception œstroprogestative et hormonothérapie*

Les pilules œstroprogestatives multiplient par quatre environ le risque thromboembolique ; les contraceptifs oraux de première et de troisième génération présentent un risque plus élevé que celles de deuxième génération [16]. De même, le traitement hormonal substitutif de la ménopause multiplie par deux à trois fois le risque thromboembolique [17, 18].

### *f) La grossesse*

La grossesse multiplie par quatre environ le risque de MVTE. La présence des facteurs de risque additionnels (obésité, grossesse gémellaire, césarienne en urgence, âge supérieur à 38 ans...) majore ce risque au cours de la grossesse [17].

### *g) Le voyage*

Connu du grand public sous le terme de « syndrome de la classe économique » ; c'est un facteur de risque modéré [18], avec une multiplication par deux environ du risque thromboembolique veineux. Ce risque est plus important en présence de facteurs de risque additionnels et il augmente aussi avec la durée du voyage [17, 18].

### *h) L'obésité*

L'obésité est un important facteur de risque modifiable de thrombose. Elle entraîne un risque deux à trois fois plus élevé de thrombose veineuse [12, 18]

### *i) L'immobilité*

L'immobilité augmente le risque de thrombose, vraisemblablement due à la stase du flux sanguin dans le système veineux (l'alitement, les plâtres sur les jambes et les maladies neurologiques avec parésie des jambes) [14, 16].

### *j) Le tabagisme*

Le tabagisme est un facteur de risque de MVTE particulièrement puissant, doublant le risque d'EP non provoquée chez les femmes qui fument 25 à 34 cigarettes par jour et triplant le risque chez celles qui fument 35 cigarettes ou plus par jour [12].

### *k) L'inflammation*

Le rôle de l'inflammation comme facteur de risque de MVTE a longtemps été suspecté sur la base de l'observation d'une fréquence accrue de TVP et d'EP chez les patients atteints de troubles inflammatoires chroniques tels que les vascularites systémiques et les maladies inflammatoires de l'intestin. Des élévations de la protéine C-réactive (CRP), un marqueur sensible de l'inflammation systémique ont été associées à un risque accru de MVTE [12].

Tableau 8 : Facteurs de risque acquis de la maladie veineuse thromboembolique

Source : [17]

Facteurs de risque majeurs (odds-ratio >10)	Facteurs de risque faibles ou modérés
– Âge	– Chirurgie arthroscopique et laparoscopique
– Fracture de hanche ou de la jambe	– Cathéters veineux centraux
– Chirurgie générale majeure	– Chimiothérapie
– Polytraumatismes	– Insuffisance cardiaque congestive
– Traumatisme médullaire	– Insuffisance respiratoire
	– Traitement hormonal
	– Cancer, syndromes myéloprolifératifs
	– Accident vasculaire cérébral
	– Antécédent de maladie veineuse thromboembolique
	– Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin
	– Immobilisation de plus de trois jours
	– Obésité, voyage, grossesse, varices, post-partum.

### II.3.2. Les facteurs de risque constitutionnels

(Tableau 9)

Les altérations des inhibiteurs de la coagulation ont été les premières découvertes, dans les années 1960 [17]. Les troubles thrombophiliques peuvent être soit une augmentation des

facteurs de coagulation (gain de fonction) ou une diminution des inhibiteurs de la coagulation (perte de fonction) [18].

Les troubles de perte de fonction comprennent les déficits en antithrombine, en protéine C et en protéine S [18]. L'antithrombine est capable d'inhiber notamment les facteurs X et II. Les protéines C et S inhibent les facteurs V et VII activés, respectivement cofacteurs du Xa pour l'activation du II, et du IXa pour l'activation du X.

Il y a une vingtaine d'années, ont été découvertes deux nouvelles anomalies responsables d'un gain de la fonction coagulante : la mutation Leiden du gène du facteur V et la mutation du gène de la prothrombine [17, 18].

Les anomalies portant sur les inhibiteurs de la coagulation sont rares dans la population générale (moins de 0,5 %), et ne concernent que 5 % des patients ayant présenté une thrombose.

Une place à part est réservée aux anticorps antiphospholipides [17]. Le syndrome des antiphospholipides (SAPL) est une maladie auto-immune systémique caractérisée par une morbidité obstétricale, une thrombose artérielle et/ou veineuse en présence d'anticorps antiphospholipides. Parmi toutes les manifestations du SAPL, la MVTE est la plus fréquente [151].

Tableau 9 : Risque de maladie veineuse thromboembolique associé aux thrombophilies constitutionnelles

Principaux facteurs de risque	Risque relatif
Déficit en antithrombine	10 – 40
Déficit en protéine C (hétérozygote)	5 – 15
Déficit en protéine S (hétérozygote)	5 – 10
Facteur V Leiden	5
Mutation G20210A du gène de la prothrombine	4
Autres facteurs de risque biologiques :	
Dysfibrinogénémies	
Facteur XIII Val34Leu	
Taux élevé de facteur VIII	
Taux élevé de facteur IX	
Taux élevé de facteur XI	
Taux élevé de fibrinogène	
Résistance à la protéine C activée non génétique	
Taux élevé de TAFI	
Taux bas de TFPI	
Hyperhomocystéinémie	

Source : [17]

#### II.4. Physiologie de l'hémostase

L'hémostase est un processus physiologique qui permet la prévention et l'arrêt des hémorragies en cas de lésion vasculaire. Elle joue aussi un rôle dans le maintien de la fluidité du sang [152].

L'hémostase répond à plusieurs mécanismes physiologiques et comprend plusieurs étapes intriquées et interdépendantes :

L'hémostase primaire, première étape pour le contrôle en urgence de l'hémorragie, conduisant au clou plaquettaire (thrombus blanc) en une durée de 3 à 5 minutes.

L'hémostase secondaire, ou coagulation plasmatique, dont le rôle est la constitution d'un réseau insoluble de fibrine pour consolider le thrombus plaquettaire en une durée de 5 à 10 minutes.

La fibrinolyse assurant secondairement la dégradation enzymatique de la masse fibrino-plaquettaire à l'issue de la réparation vasculaire en une durée de 48 à 72 heures [153].

##### II.4.1. Hémostase primaire

Quatre acteurs principaux dominent cette phase : les composants de la paroi vasculaire, les plaquettes sanguines et deux protéines plasmatiques qui sont le fibrinogène et le facteur de Von Willebrand (VWF) [153, 154].

Plusieurs étapes permettent la formation du clou plaquettaire :

- Vasoconstriction.
- Adhésion des plaquettes au sous-endothélium.
- Activation et la sécrétion plaquettaire.
- Agrégation des plaquettes entre elles aboutissant à la formation du clou plaquettaire.

#### *a) Paroi vasculaire*

La cellule endothéliale joue un rôle anti-thrombotique à l'état normal assurant le maintien de la fluidité du sang par :

- Sécrétion des substances vaso-dilatatrices : PGI<sub>2</sub>.
- Constitution de barrière entre le sang et le collagène sous-endothéliale.
- Sécrétion des substances anti-agrégantes : NO, PGI<sub>2</sub>.
- Expression et sécrétion des inhibiteurs de la coagulation : thrombomoduline, héparine sulfate [153].

Les cellules endothéliales et la paroi vasculaire jouent un rôle primordial dans l'activation de l'hémostase par :

- L'exposition du collagène sous-endothéliale.
- Libération du facteur tissulaire récepteur sous-endothéliale activateur du facteur VII, initiant ainsi la coagulation.
- Production de la thrombomoduline.
- Vasoconstriction réflexe, les cellules musculaires lisses assurent ainsi le tonus.

#### *b) Les plaquettes*

Qui sont des cellules anucléées de 2 à 3 µm de diamètre et d'un volume de 8 à 10 fL (femtolitre), les thrombocytes présentent une structure très particulière en accord avec leurs fonctions primaires d'adhésion à l'endothélium et d'autoagrégation. Les plaquettes favorisent l'hémostase primaire via trois processus majeurs : l'adhésion, l'activation et l'agrégation [155]. L'adhésion déclenche l'activation des plaquettes qui deviennent sphériques et forment des pseudopodes (Figure 15) [152].

Les plaquettes activées libèrent le contenu des granules alpha et delta (denses). Les granules alpha contiennent du fibrinogène, de la fibronectine et certaines protéines de la coagulation, chimiokines. Les granules delta contiennent de l'ADP, ATP, calcium ionisé, histamine, sérotonine et épinephrine [156].

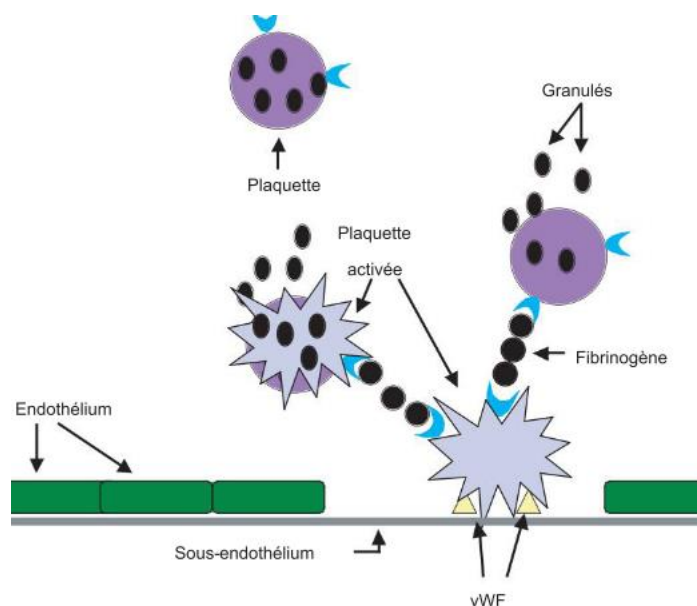


Figure 15 : Activation des plaquettes  
Source : [156]

Le complexe GPIIb-IIIa sert de ligand au facteur Willebrand et au fibrinogène. Ces deux protéines permettent, en liant les plaquettes entre elles, la formation d'agrégats plaquettaires [152, 154].

Les agrégats plaquettaires servent à colmater les lésions causées à la paroi vasculaire et leurs produits de libération de granules aident à la vasoconstriction et ralentissent le flux sanguin local, ce qui permet un contact plus intime des cellules sanguines et des plaquettes avec la paroi vasculaire [152, 156].

#### c) Facteur von Willebrand

Il s'agit d'une protéine synthétisée à la fois par les cellules endothéliales et par les mégacaryocytes. Stocké par la cellule endothéliale ou par les plaquettes, avant d'être libéré dans la circulation.

Son rôle est double, il permet l'adhésion des plaquettes aux cellules endothéliales activées et il représente en outre la protéine transporteuse du facteur VIII [155].

#### d) Fibrinogène

Il s'agit d'une protéine soluble synthétisée par le foie, substrat final de la coagulation qui est transformé en fibrine insoluble par la thrombine ; durant l'hémostase primaire, le fibrinogène assure des ponts moléculaires interplaquettaires à l'origine des agrégats plaquettaires [153].

#### *II.4.2. Coagulation*

L'hémostase obtenue par le clou plaquettaire est fragile et temporaire et doit être consolidée par la génération d'un réseau protéique qui réalise ainsi l'hémostase secondaire. L'hémostase secondaire est un processus de coagulation du plasma sanguin par des réactions enzymatiques aboutissant à la génération de thrombine et à la transformation du fibrinogène plasmatique circulant soluble en fibrine insoluble enserrant le clou plaquettaire [153].

La plupart des protéines de la coagulation sont des zymogènes (enzymes non activées) qui, une fois activés, sont convertis en sérine [157].

Plusieurs étapes ont été identifiées :

##### *a) Initiation de la coagulation (voie extrinsèque)*

La coagulation se déclenche principalement lors d'une brèche vasculaire, lorsque l'endothélium libère le facteur tissulaire (FT) qui se fixe et active le facteur VII de la coagulation. Par ailleurs, secondairement elle est initiée par le contact du sang avec le sous-endothélium qui aboutit à l'activation du facteur XII. A la fin de cette phase, les premières traces de thrombine se forment [152, 154].

##### *b) Amplification de la coagulation (voie intrinsèque)*

Les premières traces de thrombine formées activent les cofacteurs de la coagulation (V et VIII) [154] ainsi que le facteur XI pour former une boucle d'amplification indépendante des facteurs déclenchants aboutissant à la formation d'une grande quantité de thrombine [152, 158].

##### *c) La fibrino-formation*

La thrombine formée transforme le fibrinogène soluble en monomère de fibrine qui se polymérise pour former un polymère instable. Le facteur XIII après activation par la thrombine forme des liaisons covalentes entre les monomères de fibrine pour former un réseau de fibrine stable [154, 155].

##### *d) Régulation de la coagulation*

La coagulation est étroitement régulée par plusieurs mécanismes dont certains ne sont pas spécifiques. Parmi les facteurs régulateurs spécifiques, le plus important est l'antithrombine, qui peut inactiver la thrombine et tous les zymogènes à l'exception du facteur VII.

L'antithrombine peut également interagir avec l'héparine, le potentiel inhibiteur de l'antithrombine après liaison est alors multiplié par 2 000.

Le deuxième système majeur de régulation de la cascade de la coagulation est le « système thrombine, thrombomoduline, Protéine C et Protéine S ».

La Protéine C est activée par la thrombine associée à son récepteur endothélial, la thrombomoduline. En présence de Protéine S comme cofacteur, la Protéine C activée inactive le FVa et le FVIIIa [159].

Le troisième inhibiteur connu du facteur de coagulation est l'inhibiteur de la voie du facteur tissulaire qui inhibe le facteur VIIa [155].

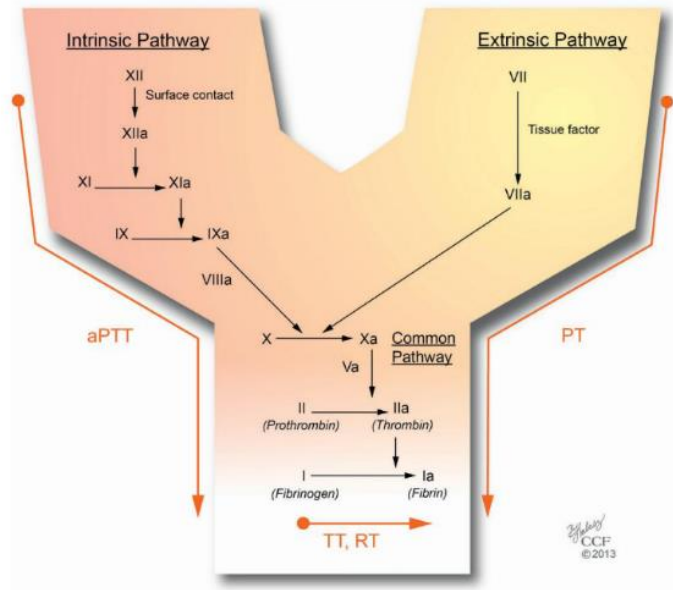


Figure 16 : La cascade de la coagulation  
Sources : [156, 159]

#### II.4.3. Fibrinolyse

Le système fibrinolytique permet la dissolution du caillot une fois le système vasculaire réparé. La dernière étape de cette voie est le clivage de la fibrine médié par la plasmine, créant des produits de dégradation de la fibrine en épargnant les liaisons D=D qui seront ensuite éliminées dans la circulation, d'où la dénomination de D-Dimères.

La plasmine est produite à partir du plasminogène par des activateurs du plasminogène (PA) : l'urokinase (uPA) et l'activateur du plasminogène de type tissulaire (tPA) [159].

#### II.5. Physiopathologie

La physiopathologie de la MVTE est complexe et multifactorielle. Néanmoins, la triade de Virchow, décrite il y a presque un siècle et demi reste d'actualité. Cette triade est constituée de trois éléments : lésion pariétale, stase veineuse et hypercoagulabilité (Figure 17).



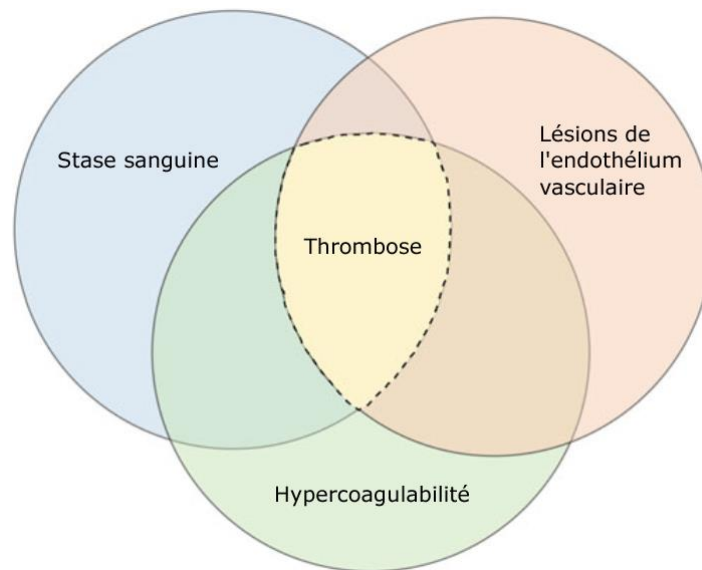


Figure 17 : Triade de Virchow  
Source : [160]

La lésion pariétale permet le contact entre le sang et la matrice extracellulaire sous-endothéliale. La stase veineuse est le facteur prédominant de la formation des thromboses veineuses. Elle favorise essentiellement l'extension d'un microthrombus déjà formé. [161].

Dans la plupart des cas, ces mécanismes sont associés pour aboutir à la survenue d'une thrombose veineuse.

### *II.5.1. Thrombose veineuse profonde*

La triade de Virchow ne décrit pas complètement la physiopathologie de la TVP chez la majorité des patients. L'immobilité qui entraîne une stase veineuse n'est qu'un facteur de risque transitoire chez la plupart des patients atteints de TVP, la thrombophilie n'est diagnostiquée que chez une minorité de patients et le rôle de la dysfonction endothéliale dans la physiopathologie de la TVP reste mal caractérisé. Plusieurs études suggèrent que l'inflammation cardiovasculaire a un rôle clé dans la pathogénie de la TVP [12].

Les régions distales sont souvent le point de départ du thrombus et se situent dans des zones de ralentissement du flux. Le thrombus primaire se prolonge vers les 2 côtés, mais surtout en aval par un thrombus secondaire, cruorique mou et friable, susceptible de migrer vers d'autres zones. Lorsque le thrombus secondaire devient occlusif, la stase qui en résulte accélère son extension vers l'amont et vers l'aval [162].

Favorisée par la fibrinolyse physiologique, la base du thrombus se détache, et il se libère dans la circulation sanguine, où il va se déplacer en constituant un embolie. Une fois, la veine est totalement occluse, le thrombus adhère à la paroi et s'organise

progressivement pour former un tissu granulé qui prendra la place du thrombus. Cela entraîne une rétraction et un épaissement de la paroi veineuse. En conséquence à cet épaissement, il y aura une destruction du jeu des valvules intéressées par la thrombose. L'incontinence valvulaire et l'augmentation de la pression dans le réseau veineux d'amont seront à l'origine de la survenue de la maladie post-thrombotique [162].

### *II.5.2. Physiopathologie de l'embolie pulmonaire*

La plupart des embolies pulmonaires proviennent des veines profondes des membres inférieurs et du bassin. Les thrombus s'embolisent à partir de ces veines et traversent la veine cave inférieure (VCI), l'oreillette droite et le VD pour se loger dans l'arbre artériel pulmonaire où ils provoquent diverses anomalies hémodynamiques et d'échange gazeux. La taille de l'embolie, la réserve cardiopulmonaire sous-jacente du patient et les adaptations neuro-humorales compensatoires déterminent l'impact hémodynamique global de l'EP [12].

### *II.5.3. Conséquences hémodynamiques de l'embolie pulmonaire*

L'obstruction brutale de la circulation pulmonaire par des thrombus entraîne plusieurs modifications mécaniques et métaboliques altérant initialement la contractilité du ventricule droit (VD) puis en cascade le débit cardiaque (Figure 18).

Les séquences de ces événements interdépendants sont :

- L'augmentation de la pression artérielle pulmonaire (PAP).
- L'augmentation de la post-charge ventriculaire droite qui entraîne une dilatation du VD et une augmentation de la tension pariétale du VD.
- L'augmentation du travail du VD et de la consommation en oxygène du VD.
- L'ischémie du VD par écrasement des vaisseaux coronaires sous-épicaux, diminution de la contractilité du VD.
- La compression du ventricule gauche (VG) par le VD (interdépendance VD – VG) : diminution de la précharge du VG.
- Un bas débit cardiaque, hypotension artérielle et état de choc.

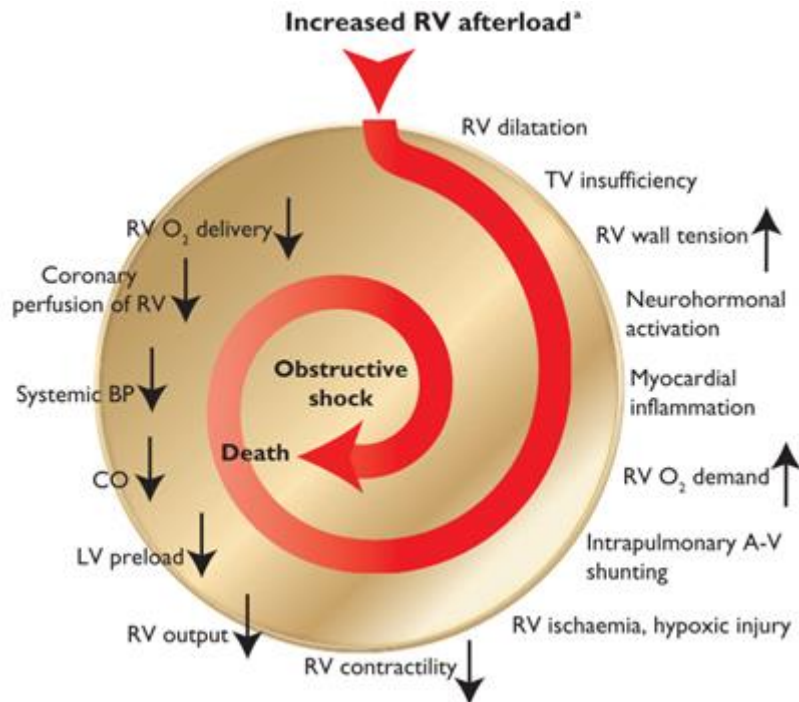


Figure 18 : Facteurs clés contribuant au collapsus hémodynamique et au décès en cas d'embolie pulmonaire aiguë  
Source : [163]

#### II.5.4. Conséquences respiratoires de l'embolie pulmonaire

Effet espace mort initial (territoires ventilés, mais non perfusés), puis apparaissent une diminution de la ventilation dans les territoires embolisés et une redistribution du débit de perfusion vers des territoires normalement ventilés aboutissant à un effet shunt (zones dont le rapport ventilation/perfusion est abaissé).

L'hypoxémie est expliquée par cet effet shunt. Plus rarement, en cas d'EP compliquée d'état de choc, le bas débit cardiaque est à l'origine d'une augmentation de l'extraction périphérique en oxygène et entraîne une diminution de la PvO<sub>2</sub> (pression partielle en O<sub>2</sub> dans le sang veineux mêlé arrivant aux poumons). Enfin, l'importance de l'obstruction anatomique peut être à l'origine d'une hypertension pulmonaire (HTP) et d'une ouverture du foramen ovale (FO) entraînant alors un shunt vrai.

En dehors des cas de réouverture du FO, l'hypoxémie est en général modérée et facilement corrigée par l'administration d'oxygène [162].

## II.6. Diagnostic

### II.6.1. Diagnostic clinique

#### II.6.1.1. Thrombose veineuse profonde

On distingue les TVP proximales de siège sus-poplitée (veine poplitée, fémorale, iliaque ou cave) et les TVP distales de siège sous-poplitée (veines jambières : tibiale antérieure ou postérieure et péronière ; veines surales : veine soléaire) (Figure 19) [164].

#### a) Signes locaux :

**Douleur** : les douleurs peuvent siéger sur un trajet veineux, au mollet, au niveau de l'aîne ou de la cuisse. La douleur du mollet peut être spontanée ou provoquée à la palpation du mollet et surtout à la dorsiflexion du pied (signe de Homans présent dans 60 % des cas). L'intensité de la douleur est variable allant d'une simple gêne à une impotence fonctionnelle. La douleur représente souvent le premier signe d'appel.

**Œdème** : ferme, prenant peu ou pas le godet, limité au mollet ou remontant à la cuisse. Le siège de l'œdème est conditionné par celui de la thrombose. L'œdème est d'intensité variable, souvent discret et ne se traduisant que par une diminution du ballonnement du mollet.

**Signes inflammatoires** avec augmentation de la chaleur locale et dilatation veineuse superficielle avec constitution d'une circulation veineuse collatérale par obstruction d'un réseau veineux profond.

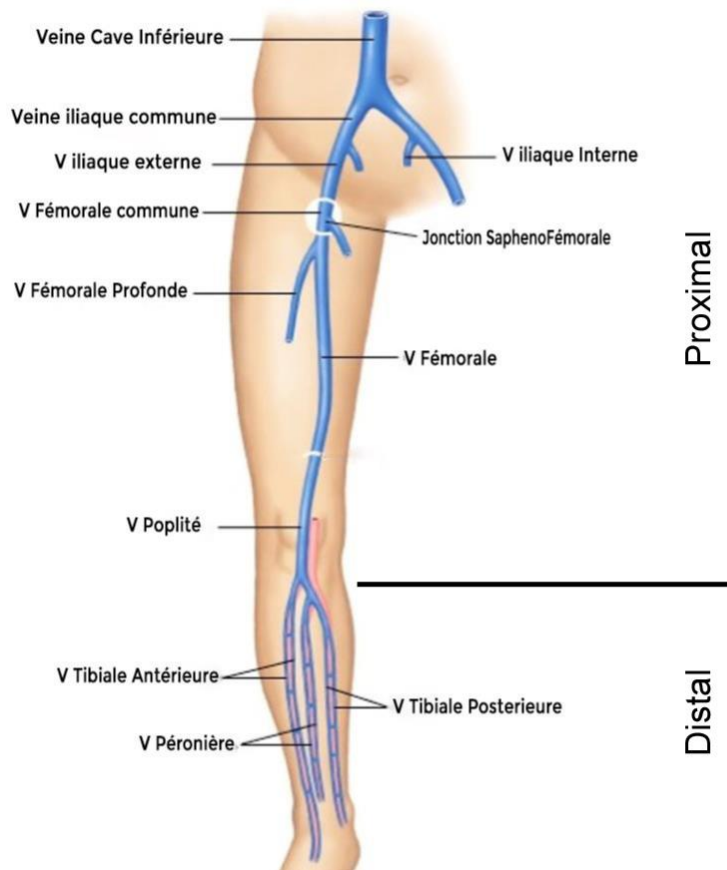


Figure 19 : Réseau veineux du membre inférieur  
Source : [150]

Les signes cliniques de la TVP ne sont pas spécifiques, sont inconstants et peuvent manquer. Ils ne sont pas fiables et ont une mauvaise sensibilité, car trop souvent absents dans les formes asymptomatiques et ont une faible spécificité, pouvant évoquer d'autres affections. Chacun de ces signes peut être isolé. Lorsqu'ils sont associés, leur valeur diagnostique est majorée. L'examen doit être toujours comparatif par rapport au membre controlatéral.

La présence de l'un de ces signes va permettre d'évoquer une thrombose veineuse, la présence de plusieurs signes à la fois est fortement évocatrice de thrombose veineuse, mais ne permet pas de retenir le diagnostic avec certitude.

#### *b) Signes généraux*

Fièvre : elle peut osciller d'une simple fébricule à une hyperthermie pseudo-septicémique qui est exceptionnelle.

Pouls : le pouls s'accélère, mais beaucoup plus que ne voudrait la température, la fréquence croît de jour en jour en réalisant le « pouls grim pant de Mahler ».

### c) Évaluation de la probabilité clinique

Compte tenu des limites de l'examen clinique, la faible spécificité et sensibilité des différents symptômes et des anomalies cliniques, toute suspicion clinique de TVP doit faire appel à une évaluation de la probabilité clinique afin d'affiner le degré de suspicion clinique à l'aide des scores.

Le score de Wells est utilisé pour l'évaluation de la probabilité clinique de TVP (Tableau 10). Il tient compte des symptômes, des anomalies de l'examen physique et des facteurs de risque. Le score de Wells présente l'avantage d'avoir été validé à la fois chez les patients ambulatoires et chez les patients hospitalisés dans plusieurs services, médicaux et chirurgicaux [165].

Cette évaluation permet de classer le patient dans un groupe correspondant à une certaine prévalence de TVP.

Tableau 10 : Score de Wells de la TVP

Items	Score
– Cancer actif (traitement en cours ou pendant les six derniers mois ou palliatif)	+1
– Paralysie, parésie ou immobilisation plâtrée récente du membre inférieur	+1
– Alitement > 3 jours ou chirurgie < 4 semaines	+1
– Sensibilité à la palpation le long du trajet veineux profond et/ou tuméfaction de la cuisse et du mollet	+1
– Tuméfaction du mollet (> 3 cm de différence entre les deux cotés)	+1
– Œdème prenant le godet du membre inférieur symptomatique	+1
– Veines superficielles dilatées	+1
– Diagnostic alternatif au moins aussi probable	- 2
– ATCDS de TVP documentée	+1

ATCDS : antécédent ; TVP : thrombose veineuse profonde ; Catégories de risque : risque bas  $\leq 0$  point risque intermédiaire = 1 ou 2 points, haut risque  $\geq 3$  points.

Sources : [161, 166]

#### II.6.1.2. L'embolie pulmonaire

Dans la majorité des cas, l'EP est suspectée en raison d'une dyspnée, d'une douleur thoracique pleuropariétale, d'une syncope et/ou d'une hémoptysie, mais aucun symptôme n'est spécifique [163, 167, 168].

La présentation clinique elle-même peut être extrêmement variable et la sévérité des symptômes ne reflète pas la sévérité de l'ÉP. En effet, une EP proximale peut s'avérer paucisymptomatique, alors qu'une EP périphérique peut être source d'une douleur thoracique très intense [169].

Schématiquement, l'EP peut se révéler par un des 3 tableaux suivants :

Une douleur thoracique : présente chez 75 % des patients, elle traduit un infarctus d'un territoire pulmonaire distal sous-pleural. Elle est basale ou latéro-thoracique de type pleural ; parfois augmentée par la percussion ou la pression des côtes. Associée parfois à des expectorations hémoptoïques et/ou de la fièvre [168].

Une dyspnée isolée : Présente chez 20 % des patients, souvent brutale, mais parfois progressive, à type de polypnée supérieure à 20 cycles/minute dont la sévérité contraste avec une auscultation pulmonaire qui est souvent normale [168].

Un état de choc : Présent chez 5 % des patients, avec ou sans signes d'insuffisance cardiaque droite [168].

Une discordance entre la dyspnée, la pauvreté de l'examen pulmonaire, une radiographie de thorax souvent avec peu d'anomalies (aspect de « détresse respiratoire avec poumons clairs ») est évocatrice du diagnostic d'EP.

L'examen clinique peut retrouver :

- Tachypnée quasi constamment présente, mais parfois modérée
- Tachycardie moins constante
- Signes de thrombose veineuse : < 25 % des cas.
- Signes d'insuffisance cardiaque droite (turgescence jugulaire, reflux hépato-jugulaire) : < 10 % des cas.
- Auscultation pulmonaire : souvent normale ; foyer de crépitation localisé en cas d'infarctus pulmonaire

L'examen clinique peut être normal [170].

En cas de suspicion d'EP, les signes cliniques n'ont aucune valeur de certitude pour affirmer ou éliminer l'EP et aucun groupe de signes cliniques n'est spécifique de l'EP.

La PERC rule (pulmonary embolism rule out criteria) est une règle d'exclusion du diagnostic d'EP chez les patients se présentant aux urgences avec une suspicion clinique d'EP [169].

L'absence des 8 critères de cette règle permettrait d'exclure cette hypothèse sans aucun examen complémentaire avec un risque d'erreur < 2 % (Tableau 11) [171].

Tableau 11 : Règle PERC (Pulmonary Embolism Rule-out Criteria)

Règle PERC négative si la réponse aux 8 questions est négative	Points
– Âge > ou = 50 ans	1
– Fréquence cardiaque > ou = 100 bpm	1
– Oxymétrie de pouls < 95 %	1
– Épisode d'hémoptysie	1
– Œdème unilatéral d'un membre inférieur	1
– Prise d'un traitement œstrogénique	1
– Antécédent personnel de MVTE	1
– Hospitalisation pour traumatisme/chirurgie sous AG dans les 4 dernières semaines	1

Sources : [172, 173]

Une fois le diagnostic est évoqué, la première étape est l'évaluation de la probabilité clinique [169]. Les scores cliniques ont cependant une grande valeur d'orientation et permettent d'établir une probabilité clinique d'EP (Tableau12 et 13) [174].



Tableau 12 : Score de Genève révisé, version originale et simplifiée pour l'EP

Variables du score de Genève	Points	
	Version originale	Version simplifiée
– Âge > 65 ans	1	1
– Antécédent de TVP ou EP	3	1
– Chirurgie ou fracture membre inférieure dans le mois précédent	2	1
– Néoplasie active	2	1
– Douleur unilatérale d'un membre inférieur	3	1
– Hémoptysie	2	1
– Fréquence cardiaque		
75 à 94 bat/min	3	1
≥ 95 bat/min	5	2
– Douleur à la palpation d'un membre inférieur suspect de TVP avec œdème unilatéral	4	1
<b>Score en trois catégories</b>		
– Faible	0 – 3	0 – 1
– Intermédiaire	4 – 10	2 – 4
– Forte	≥ 11	≥ 5
<b>Score en deux catégories</b>		
– EP « unlikely »	0 – 5	0 – 2
– EP « likely »	≥ 6	≥ 3

TVP : Thrombose veineuse profonde ; EP : embolie pulmonaire.

Sources : [168, 169]

Tableau 13 : Score de Wells, version originale et simplifiée pour l'EP

Score de Wells	Points	
	Version originale	Version simplifiée
– Antécédents de TVP ou EP	1,5	1
– Chirurgie ou immobilisation pendant le mois précédent	1,5	1
– Néoplasie active	1	1
– Hémoptysie	1	1
– Fréquence cardiaque > 100 battements par minute	1,5	1
– Signes cliniques de TVP	3	1
– Diagnostic alternative moins probable qu'une EP	3	1
<b>Score en trois catégories</b>		
– Faible	0 – 1	ND
– Intermédiaire	2 – 6	ND
– Forte	≥ 7	ND
<b>Score en deux catégories</b>		
– EP « unlikely »	0 – 4	0 – 1
– EP « likely »	> 4	≥ 2

TVP : Thrombose veineuse profonde, EP : embolie pulmonaire, ND : non décrit.

Sources : [168, 169]

### II.6.2. Diagnostic paraclinique

Si la clinique permet d'orienter le diagnostic, les examens paracliniques restent cependant indispensables pour confirmer le diagnostic.

#### a) Dosage des D-Dimères

Les D-Dimères plasmatiques sont le produit de la fibrinolyse physiologique lors d'un événement thromboembolique veineux. Leur principale utilité réside dans leur haute valeur prédictive négative [168]. Ils sont dosés soit par méthode ELISA, par le test quantitatif de référence Vidas (Sensibilité supérieure à 95 %) soit par méthode au latex (sensibilité moindre 85 %) [164, 175].

Leur taux est normalement inférieur à 500 µg/l, qui est pratiquement toujours élevé en présence d'une TVP ou d'une EP aiguë. Le dosage des D-Dimères possède une bonne sensibilité, mais son manque de spécificité ne permet pas de confirmer un diagnostic de thrombose, car les D-Dimères sont aussi élevés dans différents états autres que la MVTE : âge avancé, grossesse, traumatisme ou chirurgie récente, infection, cancer, hématome ou ischémie artérielle [164, 169]. Ils peuvent lorsqu'ils sont normaux aux côtés des scores de probabilité clinique d'éliminer le diagnostic de MVTE [164].

### b) Echodoppler veineux

Il s'agit d'une méthode non invasive qui permet à la fois une exploration morphologique et hémodynamique grâce à l'écho Doppler (ED). L'axe veineux est observé en coupe transversale, puis longitudinale avec des manœuvres de compression, répétées tout au long du système veineux : de la VCI jusqu'aux veines distales, système profond et superficiel (Figure 20) [53]. Le critère diagnostique principal est la perte de compressibilité d'un axe veineux en coupe transversale. Le doppler couleur sert principalement au repérage des axes vasculaire, mais peut devenir le critère principal dans les zones physiologiquement incompressibles [164].

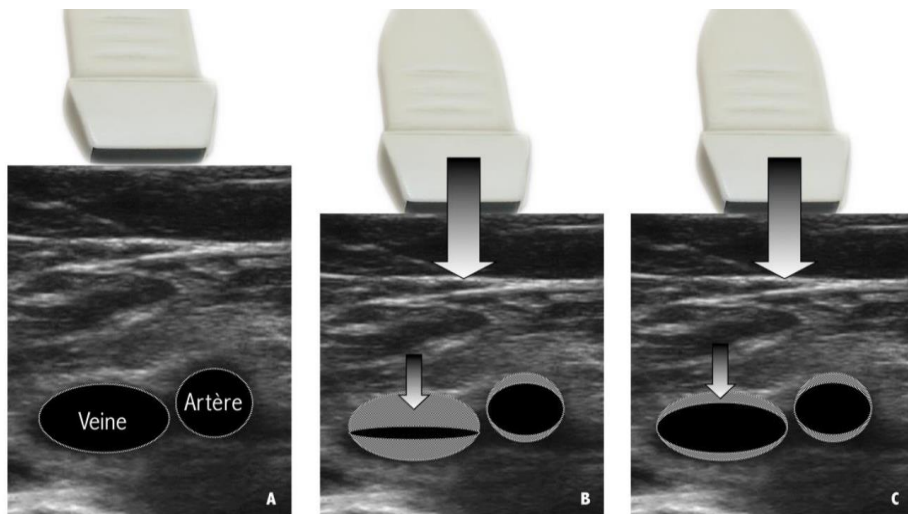


Figure 20 : Test de compressibilité

A. Artère et veine à l'état normal ; B. Après une compression douce, la veine se colle jusqu'à quasiment disparaître. Le calibre de l'artère est modestement réduit ; C. La veine est incompressible, ce qui fait suspecter une TVP.

Source : [176]

Une méta-analyse récente rapporte des chiffres concordants pour l'ED : une sensibilité et une spécificité de 96,5 et 94 % respectivement pour l'étage proximal et une sensibilité moindre pour l'étage distal [53]. L'ED peut être utilisé comme outil diagnostique indirect de l'EP où la présence d'une TVP proximale des membres inférieurs est hautement prédictive de la présence d'une EP et permet de retenir ce diagnostic sans avoir recours à une confirmation par angioscanner thoracique [171].

### c) Angioscanner thoracique

Introduit en clinique pour le diagnostic d'EP au début des années 1990, l'angioscanner, plus spécifique que la scintigraphie et moins invasif que l'angiographie, est rapidement devenu un examen de référence dans le diagnostic de l'ÉP. L'angioscanner consiste à injecter un produit de contraste iodé par voie veineuse périphérique et à réaliser des coupes scannographiques avec acquisition spiralee permettant une reconstruction volumique [177].

Le diagnostic d'EP se traduit par des défauts d'opacification endovasculaires (défaut endoluminal) dans des branches segmentaires ou plus proximales [177] (Figure 21). L'angioscanner constitue désormais le Gold standard en matière de diagnostic d'EP avec une sensibilité de 83 – 100 % et une spécificité de 95 – 98 % [177-180].

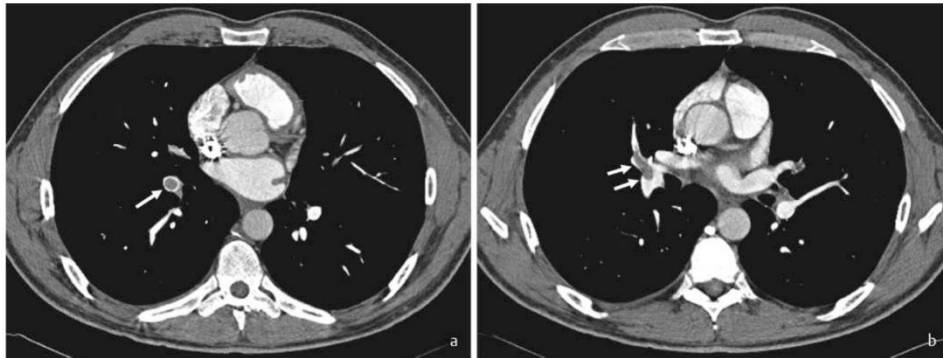


Figure 21 : Défaut de remplissage entouré d'un bord de contraste (a, flèche) et une autre embolie distale au niveau d'une bifurcation vasculaire formant des angles aigus avec la paroi vasculaire (b, flèches)

Source : [173]

### d) Scintigraphie pulmonaire de perfusion et de ventilation

La scintigraphie de perfusion-ventilation est un examen simple, non invasif et peu irradiant. La sensibilité de la scintigraphie de perfusion pour le diagnostic d'EP est de 100 %. Une EP se traduit par un défaut de perfusion d'autant plus évocateur qu'il est important et n'est pas associé à des anomalies radiographiques ou de ventilation dans le même territoire (zones de discordance ou mismatch) (Figure 22) [163, 177, 181].

Une scintigraphie de perfusion pulmonaire normale élimine donc le diagnostic d'EP. En revanche, des défauts de perfusion peuvent s'observer au cours de nombreuses affections (broncho-pneumopathies chroniques obstructives, pleurésies, pneumopathies, etc.), mais la présence d'au moins deux défauts de perfusion segmentaire sans anomalie de ventilation associée permettent en général d'affirmer le diagnostic avec une valeur prédictive positive de

88 %. La scintigraphie de perfusion/ventilation peut être améliorée par l'utilisation de la tomographie par émission de photons uniques (single photon emission computed tomography (SPECT) [169, 182-184].

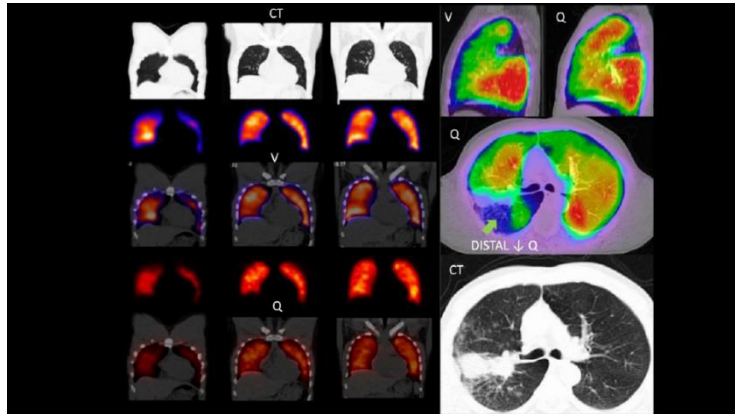


Figure 22 : Scintigraphie de perfusion/ventilation  
Source [185]

#### *e) Angiographie pulmonaire*

Ancien Gold standard pour le diagnostic d'EP, elle n'est plus réalisée en pratique clinique. C'est un examen invasif qui consiste à injecter un produit de contraste iodé dans chacune des artères pulmonaires par une voie d'abord antébrachiale le plus souvent [177].

Elle demeure l'examen de référence dans le diagnostic d'EP puisqu'elle visualise directement le thrombus sous forme de lacune endoluminale [163].

#### *f) Phlébographie*

La phlébographie est l'examen de référence dans les études cliniques, du fait de sa reproductibilité et ses résultats non-opérateurs-dépendants et lisibles par tous. C'est un examen invasif qui n'est plus utilisé en pratique quotidienne [164, 186].

#### *g) Imagerie par résonance magnétique (IRM)*

L'IRM est apparue comme une alternative intéressante à l'angioscanner dans l'évaluation de l'EP aiguë, en particulier chez les patients présentant des contre-indications au produit de contraste iodé et chez les patientes enceintes ou jeunes. À la différence du scanner, l'IRM est un examen non invasif permettant la mise en évidence d'une MVTE sans injection de produit de contraste [173], avec une sensibilité de 75 % à 100 % et une spécificité de 80 % à 98 % (Figure 23) [169, 182].

La difficulté d'accès à l'exploration la fait réserver à des cas très particuliers ou aux échecs des autres explorations [164].

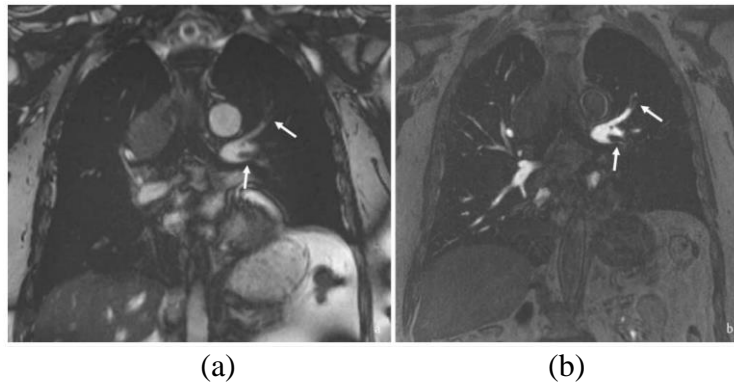


Figure 23 : Imagerie par résonance magnétique

a : une séquence statique qui a met en évidence un défaut de remplissage au niveau de la bifurcation de l'artère pulmonaire gauche avec continuité dans l'artère du lobe inférieur gauche (flèche inférieure) ainsi qu'un autre défaut de remplissage au niveau de l'artère du lobe supérieur gauche (flèche du haut). b : L'IRM 3D avec contraste acquis en orientation coronale confirme les résultats de la séquence statique.

Source [173]

#### *h) L'échographie cardiaque*

##### – L'échographie cardiaque transthoracique

L'échographie cardiaque transthoracique (ETT) est un examen simple, non invasif et facilement réalisable au lit du patient. Elle évalue essentiellement : la dilatation VD, l'interdépendance VD/VG, la fonction systolique et rarement elle permet la visualisation du thrombus [171, 181]. Elle permet de mettre en évidence un cœur pulmonaire aigu (CPA), qui témoigne de l'obstruction vasculaire pulmonaire (> 40 %) et qui représente un facteur pronostic de l'EP. Les critères diagnostiques échographiques de CPA sont multiples et non consensuels, un rapport VD/VG supérieur à 0,60 est le plus souvent cité (Figure 24) [177].

L'examen échocardiographique n'est pas obligatoire dans le cadre du bilan diagnostique de routine chez les patients hémodynamiquement stables, mais elle peut être réalisée pour établir un diagnostic différentiel avec d'autres affections (infarctus du ventricule droit, tamponnade, dissection aortique, choc cardiogénique) [163].

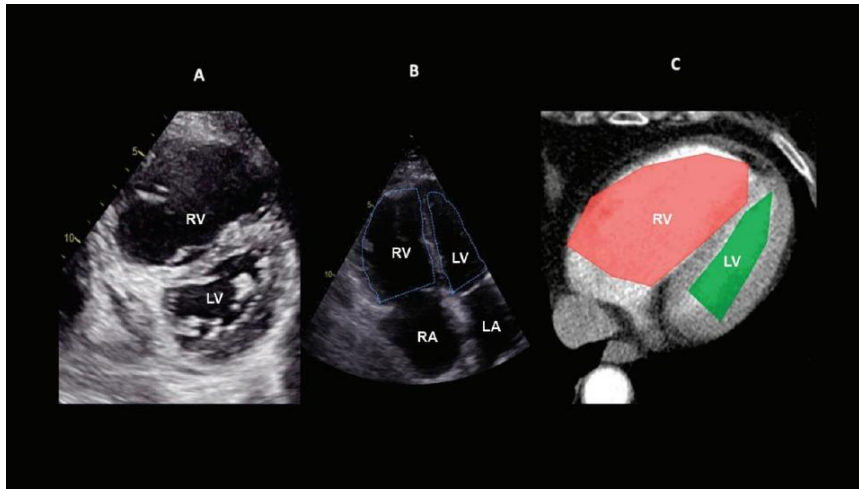


Figure 24 : Échographie cardiaque avec dysfonction VD/VG

A : redressement du septum interventriculaire avec dilatation du VD en coupe paraseptale ;

B : Dilatation du VD en coupe apicale avec un rapport VD/VG  $> 0,6$  ;

C : équivalent du rapport VD/VG évalué par angioscanner thoracique.

Source [185]

– L'échographie transœsophagienne

L'échographie cardiaque transœsophagienne (ETO) permet une exploration des structures peu accessibles par voie transthoracique (aorte, artères pulmonaires) et peut mettre en évidence un thrombus dans les cavités cardiaques droites ou dans le tronc des artères pulmonaires [177].

*i) Autres examens paracliniques*

– Radiographie pulmonaire

Bien que non spécifique pour le diagnostic d'une EP, sa réalisation est indispensable. Les anomalies les plus fréquemment rencontrées sont [168] :

- Image en foyer alvéolaire pouvant faussement évoquer une pneumopathie, mais traduisant la présence d'un infarctus pulmonaire.
- La surélévation d'une coupole diaphragmatique.
- Une hyperclarté d'un champ pulmonaire.
- Une dilatation des artères pulmonaires.
- Des atélectasies en bandes.
- Un épanchement pleural.
- Dilatation ventriculaire droite.

– Électrocardiogramme (ECG)

L'ECG est peu spécifique, il montre de nombreuses anomalies dans 70 % des cas de manière transitoire et parfois retardée en particulier lors des EP graves [168] :

- Tachycardie sinusale (souvent observée)
- Anomalies non spécifiques, du segment ST et de l'onde T en V1 et V4 (49 %)
- Fibrillation auriculaire (4 %)
- Flutter auriculaire (1 %)
- Bloc de branche droit (6 %)
- Déviation axiale droite de QRS (6 %)
- Aspect S1Q3 ou onde P pulmonaire

– Gazométrie artérielle

Ils ont une valeur diagnostique pauvre, car même si la classique hypoxie-hypocapnie (effet shunt :  $P_aO_2 + P_aCO_2 < 120$  mmHg) est évocatrice, elle est non spécifique. La pression artérielle en CO<sub>2</sub> ( $P_aCO_2$ ) est généralement abaissée dans l'EP en raison de l'hyperventilation. L'absence d'hypoxémie ne doit pas faire écarter le diagnostic [168].

– Biomarqueurs

Il est recommandé de mesurer le BNP ou le NT proBNP ainsi que la troponine T ou I au cours des EP à risque intermédiaire (PESI III-IV ou s-PESI  $\geq 1$ ) (Tableau 14). L'augmentation du BNP ou NT proBNP traduit une dysfonction VD et l'augmentation de la troponine traduit une atteinte myocardique[177].



Tableau 14 : Score PESI original et simplifié.

Paramètre	Version originale (	Version simplifiée (1
Âge	+ 1 point par an	1 point si âge > 80 ans
Sexe masculin	+ 10 points	-
Cancer	+ 30 points	1 point
Insuffisance cardiaque	+ 10 points	1 point
Insuffisance respiratoire	+ 10 points	
Pouls $\geq$ 110/mn	+ 20 points	1 point
Pression artérielle systolique, < 100 mmHg	+ 30 points	1 point
Fréquence respiratoire $\geq$ 30/mn	+ 20 points	-
Température < 36°C	+ 20 points	-
Confusion	+ 60 points	-
SpO2 < 90 % en air ambiant	+ 20 points	1 point
Classe de risque ; (mortalité globale à J30)		
	Classe I, très faible risque : $\leq$ 65 points (0-1,6 %)	Faible risque : 0 point (1,0 %)
	Classe II, faible risque : 66-85 points (1,7-3,5 %)	
	Classe III, risque intermédiaire : 86-105 points (3,2-7,1 %)	Risque fort : $\geq$ 1 point (10,9 %)
	Classe IV, risque fort : 106-125 points (4,0-11,4 %)	
	Classe V, risque très fort : > 125 points (10-24,5 %)	

Source [172]

## II.7. Élaboration de stratégies diagnostiques

### II.7.1. Devant une suspicion de TVP

L'arbre décisionnel (Figure 25) devant une suspicion de TVP est simple, consensuel et validé avec divers scores de probabilité clinique et diverses techniques de dosage des D-Dimères. Il comporte tantôt un seul examen ED complet, comme en France, tantôt deux explorations ED, limitées en proximal, mais répétées à une semaine d'intervalle [161].

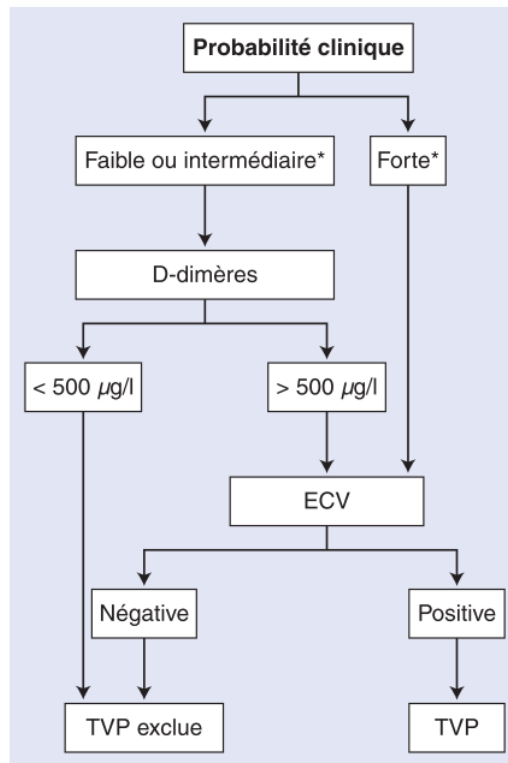


Figure 25 : Arbre décisionnel. Algorithme diagnostique devant la suspicion de thrombose veineuse profonde.

ECV : échographie de compression veineuse ; TVP : thrombose veineuse profonde.

Source [161]

### II.7.2. Devant une suspicion d'embolie pulmonaire

la démarche diagnostique repose sur l'évaluation clinique et la réalisation d'exams complémentaires, les trois principaux examens complémentaires qui s'intègrent dans les stratégies diagnostiques de l'EP sont : le dosage des D-Dimères pour exclure le diagnostic, l'angioscanner thoracique et la scintigraphie de ventilation-perfusion pour l'affirmer [168].

L'utilisation d'algorithmes diagnostiques validés permet d'exclure le diagnostic d'EP avec sécurité [168, 187] et permet aussi de limiter le nombre de tests d'imagerie inutiles de 20 à 30 %, avec une réduction associée des coûts et des complications des soins de santé [182], étant donné que la grande majorité des patients ont une probabilité clinique faible ou intermédiaire d'EP (environ 90 %) (Figure 26 et 27) [184].

En cas de suspicion d'EP, si la probabilité clinique est faible ou intermédiaire, il est licite de doser les D-Dimères dont la négativité exclut le diagnostic. Dans les autres cas, il faut compléter le bilan par la réalisation d'un angioscanner thoracique ou d'une scintigraphie de ventilation-perfusion [177].

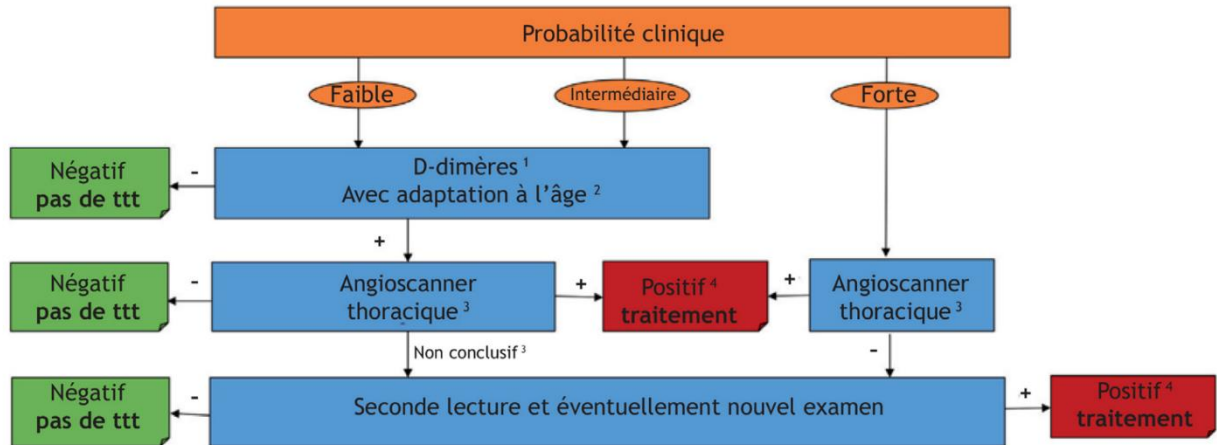


Figure 26 : Algorithme simplifié utilisant l'angioscanner thoracique.  
Source [172]

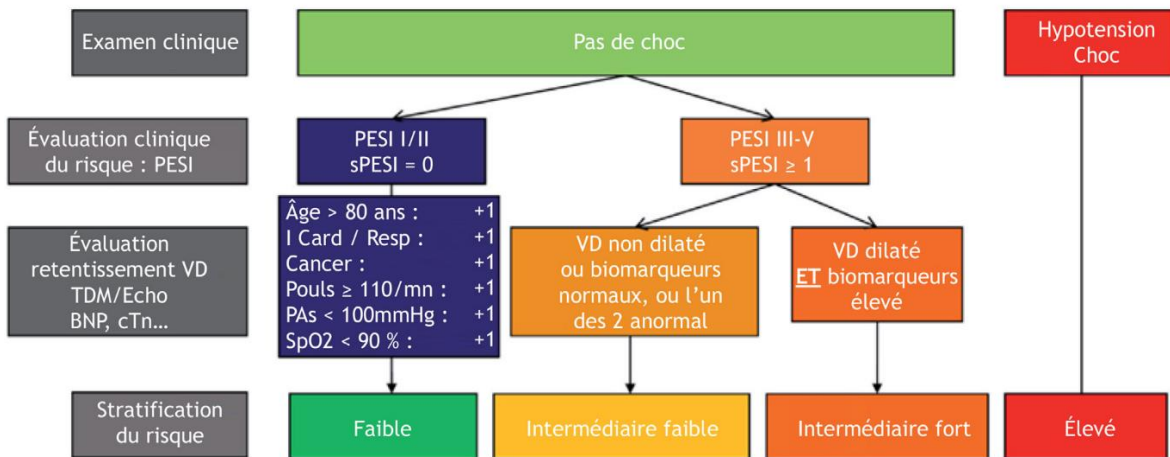


Figure 27 : Algorithme pronostique de l'embolie pulmonaire de l'ESC 2014  
Source [172]

## II.8. Traitement

### II.8.1. But

Le but du traitement de la maladie thromboembolique veineuse est :

- D'améliorer les symptômes.
- D'éviter l'extension du thrombus et la survenue des embolies pulmonaires.
- De prévenir les récurrences tardives.
- D'éviter le syndrome post-thrombotique (SPT).

### *II.8.2. Lieu du traitement*

La prise en charge des TVP hospitalière est rare, les bénéfices de la prise en charge ambulatoire sont nombreux : faciliter et raccourcir la durée d'hospitalisation, éviter des hospitalisations inutiles et réduire les dépenses [188]. L'hospitalisation est recommandée chez les patients :

- Insuffisants rénaux sévères
- Présence d'une pathologie à risque hémorragique.
- Avec une EP ne relevant pas d'une prise en charge ambulatoire
- Chez les patients dont le contexte psychosocial et l'environnement géographique et médical ne permettent pas une prise en charge optimale à domicile
- En cas de TVP proximale avec syndrome obstructif sévère ou une localisation ilio cave [168].

Le traitement de l'EP est généralement effectué à titre hospitalier. Il est possible de traiter une EP stable en ambulatoire ou après une hospitalisation de courte durée (24 heures) [168, 177].

### *II.8.3. Moyens et indications*

#### *II.8.3.1. Héparinothérapie*

Depuis les années 1970, l'héparine constitue le traitement de référence de la phase aiguë de la MVTE. L'héparine prévient la propagation de la TVP et la survenue d'une EP lors du traitement initial de la thrombose.

Les mesures de la créatinine sérique doivent être effectuées au début du traitement ou dès que possible après pour évaluer la fonction rénale et guider le choix du traitement anticoagulant.

Les héparine de bas poids moléculaire (HBPM) et le fondaparinux sont les traitements de première intention dans la MVTE, car ils sont faciles à utiliser, ne nécessitant pas d'ajustement posologique en fonction des tests d'hémostase et réduisant le risque de thrombopénie induite par l'héparine (TIH) [164, 168].

#### *a) Héparine de bas poids moléculaire*

Les HBPM sont produits par fragmentation chimique ou enzymatique de longues chaînes d'héparine non fractionnée (HNF).

Les HBPM se distinguent des HNF par une taille réduite, une demi-vie plus longue, une meilleure biodisponibilité, un suivi biologique réduit et une meilleure tolérance. Les HBPM ont une efficacité égale à l'HNF et sont de plus en plus largement utilisées.

Ces molécules sont administrées en une à deux injections par jour à des doses adaptées au poids (voir tableau 15). La posologie reste inchangée sans ajustement. La surveillance de l'activité

anti-Xa n'est pas indispensable sauf dans les cas d'obésité, d'insuffisance rénale et chez les personnes âgées.

La surveillance du taux des plaquettes n'est pas obligatoire [177].

Tableau 15 : Posologie recommandée pour chacune des héparines de bas poids moléculaire dans le traitement curatif des MVTE.

HBPM	Dose curative	Nombres d'injections/j
– Nadroparine calcique (Fraxiparine®)	85 UI/kg/12 heures	Deux injections
– Nadroparine sodique (Fraxodi®)	171 UI/kg/jour	Une injection
– Enoxaparine sodique (Lovenox®)	100 UI/kg/12 heures	Deux injections
– Daltéparine sodique (Fragmine®)	100 UI/kg/12 heures	Deux injections
– Tinzaparine sodique (Innohep®)	175UI/kg/jour	Une injection

Source : [150]

#### *b) Héparines non fractionnées*

Ces molécules sont administrées par voie intraveineuse ou sous-cutanée, ont une demi-vie courte : deux heures par voie intraveineuse (IV) pour l'héparine sodique et à élimination non rénale [168].

Les indications d'HNF deviennent rares, l'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) est une contre-indication absolue à l'utilisation des HBPM, mais constitue actuellement l'indication la plus courante de l'HNF [164].

Chez les patients à risque hémorragique élevé, l'HNF intraveineuse est plus facile à utiliser en raison de sa demi-vie courte et de la présence d'un antidote efficace (sulfate de protamine).

Lorsque la voie veineuse est utilisée, un bolus intraveineux de 50 UI/kg est préconisé, puis le relais est pris en perfusion continue à la seringue électrique, à la posologie de 400 à 500 UI/kg/j. La dose doit être adaptée en fonction du temps de céphaline activée (TCA), dont la valeur doit être comprise entre 1,5 et 2,5 fois le témoin [164].

La surveillance de la numération plaquettaire doit être rigoureuse, avant la mise en route du traitement, puis deux fois par semaine jusqu'au 21<sup>e</sup> jour [164].

Contre-indications aux HBPM :

- Clairance de la créatinine < 30 ml/min.

Contre-indications communes aux HBPM et HNF :

- Antécédent de thrombopénie induite par l'HNF ou les HBPM
- Hémorragie intracérébrale.
- Anesthésie péridurale ou rachianesthésie lors d'un traitement curatif.

Les complications des HBPM et HNF :

- Résistance à l'héparine.
- Les thrombopénies induites par l'héparine.
- Les accidents hémorragiques

*c) Fondaparinux (Arixtra®)*

Est un Anti-Xa administré par voie sous-cutanée, proche des HBPM et présente l'avantage de ne pas induire de TIH. Trois dosages sont disponibles à posologie curative (5 mg/j si poids inférieur à 50 kg, 7,5 mg si poids entre 50 et 100 kg et 10 mg si poids supérieur à 100 kg) [177].

II.8.3.2. Les antivitamines K (AVK)

Les AVK agissent par inhibition de la carboxylation hépatique des facteurs de la coagulation vitamine K dépendants (II, VII, IX, X) [177]. Les AVK ne peuvent pas être utilisées seules dès le début du traitement. Le relais peut débuter dès la 24<sup>e</sup> ou 48<sup>e</sup> heure d'héparine [189]. Il faut maintenir inchangée la dose d'héparine et administrer simultanément l'AVK jusqu'à ce qu'un international normalized ratio (INR) devient supérieur ou égal à 2 et reste dans la cible entre 2 et 3 pendant 2 jours consécutifs [190, 191].

Les AVK constituent le traitement au long cours de référence. Le risque principal des anticoagulants oraux est le risque d'hémorragies graves et le risque de récurrence [192].

La surveillance de l'INR doit être très régulière. Elle est presque quotidienne pendant les premiers jours (Tableau 16).

Chez un sujet à INR stable, l'examen doit être fait toutes les trois semaines pour améliorer la qualité du traitement qui peut être jugée sur trois critères :

- Réduction de la fréquence des récurrences
- Réduction de la fréquence des épisodes hémorragiques
- Une fréquence d'INR dans la zone thérapeutique autour de 70 % au moins [192].

Tableau 16 : Principales caractéristiques des anti-vitamines K.

Médicaments	Demi-vie (heure)	Dose/comprimé (mg)
Demi-vie courte et intermédiaire :		
Acénocoumarol	10	4
Phénindione	5 – 10	50
Demi-vie longue :		
Tioclomarol	24	4
Fluindione	30	20
Warfarine	35 – 45	2 ou 10

Source [172]

#### a) Interactions médicamenteuses et alimentaires

Pour une même dose d'AVK, l'effet anticoagulant augmente si l'apport en vitamine K diminue : diète, trouble du transit intestinal, ictère par rétention, trouble de l'absorption de la vitamine K, traitement antibiotique oral (modification de la flore intestinale source de synthèse de vitamine K endogène).

Les légumes verts sont riches en vitamine K (salade, épinards, choux-fleurs et brocolis). Il faut informer le malade pour qu'il ait un régime alimentaire équilibré et régulier, mais les restrictions (aliments interdits) sont inutiles.

De nombreux médicaments potentialisent ou inhibent l'effet anticoagulant des AVK. En pratique, chez un malade traité par AVK, toute introduction d'un nouveau médicament doit conduire à un contrôle de l'INR 48 à 72 heures après.

#### b) Contre-indications

- Hypersensibilité connue au médicament ou à sa famille
- Insuffisance hépatique sévère
- Allaitement
- Grossesse : risque tératogène entre 6 et 9 semaines d'aménorrhée (SA) et risque hémorragique à partir de 36 SA (donc autorisé uniquement au 2e trimestre de grossesse si héparine impossible)
- Association avec : Acide acétylsalicylique > 3 g/j, Miconazole, Millepertuis, Phénylbutazone

### c) Accidents sous AVK

Les accidents aux AVK correspondent à deux situations distinctes :

Les surdosages asymptomatiques en AVK, qui ne nécessitent pas une hospitalisation, mais simplement éventuellement une adaptation posologique, de la vitamine K et une surveillance de l'INR.

Les saignements sous AVK pour lesquels la mesure de l'INR ne doit pas retarder l'antagonisation en cas de saignement grave (87)

La prise en charge d'un surdosage asymptomatique consiste en l'arrêt du traitement et antagonisation éventuelle par vitamine K per os.

Le plus urgent devant un patient qui saigne sous AVK et indépendamment de la mesure de l'INR (Tableau 17), est de déterminer la gravité du saignement et donc l'indication éventuelle à une antagonisation immédiate par culot concentré prothrombinique (CCP) et vitamine K.

Tableau 17 : La conduite à tenir en fonction de l'INR.

INR mesuré	INR cible 2,5 (entre 2 et 3)
INR <4	- Pas de saut de prise - Pas d'apport de vitamine K
$4 \leq \text{INR} \leq 6$	- Saut d'une prise - Pas d'apport de vitamine K
$6 \leq \text{INR} \leq 10$	- Arrêt du traitement par AVK - 1 à 2 mg de vitamine K par voie orale
INR $\geq 10$	- Arrêt du traitement par AVK - 5 mg de vitamine K par voie orale

INR : international normalized ratio ; AVK : Anti vitamine K

Source [192]

### II.8.3.3. Les anticoagulants oraux directs (AOD)

Les AOD actuellement disponibles ont un effet pharmacologique prévisible avec une relation dose-effet lisible et une large fenêtre thérapeutique. Ils peuvent être administrés à des doses fixes et sans surveillance biologique de routine [163, 191].

Ils ont peu d'interactions médicamenteuses connues (antirétroviraux, rifampicine et antifongiques) et pas d'interaction alimentaire significative. Ils ciblent spécifiquement un seul facteur de coagulation :

- Facteur Xa pour le rivaroxaban, l'apixaban et l'edoxaban
- Facteur IIa pour le dabigatran et Ximélagatran.



Ils ont une demi-vie plus courte que les AVK, leurs caractéristiques pharmacologiques sont résumées dans le tableau 18.

Tableau 18 : Caractéristiques des AOD.

	Ximélagatran	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Action	Anti-IIa	Anti-IIa	Anti-Xa	Anti-Xa	Anti-Xa
Administration	Per os	Per os	Per os	Per os	Per os
Posologie	36 mg x 2/j	150 mg x 2/j	15 mg x 2/j 21 jours puis 20 mg x 1/j	10 mg x 2/j 7 jours puis 5 mg x 2/j	60 mg x 1/j ou 30 mg x 1/j
Pic de concentration (heure)	1	1,5 – 2	2	3 – 4	1 – 2
Demi-vie (h)	8 - 12	12 - 17	5 - 9	8 – 15	9 – 10
Hépatotoxicité	Oui	Non	Non	Non	Non

Source : [172]

#### II.8.3.4. Les thrombolytiques

Le but du traitement thrombolytique est de prévenir le SPT par la dissolution du thrombus en permettant une recanalisation précoce qui va préserver la fonction des valvules veineuses [193]. Le grand bénéfice est observé quand la thrombolyse est débutée dans les 48 h après l'apparition des symptômes, mais elle peut être utilisée même après 6 à 14 jours après l'installation des symptômes [163, 191].

Le risque hémorragique des agents thrombolytiques semble nettement être plus élevé que celui des anticoagulants. L'utilisation de la fibrinolyse in situ associée à des ultrasons serait à moindre risque hémorragique que la fibrinolyse classique [177].

La Food and Drug Administration (FDA) a approuvé l'administration de 100 mg de t-PA (Altéplase) en perfusion continue sur 2 h pour la fibrinolyse de la PE massive [12].

Les posologies des agents thrombolytiques et les contre-indications à la fibrinolyse sont rapportées dans le tableau 19.

Tableau 19 : Agents thrombolytiques dans le traitement de la MVTE.

Molécules	Régimes	Contre-indications à la fibrinolyse
Streptokinase	250 000 U en dose de charge sur 30 min, suivie de 100 000 U/h sur 12 à 24 h Régime accéléré : 1,5 million U sur 2 h	<p>Contre-indications absolues :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- AVC hémorragique ou de nature indéterminée</li> <li>- AVC ischémique datant de &lt; 6 mois</li> <li>- Traumatisme SNC ou néoplasme</li> <li>- Traumatisme majeur, chirurgie ou traumatisme crânien dans les 3 semaines précédentes</li> <li>- Hémorragie gastro-intestinale au cours du dernier mois</li> <li>- Risque hémorragique documenté</li> </ul>
Urokinase	4400 U/kg de poids corporel en dose de charge sur 10 min, suivi de 4400 U/kg/h sur 12 à 24 h Régime accéléré : 3 millions U sur 2 h	
Altéplase	100 mg sur 2 h (bolus initial de 10 mg suivi de 90 mg en 2 h) Régime accéléré : 0,6 mg/kg sur 15 min (dose maximum : 50 mg)	<p>Contre-indications relatives :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- AIT au cours des 6 derniers mois</li> <li>- Traitement par anticoagulant oral en cours</li> <li>- Grossesse ou &lt; 1 semaine post-partum</li> <li>- Impossibilité de compression au point de ponction</li> <li>- Manœuvres de ressuscitation</li> <li>- Hypertension réfractaire (PAS &gt; 180 mmHg)</li> <li>- Insuffisance hépatique sévère</li> <li>- Endocardite infectieuse</li> <li>- Ulcère gastrique évolutif</li> </ul>

Source : [172]

### II.8.3.5. Chirurgie

#### a) Traitement percutané par cathéter

La reperfusion mécanique repose sur l'introduction d'un cathéter dans les artères pulmonaires par voie fémorale [163]. Elles sont plus efficaces lorsqu'elles combinent la dissolution pharmacologique du thrombus avec l'administration locale d'un agent fibrinolytique et la rupture mécanique du thrombus [12].

### *b) Thrombectomie*

Les indications sont celles qui ont été avancées pour les thrombolytiques, notamment la nécessité du caractère récent du thrombus (inférieur à 7 jours); une interdiction aux thrombolytiques devient une indication opératoire [12, 53].

### *c) Embolectomie*

L'embolectomie chirurgicale est la désobstruction vasculaire en urgence sous circulation extracorporelle (CEC) [163]. Elle ne doit être envisagée que chez des patients présentant une EP proximale bilatérale en état de choc, ayant une contre-indication à la thrombolyse ou une résistance à celle-ci ou en cas d'état hémodynamique extrêmement sévère réfractaire au traitement symptomatique, ne permettant pas d'attendre le délai d'efficacité de la thrombolyse (1 à 2 heures environ) [12]. L'embolectomie chirurgicale sous CEC est lourde, expliquant ses indications exceptionnelles [53].

### *d) Interruption partielle de la veine cave inférieure*

L'objectif de la mise en place d'un filtre cave est d'empêcher la migration de thrombi vers les artères pulmonaires [177]. Il existe deux types de filtres cave définitif et temporaire : mise en place après abord chirurgical d'un clip autour de la veine cave et insertion percutanée de filtre dans la VCI [163].

Les indications admises actuellement sont la coexistence d'une TVP proximale ou d'une EP et d'un risque hémorragique élevé contre-indiquant un traitement anticoagulant ou une récurrence d'une TVP/EP malgré un traitement anticoagulant bien conduit [177].

## II.8.3.6. Moyens complémentaires

### *a) Oxygénothérapie et ventilation*

L'administration d'oxygène est indiquée chez les patients présentant une EP et une SaO<sub>2</sub> < 90 %.

D'autres techniques d'oxygénation devraient également être envisagées, notamment l'oxygène à haut débit nasal et la ventilation mécanique (non invasive ou invasive) en cas d'instabilité extrême (126).

L'oxygénation par membrane extracorporelle (ECMO) fournit un soutien hémodynamique et ventilatoire aux patients présentant une insuffisance ventriculaire grave et un choc cardiogénique dû à une EP aiguë [12].

### *b) La compression élastique*

Le port de chaussettes ou bas de compression veineuse élastique délivrant 30 à 40 mmHg à la cheville a longtemps été recommandé en cas de TVP, pour une durée minimale de 2 ans [168].

### *c) Éducation thérapeutique*

Tout patient bénéficiant d'un traitement anticoagulant, quel qu'il soit doit bénéficier d'une éducation thérapeutique à ce traitement, qui a fait ses preuves en matière de réduction des risques de récurrence et de complications hémorragiques [168, 190].

#### *II.8.4. Schémas thérapeutiques des anticoagulants*

- HBPM/fondaparinux–AVK : schéma thérapeutique « classique ». Le traitement par AVK peut être débuté dès le premier jour de traitement. Le traitement par héparine est interrompu après au moins 5 jours de traitement et une fois l'obtention de 2 INR > 2 à au moins 24 heures d'intervalle [163].
- HNF–AVK : schéma thérapeutique réservé aux EP graves/instables et chez les patients insuffisants rénaux sévères ou en cas de risque hémorragique particulier. Le relais AVK doit être réalisé selon les mêmes modalités que pour tout relais AVK.
- HBPM/fondaparinux sans relais AVK : il est classiquement proposé aux patients avec cancer et plus exceptionnellement aux patients inobservants, résistants aux AVK.
- AOD sans relais ni surveillance de l'hémostase [168, 177, 194].

#### *II.8.5. Durée du traitement anticoagulant*

La durée du traitement dépend du risque de récurrence qui lui aussi dépend de l'existence d'un facteur de risque persistant majeur :

- Cancer actif.
- Syndrome des anticorps anti-phospholipides (SAPL).
- Déficit en antithrombine III (ATIII).
- Déficiences sévères en protéine C ou S [195].

La durée du traitement varie de 3 à 6 mois et peut être prolongée au-delà de 6 mois [190, 195] :

- MVTE avec facteur favorisant transitoire fort identifié : 3 mois de traitement [164, 177, 190].
- MVTE idiopathique : au moins 6 mois de traitement.
- MVTE idiopathique récidivante : traitement prolongé.
- MVTE et cancer : tant que le cancer est actif et que le rapport-bénéfice/risque est favorable.

- EP associée à cœur pulmonaire chronique : traitement allongé/prolongé compte tenu de la gravité potentielle d'une éventuelle récurrence [168].

### II.8.6. Prophylaxie

Les facteurs de risque de MVTE chez les patients hospitalisés comprennent à la fois des facteurs spécifiques au patient et des états pathologiques acquis. L'âge avancé, les taux élevés de CRP, de D-Dimères, de fibrinogène, la fréquence cardiaque, la thrombocytose, la leucocytose, la fièvre, l'œdème des jambes, l'immobilité, la parésie, les antécédents de MVTE, la thrombophilie, la malignité, les maladies graves et les infections sont tous des facteurs de risque de développement [196].

Une thromboprophylaxie est recommandée par héparine de bas poids moléculaire (HBPM) ou par héparine non fractionnée (HNF) ou par fondaparinux (Tableau 20) [164].

Tableau 20 : Doses recommandées de la prophylaxie de la thrombose veineuse profonde chez les patients non chirurgicaux, selon la stratification des facteurs de risque de thrombose.

Risque faible	Risque modéré	Risque élevé
	HBPM 20 mg/jour	HBPM 40 mg/jour
Pas de prophylaxie	HNF 5000 UI 2x/jour	HNF 5000 UI 3x/jour
	Fondaparinux 2,5 mg/jour	Fondaparinux 2,5 mg/jour

HBPM : Héparine à bas poids moléculaire, HNF : Héparine non fractionnée  
Source [197]

Les systèmes de notation, notamment le score prédictif de Padoue, le registre international de prévention médicale sur le score de thrombo-embolie veineuse (IMPROVE VTE) et les scores IMPROVE-DD, aident à individualiser la prophylaxie de la MVTE chez les patients médicaux. Ces systèmes de notation prennent en compte des variables connues pour calculer le risque de MVTE, notamment les antécédents de MVTE, l'immobilité, la malignité, l'accident vasculaire cérébral, l'âge avancé, l'indice de masse corporelle, l'infection aiguë et l'utilisation d'un biomarqueur dans certains scores (D-Dimères supérieurs à 2 fois la limite supérieure de la normale) pour stratifier les patients (Tableau 21) [196].

Tableau 21 : Classification des groupes à risque de thrombo-embolie veineuse.

Groupe à risque	Score total
Faible	0 – 1 point
Modéré	2 points
Élevé	3 – 4 points
Très élevé	≥ 5 points

Source [197]

### III. Tuberculose et maladies thrombo-emboliques

#### III.1. Physiopathologie

Dès 1856, R. Virchow a décrit la triade des mécanismes physiopathologiques pouvant concourir à la formation d'un thrombus : l'altération de la coagulation, la lésion de la paroi vasculaire et la stase veineuse [198, 199], ces trois mécanismes sont souvent intriqués au cours de la tuberculose.

En effet, au cours de cette maladie, plusieurs mécanismes peuvent induire un état d'hypercoagulabilité sanguine à l'origine des complications thromboemboliques. La tuberculose entraîne en plus de l'inflammation, des anomalies hématologiques incluant l'augmentation des facteurs de procoagulation, la diminution des facteurs anticoagulants et la suppression de la fibrinolyse [200].

L'interaction des cellules mononuclées avec le M. Tuberculosis au niveau du sang induit une production accrue des cytokines telles que l'interleukine 6 (IL6), l'interleukine 1 (IL1) et le TNF- $\alpha$  induisant ainsi une altération au niveau de l'endothélium vasculaire [201, 202], la présence d'un inhibiteur de l'activateur du plasminogène de type 1 et d'un antigène du facteur tissulaire associé aux cellules endothéliales de l'artère pulmonaire chez un patient atteint d'une infection myobactérienne [203] vont activer l'intima vasculaire et rendre l'endothélium thrombogène [47, 50]. L'IL6, l'IL8 et la protéine chimiotactique monocyttaire (MCP-1) sont capables d'activer la coagulation [204] ces cytokines stimulent aussi la synthèse hépatique des protéines de la coagulation [27, 43, 205].

L'IL6 produite, stimule aussi la synthèse des protéines de la phase aiguë de l'inflammation parmi lesquelles le fibrinogène, la protéine S et le facteur VIII, ce qui favorise un état procoagulant [27].

Pour le clivage des facteurs VIII et V activés, la protéine S agit comme un cofacteur dépendant de la vitamine K pour la protéine C activée. En règle générale, environ 60 % de la protéine S dans le plasma est liée à la protéine de liaison au C4b (C4bBP), qui à son tour est un produit de

phase aiguë. Les changements dans la concentration de C4bBP dans les maladies inflammatoires peuvent ainsi modifier la concentration de protéine S circulant librement, ce qui peut en outre contribuer à l'état d'hypercoagulabilité [206].

L'alitement prolongé chez les malades tuberculeux lié à la maladie entraîne une stase veineuse et majeure ainsi le risque thrombogène lié à l'état d'hypercoagulabilité [27].

Parfois la compression locale vasculaire notamment par les adénopathies [34, 42, 207], peut être à l'origine d'un ralentissement circulatoire local et peut être impliquée dans la genèse de la thrombose [31, 208].

### *III.1.1. Les anomalies hématologiques*

Des concentrations plasmatiques élevées de D-Dimères et de fibrinogène ont été documentées chez les patients tuberculeux [200, 209].

L'étude de Koster *et al.* a montré que le risque de TVP augmente lorsque le taux de fibrinogène dépasse 5 g/L [210]. Ceci a été aussi rapporté par une étude nigérienne où la concentration de fibrinogène était significativement plus élevée chez les patients tuberculeux [211].

Dans l'étude de Kager *et al.*, chez les patients tuberculeux, les concentrations des D-Dimères et du complexe thrombine-antithrombine étaient plus élevées. Les facteurs VIII et V étaient élevés chez les patients atteints de tuberculose compliquée de MVTE alors que les facteurs X et VII étaient à des concentrations basses chez ces patients [200].

Plusieurs études ont révélé que le temps de prothrombine (TP) et le temps de céphaline activée (TCA) chez les patients tuberculeux étaient allongés par rapport aux sujets sains [200, 212].

Chez ces patients tuberculeux, les concentrations de l'antithrombine et de la protéine C étaient basses [200, 210] et celle de la fraction libre de la protéine S était fortement diminuée [200].

Concernant les plaquettes, les études ont montré qu'au cours de la tuberculose le nombre de plaquettes était augmenté [43, 213] avec une diminution de leur taille, et aussi une augmentation de leur agrégabilité [208, 212].

L'interaction entre les plaquettes activées et les cellules sous-endothéliales augmente les propriétés d'adhésion. Les cellules endothéliales activées expriment la thromboplastine tissulaire qui se liee au FVIIa et active la coagulation [213].

Certains auteurs ont évoqué la fréquence élevée des anticorps antiphospholipides détectés dans la tuberculose (155, 200, 201) et la possible relation entre ceux-ci et le déficit en protéine S [28, 214].

L'instauration précoce d'un traitement antituberculeux diminue l'inflammation et l'état d'hypercoagulabilité qui en résulte au bout de deux semaines [29, 51] et toutes les anomalies

hématologiques disparaissent habituellement au bout de 4 semaines, mais peuvent persister jusqu'à 12 semaines de traitement [33, 43, 50, 211].

### *III.1.2. Rôle de la Rifampicine*

Les données de la littérature concernant le rôle de la rifampicine dans la genèse de la MVTE restent controversées [215-217].

Selon White *et al.* Les patients traités par la rifampicine avaient un risque accru de survenue de MVTE surtout les deux premières semaines [215], mais Raschilas *et al.* ont conclu qu'aucune anomalie liée à la prise de la rifampicine ne pouvait expliquer la survenue des TVP [217].

L'administration de la rifampicine s'accompagne d'une prolifération du réticulum endoplasmique des hépatocytes par induction des enzymes du cytochrome P450. Cette induction peut modifier l'équilibre des protéines coagulantes et anticoagulantes synthétisées dans le foie, favorisant ainsi un état hypercoagulabilité [27].

Cet effet inducteur s'observe dès la posologie de 600 mg/jour, il se développe en quelques jours, atteint son maximum en 3 semaines environ et se maintient 1 à 4 semaines après l'arrêt de la rifampicine. 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 (208). L'induction de ces enzymes conduit donc à une dégradation accrue des anticoagulants oraux administrés et à une diminution importante de leur activité. L'autre mécanisme qui peut être impliqué est l'induction de la glycoprotéine P par la rifampicine conduisant à une diminution des concentrations des médicaments associés tels que les AVK et les AOD (157, 203, 208).

Ravahatra *et al.* ont révélé que le risque de survenue de MVTE est plus important durant les deux premières semaines, mais diminue après un mois sous traitement antituberculeux [218].

Il a été démontré que les AOD possèdent une efficacité et une sécurité similaires à celles de la warfarine dans la prévention et le traitement de la thromboembolie [51].

Malgré les difficultés rencontrées dans la prise en charge de l'association tuberculose - MVTE et l'interaction rifampicine-AVK qui est bien connue, aucun consensus n'est à ce jour établi [27].

L'héparinothérapie à dose préventive peut être prescrite chez les patients tuberculeux alités et ayant une forme étendue et grave de leur maladie ou présentant des pathologies à risque de TVP [1, 27, 44, 219].



## **IV. Problématique**

L'incidence de la MVTE au cours de la tuberculose est certainement sous-estimée [1, 50, 220]. En Algérie, les études qui se sont intéressées à cette association ont trouvé des incidences discordantes (0,44 % à 10 %) [52-55].

D'autre part, le manque de connaissance sur cette association morbide et le retard du diagnostic qui en résulte compliquent sa prise en charge [33] sachant que la survenue d'une MVTE chez un tuberculeux peut avoir une évolution fatale notamment lorsqu'elle se complique d'une EP [221].

Cette association pose donc plusieurs questions aux cliniciens : faut-il chercher systématiquement une maladie thromboembolique chez tous les malades hospitalisés pour une tuberculose pulmonaire ? Est-il nécessaire de proposer systématiquement une anticoagulation préventive pour éviter ce risque ?

Notre étude est pertinente parce que c'est la première étude au monde qui a évalué l'incidence des formes infra clinique des MVTE chez les patients atteints de tuberculose pulmonaire par la réalisation systématique d'une échographie doppler de compression des membres inférieures chez tous les tuberculeux recrutés durant la période d'étude.

C'est la seule étude en Algérie qui s'est intéressée aux perturbations hématologiques et biologiques chez les patients tuberculeux afin d'identifier des facteurs prédictifs de la survenue de MVTE.

Connaitre les facteurs prédictifs de la survenue de ces MVTE permettra d'identifier un sous-groupe de « tuberculeux à risque » chez qui on pourra instaurer une héparinothérapie prophylactique.

## **V. Objectifs**

### **V.1. Objectif principal**

Décrire le profil épidémiologique, clinique, biologique, radiologique et thérapeutique des patients atteints d'une tuberculose pulmonaire compliquée d'une MVTE.

### **V.2. Objectifs secondaires**

- Décrire le profil clinique, biologique et radiologique des patients atteints d'une tuberculose pulmonaire et leur évolution sous traitement antituberculeux.
- Évaluer la prévalence de la TVP infra clinique chez les patients atteints de tuberculose pulmonaire.
- Identifier les marqueurs biologiques prédictifs de la survenue de la MVTE chez les patients atteints de tuberculose pulmonaire.

## **Chapitre 3 :**

### **Matériel et méthode**

## **I. Méthode**

### I.1. Type d'étude

Il s'agit d'une étude descriptive, observationnelle, prospective et monocentrique.

### I.2. Lieux de l'étude

Service de pneumologie de l'HMRUC.

### I.3. Durée et période de l'étude

L'étude a duré 3 ans, du 10 mars 2021 au 10 mars 2024.

## **II. Abord officiel et démarche préconisée**

### II.1. Information des responsables

On a réalisé cette étude conformément à la législation en vigueur avec avis favorable et approbation du :

- Directeur Central des Services de Santé Militaire/Ministère de la Défense Nationale.
- Directeur général de l'Hôpital Militaire Régional Universitaire de Constantine.
- Conseil scientifique de l'Hôpital Militaire Régional Universitaire de Constantine.
- Comité scientifique du Centre Hospitalo-Universitaire Ben Badis de Constantine.
- Comité d'éthique de l'Hôpital Militaire Régional Universitaire de Constantine.

### II.2. Conflits d'intérêts

Les conflits d'intérêts ont été soigneusement pris en compte dans le cadre de cette étude. Il est crucial de noter qu'aucune aide financière externe n'a été sollicitée ni obtenue pour mener à bien cette recherche. Cette étude a été menée en respectant les normes éthiques, en évitant toute influence extérieure qui pourrait porter atteinte à l'objectivité et à la validité des résultats.

En mentionnant de manière explicite l'absence de financement externe, cette étude s'inscrit dans une démarche de recherche éthique et transparente, dans le but de fournir des conclusions fiables et dignes de confiance.

### II.3. Le consentement éclairé

Le consentement éclairé a été établi en deux exemplaires, l'un remis au patient et l'autre archivé dans son dossier (Annexe 1).

Avant la signature du consentement, on a expliqué au patient les objectifs, les bénéfices, ainsi que les étapes du déroulement de l'enquête.

## II.4. Formation de l'enquêteur

Un médecin interniste expérimenté dans le domaine de l'échographie Doppler a formé l'enquêteur pendant une durée d'un mois dans le domaine de l'échographie de compression veineuse, à la fois sur le plan théorique et pratique.

## III. Matériel de l'étude

### III.1. Population ciblée

Tous les nouveaux cas de tuberculose pulmonaire âgés de 18 ans et plus, pris en charge au service de pneumologie de l'hôpital militaire régionale universitaire de Constantine (HMRUC) durant la période d'étude.

### III.2. Critères d'inclusion

Patient atteint d'une tuberculose pulmonaire, diagnostiquée selon les critères du manuel du programme national de la lutte antituberculeuse 2011 [9] et qui n'a pas commencé le traitement antituberculeux :

#### a) Cas à microscopie positive

- Au moins deux examens directs des frottis positifs
- Un seul examen direct de frottis positif avec une image radiologique compatible avec le diagnostic de tuberculose pulmonaire.

#### b) Cas à microscopie négative

- Examen direct des frottis négatifs avec une culture positive sur les échantillons initiaux
- Diagnostic de forte présomption de tuberculose pulmonaire avec une image radiologique non cavitaire compatible et évolutive.

Le diagnostic de MVTE sera retenu devant une présentation clinique compatible selon les critères diagnostiques des recommandations pour la prise en charge de la MVTE [172] et confirmé soit par une échographie Doppler en cas de suspicion d'une TVP, soit par un angioscanner thoracique en cas de suspicion d'EP.

### III.3. Critères de non-inclusion

Ne seront pas inclus dans cette étude :

- Les individus atteints de tuberculose pulmonaire ayant commencé leur traitement antituberculeux avant le jour de l'examen.

- Les patients qui ont des antécédents de :
  - Maladies thromboemboliques.
  - Intervention chirurgicale dans les trois mois précédents.
  - Fracture dans les trois mois précédents.
  - Alitement de plus de trois jours.
  - Cancer connu
  - Pathologie hépatique.
- Les patientes sous contraception oestroprogestative.

#### III.4. Critères d'exclusion

Seront exclus de l'étude tous les patients perdus de vue.

#### III.5. Taille de l'échantillon

Un échantillon d'au moins 76 patients atteints de tuberculose pulmonaire était nécessaire pour réaliser les objectifs de cette étude.

La taille de l'échantillon a été calculée selon la formule suivante : 
$$N = P (1-P) Z^2 / I^2$$

- N : Taille de l'échantillon requise.
- P : 5.19 % (Incidence de la MVTE chez les patients atteints de tuberculose pulmonaire à Mostaganem selon l'étude de Kambouche. F [53]).
- Z : Niveau de confiance à 95 % (valeur type de 1,96).
- I : Précision de l'étude. Marge d'erreur à 5 %, soit 0,05.

### IV. Déroulement de l'étude

Tout patient recruté dans le cadre de notre étude a suivi les étapes suivantes :

#### IV.1. Examen clinique

L'examen s'est déroulé au lit du malade.

- Mesures anthropométriques :
  - Âge (Année).
  - Poids (kg).
  - Taille (cm).
- Anamnèse :
  - Les habitudes toxiques (tabagisme passif, tabagisme actif).
  - La zone d'habitat.
  - La situation familiale.

- Le niveau socio-économique.
- La situation professionnelle.
- Le statut vaccinal ( en fonction de la présence ou de l'absence de la cicatrice du vaccin BCG).
- La notion de contagé tuberculeux.
- Les antécédents médicaux et chirurgicaux personnels et familiaux.
- Signes généraux :
  - Fièvre.
  - Amaigrissement.
  - Altération de l'état général.
  - Anorexie.
  - Sueurs nocturnes.
- Signes fonctionnels respiratoires :
  - Toux.
  - Expectorations.
  - Dyspnée.
  - Douleur thoracique.
  - Hémoptysie.
- Recherche de signes de TVP :
  - Œdème des membres.
  - Douleur au niveau des membres.
  - Augmentation de la température d'un membre.
  - Cyanose.
- Recherche de signes d'EP :
  - Dyspnée
  - Douleur thoracique
  - Hémoptysie
- Délai entre l'apparition des symptômes de la tuberculose et la première consultation.
- Délai entre l'apparition des symptômes de la tuberculose et l'hospitalisation pour suspicion de tuberculose pulmonaire.
- Circonstances de découverte de la MVTE.
- Délai entre l'apparition des premiers signes fonctionnels et généraux de la tuberculose et l'apparition des symptômes de la MVTE.

- Les constantes vitales :
  - La température
  - La fréquence respiratoire
  - La fréquence cardiaque
  - La tension artérielle systolique et diastolique
  - La saturation en oxygène
- Examen physique :
  - Examen général
  - Auscultation pulmonaire.
  - Examen des membres inférieurs : de façon bilatérale et comparative.

#### *IV.2. Radiologie*

- Radiographie thoracique.
- Échographie de compression des membres inférieurs.
- Échographie Doppler si suspicion de TVP.
- Angioscanner thoracique si suspicion d'EP.
- Scintigraphie pulmonaire de perfusion si l'angioscanner thoracique est normal chez un patient avec une forte suspicion d'EP.

#### *IV.3. Bilan biologique*

- Premier volet : bilan biologique initial

Tous les patients tuberculeux recrutés dans le cadre de l'étude ont bénéficié d'un bilan biologique dans les 72 premières heures d'hospitalisation et avant le début du traitement antituberculeux.

Le prélèvement a été effectué par ponction veineuse à l'aide du dispositif Vacutainer® entre 8 et 10 heures du matin, à jeun et réparti en cinq tubes :

- Deux tubes secs (rouge) pour l'étude biochimique et la CRP.
- Deux tubes citratés (bleu) pour le bilan de l'hémostase, D-Dimères, VS et le groupage sanguin.
- Un tube EDTA (violet) pour la numération de la formule sanguine (NFS).

Les prélèvements ont été envoyés immédiatement aux laboratoires où l'analyse des prélèvements a été effectuée le jour même.

Le bilan biologique initial comportait :

- Un groupage ABO + Rhésus.

- Un bilan biochimique : glycémie, urée, créatinémie, Glutamate-oxaloacetate-transaminase (TGO), Glutamate-pyruvate-transaminase (TGP), bilirubine totale et bilirubine directe.
- Un bilan inflammatoire : Protéine C réactive (CRP), VS, Lactate déshydrogénase (LDH).
- Un bilan hématologique et de coagulation : Numération de la formule sanguine (NFS), TP, TCA, TCK (Temps de Céphaline Kaolin), D-Dimères et taux de fibrinogène.

L'analyse des prélèvements a été effectuée au niveau du laboratoire central de l'HMRUC :

- La NFS a été réalisée par un automate Beckman Coulter DXH560, par principe d'impédance électrique et diffraction de lumière LED.
- Les tests de l'hémostase ont été réalisés par l'automate STA-Max2 STAGO™.
- Le bilan de coagulation TP, TCK, TCA et Fibrinogène ont été déterminés par technique chronométrique.
- Les D-Dimères et les monomères de fibrine ont été mesurés par technique turbidimétrique aux billes de latex.
- Les bilans biochimiques ont été réalisés par un automate Roche COBAS INTEGRA 400 plus.
- La CRP a été déterminée par la méthode semi-quantitative d'agglutination au latex.

- Deuxième volet:

Les patients inclus dans notre étude ont été répartis en deux groupes :

- Groupe 1 : Tous les patients tuberculeux qui avaient une MVTE associée (n1).
- Groupe 2 : Tous les patients tuberculeux sans MVTE (n2 = 82 – n1).

Tous les sujets appartenant aux deux groupes ont bénéficié d'un complément de bilan de coagulation (dosage des facteurs II, V, VII, VIII, IX, X, protéine C, protéine S et ATIII [200]) et d'un dosage des anticorps antiphospholipides (APL) [222].

Phase pré-analytique :

Le prélèvement a été effectué par ponction veineuse à l'aide du dispositif Vacutainer® sur deux tubes de citrate de sodium 0.129 M, bien remplis avec un rapport sang/anticoagulant = 1/9. Chez les patients tuberculeux ayant une MVTE, le prélèvement a été fait avant la prise d'un anticoagulant.



Le plasma citraté de chaque échantillon a été récupéré par double centrifugation de 3000 tours/min et conservé au congélateur à – 60 °C pour un dosage différé des facteurs de la coagulation (II, V, VII, VIII et X) et des inhibiteurs (Protéine S, protéine C et Antithrombine III).

Méthode d'analyse :

- Décongélation rapide au bain-marie à 37 °C pendant 5 à 10 minutes.
- Les tests de l'hémostase ont été réalisés par l'automate STA-Max2 STAGO™.
- Le dosage des facteurs de coagulation a été réalisé par la technique chronométrique.
- Le dosage de l'activité anticoagulante de la protéine S et la protéine C est basé sur la mesure de la consommation du facteur V activé (FVa).
- Le dosage de l'activité anticoagulante de l'ATIII a été réalisé dans un système d'inhibition du facteur IIa.
- En ce qui concerne le dosage des APL que ce soit le screening des APL, les anticorps anti-cardiolipines ou les anticorps anti-beta2-glycoprotéines ; le dosage a été par technique ELISA.

#### *IV.4. Échographie de compression des membres inférieurs*

Une échographie de compression des membres inférieurs a été effectuée chez tous les patients inclus dans l'étude :

- Les patients tuberculeux hospitalisés ont bénéficié d'une échographie de compression des membres inférieurs de dépistage dans les 72 premières heures d'hospitalisation après avoir rempli la fiche de recueil des données et l'estimation de probabilité des TVP en utilisant le score de Wells [223] (Annexe 3).
- Les patients hospitalisés ont bénéficié systématiquement d'une deuxième échographie de compression au huitième jour d'hospitalisation.

L'échographie de compression va explorer le réseau veineux profond de façon bilatérale au niveau de deux axes, l'axe fémoral et l'axe poplité selon la méthode « 2-point/2-region compression ultrasound (CUS) » [224] à l'aide d'une sonde linéaire 7.5 - 12 MHz.

##### *a) Lieu*

La salle de ponction du service de pneumologie de l'HMRUC.

*b) Position du patient*

- Pour l'axe fémoral : décubitus dorsal, membre examiné en rotation externe.
- Pour l'axe poplité : décubitus dorsal, genou en flexion ou position assise, jambes pendantes.

*c) Matériel*

- Échographe GE LOGIQ S8.
- Échographe portable GE LOGIQ Book XP PRO.

*d) Repères*

(Figure 28)



Figure 28 : Repères anatomiques de l'échographie de compression  
Source : [150].

- Pour l'axe fémoral : le triangle de Scarpa (Figure 29)



Figure 29 : Point de compression fémorale (triangle de Scarpa)  
Source : collection personnelle

- Pour l'axe : Le creux poplité (Figure 30)



Figure 30 : Point de compression poplitée (creux poplité)  
Source : collection personnelle

*e) Compression*

Une pression douce par la sonde linéaire 12 L au niveau des repères suscités.

*f) Résultats*

(Figure 31)

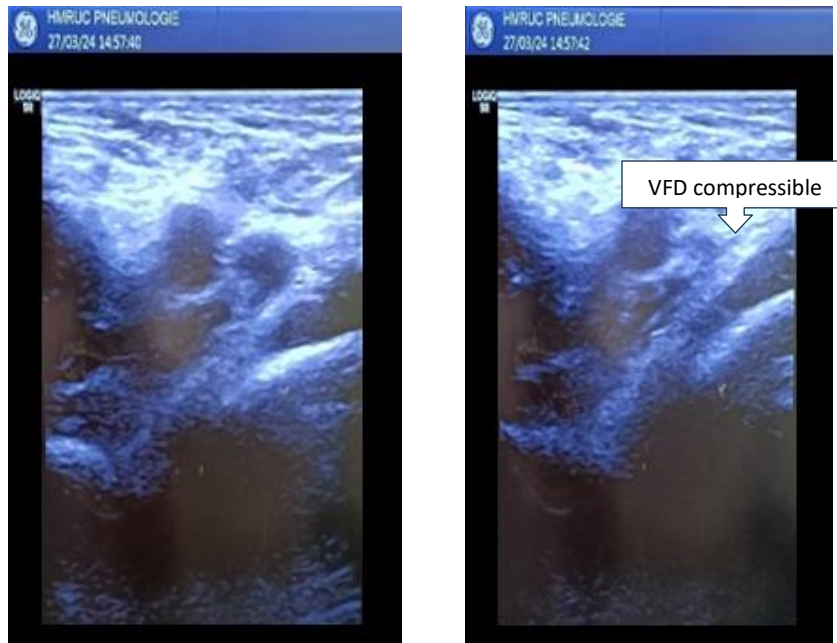


Figure 31 : Veine fémorale compressible, test EDC négatif  
EDC : Échographie de compression ; VFD : Veine fémorale droite.  
Source : collection personnelle

L'échographie de compression est basée sur le mode B qui peut être combiné au doppler couleur. Les critères de diagnostic de TVP sont l'incompressibilité de la veine en coupe transverse ou la visualisation directe de l'image du thrombus associée aux anomalies du signal Doppler couleur [224].

Elle a été réalisée par le pneumologue enquêteur à l'aide d'un échographe portatif (Échographe GE LOGIQ Book XP PRO) ou de l'échographe GE LOGIQ S8.

Une échographie Doppler de confirmation a été réalisée par un médecin expérimenté (radiologue, cardiologue ou un médecin interniste) chez tous les patients présentant des symptômes de MVTE ou présentant une suspicion d'une TVP aux membres inférieurs à l'échographie de compression effectuée par l'enquêteur.

Pour les patients qui ont présenté des symptômes d'EP, l'exploration a été complétée par un angioscanner thoracique.

Pour les patients ayant une forte probabilité d'EP avec un angioscanner normal, une scintigraphie pulmonaire de perfusion avec SPECT-CT a été réalisée.

#### *IV.5. Contrôle et suivi*

À la fin du premier mois du traitement antituberculeux, tous les patients ont bénéficié d'un examen clinique à la recherche de signes en faveur d'une MVTE.

Ceux qui ont présenté initialement des anomalies du bilan sanguin ont tous bénéficié d'un contrôle biologique ou hématologique en fonction des anomalies observées.

Les patients dont les bilans sanguins étaient initialement corrects n'ont pas bénéficié d'un bilan biologique ou hématologique. On a considéré que les résultats de leurs bilans biologiques initiaux étaient invariables.

Chez les patients qui ont présenté des perturbations biologiques ou hématologiques, le bilan sanguin a été par la suite refait chaque mois jusqu'à la normalisation des résultats. Les résultats normaux ont été considérés par la suite comme invariables.

Des instructions ont été données à chaque patient, dès son recrutement, pour qu'il se présente au service de pneumologie de l'HMRUC dès l'apparition de signes pouvant être en rapport avec une MVTE à n'importe quel moment, et ce jusqu'à la fin du traitement antituberculeux. Tous les malades atteints de tuberculose pulmonaire compliquée d'une MVTE ont été orientés en consultation de cardiologie ou de médecine interne pour le suivi de leur MVTE.

Tous les patients qui ont présenté une phlébite ont bénéficié d'un contrôle échographique au troisième mois de contrôle.

## **V. Recueil des données**

Une fiche de recueil de données (Annexe 2) comportant de questions à réponses fermées le plus souvent dichotomiques, rédigées en français et administrées par le médecin enquêteur en langue arabe dialectal.

Cette fiche de recueil de données est divisée en six sections :

– Première section :

Cette section était destinée à l'identification des patients et à leurs caractéristiques sociodémographiques : âge, statut, niveau socio-économique, profession exercée actuellement ou antérieurement, existence de comorbidités, exposition aux substances toxiques, le statut vaccinal (BCG) et le contage tuberculeux.

– Deuxième section :

Cette partie portait sur la collecte des antécédents médicaux et des données cliniques pertinentes des patients.

– Troisième section :

Cette section a concerné les examens complémentaires réalisés pour diagnostiquer la tuberculose pulmonaire : types, siège et étendue des anomalies radiologiques observées et résultats de la recherche du M. Tuberculosis par examen direct ou par culture.

– Quatrième section :

Cette section a été dédiée au diagnostic et au dépistage de la MVTE : le score de Wells, les signes cliniques de la MVTE, les circonstances de la découverte de la MVTE (avant le diagnostic de la tuberculose, concomitante ou après), le délai d'apparition de la MVTE après le début du traitement antituberculeux, les moyens diagnostics utilisés pour le diagnostic de la MVTE (D-Dimères, échographie Doppler, angioscanner thoracique ou scintigraphie pulmonaire de perfusion)

– Cinquième section :

Cette section a été consacrée aux résultats des examens biologiques, hématologiques (hémogramme, bilan d'hémostase (TP, TCK et TCA) et D-Dimères), inflammatoires (VS, CRP, Fibrinogène et LDH), biochimiques (glycémie, urée, créatininémie, Bilirubine totale

et directe et les transaminases), les résultats des bilans de thrombose, le dosage des facteurs de coagulation et le dosage des Ac anti-phospholipides.

– Sixième section :

Cette section a été dédiée à l'évolution de la maladie sur le plan clinique, radiologique et biologique lors des différentes échéances de contrôle.

## **VI. Variables de l'étude et critères de jugement**

Les critères principaux permettant d'attendre l'objectif principal et les objectifs secondaires étaient :

VI.1. Mesures anthropométriques :

- Âge (Année) : a été calculé à compter de la date de mesure et de la date de naissance vérifiée sur la carte d'identité.
- Poids (kg) : Le poids des patients légèrement vêtu a été estimé grâce à une balance électronique de marque Seca et exprimé en kg.
- Taille (cm) : La taille a été mesurée avec une toise, et exprimée en cm. La mesure est effectuée sur des sujets debout, déchaussés, talons joints, dos bien droit.
- L'indice de masse corporelle l'IMC = poids/taille<sup>2</sup> (kg/m<sup>2</sup>).
- Les définitions suivantes ont été appliquées (353) :
  - Maigre : IMC < 18,5.
  - Poids normal :  $18,5 \leq \text{IMC} \leq 24,9$ .
  - Surpoids :  $25,0 \leq \text{IMC} \leq 29,9$ .
  - Obésité : IMC  $\geq 30$ .

Vaccination : La notion de vacciné ou non vacciné a été retenue devant la présence ou l'absence de la cicatrice du vaccin BCG.

VI.2. Habitudes toxiques

– Le tabagisme passif :

Le tabagisme passif est défini par « l'inhalation involontaire de la fumée du tabac environnemental » par des non-fumeurs [225].

La mesure de l'exposition est complexe ; il est indispensable de mettre l'accent sur la recherche d'informations essentielles, telles que la durée de l'exposition quotidienne et le volume de la pièce où l'exposition a eu lieu [225].

– Le tabagisme actif :

Tous les patients participant à l'enquête sont questionnés sur la quantité moyenne de cigarettes qu'ils consomment quotidiennement, la durée de leur tabagisme, mesurée en Paquets Années (PA), et ils sont classés en non-fumeurs, ex-fumeurs ou fumeurs.

- Un fumeur actuel « est une personne qui fume tous les jours (fumeur quotidien) ou qui fume, mais pas tous les jours (fumeur occasionnel) » [226].
- Un ancien fumeur ou ex-fumeur est défini comme « une personne qui a fumé au moins 100 cigarettes ou l'équivalent en tabac dans sa vie, mais qui ne fume plus depuis 6 mois » [227].
- Un non-fumeur est défini comme « une personne qui ne fume pas aujourd'hui et qui a fumé moins de 100 cigarettes ou l'équivalent en tabac dans sa vie » [227].

### VI.3. Signes généraux

- Fièvre : la température en degrés Celsius a été prise au niveau du creux axillaire avec un thermomètre électronique et rajout de 0,5 °C au résultat obtenu.
- Amaigrissement : exprimé en kg. Le nombre de kg perdu ont été pris en compte conformément à l'autodéclaration du patient.
- Altération de l'état général : On a considéré que l'altération de l'état général est une détérioration de l'état de santé globale de l'individu. Cette notion a été rapportée par les patients et nous l'avons évalué par l'échelle statut de performance (PS) d'après la grille ECOG (Eastern cooperative oncology group) [228] (Annexe 4). D'un point de vue sémantique médical, l'altération de l'état général n'a pas de définition précise. La définition communément utilisée est celle des 3 A (Asthénie, Anorexie, Amaigrissement).
- Anorexie : symptôme qui correspond à une perte de l'appétit [229].
- Sueurs nocturnes : se caractérise par une transpiration abondante et soudaine pendant le sommeil, imbibant les draps et les vêtements [230].

### VI.4. Signes fonctionnels respiratoires

- Toux, en précisant si elle est productive ou non.
- Expectorations, en indiquant la teinte de cette expectoration (blanchâtre, jaunâtre, verdâtre ou hémoptoïque).
- Dyspnée, classée selon la stadification mMRC [231] (Annexe 5).
- Douleur thoracique : La notion de douleur thoracique a été retenue sur la base des déclarations des patients.

- Hémoptysie : Définie par le rejet par la bouche, à la suite d'un effort de toux, de sang provenant des voies aériennes sous-glottiques.

Il n'existe pas de consensus sur l'évaluation de l'abondance de l'hémoptysie. Chez nos patients l'abondance a évaluée selon la méthode suivante [232]:

- Faible (< 50 ml).
- Moyenne (de 50 à 200 ml).
- Grande (soit > 200 ml en 1 fois ou cumulés sur 48 à 72 h, soit > 50 ml en 1 fois chez un insuffisant respiratoire chronique ; associée à un risque vital).

#### VI.5. Signes fonctionnels de TVP

- Rougeur, œdème, douleur au niveau d'un membre inférieur.
- Circonstances de découverte de la MVTE :
  - Avant le diagnostic de tuberculose pulmonaire.
  - De façon concomitante, au diagnostic de tuberculose pulmonaire.
  - Après le diagnostic de tuberculose pulmonaire.
  - Après la mise sous traitement antituberculeux.
- Délai entre l'apparition des symptômes respiratoires et généraux de la tuberculose et l'apparition des symptômes de MVTE.
- Délai entre l'hospitalisation pour tuberculose ou suspicion de tuberculose pulmonaire et l'apparition des symptômes de MVTE.
- Délai entre le début du traitement antituberculeux et l'apparition des symptômes de MVTE.

#### VI.6. Score de Wells pour la thrombose veineuse profonde

(Annexe 3) [223]

- Permet d'évaluer la probabilité d'être en présence d'une TVP.
- Comprend 10 questions, les questions 1 à 9 sont notées « 0 » pour non et « + 1 » pour oui, la dixième question est notée « 0 » pour non et « - 2 » pour oui.
- Score de Wells = 0 : Thrombose veineuse improbable
- Score de Wells = 1 : Dosage des D-Dimères
- Score de Wells  $\geq$  2 : TVP probable, écho-doppler immédiat

#### VI.7. Les constantes vitales

- La fréquence respiratoire en cycle/minute, mesurée manuellement



- La fréquence cardiaque en battement/minute : mesurée par le tensiomètre électronique Boso Carat professional.
- La tension artérielle systolique et diastolique : calculée par le tensiomètre électronique Boso Carat professional, le brassard est placé au niveau du tiers inférieur du bras à un centimètre au-dessus du pli du coude.
- La saturation en oxygène : calculée en air ambiant par le saturomètre de la marque EDAN H100, le capteur est placé au niveau du 3<sup>e</sup> doigt de la main droite.

## VI.8. Radiographie du thorax

- Les types d'anomalies radiologiques :
  - Micronodules ou nodules : un nodule pulmonaire est défini comme une lésion focale, plus ou moins arrondie, de 3 à 30 mm de diamètre, entourée de tissu pulmonaire sain. Lorsque le diamètre est inférieur à 3 mm, on parle de micronodule [233].
  - Infiltrat : opacité, mal limitée, homogène, à bords flous, de taille et de siège variables et correspondant à une plage de nodules confluents [233].
  - Image cavitaire : clarté parenchymateuse circonscrite [233].
- L'étendue des anomalies radiologiques pulmonaires : basée sur le code de lecture des images radiologiques de l'Union Internationale Contre la tuberculose (UICT) et de la classification des cas de tuberculose de la National Tuberculosis Association [234] (Annexe 6).

## VI.9. Biologie

### VI.9.1. Hémogramme

#### a) Leucocytes

- Normes : entre 3710 et 10670/mm<sup>3</sup>.
- Leucopénie : < 3710/mm<sup>3</sup>.
- Hyperleucocytose : > 10670/mm<sup>3</sup>.

#### b) Polynucléaire neutrophile

- Normes : entre 1600 et 7700/mm<sup>3</sup>.
- Neutropénie : < 1600/mm<sup>3</sup>.
- Neutrophilie : > 7700/mm<sup>3</sup>.

c) *Lymphocytes*

- Normes : entre 1000 et 3700/mm<sup>3</sup>.
- Lymphopénie : < 1000/mm<sup>3</sup>.
- Lymphocytose : > 3700/mm<sup>3</sup>

d) *Monocytes*

- Normes : entre 100 et 1000/mm<sup>3</sup>.
- Monocytose : > 1000/mm<sup>3</sup>.
- Monocytopénie : < 100/mm<sup>3</sup>

e) *Globules rouges*

- Normes : chez la femme 4 à 5,4 x 10<sup>6</sup>/mm<sup>3</sup>, chez l'homme 4,6 à 6 x 10<sup>6</sup>/mm<sup>3</sup> [235].

f) *Hémoglobine*

- Normes : chez la femme 12 à 16 g/dl, chez l'homme 13 à 18 g/dl [235].
- Anémie : chez la femme Hb < 12 g/dl, chez l'homme Hb < 13 g/dl [235].
- Anémie légère : entre 10 et 12 g/dl chez la femme et entre 11 et 13 g/dl chez l'homme, anémie modérée entre 8 et 10 g/dl chez la femme et entre 8 à 11 g/dl chez l'homme et anémie sévère < 8 g/dl.
- VGM : normes entre 80 et 98 fl, microcytose < 80 fl, macrocytose > 98 fl [235].
- TCMH : normes entre 27 et 32 pg, hypochromie < 27 pg [235].
- CCMH : normes entre 32 et 36 g/dl, hypochromie < 32 g/dl [235].

g) *Plaquettes :*

- Normes entre 150000 – 450000/mm<sup>3</sup>[236].
- Thrombopénie < 150000/mm<sup>3</sup>[236].
- Thrombocytose > 450000/mm<sup>3</sup> [236].

VI.9.2. *Bilan inflammatoire*

- VS : normes < 20 mm à la 1<sup>re</sup> heure chez la femme âgée de moins de 50 ans et < 15 mm à la 1<sup>re</sup> heure chez l'homme âgé de moins de 50 ans [237].
- CRP : normes < 6 mg/l.
- Fibrinogène : normes entre 2 et 4 g/l.
- LDH : normes entre 120 et 220 U/l.

### VI.9.3. Gaz du sang

- pH : normes entre 7,35 et 7,45, < 7,35 = acidose, > 7,45 = alcalose.
- PO<sub>2</sub> : normes > 10,6 kPa ou > 80 mmHg.
- PCO<sub>2</sub> : normes entre 4,7 et 6,0 kPa ou entre 35 et 45 mmHg.
- HCO<sub>3</sub> : normes entre 22 et 28 mmol/l.

### VI.9.4. Bilan d'hémostase

- TP : normes entre 70 et 120 % [238].
- TCK ratio : normes < 1,20
- TCA ratio : normes < 1,20 [238].
- D-Dimères : normes < 500 µg/L chez les sujets âgés moins de 50 ans [239].
- Monomères de fibrine : 0 – 6 µg/ml (référence fiche de fournisseur STAGO®)

### VI.9.5. Bilan de thrombophilie

- AT III : normes entre 60 et 120 %.
- Protéine S : normes entre 50 et 130 %.
- Protéine C : normes entre 50 et 130 %.

### VI.9.6. Facteurs de coagulation

- Facteur II : normes entre 50 et 130 %
- Facteur V : normes entre 50 et 130 %
- Facteur VII : normes entre 50 et 130 %
- Facteur VIII : normes entre 50 et 130 %
- Facteur IX : normes entre 50 et 130 %
- Facteur X : normes entre 50 et 130 %

### VI.9.7. Anticorps anti-phospholipides par technique immuno-enzymatique (ELISA)

- Anticorps Anti-Phospholipides d'isotype IgG : normes < 10 U/ml.
- Anticorps Anti-Phospholipides d'isotype IgM : normes < 10 U/ml.  
Si positifs, identification des auto-anticorps Anti-Phospholipides :
  - Anticorps anti-cardiolipine d'isotype IgG : normes < 10 GPL.
  - Anticorps anti-cardiolipine d'isotype IgM : normes < 7 MPL.
  - Anticorps anti-B2-glycoprotéine I d'isotype IgG : normes < 5 U/ml.
- Anticorps anti-B2-glycoprotéine I d'isotype IgM : normes < 5 U/ml.

## **VII. Gestion des données**

Un dossier a été attribué à chaque patient. Chaque dossier contient la fiche de recueil de données, préalablement contrôlée et numérotée, les résultats des différents bilans biologiques et les différents examens radiologiques (radiographie thoracique, TDM thoracique, angioscanner thoracique, échographie Doppler, échographie cardiaque).

Les informations ont été anonymisées et chaque participant s'est vu attribuer un code d'identification ID. Toutes les données ont été encodées de manière anonyme, puis saisies dans le logiciel IBM-SPSS 25 au fur et à mesure de l'avancement de l'enquête, sur l'ordinateur de l'investigateur principal protégé par un mot de passe. Seuls l'investigateur principal et le promoteur de l'étude avaient accès à ces données. Les dossiers des patients étaient conservés dans une armoire sécurisée dans le bureau de l'investigateur principal. L'accès à ces dossiers était restreint, seuls l'investigateur principal et le promoteur de l'étude y avaient accès.

## **VIII. Analyse des données**

Les études statistiques descriptives et analytiques ont été effectuées par le logiciel IBM-SPSS 25, avec des tests univariés, bivariés et multivariés pour une valeur significative de  $p < 0,05$ .

Les données ont été traitées de façon anonyme et confidentielle et elles ne peuvent être utilisées à un objectif autre que celui assigné à cette étude.

Les données ont été recueillies sur une fiche uniformisée avec un codage préalable de l'ensemble des variables de l'étude (Annexe 2).

L'analyse statistique a consisté à estimer :

- Les effectifs et le pourcentage pour les variables qualitatives,
- Les moyennes et les écarts-types, le minimum et le maximum pour les variables quantitatives.

La première étape de l'analyse a permis d'effectuer une analyse descriptive univariée dont l'intérêt était de décrire la distribution des variables.

Le test de Chi<sup>2</sup> ou le test exact de Fisher a été utilisé pour la comparaison des variables qualitatives en fonction de la distribution statistiques des variables et le test-t de Student pour la comparaison des moyennes des variables quantitatives de deux échantillons indépendants et des variables appariés.

Le test d'ANNOVA avec des analyses Post-HOC pour les variables qualitatives avec plusieurs modalités.

L'étude des relations entre variables quantitatives a été analysée par le coefficient de corrélation de Pearson ou de Spearman en fonction de la distribution statistique des variables.

La courbe ROC avec calcul de la surface sous la courbe, de la sensibilité, de la spécificité et de la valeur prédictive positive (VPP) et la valeur prédictive négative (VPN).

## **IX. Moyens**

IX.1. Personnels : Un médecin pneumologue enquêteur.

IX.2. Structure

- L'unité d'hospitalisation du service de pneumologie de l'HMRUC.
- L'unité d'hospitalisation des urgences médicales de l'HMRUC.
- L'unité de consultation de tuberculose de l'HMRUC.
- Unité de microbiologie et parasitologie du laboratoire central de l'HMRUC.
- Unité d'hémobiologie du laboratoire centrale l'HMRUC.
- Le service d'imagerie radiologique de l'HMRUC.
- Unité d'exploration de cardiologie de l'HMRUC.
- Unité d'exploration de médecine interne de l'HMRUC.

IX.3. Matériel

- Équipement informatique pour l'édition et l'impression des questionnaires et des fiches de recueil de données.
- Échographe portable de la marque GE LOGIQ Book XP PRO équipé de deux sondes l'une convexe (3,5 MHz) et l'autre linéaire (12 MHz) + doppler couleur (Annexe 7).
- Échographe LOGIQ S8 avec trois sondes : une sonde linéaire (12 Mhz), une sonde convexe (3,5 MHz) et microconvexe (3,5 MHz) (Annexe 7).
- Bilan hématologique : Automate Beckman coulter DxH500.
- Bilan d'hémostase : Automate Stago STA compact max2.
- La recherche des Ac antiphospholipides par technique ELISA
- Bilan biochimique : Automate Roche diag COBAS INTEGRA 400 plus

IX.4. Collaboration scientifique

- Dr Benboudiaf Amir : maitre-assistant en cardiologie.
- Dr Chetibi Yazid : maitre-assistant en médecine interne.
- Pr Zouitene Raouf : maitre de conférences A en hémiobiologie.

- Pr Ramdani Hakim : maitre de conférences A en microbiologie.
- Dr Meziani Amine : maitre-assistant en microbiologie.
- Pr Bouab Haroune : maitre de conférences A en immunologie.
- Dr Houam Fouad : maitre-assistant en immunologie.
- Dr Miloudi Ghania : maitre-assistante en immunologie.
- Dr Aidouni Imen : maitre de conférences A en biochimie.

#### **X. Durée totale prévue et programmation**

Nous avons terminé la réalisation de cette thèse au bout de 3 ans :

- 5 mois pour la recherche bibliographique
- 1 mois pour une formation sur l'échographie Doppler avec un médecin expérimenté (théorie et pratique).
- 24 mois pour recruter le nombre nécessaire des patients et effectuer l'étude.
- 6 mois pour l'exploitation, le traitement, l'analyse des résultats et la rédaction de la thèse.

## **Chapitre 4 :**

### **Résultats**

Durant la période d'étude allant du 10 mars 2021 au 31 mars 2023, 82 patients ont été inclus dans l'étude parmi eux, 5 patients ont compliqué d'une MVTE.

### I. Données anamnestiques et anthropométriques

#### I.1. Genre

Le sexe-ratio était de 40/1

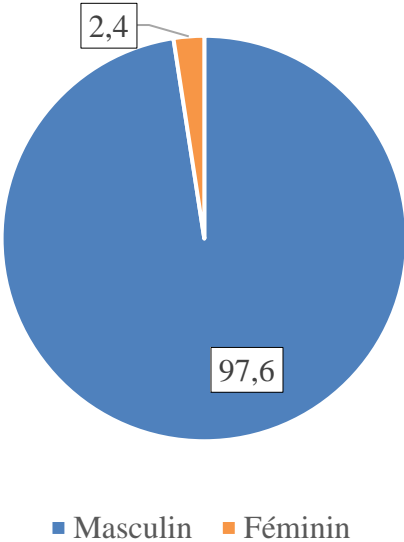


Figure 32 : Répartition des patients tuberculeux selon le sexe

#### I.2. Âge

La moyenne d'âge était de  $25,72 \pm 5,25$  (min : 19 ans, max : 46 ans).

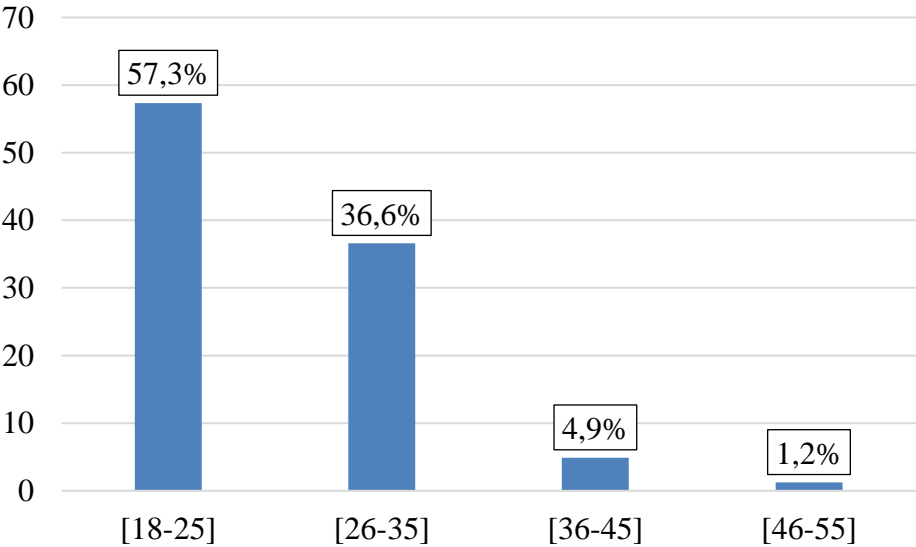


Figure 33 : Répartition des patients tuberculeux selon leur tranche d'âge



### I.3. Zone d'habitat

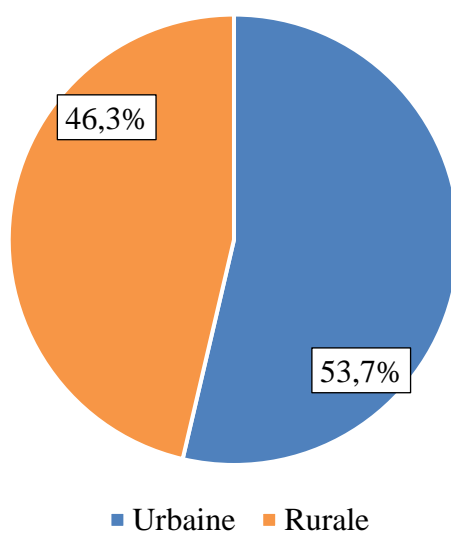


Figure 34 : Répartition des patients tuberculeux selon la zone d'habitation

### I.4. État civil

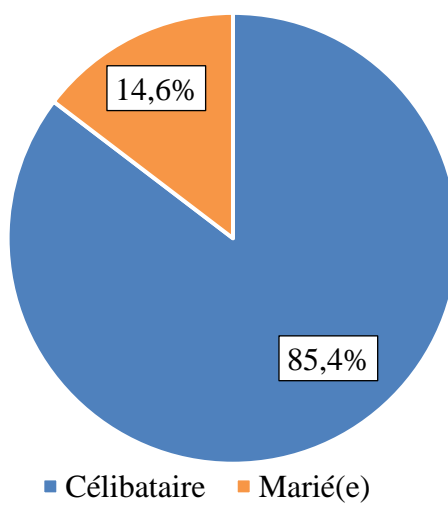


Figure 35 : Répartition des patients tuberculeux selon la situation familiale

### I.5. Situation professionnelle

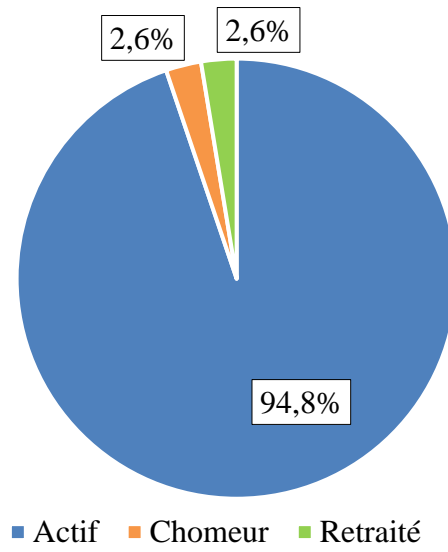


Figure 36 : Répartition des patients tuberculeux selon leur situation professionnelle

### I.6. Niveau socio-économique

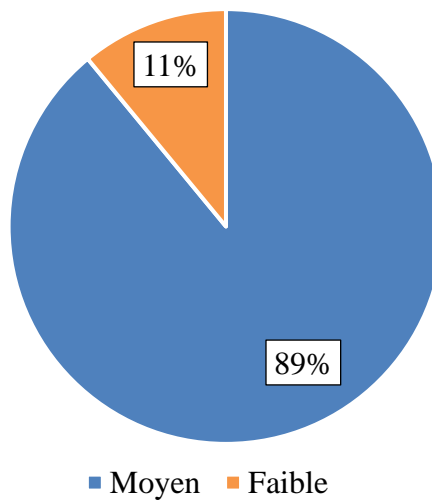


Figure 37 : Répartition des patients tuberculeux selon le niveau socio-économique

## I.7. Tabagisme

### I.7.1. Exposition à la fumée de tabac

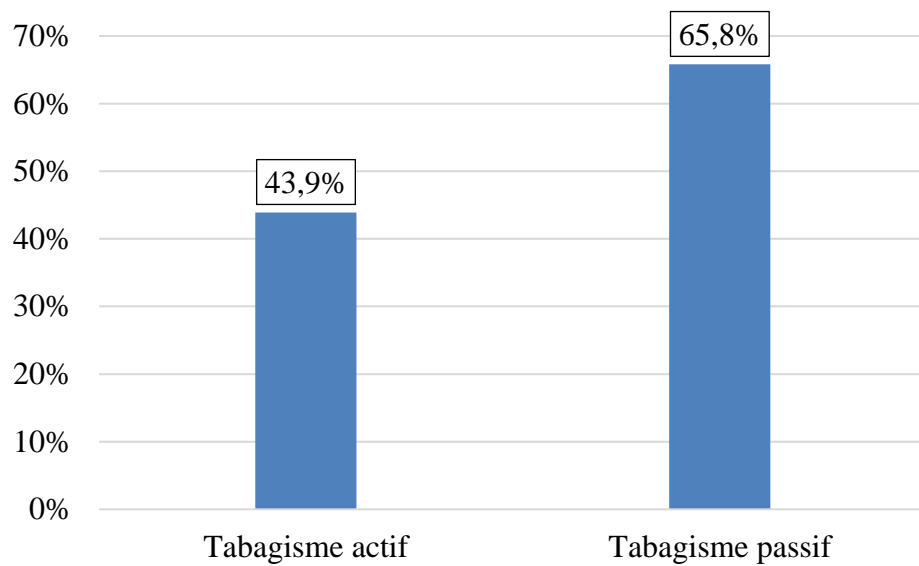


Figure 38 : Répartition des patients tuberculeux selon l'exposition à la fumée de tabac

### I.7.2. Statut tabagique

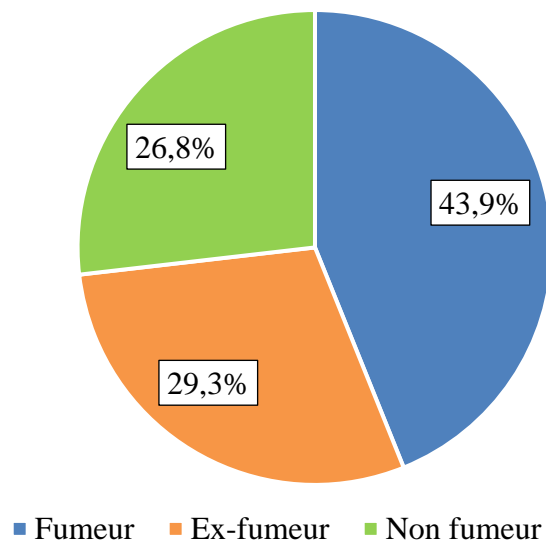


Figure 39 : Répartition des patients tuberculeux selon le statut tabagique

### I.7.3. Quantité du tabagisme

La moyenne du tabagisme chez les patients tuberculeux fumeurs actifs et ex-fumeurs était de  $7,9 \pm 6,4$  P/A avec un minimum de 1 P/A et un maximum à 30 P/A.

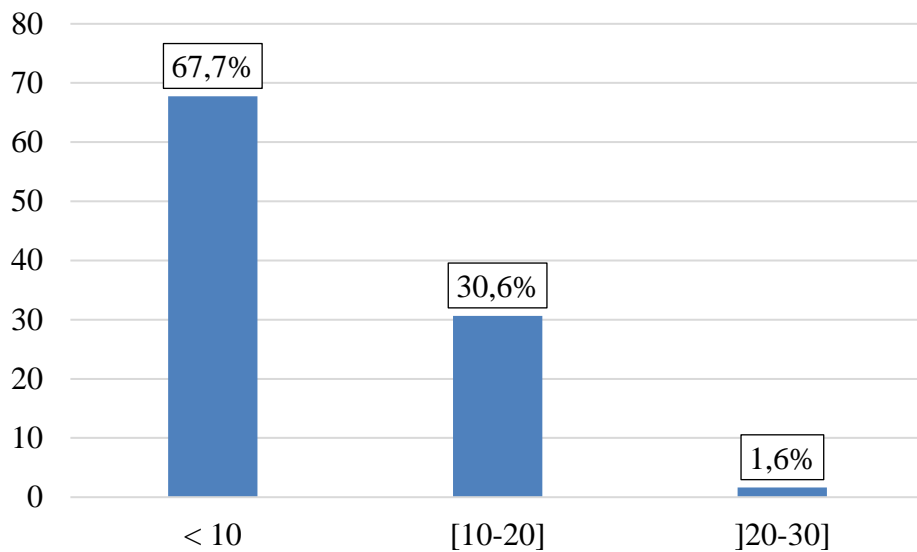


Figure 40 : Répartition des patients tuberculeux selon la quantité du tabagisme en paquets/années

### I.8. Vaccination

La notion de vacciné ou non vacciné a été retenue devant la présence ou l'absence de la cicatrice du vaccin BCG.

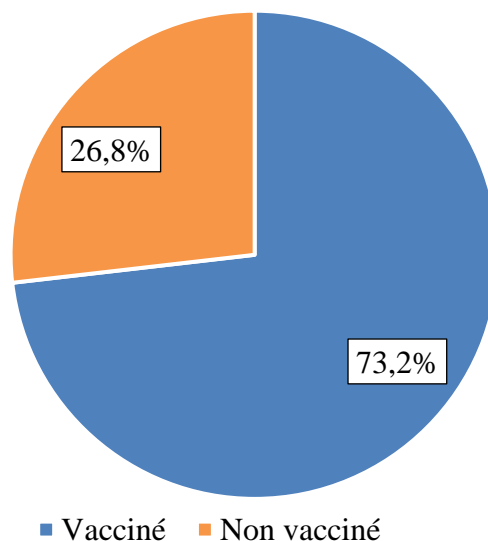


Figure 41 : Répartition des patients tuberculeux selon le statut vaccinal par le BCG

### I.9. Contage tuberculeux

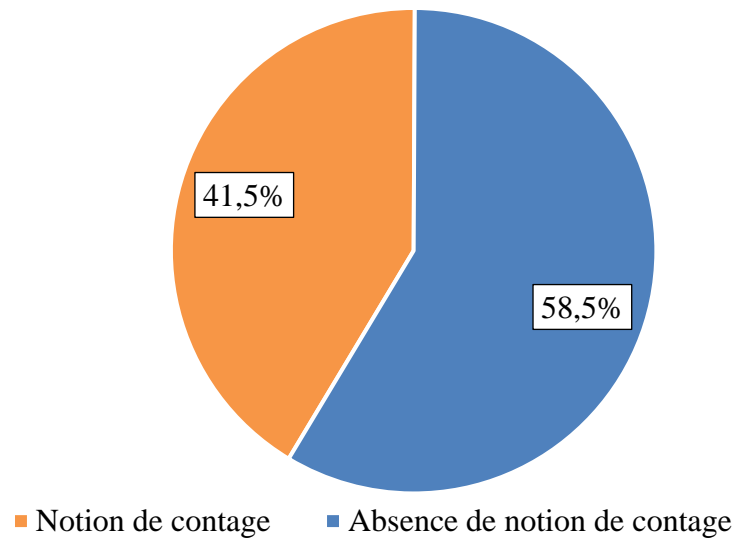


Figure 42 : Répartition des patients tuberculeux selon la présence ou non de la notion de contagement tuberculeux

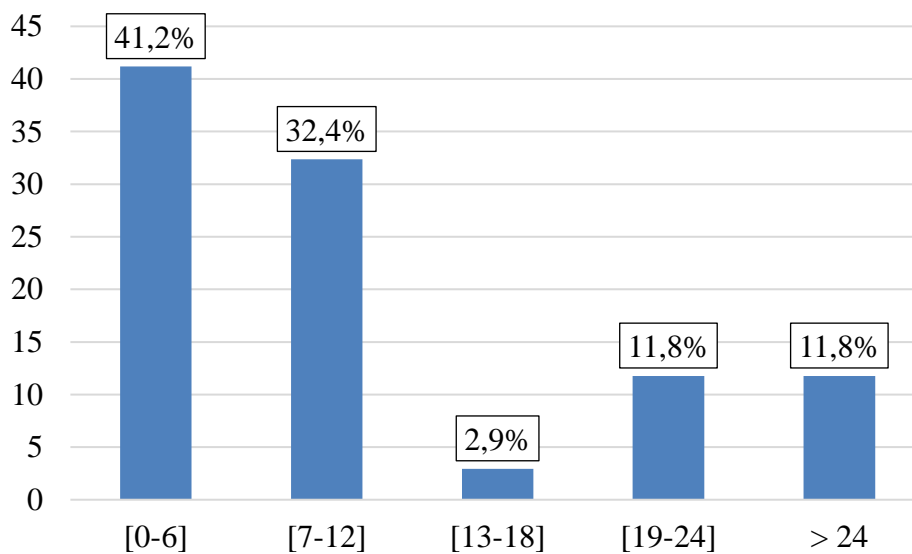


Figure 43 : Répartition des patients tuberculeux selon le délai entre le contagement tuberculeux et l'apparition de la maladie (en mois)

### I.10. Antécédents personnels

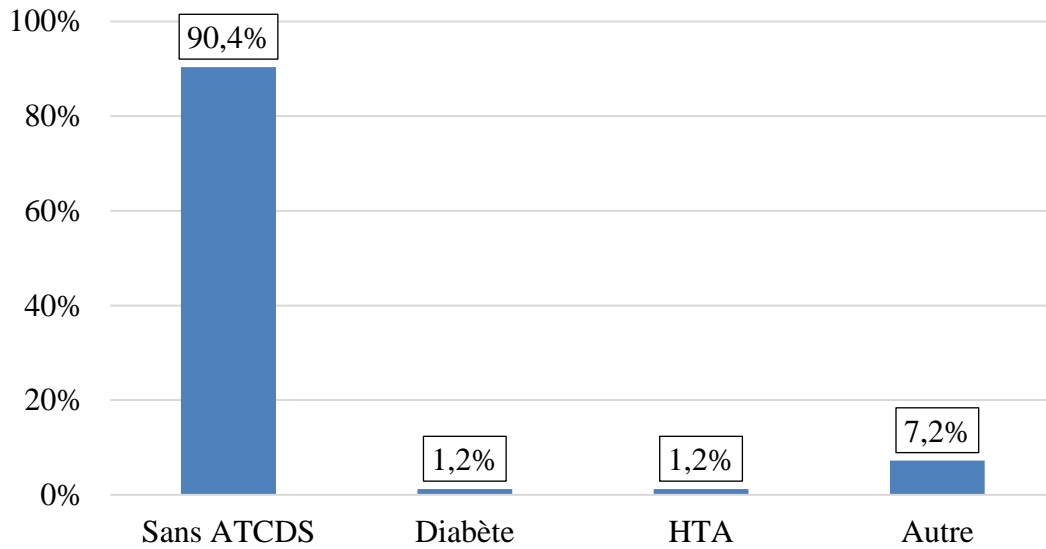


Figure 44 : Répartition des patients tuberculeux selon les antécédents personnels

### I.11. Indice de masse corporelle

La moyenne de l'IMC chez les malades tuberculeux était de  $19,54 \pm 2,50 \text{ kg/m}^2$  avec un minimum à  $12,04 \text{ kg/m}^2$  et un maximum à  $26,59 \text{ kg/m}^2$ .

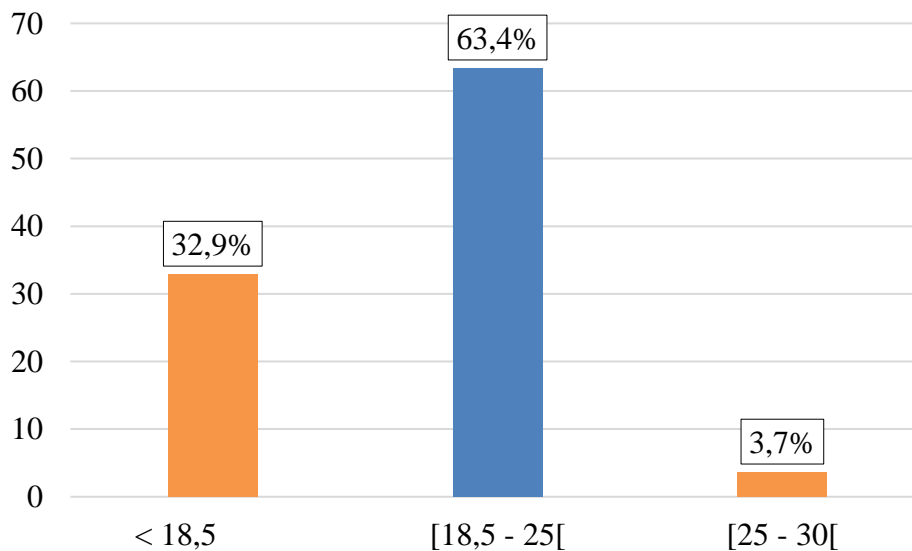


Figure 45 : Répartition des patients tuberculeux selon leur indice de masse corporelle

## II. Clinique

### II.1. Signes généraux

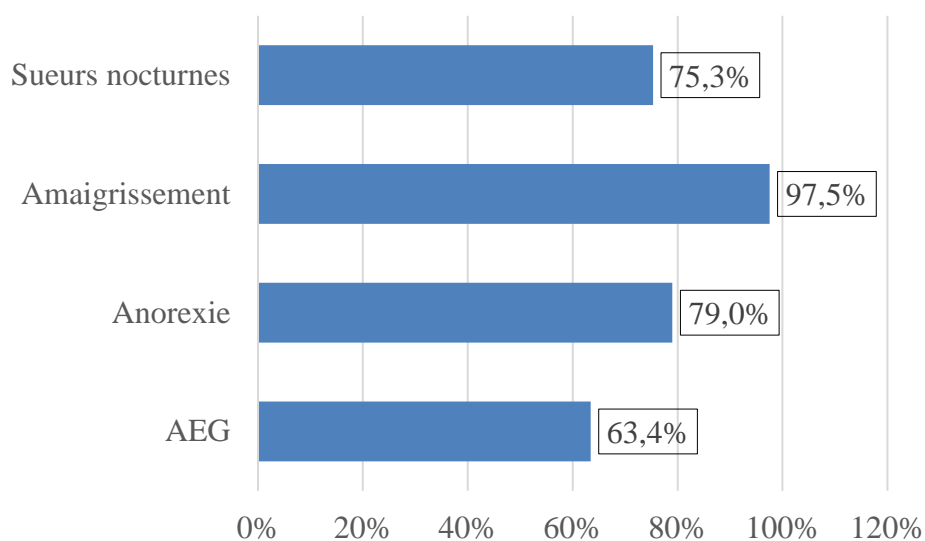


Figure 46 : Fréquences des signes généraux chez les patients tuberculeux

#### II.1.1. La fièvre

La moyenne de la température était de  $37,63 \pm 0,96$  °C avec un minimum de 35,4 °C et un maximum de 39,9 °C.

#### II.1.2. Altération de l'état général

##### a) Performance status (PS)

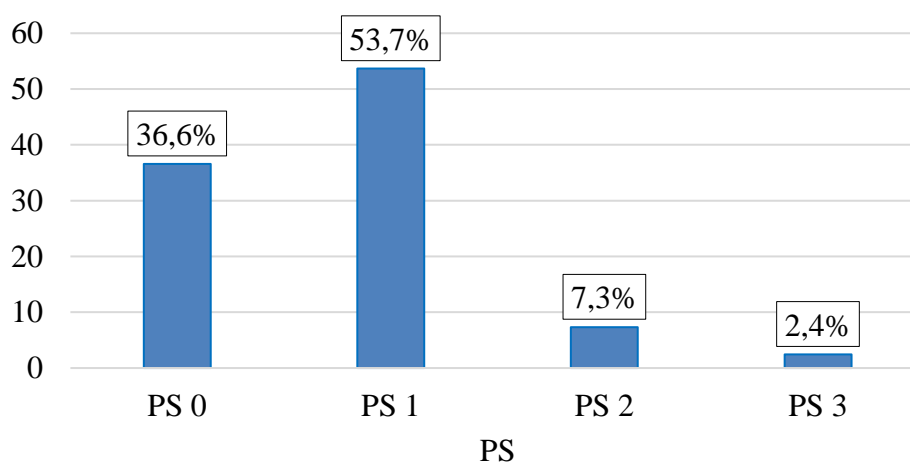


Figure 47 : Répartition des patients tuberculeux selon le PS

### b) Amaigrissement

La moyenne du nombre des kilogrammes perdus était de  $7,05 \pm 4,11$  kg avec un minimum de 1 kg et un maximum de 20 kg.

## II.2. Signes fonctionnels

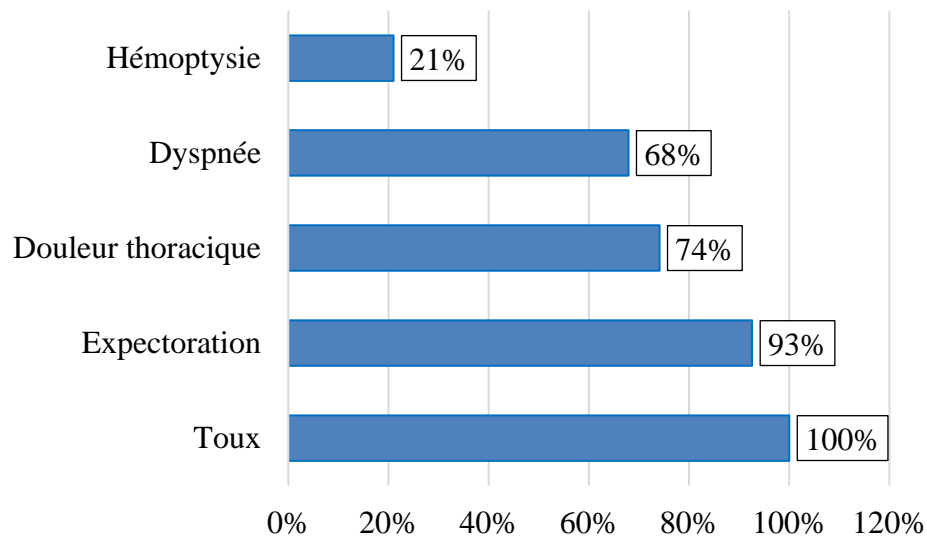


Figure 48 : Répartition des patients tuberculeux selon les signes fonctionnels

### II.2.1. La Dyspnée

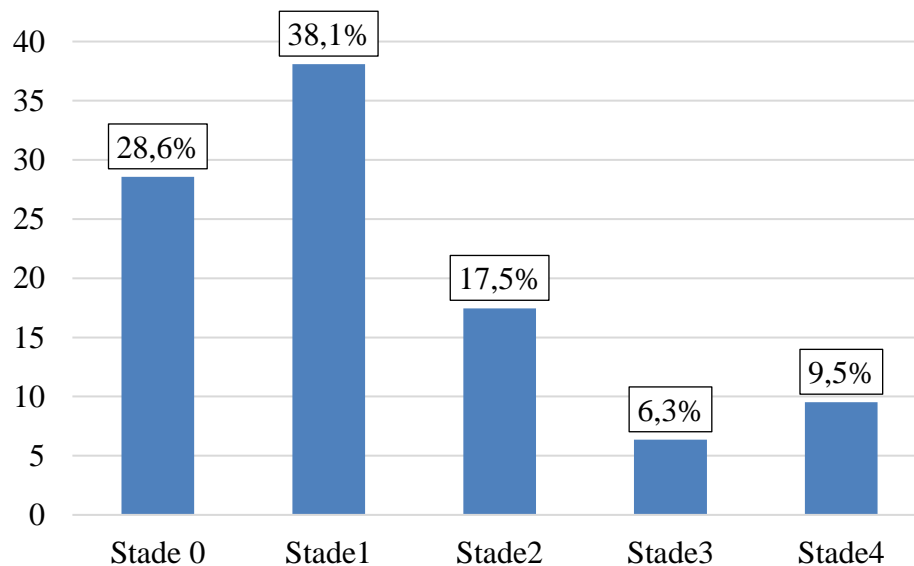


Figure 49 : Répartition des patients tuberculeux selon le stade mMRC de la dyspnée



## II.2.2. L'expectoration

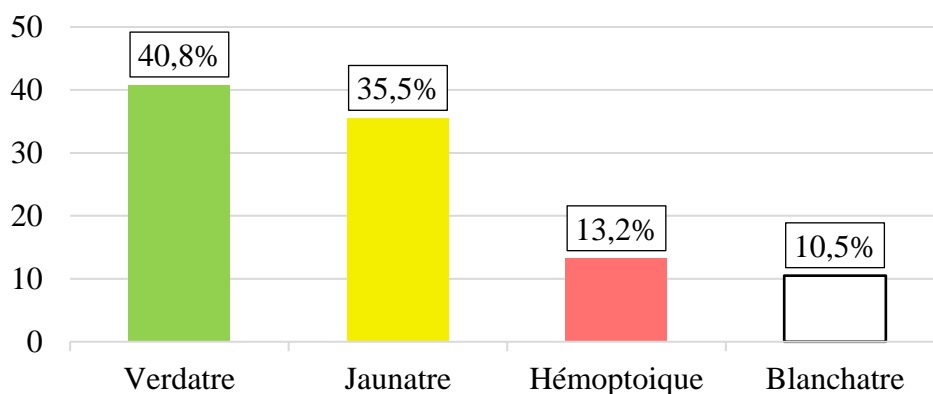


Figure 50 : Répartition des patients tuberculeux selon la couleur des expectorations

## II.3. Les constantes vitales

(Tableau 22)

Tableau 22 : Les constantes vitales des patients tuberculeux à l'admission

Constantes vitales	Minimum	Maximum	Moyenne	Ecart-type
Fréquence respiratoire (/min)	12	40	24,60	5,65
Fréquence cardiaque (/min)	59	143	96,41	18,38
TA systolique (mmHg)	88	173	112,52	13,25
TA diastolique (mmHg)	50	115	73,00	10,83
Saturation en oxygène (%)	87	100	97,00	2,24

TA : Tension artérielle

## II.4. Le délai de la prise en charge de la tuberculose

(Tableau 23)

Tableau 23 : Délai de la prise en charge de la tuberculose

Délai	Min	Max	Moyenne	Ecart-type
Délai entre les premiers symptômes et la première consultation médicale (jours)	0	180	17,69	25,93
Délai entre les premiers symptômes et l'hospitalisation (jours)	7	190	46,55	33,05
Délai entre la première consultation médicale et l'hospitalisation (jours)	0	137	28,10	27,95

## II.5. L'auscultation

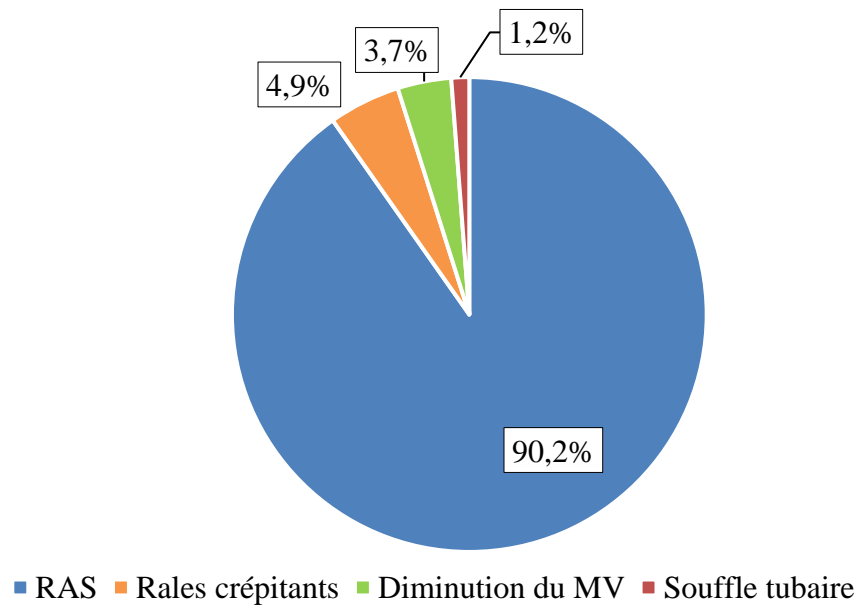


Figure 51 : Répartition des patients tuberculeux selon l'auscultation pulmonaire

## III. La radiographie thoracique

### III.1. Le siège des images radiologiques

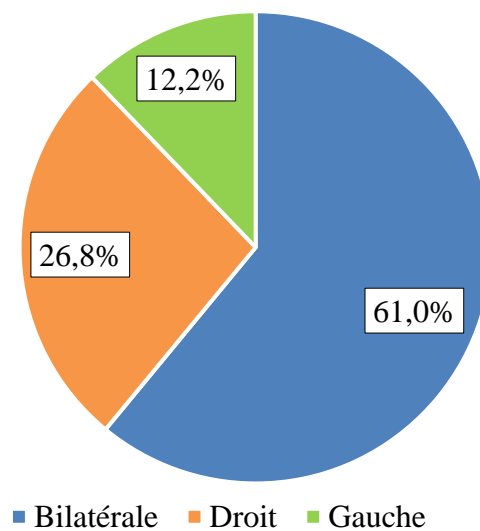


Figure 52 : Répartition des patients tuberculeux selon le siège des lésions radiologiques

### III.2. Les types des lésions radiologiques

Les trois types d'anomalies radiologiques étaient associés chez 79,27 % des tuberculeux.

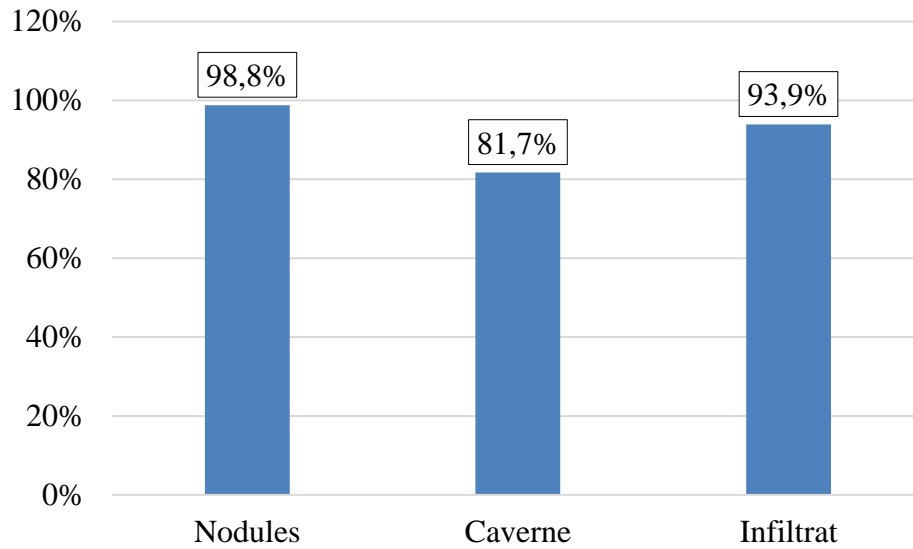


Figure 53 : Répartition des patients tuberculeux selon les types des lésions radiologiques

### III.3. L'étendue des images radiologiques

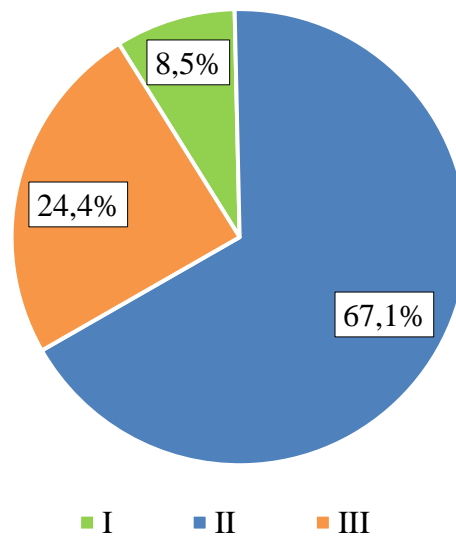


Figure 54 : Répartition des patients tuberculeux selon l'étendue des images radiologiques

#### IV. Statut bactériologique

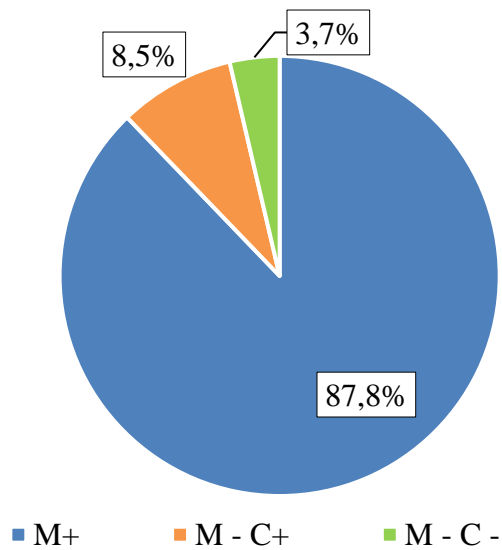


Figure 55 : Répartition des patients tuberculeux selon le statut bactériologique

#### V. Localisation de la maladie

Un (1) patient avait une localisation pleuro-péritonéale et sept (7) patients avaient une localisation pleurale associée.

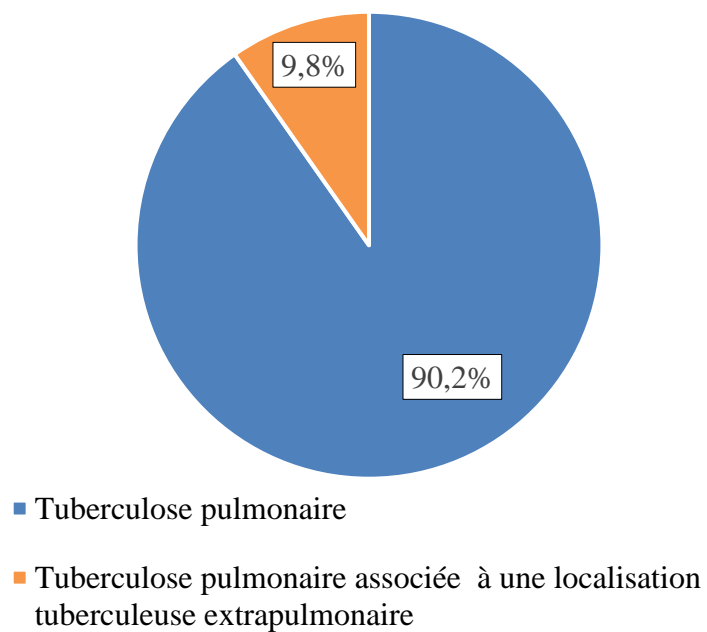


Figure 56 : Répartition des patients tuberculeux selon la localisation de la tuberculose

## VI. Le type de la maladie

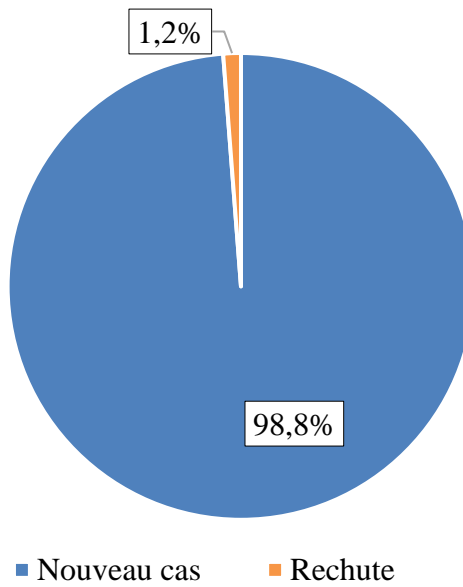


Figure 57 : Répartition des patients tuberculeux selon le type de la maladie

## VII. Dépistage de la MVTE

### VII.1. Probabilité de la TVP selon le score de Wells

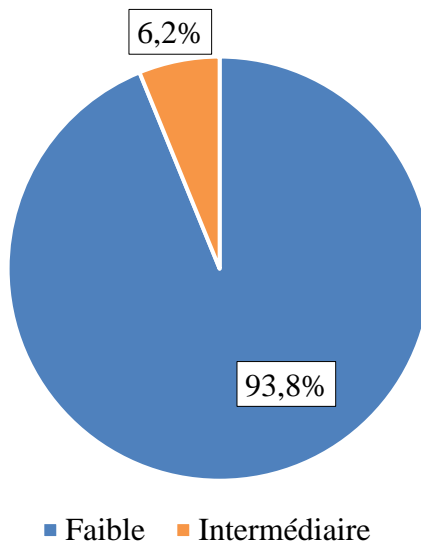


Figure 58 : Répartition des patients tuberculeux selon le score de probabilité de la TVP de Wells

## VII.2. Résultat du dépistage systématique des thromboses veineuses par l'échographie Doppler de compression

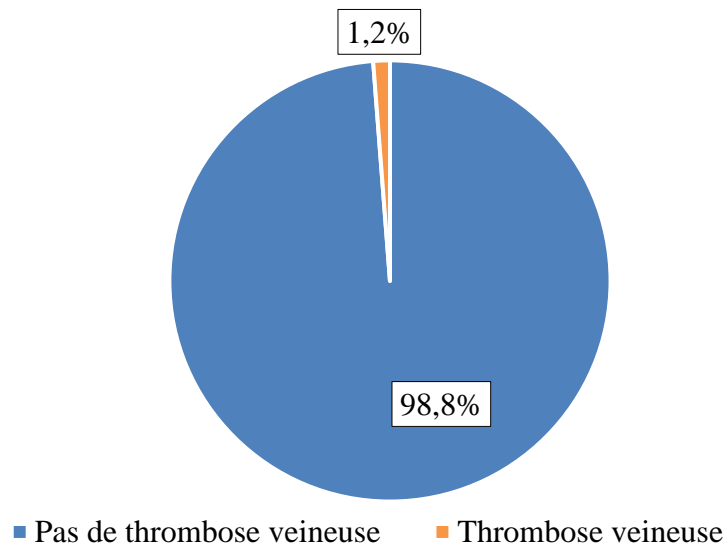


Figure 59 : Répartition des patients tuberculeux selon le résultat du dépistage systématique des thromboses veineuses par l'échographie Doppler de compression

## VII.3. Échographie Doppler de confirmation

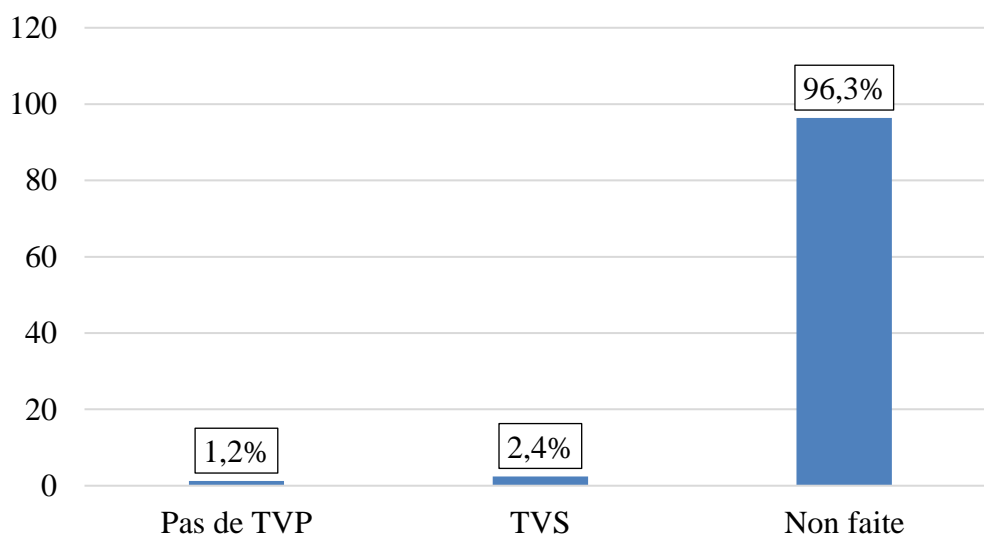


Figure 60 : Répartition des patients selon les résultats de l'échographie Doppler de confirmation.

## VIII. Biologie

### VIII.1. Hémogramme

(Tableau 24)

Tableau 24 : Résultat des différents paramètres de l'hémogramme chez les patients tuberculeux

Hémogramme	Min	Max	Moyenne	Ecart-type
Globules blancs (/mm <sup>3</sup> )	4300	24640	9384	3400,87
Polynucléaires neutrophiles (/mm <sup>3</sup> )	2890	20150	6847	3027,79
Lymphocytes (/mm <sup>3</sup> )	340	3150	1490	524,87
Monocytes (/mm <sup>3</sup> )	100	1790	836	352,77
Basophiles (/mm <sup>3</sup> )	0	80	27	16,85
Éosinophiles (/mm <sup>3</sup> )	8	480	162	103,50
Globules rouges (x 10 <sup>6</sup> ) (/mm <sup>3</sup> )	2,70	5,60	4,38	0,61
Hémoglobine (g/dL)	6,45	14,99	12,21	1,69
Hématocrite (%)	22,90	44,40	35,80	4,69
VGM (fL)	58,80	97,20	82,25	8,09
TCMH (pg)	19,40	34,10	28,05	3,10
CCMH (g/dL)	31,70	36,90	34,06	0,96
Plaquettes (/mm <sup>3</sup> )	56100	672000	366156	127823

VGM : volume globulaire moyen ; TCMH : teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine ; CCMH : concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine.

#### a) Les globules blancs

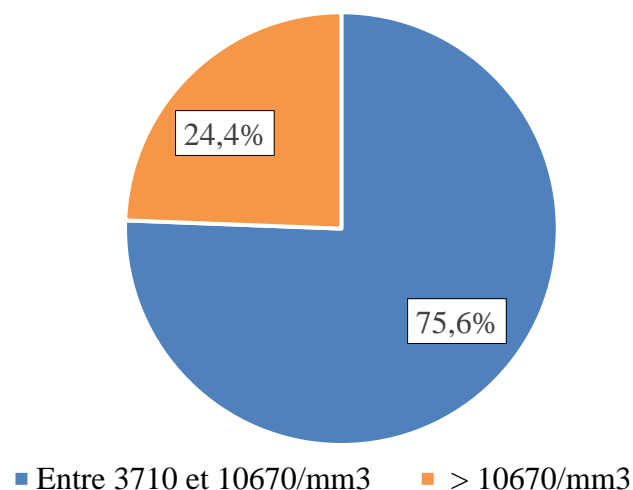


Figure 61 : Répartition des patients tuberculeux selon le nombre des globules blanc (Normes : 3710 – 10670/mm<sup>3</sup>)

b) Les polynucléaires neutrophiles PNN

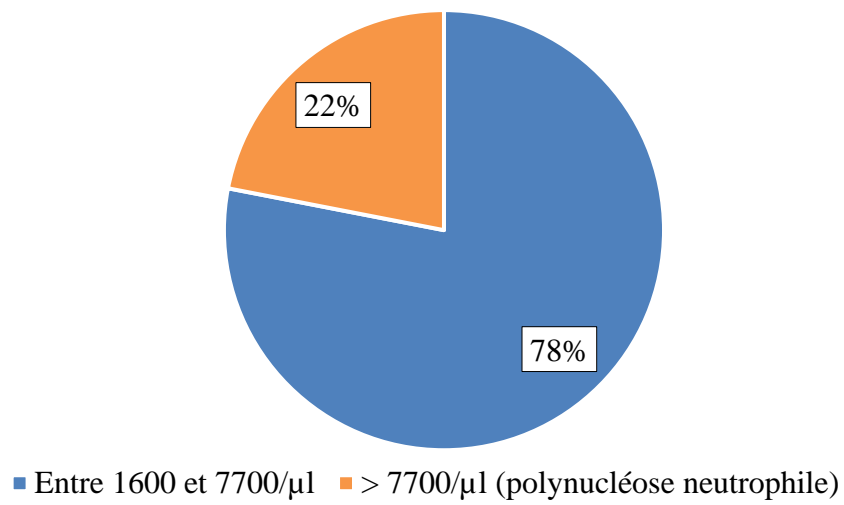


Figure 62 : Répartition des patients tuberculeux selon le nombre des PNN

c) Les lymphocytes

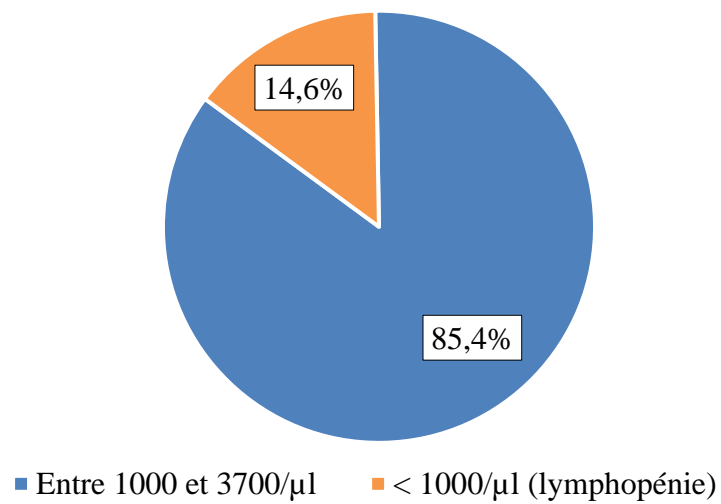


Figure 63 : Répartition des patients tuberculeux selon le nombre des lymphocytes dans la NFS



d) Les monocytes

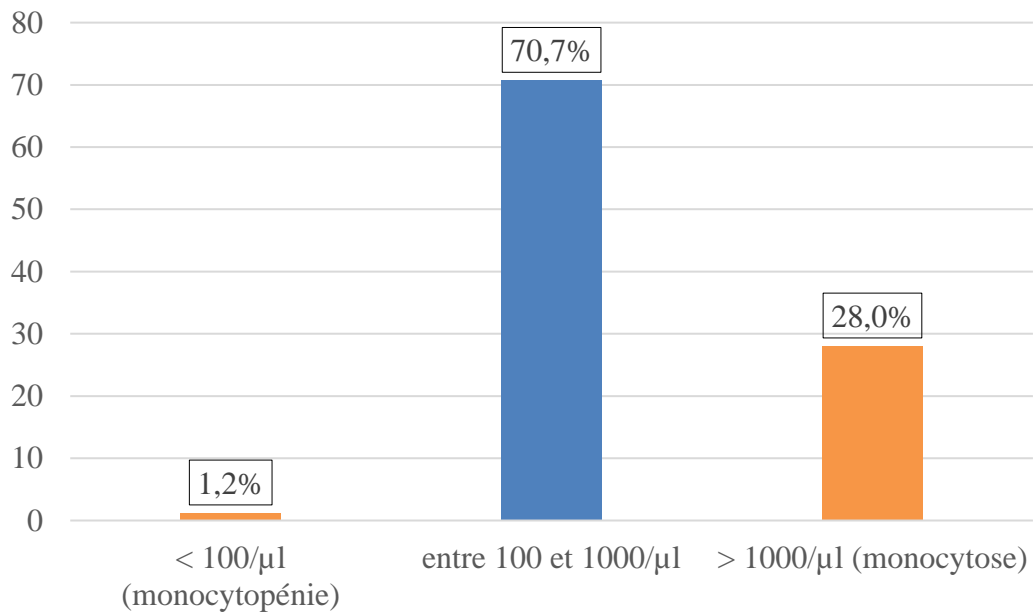


Figure 64 : Répartition des patients tuberculeux selon le nombre des monocytes dans la NFS

e) L'hémoglobine

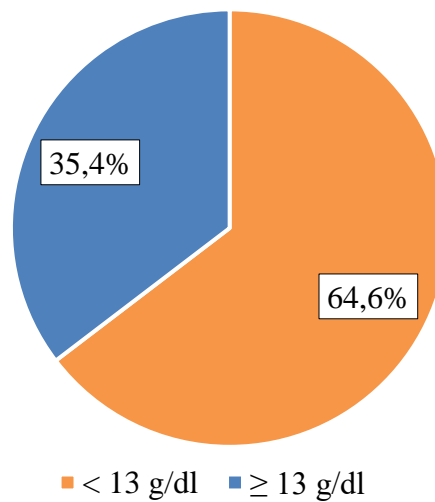


Figure 65 : Répartition des patients tuberculeux selon la valeur seuil de la normalité de l'hémoglobine.

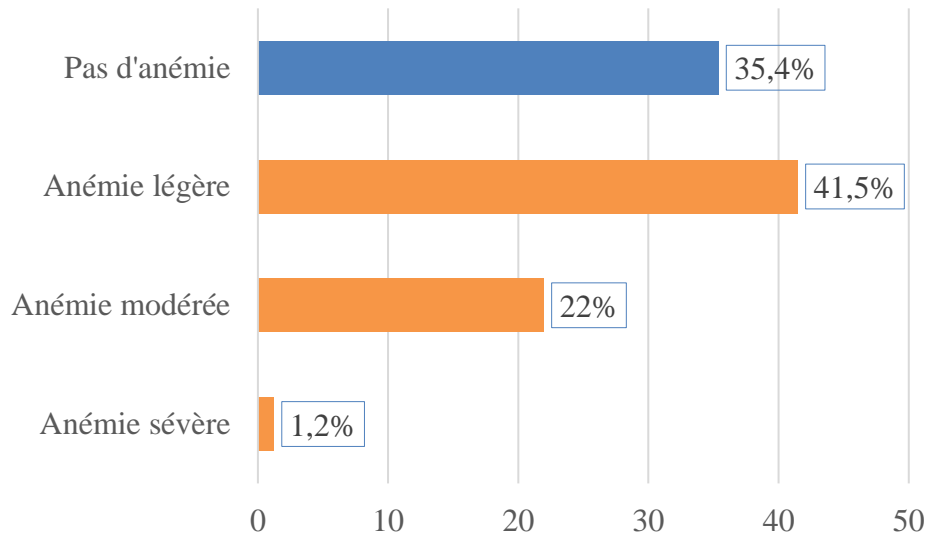


Figure 66 : Répartition des patients tuberculeux selon les stades de l'anémie

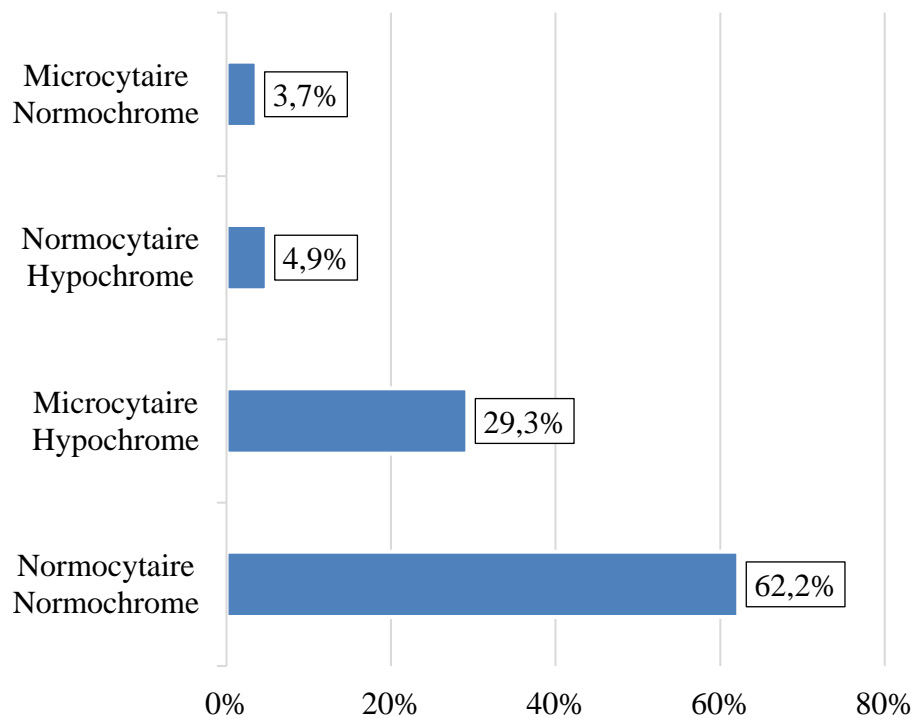


Figure 67 : Répartition des patients tuberculeux selon le type de l'anémie

f) Les plaquettes

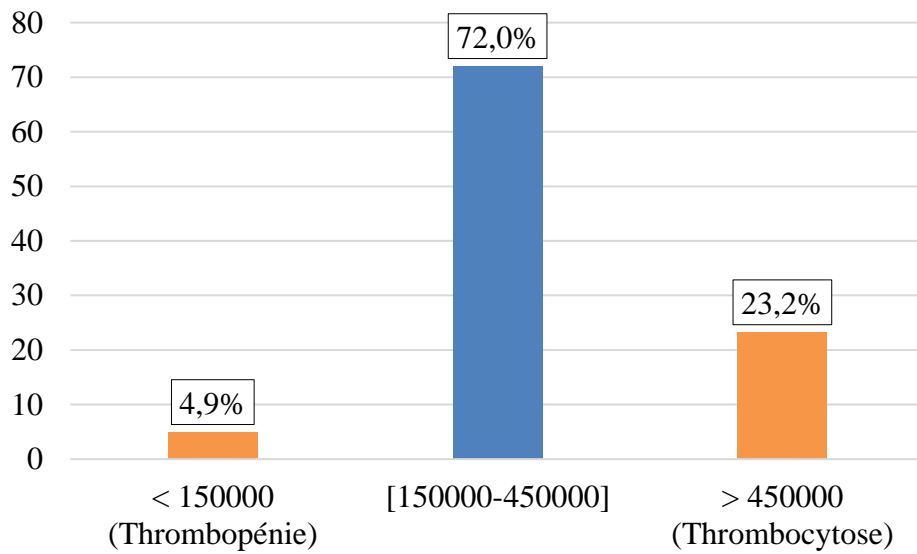


Figure 68 : Répartition des patients tuberculeux selon leur taux des plaquettes.

VIII.2. Bilan inflammatoire

(Tableau 25)

Tableau 25 : Caractéristiques du bilan inflammatoire des patients tuberculeux

Bilan inflammatoire	Min	Max	Moyenne	Ecart type	Normes
VS (mm)	5	120	58,66	28,85	< 15
CRP (mg/L)	6	96	62,66	33,87	< 6
Fibrinogène (g/L)	3,48	9,73	5,78	1,10	2 – 4
LDH (U/L)	113	671	242,71	93,44	120 – 220

CRP : C-reactive protein ; LDH : Lacticodéshydrogénase ; VS : Vitesse de sédimentation

a) La vitesse de sédimentation

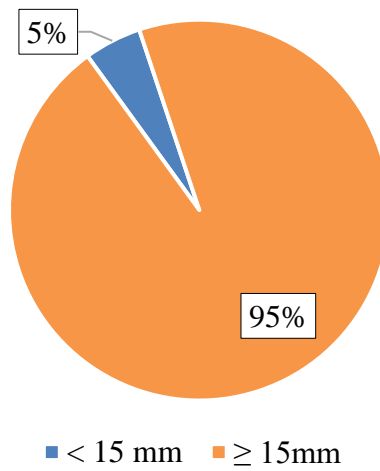


Figure 69 : Répartition des patients tuberculeux selon la vitesse de sédimentation à la 1<sup>ère</sup> heure.

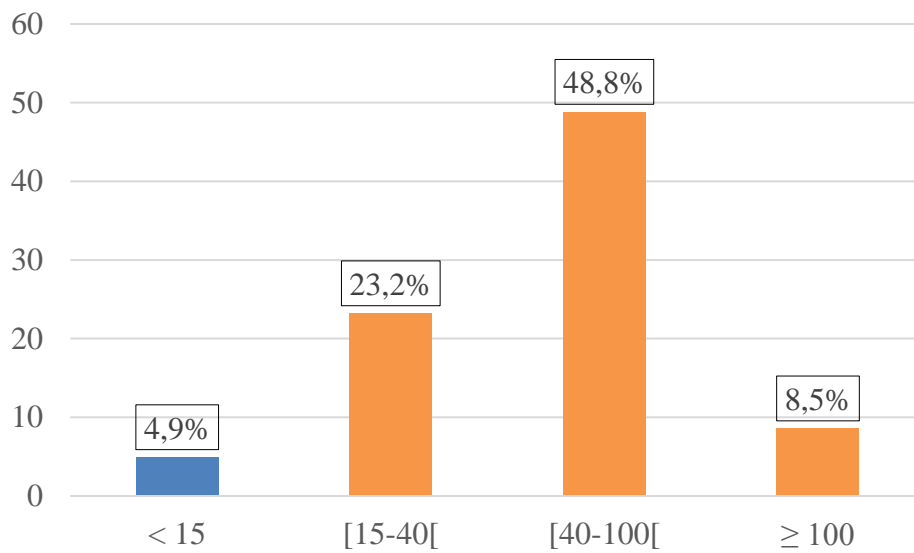


Figure 70 : Répartition des patients tuberculeux selon leur VS à la 1<sup>ère</sup> heure (mm)

b) Fibrinogène

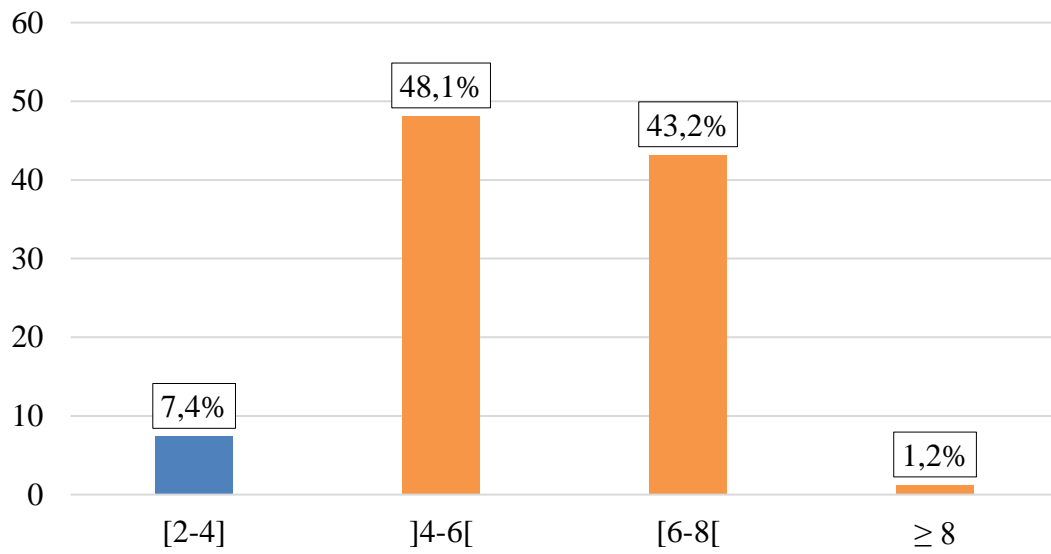


Figure 71 : Répartition des patients tuberculeux selon leur taux de fibrinogène (g/L).

c) CRP

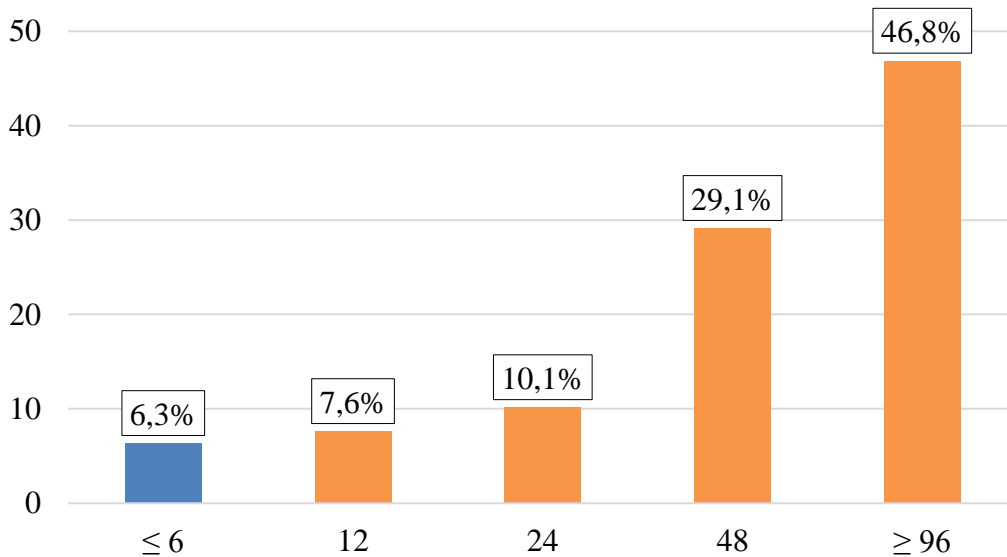


Figure 72 : Répartition des patients tuberculeux selon leur taux de CRP semi-quantitatif (mg/L)

d) LDH

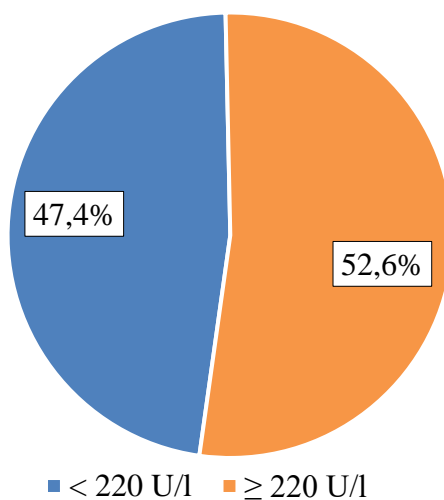


Figure 73 : Répartition des patients selon leur taux du LDH

VIII.3. Bilan d'hémostase

(Tableau 26)

Tableau 26 : Caractéristiques du bilan d'hémostase des patients tuberculeux

Bilan d'hémostase	Min	Max	Moyenne	Ecart type	Normes
TP (seconde)	12,80	29,70	16,68	2,56	13,5
TP (%)	34,00	100,00	75,41	13,03	70 – 100
TP Ratio	1,00	2,29	1,24	0,20	< 1,2
TCK (seconde)	21,20	47,00	30,96	4,42	29,0
TCK Ratio	0,73	1,62	1,06	0,15	< 1,2
TCA (seconde)	22,00	56,90	39,43	5,73	32,0
TCA Ratio	0,69	1,78	1,23	0,18	< 1,2
D-dimères (ng/ml)	270	18220	2439,87	2883,02	< 500
Monomère de fibrine (µg/L)	5,00	30,53	8,69	18,04	< 6

TP : temps de prothrombine ; TCK : temps de céphaline Kaolin ; TCA : temps de céphaline activée.

a) Temps de prothrombine (TP)

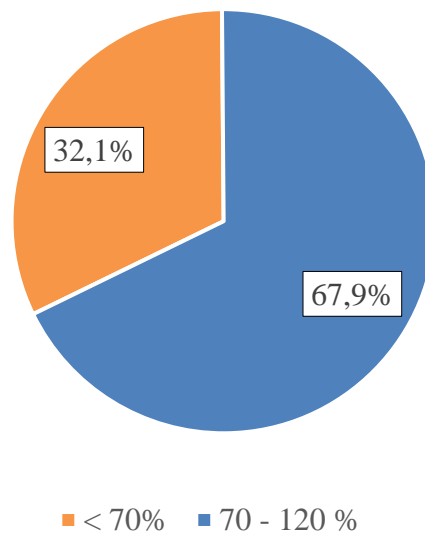


Figure 74 : Répartition des patients tuberculeux selon leur taux de TP

b) Temps de céphaline Kaolin (TCK)

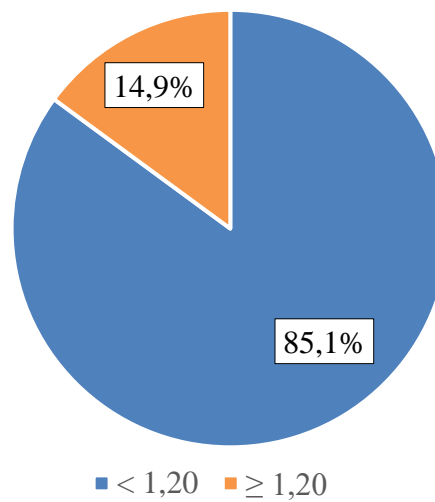


Figure 75 : Répartition des patients tuberculeux selon le seuil de normalité du ratio du TCK

c) Temps de céphaline activée (TCA)

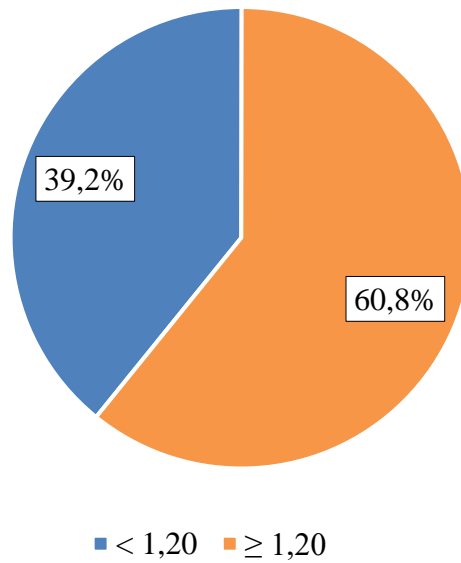


Figure 76 : Répartition des patients tuberculeux selon le seuil de la normalité du ratio du TCA

d) D-Dimères

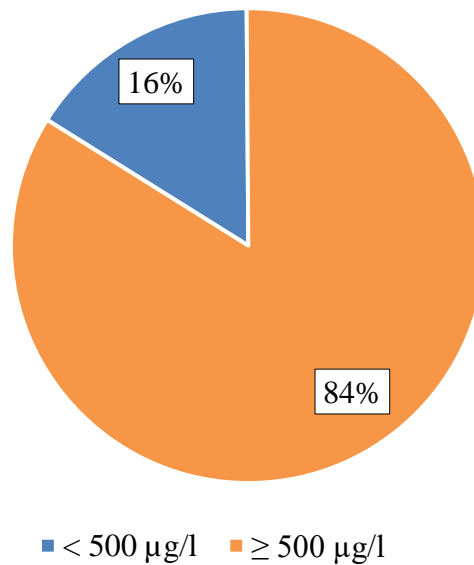


Figure 77 : Répartition des patients tuberculeux selon la valeur seuil des D-Dimères



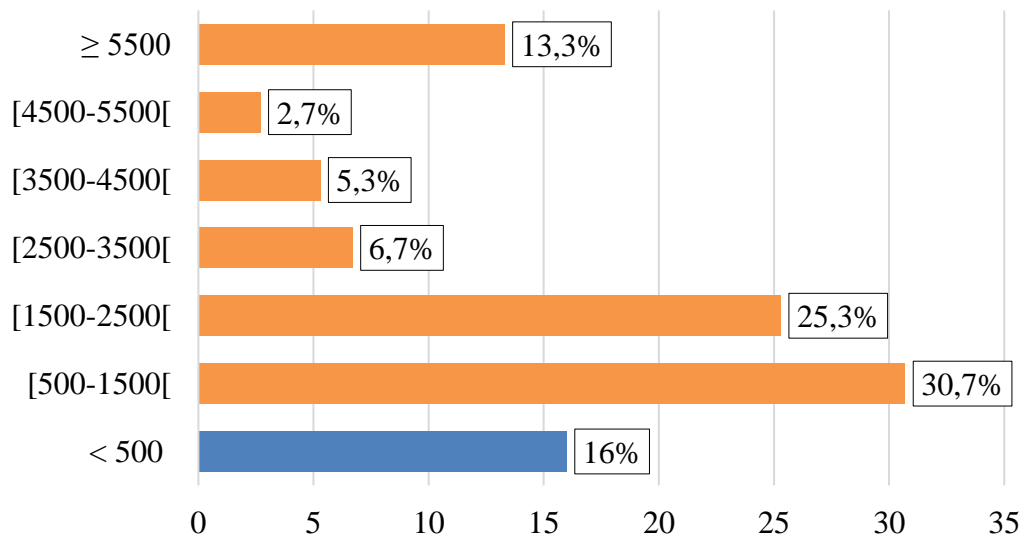


Figure 78 : Répartition des patients tuberculeux selon leur taux de D-Dimères

e) Monomères de fibrine

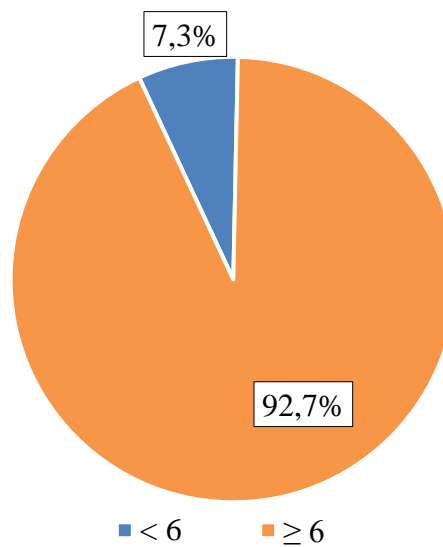


Figure 79 : Répartition des patients tuberculeux selon la valeur seuil des monomères de fibrine

Normes des monomères de fibrine : 0 – 6 µg/ml (référence fiche de fournisseur STAGO®)

#### VIII.4. Groupage sanguin

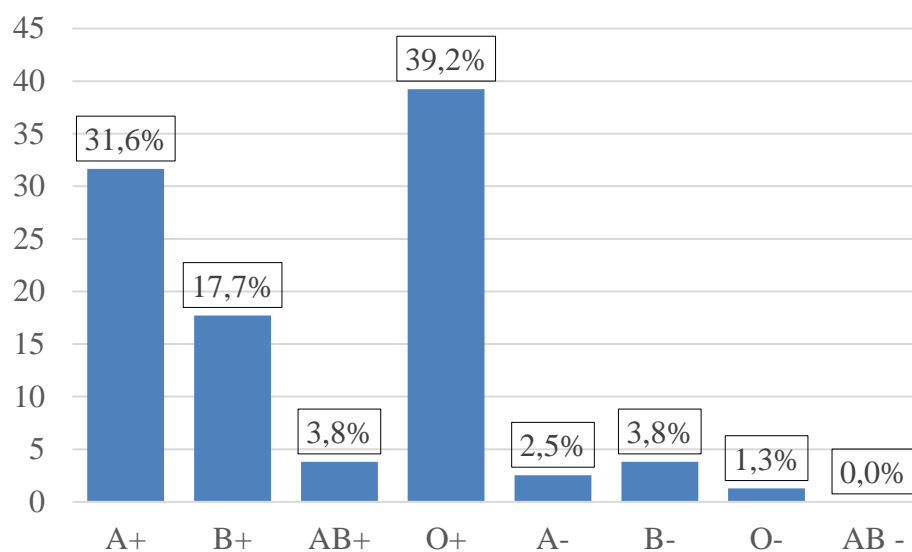


Figure 80 : Répartition des patients tuberculeux selon leur groupage sanguin

#### VIII.5. Biochimie

(Tableau 27)

Tableau 27 : Résultats du bilan biochimique chez les patients tuberculeux

Bilan biochimique	Min	Max	Moyenne	Ecart-type	Normes
Glycémie (g/l)	0,44	3,15	1,01	0,36	0,65 – 1,10
Urée (g/l)	0,12	0,56	0,23	0,07	0,10 – 0,45
Créatinémie (mg/l)	5,80	11,80	9,03	1,45	5,0 – 12,0
TGO (U/l)	7	160	22,03	23,45	5 - 45
TGP (U/l)	5	222	22,67	30,21	5 - 45
Bilirubine Totale (mg/l)	1,90	14,50	5,61	2,60	1,0 – 13,0
Bilirubine directe (mg/l)	0,60	10,50	2,42	1,43	0,0 – 4,0

### VIII.6. Bilan de thrombophilie

(Tableau 28)

**Tableau 28 : Résultats du bilan de thrombophilie chez les patients tuberculeux**

Bilan de thrombophilie	Effectif	Min	Max	Moyenne	Ecart-type
Antithrombine III	70	47	124	94,69	16,68
Protéine S	69	37	200	94,93	28,21
Protéine C	69	43	187	109,75	26,10

#### a) Antithrombine III

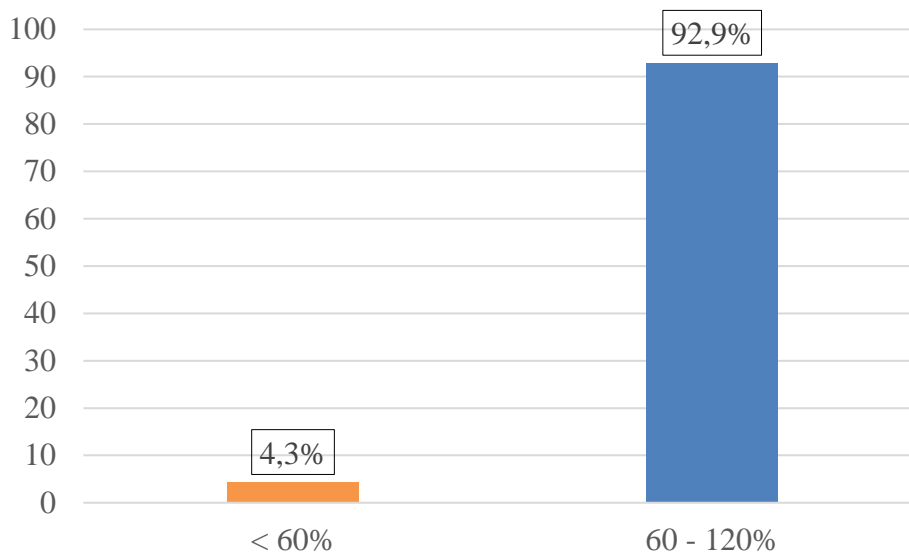


Figure 81 : Répartition des patients tuberculeux selon leur taux d'antithrombine III

*b) Protéine S*

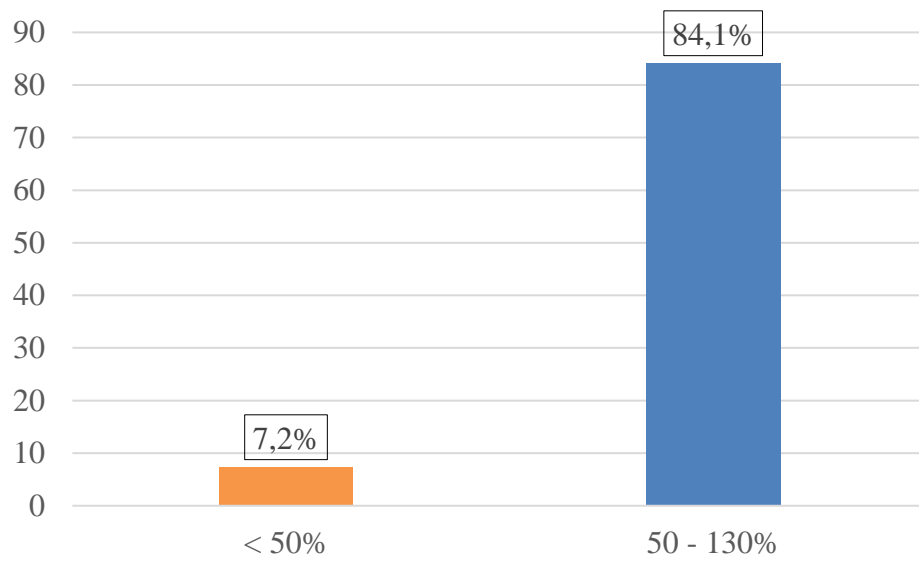


Figure 82 : Répartition des patients tuberculeux selon leur taux du protéine S

*c) Protéine C*

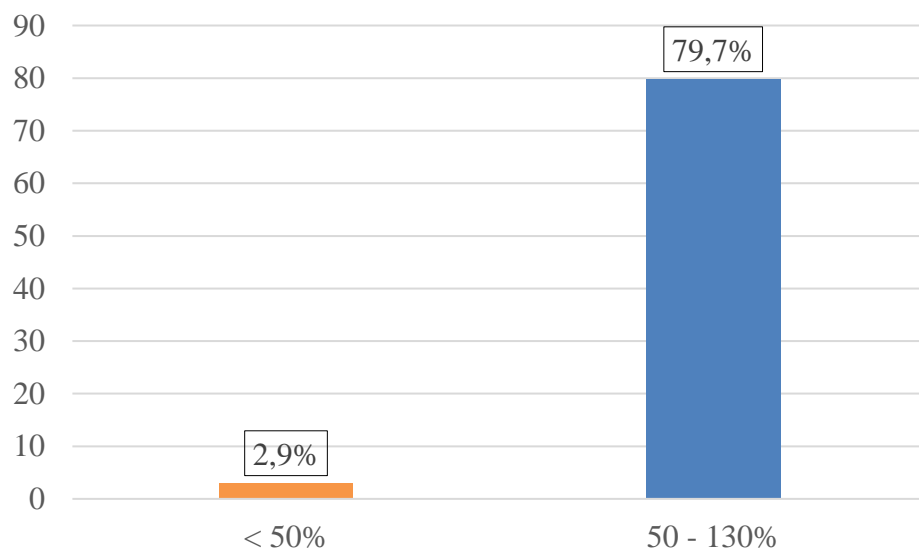


Figure 83 : Répartition des patients tuberculeux selon leur taux du protéine C

### VIII.7. Les facteurs de coagulation

#### a) Facteur II

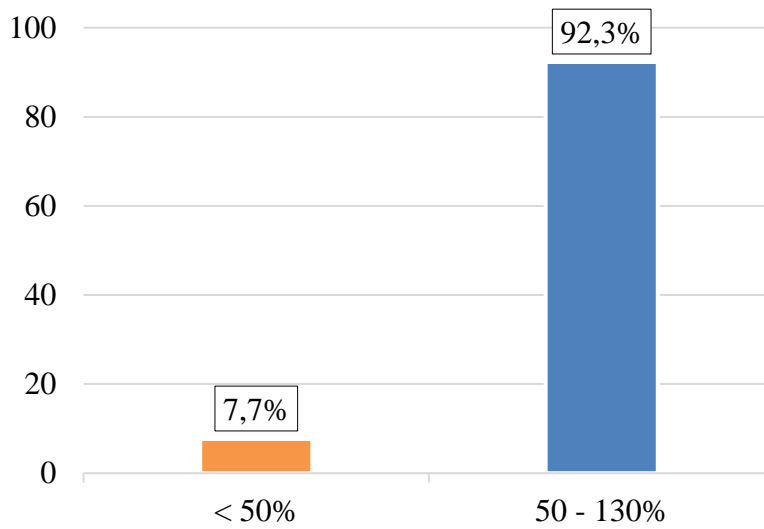


Figure 84 : Répartition des patients tuberculeux selon leur taux de facteur II (Norme 50–130 %)

#### b) Facteur V

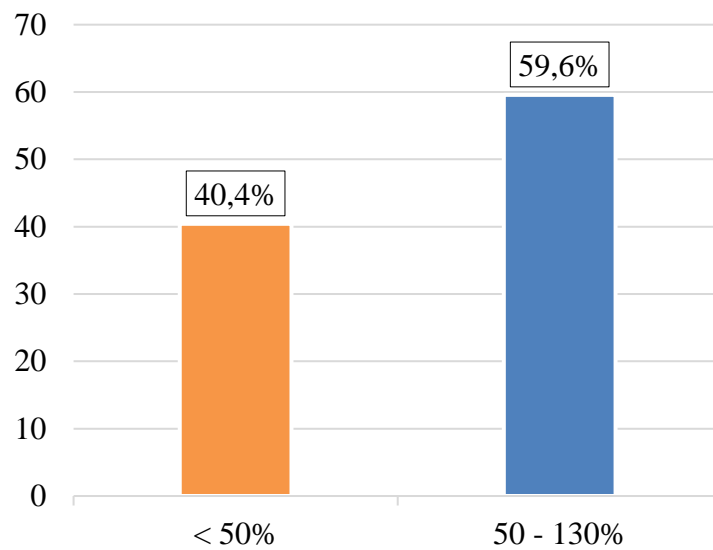


Figure 85 : Répartition des patients tuberculeux selon leur taux facteur V (Norme 50–130 %)

c) Facteur VII

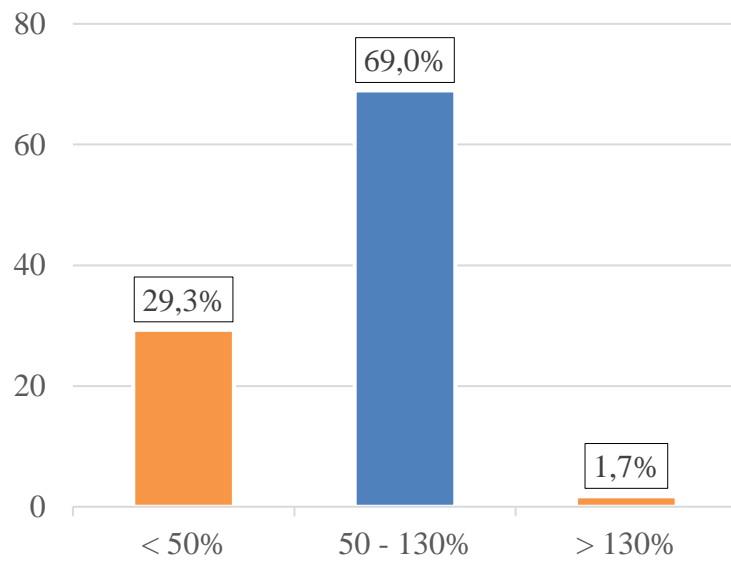


Figure 86 : Répartition des patients tuberculeux selon leur taux de facteur VII (Norme 50–130 %)

d) Facteur VIII

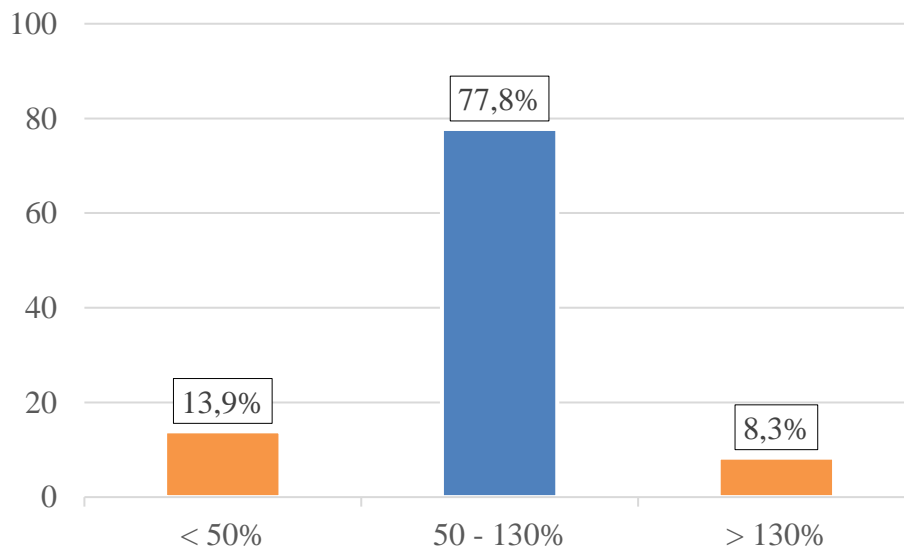


Figure 87 : Répartition des patients tuberculeux selon leur taux de facteur VIII (Norme 50–130 %)

### e) Facteur X

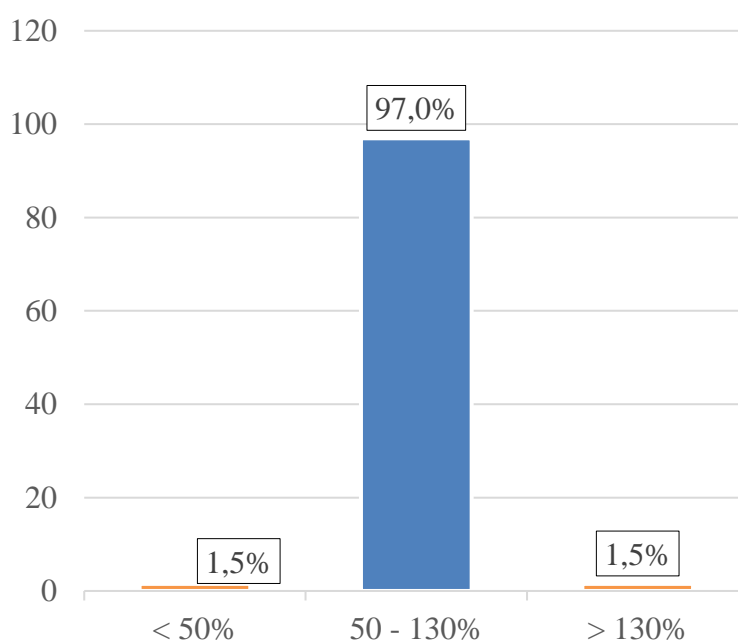


Figure 88 : Répartition des patients tuberculeux selon leur taux de facteur X (Norme 50–130 %)

### VIII.8. Anticorps Antiphospholipides

(Tableau 29)

Tableau 29 : Résultats des dosages des anticorps antiphospholipides chez les patients tuberculeux

Anticorps antiphospholipides	Effectif	Positif (%)
Ac Antiphospholipides IgG	52	0,0
Ac Antiphospholipides IgM	52	2,0
Ac anticardiolipine IgG	39	2,6
Ac anticardiolipine IgM	39	0,0
Ac anti beta2-glycoprotéine IgG	36	0,0
Ac anti beta2-glycoprotéine IgM	36	13,9

### IX. Durée d'hospitalisation

La durée moyenne d'hospitalisation a été de  $8 \pm 6$  jours et la durée maximale d'hospitalisation a été de 41 jours.

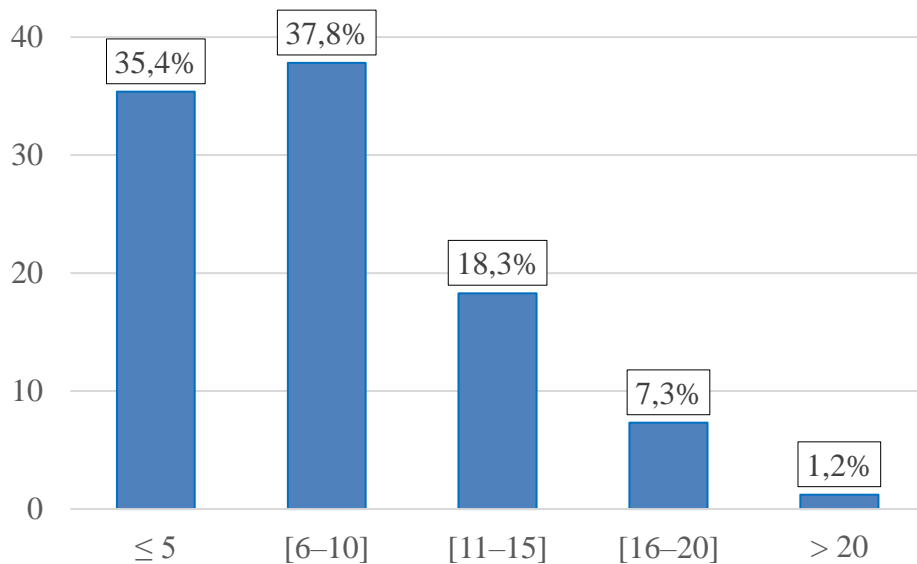


Figure 89 : Répartition des patients tuberculeux selon leur durée d'hospitalisation en jours

## X. L'évolution

### X.1. Clinique

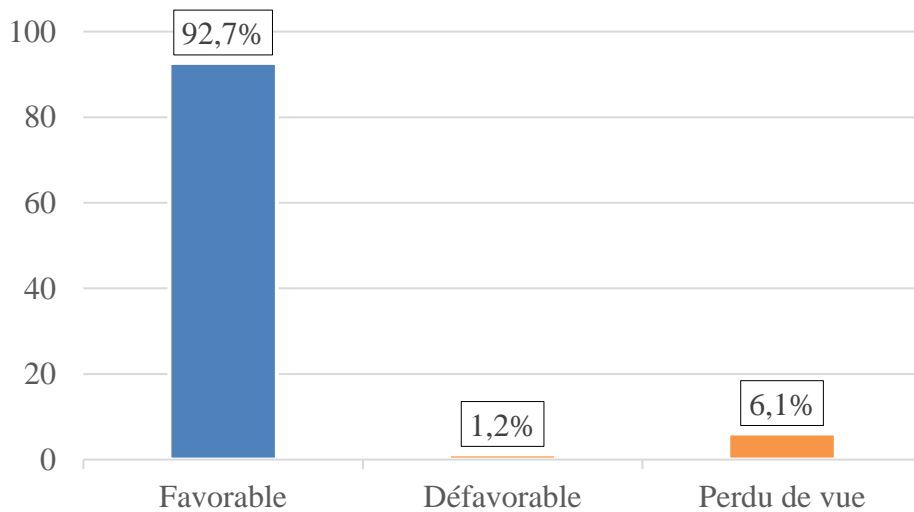


Figure 90 : Répartition des patients tuberculeux selon leur évolution clinique.

Parmi l'ensemble des patients tuberculeux inclus dans l'étude 6,1 %, soit 5 patients, étaient perdus de vue (un patient militaire en activité a continué son traitement au niveau d'un hôpital militaire proche de son domicile, trois patients militaires retraités et une patiente ont préféré suivre leur traitement au niveau du SCTMR de leurs Daïras de résidence).



Un patient (1,2 %) a présenté une reprise évolutive de la tuberculose pulmonaire et a été réadmis dans notre service. Après obtention du résultat du test GeneXpert, qui n'a pas révélé de résistance à la rifampicine, il a été remis sous traitement de première ligne (2 RHZE/4 RH).

## X.2. Radiologique

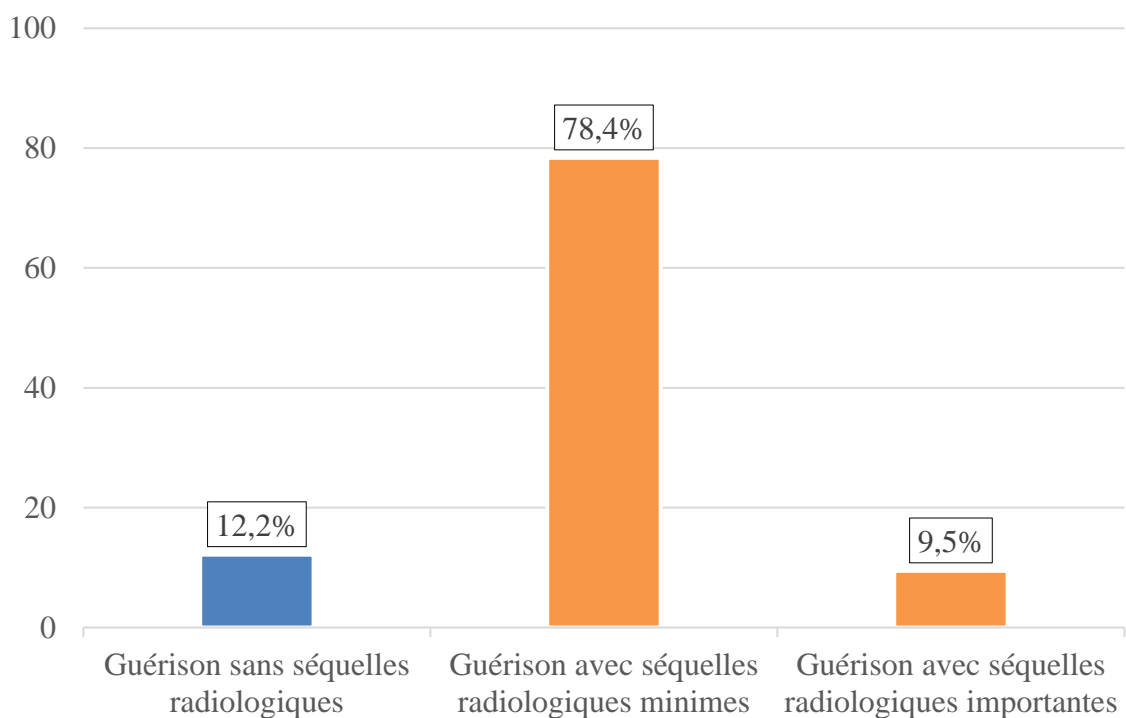


Figure 91 : Répartition des patients tuberculeux selon leur évolution radiologique

### X.3. Biologie

#### a) Équilibre leucocytaire

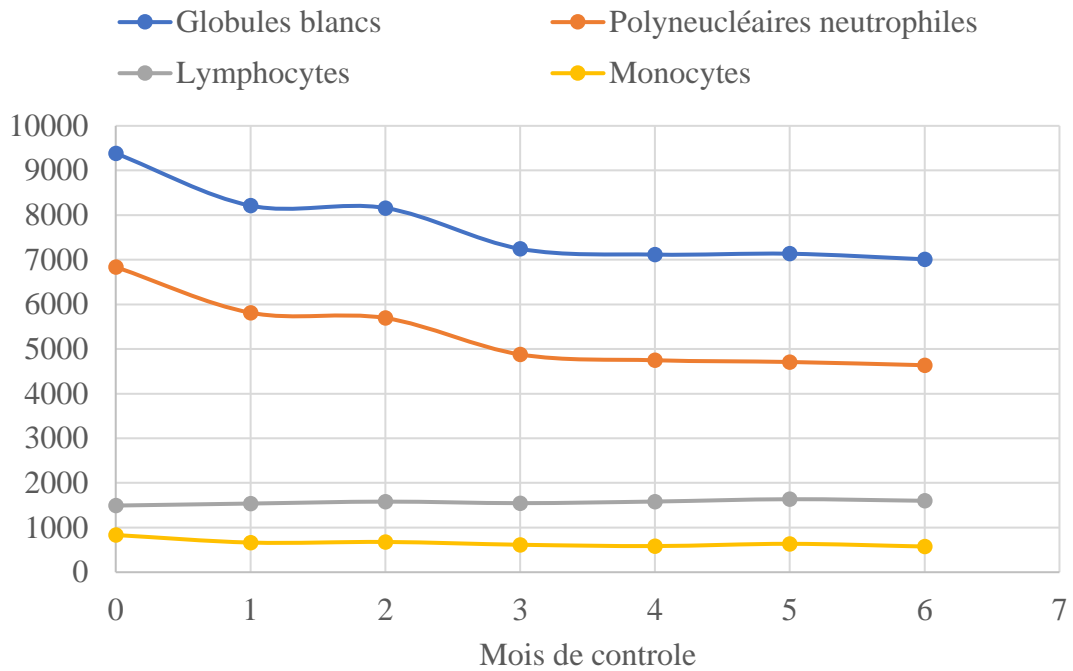


Figure 92 : Évolution de l'équilibre leucocytaire au cours des contrôles chez les tuberculeux

#### b) Hémoglobine

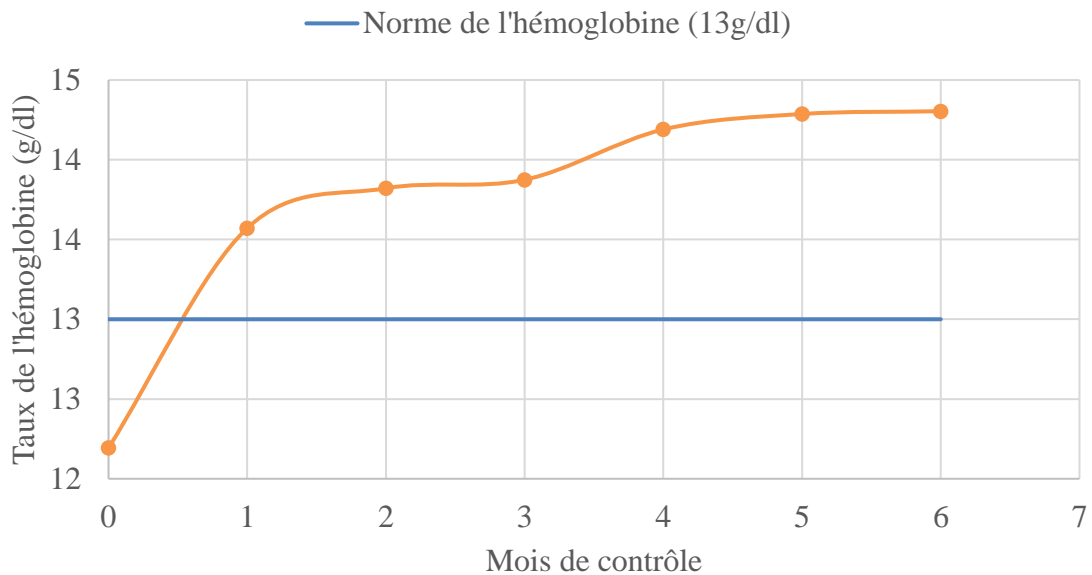


Figure 93 : Évolution du taux de l'hémoglobine chez les tuberculeux

c) Les plaquettes

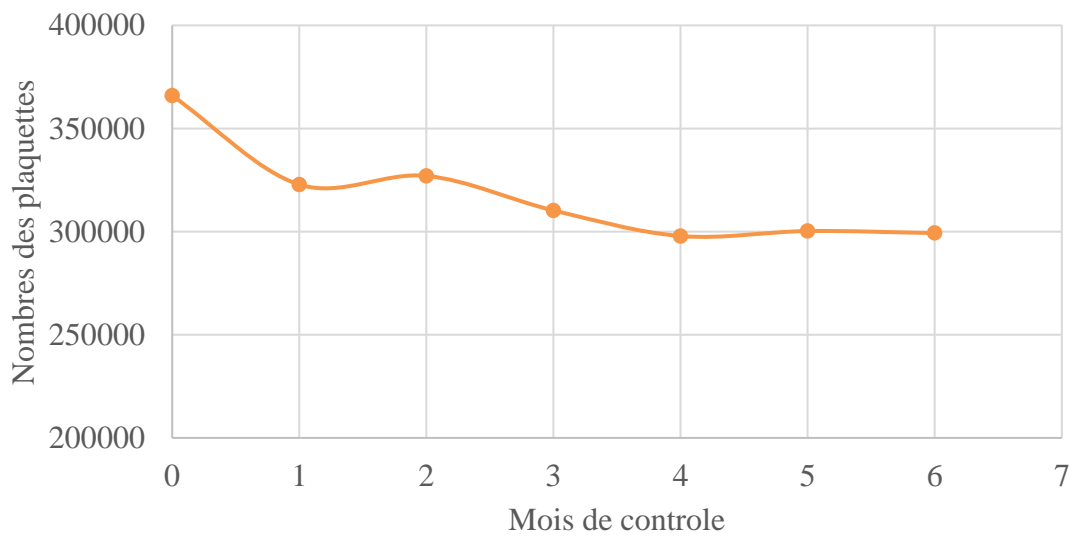


Figure 94 : Évolution du nombre des plaquettes chez les tuberculeux

X.4. Bilan inflammatoire

a) Vitesse de sédimentation

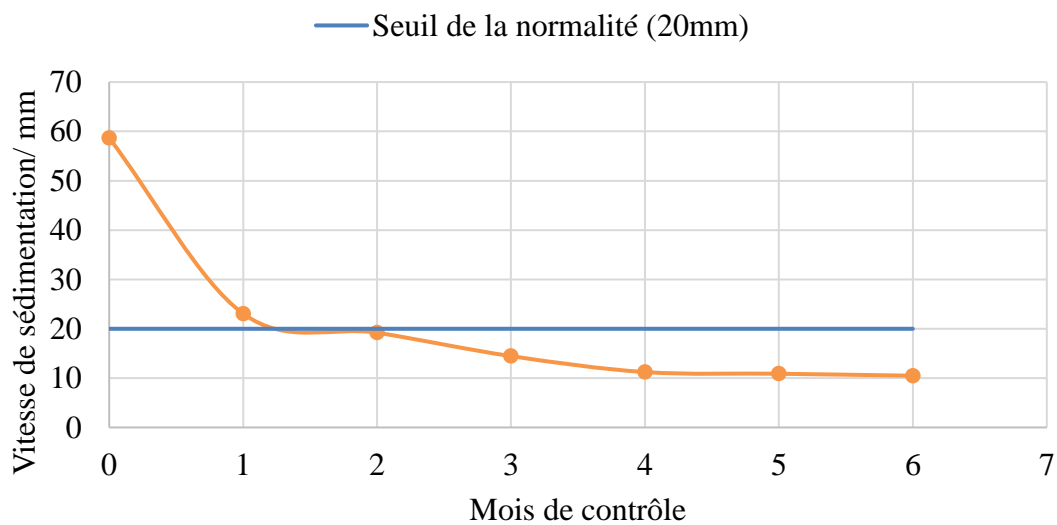


Figure 95 : Évolution de la moyenne de la vitesse de sédimentation chez les tuberculeux

b) CRP

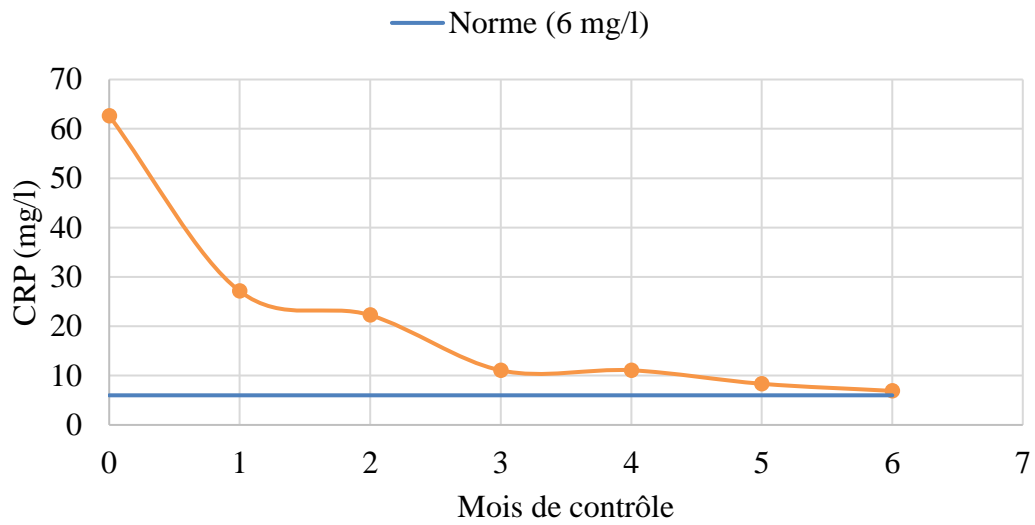


Figure 96 : Evolution de la moyenne de CRP chez les tuberculeux

c) Fibrinogène

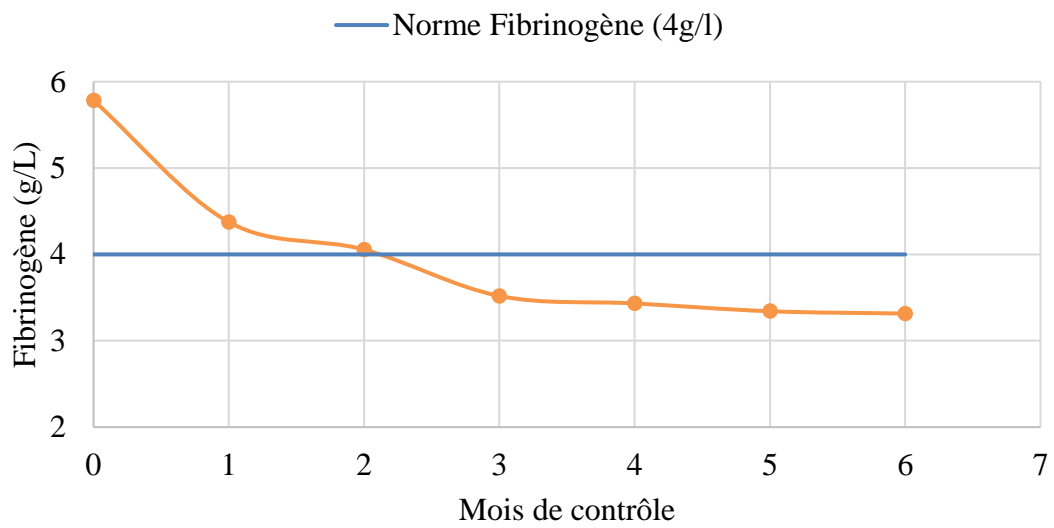


Figure 97 : Évolution de la moyenne du fibrinogène chez les tuberculeux

d) LDH

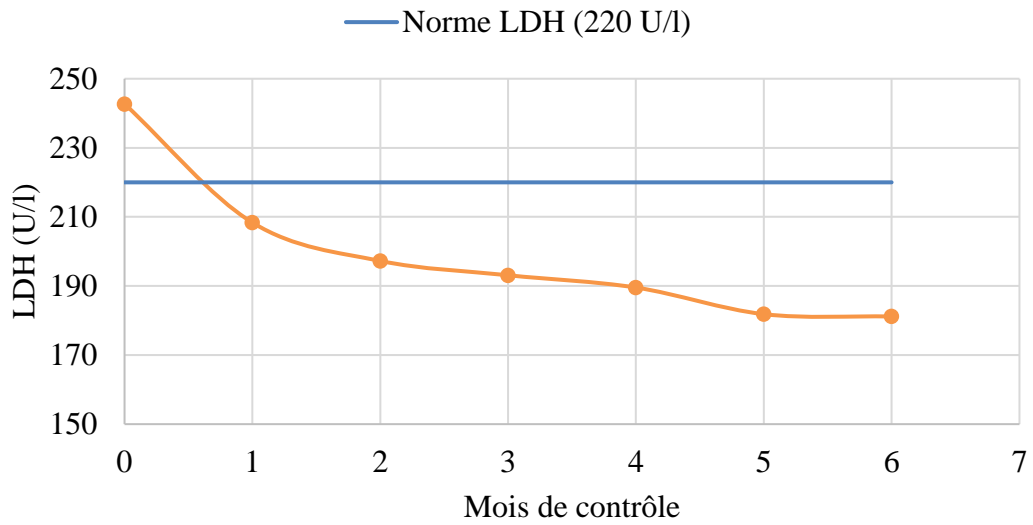


Figure 98 : Évolution de la moyenne du LDH chez les tuberculeux

X.5. Bilan d'hémostase

X.5.1. TP

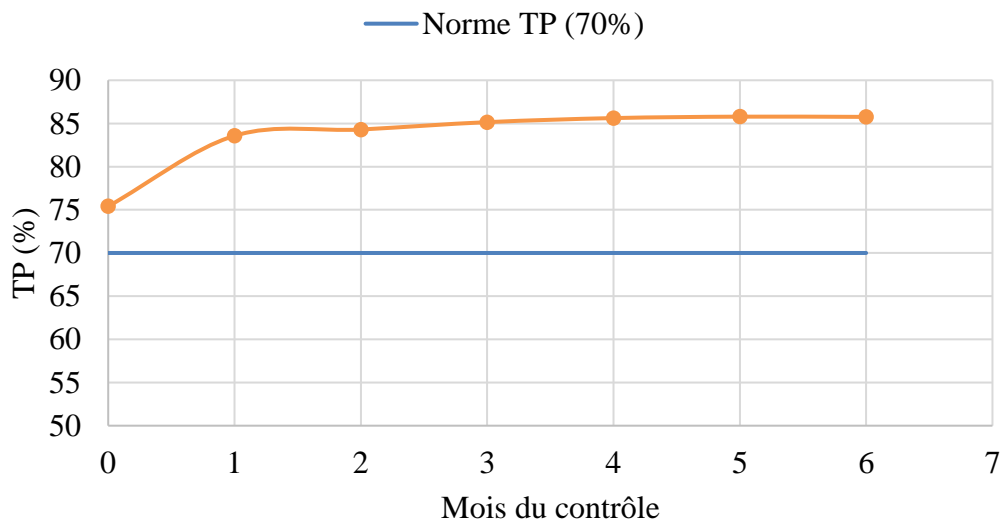


Figure 99 : Évolution de la moyenne du TP chez les tuberculeux

### X.5.2. TCK

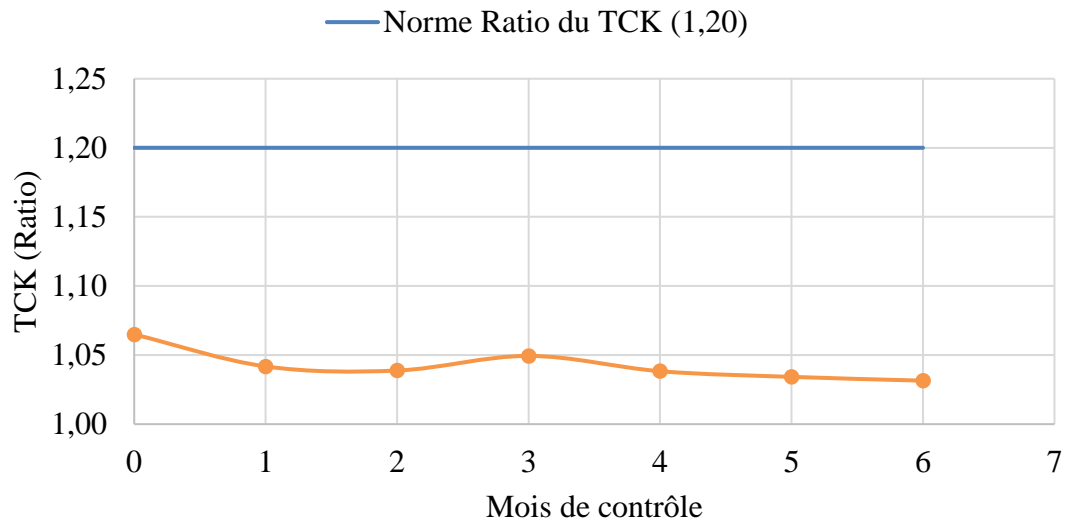


Figure 100 : Evolution la moyenne du ratio du TCK chez les tuberculeux

### X.5.3. TCA

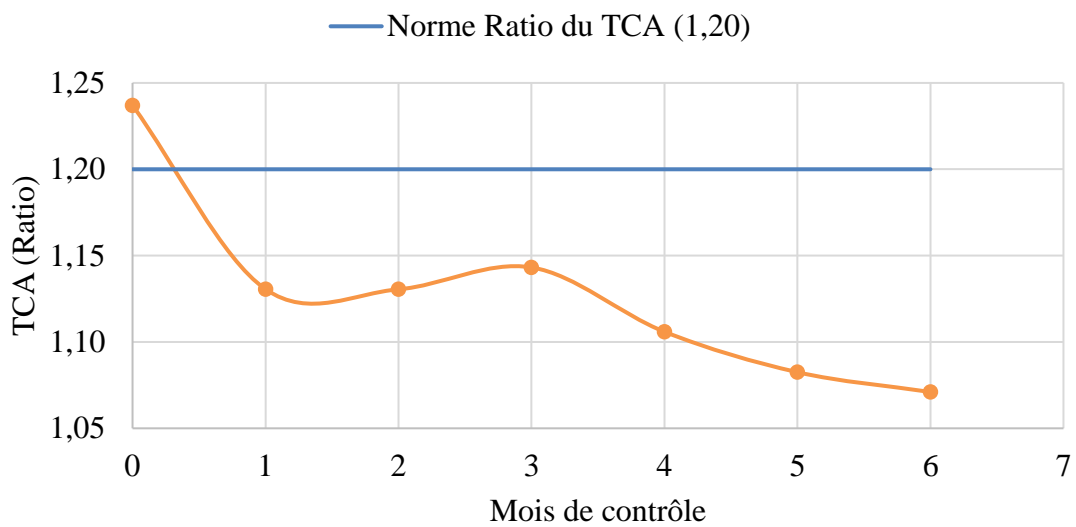


Figure 101 : Évolution de la moyenne du ratio du TCA chez les tuberculeux

#### X.5.4. D-Dimères

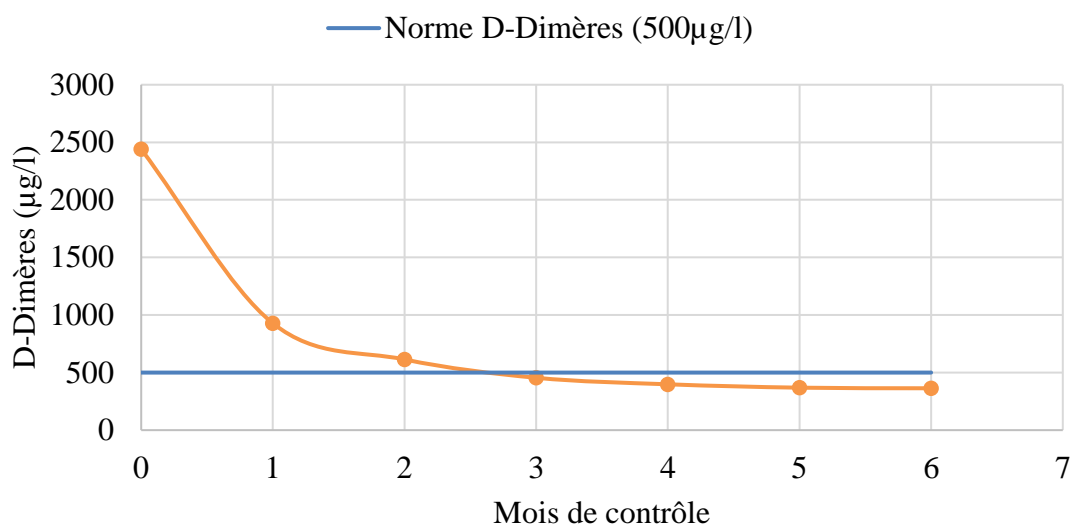


Figure 102 : Évolution de la moyenne du D-Dimères chez les tuberculeux

### XI. Corrélations entre le taux des D-Dimères et les paramètres cliniques, radiologiques et biologiques chez les patients atteints de tuberculose pulmonaire

#### XI.1. Corrélations entre le taux des D-Dimères et les paramètres cliniques

##### a) Caractéristiques démographiques

(Tableau 30)

Tableau 30 : Corrélations entre les caractéristiques démographiques des patients atteints de tuberculose pulmonaire et leurs taux de D-Dimères

Caractéristiques démographiques	D-Dimères	
	Coefficient de corrélation	<i>P value</i> (< 0,05)
Âge	-0,216	0,062
IMC	-0,199	0,088
Quantité tabagisme	-0,120	0,387

IMC : Indice de masse corporel

*b) Constantes vitales*  
(Tableau 31)

Tableau 31 : Corrélation entre les constantes vitales des patients atteints de tuberculose pulmonaire et leurs taux de D-Dimères.

Constantes vitales	D-Dimères	
	Coefficient de corrélation	<i>P value</i> (< 0,05)
Température	0,299	<b>0,019</b>
Fréquence respiratoire	0,122	0,300
Fréquence cardiaque	0,260	<b>0,024</b>
TA systolique	-0,346	<b>0,002</b>
TA diastolique	-0,274	<b>0,017</b>
Saturation en O <sub>2</sub>	-0,249	<b>0,031</b>

TA : tension artérielle, O<sub>2</sub> : Oxygène

*c) Signes fonctionnels et généraux*  
(Tableau 32, 33 et 34)

Tableau 32 : Corrélation entre les signes généraux et fonctionnels des patients atteints de tuberculose pulmonaire et leurs taux de D-Dimères.

Signes généraux et fonctionnels	D-Dimères	
	Coefficient de corrélation	<i>P value</i> (< 0,05)
Stade de la dyspnée	0,216	0,106
PS	0,081	0,490
Nombre de Kg perdu	0,036	0,785
Probabilité TVP Wells	0,077	0,515

PS : performance status ; TVP : Thrombose veineuse profonde



Tableau 33 : Comparaison des moyennes des D-Dimères en fonction des stades de la dyspnée (mMRC)

Stades de la dyspnée	D-Dimères		
	Moyenne	Ecart type	<i>P value</i> intergroupe
0	2419	4580	0,922
1	2652	1956	
2	1893	1990	
3	3497	4815	
4	2815	1276	

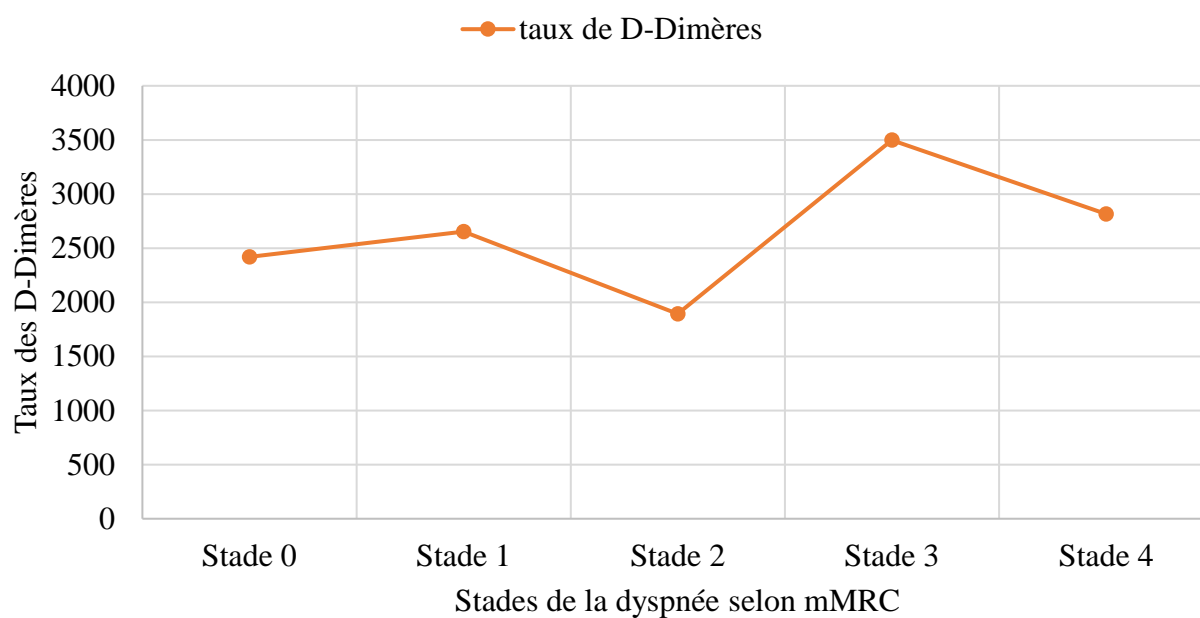


Figure 103 : Moyenne du taux des D-Dimères en fonction des stades de la dyspnée selon mMRC

Tableau 34 : Comparaison des moyennes des D-Dimères en fonction du score PS de l'état général.

PS	D-Dimères		
	Moyenne	Ecart type	<i>P value</i> intergroupe
0	2817	3847	0,120
1	1885	1976	
2	4270	3378	
3	4815	4009	

PS : Performance status

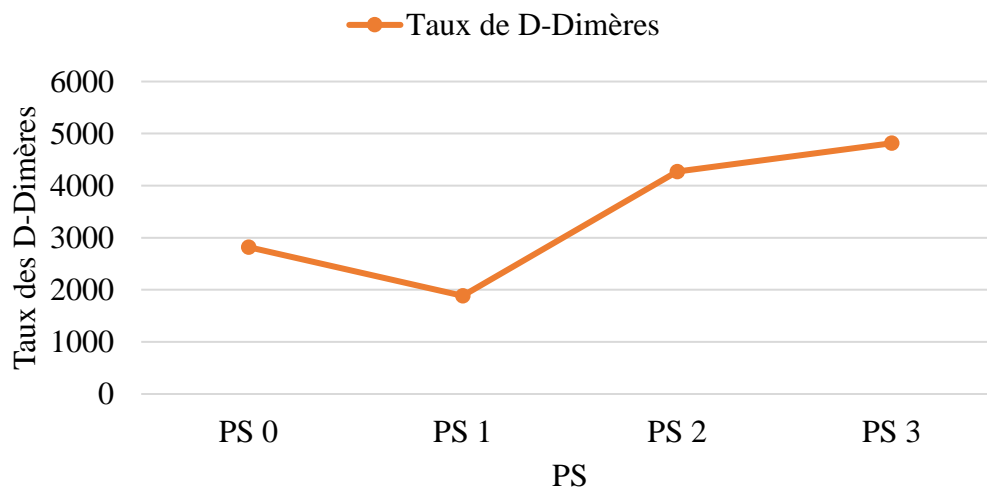


Figure 104 : Moyenne du taux des D-Dimères en fonction du score PS de l'état général

## XI.2. Corrélations entre le taux des D-Dimères et les paramètres radiologiques

(Tableau 35)

Tableau 35 : Evaluation de la corrélation entre l'étendue des lésions radiologiques des patients atteints de tuberculose pulmonaire et leur taux des D-Dimères.

Étendue radiologique	D-Dimères	
	Coefficient de corrélation	<i>P value</i> (< 0,05)
	0,266	<b>0,021</b>

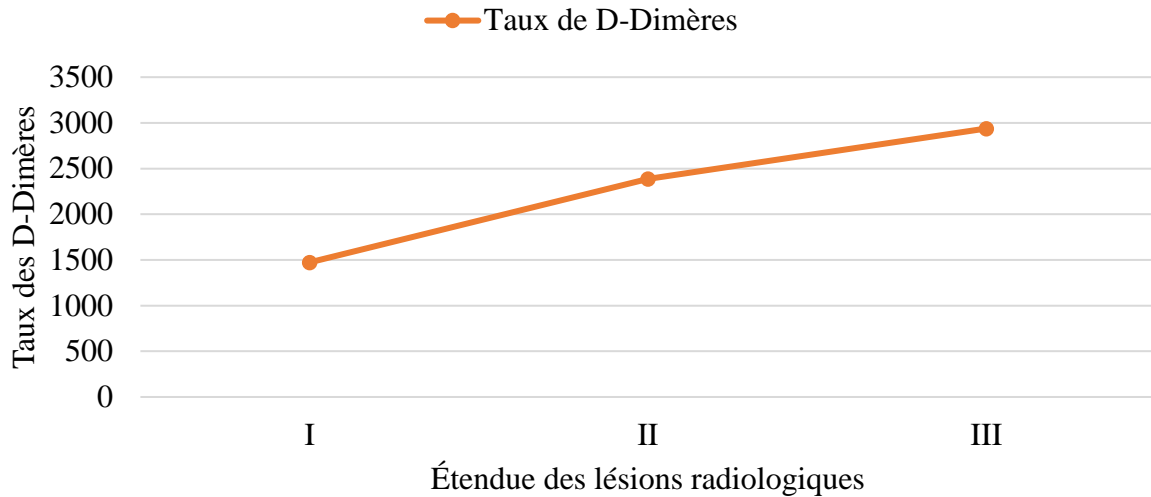


Figure 105 : Répartition de la moyenne du taux des D-Dimères en fonction de l'étendue des lésions radiologiques

### XI.3. Corrélations entre le taux des D-Dimères et les paramètres biologiques

#### a) Hémogramme

(Tableau 36)

Tableau 36 : Corrélations entre les paramètres de l'hémogramme des patients atteints de tuberculose pulmonaire et leurs taux de D-Dimères

Hémogramme	D-Dimères	
	Coefficient de corrélation	<i>P value</i> (< 0,05)
Globules blancs (/mm <sup>3</sup> )	0,029	0,802
PNN (/mm <sup>3</sup> )	0,041	0,729
Lymphocytes (/mm <sup>3</sup> )	-0,064	0,587
Monocytes (/mm <sup>3</sup> )	0,039	0,740
Hémoglobine (g/dL)	-0,413	<b>0,000</b>
Plaquettes (10 <sup>6</sup> ) (/mm <sup>3</sup> )	0,177	0,128

PNN : Polynucléaires neutrophiles.

b) Bilan inflammatoire  
(Tableau 37)

Tableau 37 : Corrélation entre les résultats des bilans inflammatoires des patients atteints de tuberculose pulmonaire et leurs taux de D-Dimères

Bilan inflammatoire	D-Dimères	
	Coefficient de corrélation	<i>P value</i> (< 0,05)
VS (mm)	0,358	<b>0,003</b>
CRP (mg/L)	0,252	<b>0,033</b>
Fibrinogène (g/L)	0,040	0,735
LDH (U/L)	0,575	<b>0,000</b>

VS : vitesse de sédimentation, CRP : C-reactive protein, LDH: lactico-déshydrogénase

c) Corrélation multivariée entre le bilan inflammatoire, le délai de prise en charge de la tuberculose, l'étendu des lésions radiologiques des patients atteints de tuberculose pulmonaire et leurs taux de D-Dimères (Tableau 38)

Tableau 38 : Corrélation multivariée entre le bilan inflammatoire, le délai de prise en charge de la tuberculose, l'étendu des lésions radiologiques des patients atteints de tuberculose pulmonaire et leurs taux de D-Dimères

Analyse multivariée par régression	D-Dimères	
	Coefficient de corrélation	<i>P value</i> (< 0,05)
Délais de prise en charge de la tuberculose		
Etendue des anomalies radiologiques		
Hémoglobine		
VS	0,616	<b>0,030</b>
CRP		
LDH		

c) Bilan d'hémostase  
(Tableau 39)

Tableau 39 : Corrélation entre les paramètres du bilan d'hémostase des patients atteints de tuberculose pulmonaire et leurs taux de D-Dimères

Bilan d'hémostase	D-Dimères	
	Coefficient de corrélation	P value (< 0,05)
TP (%)	-0,341	<b>0,003</b>
TCK ratio	-0,226	0,080
TCA ratio	0,007	0,956

TP : temps de prothrombine, TCK : temps de céphaline Kaolin, TCA : temps de céphaline activée.

d) Bilan de thrombophilie  
(Tableau 40)

Tableau 40 : Corrélation entre les paramètres du bilan de thrombophilie des patients atteints de tuberculose pulmonaire et leurs taux de D-Dimères

Bilan de thrombophilie	D-Dimères	
	Coefficient de corrélation	P value (< 0,05)
Antithrombine III	-0,153	0,215
Protéine S	-0,099	0,429
Protéine C	-0,392	<b>0,001</b>

e) Groupage

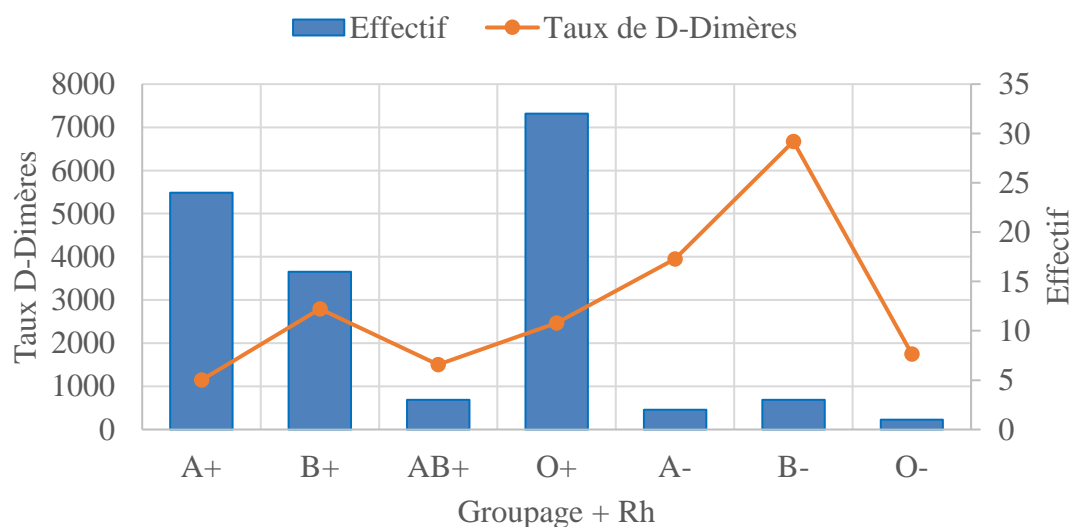


Figure 106 : Moyenne des D-Dimères en fonction du groupage sanguin

## XII. Tuberculose pulmonaire associée à une MVTE

Le nombre des patients tuberculeux ayant présenté une MVTE durant notre étude était de cinq (5) soit une incidence de 6,1 % ; trois (3) cas d'EP et deux (2) cas de thrombose veineuse superficielle (TVS).

### XII.1. Genre

Les cinq patients atteints de tuberculose pulmonaire compliquée de MVTE ont été de sexe masculin (100 %).

### XII.2. Âge

(Tableau 41)

Tableau 41 : Comparaison des moyennes d'âge des patients atteints de tuberculose pulmonaire compliquée et non compliquée d'une MVTE

	TBC pulmonaire compliquée de MVTE	TBC pulmonaire non compliquée de MVTE	<i>P value</i>
Age (ans)	25,60 ± 3,71	25,73 ± 5,35	0,959

MVTE : Maladie veineuse thromboembolique ; TBC : Tuberculose

### XII.3. IMC

(Tableau 42)

Tableau 42 : Comparaison des moyennes des IMC des patients atteints de tuberculose pulmonaire compliquée et non compliquée d'une MVTE

	TBC pulmonaire compliquée de MVTE	TBC pulmonaire non compliquée de MVTE	<i>P value</i>
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	18,19 ± 4,14	19,63 ± 2,38	0,483

IMC : Indice de masse corporel

### XII.4. Tabagisme

(Tableau 43)

Tableau 43 : Comparaison des moyennes de consommation de tabac des patients atteints de tuberculose pulmonaire compliquée et non compliquée d'une MVTE

	TBC pulmonaire compliquée de MVTE	TBC pulmonaire non compliquée de MVTE	<i>P value</i>
Tabagisme (PA)	13,00 ± 11,60	7,54 ± 5,87	0,417

MVTE : Maladie veineuse thromboembolique ; TBC : Tuberculose ; IMC : Indice de masse corporel.

### XII.5. Circonstances de découverte

La MVTE a été découverte de façon concomitante au diagnostic de tuberculose chez trois patients et au cours de l'hospitalisation chez deux patients.

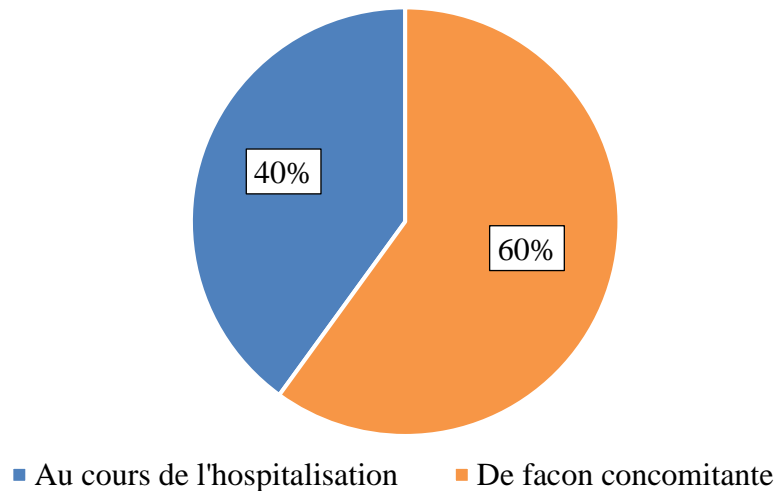


Figure 107 : Répartition des patients tuberculeux présentant une MVTE selon les circonstances de découverte.

### XII.6. Délai de la survenue de MVTE après l'admission

Le délai de survenue de la MVTE chez nos patients tuberculeux après l'admission était de deux (2) jours pour le premier patient et de sept (7) jours pour le deuxième.

### XII.7. Délai entre le début du traitement et l'apparition des symptômes de MVTE

Pour le seul patient de notre série qui a présenté un accident thromboembolique après le début du traitement antituberculeux ; la thrombose veineuse est apparue un jour après le début du traitement.

## XII.8. Signes généraux

(Tableau 44, 45 et 46)

Tableau 44 : Comparaison des signes généraux entre les patients atteints de tuberculose pulmonaire compliquée et non compliquée d'une MVTE

Signes généraux	TBC compliqués d'une MVTE	TBC non compliqués d'une MVTE	<i>P value</i>
Fièvre (%)	100	69	0,315
AEG (%)	80	64	0,651
Anorexie (%)	80	78	1,000
Amaigrissement (%)	100	96	1,000
Sueurs nocturnes (%)	80	74	1,000

MVTE : Maladie veineuse thromboembolique ; TBC : Tuberculose ; AEG : Altération de l'état général

Tableau 45 : Comparaison des moyennes de température et du nombre de kg perdu entre les patients atteints de tuberculose pulmonaire compliquée et non compliquée d'une MVTE

	TBC compliqués d'une MVTE	TBC non compliqués d'une MVTE	<i>P value</i>
Température (°C)	38,08 ± 1,70	37,59 ± 0,89	0,557
Nombre de Kg perdu	6,00 ± 2,35	7,14 ± 4,22	0,555

MVTE : Maladie veineuse thrombo-embolique, TBC : Tuberculose

Tableau 46 : Comparaison des moyennes de température et du nombre de kg perdu entre les patients atteints de tuberculose pulmonaire compliquée et non compliquée d'une embolie pulmonaire

	TBC compliqués d'une EP	TBC non compliqués d'une EP	<i>P value</i>
Température (°C)	39,17 ± 0,49	37,59 ± 0,89	<b>0,004</b>
Nombre de Kg perdu	6,33 ± 2,89	7,14 ± 4,22	0,746

EP : Embolie pulmonaire ; MVTE : Maladie veineuse thrombo-embolique, TBC : Tuberculose



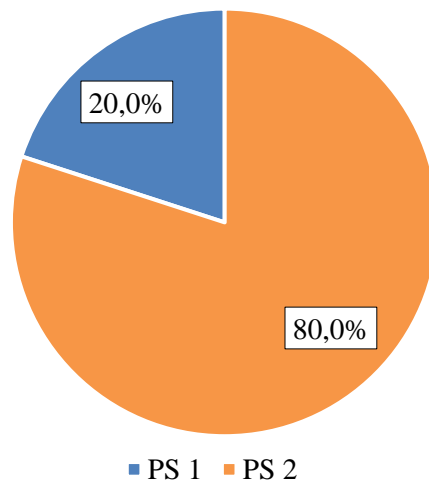


Figure 108 : Répartition des patients atteints de tuberculose pulmonaire compliquée d'une MVTE selon le score PS de l'état général

### XII.9. Signes fonctionnels

(Tableau 47)

Tableau 47 : Comparaison des signes fonctionnels entre les patients atteints de tuberculose pulmonaire compliquée et non compliquée d'une MVTE

Signes fonctionnels	TBC compliqués d'une MVTE	TBC non compliqués de MVTE	<i>P value</i>
Toux	100 %	98,70 %	1,000
Expectoration	100 %	90,91 %	1,000
Douleur thoracique	100 %	71,43 %	0,317
Dyspnée	100 %	64,94 %	0,166
Hémoptysie	20 %	20,78 %	1,000

MVTE : Maladie veineuse thrombo-embolique, TBC : Tuberculose

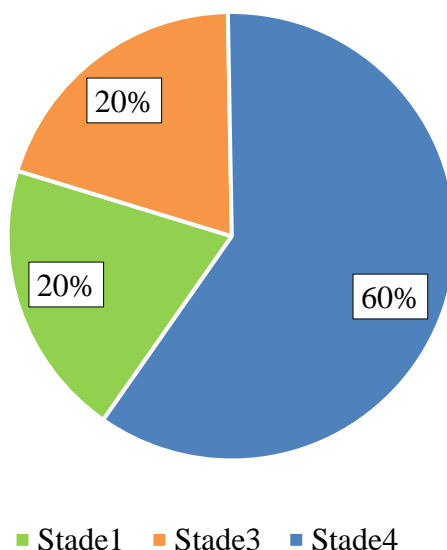


Figure 109 : Répartition des patients atteints de tuberculose pulmonaire compliquée d'une MVTE selon les stades de la dyspnée

#### XII.10. Signes cliniques de la thrombose veineuse superficielle

Les deux patients qui avaient une TVS présentaient une douleur sur le trajet des veines thrombosées.

#### XII.11. Les constantes vitales

(Tableau 48)

Tableau 48 : Comparaison entre les constantes vitales des patients atteints de tuberculose pulmonaire compliquée et non compliquée d'une MVTE

Constantes vitales	TBC compliqués d'une MVTE	TBC non compliqués d'une MVTE	<i>P value</i>
Fréquence respiratoire	30,4 ± 1,7	24,2 ± 5,6	<b>0,000</b>
Fréquence cardiaque	108,0 ± 20,1	95,7 ± 18,1	0,147
Tension artérielle systolique	99,4 ± 5,6	113,4 ± 13,2	<b>0,021</b>
Tension artérielle diastolique	59,2 ± 10,2	73,9 ± 10,3	<b>0,003</b>
Saturation en oxygène	92,6 ± 5,1	97,3 ± 1,6	0,110

MVTE : Maladie veineuse thrombo-embolique, TBC : Tuberculose

### XII.12. Types des lésions radiologiques

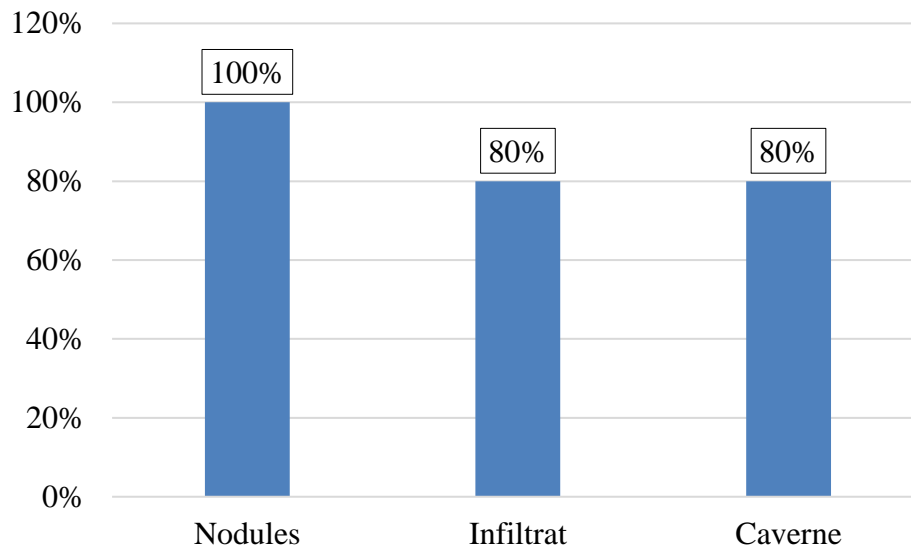


Figure 110 : Répartition des patients atteints de tuberculose pulmonaire compliquée d'une MVTE selon les types des lésions radiologiques

### XII.13. Étendue des lésions radiologiques

L'atteinte radiologique était bilatérale chez tous les patients atteints d'une TBC pulmonaire compliquée d'une MVTE (100 %)

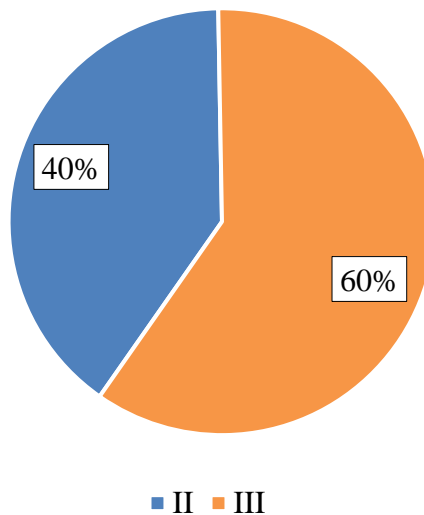


Figure 111 : Répartition des patients atteints de tuberculose pulmonaire compliquée d'une MVTE selon l'étendue des lésions radiologiques.

## XII.14. Bactériologie

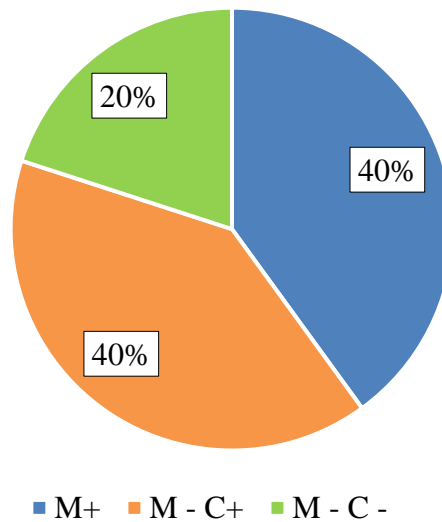


Figure 112 : Répartition des patients atteints de tuberculose pulmonaire compliquée de MVTE

## XII.15. Gazométrie artérielle

(Tableau 49)

Tableau 49 : Caractéristiques de la gazométrie artérielle des patients atteints de tuberculose pulmonaire compliquée d'une embolie pulmonaire (moyenne)

Gazométrie artérielle	Minimum	Maximum	Moyenne	Ecart type
PaO <sub>2</sub> (mmHg)	48,50	62,60	55,55	9,97
PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	30,30	33,20	31,75	2,05
HCO <sub>3</sub> (mmHg)	24,10	25,20	24,65	0,78
Ph	7,50	7,518	7,51	0,01

PaO<sub>2</sub> : pression artérielle d'oxygène ; PaCO<sub>2</sub> : pression artérielle de dioxyde de carbone ; HCO<sub>3</sub> : Bicarbonates

## XII.16. Moyens diagnostiques de confirmation de la MVTE

### a) D-Dimères

Les D-Dimères étaient élevés chez tous les patients tuberculeux compliqués d'une MVTE.

En ce qui concerne l'EP le diagnostic a été confirmé par un angioscanner thoracique chez deux patients et par une scintigraphie pulmonaire de perfusion chez un seul patient.

La TVS a été confirmée par une échodoppler des membres inférieurs chez deux patients.

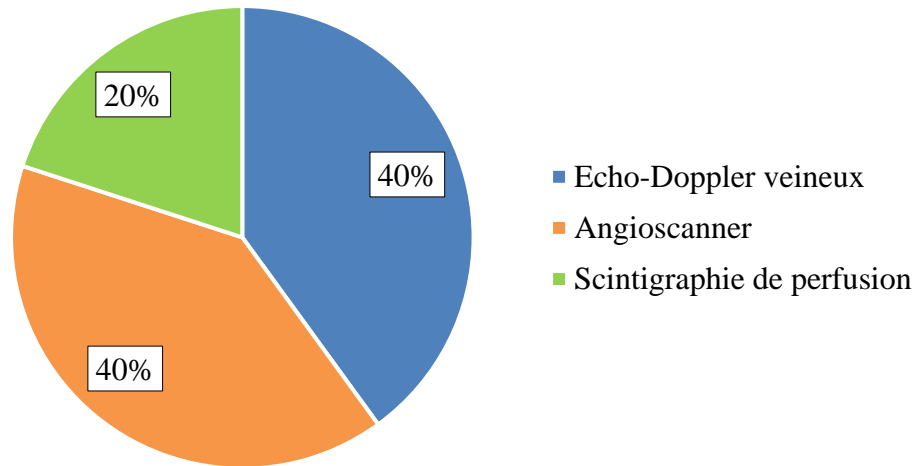


Figure 113 : Répartition des patients selon le moyen diagnostique de confirmation de la MVTE

Deux des trois EP étaient de siège segmentaire, l'une était unilatérale et l'autre était bilatérale et la troisième EP était de siège sous segmentaire.

Concernant les TVS, le premier patient avait une TVS au niveau de la saphène interne droite et le deuxième avait une TVS bilatérales au niveau des deux veines petites saphènes étendues jusqu'aux genoux des deux veines grandes saphènes.

#### b) ECG

Chez les patients tuberculeux compliqués d'EP :

Patient 1 : FC à 90 bat/min, T (-) en AVL, aspect RR (bloc de branche droit incomplet) et T (-) en V<sub>1</sub> - V<sub>2</sub>.

Patient 2 : FC à 130 bat/min, axe perpendiculaire sur le plan frontal et T (-) en V<sub>1</sub>

Patient 3 : FC à 98 bat/min, onde P bifide en DII, R ample en V<sub>1</sub> V<sub>2</sub> et T (-) en V<sub>1</sub> V<sub>2</sub>.

#### c) Echographie cardiaque

L'échographie cardiaque n'a révélé aucune anomalie chez les patients tuberculeux compliqués en EP.

#### d) Troponine

Positif chez tous les tuberculeux compliqués d'EP.

## XII.17. Biologie

### a) Hémogramme

(Tableau 50 et 51)

Tableau 50 : Comparaison des paramètres de l'hémogramme des patients atteints de tuberculose pulmonaire compliquée et non compliquée d'une MVTE

Hémogramme	TBC compliqués d'une MVTE	TBC non compliqués d'une MVTE	<i>P value</i>
Globules blancs (/mm <sup>3</sup> )	9822	9355	0,77
PNN (/mm <sup>3</sup> )	7524	6805	0,61
Lymphocytes (/mm <sup>3</sup> )	1170	1514	0,16
Monocytes (/mm <sup>3</sup> )	940	826	0,50
Basophile (/mm <sup>3</sup> )	22	28	0,47
Éosinophile (/mm <sup>3</sup> )	104	166	0,20
Globules rouges (/mm <sup>3</sup> )	3,71	4,43	<b>0,01</b>
Hémoglobine (g/dL)	10,45	12,3	<b>0,02</b>
Hématocrite (%)	30,48	36,14	<b>0,01</b>
VGM (fL)	82,06	82,26	0,96
TCMH (pg)	28,12	28,05	0,96
CCMH (g/dL)	34,18	34,06	0,78
Plaquettes (/mm <sup>3</sup> )	302980	370037	0,26

MVTE : Maladie veineuse thrombo-embolique, TBC : Tuberculose ; PNN : Polynucléaire neutrophile ; VGM : Volume globulaire moyen ; TCMH : Teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine ; CCMH : Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine

Tableau 51 : Comparaison entre les moyennes des paramètres de l'hémogramme des patients atteints de tuberculose pulmonaire compliquée et non compliquée d'une EP

Hémogramme	TBC compliqués d'une EP	TBC non compliqués d'une EP	<i>P value</i>
Globules blancs (/mm <sup>3</sup> )	12443	9355	0,123
PNN (/mm <sup>3</sup> )	9587	6805	0,121
Lymphocytes (/mm <sup>3</sup> )	1463	1514	0,869
Monocytes (/mm <sup>3</sup> )	1250	826	<b>0,037</b>
Basophile (/mm <sup>3</sup> )	30	28	0,824
Éosinophile (/mm <sup>3</sup> )	113	166	<b>0,000</b>
Globules rouges (x10 <sup>6</sup> ) (/mm <sup>3</sup> )	4	4,43	<b>0,034</b>
Hémoglobine (g/dL)	11	12,31	0,159
Hématocrite (%)	31,83	36,14	0,105
VGM (fL)	86,90	82,26	0,327
TCMH (pg)	30,03	28,05	0,272
CCMH (g/dL)	34,53	34,06	0,402
Plaquettes (/mm <sup>3</sup> )	367933	370037	0,977

MVTE : Maladie veineuse thrombo-embolique, TBC : Tuberculose ; PNN : Polynucléaire neutrophile ; VGM : Volume globulaire moyen ; TCMH : Teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine ; CCMH : Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine

*b) Groupage sanguin*

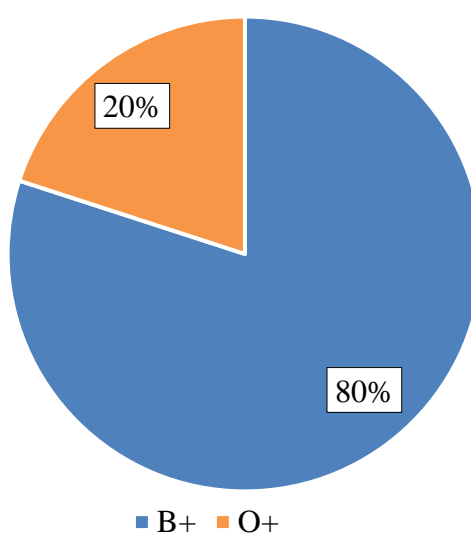


Figure 114 : Répartition des patients atteints de tuberculose pulmonaire compliquée de MVTE selon le groupage sanguin et le rhésus

c) *Bilan inflammatoire*  
(Tableau 52 et 53)

Tableau 52 : Comparaison des résultats du bilan inflammatoire des patients atteints de tuberculose pulmonaire compliquée et non compliquée d'une MVTE

Bilan inflammatoire	TBC compliqués d'une MVTE	TBC non compliqués d'une MVTE	<i>P value</i>
VS (mm)	75,20	57,38	0,19
CRP (mg/L)	86,40	61,05	0,11
Fibrinogène (g/L)	5,77	5,78	0,98
LDH (U/L)	356,00	234,95	<b>0,00</b>

MVTE : Maladie veineuse thrombo-embolique, TBC : Tuberculose ; CRP : C-reactive protein ; LDH : Lacticodéshydrogénase ; VS : Vitesse de sédimentation

Tableau 53 : Comparaison entre les moyennes des résultats du bilan inflammatoire des patients atteints de tuberculose pulmonaire compliquée et non compliquée d'une embolie pulmonaire

Bilan inflammatoire	TBC compliqués d'une EP	TBC non compliqués d'une EP	<i>P value</i>
VS (mm)	94,00	57,38	<b>0,031</b>
CRP (mg/L)	96,00	61,05	<b>0,000</b>
Fibrinogène (g/L)	6,17	5,78	0,553
LDH (U/L)	392,67	234,95	<b>0,004</b>

MVTE : Maladie veineuse thrombo-embolique, TBC : Tuberculose ; CRP : C-reactive protein ; LDH : Lacticodéshydrogénase ; VS : Vitesse de sédimentation



d) Bilan d'hémostase  
(Tableau 54 et 55)

Tableau 54 : Comparaison des résultats du bilan d'hémostase des patients atteints de tuberculose pulmonaire compliquée et non compliquée d'une MVTE

Bilan d'hémostase	TBC compliqués d'une MVTE	TBC non compliqués d'une MVTE	P value
TP (s)	19,78		
TP (%)	61,40	76,33	<b>0,01</b>
TP Ratio	1,51		
TCK (s)	31,38		
TCK Ratio	1,08	1,06	0,80
TCA (s)	45		
TCA Ratio	1,40	1,22	<b>0,04</b>
D-Dimères (µg/l)	5708	2206,43	<b>0,01</b>

MVTE : Maladie veineuse thrombo-embolique, TBC : Tuberculose ; TP : taux de prothrombine, TCK : temps de céphaline Kaolin, TCA : temps de céphaline activée.

Tableau 55 : Comparaison des moyennes du bilan d'hémostase entre les patients atteints de tuberculose pulmonaire compliquée et non compliquée d'une embolie pulmonaire

Bilan d'hémostase	TBC compliqués d'une EP	TBC non compliqués d'une EP	P value
TP (%)	67,33	76,33	0,217
TCK Ratio	0,95	1,06	0,154
TCA Ratio	1,39	1,2	0,115
D-dimères (µg/l)	6290	2206	<b>0,015</b>

MVTE : Maladie veineuse thrombo-embolique, TBC : Tuberculose ; TP : taux de prothrombine, TCK : temps de céphaline Kaolin, TCA : temps de céphaline activée

e) *Biochimie*  
(Tableau 56)

Tableau 56 : Comparaison des résultats du bilan biochimique des patients atteints de tuberculose pulmonaire compliquée et non compliquée d'une MVTE

Bilan biochimique	TBC compliqués d'une MVTE	TBC non compliqués d'une MVTE	<i>P value</i>
Glycémie (g/l)	0,90 ± 0,27	1,02 ± 0,36	0,461
Urée (g/l)	0,25 ± 0,03	0,23 ± 0,07	0,627
Créatinémie (mg/l)	8,74 ± 2,07	9,05 ± 1,41	0,650
TGO (U/l)	51,40 ± 61,21	20,09 ± 18,04	0,317
TGP (U/l)	61,80 ± 90,90	20,09 ± 20,59	0,363
Bilirubine Totale (mg/l)	7,10 ± 2,12	5,51 ± 2,61	0,188
Bilirubine directe (mg/l)	3,62 ± 1,47	2,33 ± 1,40	0,052

MVTE : Maladie veineuse thrombo-embolique, TBC : Tuberculose

f) *Bilan de thrombophilie*  
(Tableau 57 et 58)

Tableau 57 : Caractéristique du bilan de thrombophilie des patients atteints de tuberculose pulmonaire compliquée d'une MVTE.

Bilan de thrombophilie	Minimum	Maximum	Moyenne	Ecart-type
Antithrombine III	83	123	101,50	16,50
Protéine S	68	148	98,25	34,95
Protéine C	73	161	105,75	38,40

g) *Les facteurs de coagulation*

Tableau 58 : Caractéristiques des facteurs de coagulation des patients atteints de tuberculose pulmonaire compliquée d'une MVTE.

Facteurs de coagulation	Minimum	Maximum	Moyenne	Ecart type
Facteur II	58	97	77,50	27,577
Facteur V	27	65	42,67	19,858
Facteur VII	27	54	42,67	14,012
Facteur VIII	56	194	125,00	97,581
Facteur X	55	93	77,00	19,698

## XII.18. Durée d'hospitalisation

(Tableau 59)

Tableau 59 : Comparaison de la moyenne de la durée d'hospitalisation entre les patients atteints de tuberculose pulmonaire compliquée et non compliquée d'une MVTE

	TBC pulmonaire compliquée de MVTE	TBC pulmonaire non compliquée de MVTE	<i>P value</i>
Durée d'hospitalisation	21,6 ± 11,01	7,3 ± 4,34	<b>0,044</b>

MVTE : Maladie veineuse thrombo-embolique, TBC : Tuberculose

## XII.20. Traitement

Après confirmation du diagnostic de tuberculose, Tous nos patients ont bénéficié d'un traitement médical standardisé conformément au programme national de lutte contre la tuberculose, qui comprenait une combinaison de rifampicine, isoniazide, pyrazinamide et éthambutol (RHZE) pendant deux mois, suivie d'éthambutol et d'isoniazide (EH) pendant quatre mois. Nous avons associé le traitement antituberculeux aux traitements curatifs de la maladie veineuse thromboembolique (MVTE) après concertation avec le cardiologue.

Chez deux patients présentant une embolie pulmonaire (EP), nous avons immédiatement entamé un traitement par anticoagulants oraux directs (AOD), spécifiquement le rivaroxaban chez le troisième cas d'EP, nous avons initialement administré une héparine de bas poids moléculaire (HBPM) avec relais par un antivitamines K (AVK), sous forme d'acénocoumarol. Cependant, en raison des difficultés à maintenir un taux d'INR stable dans la plage thérapeutique cible après trente jours de traitement, nous avons opté pour le rivaroxaban. Les cardiologues ont recommandé une durée de traitement de six mois par les AOD, couvrant ainsi toute la durée de la maladie tuberculeuse.

Concernant les deux patients ayant présenté une thrombose veineuse superficielle (TVS), le premier, qui avait une TVS au niveau de la grande veine saphène interne droite, a été traité uniquement avec une HBPM à dose préventive pendant la durée de son hospitalisation. Le deuxième patient, qui avait une TVS bilatérale des deux veines petites saphènes, a été mis sous AOD (rivaroxaban) pour une durée de six mois, après concertation avec le cardiologue et le médecin interniste.

## XII.21. Évolution

### XII.21.1. Clinique

L'évolution hospitalière a été favorable chez tous nos patients (100 %).

Le contrôle échographique à 3 mois a montré une évolution positive chez les deux patients atteints de TVS. Cependant, celui qui était sous traitement anticoagulant n'a pas été revu après le quatrième contrôle (a poursuivi son traitement au niveau du SCTMR proche de son domicile).

En ce qui concerne les incidents aux anticoagulants, aucun de nos patients n'a présenté de saignement ou d'hémorragie.

### XII.21.2. Radiologique

Trois patients ont gardé des séquelles radiologiques, et un patient n'avait plus d'anomalies radiologiques à la fin du traitement antituberculeux.

## **XIII. Les marqueurs biologiques prédictifs de la survenue de la MVTE chez les patients atteints de tuberculose pulmonaire.**

### XIII.1. D-dimères

Un taux de D-Dimères  $\geq 2850 \mu\text{g/l}$  permet de prédire une MVTE chez un patient atteint de tuberculose pulmonaire avec une sensibilité de 100 % et une spécificité de 80 % (valeur prédictive négative [VPN] de 100 %, valeur prédictive positive [VPP] de 26,32 %, rapport de vraisemblance positive [RV+] de 5 et un rapport de vraisemblance négative [RV-] de 0) pour une zone sous la courbe de 0,874 (IC à 95 % : 0,784 à 0,964) et indice de Youden à 0,8, indiquant une forte pertinence diagnostique de cet examen à ce seuil.

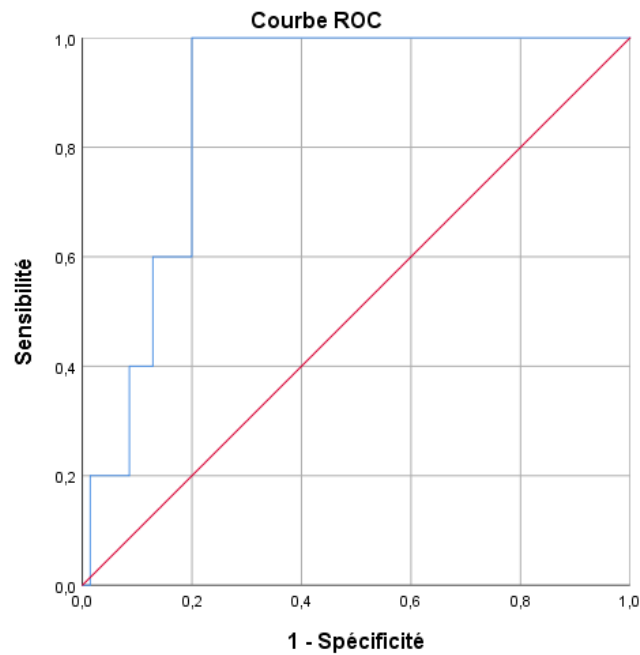


Figure 115 : Valeur prédictive du taux des D-Dimères dans la survenue d'une MVTE chez un patient tuberculeux (Courbe ROC)

### XIII.2. Vitesse de sédimentation

Une VS  $\geq$  à 69 mm à la première heure permet de prédire une MVTE chez un patient atteint de tuberculose pulmonaire avec une sensibilité de 80 % et une spécificité de 66,15 % (VPN de 97,73 %, VPP de 15,38 %, RV+ de 2,36 et RV- de 0,3) pour une zone sous la courbe de 0,665 (IC à 95 % : 0,3980 à 0,931) et indice de Youden à 0,46

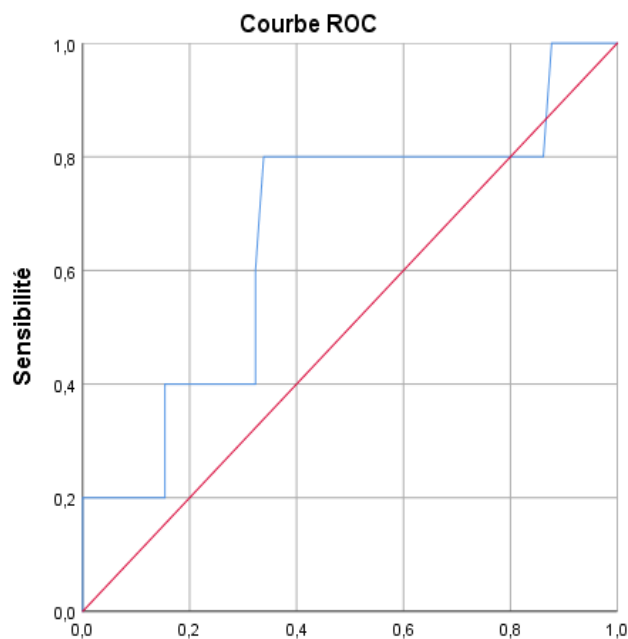


Figure 116 : Valeur prédictive de la vitesse de sédimentation dans la survenue d'une MVTE chez un patient tuberculeux (Courbe ROC)

### XIII.3. LDH

Un taux de LDH  $\geq$  à 254 U/l permet de prédire une MVTE chez un patient atteint de tuberculose pulmonaire avec une sensibilité de 100 % et une spécificité de 73,97 % (VPN de 100 %, VPP de 20,83 %, RV+ de 4,06 et RV- de 0) pour une zone sous la courbe de 0,863 (IC à 95 % : 0,758 à 0,968) et indice de Youden à 0,74

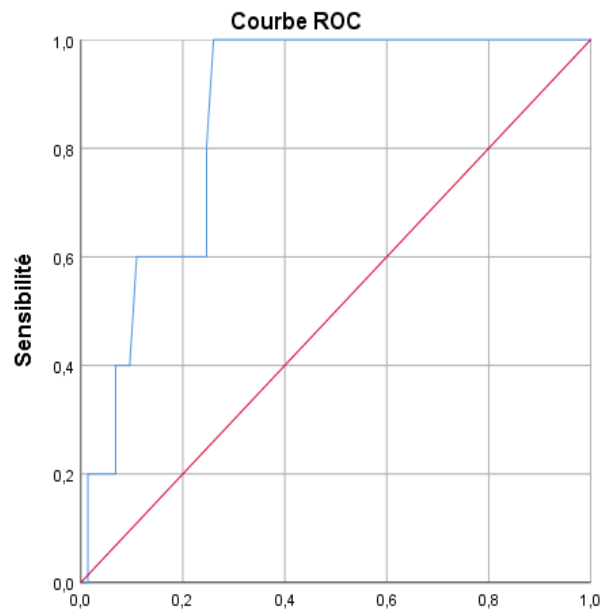


Figure 117 : Valeur prédictive du taux du LDH dans la survenue d'une MVTE chez un patient tuberculeux (Courbe ROC)

### XIII.4. CRP

Un taux de CRP  $\geq$  à 72 mg/l peut être en faveur d'une MVTE chez un patient atteint de tuberculose pulmonaire avec une sensibilité de 80 % et une spécificité de 55,41 % (VPN de 97,62 %, VPP de 10,81 %, RV+ de 1,79 et RV- de 0,36) pour une zone sous la courbe de 0,703 (IC à 95 % : 0,518 à 0,888) et indice de Youden à 0,35

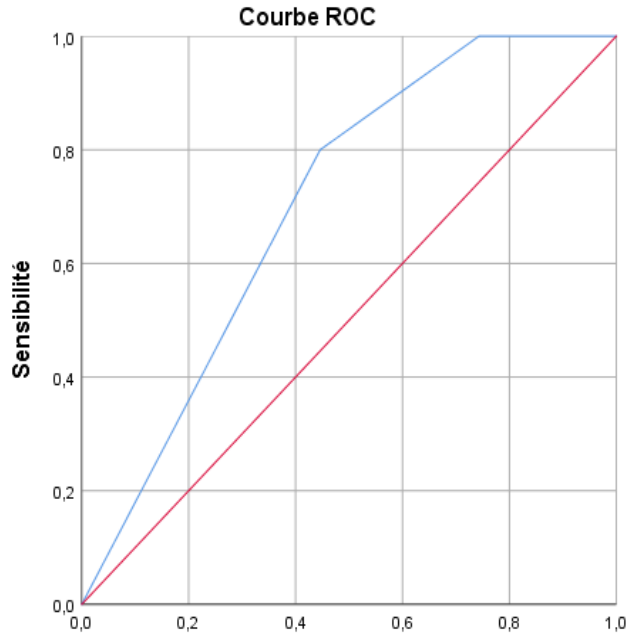


Figure 118 : Valeur prédictive du taux du CRP dans la survenue d'une MVTE chez un patient tuberculeux (Courbe ROC)

### XIII.5. TCA

Un TCA  $\geq$  à 41,3 secondes peut être en faveur d'une MVTE chez un patient atteint de tuberculose pulmonaire avec une sensibilité de 80 % et une spécificité de 69,6 % (VPN de 97,73 %, VPP de 15,38 %, RV+ de 2,63 et RV- de 0,29) pour une zone sous la courbe de 0,786 (IC à 95 % : 0,590 à 0,981). Indice de Youden à 0,46

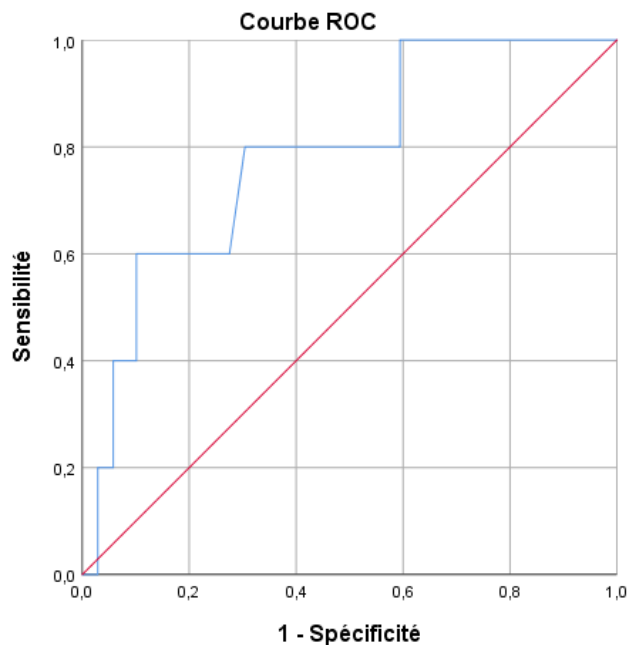


Figure 119 : Valeur prédictive du TCA dans la survenue d'une MVTE chez un patient tuberculeux (Courbe ROC)

**Chapitre 5 :**  
**Discussion**



Quatre-vingt-deux patients atteints de tuberculose pulmonaire ont été inclus dans cette étude. Parmi eux, 6,1 % (soit 5 patients) ont présenté un accident thromboembolique, incluant trois cas d'embolie pulmonaire et deux cas de thrombose veineuse superficielle. Ces patients avaient une moyenne d'âge de  $25,6 \pm 3,7$  ans ; tous étaient du genre masculin et 80 % des cas étaient des fumeurs ou d'anciens fumeurs. Chez les patients atteints d'embolie pulmonaire, les signes généraux et fonctionnels étaient similaires à ceux de la tuberculose, compliquant ainsi le diagnostic. Parmi les cinq patients, trois (60 %) ont présenté un accident thromboembolique au moment du diagnostic de la tuberculose, et deux ont développé cette complication pendant l'hospitalisation, dont un après le début du traitement antituberculeux. Tous les patients (100 %) présentaient une atteinte radiologique bilatérale et étendue ( $\geq$  degré II).

Sur le plan biologique, plus des deux tiers des tuberculeux compliqués de maladie thromboembolique avaient des perturbations inflammatoires et hématologiques, 80 % des cas avaient une VS  $> 70$  mm, 80 % avaient une CRP  $\geq 96$  mg/L et tous les patients avaient un taux de fibrinogène  $> 5$  g/L et un taux de LDH  $> 255$  UI/L. La moyenne du taux de D-Dimères des patients tuberculeux compliqués de maladie thromboembolique était significativement supérieure à celle des patients tuberculeux non compliqués (5708 versus 2206 ng/ml [ $p= 0,01$ ]). Chez la plupart des patients inclus, l'évolution clinique, radiologique et biologique était favorable. L'hémogramme, la VS, la CRP, le LDH et les D-Dimères se sont normalisés chez plus des deux tiers de l'échantillon à la fin de la phase initiale de traitement.

L'évolution hospitalière était favorable sous traitement antituberculeux associé au traitement anticoagulant pour l'ensemble des patients.

## **I. Aspects épidémiologiques de l'échantillon**

### **I.1. Genre**

L'échantillon étudié se caractérisait principalement par sa composante masculine, atteignant un taux de 97,6 % et un sexe-ratio de 41/1, dépassant ainsi largement les données rapportées dans la littérature. Cette prédominance masculine a été confirmée par plusieurs études, montrant des taux variants entre 65 % et 76,20 %, avec un sexe-ratio oscillant entre 1,86 et 3,2 [240-248]. En revanche, cette domination est moins évidente dans d'autres études, où la proportion d'individus de genre masculin variait entre 41,7 % et 59 % [249-254].

Nos résultats étaient comparables à ceux des études menées auprès du personnel militaire, où cette prédominance atteignait généralement près de 99 % [255-257].

La prédominance masculine dans la tuberculose pulmonaire dans plusieurs régions du monde a été largement documentée. La disparité entre les hommes et les femmes commence dès le plus

jeune âge et perdure tout au long de la vie [258]. Les hommes d'origine européenne aux États-Unis avaient des taux de tuberculose plus élevés que les femmes, à tous les âges [259]. Bien que la cause soit incertaine [260], certaines études estiment que cette différence est en partie due à des facteurs sociaux (tels que l'accès aux soins), aux comportements et activités à risque (les hommes sont plus susceptibles de travailler à l'extérieur et ont ainsi un risque accru d'exposition à des cas contagieux) [253, 258, 261]. D'autres études suggèrent que ces différences pourraient aussi être attribuables à des facteurs génétiques et biologiques (hormones stéroïdes sexuelles et caractéristiques métaboliques spécifiques au sexe) [253].

Le sexe-ratio retrouvé dans notre étude peut être expliqué par le fait que le service de pneumologie de l'hôpital militaire de Constantine prend en charge presque exclusivement les tuberculeux militaires en activité.

## **I.2. Âge**

Dans notre étude, l'âge moyen des patients atteints de tuberculose pulmonaire était de  $25,72 \pm 5,25$  ans, 93,9 % des patients étaient âgés de 18 à 35 ans.

Cette moyenne est inférieure à celle généralement décrite dans la littérature. D'après une étude angolaise menée par Segagni *et al.*, la moyenne d'âge était de 29 ans, avec un intervalle de confiance compris entre 22 et 29 ans [252]. Une autre étude gambienne, comprenant 216 tuberculeux, a révélé que la moyenne d'âge des participants était de 30 ans [23 – 39 ans] [262]. Une autre étude tunisienne a montré que les tuberculeux avaient un âge moyen de  $32,7 \text{ ans} \pm 19 \text{ ans}$ , et que la tranche d'âge de 16 à 45 ans était la tranche la plus touchée [263]. Dans l'étude menée par Ossalé Abacka *et al.* au centre antituberculeux d'Adjamé en Côte d'Ivoire, la tranche d'âge de 15 à 25 ans était la plus touchée par la forme pulmonaire de la tuberculose [264]. Dans de nombreuses autres études, l'âge moyen se situait également entre 33 et 36,5 ans, et ce sont toujours les groupes les plus jeunes qui sont les plus touchés par la tuberculose pulmonaire [241, 243, 248, 249, 251, 264-266].

Cependant, la moyenne d'âge était plus élevée dans d'autres études. À Blida, dans l'étude cas-témoins d'Abderrahim [267], l'âge moyen des malades était de 42,36 ans ( $\pm 19,3$  ans) avec des extrêmes allant de 15 à 92 ans. Dans l'étude de Hooi *et al.* en Malaisie, l'âge moyen était de 48 ans [244]. Dans l'étude tunisienne de Ben Amar *et al.*, la moyenne d'âge était de  $42,2 \text{ ans} \pm 17,7$  [268] et dans l'étude d'Assao Neino *et al.* en 2019 au Niger, la moyenne d'âge des patients était de 42,6 ans [246].

Nos résultats sont en accord avec ceux des études menées chez le personnel militaire. En Turquie, Okutant *et al.* ont constaté que la médiane d'âge chez les militaires atteints de

tuberculose était de 21 ans [255]. Dans l'étude faite chez l'armée sud-coréenne, la moyenne d'âge était de  $22,5 \pm 5,1$  ans [256]. En milieu militaire, le groupe des plus jeunes (18 à 20 ans) était le groupe le plus touché (88,23 %) par la tuberculose dans l'étude de Lesnik *et al.* en Moldavie [257].

Dans les pays sous-développés, les taux de tuberculose sont plus élevés chez les jeunes adultes, ce qui reflète la transmission primaire dans ce groupe d'âge alors qu'aux États-Unis et dans d'autres pays développés, le taux de tuberculose chez les personnes âgées est plus élevé que chez les adultes plus jeunes et les enfants, ce qui reflète une maladie de réactivation, probablement imputable à une immunité affaiblie avec le vieillissement [258].

De même que pour le sexe-ratio, l'âge moyen bas de notre échantillon de patients peut être expliqué par le caractère militaire de notre hôpital.

### **I.3. Zone d'habitat**

Dans notre étude, 53,7 % des tuberculeux vivaient en zone urbaine ; ce qui est légèrement inférieur à la proportion décrite dans certaines études où elle variait de 68,7 % à 81,2 % [247, 252, 263, 264].

D'autres études ont révélé que les tuberculeux vivaient plus dans les régions rurales. Dans l'étude de Shaikh *et al.*, au Pakistan, 72 % des patients demeuraient dans les zones rurales et 28 % dans les zones urbaines [269] ; de même pour l'étude d'Abay *et al.*, en Éthiopie où 62 % des patients étaient originaires des régions rurales [270], cette proportion était plus élevée dans l'étude de Lesnik *et al.*, en Moldavie, 90,19 % [257].

### **I.4. IMC**

La moyenne de l'IMC chez les malades tuberculeux était de  $19,54 \pm 2,50$  kg/m<sup>2</sup> avec un minimum de 12,04 kg/m<sup>2</sup> et un maximum de 26,59 kg/m<sup>2</sup>. 32,9 % des patients tuberculeux avaient un IMC < 18,5 kg/m<sup>2</sup>

Nos résultats sont similaires à ceux de l'étude Nigérienne d'Akhigbe *et al.* où la moyenne de l'IMC était de  $19,37 \pm 2,66$  kg/m<sup>2</sup> et la proportion des patients qui avait un IMC bas était de 37 % [271]. Cependant, au sud-ouest de l'Éthiopie, la proportion des patients tuberculeux qui avaient un IMC < 18,5 kg/m<sup>2</sup> dans l'étude d'Atomsa *et al.* était de 68,75 % [254].

### **I.5. État civil**

Dans notre échantillon, 85,4 % des tuberculeux étaient célibataires, ce qui est légèrement inférieur aux résultats de l'étude de Lesnik *et al.* en Moldavie où la majorité des patients étaient

célibataires en raison de leur jeune âge [257]. En revanche, dans l'étude d'Okeke *et al.* au Nigeria, 60 % des patients étaient mariés [272].

Notre résultat peut être expliqué par l'âge moyen bas de notre échantillon de patients.

### **I.6. Habitudes toxiques**

Dans notre étude, 43,9 % des tuberculeux étaient des fumeurs actifs, 29,3 % étaient des ex-fumeurs et 26,8 % étaient des non-fumeurs.

La proportion des fumeurs dans notre étude était proche de celle décrite par Lesnik *et al.* (49,02 %)[257], supérieure à celle décrite dans l'étude sénégalaise de Ngahane *et al.* (29 %), mais beaucoup plus basse par rapport à celle de l'étude de L N. Hooi *et al.* où 74 % des hommes tuberculeux inclus étaient des fumeurs. Néanmoins, la plupart des études décrivent une proportion des fumeurs qui varie de 51,5 % à 60 % chez les tuberculeux [255, 273, 274].

Des méta-analyses ont clairement prouvé l'association entre le tabagisme actif, le tabagisme passif et le risque de tuberculose. La méta-analyse de Bates *et al.* a démontré que le tabagisme augmente le risque de développer une infection tuberculeuse et de passer de la phase latente à la forme maladie. Le risque-ratio était estimé à 1,73 pour la tuberculose infection et entre 2,33 et 2,66 pour la tuberculose maladie. Il était suggéré que le développement d'une tuberculose maladie dans une population de patients atteints d'une tuberculose infection comporterait un risque relatif de 1,4 à 1,6 [275]. Dans une autre méta-analyse, Lin *et al.*, ont abouti à la conclusion qu'il y a des preuves cohérentes que le tabagisme est lié à un risque accru de tuberculose et que le tabagisme passif et la combustion de biomasse contribuent également à l'augmentation du risque de tuberculose [276].

Les auteurs recommandent également que les programmes de lutte contre la tuberculose doivent mettre l'accent sur les mesures visant à diminuer l'exposition au tabac et à la pollution intérieure.

### **I.7. Quantité de tabagisme consommé**

Dans notre étude la moyenne de la quantité du tabagisme consommée chez les patients tuberculeux fumeurs actifs et ex-fumeurs était de  $7,9 \pm 6,4$  P/A avec un minimum de 1 P/A et un maximum à 30 PA ; 98,3 % des fumeurs avaient une quantité de tabagisme inférieure à 20 PA (67,7 % < 10 PA)

Notre résultat était inférieur à celui rapporté dans l'étude de Ngahane *et al.* où une intoxication tabagique était relevée chez 29 % des sujets tuberculeux avec une consommation moyenne de 12,4 PA [266] et à celui de l'étude tunisienne de Hedhli *et al.*, où la moyenne de la consommation tabagique était de 22 PA [277].

## **I.8. Vaccination**

La proportion des sujets vaccinés au BCG dans notre échantillon était 73,2 %, cette proportion est largement supérieure à celle décrite dans l'étude de Liu *et al.* qui était de 44,2 % [278].

## **I.9. Contage tuberculeux**

41,5 % des tuberculeux inclus dans notre étude avaient une notion de contage tuberculeux, 73,6 % d'entre eux avaient un délai de contage inférieur à 12 mois. Dans l'étude de Ting *et al.*, seulement 14,9 % des tuberculeux avaient une notion de contact récent avec des cas de tuberculose active [261] et dans l'étude de Ngahane *et al.*, la notion de contage tuberculeux a été retrouvée chez 24,5 % des patients [266].

Notre résultat est probablement lié au fait que la majorité de nos patients vivent en collectivité (casernes).

## **I.10. Comorbidités**

1,2 % de nos patients avaient un diabète, 1,2 %, une HTA et 7,2 % d'autres comorbidités ; ces chiffres sont largement inférieurs à ceux décrits dans la littérature. Dans l'étude de Mtiraoui *et al.*, 4,2 % des patients étaient d'anciens tuberculeux et 2,7 % avaient un diabète évolutif [263]. Dans l'étude de Ngahane *et al.*, 6 % des tuberculeux étaient diabétiques [266]. Dans l'étude de Du Bruyn *et al.*, le diabète était présent chez 9 % des sujets tuberculeux séronégatifs [279]. Alors que Ting *et al.*, ont rapporté, chez les patients tuberculeux, 14,4 % de diabète, 2,2 % d'insuffisance rénale terminale, 4,3 % de cirrhose du foie, 13,8 % de maladies auto-immunes et 21,2 % de lésions fibro-calcifiées sur les radiographies thoraciques [261]. Dans l'étude de Hooi *et al.*, le diabète était présent chez 14 % de l'ensemble des patients recrutés [244].

Le diabète est une maladie chronique très répandue qui affecte une personne sur dix, et près de la moitié des patients ignorent leur diabète. C'est la 6<sup>e</sup> cause de mortalité à l'échelle mondiale. Le diabète entraîne une altération de la réponse immunitaire humorale et cellulaire, ce qui en fait l'un des principaux facteurs de risque de développer une tuberculose [280]. Il est rapporté que le taux sérique des cytokines et leur production par les cellules mononucléées du sang périphérique sont réduits chez les patients tuberculeux atteints de diabète et ceci est supposé avoir un impact significatif sur l'incidence élevée de la tuberculose chez les patients diabétiques [280]. Le diabète mal contrôlé peut également altérer la réponse thérapeutique aux antituberculeux [281]. Sur les 10,4 millions de nouveaux cas de tuberculose dans le monde en 2016, l'OMS compte près d'un million de diabétiques atteints de tuberculose. Le risque lié au diabète pour développer une tuberculose est compris entre 2,3 et 4,3, d'où l'intérêt du dépistage

du diabète chez les patients tuberculeux et l'intensification des moyens de prévention de la tuberculose en cas de diabète [281].

Le faible taux de comorbidités observé dans notre échantillon peut s'expliquer par le fait que la majeure partie des patients inclus dans notre étude sont de jeunes militaires, censés être en bonne santé et sans comorbidités.

## **II. Clinique**

### **II.1. Signes généraux**

#### **II.1.1. Fièvre**

La moyenne de la température était de  $37,63 \pm 0,96$  °C avec un minimum à 35,4 °C et un maximum à 39,9 °C. La fièvre a été observée chez 71,6 % de nos tuberculeux. Cette proportion est comparable à celle enregistrée dans l'étude d'Amadou *et al.* où 79,5 % des tuberculeux étaient fébriles [247].

Notre résultat était supérieur à ceux observés dans plusieurs études qui ont trouvé des taux variants entre 49 % et 62 % [110, 244-246, 273, 282], mais était inférieur à celui de l'étude de Camara *et al.*, de Said *et al.* et de Ngahane *et al.* qui était respectivement de 90,7 %, 93 % et de 94 % [248, 266, 283]. À l'inverse, Lesnik *et al.* n'ont retrouvé de fièvre que chez 7,84 % des patients inclus dans leur étude [257].

#### **II.1.2. Altération de l'état général**

Nous avons observé que 63,4 % de nos patients avaient une altération de l'état général avec un  $PS \leq 1$  chez 90,3 % d'entre eux. Les études publiées démontraient que ce signe clinique est fréquent chez les patients tuberculeux. En effet, Huchon *et al.* [110] et Ngahane *et al.* [266] l'ont retrouvé chez 83,5 % et 85 % des patients respectivement. D'autres études l'ont constaté également, 91,2 % pour Ben Amar *et al.* [268] et 99,1 % pour Owolabi *et al.* [262]. Toutefois, ce pourcentage était plus bas parmi les patients de l'étude de Hooi *et al.*, atteignant 66 % [244], 42,3 % dans l'étude d'Okutan *et al.* [255] et 52,97 % dans l'étude de Lesnik *et al.* [257].

#### **II.1.3. Amaigrissement**

Nous avons remarqué que 97,5 % de nos patients souffraient d'amaigrissement et que la perte de poids était en moyenne de  $7,05 \pm 4,11$  kg avec un minimum à 1 kg et un maximum à 20 kg. Il a été prouvé par des études publiées que ce signe clinique est courant chez les patients tuberculeux. En effet, Camara *et al.* [283], Ngahane *et al.* [266] et Said *et al.* [248] l'ont retrouvés respectivement chez 90,1 %, 83,5 % et 97,7 % des patients.

#### II.1.4. Anorexie

Parmi nos patients, 79 % rapportaient la notion d'anorexie. Dans la littérature, ce signe était présent chez 89,8 % des patients tuberculeux selon l'étude de Camara *et al.* [283], 73 % des patients selon l'étude de Hooi *et al.* [244] et chez 64,5 % des tuberculeux selon l'étude de Mori *et al.* [245] D'autres travaux rapportaient des taux différents ; comme celui de l'étude Huchon *et al.* ou ce taux était de 44 % [110].

#### II.1.5. Sueurs nocturnes

Nous avons relevé que 75,3 % de nos patients avaient des sueurs nocturnes. Dans la littérature, Said *et al.* l'ont constataient chez 94 % des patients [248]. L'étude Owolabi *et al.* [262] et l'étude d'Okutan *et al.* [255] donnaient des résultats plus bas, 60,6 % et 58,8 % respectivement [255, 262] ; de même que dans l'étude de Sharma *et al.* 48 % [284] et l'étude de Lesnik *et al.* 49,02 % [257]. En revanche, Huchon *et al.* [110] et Hooi *et al.* [244] n'ont retrouvé ce signe que chez seulement 24 % et 16 % des tuberculeux respectivement.

### II.2. Signes fonctionnels

#### II.2.1. Toux

Ce signe était présent chez tous nos patients (100 %) et elle était productive chez 92,6 % d'entre eux. Nos résultats sont identiques à ceux de Ngahane *et al.* [266] qui a constaté la présence de ce signe chez tous les patients. Dans la série de Amadour *et al.*, 99,5 % des patients avaient de la toux [247], 99,6 % dans l'étude Said *et al.* [248] et 99,1 % dans l'étude de Owolabi *et al.* [262]. D'autres études ont rapporté des taux variant de 63 % à 97,27 % [110, 244-246, 255, 268, 273, 274, 283].

#### II.2.2. Expectoration

Nous avons noté que 92,6 % des patients avaient des expectorations, ces expectorations étaient verdâtres chez 40,8 % et hémoptoïques chez 13,2 % des tuberculeux présentant une toux productive. L'expectoration a été présente chez 89,8 % des patients de Mori *et al.* [245]. Hooi *et al.* [244], Sharama *et al.* [282] et Camara *et al.* [283], avaient des résultats similaires avec respectivement 84 %, 76 % et 75 % des cas, ce signe était moins fréquent chez les patients de l'étude Neino *et al.* (63 %) [246] et Huchon *et al.* (53 %) [110].

### II.2.3. Dyspnée

Nous avons constaté que 67,9 % des patients avaient une dyspnée et que 84,2 % d'entre eux sont au stade 2 ou moins selon mMRC. Dans la littérature, le même constat a été fait. Dans l'étude de Mori *et al.*, 62,5 % des patients avaient une dyspnée [245]. D'autres études ont constaté une fréquence moins élevée de ce symptôme : 49 % dans l'étude de Camara *et al.* [283], 42,9 % dans l'étude d'Amadou *et al.* [247], 37 % dans l'étude de Hooi *et al.* [244], et 31 % dans l'étude de Huchon *et al.* [110]. Cependant, Abakay *et al.*, n'a rapporté la dyspnée que chez 7,27 % des tuberculeux [274].

### II.2.4. Douleur thoracique

La notion de douleur thoracique a été rapportée chez 74,1 % de nos patients. Cette fréquence était légèrement inférieure à celle rapportée dans l'étude de Camara *et al.* (81 %) [283] et dans l'étude de Said *et al.* (80 %) [248]. Cette fréquence varie dans la plupart des études de 26 % à 58 % [110, 244, 245, 247, 255, 266]. À l'exception de l'étude de Lesnik *et al.* où la douleur thoracique n'a été rapportée que chez 9,81 % des patients inclus [257].

### II.2.5. Hémoptysie

La notion d'hémoptysie a été retrouvée chez 21 % de nos patients. Cette fréquence est comparable à celle objectivée dans différentes études, l'étude de Camara *et al.* (20 %) [283], l'étude de Huchon *et al.* (22 %) [110], l'étude de Ngahane *et al.* (27 %) [266] et l'étude de Said *et al.* (29 %) [248]. Nos résultats étaient plus bas que ceux décrits dans plusieurs études telles que, l'étude de Sharma *et al.* [282] (40 %), l'étude de Ben Amar *et al.* [268] (34,6 %), l'étude de Mori *et al.* [245] (32,1 %) et l'étude de Hooi *et al.* (31 %) [244, 245]. En revanche, Amadou *et al.* [247], Lesnik *et al.* [257] et Rajaram *et al.* [273] ont trouvé une fréquence variant de 1,96 % à 10,91 %.

D'après l'analyse de ces résultats, il est évident que la toux est le principal symptôme de la tuberculose.

## II.3. Examen physique

L'auscultation pulmonaire chez nos patients atteints de tuberculose pulmonaire était sans particularités chez 90,2 % des cas et seulement 4,9 % avaient des râles crépitants. Contrairement à l'étude de Rajaram *et al.* où l'auscultation était normale chez 23,64 % des patients tuberculeux, 38,18 % avaient des râles crépitants et 36,36 % des râles bronchiques [273].



L'examen physique montrait un syndrome de condensation pulmonaire chez la plupart des patients inclus dans l'étude de Ngahane *et al.* (90,5 %)[266].

La présence de fins crépitant lors de l'auscultation, et surtout les râles crépitants après la toux, sont un important signe et traduisent une infiltration du parenchyme pulmonaire [284].

#### **II.4. Délai de consultation**

Le délai entre l'apparition des premiers symptômes et la première consultation médicale (délai patient) selon notre étude était en moyenne de  $17,7 \pm 25,9$  jours et le délai entre la première consultation et le début du traitement (délai médical) était en moyenne de  $28,1 \pm 27,9$  jours.

Dans l'étude de Segagni *et al.*, (Angola), le délai patient était de 30 jours et le délai médical était de 7,5 jours, soit quatre fois moins que le délai patient [252].

En Tunisie, selon l'étude de Ben Amar *et al.*, qui a inclus 352 patients ; le délai entre la première consultation et le début du traitement était de  $29,7 \pm 51,9$  jours. Dans 74,2 % des cas, le retard de la prise en charge de la tuberculose était dû au système de santé [268].

Selon Fuge *et al.*, le délai moyen entre le jour où un patient a ressenti pour la première fois l'un des symptômes évocateurs de tuberculose et celui où il a consulté un médecin était de 30 jours [250]. Dans l'étude de Franco *et al.*, le délai de diagnostic était supérieur à un mois chez 90 % des patients non infectés par le VIH, le retard dû au système de santé était plus élevé que le retard dû au patient. Le délai moyen entre l'apparition d'au moins un symptôme évocateur de tuberculose et le diagnostic était de 34 jours (28 – 56 jours) selon Owolabi *et al.* [262]. D'après l'étude de Camara *et al.*, le délai total était supérieur à 4 semaines chez 90 patients (80 %) et la raison de ce retard le plus souvent évoquée était la négligence de symptômes de la maladie dans 54 % des cas [283].

En revanche, en Turquie, dans l'étude d'Okutan *et al.*, le délai patient était de 4,5 jours, le délai médical était de 7 jours et le délai moyen total entre l'apparition des symptômes et le début du traitement antituberculeux était de 21 jours [255].

Dans l'étude Ngahane *et al.*, faite à Dakar au Sénégal qui a inclus 200 tuberculeux, le délai diagnostique moyen était de 3,9 mois, avec des extrêmes allant de 7 jours à 2 ans [266]. De même, dans l'étude d'Abderrahim, le délai total était estimé à environ 3 mois et les patients ont rapporté avoir consulté 2 à 3 fois, chez un médecin, avant que le diagnostic de la tuberculose ne soit établi [285]

Le délai moyen écoulé entre l'apparition des symptômes et le diagnostic de tuberculose dans l'étude Machado *et al.*, (Brazil) était de 68 jours [286].

Niijima *et al.*, ont conclu dans leur étude que le délai du patient avait tendance à être plus long dans le groupe d'âge plus jeune avec un retard total de plus de trois mois [287].

Les seuils de délais totaux recommandés par l'OMS sont de 21 jours [288]. Le retard du diagnostic a été associé à divers facteurs socio-économiques, de sensibilisation des patients et des facteurs liés aux services de santé [250].

### **III. Radiologie**

Nous avons constaté chez les patients inclus dans notre étude que l'atteinte radiologique était bilatérale chez 61 % des tuberculeux et que les types d'anomalies étaient des nodules chez 98,8 % des patients et des images cavitaires chez 81,7 %. En ce qui concerne l'étendue des anomalies radiologiques, le degré II de l'étendue des anomalies radiologiques était prédominant chez 67,1 % des cas.

Nos résultats étaient comparables à ceux de l'étude de Ngahane *et al.*, qui a objectivé des infiltrats chez 72,5 % des cas, les nodules n'étaient présents que chez 24,5 % des patients et 76,5 % des patients avaient des lésions excavées. Ces lésions radiologiques étaient bilatérales chez 65 % des cas [266]. Le syndrome cavitaire représentait 67,3 % des anomalies radiologiques constatées par Neino *et al.* [246]. Selon Martins *et al.*, les cavitations étaient l'anomalie la plus fréquente (70,58 %) ; le pourcentage le plus élevé de cavitations dans leur étude était probablement lié au retard diagnostique, puisque les patients qui avaient des images cavitaires présentaient des symptômes respiratoires depuis plus de deux mois [289].

L'étendue de l'atteinte radiologique dans l'étude de Rajaram *et al.*, était modérée chez 45,45 % des patients et 43,64 % avaient une atteinte bilatérale [273].

### **IV. Bactériologie**

Dans notre étude, l'examen direct était positif chez 87,8 % des patients et la culture a contribué au diagnostic chez 8,5 % des patients.

Les résultats que nous avons obtenus étaient semblables à ceux d'une étude au Maroc, où le diagnostic a été confirmé bactériologiquement chez la grande partie des patients (84,1 %) [264]. Cependant, cette proportion était moindre dans l'étude de Segagni *et al.*, qui a inclus 377 patients atteints de tuberculose pulmonaire, où seulement 68 % d'entre eux avaient un frottis positif [252] et dans l'étude de Veske *et al.*, où 69 % des patients avaient une preuve bactériologique à l'examen direct [290].

## V. Biologie

### V.1. Hémogramme

#### V.1.1. Globules blancs

Nous avons constaté dans notre étude que la moyenne du nombre des globules blancs à l'hémogramme était de  $9384 \pm 3400/\text{mm}^3$  avec un minimum de  $4300/\text{mm}^3$  et un maximum de  $24640/\text{mm}^3$  et que 24,4 % des patients avaient une Hyperleucocytose.

Nos résultats concordent avec ceux de l'étude de Ngahane *et al.*, dans laquelle, et parmi 200 patients tuberculeux hospitalisés au CHU de Fann à Dakar, 24 % avaient une hyperleucocytose, 7,1 % une leucopénie et 68,9 % avaient un taux de globules blancs normal [266]. De même qu'avec les résultats de Olaniyi *et al.* [291], Atomsa *et al.* [254] et Kahase *et al.* [292] qui ont révélé que l'hyperleucocytose était présente chez 22,3 %, 26 % et 27,5 % des patients respectivement alors que Shyama *et al.*, ont constaté cette hyperleucocytose chez 40 % des cas [293].

Selon une récente méta-analyse, publiée en novembre 2023 qui avait pour but d'évaluer les paramètres hématologiques chez des malades tuberculeux récemment diagnostiqués et qui a inclus quinze études, la prévalence groupée de l'hyperleucocytose parmi les 738 patients tuberculeux impliqués dans quatre études était de 45,9 % (IC à 95 % : 39,1–52,9 %). La leucopénie a été objectivée chez 1 348 patients tuberculeux impliqués dans cinq études (7,3 %) (IC à 95 % : 3–15, 6 %) [294]. Selon Batool *et al.*, l'hyperleucocytose était détectée chez 46,2 % des cas de tuberculose pulmonaire et une leucopénie chez 20,4 % [295].

49,21 % des patients avaient une hyperleucocytose et 3,90 % avaient une leucopénie selon les résultats de l'étude de Kutiyal *et al.* [296].

Par contre, Kurup *et al.* ont noté que seulement 17,0 % des patients avaient une hyperleucocytose et 5,3 % avaient une leucopénie [297]. Les autres résultats sont répertoriés dans le tableau 60.

Tableau 60 : Globules blancs et tuberculose pulmonaire.

Auteurs	Pays	Période	Effectif	Moyenne (/mm <sup>3</sup> )
Abakay <i>et al.</i> <sup>[274]</sup>	Turquie	2011-2013	70	9500 ± 3300
Lin <i>et al.</i> <sup>[298]</sup>	Chine	2013	1904	6740 ± 2470
Sezer <i>et al.</i> <sup>[50]</sup>	Turquie	2000	40	14400 ± 1100
Obeagu <i>et al.</i> <sup>[299]</sup>	Nigeria	2018	150	5410 ± 490
Sumaira <i>et al.</i> <sup>[300]</sup>	Pakistan	2015	45	7640 ± 2270
Farhadian <i>et al.</i> <sup>[294]</sup>	Iran	2023	3354	8917
Ștefanescu <i>et al.</i> <sup>[301]</sup>	Roumanie	2019-2020	90	11290 ± 3550
Rohini <i>et al.</i> <sup>[302]</sup>	Inde	2015	77	7325 ± 1888
Kutiyaal <i>et al.</i> <sup>[296]</sup>	Inde	2011-2012	128	10580 ± 5620
Kahase <i>et al.</i> <sup>[292]</sup>	Éthiopie	2018	80	8900 ± 3900
Atomsa <i>et al.</i> <sup>[254]</sup>	Éthiopie	2012	108	8350 ± 3300
Abay <i>et al.</i> <sup>[270]</sup>	Éthiopie	2017	100	7300 ± 3100
<b>Notre étude</b>	Algérie	2021-2023	82	9384 ± 3400

On peut attribuer ces résultats au fait que chez les patients tuberculeux, le nombre de leucocytes augmente en réponse à l'infection dans le cadre du mécanisme de défense de l'organisme [292, 294, 303, 304].

L'augmentation ou la diminution du nombre de leucocytes peut être utilisée comme marqueur pronostique [299]. La variation des résultats en ce qui concerne le nombre des globules blancs dans les études pourrait être due au fait que la réponse de la moelle osseuse à l'infection à *Mycobacterium Tuberculosis* varie selon les individus, ce qui peut être attribué au statut génétique et aux variations ethniques des patients [299].

#### V.1.2. Polynucléaires neutrophiles

Nous avons constaté dans notre étude que la moyenne du nombre des PNN à l'hémogramme était de 6848 ± 3027 éléments/mm<sup>3</sup> avec un minimum de 2890 éléments/mm<sup>3</sup> et un maximum de 20 150 éléments/mm<sup>3</sup>, 22 % des patients avaient une polynucléose neutrophile.

Nos résultats étaient comparables à ceux de Bozoky *et al.*, qui ont observé que la proportion de la neutrophilie et de la neutropénie était presque similaire, 18 % et 16 % des tuberculeux respectivement [305].

Selon l'étude de Kunder *et al.*, qui a évalué les paramètres hématologiques chez les sujets atteints de tuberculose pulmonaire active, les patients avaient une neutrophilie dans 72 % des

cas, une neutropénie a été observée dans 8 % des cas et 20 % des patients avaient un nombre de neutrophiles normal [303].

Shah *et al.* ont observé une neutrophilie chez 56 % des tuberculeux et une neutropénie chez 4 %. [304]. Olaniyi *et al.* [291] et Akintunde *et al.* [306] ont rapporté une neutrophilie chez 45,2 % et 40 % des patients tuberculeux respectivement.

Cependant, Abay *et al.* ont constaté que la neutropénie était prédominante (22 %) [270]. Dans la méta-analyse de Farhadian, une prévalence groupée de neutropénie de 5,9 % a été constatée en utilisant les données rapportées pour 720 patients dans trois études [294].

D'autres résultats sont répertoriés dans le tableau 61 qui montre la moyenne du nombre des PNN dans la littérature.

Les neutrophiles peuvent être affectés par le *Mycobacterium Tuberculosis*, la neutrophilie étant plus fréquente que la neutropénie et les deux paramètres reviennent à la normale après la guérison. Un nombre élevé de neutrophiles semble être dû à une réponse immunitaire innée de l'organisme contre l'antigène du *Mycobacterium* [303]. La neutropénie est plus rare et résulte soit de la suppression de la granulopoïèse par les lymphocytes T activés ; d'une malnutrition ou une carence en folate et en vitamine B12 ; soit d'une fibrose médullaire ou dysfonctionnement due à une invasion de la moelle ; soit d'une séquestration splénique [300, 307].

Tableau 61 : Polynucléaires neutrophiles et tuberculose pulmonaire.

Auteurs	Pays	Périodes	Effectifs	Moyennes (/mm <sup>3</sup> )
Abakay <i>et al.</i> <sup>[274]</sup>	Turquie	2011-2013	70	6600 ± 2800
Obeagu <i>et al.</i> <sup>[299]</sup>	Nigeria	2018	150	3410 ± 150
Sumaira <i>et al.</i> <sup>[300]</sup>	Pakistan	2015	45	5210 ± 980
Ştefanescu <i>et al.</i> <sup>[301]</sup>	Roumanie	2019-2020	90	8080 ± 3190
F. Abay <i>et al.</i> <sup>[270]</sup>	Éthiopie	2017	100	4600 ± 600
<b>Notre étude</b>	Algérie	2021-2023	82	6848 ± 3027

### V.1.3. Lymphocytes

Nous avons constaté chez nos patients que la moyenne du nombre des lymphocytes à l'hémogramme était de 1489 ± 524 éléments/mm<sup>3</sup> avec un minimum de 340 éléments/mm<sup>3</sup> et un maximum de 3150 éléments/mm<sup>3</sup>, 14,6 % des patients avaient une lymphopénie et 85,4 % des patients avec un nombre normal de lymphocytes.

Nos résultats sont comparables à ceux de Shyama *et al.*, qui ont objectivé la lymphopénie chez 17 % des patients tuberculeux [293] et à ceux de Shah *et al.* [304] et Bozoky *et al.* [305] qui ont constaté que 16 % des patients inclus dans leurs études avaient une lymphopénie.

Une analyse des données de trois études dans une méta-analyse Iranienne portant sur 160 patients tuberculeux a montré une prévalence groupée de lymphopénie de 23,1 % [294]. Par contre, Olaniyi *et al.*, n'a enregistré la lymphopénie que chez 4,8 % des cas. Parmi les patients inclus dans l'étude, 8,4 % avaient une lymphocytose [291]. Dans l'étude d'Abay *et al.* [270], la lymphopénie n'était présente que chez 8 % des tuberculeux.

La lymphopénie peut être expliquée par une accumulation de lymphocytes au site de l'infection (granulome tuberculoïde), entraînant une diminution de leur nombre dans le sang périphérique [300].

D'autres résultats sont répertoriés dans le tableau 62.

Tableau 62 : Lymphocytes et tuberculose pulmonaire

Auteurs	Pays	Périodes	Effectifs	Moyennes (/mm <sup>3</sup> )
Abakay <i>et al.</i> <sup>[274]</sup>	Turquie	2011-2013	70	2200 ± 1700
Obeagu <i>et al.</i> <sup>[299]</sup>	Nigeria	2018	150	1190 ± 160
Sumaira <i>et al.</i> <sup>[300]</sup>	Pakistan	2015	45	1690 ± 600
Ştefanescu <i>et al.</i> <sup>[301]</sup>	Roumanie	2019-2020	90	2060 ± 800
Abay <i>et al.</i> <sup>[270]</sup>	Éthiopie	2017	100	1800 ± 300
<b>Notre étude</b>	Algérie	2021-2023	82	1489 ± 524

#### V.1.4. Les monocytes

Nous avons constaté dans notre étude que la moyenne du nombre des monocytes à l'hémogramme était de 835 ± 352 éléments/mm<sup>3</sup> avec un minimum de 100 éléments/mm<sup>3</sup> et un maximum de 1790 éléments/mm<sup>3</sup>, 28 % des patients avaient une monocytose, 3,7 % avaient une monocytopénie et 68,3 % des patients avec un nombre normal de monocytes.

Nos résultats étaient largement différents de ceux de l'étude de Shyama *et al.*, qui a observé une monocytopénie chez 52 % des patients [293]. D'autres résultats sont répertoriés dans le tableau 63.

Tableau 63 : Monocytes et tuberculose pulmonaire.

Auteurs	Pays	Périodes	Effectifs	Moyennes (/mm <sup>3</sup> )
Obeagu <i>et al.</i> <sup>[299]</sup>	Nigeria	2018	150	690 ± 50
Sumaira <i>et al.</i> <sup>[300]</sup>	Pakistan	2015	45	350 ± 180
Ștefanescu <i>et al.</i> <sup>[301]</sup>	Roumanie	2019-2020	90	820 ± 530
Notre étude	Algérie	2021-2023	82	835 ± 352

Les monocytes sont essentiels à l'immunité de l'hôte contre l'infection à *Mycobacterium Tuberculosis* qui active l'immunité innée et adaptative. Le nombre de monocytes et de neutrophiles augmente en cas de tuberculose et diminue de manière significative à la guérison. Le bacille de Koch, après avoir pénétré dans l'organisme, est phagocyté par les macrophages alvéolaires, certains micro-organismes échappent aux mécanismes de défense et réussissent à perdurer, entraînant une infection et la production de substances chimio-attractives qui attirent ensuite d'autres leucocytes et une production de monocytes [300, 301].

#### V.1.5. Les basophiles

(Tableau 64)

Tableau 64 : Basophiles et tuberculose pulmonaire.

Auteurs	Pays	Périodes	Effectifs	Moyennes (/mm <sup>3</sup> )
Obeagu <i>et al.</i> <sup>[299]</sup>	Nigeria	2018	150	60 ± 10
<b>Notre étude</b>	Algérie	2021-2023	82	27 ± 16

#### V.1.6. Les éosinophiles

(Tableau 65)

Tableau 65 : Éosinophiles et tuberculose pulmonaire.

Auteurs	Pays	Périodes	Effectifs	Moyennes (/mm <sup>3</sup> )
Obeagu <i>et al.</i> <sup>[299]</sup>	Nigeria	2018	150	120 ± 30
<b>Notre étude</b>	Algérie	2021-2023	82	162 ± 103

#### V.1.7. Les globules rouges

Nous avons constaté chez nos patients que la moyenne du nombre des globules rouges à l'hémogramme était de  $4,38 \times 10^6 \pm 0,61 \times 10^6/\text{mm}^3$  avec un minimum de  $2,70 \times 10^6/\text{mm}^3$  et un maximum de  $5,60 \times 10^6/\text{mm}^3$ .

Ces résultats étaient comparables à ceux de la plupart des articles publiés dans la littérature [254, 270, 292, 294, 301, 308].

Les moyennes du nombre des globules rouges chez les patients atteints de tuberculose pulmonaire rapportées dans la littérature sont répertoriées dans le tableau 66.

Tableau 66 : Globules rouges et tuberculose pulmonaire.

Auteurs	Pays	Périodes	Effectifs	Moyennes (x10 <sup>6</sup> /mm <sup>3</sup> )
Aniesedo <i>et al.</i> <sup>[308]</sup>	Nigeria	2019	35	4,22 ± 0,77
Obeagu <i>et al.</i> <sup>[299]</sup>	Nigeria	2018	150	3,64 ± 0,19
Farhadian <i>et al.</i> <sup>[294]</sup>	Iran	2023	3354	4,376
Ştefanescu <i>et al.</i> <sup>[301]</sup>	Roumanie	2019-2020	90	4,29 ± 0,62
Rohini <i>et al.</i> <sup>[302]</sup>	Inde	2015	77	3,49 ± 0,33
Kahase <i>et al.</i> <sup>[292]</sup>	Éthiopie	2018	80	4,90 ± 0,90
Atomsa <i>et al.</i> <sup>[254]</sup>	Éthiopie	2012	108	4,95 ± 1,58
Abay <i>et al.</i> <sup>[270]</sup>	Éthiopie	2017	100	4,60 ± 0,85
<b>Notre étude</b>	Algérie	2021-2023	82	4,38 ± 0,61

#### V.1.8. Hémoglobine

Nous avons constaté dans notre étude que la moyenne de l'hémoglobine à l'hémogramme était de 12,21 ± 1,69 g/dl avec un minimum de 6,45 g/dl et un maximum de 14,99 g/dl, 64,6 % des tuberculeux avaient une anémie (Hb < 13 g/dl), l'anémie était légère (11-13 g/dl) chez 64,15 %, modérée (8,1 - 10,9 g/dl) chez 34 % et sévère (<8 g/dl) chez 1,9 % des cas. En ce qui concerne le type de l'anémie, elle était normocytaire normochrome chez 62,2 % des cas anémiques, microcytaire hypochrome chez 29,27 %, normocytaire hypochrome chez 4,89 % et microcytaire normochrome chez 3,66 % des cas.

La prévalence de l'anémie dans notre étude était comparable à celle retrouvée dans la revue systématique et la méta-analyse de Barzegari *et al.*, où la prévalence totale de l'anémie parmi 16 671 patients tuberculeux recrutés dans 40 études a été estimée à 61,53 % (IC à 95 % : 53,44-69,63 %) [309]. De même une autre récente méta-analyse publiée en 2023 a constaté que la prévalence globale de l'anémie chez les patients tuberculeux était de 61,6 % (IC à 95 % : 45,4-75,6 %) [294]. Shyama *et al.* ont objectivé une anémie chez 60 % des cas [293].

En revanche, Kutiyal *et al.* avaient observé l'anémie chez 75,78 % des patients [296]. Kurup *et al.* chez 80,2 % des cas [297]. Par contre, Olaniyi *et al.* ont constaté l'anémie chez 93,6 % des tuberculeux inclus dans leur étude [291].



En Éthiopie, dans l'étude comparative de Kahase *et al.*, l'anémie a été mise en évidence chez 50 % des cas [292]. Bozoky *et al.* n'ont objectivé l'anémie que chez 32 % des patients [305]. En ce qui concerne le degré de sévérité de l'anémie, l'anémie légère était prédominante chez nos patients (64,15 %), nos résultats étaient différents de ceux de la méta-analyse de Barzegari *et al.*, où la prévalence totale des anémies légères, modérées et sévères ont été estimées respectivement à 35,67 %, 31,19 % et 11,61 % [309].

L'anémie dans l'étude de Shah *et al.*, était légère chez 50 %, modérée chez 35 % et sévère chez 13 % des cas. Cette anémie était microcytaire hypochrome, normocytaire normochrome, et macrocytaire hypochrome chez respectivement ; 52 %, 40 % et 8 % des cas [304]. Dans l'étude de Kunder *et al.*, l'anémie était légère chez 40 %, modérée chez 48 % et sévère chez 12 % des cas [303].

Environ 46 % des patients tuberculeux avaient développé une anémie dans l'étude d'Abay *et al.*, parmi les patients anémiques, 47,48 %, 47,8 % et 8,69 % présentaient respectivement une anémie légère, modérée et sévère [270].

L'anémie dans notre étude était majoritairement normocytaire normochrome (62,2 %), ce résultat concorde avec celui de l'étude de Lee *et al.*, où l'anémie était normocytaire normochrome chez 71,9 %, microcytaire hypochrome chez 9,1 % et normocytaire hypochrome chez 7,7 % des patients tuberculeux [310].

Dans l'étude de Kunder *et al.*, cette anémie était microcytaire hypochrome chez 72 % des cas, normocytaire normochrome chez 20 % des cas et macrocytaire hypochrome chez 8 % des cas [303].

Atomsa *et al.*, ont observé que 37,5 % des patients tuberculeux ont développé une anémie normocytaire normochrome et 32,6 % une anémie normocytaire hypochrome [254].

Cependant, dans l'étude de Ngahane *et al.*, l'anémie microcytaire normochrome était prédominante et représentait 80 % des cas [266].

Les autres résultats sont répertoriés dans les tableaux 67, 68, 69, 70 et 71 qui rapportent respectivement la moyenne du taux de l'hémoglobine, de l'hématocrite, du VGM, du TCMH et du CCMH de différentes études publiées.

L'anémie est l'une des anomalies biologiques les plus courantes dans la tuberculose. Des études menées dans différents pays montrent que la prévalence de l'anémie chez les patients diagnostiqués avec la tuberculose varie de 32 % à 94 % et est associée à une mortalité accrue et à une mauvaise réponse au traitement. L'anémie est généralement présente au moment du diagnostic de tuberculose [307]. La forme la plus fréquente est l'anémie normochrome normocytaire, suivie de l'anémie microcytaire [299, 307].

Les mécanismes possibles de développement de l'anémie au cours d'une infection tuberculeuse peuvent être dus à une insuffisance nutritionnelle, une altération de l'utilisation du fer, une malabsorption, une invasion de la moelle osseuse ou à une durée raccourcie de la survie des globules rouges. L'invasion des bacilles de Koch conduit à l'activation des lymphocytes T et des macrophages, qui induisent la production de cytokines, comme l'interféron gamma (IFN- $\gamma$ ) et l'interleukine 6 (IL6) qui, avec leurs produits, détourneront le fer vers les réserves de fer du système réticuloendothélial, entraînant une diminution des concentrations de fer dans le plasma, limitant ainsi sa disponibilité dans les globules rouges pour la synthèse de l'hémoglobine, l'inhibition de la prolifération des cellules progénitrices érythroïdes ainsi que de la production et de l'activité appropriées de l'érythropoïétine, pouvant conduire à une anémie [294, 299, 302, 303, 311].

Une carence nutritionnelle et un syndrome de malabsorption peuvent aggraver la gravité de l'anémie. Cependant, l'observation selon laquelle les patients atteints d'anémie associée à la tuberculose présentent une absence de fer dans la moelle osseuse et une distribution des globules rouges aussi large que celle observée avec l'anémie ferriprive, suggère que la carence en fer est une cause possible de l'anémie chez les patients atteints de tuberculose. L'anémie peut avoir d'autres causes qui auraient pu se combiner avec l'anémie associée à la tuberculose. D'un autre côté, une perturbation de l'homéostasie du fer se développe avec une absorption et une rétention accrue du fer dans le système réticuloendothélial dans les infections chroniques telles que la tuberculose. Sur le plan évolutif, il y a une bonne réponse au traitement antituberculeux et une tendance à la résolution de l'anémie [270, 310].

Dans une étude menée à Dar es-Salaam, l'anémie au début du traitement antituberculeux était fortement associée à un retard de conversion des frottis d'expectoration chez les patients tuberculeux à microscopie positive. Les patients anémiques sont trois fois plus susceptibles d'avoir un frottis positif après 2 mois de traitement que les patients non anémiques. Des frottis d'expectorations constamment positifs pendant le traitement indiquent par ailleurs une évolution défavorable de la tuberculose, l'anémie est donc un facteur auquel le médecin doit prêter attention et le suivi du taux d'hémoglobine permet d'évaluer l'efficacité du traitement [307].

Tableau 67 : Hémoglobine et tuberculose pulmonaire

Auteurs	Pays	Périodes	Effectifs	Moyennes (g/dl)
Akpan <i>et al.</i> <sup>[211]</sup>	Nigeria	2011	170	12,71 ± 2,15
Sezer <i>et al.</i> <sup>[50]</sup>	Turquie	2000	40	10,20 ± 0,30
Aniesedo <i>et al.</i> <sup>[308]</sup>	Nigeria	2019	35	10,80 ± 2,11
Obeagu <i>et al.</i> <sup>[299]</sup>	Nigeria	2018	150	10,91 ± 0,56
Sumaira <i>et al.</i> <sup>[300]</sup>	Pakistan	2015	45	12,67 ± 1,54
Farhadian <i>et al.</i> <sup>[294]</sup>	Iran	2023	3354	11,68
Ștefanescu <i>et al.</i> <sup>[301]</sup>	Roumanie	2019-2020	90	11,92 ± 2,24
Rohini <i>et al. et al.</i> <sup>[302]</sup>	Inde	2015	77	10,61 ± 0,94
Kutiyal <i>et al.</i> <sup>[296]</sup>	Inde	2011-2012	128	10,36 ± 2,08
Kahase <i>et al.</i> <sup>[292]</sup>	Éthiopie	2018	80	14,10 ± 2,40
Atomsa <i>et al.</i> <sup>[254]</sup>	Éthiopie	2012	108	13,30 ± 4,60
Abay <i>et al.</i> <sup>[270]</sup>	Éthiopie	2017	100	12,00 ± 3,40
Robson <i>et al.</i> <sup>[43]</sup>	USA	1995	68	11,00 ± 3,90
<b>Notre étude</b>	Algérie	2021-2023	82	12,21 ± 1,69

## V.1.9. L'hématocrite

Tableau 68 : Hématocrite et tuberculose pulmonaire.

Auteurs	Pays	Périodes	Effectifs	Moyennes (%)
Aniesedo <i>et al.</i> <sup>[308]</sup>	Nigeria	201	35	34,05 ± 7,15
Obeagu <i>et al.</i> <sup>[299]</sup>	Nigeria	2018	150	32,72 ± 1,68
Farhadian <i>et al.</i> <sup>[294]</sup>	Iran	2023	3354	38,198
Ștefanescu <i>et al.</i> <sup>[301]</sup>	Roumanie	2019-2020	90	37,60 ± 5,66
Kahase <i>et al.</i> <sup>[292]</sup>	Éthiopie	2018	80	43,30 ± 7,40
Abay <i>et al.</i> <sup>[270]</sup>	Éthiopie	2017	100	38,30 ± 8,00
<b>Notre étude</b>	Algérie	2021-2023	82	35,80 ± 4,69

#### V.1.10. VGM

Tableau 69 : VGM et tuberculose pulmonaire.

Auteurs	Pays	Périodes	Effectifs	Moyennes (fl)
Akpan <i>et al.</i> <sup>[211]</sup>	Nigeria	2011	170	80,15 ± 7,84
Aniesedo <i>et al.</i> <sup>[308]</sup>	Nigeria	2019	35	76,07 ± 18,61
Obeagu <i>et al.</i> <sup>[299]</sup>	Nigeria	2018	150	78,88 ± 1,48
Farhadian <i>et al.</i> <sup>[294]</sup>	Iran	2023	3354	86
Ștefanescu <i>et al.</i> <sup>[301]</sup>	Roumanie	2019-2020	9	87,97 ± 7,48
Kahase <i>et al.</i> <sup>[292]</sup>	Éthiopie	2018	80	86,90 ± 19,2
Atomsa <i>et al.</i> <sup>[254]</sup>	Éthiopie	2012	10	88,00 ± 14
Abay <i>et al.</i> <sup>[270]</sup>	Éthiopie	2017	100	91,70 ± 5
<b>Notre étude</b>	Algérie	2021-2023	82	82,25 ± 8,09

#### V.1.11. TCMH

Tableau 70 : TCMH et tuberculose pulmonaire.

Auteurs	Pays	Périodes	Effectifs	Moyennes (pg)
Akpan <i>et al.</i> <sup>[211]</sup>	Nigeria	2011	170	27,93 ± 3,18
Aniesedo <i>et al.</i> <sup>[308]</sup>	Nigeria	2019	35	25,89 ± 3,21
Obeagu <i>et al.</i> <sup>[299]</sup>	Nigeria	201	150	27,52 ± 0,40
Farhadian <i>et al.</i> <sup>[294]</sup>	Iran	2023	3354	30,66
Ștefanescu <i>et al.</i> <sup>[301]</sup>	Roumanie	2019-2020	90	28,92 ± 3,31
Kahase <i>et al.</i> <sup>[292]</sup>	Éthiopie	2018	80	29,60 ± 3,90
Abay <i>et al.</i> <sup>[270]</sup>	Éthiopie	201	100	29,30 ± 4,60
<b>Notre étude</b>	Algérie	2021-2023	82	28,05 ± 3,10

### V.1.12. CCMH

Tableau 71 : CCMH et tuberculose pulmonaire.

Auteurs	Pays	Périodes	Effectifs	Moyenne (g/100 ml)
Akpan <i>et al.</i> <sup>[211]</sup>	Nigeria	2011	170	34,76 ± 1,55
Aniesedo <i>et al.</i> <sup>[308]</sup>	Nigeria	2019	35	31,51 ± 1,74
Obeagu <i>et al.</i> <sup>[299]</sup>	Nigeria	201	150	35,23 ± 0,04
Farhadian <i>et al.</i> <sup>[294]</sup>	Iran	2023	3354	32,57
Ștefanescu <i>et al.</i> <sup>[301]</sup>	Roumanie	2019-2020	90	32,37 ± 1,39
Kahase <i>et al.</i> <sup>[292]</sup>	Éthiopie	2018	80	32,40 ± 1,70
Atomsa <i>et al.</i> <sup>[254]</sup>	Éthiopie	2012	108	32,09 ± 2,18
Abay <i>et al.</i> <sup>[270]</sup>	Éthiopie	201	100	34,20 ± 3,80
<b>Notre étude</b>	Algérie	2021-2023	82	34,06 ± 0,96

### V.1.13. Les plaquettes

Nous avons observé chez nos patients que la moyenne du nombre des plaquettes à l'hémogramme était de 366156/mm<sup>3</sup> avec un minimum de 56 100/mm<sup>3</sup> et un maximum de 672000/mm<sup>3</sup>, 23,2 % des tuberculeux avaient une thrombocytose (> 450 000/mm<sup>3</sup>) et 4,9 % une thrombopénie (< 150 000/mm<sup>3</sup>).

En ce qui concerne la thrombocytose, nos résultats étaient similaires à ceux de Palaniswamy *et al.* [311], de Batool *et al.* [295] et de Kurup *et al.* [297] où la thrombocytose était rapportée chez respectivement 24 %, 26,2 % et 27,3 % des patients tuberculeux.

La prévalence de la thrombocytose était un peu plus élevée dans une récente méta-analyse où elle était de 31,9 % (IC 95 % : 15–55, 3 %) [294].

Dans d'autres études, cette thrombocytose était plus importante, Atomsa *et al.*, l'ont mis en évidence chez 49,1 % des patients tuberculeux [254]. Dans l'étude de Renshaw *et al.*, la thrombocytose était plus fréquente chez les patients atteints de tuberculose (50 %) par rapport au groupe control [312]. Shah *et al.* [304], Kahase *et al.* [292] et karatoglu *et al.* [212] ont rapporté respectivement que 70 %, 65 % et 64% des patients tuberculeux souffraient de thrombocytose.

Cependant, Olaniyi *et al.* [291] et Kutiyal *et al.* [296] n'ont enregistré cette thrombocytose que chez respectivement 12,9 % et 11,71 % des patients.

La proportion de la thrombopénie dans nos résultats était similaire aux proportions rapportées dans les études de Kurup *et al.* [297] et Shah *et al.* [304] où la thrombopénie représentait respectivement 4,5 % et 5 % des cas.

Dans d'autres études, la thrombopénie était plus fréquente, elle était relevée chez 8 à 18 % des patients tuberculeux [212, 270, 291, 295, 306, 311].

Les autres résultats sont répertoriés dans le tableau 72.

Les plaquettes sont des cellules effectrices qui jouent un rôle important dans la réponse inflammatoire et immunologique et ont la capacité de libérer des cytokines et des chimiokines, agissant ainsi comme un régulateur immunitaire [297].

Erhabor *et al.*, ont rapporté que la thrombocytose était plus fréquente chez les patients atteints de tuberculose pulmonaire et que la thrombopénie était surtout observée dans la miliaire tuberculeuse [295].

Le stimulus de l'augmentation de la production de plaquettes dans la thrombocytose réactionnelle n'est pas clair. La thrombocytose s'associe à une surproduction de thrombopoïétine et de cytokines inflammatoires en réponse à une infection ou une inflammation chronique [294].

Diverses cellules inflammatoires, cytokines et médiateurs sont impliqués dans la formation de lésions granulomateuses rencontrées dans la tuberculose [303]. Parmi eux, IL6 qui est connue pour favoriser la production de plaquettes [212, 270, 292, 304, 311].

Le degré de la thrombocytose peut être utilisé dans la surveillance en tant que marqueur inflammatoire, au même titre que la VS et la CRP [307].

L'association entre tuberculose et thrombocytopénie a été rapportée, mais comme un phénomène rare [313]. Abakay O *et al.* ont démontré qu'elle est observée en cas de tuberculose sévère [274].

La thrombocytopénie est causée par des mécanismes à médiation immunitaire, un envahissement de la moelle osseuse, une infection directe des mégacaryocytes ou un hypersplénisme [270, 294]. La diminution du nombre de plaquettes chez les patients tuberculeux peut être due également à la libération d'IL1 qui agit comme un pro-coagulant sur les cellules endothéliales. Une étude Indienne a suggéré que la réduction du nombre de plaquettes pourrait être due à l'effet des médicaments antituberculeux et à la destruction immunitaire des plaquettes [299]. En effet, la thrombocytopénie peut être secondaire à la formation d'anticorps anti-rifampicine qui se lient aux plaquettes et subissent une cascade du complément entraînant la lyse de ces cellules. Ces anticorps suppriment également la production de plaquettes [300].

Tableau 72 : Plaquettes et tuberculose pulmonaire.

Auteurs	Pays	Périodes	Effectifs	Moyenne (/mm <sup>3</sup> )
Abakay <i>et al.</i> <sup>[274]</sup>	Turquie	2011-2013	70	352 300 ± 111 000
Renshaw <i>et al.</i> <sup>[312]</sup>	USA	2006-2011	58	373 000
Eteudo <i>et al.</i> <sup>[213]</sup>	Nigeria	2016	270	286 330 ± 101 090
Kartaloglu <i>et al.</i> <sup>[212]</sup>	Turquie	1997-1998	60	318 011 ± 91 610
Sezer <i>et al.</i> <sup>[50]</sup>	Turquie	2000	40	465 000 ± 85 000
Obeagu <i>et al.</i> <sup>[299]</sup>	Nigeria	2018	150	140 980 ± 36 600
Sumaira <i>et al.</i> <sup>[300]</sup>	Pakistan	2015	45	228 730 ± 122 070
Farhadian <i>et al.</i> <sup>[294]</sup>	Iran	2023	3354	319 998
Ştefanescu <i>et al.</i> <sup>[301]</sup>	Roumanie	2019-2020	90	380 120 ± 145 550
Rohini <i>et al.</i> <sup>[302]</sup>	Inde	2015	77	188 000 ± 34 000
Kutiyaal <i>et al.</i> <sup>[296]</sup>	Inde	2011-2012	128	250 000 ± 148 000
Kahase <i>et al.</i> <sup>[292]</sup>	Éthiopie	2018	80	391 000 ± 129 200
Atomsa <i>et al.</i> <sup>[254]</sup>	Éthiopie	2012	108	455 900 ± 329 000
Abay <i>et al.</i> <sup>[270]</sup>	Éthiopie	2017	100	336 000 ± 152 000
Robson <i>et al.</i> <sup>[43]</sup>	USA	1995	68	465 700 ± 27 100
<b>Notre étude</b>	Algérie	2021-2023	82	366 156 ± 127 823

## V.2. Bilan inflammatoire

### V.2.1. Vitesse de sédimentation

Dans notre étude, la moyenne de la VS à la première heure était de  $58,7 \pm 28,8$  mm avec un minimum à 5 mm et un maximum à 120 mm, 95,1 % des tuberculeux avaient une VS élevée (> 15 mm).

Nos résultats étaient comparables à la plupart des études qui ont révélé que le taux de positivité de la VS chez les patients tuberculeux varie de 80 % à 99 % [289, 292, 293, 295, 296, 311].

Ibeneme *et al.*, ont observé que les valeurs de la VS des patients atteints de tuberculose pulmonaire ( $44,0 \pm 40,0$  mm) étaient significativement supérieures aux valeurs témoins ( $8,0 \pm 7,8$  mm et  $1,62 \pm 0,31$ ). Dans l'étude de Kunder *et al.*, 92 % des patients avaient une VS élevée. La VS était  $\geq 40$  dans 72 % des cas [303]. Palanisawamy *et al.*, ont constaté que 99 % des patients atteints de tuberculose pulmonaire avaient une valeur de VS augmentée, 13 % des patients avaient une VS de 20 à 40 mm, 30 % des patients avaient une VS de 40 à 60 mm [311]. Les autres résultats sont répertoriés dans le tableau 73.

La VS est utilisée comme marqueur sensible de la réponse inflammatoire et est utile pour surveiller la progression ou la régression de la maladie [303]. Elle est augmentée par les

modifications des protéines plasmatiques telles que les immunoglobulines, le fibrinogène et la CRP en cas d'infections et d'affections inflammatoires ou malignes [292, 294].

L'augmentation de la VS pourrait être attribuée à une production accrue de protéines en phase aiguë et à la libération de protéines par *Mycobacterium Tuberculosis* dans la circulation[299].

Une VS élevée est l'un des indicateurs de la gravité de la maladie et un outil de suivi et d'évaluation du pronostic de la tuberculose [270].

Tableau 73 : VS et tuberculose pulmonaire

Auteurs	Pays	Périodes	Effectifs	Moyenne (mm)
Abakay <i>et al.</i> <sup>[274]</sup>	Turquie	2011-2013	70	39,8 ± 21,2
Akpan <i>et al.</i> <sup>[211]</sup>	Nigeria	2011	170	67,0 ± 34,0
Sezer <i>et al.</i> <sup>[50]</sup>	Turquie	2000	40	78 ± 22
Obeagu <i>et al.</i> <sup>[299]</sup>	Nigeria	2018	150	47,5 ± 2,7
Farhadian <i>et al.</i> <sup>[294]</sup>	Iran	2023	3354	63,6
Ștefanescu <i>et al.</i> <sup>[301]</sup>	Roumanie	2019-2020	90	82,7 ± 30,9
Rohini <i>et al.</i> <sup>[302]</sup>	Inde	2015	77	75,8 ± 40,4
Peresi <i>et al.</i> <sup>[314]</sup>	Brésil	2007	48	37,6 ± 28,6
Kutiyal <i>et al.</i> <sup>[296]</sup>	Inde	2011-2012	128	73,9 ± 10,0
Kahase <i>et al.</i> <sup>[292]</sup>	Éthiopie	2018	80	53,2 ± 32,2
Abay <i>et al.</i> <sup>[270]</sup>	Éthiopie	2017	100	65,30 ± 35,70
<b>Notre étude</b>	Algérie	2021-2023	82	58,7 ± 28,8

### V.2.2. CRP

Nous avons observé chez nos patients que la moyenne de la CRP était de 62,7 ± 33,9 mg/l avec un minimum à 6 mg/l et un maximum à 96 mg/l, 93,4 % des tuberculeux avaient une CRP élevée (> 6 mg/l).

Dans l'étude de Rao *et al.*, 88,24 % des patients avaient une CRP élevée avant le début du traitement [315]. Shaikh *et al.* ont constaté que la CRP était augmentée chez 67,7 % des patients et que la concentration sérique moyenne de CRP au moment du diagnostic et à la fin du traitement était respectivement de 9,86 et 2,21 mg/l [269]. 64 % des patients inclus dans l'étude d'Abakay *et al.*, avaient une CRP positive [274].

Cependant, la valeur moyenne de la CRP était très basse dans les études de Shaikh *et al.* [269], d'Abakay *et al.* [274], de Rohini *et al.* [302] et de Peresi *et al.* [314] qui ont trouvé respectivement 9,9 ± 4,8 mg/l, 6,1 ± 4,2 mg/l, 1,3 ± 0,5 mg/l et 3,6 mg/l.



Une étude faite en Moldavie et qui a comparé le taux moyen de la CRP au cours de la tuberculose pulmonaire et au cours d'une pneumonie, a objectivé que le taux de la CRP était plus bas chez les sujets atteints de tuberculose par rapport aux sujets présentant une pneumonie non tuberculeuse [257]. Les autres résultats sont répertoriés dans le tableau 74.

Plusieurs études ont mis en évidence une importante réponse inflammatoire à la phase aiguë chez les patients atteints de tuberculose pulmonaire [314]. Un taux élevé de CRP peut être utilisé comme un marqueur de sévérité et de l'étendue de la maladie [274].

Tableau 74 : CRP et tuberculose pulmonaire.

Auteurs	Pays	Périodes	Effectifs	Moyennes (mg/l)
Shaikh <i>et al.</i> <sup>[269]</sup>	Pakistan	2011	127	9,9 ± 4,8
Rao <i>et al.</i> <sup>[315]</sup>	Inde	2008	100	37,6 ± 23,2
Abakay <i>et al.</i> <sup>[274]</sup>	Turquie	2011-2013	70	6,1 ± 4,2
Baynes <i>et al.</i> <sup>[313]</sup>	Afrique de sud	1986	122	60,8 ± 37,2
Sezer <i>et al.</i> <sup>[50]</sup>	Turquie	200	40	44,4 ± 26,1
Rohini <i>et al.</i> <sup>[302]</sup>	Inde	2015	77	1,3 ± 0,5
Peresi <i>et al.</i> <sup>[314]</sup>	Brésil	2007	48	3,6
<b>Notre étude</b>	Algérie	2021-2023	82	62,7 ± 33,9

### V.2.3. Fibrinogène

La moyenne du taux du fibrinogène chez nos patients était de  $5,8 \pm 1,1$  g/L avec un minimum de 3,5 g/L et un maximum de 9,7 g/L. 92,6 % des tuberculeux avaient un taux de fibrinogène élevé (> 4 g/L).

Nos résultats étaient semblables à ceux de l'étude de Liu *et al.*, où le taux moyen de fibrinogène chez 142 patients atteints de tuberculose était de  $5,4 \pm 1,6$  g/L [278]. Néanmoins, Akpan *et al.*, ont rapporté un taux de fibrinogène plus élevé à  $7,1 \pm 2,6$  g/L [211].

Par contre, le taux de fibrinogène était plus bas dans les études de Kutiyal *et al.* [296] et de Robson *et al.* [43] qui ont trouvé respectivement un taux de  $4,2 \pm 1,4$  g/L et  $4,2 \pm 0,3$  g/L.

Une étude menée par Meade *et al.*, a révélé que la concentration plasmatique de fibrinogène joue un rôle crucial dans l'agrégation plaquettaire [296]. L'hyperfibrinogénémie constatée chez 48,43 % des patients de l'étude de Kutiyal *et al.* pourrait être liée à la thrombocytose détectée chez ces patients [316]. Les autres résultats sont répertoriés dans le tableau 75.

Le fibrinogène est un facteur de la phase aiguë qui augmente de manière significative lors des états inflammatoires, comme la tuberculose pulmonaire, qui s'associe à une production importante de cytokines, telles que le TNF  $\alpha$  et l'IL6. Ces cytokines induisent des réponses

hépatiques en phase aiguë qui modifient les niveaux de protéines de la coagulation telles que le fibrinogène [211, 278].

Tableau 75 : Fibrinogène et tuberculose pulmonaire.

Auteurs	Pays	Périodes	Effectifs	Moyennes (g/l)
Liu <i>et al.</i> <sup>[278]</sup>	Chine	2012	180	5,4 ± 1,6
Akpan <i>et al.</i> <sup>[211]</sup>	Nigeria	2011	170	7,1 ± 2,6
Kutiyal <i>et al.</i> <sup>[296]</sup>	Inde	2011-2012	128	4,2 ± 1,4
Robson <i>et al.</i> <sup>[43]</sup>	USA	1995	68	4,2 ± 0,3
Notre étude	Algérie	2021-2023	82	5,8 ± 1,1

#### V.2.4. LDH

Chez nos patients tuberculeux, la moyenne du taux du LDH était de 243 ± 93 U/L avec un minimum à 113 U/L et un maximum à 671 U/L. La moyenne du taux du LDH était basse par rapport aux données de la littérature. Sharma *et al.*, ont trouvé une moyenne de 346 ± 228 U/L [282]. Dans l'étude de Sezer *et al.* [50] (543 ± 61 U/L) et l'étude de Kutiyal *et al.* [296] (783,4 ± 188, 8 U/L) la moyenne du taux du LDH était plus élevée.

52,6 % de nos patients avaient un taux de LDH élevé (> 220 U/l). Ce qui est largement inférieur aux résultats de l'étude de Kutiyal *et al.*, où 100 % des patients avaient un LDH élevé [296]. Les autres résultats sont répertoriés dans le tableau 76.

Tableau 76 : LDH et tuberculose pulmonaire.

Auteurs	Pays	Périodes	Effectifs	Moyennes (U/l)
Sharma <i>et al.</i> <sup>[282]</sup>	Inde	2007	157	346 ± 228
Sezer <i>et al.</i> <sup>[50]</sup>	Turquie	2000	40	543 ± 61
Kutiyal <sup>[296]</sup>	Inde	2011-2012	128	783 ± 189
Notre étude	Algérie	2021-2023	82	243 ± 93

### V.3. Bilan d'hémostase

#### V.3.1. TP

Dans notre étude, la moyenne du TP était de 75,4 ± 13 % avec un minimum à 34 % et un maximum à 100 %. 32,1 % des tuberculeux avaient un TP bas inférieur à 70 %.

La durée moyenne en seconde du TP de notre échantillon (16,7 ± 2,6 s) était comparable à celle rapportée dans l'étude de Eteudo *et al.* (15,53 ± 3,35 s) [213] et légèrement inférieure à celle de l'étude de Kartaloglu *et al.* (19,5 ± 4,4 s) [212].

Kager *et al.* ont observé que le TP était significativement prolongé chez les nouveaux cas de tuberculose pulmonaire et les cas de rechutes par rapport au groupe contrôle [200].

Le TP est allongé par les cytokines et les médiateurs libérés au niveau des lésions tuberculeuses [212].

### V.3.2. TCA

Chez nos patients, la moyenne du TCA était de  $39,4 \pm 5,7$  s (Ratio  $1,23 \pm 0,18$ ) avec un minimum à 22 s et un maximum à 56,9 s. 60,8 % des tuberculeux avaient un TCA allongé (Ratio  $> 1,20$ ).

Notre moyenne de TCA était similaire à celle observée dans l'étude de Kartaloglu *et al.*,  $36,5 \pm 8,5$  s [212] et un peu inférieur à celle de l'étude de Eteudo *et al.*,  $46,1 \pm 8,8$  s [213].

### V.3.3. D-Dimères

La moyenne du taux des D-Dimères chez nos patients était de  $2839 \pm 2883$  ng/ml avec un minimum à 270 ng/ml et un maximum à 18 220 ng/ml. 84 % des tuberculeux avaient un taux de D-Dimères  $> 500$  ng/ml.

Dans l'étude de Kager *et al.*, le taux de D-Dimères était significativement élevé chez les nouveaux cas et les cas de rechute de tuberculose pulmonaire par rapport aux contrôles [200].

Li *et al.*, dans une analyse rétrospective des données des patients admis à l'hôpital de Xinhua et à l'hôpital des maladies respiratoires de Weifang en Corée de Sud avec un diagnostic de tuberculose pleurale entre mars 2014 et janvier 2020 et qui avait pour but d'évaluer les performances diagnostiques des D-Dimères pour l'embolie pulmonaire ; ont constaté qu'un taux des D-Dimères élevé a été détecté chez 75 % des patients. Mais les taux des D-Dimères des patients atteints d'EP étaient significativement plus élevés par rapport à ceux des patients sans EP ( $2260 \pm 960$  ng/ml versus  $1060 \pm 730$  ng/ml) [209].

Dans plusieurs études qui ont évalué les taux des D-Dimères et l'incidence des MVTE chez les patients atteints de COVID19, la moyenne du taux des D-Dimères variait de  $214 \pm 288$  ng/ml à 1660 ng/ml chez les survivants qui n'ont pas été hospitalisés dans une unité de soins intensifs, alors que chez les patients décédés ou qui ont été hospitalisés en unité de soins intensifs le taux des D-Dimères variait de 1003 ng/ml à 5200 ng/ml [317-326].

#### **V.4. Bilan de thrombophilie**

Nous avons observé chez nos patients que la moyenne du taux de l'antithrombine III était de  $94,7 \pm 16,7$  % avec un minimum à 47 % et un maximum à 124 %. Seulement 4,3 % des tuberculeux avaient un taux bas de l'antithrombine III bas (< 60 %).

La moyenne du taux de la protéine S était de  $94,9 \pm 28,2$  % avec un minimum à 37 % et un maximum à 200 %. Seulement 7,2 % des tuberculeux avaient un taux bas de la protéine S (< 50 %).

La moyenne du taux de la protéine C était de  $109,7 \pm 26,1$  % avec un minimum à 43 % et un maximum à 187 %. Seulement 2,9 % des tuberculeux avaient un taux bas de la protéine C (< 50 %) et 17,4 % des patients avaient des taux élevés (> 130 %).

D'après Kager *et al.*, les cas de tuberculose pulmonaire et les cas de rechute de tuberculose présentaient des niveaux d'antithrombine III et de protéine C plus bas que les patients témoins. Les concentrations totales de protéines S étaient légèrement plus élevées chez les patients atteints de tuberculose pulmonaire que chez les témoins ( $P < 0,05$ ), tandis que la protéine S libre était fortement réduite chez les patients atteints de tuberculose pulmonaire ( $P < 0.001$ ) [200].

Dans notre étude, la moyenne du taux de l'antithrombine III était supérieure à celui rapporté par l'étude de Sezer *et al.* [50] et de Robson *et al.* [43] qui était respectivement de  $64,05 \pm 8,88$  % et de  $72,0 \pm 8,8$  %.

En ce qui concerne la protéine C, la moyenne de notre étude était largement supérieure de celle de l'étude de Sezer ( $65,0 \pm 10,38$  %) [50].

#### **V.5. Facteurs de coagulation**

Dans notre étude, les moyennes des taux des facteurs II ( $77,50 \pm 27,58$  %), VIII ( $125 \pm 97,58$  %) et X ( $77 \pm 19,70$  %) étaient normales. Les moyennes des taux des facteurs V ( $42,67 \pm 19,86$  %) et VII ( $42,67 \pm 14,01$  %) étaient diminuées.

Au Bangladesh, Kager *et al.*, dans une étude prospective qui a concerné 64 tuberculeux à trouver que le facteur II n'était pas affecté, le facteur VII, le facteur X et le facteur XI étaient diminués. En revanche, le facteur VIII et le facteur V étaient augmentés [200].

La moyenne du taux du facteur VIII de notre étude était comparable à celle d'une étude Indienne prospective réalisée entre 2011 et 2012 et qui a inclus 128 patients ( $133,89 \pm 75,41$  %) [296] mais elle était largement inférieure de celle de l'étude de Sezer *et al.*, qui était de  $210 \pm 58,42$  % [50].

## **V.6. Anticorps Anti-phospholipides**

Dans notre étude, 2,6 % seulement des patients tuberculeux avaient des tests positifs pour les anticorps anti-cardiolipine type IgG, 2 % pour les anticorps Anti-phospholipides type IgM et 13,9 % pour les anticorps anti-bêta2-glycoprotéine type IgM.

Nos résultats étaient un peu différents de ceux de l'étude de Bessis *et al.*, où 11,4 % des patients avaient des tests positifs pour les anticorps anti-cardiolipine type IgG, 4,44 % pour les anticorps anti-phospholipides type IgM et 2,22 % pour les anticorps anti-phospholipides type IgG [222]. Dans la tuberculose, une élévation significative des anticorps anti-phospholipides tels que les IgM Anti-cardiolipine et les anti-bêta2-glycoprotéines a été rapportée, mais le lien avec la thrombose n'a pas été établi [222].

## **VI. Traitement**

Dans notre étude, le taux de guérison était similaire à celui de l'étude de Hamidi [242] à Médéa où le taux de guérison des nouveaux cas a été estimé à 97 % à la fin du traitement sachant que le taux de guérison recommandé par l'OMS pour les pays à ressources limitées est de 85 % [247].

## **VII. Évolution**

### **VII.1. Hémogramme**

Nous avons constaté que seulement 31 patients (37,8 %) avaient un hémogramme perturbé à la fin du 1<sup>er</sup> mois de traitement antituberculeux, ce taux baisse à 17,1 % à la fin du 2<sup>e</sup> mois de traitement.

Le nombre des globules blancs a diminué de façon significative à la fin du 1<sup>er</sup> mois de traitement ( $P < 0,05$ ) par rapport à celui d'avant le début du traitement.

Même constat pour les polynucléaires neutrophiles, les monocytes, l'hémoglobine et le nombre de plaquettes ( $p < 0,05$ ).

En revanche, on n'a pas constaté de différence significative en ce qui concerne le nombre des lymphocytes, des basophiles et des éosinophiles entre la fin du 1<sup>er</sup> mois de traitement et avant le début du traitement.

À la fin du 6<sup>e</sup> mois de traitement, seulement deux patients présentaient toujours un hémogramme perturbé, notamment un taux d'hémoglobine bas et chez qui on a suspecté une bêta-thalassémie hétérozygote qui a été confirmée par l'électrophorèse de l'hémoglobine.

Selon l'étude d'Obeagu *et al.*, le nombre de neutrophiles, de lymphocytes et de monocytes a diminué de façon significative ( $P < 0,05$ ) chez les sujets atteints de tuberculose à la fin du

6<sup>e</sup> mois de traitement par rapport au groupe témoin. Le nombre de globules rouges, le taux d'hémoglobine, la CCMH et le nombre de plaquettes ont augmenté significativement ( $P < 0,05$ ) à la fin du 4<sup>e</sup> mois du traitement [299].

Selon Akpan *et al.* Le nombre des leucocytes et des plaquettes est passé respectivement de  $14\,400 \pm 1\,100$  à  $8\,700 \pm 1\,000$  éléments/mm<sup>3</sup> et de  $465\,000 \pm 85\,000$  à  $347\,000 \pm 53\,000$  éléments/mm<sup>3</sup> et l'hémoglobine a augmenté de  $10,2 \pm 0,3$  à  $12,1 \pm 0,2$  g/dl, après 4 semaines de traitement [211].

La neutrophilie et la lymphopénie se sont améliorées parallèlement à la régression de l'inflammation sous traitement antituberculeux [300].

Le délai de résolution de l'anémie dans l'étude de Lee *et al.*, était de  $118,8 \pm 113,2$  jours. La résolution de l'anémie prenait plus de temps si la concentration initiale d'hémoglobine était très basse [310].

Dans l'étude de Kutiyal *et al.*, l'anémie s'est améliorée significativement avec le traitement antituberculeux après la phase intensive [296].

Okeke *et al.*, ont observé que la moyenne du nombre des plaquettes constatée au début du traitement s'est améliorée de manière significative après 2 mois de traitement ( $281\,920 \pm 93\,220$ /mm<sup>3</sup> versus  $209\,020 \pm 103\,550$ /mm<sup>3</sup>) ( $P < 0,001$ ) et qu'il y a eu en outre une autre augmentation significative du nombre de plaquettes à la fin du 6<sup>e</sup> mois de traitement ( $340\,690 \pm 71\,000$ /mm<sup>3</sup>) [272].

## **VII.2. Bilan inflammatoire**

### **VII.2.1. Vitesse de sédimentation**

Nous avons observé à la fin du 1<sup>er</sup> mois du traitement que la moyenne de la VS à la 1<sup>re</sup> heure a diminué significativement ( $p = 0,000$ ) par rapport à la moyenne d'avant l'introduction du traitement ( $53,6 \pm 29,2$  versus  $22,6 \pm 19,1$ ) et que la moyenne de la VS a passé sous le seuil de 15 mm à la fin du 3<sup>e</sup> mois du traitement.

À la fin du 2<sup>e</sup> mois de traitement, la moyenne du LDH a aussi baissé de manière significative ( $p = 0,000$ ) par rapport à la moyenne d'avant le traitement.

Dans l'étude d'Akapan *et al.*, la VS a diminué de façon significative passant de  $67,0 \pm 34,0$  mm à la 1<sup>re</sup> heure chez les patients nouvellement diagnostiqués à  $26,0 \pm 33,0$  mm chez les patients qui avaient été traités pendant 4 mois [211].

Selon Obeagu *et al.*, après le début du traitement, le taux de la VS a diminué progressivement et de façon significative ( $P < 0,05$ ) au 2<sup>e</sup>, 4<sup>e</sup> et 6<sup>e</sup> mois de traitement par rapport au témoin [299].

### VII.2.2. CRP

Chez nos patients, la moyenne de la CRP est passée de 62,7 mg/l à l'admission à 27,1 mg/l à la fin du 1<sup>er</sup> mois du traitement ( $p = 0,004$ ), à 22,2 mg/l à la fin du 2<sup>e</sup> mois de traitement et à 6,89 mg/l à la fin du 6<sup>e</sup> mois.

93,7 % des CRP étaient supérieures à 6 mg/l avant le début du traitement. 43,9 % et 23,17 % des CRP étaient positives respectivement à la fin du 1<sup>er</sup> mois et à la fin du 2<sup>e</sup> mois du traitement. Un seul patient à la fin de traitement présentait toujours une CRP positive à 48 mg/l.

D'après Rao *et al.*, 88,24 % des patients atteints de tuberculose pulmonaire avaient une CRP élevée avant le début du traitement ; au 3<sup>e</sup> mois, 32,56 % des CRP étaient encore élevées ; ce pourcentage a diminué à 15,63 % à la fin du traitement [315].

Sahiratmadja *et al.* ont constaté des résultats semblables, c'est-à-dire une augmentation des taux de la VS et de la CRP avant le début du traitement et une diminution de la VS et une normalisation de la CRP à la fin du traitement [327].

Rohini *et al.*, ont observé que la baisse des concentrations sériques de la CRP a coïncidé avec l'augmentation de la concentration d'hémoglobine pendant le traitement [302].

La CRP se dépose sur les cellules nécrotiques au site de l'inflammation, facilitant ainsi leur élimination par phagocytose. Une fois sa fonction terminée, les niveaux sériques reviennent rapidement à la normale, ce qui en fait un indicateur utile pour évaluer l'intensité inflammatoire et sa réponse au traitement [328].

### VII.2.3. Fibrinogène

Dans notre étude, 92,6 % des patients avaient un taux de fibrinogène pathologique avant le début du traitement, à un mois de traitement, 46,34 % des taux de fibrinogènes étaient toujours élevés, ce pourcentage est passé à 21,95 % à la fin du 2<sup>e</sup> mois de traitement. À la fin du traitement, seulement un seul patient présentait toujours un fibrinogène supérieur à 4 g/l.

Concernant la moyenne du taux de fibrinogène, elle est passée de  $5,78 \pm 1,10$  g/l à l'admission à  $4,37 \pm 1,33$  g/l à la fin du 1<sup>er</sup> mois, cette baisse était très significative ( $p < 0,000$ ). À la fin du 2<sup>e</sup> mois du traitement, cette moyenne était de  $4,06 \pm 1,41$  g/l et la fin du traitement, elle était de  $3,31 \pm 0,56$  g/l.

Selon Sezer *et al.*, la concentration de fibrinogène chez les patients tuberculeux, comparativement aux témoins était statistiquement plus élevée. Ils ont observé une baisse du taux de fibrinogène plasmatique après douze semaines de traitement antituberculeux. Ce taux atteint un niveau normal à la fin du traitement [50].

## VIII. Tuberculose pulmonaire et maladies veineuses thromboemboliques

L'incidence de la MVTE chez les patients atteints de tuberculose pulmonaire inclus dans notre étude était de 6,1 %. Ce résultat était comparable avec ceux de l'étude de Kambouche [53] 5,19 %, de Moradi *et al.* [329] 7,28 % et de Aissa *et al.* [330] 7,14 %. Largement au-dessous de ceux de Bessis *et al.* [222] 22,9 % et de Hodgkinson *et al.* [331] 21,2 %. Et supérieurs à ceux de Hadjadj-Aoul *et al.* [332] 0,44 %, de Sharif-Kashani *et al.* [1] 1,4 % et de Park *et al.* [23] 1 %.

Les résultats des autres publications sont rapportés dans le tableau 77.

Tableau 77 : Incidence de la MVTE chez les patients atteints de tuberculose pulmonaire.

Auteurs	Pays	Période	Incidences
Ben Amar <i>et al.</i> <sup>[27]</sup>	Tunisie	1999-2013	4,83 %
Anta Dicko <i>et al.</i> <sup>[333]</sup>	Sénégal	2003-2006	2,20 %
Hadjer <i>et al.</i> <sup>[54]</sup>	Algérie	2010-2014	1,80 %
White <i>et al.</i> <sup>[215]</sup>	Afrique de sud	1978-1986	3,40 %
Park <i>et al.</i> <sup>[23]</sup>	Corée de sud	2003-2015	1,00 %
Nsounfon <i>et al.</i> <sup>[334]</sup>	Cameroun	2010-2019	0,80 %
Marjani <i>et al.</i> <sup>[46]</sup>	Iran	2007-2009	2,80 %
Lau <i>et al.</i> <sup>[48]</sup>	Canada	2006-2017	4,20 %
Ha <i>et al.</i> <sup>[51]</sup>	Corée de sud	2000-2015	0,60 %
Dentan <i>et al.</i> <sup>[47]</sup>	USA	2006	2,07 %
Danwang <i>et al.</i> <sup>[45]</sup>	Belgique	2020	3,50 %
Borjas-Howard <i>et al.</i> <sup>[49]</sup>	Pays-Bas	2000-2010	2,40 %
Ambrosetti <i>et al.</i> <sup>[44]</sup>	Italie	2005	0,60 %
Altuwajjri <i>et al.</i> <sup>[335]</sup>	Arabie saoudite	2015-2018	2,91 %
<b>Notre étude</b>	Algérie	2021-2023	6,10 %

### VIII.1. Genre

Dans notre étude, le genre était exclusivement masculin (100 %), cette prédominance masculine a été constatée aussi dans les études d'El Fekih *et al.* [25] (100 %), de F. Kambouche [53] (88 %), et de Marjani *et al.* [46] (81,2 %). Dans d'autres études, cette prédominance masculine était moins nette, notamment dans l'étude Sharif Kashani *et al.* [1] 67,39 %, de Ben Amar *et al.* [268] (62 %) de Malzi *et al.* [26] (58 %).

Une prédominance féminine a été retrouvée dans l'étude d'Anta Dicko [53] 62,5 %, de Dentan



*et al.* [47] 54,17 %, de Hadjer *et al.* [54] 58,34 % et de Hadjadj *et al.* [55] 60 %.

Les résultats d'autres études sont cités dans le tableau 78.

L'étude d'Olie *et al.*, ont démontré que le genre masculin est considéré comme facteur de risque de survenue de MVTE à partir de l'âge de 45 ans [336]. L'association MVTE et tuberculose pulmonaire serait donc plus fréquemment chez les hommes que chez les femmes [47].

Tableau 78 : Répartition des patients atteints de tuberculose pulmonaire compliquée d'une MVTE selon le genre.

Auteur	Pays	Sexe-ratio
Borjas-Howard <i>et al.</i> <sup>[49]</sup>	Pays-Bas	8,0
Kouismi <i>et al.</i> <sup>[214]</sup>	Maroc	2,3
White <i>et al.</i> <sup>[215]</sup>	Afrique du Sud	1,0
Altuwajri <i>et al.</i> <sup>[335]</sup>	Arabie saoudite	0,5
<b>Notre étude</b>	Algérie	5,0

## VIII.2. Âge

Nous avons constaté que la moyenne d'âge des patients atteints de tuberculose pulmonaire compliquée de MVTE était de  $25,6 \pm 3,7$  ans (21 – 31 ans). Cette moyenne était comparable à celle de l'étude de Shaarawy *et al.* [337]. Mais la moyenne d'âge dans la plupart des études se situait entre 38 ans et 45 ans, Hadjer *et al.* [54], Nsounfon *et al.* [334], Borjas-Howard *et al.* [49], Malzi *et al.* [26], Kouismi *et al.* [214, 338] et Djahnaoui *et al.* [338].

Dans l'étude de Dentan *et al.* [47] et l'étude de Park *et al.* [23], la médiane d'âge était plus élevée, respectivement 59,5 ans et 70 ans. Les résultats d'autres études sont répertoriés dans le tableau 79.

Cette disparité entre nos résultats et ceux de la littérature est due à la spécificité de notre hôpital où la plupart des consultants sont de jeunes militaires.

Tableau 79 : La moyenne d'âge des patients atteints de tuberculose pulmonaire compliquée de MVTE.

Auteurs	Pays	Périodes	N	Moyenne (ans)
Kambouche <sup>[53]</sup>	Algérie	2016-2018	17	44,9 ± 4, 5
White <i>et al.</i> <sup>[215]</sup>	Afrique de sud	1978-1986	46	37,7
Shaarawy <i>et al.</i> <sup>[337]</sup>	Égypte	2016	8	27,6 ± 14,1
Marjani <i>et al.</i> <sup>[46]</sup>	Iran	2007-2009	32	52,0 ± 22,0
Ha <i>et al.</i> <sup>[51]</sup>	Corée de sud	2000-2015	46	65,5 ± 16,3
Chung <i>et al.</i> <sup>[339]</sup>	Taiwan	2000-2010	210	59,4 ± 20,0
Ben Amar <i>et al.</i> <sup>[27]</sup>	Tunisie	1999-2013	26	42,6 ± 21,8
<b>Notre étude</b>	Algérie	2021-2023	5	25,6 ± 3,7

N : Nombre de cas

### VIII.3. IMC

La moyenne de l'IMC chez nos malades tuberculeux était de  $18,19 \pm 4,14 \text{ kg/m}^2$  avec un minimum à  $12,04 \text{ kg/m}^2$  et un maximum à  $22,22 \text{ kg/m}^2$ . 40 % des patients avaient un IMC inférieur à  $18,5 \text{ kg/m}^2$ .

Selon les résultats des études de Sharma *et al.* [282] (77,5 %) de Ben Amar *et al.* [27] (53,85 %) et Soumaré *et al.* [340] (70 %), la majorité des patients tuberculeux compliqués de MVTE avaient un faible poids. Dans l'étude de Cherni *et al.* [341], les tuberculeux compliqués de MVTE avaient un poids plus faible significativement par rapport aux tuberculeux non compliqués ( $p = 0,01$ ).

### VIII.4. Habitudes toxiques

Dans notre étude, 80 % des tuberculeux compliqués de MVTE étaient des fumeurs ou des ex-fumeurs et 20 % seulement étaient des non-fumeurs. La quantité du tabagisme chez les patients tuberculeux fumeurs actifs et ex-fumeurs était de  $13,00 \pm 11,60 \text{ PA}$  avec un minimum de 4 PA et un maximum de 30 PA. La différence n'était pas significative ( $p = 0,417$ ) par rapport aux tuberculeux fumeurs ou ex-fumeurs non compliqués de MVTE.

Nos résultats étaient comparables à ceux de l'étude de Kambouche, une étude algérienne réalisée à Mostaganem, où 88, 24 % des patients étaient des fumeurs ou des ex-fumeurs [53]. Selon Sharif Kashani *et al.*, le tabagisme était présent chez 54,35 % des patients de son échantillon et la toxicomanie chez 36,96 % [342].

Dans l'étude Shaarawy *et al.* [337] et l'étude de Park *et al.* [23], le tabagisme a été retrouvé respectivement chez 50 % et 58,3 % des patients.

Dans l'étude de Marjani *et al.*, 40,6 % des patients étaient des fumeurs et 68,75 avaient une notion de toxicomanie [46]. En revanche, Sharma *et al.*, n'ont constaté le tabagisme que chez 35 % des cas [282].

La moyenne de la quantité de tabagisme dans notre étude était largement supérieure à celle décrite dans l'étude de Park *et al.*,  $4,5 \pm 2,8$  PA [23], et était inférieure à celle de l'étude de Habibeche *et al.*, 24,7 PA [343].

Une étude comparative contrôlée comprenant une large population de 3 989 malades avec MVTE et 4 900 patients contrôles. Le risque relatif de MVTE était de 1,42 chez les fumeurs actifs et de 1,23 chez les ex-fumeurs, comparé à ceux qui n'avaient jamais fumé. Ceux qui fumaient le plus ou le plus longtemps avaient le risque relatif le plus élevé (RR = 4,30). Cette vaste étude a ainsi mis en évidence une corrélation évidente, réversible et dose dépendante entre le tabagisme et le risque de MVTE [344].

### **VIII.5. Antécédents**

80 % des tuberculeux compliqués de MVTE inclus dans notre étude n'avaient pas d'antécédents pathologiques, un seul patient était suivi pour une maladie inflammatoire intestinale chronique. Dans l'étude de Kambouche, le diabète sucré de type 2 a été retrouvé chez 35,3 % des patients et la bronchopneumopathie chronique obstructive chez 18,8 % des cas [53]. Dans l'étude de Sharma *et al.*, 22,5 % des patients tuberculeux compliqués de MVTE étaient diabétiques [282]. Dans l'étude de Sharif Kashani *et al.*, les antécédents constatés chez les patients étaient, l'accident vasculaire cérébral (10,9 %), l'insuffisance cardiaque (2,17 %), la bronchopneumopathie chronique obstructive (8,7 %), la thrombose veineuse (10,9 %), le cancer (2,17 %), la chirurgie récente (2,17 %), la paralysie ou l'immobilisation (8,7 %) et l'admission aux soins intensifs pendant l'hospitalisation (6,62 %) [342].

D'après Park *et al.*, 45,8 % des tuberculeux compliqués de MVTE n'avaient pas d'antécédents pathologiques, 50 % des cas avaient rapporté la notion d'immobilisation, 8,3 % avaient été opérés ou avaient été victime d'un traumatisme récent, 8,3 % avaient un cancer, 4,2 % avaient un diabète, 12,5 % avaient une maladie respiratoire chronique, 8,3 % avaient un AVC et 8,3 % une insuffisance cardiaque [23].

Nsounfon *et al.*, ont trouvé la notion d'immobilisation et de thrombose veineuse respectivement chez 51,6 % et 12,9 % des tuberculeux compliqués de MVTE [334]. Dans l'étude de Marjani

*et al.* 9,4 % des patients avaient un diabète, 28,1 %, une HTA et 12,5 % étaient séropositifs au virus de l'HIV [46].

Chez nos tuberculeux sans comorbidités ni facteurs de risque, l'apparition de MVTE confirme que la tuberculose est une maladie infectieuse avec un état d'hypercoagulabilité pouvant entraîner des complications thrombo-emboliques, même en l'absence de tout facteur de risque.

### **VIII.6. Signes généraux**

Tous les patients tuberculeux compliqués d'une MVTE étaient fébriles et avaient un amaigrissement, 80 % des patients avaient des sueurs nocturnes, une anorexie et une AEG.

La moyenne de la température était de  $38,08 \pm 1,70$  °C et la perte de poids était en moyenne de  $6 \pm 2,35$  kg.

D'après l'étude de Shaarawy *et al.*, 50 % des patients tuberculeux compliqués d'une MVTE avaient de la fièvre et des sueurs nocturnes [337] et selon Ben Amar *et al.*, la température moyenne était de 37,8 °C avec des extrêmes allant de 37 °C à 40 °C [27].

### **VIII.7. Signes fonctionnels**

La toux productive était le principal symptôme chez nos patients. Les expectorations étaient de couleur jaunâtre chez 40 % des cas et hémoptoïque chez 20 %. Tous les patients avaient une douleur thoracique et de la dyspnée dont 60 % d'entre eux étaient au stade 4 selon la classification mMRC. Un seul patient avait une hémoptysie.

En ce qui concerne les cas de tuberculose compliquée d'une MVTE, 40 % des patients avaient des douleurs au niveau des membres inférieurs.

Les résultats étaient différents de ceux obtenus lors d'une étude égyptienne impliquant 50 patients atteints de tuberculose pulmonaire, parmi lesquels 16 % avaient une EP ; tous les patients de leur série avaient de la toux productive et une dyspnée. 37,5 %, une douleur thoracique et 75 % avaient une hémoptysie [337].

Sharma *et al.*, ont observé que tous les patients avaient une toux, de la fièvre et une perte de poids. La dyspnée, la douleur thoracique et l'hémoptysie ont été observées respectivement chez 72,50 %, 17,50 % et 5 % des patients [282].

D'après Ben Amar *et al.*, les symptômes les plus fréquents étaient la toux (62 %), suivie par la dyspnée et les douleurs thoraciques, 38 % et 35 % respectivement. L'hémoptysie était observée dans seulement 19 % des cas. La TVP était révélée par des œdèmes associés ou non à une douleur spontanée du mollet chez 46 % des patients [27].

Dans l'étude de Kambouche, la symptomatologie était dominée par l'altération de l'état général (87,5 %), suivie par la toux (62,5 %), la fièvre (53,1 %), la dyspnée (50 %) et l'hémoptysie (31,3 %) [53].

Selon Park *et al.*, 37,5 % des patients avaient une dyspnée, 12,5 % une douleur thoracique et 12,5 % avaient un œdème au niveau du membre inférieur [23].

Hadjer *et al.*, ont noté que 66,6 % des TVP chez les patients tuberculeux ont été révélées par une douleur du membre inférieur [54].

### **VIII.8. Circonstances de découverte**

La découverte de la MVTE était concomitante au diagnostic de la tuberculose chez trois patients (60 %) et au cours de l'hospitalisation chez deux patients (40 %).

Dans la littérature, les circonstances d'apparition de la MVTE chez les tuberculeux sont multiples ; mais le plus souvent, elle apparaît après le début du traitement de la tuberculose.

Selon une étude algérienne réalisée par Kambouche, la découverte de la MVTE était concomitante au diagnostic de la tuberculose chez seulement 11,76 % des patients, alors qu'elle était découverte au cours de l'hospitalisation chez 23,53 % et au cours du traitement antituberculeux chez 64,71 % des patients [53].

L'étude de Sharif Kashani *et al.*, ont révélé que 63,04 % des cas de tuberculose compliquée de MVTE ont développé une MVTE au cours de l'hospitalisation ; 32,61 % au cours du traitement de la tuberculose ; et 4,35 % ont été hospitalisés pour prise en charge d'une MVTE et c'est au cours de leur hospitalisation que la tuberculose a été découverte [342].

D'après Ben Amar *et al.*, 19,23 % des cas de tuberculose compliquée de MVTE ont développé une MVTE au cours de l'hospitalisation ; 61,54 % au cours du traitement de la tuberculose ; et la complication thromboembolique était révélatrice de la tuberculose chez 19,23 % des patients [27].

Dans une étude faite en Arabie Saoudite qui a inclus 103 patients atteints de tuberculose, trois patients d'entre eux avaient développé une MVTE. Deux des trois patients ont eu une MVTE peu après le diagnostic de la tuberculose, tandis que chez un patient, l'événement de MVTE avait précédé le diagnostic de tuberculose [335].

Dans une étude prospective réalisée en Afrique du Sud dont le but était d'étudier l'association tuberculose/MVTE ; sur les 99 participants qui avaient une MVTE, 21 (21,2 %) avaient une tuberculose [331].

D'après Ambrosetti *et al.*, tous les cas de MVTE observés parmi les nouveaux cas de tuberculose pulmonaire étaient traités avec la rifampicine. Et tous, sauf un, ont compliqué d'une MVTE au cours de l'hospitalisation [44].

### **VIII.9. Délai de la survenue de MVTE après l'admission**

Chez nos patients tuberculeux, le délai de survenue de la MVTE après leur admission était de deux (2) jours pour le premier patient et de sept (7) jours pour le deuxième.

Hadjer *et al.*, ont constaté que chez 33,4 % des cas de tuberculose compliquée d'une MVTE, la complication thrombo-embolique était survenue moins d'une semaine après l'hospitalisation [54].

Dans l'étude de Kambouche, la MVTE était survenue dans un délai moyen de 12 jours après l'hospitalisation avec des extrêmes allant de 3 à 30 jours [53].

Selon l'étude de Ben Amar *et al.*, le délai moyen de survenue de la complication veineuse thromboembolique chez les patients hospitalisés pour tuberculose (21 cas) était de 17,8 jours avec des extrêmes allant de 1 à 90 jours [27].

D'après El Fekih *et al.*, la phlébite s'est produite, en moyenne, 20 jours (1 à 60 jours) après le diagnostic de la tuberculose pulmonaire [25].

Selon l'étude de Sharma *et al.*, l'intervalle entre le diagnostic de tuberculose et la survenue de la TVP était de 2 à 3 semaines chez 35 % des patients, et de 3 à 4 semaines chez 27,5 % d'entre eux [282].

D'après Lau *et al.*, la MVTE, peut-être diagnostiquée jusqu'à 30 jours avant le diagnostic de la tuberculose [48].

Plusieurs auteurs ont constaté que cette association survient dans 80 % des cas pendant les 20 premiers jours d'hospitalisation. Chez ces tuberculeux alités, la durée de l'immobilisation semble être un facteur déterminant. Après une semaine d'alitement, ils ont estimé que la fréquence des TVP est de 15 %. Il a été démontré qu'un taux sanguin élevé de cytokines pro-inflammatoires est un facteur favorisant la stase sanguine et la survenue de la MVTE [53].

### **VIII.10. Délai entre le début du traitement antituberculeux et l'apparition des symptômes de MVTE**

Dans notre série, un seul patient tuberculeux a développé un accident thromboembolique. Ce dernier est survenu un jour après le début du traitement.

Robson *et al.* ont rapporté que l'apparition d'une MVTE était habituellement constatée moins de 7 jours après l'administration du médicament antituberculeux [43].

Selon Jahnaoui *et al.*, la MVTE est apparue en moyenne 12 jours après le début du traitement antituberculeux dans 16 cas (76,19 %) et 8 jours en moyenne avant le début du traitement dans 5 cas (23,81 %) [338].

Selon les conclusions de Nsounfon *et al.*, le diagnostic de MVTE a été établi en moyenne 13 jours (7 – 38 jours) après le début du traitement antituberculeux chez 54,8 % des patients [334].

Selon White *et al.*, dans la majorité des cas, le diagnostic de MVTE a été posé dans les deux premières semaines après le début du traitement [215].

Dans l'étude de Marjani *et al.*, la médiane de l'intervalle entre le début du traitement antituberculeux et le diagnostic d'une MVTE était de 14 jours [46].

D'après les données de Ben Amar *et al.*, chez 80,77 % des patients, la MVTE a été diagnostiquée dans un délai moyen de  $16,3 \pm 46,3$  jours après l'initiation du traitement contre la tuberculose [27].

Malzi *et al.*, ont affirmé que le délai de survenue de la MVTE après la mise sous traitement antituberculeux varie entre 7 jours et 5 mois [26].

Cherni *et al.*, ont constaté que le délai moyen entre le début du traitement antituberculeux et l'apparition d'une MVTE était de 25 jours. La plupart des EP ont eu lieu au cours des trois semaines qui ont suivi le début du traitement antituberculeux [341].

D'après l'analyse effectuée par Hadjadj-Aoul *et al.*, la confirmation du diagnostic de MVTE a été faite en moyenne 27 jours (7 - 93 jours) après le début du traitement antituberculeux [55].

White *et al.*, ont observé que chez les patients traités par rifampicine, le risque de TVP était cinq fois plus élevé que chez les patients non traités par rifampicine [215].

Lang *et al.*, ont établi que l'inflammation chronique causée par M. Tuberculosis et l'utilisation de la rifampicine en tant que médicament antituberculeux peuvent entraîner des lésions vasculaires endothéliales [203].

### **VIII.11. Constantes vitales**

Nous avons fait les constats suivants, la moyenne de la fréquence respiratoire chez les tuberculeux compliqués de MVTE était de  $30,4 \pm 1,7$  cycles/min et tous les patients avaient une tachypnée ( $> 20$  cycles/min). La fréquence cardiaque moyenne s'élevait à  $108 \pm 20$  bat/min et que 60 % des patients présentaient une tachycardie ( $> 100$  bat/min). La TA systolique moyenne était de  $99,4 \pm 5,6$  mmHg et 20 % des patients avaient une TA systolique  $< 90$  mmHg ; la TA diastolique moyenne était de  $59,2 \pm 10,2$  mmHg et 60 % des patients avaient une TA diastolique

< 60 mmHg. La SaO<sub>2</sub> était de 92,6 ± 5,1 % et 40 % des patients étaient hypoxiques (SaO<sub>2</sub> < 90 %).

D'après Sharam *et al.*, 62,5 % des patients souffraient d'hypoxie [282]. Shaarawy *et al.* ont observé que la tachycardie était présente chez 62,5 % des patients atteints de tuberculose compliquée de MVTE et que la moyenne de la SaO<sub>2</sub> était de 87,2 ± 1,2 % [337].

Park *et al.*, ont constaté que 33,3 % des patients présentaient une tachycardie (> 110 bat/min) et que le pourcentage de leurs patients ayant une TAS inférieure à 90 mmHg était de 4,2 % [23]. Selon Soumaré *et al.*, la fréquence respiratoire moyenne était de 32 cycles/min chez 65 % des cas et la moyenne de la température était de 38,5 °C [340].

### **VIII.12. Délai de consultation**

Nous avons observé dans notre étude que le délai entre les premiers symptômes et la première consultation médicale chez nos patients atteints de tuberculose pulmonaire associée à une MVTE, était de 11,0 ± 10,9 jours et que la durée entre la première consultation médicale et l'admission à l'hôpital chez ces patients était de 36,0 ± 31,3 jours. Nos résultats étaient en concordance avec ceux de l'étude de Kambouche où la durée moyenne d'évolution des signes cliniques de la tuberculose avant l'hospitalisation était de quatre semaines [53].

Dans l'étude de Nsounfon *et al.*, le délai moyen pour établir le diagnostic de tuberculose chez les patients atteints de tuberculose compliquée d'une MVTE était aussi de 5,5 semaines (4 – 14 semaines) [334].

Selon l'étude menée par Ben Amar *et al.*, en Tunisie, la durée moyenne d'évolution des symptômes de la tuberculose avant l'hospitalisation était plus longue que celle de notre étude soit 45,6 ± 38,4 jours avec des extrêmes allant de 3 à 180 jours [27]. Habibech *et al.*, ont constaté que ce délai était de 52,8 jours [343].

Il est possible d'expliquer le retard diagnostique de la tuberculose pulmonaire par l'installation insidieuse ou subaiguë de cette affection [53].

### **VIII.13. Radiographie thoracique**

L'analyse des radiographies du thorax a montré que l'atteinte était bilatérale chez tous les patients, l'étendue des anomalies radiologiques était au degré II et au degré III radiologique chez 60 % et 40 % des patients respectivement. En ce qui concerne les types des anomalies radiologiques constatées, les nodules étaient prédominants chez tous les cas, suivis des images cavitaires et des infiltrats qui étaient présents chez 80 % des cas.



Nos résultats n'étaient pas loin de ceux de la littérature, selon Kambouche, 88,24 % des patients avaient des anomalies radiologiques bilatérales ou étendues à plus d'un tiers d'un champ pulmonaire [53]. Dans l'étude de Malzi *et al.*, l'atteinte radiologique était bilatérale chez 72 % des patients [26].

Selon les résultats de l'étude de Sharma *et al.*, une atteinte bilatérale à la radiographie a été observée chez 95 % des cas de tuberculose pulmonaire compliquée d'une MVTE, la majorité des cas (72,5 %) avaient des atteintes radiologiques étendues, 22,5 % avaient une atteinte modérée et 5 % des patients avaient une atteinte minimale [282].

Selon l'étude de Ben Amar *et al.*, l'atteinte radiologique était étendue ou bilatérale chez plus de la moitié de leurs patients [27].

Cependant, dans les études de Kouismi *et al.* [214] et d'El Fekih *et al.* [25], la radiographie pulmonaire a montré des anomalies pulmonaires étendues et bilatérales chez seulement 40 % et 35,7 % des cas respectivement.

D'après Shaarawy *et al.*, 75 % des patients souffrant d'une tuberculose pulmonaire associée à une EP avaient des images cavitaires, environ 38 % des patients présentaient des infiltrats bilatéraux ainsi que des anomalies réticulonodulaires. Une consolidation multilobaire a été constatée chez 25 % de ces patients [337].

En revanche, dans l'étude de Nsounfon *et al.*, les infiltrats étaient le type prédominant des anomalies radiologiques (72,4 %) [334].

Selon plusieurs auteurs, il semble que l'existence d'anomalies radiologiques très étendues soit liée à un risque élevé de développer une MVTE. Ces auteurs ont donc suggéré un dépistage systématique de la TVP chez ces patients. [25, 27, 43].

#### **VIII.14. Dépistage de la TVP**

L'échographie de compression des membres inférieurs est un examen rapide et simple, dont l'apprentissage est aisé, notamment pour les pneumologues ayant déjà des connaissances de base en échographie thoracique. Quelques séances pratiques suffisent pour maîtriser les régions anatomiques où placer la sonde linéaire en mode vasculaire :

- Au niveau de l'axe fémoral dans le triangle de Scarpa, où la veine fémorale, plus profonde que l'artère, est facilement compressible.
- Au niveau de l'axe poplité dans le creux poplité, où la veine est superficielle par rapport à l'artère et également compressible par une légère pression.

Dans notre étude, le dépistage des TVP infracliniques était un objectif secondaire visant à identifier les formes infracliniques de TVP, lesquelles, selon plusieurs auteurs, représenteraient les deux tiers de l'ensemble des TVP.

L'échographie de compression de dépistage s'est révélée négative chez 98 % des patients tuberculeux, y compris chez les deux patients présentant des douleurs aux membres inférieurs. Chez ces deux cas, c'est l'échographie Doppler complète des membres inférieurs qui a révélé la présence de thromboses veineuses superficielles, dont l'une affectait les deux membres.

Chez un patient asymptomatique, nous avons douté du résultat de l'échographie de compression de la veine fémorale droite. Ce patient a alors bénéficié d'une échographie Doppler complète réalisée par un médecin interniste, dont le résultat était négatif.

Selon nos recherches bibliographiques, notre étude est la seule qui a évalué l'intérêt du dépistage systématique de la TVP par échographie de compression chez les sujets atteints de tuberculose pulmonaires.

Nos résultats concordaient avec ceux d'une étude réalisée en Espagne en 2022, qui avait pour but d'évaluer l'incidence réelle des thromboses profondes et superficielles chez les patients atteints de COVID-19 par le dépistage systématique par écho Doppler des membres inférieurs. Deux cent trente-trois patients ont été recrutés dans cette étude. Les patients ont été évalués par une échographie Doppler des membres inférieurs pendant leur hospitalisation. Les auteurs de cette étude ont conclu que la réalisation d'un protocole de dépistage par échographie Doppler chez des patients COVID-19 stables qui ne présentent aucun symptôme de thrombose veineuse n'est pas fondée [345].

Les résultats d'une étude faite aux États-Unis par l'équipe de Dietch *et al.*, en milieu hospitalier ont démontré que le dépistage de la TVP par écho Doppler des membres inférieurs chez les patients traumatisés à haut risque, pourrait ne pas être pratique ou rentable [346].

Cependant, Dermody *et al.*, ont souligné l'importance de dépister la TVP de manière exhaustive et d'optimiser la prévention de la TVP dans la population à risque élevé. Selon leur étude, l'incidence de la TVP était de 23 % chez ces patients hospitalisés, malgré l'utilisation de la prophylaxie mécanique de la TVP et l'utilisation de la chimioprophylaxie chez une majorité de leurs patients [347].

### **VIII.15. Bactériologie**

Chez les patients atteints de tuberculose pulmonaire associée à une MVTE, la recherche de BK par l'examen direct a été concluante chez 80 % des patients inclus dans notre étude.

Nos résultats étaient similaires à ceux de la littérature. En effet, l'examen direct dans l'étude de Sharma *et al.* a donné des résultats positifs chez 92,5 % des patients [282].

Dans les études de Kouismi *et al.* [214] et d'El Fekih *et al.* [25], la tuberculose pulmonaire a été confirmée par la détection de bacilles acido-alcool-résistant dans les expectorations lors de l'examen direct chez respectivement 83,3 % et 81,8 % des patients. Cependant, dans l'étude de Hadjer *et al.*, seulement 66,7 % des patients avaient des résultats positifs [54].

D'après l'étude de Moradi *et al.*, la tuberculose à microscopie positive était plus fréquente chez les patients atteints de tuberculose pulmonaire associée à une MVTE, 96,8 % contre 79,1 % ( $p = 0,017$ ) [329].

### **VIII.16. Type de la MVTE**

Dans notre étude, la tuberculose pulmonaire était associée à une embolie pulmonaire chez trois patients (60 %) et à une thrombose veineuse profonde chez deux patients (40 %).

Un pourcentage élevé des cas d'EP a été aussi constaté dans une étude réalisée en France, l'étude de Bessis *et al.*, cette étude a inclus 48 patients atteints de tuberculose active, 37 cas avaient une tuberculose isolée et 11 cas avaient une tuberculose associée à une MVTE dont 9 cas d'EP (81,8 %) et 4 cas de TVP (36,4 %) [222].

Ha *et al.*, dans leur étude rétrospective qui a analysé les données de 7905 patients tuberculeux, ont constaté une MVTE chez 49 patients (0,6 %) parmi lesquels une EP chez 21 cas (42,86 %), une TVP chez 13 cas (26,53 %) et les deux chez 15 cas (30,61 %) [51].

Selon Lau *et al.*, 20 % des cas tuberculose compliquée de MVTE avaient une EP et une TVP, 40 % avaient une EP isolée et 40 % avaient une TVP isolée [48].

La plupart des auteurs ont observé une prédominance de la TVP isolée par rapport à la TVP compliquée d'embolie pulmonaire et à l'embolie pulmonaire isolée. C'est ainsi que, dans l'étude de Kambouche, parmi les 24 cas de tuberculose compliquée de MVTE, 14 des cas (82,36 %) avaient une TVP, 7 cas avaient une TVP compliquée d'une embolie pulmonaire et 3 cas (17,65 %) avaient une embolie pulmonaire isolée. Parmi les cas de TVP, il y avait 12 cas de thrombose veineuse du membre inférieur (85,71 %), un cas de thrombose veineuse du membre supérieur (7,14 %) et un cas de thrombose veineuse cérébrale (7,14 %) [53].

Dans une étude récente, Nsounfon *et al.*, ont observé chez les patients tuberculeux compliqués d'une MVTE, 24 cas (77,4 %) de TVP isolée et 5 cas (16,1 %) d'EP isolée [334].

D'après Marjani *et al.*, parmi les tuberculeux compliqués de MVTE, 62,2 % avaient une TVP isolée, 29,7 % avaient une EP et 8,1 % avaient les deux [46].

Dans l'étude de Kouismi *et al.*, tous les patients qui présentaient l'association tuberculose pulmonaire - MVTE avaient une TVP et seulement 16,67 % d'entre eux ont compliqué d'une EP [214].

Jahnaoui *et al.*, ont observé 21 cas de tuberculose pulmonaire associée à une MVTE dont une TVP chez 14 cas (66,67 %), une EP chez 6 cas (28,57 %) et un cas de TVP + EP (4,76 %) [338]. Selon l'étude de Hadjer *et al.*, la répartition de la MVTE était comme suit: une EP isolée chez 3 cas (25 %), une TVP du membre inférieur chez 6 cas (50 %), une TVP du membre supérieur chez un cas (8,33 %), et une TVP du membre inférieur compliquée d'une EP chez 2 cas (16,67 %) [54].

D'après l'étude de Hadjadj-Aoul *et al.*, 3 tuberculeux avaient une TVP (60 %) et deux avaient une EP (40 %) [55].

D'après Ben Amar *et al.*, sur les 26 patients atteints de tuberculose pulmonaire associée à une MVTE, 10 cas (38,5 %) avaient une EP isolée et 16 cas (61,5 %) avaient une TVP parmi lesquels 6 avaient une EP associée [27].

Dans l'étude de Sharif Kashani *et al.*, qui a inclus 3293 tuberculeux, 46 patients avaient compliqué d'une MVTE dont 26 (56,52 %) avaient une TVP isolée, 13 (28,26 %) avaient une EP isolée et 7 (15,21 %) avaient à la fois une TVP et une EP [342].

Moradi *et al.*, ont constaté que les trente-trois patients tuberculeux atteints de MVTE, avaient tous une TVP, cinq d'entre eux ont compliqués d'une EP [329].

### **VIII.17. Moyens diagnostics de confirmation**

Tous nos patients tuberculeux compliqués d'une MVTE présentaient des niveaux élevés de D-Dimères. Pour ce qui est de l'EP, deux cas ont été diagnostiqués par angioscanner thoracique et un autre par scintigraphie de perfusion. Deux des trois EP étaient de siège segmentaire : l'une était unilatérale et l'autre était bilatérale. Le diagnostic de la TVS a été établi par l'écho-Doppler des membres inférieurs.

D'après Shaarawy *et al.*, l'EP était de siège segmentaire chez 6 cas (75 %) et sous-segmentaire chez 2 cas (25 %) [337]. Dans l'étude de Kambouche, le diagnostic de la TVP a été établi en se basant sur le taux de D-Dimères et les données de l'écho-Doppler veineux chez tous les patients présentant des signes de TVP de membre inférieur ou de membre supérieur. L'IRM cérébrale a confirmé le diagnostic de thrombose cérébrale, tandis que l'angioscanner thoracique a confirmé les cas d'EP [53].

Malzi *et al.*, ont révélé que le diagnostic de MVTE a été retenu sur les données de l'écho-Doppler des membres inférieurs dans 9 cas et sur les données de l'angioscanner thoracique dans 3 cas [26].

Les cas de TVP dans l'étude de Kouismi *et al.*, ont été révélés par des signes cliniques, tous avaient un taux élevé de D-Dimères, et l'échographie-Doppler veineuse des membres inférieurs a validé le diagnostic [214].

Dans l'étude de Hadjadj-Aoul *et al.*, trois patients ont présenté une TVP des membres inférieurs confirmée par l'écho-Doppler veineux. Chez deux patients, l'embolie pulmonaire, suspectée sur la base d'éléments cliniques, a été confirmée par l'angioscanner thoracique [55].

Dans le cadre de l'étude d'El Fekih *et al.*, tous les patients présentant des symptômes de TVP ont bénéficié d'une échographie Doppler veineuse [27].

### **VIII.18. Biologie**

Il est regrettable que nous ne disposions pas d'éléments de comparaison exhaustifs lors de notre discussion sur les paramètres biologiques chez les tuberculeux ayant une MVTE associée vu l'absence de données dans la littérature.

#### *VIII.18.1. Hémogramme*

Le développement de la tuberculose peut entraîner l'activation des cellules mononucléaires dans le sang périphérique. L'interaction entre ces cellules activées et les produits mycobactériens entraîne une augmentation de la production de TNF $\alpha$  et d'IL6 [214]. Des études *in vitro* ont démontré que la présence de M. Tuberculosis stimule l'expression d'un facteur tissulaire dans les monocytes et les macrophages, ce qui joue un rôle crucial dans la cascade de coagulation [47].

##### a) Globules blancs

Nos résultats révèlent que la moyenne des globules blancs dans l'hémogramme des patients atteints de tuberculose pulmonaire associée à une MVTE était de  $9822 \pm 4410$  éléments/mm<sup>3</sup>, sans différence significative par rapport à la moyenne observée chez les patients tuberculeux sans MVTE associée ( $p= 0,77$ ). Ces résultats supérieurs à ceux de l'étude de Nsounfon *et al.* [334] et Li *et al.* [209], où les moyennes étaient respectivement de 6800/mm<sup>3</sup> et de 5140/mm<sup>3</sup>.

Contrairement à nos résultats, Cherni *et al.*, ont constaté une différence statistiquement significative dans le nombre des globules blancs chez les tuberculeux avec une MVTE par rapport aux tuberculeux sans MVTE ( $p=0,04$ ) [341].

#### c) Hémoglobine

Le taux moyen d'hémoglobine chez nos patients atteints de tuberculose pulmonaire associée à une MVTE était de  $10,45 \pm 2,47$  g/dl, soit significativement plus bas que celui du groupe contrôle (patients tuberculeux sans MVTE) ( $12,31$  g/dl) ( $p= 0,02$ ). Ces résultats étaient en accord avec ceux de l'étude menée par Robson *et al.*, où la moyenne d'hémoglobine était de  $10,2 \pm 2,4$  g/dl. [43].

La moyenne de notre taux d'hémoglobine était légèrement supérieure à celle rapportée dans l'étude de Kambouche ( $9,92 \pm 0,59$  g/dl) [53] et dans l'étude de Nsounfon *et al.* ( $9,8$  g/dl) [334]. Dans l'étude menée par Cherni *et al.*, la moyenne de l'hémoglobine dans le groupe des patients tuberculeux présentant une MVTE associée était significativement plus basse que celle du groupe contrôlé ( $p=0,04$ ), comme cela a été observé dans notre étude [341].

Cependant, dans la série de Shaarawy *et al.*, la moyenne de l'hémoglobine était plus basse ( $8 \pm 2,13$  g/dl) [337].

#### d) Les plaquettes

Dans notre étude, nous avons observé que la moyenne du nombre de plaquettes dans l'héogramme des patients tuberculeux compliqués d'une MVTE était de  $302\,980 \pm 214\,461$  éléments/mm<sup>3</sup>. Cette moyenne était supérieure à celle rapportée dans l'étude de Nsounfon *et al.*, où elle était de  $250\,000$  [ $144\,000 - 351\,500$ ] éléments/mm<sup>3</sup>[334].

Cependant, notre moyenne était inférieure à celle observée dans l'étude de Robson *et al.*, qui était de  $347\,000 \pm 110\,000$  éléments/mm<sup>3</sup> [43].

Selon Ha *et al.*, la thrombocytose a été observée chez 18,4 % des tuberculeux présentant une MVTE associée, tandis que dans 67,3 % des cas, le nombre de plaquettes était normal [51].

### VIII.18.2. Bilan inflammatoire

#### a) VS

Dans notre étude, nous avons observé que la moyenne de la VS chez les patients tuberculeux compliqués d'une MVTE était de  $75,2 \pm 34,9$  mm à la première heure, sans différence significative par rapport à celle des tuberculeux non compliqués ( $57,4$  mm) ( $p = 0,19$ ).

La moyenne de la VS, dans notre étude, était supérieure à celle rapportée dans l'étude de Park *et al.* [23] ainsi que dans l'étude de Li *et al.* [209], où elle était respectivement de 28 mm et 54,5 mm à la première heure.

#### b) CRP

Nous avons constaté dans notre étude que la moyenne de la CRP des patients tuberculeux compliquée d'une MVTE était de  $86,4 \pm 21,5$  mg/l, sans différence significative par rapport aux tuberculeux non compliquée (61,05 mg/l) ( $p = 0,11$ ).

Notre moyenne de la CRP était supérieure à celle de l'étude de Li *et al.* qui était de 39,1 mg/l [209] et de celle de l'étude de Park *et al.* (41 mg/l [8,8 – 111,3 mg/l]) [23].

D'après l'étude de Cherni *et al.*, la différence de la moyenne de la CRP entre le groupe des tuberculeux avec et sans MVTE était significative ( $p=0,01$ ) [341].

#### d) Fibrinogène

Nous avons constaté dans notre étude que la moyenne du fibrinogène des patients tuberculeux compliquée d'une MVTE était de  $5,8 \pm 0,9$  g/l, sans différence significative par rapport à celle des tuberculeux non compliqués (5,78 g/l) ( $p=0,98$ ).

La moyenne du fibrinogène dans notre étude était supérieure de celle de l'étude de Robson *et al.*, qui était de  $4,8 \pm 2,1$  g/l [43].

D'après Ha *et al.*, le taux de fibrinogène était normal chez 20,4 % des cas et élevé chez 38,8 % [51].

### VIII.18.3. Bilan d'hémostase

#### a) D-Dimères

Dans notre étude, nous avons remarqué que la moyenne du taux de D-Dimère chez les patients tuberculeux compliqués d'une MVTE était de  $5708 \pm 3956$  ng/mL, avec une différence statistiquement significative par rapport aux patients tuberculeux non compliqués ( $2206 \pm 2741$  ng/mL) ( $p=0,01$ ).

Notre moyenne du taux de D-Dimère dépassait largement celle décrite dans la littérature. En effet, la moyenne du taux de D-Dimère rapportée par Shaarawy *et al.*, était de  $489,2 \pm 103,8$  ng/mL [337]. Dans l'étude de Li *et al.*, en Corée du Sud, qui a évalué le taux des D-Dimères chez les patients atteints de tuberculose pleurale compliquée d'une MVTE, la moyenne était de  $2260 \pm 960$  ng/mL [209].

Selon l'étude de Hodkinson *et al.*, la valeur médiane du taux de D-Dimère chez 93 participants testés était de 1710 (1000 – 3670) ng/mL. Chez quatre patients, le taux de D-Dimère était inférieur à 500 ng/mL, bien qu'ils aient eu une thrombose confirmée [331]. Ce taux était élevé seulement chez 46,9 % des patients, comme indiqué dans l'étude de Ha *et al.* [51].

Chez les patients présentant une faible probabilité clinique de thrombose veineuse profonde et un taux de D-Dimère inférieur à 500 µg/l, l'exclusion de la thrombose veineuse profonde peut être envisagée en toute sécurité, permettant ainsi de ne pas recourir à une échographie [348].

En raison de la diversité des situations cliniques liées à une activation de la thrombose/fibrinolyse, la spécificité clinique des D-Dimères pour le diagnostic de la MVTE est faible, atteignant environ 40 %. Bien que la spécificité augmente avec l'élévation du taux de D-Dimères, même lorsque les valeurs dépassent 7 000 ng/mL, la valeur prédictive positive reste d'environ 80 %. Cette précision demeure insuffisante pour confirmer le diagnostic de MVTE uniquement sur la base de ce dosage [349].

#### *VIII.18.4. Bilan de thrombophilie et facteurs de coagulation*

Dans notre étude, la moyenne de l'antithrombine III était de  $101,5 \pm 16,5$  %, celle de la protéine S était de  $98,25 \pm 34,95$  %, et celle de la protéine C était de  $105,7 \pm 38,4$  %. Un seul cas présentait un taux élevé d'antithrombine III ( $> 120$  %), de protéine S et de protéine C ( $> 130$  %). Deux cas présentaient un déficit en facteur V, deux cas un déficit en facteur VII, et un cas avait un taux élevé de facteur VIII ( $> 130$  %).

Dans l'étude de Fekih *et al.*, un déficit de la protéine C et S a été objectivé chez 2 cas de tuberculose pulmonaire compliquée d'une MVTE (14,29 %) [25]. D'après l'étude de Ha *et al.*, le taux de l'antithrombine III et de la protéine S était normal chez 28,5 % des cas [51].

Selon l'étude de Kouismi, le déficit de la protéine S et C n'a été constaté que chez deux patients [214].

Diverses études indiquent que le déficit en prothrombine se produit chez environ un tiers des patients tuberculeux [214].

Une augmentation du taux de fibrinogène plasmatique, une altération de la fibrinolyse associée à une diminution de l'antithrombine III, de la protéine C et de l'agrégation plaquettaire semblent favoriser un état d'hypercoagulabilité, propice au développement de la MVTE chez les patients atteints de tuberculose pulmonaire [214].



### VIII.18.5. Anticorps anti phospholipides

Dans notre étude, aucun des patients atteints de tuberculose pulmonaire associée à une MVTE n'avait un taux élevé d'anticorps anti-phospholipides.

Selon Kouismi *et al.*, ces anticorps ont été détectés chez un seul patient (3,33 %) [214]. La même observation a été faite dans l'étude d'El Fekih *et al.*, où un seul patient présentait un taux élevé (7,14 %) [25].

Certaines études ont souligné l'incidence élevée de la détection des anticorps anti phospholipides dans la tuberculose, ainsi que la relation potentielle entre ces anticorps et la protéine S [214]. Parmi les 48 patients atteints de tuberculose inclus dans l'étude de Bessis *et al.*, 22,9 % ont présenté des thromboses veineuses, qui étaient significativement liées au taux d'anticorps antiphospholipidiques de type anti-phosphatidyl-éthanolamine (aPE IgG) [222]. D'après l'étude de Li Zhixin *et al.*, la phosphatidyl-éthanolamine est présente sur la surface endothéliale luminale et fonctionne comme un important anticoagulant, suggérant que l'activité prothrombotique de l'aPE IgG peut être à l'origine de développement de la MVTE [350].

### VIII.19. Aspects thérapeutiques

Après confirmation du diagnostic de tuberculose : Tous nos patients ont bénéficié d'un traitement médical standardisé conformément au programme national de lutte contre la tuberculose, qui comprenait une combinaison de rifampicine, isoniazide, pyrazinamide et éthambutol (RHZE) pendant deux mois, suivie de rifampicine et d'isoniazide (RH) pendant quatre mois.

Nous avons associé le traitement antituberculeux aux traitements curatifs de la maladie veineuse thromboembolique (MVTE) après concertation avec le cardiologue. Chez deux patients présentant une embolie pulmonaire (EP), nous avons immédiatement entamé un traitement par anticoagulants oraux directs (AOD), spécifiquement le rivaroxaban. Chez le troisième cas d'EP, nous avons initialement administré une héparine de bas poids moléculaire (HBPM) avec relais par un antivitamines K (AVK), sous forme d'acénocoumarol. Cependant, en raison des difficultés à maintenir un taux d'INR stable dans la plage thérapeutique cible après trente jours de traitement, nous avons opté pour le rivaroxaban. Les cardiologues ont recommandé une durée de traitement de six mois par les AOD, couvrant ainsi toute la durée de la maladie tuberculeuse.

Concernant les deux patients ayant présenté une TVS, le premier, avec une TVS au niveau de la grande veine saphène interne droite, a été traité uniquement avec une HBPM à dose préventive pendant la durée de son hospitalisation. Le deuxième patient, ayant une TVS

bilatérale des deux veines petites saphènes, a été placé sous AOD (rivaroxaban) pour une durée de six mois, après concertation avec le cardiologue et le médecin interniste.

Dans l'étude de Kambouche, le délai moyen d'obtention d'un taux d'INR stable dans la plage thérapeutique cible était de 15,1 jours avec des extrêmes allant de 8 à 50 jours [53].

Dans l'étude de Ben Amar *et al.*, le délai moyen pour atteindre la dose efficace des antagonistes de la vitamine K (AVK) était de 21,05 jours, avec des extrêmes allant de 7 à 45 jours. Cependant, chez cinq patients, ce délai a dépassé les 30 jours, et chez deux patients, il était impossible d'atteindre un taux d'INR stable dans la plage thérapeutique cible. Dans ces cas, les AVK ont été interrompus et les deux patients ont poursuivi un traitement par héparine de bas poids moléculaire (HBPM) pendant une période de 6 mois [27].

Dans l'étude de Sekaggya *et al.*, l'obtention d'un INR dans la plage thérapeutique était difficile et imprévisible. Certains patients étaient sous-anticoagulés tandis que d'autres étaient sur-anticoagulés. Sur sept patients, quatre (57 %) ont présenté au moins un INR dépassant la limite supérieure de la plage thérapeutique, ce qui a nécessité l'interruption du traitement par AVK et le passage au AOD [351].

D'après Kouismi *et al.*, le traitement anticoagulant a été interrompu après 3 mois chez 83,33 % des patients, tandis que dans 10 % des cas, le traitement a été prolongé au-delà de 3 mois [214]. Cette difficulté dans la gestion thérapeutique de cette association est principalement due à la rifampicine, qui accélère le catabolisme des anticoagulants de type AVK, entraînant ainsi une diminution de l'efficacité de l'anticoagulant oral. L'isoenzyme CYP2C9 joue un rôle crucial dans la métabolisation de la warfarine et de l'acénocoumarol [197]. L'induction de cet enzyme entraîne une dégradation accrue des anticoagulants oraux administrés et une diminution significative de leur activité. Un autre mécanisme qui peut être impliqué est l'induction de la glycoprotéine P par la rifampicine, ce qui conduit à une diminution des concentrations des médicaments associés, tels que les AVK et les AOD [192, 197].

Les nouveaux inhibiteurs du facteur Xa présentent plusieurs avantages par rapport au traitement traditionnel, tels qu'un début d'action plus rapide, l'absence de besoin d'une phase initiale de traitement par l'héparine et une réduction des risques hémorragiques. Cependant, l'utilisation concomitante avec la rifampicine entraîne également une diminution de 50 à 54 % de la concentration plasmatique de ces médicaments [352].

## VIII.20. Aspects évolutifs

### VIII.20.1. Durée d'hospitalisation

La durée moyenne d'hospitalisation de nos patients s'élevait à  $21,6 \pm 11,0$  jours, avec des extrêmes allant de 15 jours à 41 jours. Cette durée était nettement plus longue que celle observée chez les patients atteints de tuberculose pulmonaire non compliquée de MVTE, qui était de  $7,3 \pm 4,3$  jours ( $p = 0,044$ ).

Ces constatations rejoignent les résultats de l'étude de Kambouche, où la durée moyenne d'hospitalisation était de 22,76 jours, avec des extrêmes allant de 15 à 60 jours [53].

Selon les données de l'étude menée par Habibeche *et al.* [343] ainsi que par Ben Amar *et al.* [27], leurs durées moyennes d'hospitalisation se sont révélées plus longues que la nôtre, atteignant respectivement 36,2 jours et 43,96 jours, avec des extrêmes allant de 6 à 103 jours. D'après l'étude de Sharif Kashani *et al.*, la durée moyenne d'hospitalisation était de  $32,04 \pm 13,06$  jours pour les patients souffrant de tuberculose + TVP, de  $18 \pm 8,21$  jours pour ceux atteints de tuberculose + EP, et de  $36,83 \pm 16,11$  jours pour ceux présentant tuberculose + TVP + EP. En moyenne, pour l'ensemble des cas étudiés, la durée d'hospitalisation s'élevait à  $28,62 \pm 13,94$  jours [342].

Selon Moradi *et al.*, la durée de l'hospitalisation était significativement plus longue chez les patients atteints de tuberculose pulmonaire accompagnée de MVTE que chez ceux souffrant de tuberculose seule, avec une médiane de 34 jours versus 18 jours ( $p = 0,001$ ) [329].

La disparité de durée d'hospitalisation entre les patients présentant une tuberculose pulmonaire associée à une MVTE et ceux souffrant de tuberculose pulmonaire isolée peut être attribuée soit, à la sévérité du tableau clinique, soit parfois à la complexité de la prise en charge thérapeutique due à l'association de la rifampicine et des antivitamines K.

### VIII.20.2. Évolution

#### a) Clinique

L'évolution hospitalière a été favorable chez tous nos patients (100 %) et après trois mois de traitement le contrôle échographique des patients présentant une TVS était favorable. Un seul cas qui avait une TVS bilatérale a été perdu de vue après quatre mois de suivi.

Nos résultats concordaient avec ceux d'El Fekih *et al.* [25] et Malzi *et al.* [26], qui n'ont rapporté aucun décès.

De même que l'étude de Ben Amar *et al.* [27], qui ont trouvé que la plupart de ses malades avaient bien évolué sous traitement spécifique et Kouismi *et al.* ont noté une amélioration

clinique, bactériologique et radiologique satisfaisante chez l'ensemble de leurs patients après six mois de traitement antituberculeux [214].

Cependant, White *et al.* ont signalé cinq décès parmi les 46 patients, soit un taux de mortalité de 10,87 %, dans le groupe des tuberculoses associées à une MVTE [215]. Dans l'étude de Park *et al.*, le taux de mortalité enregistré était de 8,3 % [23].

Selon les résultats de l'étude de Kambouche, l'évolution hospitalière s'est avérée favorable pour 14 patients (82,35 %). Un cas de perte de vue et deux cas de décès (11,76 %) ont été enregistrés. Les causes de décès étaient une embolie pulmonaire massive et une insuffisance respiratoire aiguë [53].

Dans l'étude menée par Nounfon *et al.*, trois des 31 patients tuberculeux atteints de MVTE sont décédés pendant leur hospitalisation, entraînant ainsi un taux de mortalité de 9,7 % [334].

Dans l'étude menée par Jahnaoui *et al.*, l'évolution clinique s'est avérée favorable chez 15 patients (71,43 %). Dans trois cas (14,29 %), elle a été compliquée par l'apparition d'un deuxième site de thrombose veineuse, et dans trois autres cas (14,29 %), par le décès [338].

Selon Hadjer *et al.*, à l'exception de deux décès (16,67 %), la majorité des cas ont connu une évolution favorable [54]. Hadjadj-Aoul *et al.* ont enregistré le décès d'une jeune patiente suite à une embolie massive parmi les cinq patients présentant une tuberculose associée à une MVTE [55].

Selon l'étude menée par Dentan *et al.*, la mortalité hospitalière, des patients atteints à la fois de tuberculose active et de MVTE (15 %) était supérieure à celle des patients atteints uniquement de tuberculose active (2,7 %) ou uniquement de MVTE (2,5 %) ( $p < 0,001$ ) [47].

#### b) Radiologie

Trois patients ont gardé des séquelles radiologiques, et un patient n'avait plus d'anomalies radiologiques à la fin du traitement antituberculeux.

Les résultats de l'étude de Kambouche, indiquent qu'un taux de 29,4 % des cas présentait encore des séquelles radiologiques, telles que des lésions fibreuses ou des nodules séquellaires [53]. En revanche, dans l'étude menée par Ben Amar *et al.*, seulement 19,23 % des patients présentaient des séquelles radiologiques à la fin du traitement [27].

### VIII.21. Corrélations

Dans nos résultats, nous avons observé une corrélation positive et significative entre la température ( $r = 0,299$  ;  $p = 0,019$ ), la fréquence cardiaque ( $r = 0,260$  ;  $p = 0,024$ ) et le taux de D-Dimères. Par ailleurs, une corrélation négative et significative a été constatée entre la tension

artérielle systolique ( $r = -0,346$  ;  $p = 0,002$ ), diastolique ( $r = -0,274$  ;  $p = 0,017$ ), la SaO<sub>2</sub> ( $r = -0,249$  ;  $p = 0,031$ ) et le taux de D-Dimères. Il y avait aussi une corrélation positive et significative entre l'étendue des anomalies radiologiques et le taux de D-Dimères ( $r = 0,266$ ,  $p = 0,021$ ).

À l'hémogramme, il y avait une corrélation négative et significative entre le taux de l'hémoglobine et le taux de D-Dimères ( $r = -0,413$ ,  $p = 0,000$ ).

En ce qui concerne le bilan inflammatoire, nous avons observé une corrélation positive et significative entre la vitesse de sédimentation (VS) ( $r = 0,358$  ;  $p = 0,003$ ), la protéine C-réactive (CRP) ( $r = 0,25$  ;  $p = 0,033$ ), le lactate déshydrogénase (LDH) ( $r = 0,408$  ;  $p = 0,000$ ) et le taux de D-Dimères.

Nous avons détecté également une corrélation positive et significative entre le nombre de globules blancs ( $r = 0,232$  ;  $p = 0,036$ ), les polynucléaires neutrophiles (PNN) ( $r = 0,346$  ;  $p = 0,001$ ), la protéine C-réactive (CRP) ( $r = 0,425$  ;  $p = 0,000$ ), le lactate déshydrogénase (LDH) ( $r = 0,345$  ;  $p = 0,002$ ) et l'étendue des anomalies radiologiques. Une corrélation négative et significative a été constatée entre le nombre de lymphocytes ( $r = -0,278$ ,  $p = 0,011$ ), le taux d'hémoglobine ( $r = -0,391$ ,  $p = 0,000$ ) et l'étendue des anomalies radiologiques.

Les résultats que nous avons obtenus diffèrent de ceux de l'étude menée par Akhigbe *et al.*. Dans leur étude, aucune corrélation statistiquement significative n'a été observée entre l'étendue des anomalies radiologiques et la vitesse de sédimentation (VS), le taux d'hémoglobine, le nombre des globules blancs, de lymphocytes, d'éosinophiles, de basophiles et de plaquettes. Ils ont cependant noté une corrélation statistiquement significative entre l'étendue des anomalies radiologiques thoraciques et le taux de monocytes [271].

Dans l'étude de Caplin *et al.*, il y avait peu de preuves indiquant que la vitesse de sédimentation (VS) était plus élevée chez les patients présentant une atteinte radiologique étendue que chez ceux ayant une atteinte moins étendue de la maladie [328].

Akpan *et al.*, ont observé une corrélation positive ( $r = 0,209$  ;  $p < 0,05$ ) entre la viscosité plasmatique relative et le taux de sédimentation des érythrocytes. À partir de cette observation, ils ont suggéré que la vitesse de sédimentation (VS) et la viscosité plasmatique relative pourraient servir d'indices sensibles des changements des protéines plasmatiques résultant de l'inflammation ou des dommages aux tissus [211].

L'étude d'Albert *et al.* ont mis en évidence une corrélation positive faible, mais non significative entre le TP et le nombre de plaquettes, ainsi qu'entre le TCA et le nombre de plaquettes [213]. Cependant, dans notre étude, cette corrélation n'a pas été détectée.

Selon nos résultats, après analyse de la courbe ROC, nous avons conclu qu'un taux de D-Dimères  $\geq$  à 2850 ng/mL permet de prédire une MVTE chez un patient atteint de tuberculose pulmonaire avec une sensibilité de 100 % et une spécificité de 80 % (valeur prédictive négative [VPN] de 100 %, valeur prédictive positive [VPP] de 26,32 %, RV+ de 5 et RV- de 0) pour une zone sous la courbe de 0,874 (IC à 95 % : 0,784 à 0,964) et un indice de Youden de 0,8.

Selon une récente étude sud-coréenne visant à évaluer la performance diagnostique et prédictive du D-dimères pour l'embolie pulmonaire chez les patients atteints de tuberculose pleurale, l'aire sous la courbe ROC était de 0,893 (intervalle de confiance à 95 % : 0,839 à 0,947 ;  $p < 0,01$ ). L'analyse de la courbe ROC a suggéré que le meilleur seuil pour le D-dimère dans la prédiction de l'embolie pulmonaire dans la tuberculose pleurale était de 1180 ng/mL, avec une sensibilité de 89,7 % et une spécificité de 77,8 % [209].

L'analyse multivariée par régression a également révélé une forte corrélation significative entre la durée des symptômes de la tuberculose, l'étendue des anomalies radiologiques, la VS, la CRP, le LDH, l'hémoglobine et les D-Dimères. Cela peut s'expliquer par le fait que plus le tableau clinique est ancien, plus les anomalies radiologiques sont étendues, plus les marqueurs de l'inflammation sont élevés, plus le taux d'hémoglobine diminue et plus le taux de D-Dimères augmente.

Abakay *et al.*, ont montré que les anomalies hématologiques sont plus fréquentes lors de la tuberculose sévère. Le plus souvent, il a été observé que les patients atteints de tuberculose sévère présentaient une anémie, une VS élevée et une thrombocytose [274].

## **IX. Limites de l'étude**

Malgré l'évidente utilité des résultats observés, la présente étude comporte quelques limites. Tout d'abord, le fait que cette étude soit monocentrique empêche d'extrapoler les résultats. En outre, la prédominance masculine et l'absence de groupe de contrôle constituent d'autres limitations importantes, car elles empêchent de comparer les résultats obtenus avec ceux d'un groupe similaire n'ayant pas une maladie tuberculeuse.

Ces limitations doivent être prises en compte lors de l'interprétation des résultats et soulignent la nécessité de mener des études supplémentaires, idéalement multicentriques et incluant des groupes de contrôle, pour confirmer ces observations et en évaluer la généralisation.

Par ailleurs, certaines des données analysées, telles que les comorbidités, les habitudes toxiques, la notion de contagion, ainsi que le délai avant la première consultation et avant l'hospitalisation, ont été rapportées par les patients et n'ont pas pu être directement vérifiées. Cette auto-

déclaration peut introduire des biais de mémoire ou de déclaration, affectant ainsi la fiabilité des données collectées.

D'autre part, cette étude a été limitée à un petit nombre de participants en raison du coût des techniques de laboratoire utilisées. Cette limitation pourrait avoir réduit la puissance statistique de l'étude, ce qui signifie qu'il pourrait ne pas avoir été possible de détecter des différences significatives. Par conséquent, les résultats doivent être interprétés avec prudence, et des études futures avec un échantillon plus large sont nécessaires pour confirmer ces conclusions.

L'étude a fait face à plusieurs défis, surtout pendant la période de forte pandémie de COVID-19. La pandémie a eu un impact négatif sur le bon déroulement de nos activités, car elle a coïncidé avec la période de réalisation de notre travail, et nous, pneumologues, avons été directement concernés.

Les principaux problèmes rencontrés étaient : la disponibilité des réactifs, la méfiance des patients à se rendre dans un établissement hospitalier, la suppression des transports en commun. Ces obstacles ont rendu la réalisation de l'étude particulièrement complexe durant cette période critique.

## **X. Intérêt et originalité de l'étude**

Malgré les nombreuses limitations, notre étude se distingue par son originalité en abordant une problématique rare, mais grave, pour laquelle aucun consensus sur la prise en charge n'a encore été établi.

Dans la continuité des études réalisées en Algérie sur la relation entre la tuberculose pulmonaire et les complications thromboemboliques, nous avons mené cette étude en intégrant une large gamme d'examen pour une compréhension complète de cette association morbide. Ces examens comprennent la NFS, le bilan inflammatoire, le bilan d'hémostase, les D-Dimères, les monomères de fibrine, le bilan de thrombophilie, les dosages des facteurs de coagulation, le dosage des anticorps antiphospholipides, ainsi qu'une échographie de compression systématique des membres inférieurs pour la recherche des TVP asymptomatiques. Cette recherche se distingue par son approche novatrice et exhaustive.

La principale force de notre étude réside dans deux aspects essentiels. Premièrement, notre échantillon est presque exclusivement composé de jeunes sujets sans comorbidités et sans facteurs de risque de MVTE, offrant ainsi une cohorte homogène.

Deuxièmement, il s'agit d'une étude prospective longitudinale, avec un recueil de données effectué par un unique enquêteur, garantissant ainsi une cohérence et une rigueur méthodologique importantes.



## **Contexte, suggestions et perspectives**

Ces dernières années, des résultats encourageants ont été obtenus dans le cadre des efforts de lutte contre la tuberculose en Algérie. En effet, l'incidence de la tuberculose pulmonaire a progressivement diminué, atteignant 13 cas pour 100 000 habitants en 2021. Malgré cela, l'association entre la tuberculose et MVTE demeure une zone d'ombre nécessitant des éclaircissements. De nombreuses études récentes ont porté sur cette association, mais plusieurs aspects restent encore à clarifier, qu'il s'agisse des mécanismes physiopathologiques, des moyens diagnostics ou de la prise en charge thérapeutique.

## **I. Suggestions**

Les interrogations formulées au début de notre étude et les problèmes rencontrés au cours de notre travail ont permis une meilleure compréhension des défis que nous impose cette association morbide. De cette réflexion, quelques suggestions émergent :

### **I.1. Renforcer les capacités diagnostiques :**

- a) Renforcement des programmes de dépistage actif, en particulier dans les populations à risque élevé, afin de détecter et de traiter précocement les cas de tuberculose.
- b) Former le personnel médical sur les dernières avancées diagnostiques et les méthodes d'identification précoce des complications thromboemboliques chez les patients atteints de tuberculose.
- c) Rendre disponibles les nouveaux tests de diagnostic plus rapides, sensibles et spécifiques, notamment les milieux de culture liquide et automatisés et les tests moléculaires basés sur la détection de l'ADN de *Mycobacterium Tuberculosis* comme le GeneXpert. Même si cette approche est couramment utilisée dans plusieurs pays, ce n'est pas le cas en Algérie, où ces types de laboratoires sont rares et peu accessibles. Il est essentiel de prendre en considération le coût de ces techniques par rapport au coût associé à un traitement antituberculeux tardif ou mal adapté, et les conséquences qui en découlent.
- d) Promotion de l'utilisation de la microscopie fluorescente à LED. L'utilisation de cette technologie innovante pour examiner les frottis colorés à l'auramine est une excellente stratégie pour améliorer la détection de la tuberculose. Elle offre plusieurs avantages : sensibilité accrue, rapidité de lecture, facilité d'utilisation et moins de faux positifs.
- e) Développer et généraliser les outils de dépistage de la MVTE.

## **I.2. Approfondir la recherche sur les mécanismes physiopathologiques :**

- a) Mener des études multicentriques pour explorer les interactions entre les processus inflammatoires de la tuberculose et les cascades thromboemboliques.
- b) Investir dans la recherche fondamentale pour mieux comprendre les facteurs prédisposant à la MVTE chez les patients atteints de tuberculose.

## **I.3. Optimiser la prise en charge thérapeutique :**

- a) Élaborer des guides de traitement intégrant des protocoles spécifiques pour les patients atteints de tuberculose compliquée de MVTE.
- b) Mettre en place des programmes de suivi longitudinal pour évaluer l'efficacité des traitements et ajuster les protocoles en fonction des résultats obtenus.

## **I.4. Éducation et sensibilisation :**

- a) Sensibiliser les patients tuberculeux et les professionnels de la santé sur les risques accrus de MVTE au cours de la tuberculose.
- b) Développer des campagnes de prévention axées sur la reconnaissance des symptômes de la MVTE et l'importance de la prise en charge précoce.

## **I.5. Raccourcir le délai du diagnostic de la tuberculose pulmonaire :**

Pour raccourcir le délai du diagnostic de la tuberculose pulmonaire, il est crucial d'agir à la fois sur le délai patient (le temps écoulé avant que le patient ne consulte un professionnel de santé) et le délai médical (le temps nécessaire pour diagnostiquer la maladie après la consultation). Voici quelques suggestions pour y parvenir :

### **a) Raccourcissement du délai patient**

- Sensibilisation et éducation :
  - Campagnes de sensibilisation : Mener des campagnes de sensibilisation à grande échelle sur les symptômes de la tuberculose pour encourager les personnes à consulter rapidement en cas de toux persistante, de fièvre, de sueurs nocturnes et de perte de poids.
  - Programmes éducatifs : Intégrer l'éducation sur la tuberculose dans les programmes scolaires et communautaires pour augmenter la connaissance de la maladie dès le plus jeune âge.

- Utilisation des médias : Utiliser les médias traditionnels et sociaux pour diffuser des messages de santé publique sur la tuberculose et les signes avant-coureurs de la maladie.
- Accessibilité des soins de santé :  
Améliorer l'accès aux services de santé en augmentant le nombre de centres de santé de proximité, surtout dans les zones rurales et mal desservies.

#### **b) Raccourcissement du délai médical**

- Formation et renforcement des capacités des professionnels de santé :  
Offrir une formation continue aux professionnels de santé sur le diagnostic et le traitement de la tuberculose, en mettant l'accent sur les dernières techniques et protocoles diagnostiques.
- Amélioration des infrastructures de santé :
  - Laboratoires équipés : Augmenter le nombre de laboratoires bien équipés capables de réaliser des tests de dépistage de la tuberculose rapidement et avec précision.
  - Technologies numériques : Utiliser des technologies numériques pour faciliter le diagnostic, par exemple en téléchargeant les résultats des tests sur des plateformes en ligne accessibles aux professionnels de santé.
- Accélération des processus administratifs :  
Mettre en place des systèmes de suivi électronique pour suivre les cas de tuberculose en temps réel et assurer une prise en charge rapide et coordonnée.

#### **I.6. Le profil du « tuberculeux à risque élevé » de développer une MVTE :**

L'analyse des résultats de notre étude a permis de dresser un portrait précis du « tuberculeux à risque ». Ce profil nous aide à identifier les patients les plus vulnérables nécessitant une attention particulière et des interventions médicales intensives.

Les patients tuberculeux à risque de développer une MVTE présentent les caractéristiques suivantes :

- Tuberculose sévère avec altération de l'état général.
- Fièvre.
- Dyspnée à l'effort évaluée à un stade supérieur à 2 selon l'échelle mMRC.
- Anomalies radiologiques étendues, classées au moins au degré II.
- Perturbations biologiques traduisant une inflammation sévère :

- Hémogramme :
  - Hyperleucocytose.
  - Lymphopénie.
  - Thrombocytose.
  - Anémie sévère : indicateur d'une inflammation intense.
- Marqueurs inflammatoires :
  - VS, CRP, LDH et fibrinogène : élevés.
  - D-Dimères : Taux supérieur à 2850 ng/mL, signe de coagulation accrue et de dégradation des fibrines.

Pour ce profil du « tuberculeux à risque », une héparinothérapie préventive est requise pendant l'hospitalisation et après le début du traitement, en particulier lorsqu'un autre facteur de risque de MVTE est présent (alitement prolongé, âge avancé... etc.).

#### **I.7. Bilan initial et suivi des malades atteints de tuberculose pulmonaire suivis en ambulatoire :**

##### **a) Objectif**

Le principal objectif de cette suggestion est de déceler les patients atteints de tuberculose pulmonaire suivie en ambulatoire qui sont à risque de développer une maladie veineuse thromboembolique.

##### **b) Procédure**

- Bilan initial :
  - Formule de numération sanguine : Une simple FNS doit être réalisée avant le début du traitement antituberculeux. Cette analyse permet de :
    - Détecter une hyperleucocytose.
    - Identifier une anémie.
    - Repérer une thrombocytose.
  - Bilan inflammatoire :
 

Un bilan inflammatoire comportant une VS, une CRP et un dosage du LDH doit être réalisé avant le début du traitement antituberculeux pour détecter une inflammation sévère.

- Suivi en ambulatoire :
  - Évaluation clinique régulière : Suivi des symptômes et de l'état général du patient pour repérer toute détérioration ou apparition de symptômes suggérant une MVTE.
  - Surveillance biologique périodique : Répéter les NFS et d'autres marqueurs inflammatoires (VS, CRP, LDH, Fibrinogène) à des intervalles réguliers pour surveiller l'évolution de l'inflammation.
  - Suivi radiologique : Réaliser des radiographies thoraciques périodiques pour surveiller l'évolution des anomalies pulmonaires.

En identifiant les patients à risque, dès le début, des mesures préventives peuvent être mises en place pour réduire le risque de développement de complications thromboemboliques.

### **I.8. La prise en charge doit être multidisciplinaire :**

Une prise en charge multidisciplinaire impliquant un pneumologue et un cardiologue ou interniste est cruciale pour gérer les complexités de l'association rifampicine et anti-vitamine K. Cette approche multidisciplinaire assure une surveillance adéquate, une gestion des interactions médicamenteuses, et un support continu pour le patient, améliorant ainsi les résultats thérapeutiques. Voici une suggestion détaillée pour une telle prise en charge :

#### **a) Inclusion de spécialistes**

- Pneumologue : Pour gérer la prise en charge de la tuberculose
- Cardiologue ou interniste expérimenté dans le maniement des anticoagulants : pour gérer les interactions complexes entre la rifampicine et les anti-vitamine K.

#### **b) Coordination des soins**

- Évaluation initiale de la MVTE : Consultation conjointe pour établir un plan de traitement personnalisé.
- Suivi régulier : Rendez-vous programmés pour surveiller les effets des traitements et ajuster les doses si nécessaire.
- Communication continue : Utilisation d'un dossier médical partagé et de réunions de concertation pluridisciplinaires pour assurer la cohérence du traitement.

#### **c) Gestion des interactions médicamenteuses**

- Rifampicine et anti-Vitamine K : La rifampicine induit les enzymes hépatiques, augmentant ainsi le métabolisme des anticoagulants, ce qui peut réduire leur efficacité. Une surveillance étroite de l'INR est nécessaire pour ajuster les doses d'anti-vitamine K.

- Formation et information : Éducation du patient et de l'équipe soignante sur les interactions potentielles et les signes d'alerte à surveiller.

**d) Plan de contingence**

- Réactions adverses : Protocole pour la gestion des effets secondaires graves ou des interactions inattendues.
- Adaptation du traitement : Flexibilité dans le plan de traitement pour changer rapidement de stratégie en cas de complications.

**e) Support au patient**

- Éducation thérapeutique : Sessions d'information pour expliquer au patient l'importance de l'adhérence au traitement et la surveillance des signes de saignement ou de thrombose.
- Soutien psychologique : Accès à des services de soutien pour aider le patient à gérer l'anxiété ou le stress lié à son traitement.

**II. Perspective pour la recherche et la prise en charge de l'association tuberculose et maladie veineuse thromboembolique (tuberculose-MVTE)**

Pour améliorer notre compréhension de la physiopathologie et la gestion de l'association entre la tuberculose et MVTE, plusieurs mesures doivent être prises. Voici des perspectives basées sur les résultats actuels et les besoins futurs en recherche et traitement :

**II.1. Importance des études prospectives et multicentriques**

**a) Objectifs de Recherche**

- Physiopathologie de l'association tuberculose-MVTE : Comprendre les mécanismes sous-jacents pour mieux identifier les facteurs de risque et les interactions médicamenteuses.
- Population cible : Identifier les groupes de patients tuberculeux les plus susceptibles de développer une MVTE.

**b) Méthodologie**

- Études prospectives et multicentriques : Impliquer plusieurs centres de traitement pour obtenir des données représentatives et généralisables.
- Échantillons plus vastes : Recruter un grand nombre de patients pour renforcer la validité statistique des résultats.

## **II.2. Intégration des résultats dans le manuel de lutte antituberculeuse**

### **a) Recommandations sur l'anticoagulation prophylactique**

- Indications précises : Déterminer les critères pour la prophylaxie anticoagulante chez les patients tuberculeux hospitalisés, basés sur les facteurs de risque identifiés.
- Stratégies de surveillance : Établir des protocoles de surveillance régulière pour détecter précocement les MVTE chez les patients tuberculeux.

### **b) Gestion des interactions médicamenteuses**

- Rifampicine et anticoagulants : Élaborer des recommandations spécifiques pour l'utilisation des anticoagulants en association avec la rifampicine, en tenant compte des interactions potentielles.
- Ajustement des doses : Fournir des lignes directrices pour ajuster les doses d'anticoagulants en fonction de la réponse individuelle du patient et des taux d'INR.

### **c) Formation des professionnels de santé**

- Éducation et sensibilisation : Former les professionnels de santé sur les nouvelles recommandations et les meilleures pratiques pour la gestion de l'association tuberculose-MVTE.
- Outils de référence : Créer des supports éducatifs et des guides pratiques pour aider les cliniciens à appliquer les recommandations dans leur pratique quotidienne.

## **II.3. Impact attendu**

**a) Amélioration des résultats thérapeutiques** : Une meilleure compréhension de la physiopathologie et des recommandations claires devrait conduire à une réduction des complications liées à la MVTE chez les patients tuberculeux.

**b) Détection précoce et prévention** : Identifier systématiquement les patients à risque permettra une intervention précoce et efficace, réduisant la morbidité et la mortalité associées à la MVTE.



## **Conclusion**

Au terme de notre étude sur les cas de tuberculose pulmonaire compliqués et non compliqués de MVTE, suivis pendant toute la durée du traitement antituberculeux jusqu'à la déclaration de guérison, il apparaît que l'association entre la tuberculose pulmonaire et la MVTE reste une réalité.

L'association tuberculose - MVTE, bien que peu fréquente, reste redoutable. La morbidité cumulée de ces deux affections entraîne une aggravation du pronostic et peut parfois conduire au décès du patient, nécessitant ainsi une prise en charge appropriée et bien codifiée.

L'association entre tuberculose pulmonaire et maladie veineuse thromboembolique présente des caractéristiques cliniques et radiologiques spécifiques. Elle affecte principalement les hommes, et la majorité de nos patients étaient des fumeurs ou des ex-fumeurs, suggérant que le tabagisme joue un rôle dans la survenue de la MVTE au cours de la tuberculose pulmonaire. Cliniquement, les patients tuberculeux compliqués de MVTE avaient un état général plus altéré et étaient plus fébriles, mais présentaient les mêmes symptômes respiratoires que les tuberculeux non compliqués, rendant ainsi le diagnostic difficile, notamment pour l'embolie pulmonaire (EP).

La majorité de nos patients tuberculeux compliqués de MVTE présentaient une tachypnée, une tachycardie et une hypoxie, avec une différence statistiquement significative par rapport aux patients tuberculeux sans MVTE. De plus, la plupart des patients ayant développé une MVTE présentaient des anomalies radiologiques étendues et bilatérales.

D'un point de vue biologique, diverses manifestations inflammatoires et hématologiques ont été observées chez nos patients atteints de tuberculose pulmonaire compliquée due MVTE. Les principales constatations comprenaient l'élévation des biomarqueurs inflammatoires (VS, CRP, fibrinogène et LDH), l'anémie, l'hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles, la lymphopénie, la thrombocytose et l'augmentation du taux de D-Dimères, lesquels se normalisent après traitement.

Nous avons par ailleurs conclu au terme de notre étude qu'un taux de D-Dimères  $\geq$  à 2850 ng/mL permettrait de prédire une MVTE chez un patient atteint de tuberculose pulmonaire avec une sensibilité de 100 % et une spécificité de 80 % (valeur prédictive négative [VPN] de 100 %, valeur prédictive positive [VPP] de 26,32 %).

L'indication d'une héparinothérapie à dose préventive peut être utile et doit être évaluée au cas par cas, notamment chez les patients présentant des pathologies à risque de complications thromboemboliques ou en cas de tuberculose sévère et étendue.

Des études prospectives et multicentriques de type cas-témoins, de grande envergure sont essentielles pour approfondir notre compréhension de l'association tuberculose-MVTE. Les

résultats de ces recherches doivent être intégrés dans le programme national de lutte contre la tuberculose pour améliorer les recommandations cliniques et la prise en charge des patients.

## **Annexes**

**ANNEXE 1**

**Formulaire de recueil de consentement éclairé**

M, M<sup>me</sup>, M<sup>lle</sup>

Nom :.....

Prénom :.....

Adresse :.....  
.....

Le Docteur Tlili Khaled m'a proposé de participer à une étude intitulée : la tuberculose pulmonaire, état d'hypercoagulabilité et maladie veineuse thromboembolique : Particularités cliniques, biologiques, radiologiques et thérapeutiques.

Dont le promoteur est le Professeur Djeghri Yacine Chef de service pneumologie de l'HMRUC.

J'ai reçu, **oralement et par écrit**, toutes les informations nécessaires pour comprendre l'intérêt et le déroulement de l'étude, les bénéfices attendus, les contraintes et les risques prévisibles.

J'ai pu poser toutes les questions nécessaires à la bonne compréhension de ces informations et j'ai reçu des réponses claires et précises.

J'ai disposé d'un délai de réflexion suffisant entre les informations reçues et ce consentement avant de prendre ma décision.

**Signature du patient**

**ANNEXE 2**  
**Fiche de recueil des données**

Service : HMRUC

1. Numéro d'ordre I \_ I \_ I \_ I

2. Date de l'enquête : jj/mm/aa I \_ I \_ I I I I I I I I

**A. IDENTIFICATION DU MALADE**

3. Nom : .....

4. Prénom : .....

5. Sexe : 1. Masculin, 2. Féminin I \_ I

6. Âge : I \_ I \_ I

Adresse actuelle :

.....

Numéro du téléphone :

.....

7. Zone d'habitation : 1. Urbaine, 2. Rurale I \_ I

8. Poids : En kilogrammes I \_ I \_ I \_ I

9. Taille : En centimètres I \_ I \_ I \_ I

10. Indice de masse corporelle : I \_ I \_ I

**B. CARACTÉRISTIQUES SOCIO-CULTURELLES**

11. État civil : 1. Célibataire, 2. Marié, 3. Divorcé, 4. Veuf I \_ I

12. Niveau socio-économique : 1. Élève, 2. Moyen, 3. Faible I \_ I

13. Profession : 1. Actif 2. Chômeur, 3. Retraité. 4. Élève I \_ I

**C. ANTÉCÉDENTS TOXIQUES**

14. Tabagisme : 1. Oui, 2. Non, Ex-fumeur I \_ I

15. Si oui Nombre Paquets/Année I \_ I \_ I \_ I

16. Exposition au tabac passif : 1. Oui, 2. Non I \_ I

17. Alcoolisme : 1. Oui, 2. Non I \_ I

18. Toxicomanie : 1. Oui, 2. Non I \_ I

19. VACCINATION BCG : 1. Oui, 2. Non I \_ I

**D. NOTION DE CONTAGE**

20. Contage tuberculeux : 1. Oui, 2. Non I \_ I

21. délai de contage/maladie en mois : I \_ I \_ I

**E. ANTÉCÉDENTS PATHOLOGIQUES**

22. ATCDS Personnels : 1. Sans ATCDS, 2. Diabète, 3. BPCO, 4. HTA, 5. Autre I \_ I

23. ATCDS familiaux : 1. Sans ATCDS, 2. Diabète, 3. BPCO, 4. HTA, 5. Autre I \_ I

## F. HISTOIRE DE LA MALADIE

### F.1. Motif de consultation :

24. **Toux** : 1. Oui, 2. Non I\_\_I
25. **Expectorations** : 1. Oui, 2. Non I\_\_I
26. Si oui, couleur de l'expectoration : 1. Blanchâtre, 2. Jaunâtre, 3. Verdâtre, 4. Hémoptoïque I\_\_I
27. **Dyspnée** : 1. Oui, 2. Non I\_\_I
28. **Douleurs thoraciques** : 1. Oui, 2. Non I\_\_I
29. **Fièvre** : 1. Oui, 2. Non I\_\_I
30. Si oui : en chiffre I\_\_I\_\_I
31. **Hémoptysie** : 1. Oui, 2. Non I\_\_I
32. **Altération de l'état général** : 1. Oui, 2. Non I\_\_I
33. **Anorexie** : 1. Oui, 2. Non I\_\_I
34. **Sueurs nocturnes** : 1. Oui, 2. Non I\_\_I
35. **Amaigrissement** : 1. Oui, 2. Non I\_\_I
36. Si Oui, nombre de kilogrammes perdu I\_\_I\_\_I
37. **Fréquence respiratoire** : I\_\_I\_\_I\_\_I
38. **Tension artérielle systolique** : I\_\_I\_\_I\_\_I
39. **Tension artérielle diastolique** : I\_\_I\_\_I\_\_I
40. **Fréquence cardiaque** : I\_\_I\_\_I\_\_I
41. **Saturation en oxygène** : I\_\_I\_\_I\_\_I
42. **Délai symptômes/consultation en jours** I\_\_I\_\_I\_\_I

### G. Diagnostic de la tuberculose pulmonaire :

43. **La durée d'évolution des signes cliniques de la TBC avant l'hospitalisation en jours** : I\_\_I\_\_I\_\_I

#### Radio thorax :

44. **Siège** : 1. Droit, 2. Gauche, 3. Bilatérale I\_\_I
45. **Types des lésions** : 1. Nodules, 2. Infiltrat, 3. Caverne 4. Nodules+ infiltrat+caverne I\_\_I
46. **Étendue** : 1. I, 2. II, 3.III, 4. VIII, 5. IX I\_\_I
47. **Statut bactériologique** : 1. M +, 2. M - C +, 3. M - C - I\_\_I
48. **Localisation de la maladie** : 1. Tuberculose pulmonaire, 2. Tuberculose pulmonaire associée à une localisation tuberculeuse extrapulmonaire. I\_\_I
49. **Type de maladie** : 1. Nouveau cas, 2. Rechute, 3. Reprise évolutive, 4. Chronique I\_\_I

### H. Dépistage de la TVP par le pneumologue :

50. **Score utilisé** : 1. Score de Wells, 2. Score de Constans I\_\_I
51. **Probabilité de la TVP** : 1. Faible (0), 2. Intermédiaire (1-2), 3. Forte ( $\geq 3$ ) I\_\_I
52. **Échographie Doppler de dépistage** : 1. TVP, 2. Pas de TVP I\_\_I
53. **Siège de La TVP** : 1. Fémoral, 2. Poplité I\_\_I
54. **Échographie Doppler de confirmation** : 1. TVP, 2. Pas de TVP 3.TVS I\_\_I
55. **Échographie Doppler J8** : 1. TVP, 2. Pas de TVP 3.TVS I\_\_I

## I. DIAGNOSTIC DE LA TBC COMPLIQUÉE DE MVTE

### 56. Circonstances de découverte de la MVTE :

1. Avant l'hospitalisation, 2. De façon concomitante, 3. Au cours de l'hospitalisation,  
4. Au cours du traitement antituberculeux I\_\_I

### 57. Délai de la survenue de MVTE après l'admission :

Nombre des jours I\_\_I\_\_I\_\_I

### 58. Délai entre le début du traitement antituberculeux et l'apparition des symptômes de MVTE

Nombre des jours I\_\_I\_\_I\_\_I

### Signes cliniques de la thrombose veineuse profonde :

59. Grosse jambe aiguë, 1. Oui, 2. Non I\_\_I  
60. Douleur au membre inférieur, 1. Oui, 2. Non I\_\_I  
61. Augmentation de la température d'un membre inférieur, 1. Oui, 2. Non I\_\_I  
62. Cyanose, 1. Oui, 2. Non I\_\_I  
63. Douleurs brachiocéphaliques unilatérales, 1. Oui, 2. Non I\_\_I  
64. Céphalée, 1. Oui, 2. Non I\_\_I

### 65. Le type de la MVTE : 1. Thrombose veineuse profonde (TVP), 2. Embolie pulmonaire, 3. TVP avec embolie pulmonaire, 4. Thrombose veineuse superficielle

I\_\_I

### 66. Le Siège de la TVP : 1. Membre inférieur, 2. Membre supérieur, 3. Cérébrale

### 67. La TVP compliquée d'une embolie pulmonaire : 1. Oui, 2. Non I\_\_I

### En cas de suspicion d'embolie :

### 68. ECG : 1. S1Q3, 2 Bloc de branche droit incomplet I\_\_I

### 69. Gazométrie : 1. Faite, 2. Non faite I\_\_I

1. Normoxémie + Normocapnie, 2. Hypoxémie + Hypocapnie, 3. Hypoxémie + Hypercapnie

I\_\_I

En chiffre :

70. PaO<sub>2</sub> I\_\_I\_\_I, I\_\_I\_\_I

71. PaCO<sub>2</sub> I\_\_I\_\_I, I\_\_I\_\_I

72. Hco<sub>3</sub> I\_\_I\_\_I, I\_\_I\_\_I

73. Ph I\_\_I\_\_I, I\_\_I\_\_I

### 74. Échographie cardiaque : 1. Normal 2. HTAP, 3. Dilatations des cavités droites, 4. HTAP+dilatation des cavités droites. I\_\_I

### 75. Troponine : 1. Positif, 2. Négatif I\_\_I

### 76. La CONFIRMATION DE DIAGNOSTIC DE MVTE A ÉTÉ APPORTE :

1. D-Dimères + Écho-Doppler veineux, 2. D-dimères + Angioscanner, 3. D-dimères + Écho-doppler veineux + Angioscanner, 4. Écho-doppler veineux, 5. Angioscanner I\_\_I



## J. LES EXPLORATIONS BIOLOGIQUES

### J.1. Hémogramme

77. Globules blancs (/mm <sup>3</sup> ) :	I _ I _ I _ I _ I _ I
77.1. PNN (/mm <sup>3</sup> ) :	I _ I _ I _ I _ I _ I
77.2. Lymphocytes (/mm <sup>3</sup> ) :	I _ I _ I _ I _ I _ I
77.3 Monocytes (/mm <sup>3</sup> ) :	I _ I _ I _ I _ I _ I
77.4 Basophiles (/mm <sup>3</sup> ) :	I _ I _ I _ I _ I _ I
77.5 Éosinophiles (/mm <sup>3</sup> ) :	I _ I _ I _ I _ I _ I
78. Hémoglobine Hb (g/dl) :	I _ I _ I
78.1. Hématocrite () :	I _ I _ I
78.2. VGM (fl) :	I _ I _ I
78.3. TCMH (g/dl):	I _ I _ I
78.4. CCMH (g/dl):	I _ I _ I
79. Nombre de plaquettes (/mm <sup>3</sup> ) :	I _ I _ I _ I _ I _ I
80. Vitesse de sédimentation 1 <sup>re</sup> heure (mm):	I _ I _ I _ I
81. CRP (mg/l):	I _ I _ I _ I
82. Fibrinogène (g/l):	I _ I _ I, I _ I _ I
83. TP	I _ I _ I, I _ I _ I
84. TCK	I _ I _ I, I _ I _ I
85. TCA	I _ I _ I, I _ I _ I
86. D-dimères (ng/l):	I _ I _ I _ I _ I _ I
87. Groupage+ Rh	I _ I _ I _ I

### J.2 Biochimie:

88. Glycémie	I _ I, I _ I _ I
89. Urée	I _ I, I _ I _ I
90. Créatinémie	I _ I _ I, I _ I _ I
91. TGO	I _ I _ I _ I
92. TGP	I _ I _ I _ I
93. Bilirubine totale	I _ I _ I _ I, I _ I _ I
94 Bilirubine directe	I _ I _ I _ I, I _ I _ I
95. LDH	I _ I _ I _ I

### J.3. La recherche des anomalies des antithrombine III, protéine S, protéine C et des Facteurs II, V, VII, VIII, IX, X, XI, facteur de willebrand et des Ac antiphospholipides :

96. Antithrombine III	I _ I _ I _ I
97. Protéine S	I _ I _ I _ I
98. Protéine C	I _ I _ I _ I
99. Facteur II	I _ I _ I _ I
100. Facteur V	I _ I _ I _ I
101. Facteur VII	I _ I _ I _ I
102. Facteur VIII	I _ I _ I _ I
103. Facteur IX	I _ I _ I _ I
104. Facteur X	I _ I _ I _ I

105. Facteur XI I \_ I \_ I \_ I  
 106. Facteur de Willebrand I \_ I \_ I \_ I  
 Ac antiphospholipides  
 107. IgG (U/ml) I \_ I \_ I, I \_ I \_ I  
 108. IgM I \_ I \_ I, I \_ I \_ I  
 109. DRVV I \_ I \_ I \_ I  
 110. Staclot-LA I \_ I \_ I \_ I  
 111. PTT- LA I \_ I \_ I \_ I

**K. TRAITEMENT**

**112.** 1. 2RHZE/4RH+HBPM+AVK, 2. 2RHZE/4RH+HBPM + Anti Xa, 3. 2<sup>e</sup> ligne + HBPM + AVK, 4. 2<sup>e</sup> ligne + HBPM+ Anti Xa, 5. 3<sup>e</sup> ligne + HBPM+ AVK, 3<sup>e</sup> ligne + HBPM+ Anti Xa I \_ I

**113. Délai de l'équilibre du taux de TP et de l'INR (Anticoagulation sous AVK efficace) :**  
 Nombre des jours I \_ I \_ I \_ I

**114. Durée de l'hospitalisation :**  
 Nombre des jours I \_ I \_ I \_ I

**L. L'ÉVOLUTION**

**115. L'évolution :** 1. Favorable, 2. Décès, 3. Perdu de vue I \_ I

**116. La Cause de décès :**  
 .....

**117. L'Amélioration radiologique :**  
 1. Guérison sans séquelles radiologiques, 2. Guérison avec séquelles radiologiques I \_ I

**Bilan biologique de la fin du 1<sup>er</sup> mois :**

**- Hémogramme**

**118. Globules Blancs:** I \_ I \_ I \_ I \_ I \_ I  
 118.1. PNN (/mm<sup>3</sup>): I \_ I \_ I \_ I \_ I \_ I  
 118.2. Lymphocytes (/mm<sup>3</sup>): I \_ I \_ I \_ I \_ I \_ I  
 118.3 Monocytes (/mm<sup>3</sup>): I \_ I \_ I \_ I \_ I \_ I  
 118.4 Basophiles (/mm<sup>3</sup>): I \_ I \_ I \_ I \_ I \_ I  
 118.5 Eosinophiles (/mm<sup>3</sup>): I \_ I \_ I \_ I \_ I \_ I  
 119. Hémoglobine Hb: I \_ I \_ I, I \_ I \_ I  
 120. Nombres de plaquettes: I \_ I \_ I \_ I \_ I \_ I  
 121. Vitesse de sédimentation : I \_ I \_ I \_ I  
 122. CRP: I \_ I \_ I \_ I  
 123. Fibrinogène : (g/l) I \_ I \_ I, I \_ I \_ I  
 124. TP I \_ I \_ I, I \_ I \_ I  
 125. TCK I \_ I \_ I, I \_ I \_ I  
 126. TCA I \_ I \_ I, I \_ I \_ I  
 127. D-dimères I \_ I \_ I \_ I \_ I \_ I

**- Biochimie :**

- 128. TGO I \_ I \_ I \_ I
- 129. TGP I \_ I \_ I \_ I
- 130. Bilirubine totale I \_ I \_ I \_ I, I \_ I \_ I
- 131. Bilirubine directe I \_ I \_ I \_ I, I \_ I \_ I
- 132. LDH I \_ I \_ I \_ I
- 133. **Échographie Doppler de contrôle :** 1. TVP, 2. Pas de TVP I \_ I

**Bilan biologique de la fin du 2<sup>ème</sup> mois :**

**- Hémogramme**

- 134. Globules Blancs: I \_ I \_ I \_ I \_ I \_ I
- 134.1. PNN (/mm<sup>3</sup>): I \_ I \_ I \_ I \_ I \_ I
- 134.2. Lymphocytes (/mm<sup>3</sup>): I \_ I \_ I \_ I \_ I \_ I
- 134.3 Monocytes (/mm<sup>3</sup>): I \_ I \_ I \_ I \_ I \_ I
- 134.4 Basophiles (/mm<sup>3</sup>): I \_ I \_ I \_ I \_ I \_ I
- 134.5 Eosinophiles (/mm<sup>3</sup>): I \_ I \_ I \_ I \_ I \_ I
- 135. Hémoglobine Hb: I \_ I \_ I, I \_ I \_ I
- 136. Nombres de plaquettes: I \_ I \_ I \_ I \_ I \_ I
- 137. Vitesse de sédimentation : I \_ I \_ I \_ I
- 138. CRP: I \_ I \_ I \_ I
- 139. Fibrinogène : (g/l) I \_ I \_ I, I \_ I \_ I
- 140. TP I \_ I \_ I, I \_ I \_ I
- 141. TCK I \_ I \_ I, I \_ I \_ I
- 142. TCA I \_ I \_ I, I \_ I \_ I
- 143. D-dimères I \_ I \_ I \_ I \_ I \_ I

**Biochimie :**

- 144. TGO I \_ I \_ I \_ I
- 145. TGP I \_ I \_ I \_ I
- 146. Bilirubine totale I \_ I \_ I \_ I, I \_ I \_ I
- 147. Bilirubine directe I \_ I \_ I \_ I, I \_ I \_ I
- 148. LDH I \_ I \_ I \_ I

**Bilan biologique de la fin du 3<sup>ème</sup> mois :**

**- Hémogramme**

- 149. Globules Blancs: I \_ I \_ I \_ I \_ I \_ I
- 149.1. PNN (/mm<sup>3</sup>): I \_ I \_ I \_ I \_ I \_ I
- 149.2. Lymphocytes (/mm<sup>3</sup>): I \_ I \_ I \_ I \_ I \_ I
- 149.3 Monocytes (/mm<sup>3</sup>): I \_ I \_ I \_ I \_ I \_ I
- 149.4 Basophiles (/mm<sup>3</sup>): I \_ I \_ I \_ I \_ I \_ I
- 149.5 Eosinophiles (/mm<sup>3</sup>): I \_ I \_ I \_ I \_ I \_ I
- 150. Hémoglobine Hb: I \_ I \_ I, I \_ I \_ I
- 151. Nombres de plaquettes: I \_ I \_ I \_ I \_ I \_ I
- 152. Vitesse de sédimentation : I \_ I \_ I \_ I
- 153. CRP: I \_ I \_ I \_ I
- 154. Fibrinogène : (g/l) I \_ I \_ I, I \_ I \_ I

- 154. TP I \_ I \_ I, I \_ I \_ I
- 155. TCK I \_ I \_ I, I \_ I \_ I
- 156. TCA I \_ I \_ I, I \_ I \_ I
- 157. D-dimères I \_ I \_ I \_ I \_ I \_ I

**Biochimie :**

- 158. TGO I \_ I \_ I \_ I
- 159. TGP I \_ I \_ I \_ I
- 160. Bilirubine totale I \_ I \_ I \_ I, I \_ I \_ I
- 161. Bilirubine directe I \_ I \_ I \_ I, I \_ I \_ I
- 162. LDH I \_ I \_ I \_ I

**Bilan biologique de la fin du 4<sup>ème</sup> mois :**

**- Hémogramme**

- 163. Globules Blancs: I \_ I \_ I \_ I \_ I \_ I
- 163.1. PNN (/mm<sup>3</sup>): I \_ I \_ I \_ I \_ I \_ I
- 163.2. Lymphocytes (/mm<sup>3</sup>): I \_ I \_ I \_ I \_ I \_ I
- 163.3 Monocytes (/mm<sup>3</sup>): I \_ I \_ I \_ I \_ I \_ I
- 163.4 Basophiles (/mm<sup>3</sup>): I \_ I \_ I \_ I \_ I \_ I
- 163.5 Eosinophiles (/mm<sup>3</sup>): I \_ I \_ I \_ I \_ I \_ I
- 164. Hémoglobine Hb: I \_ I \_ I, I \_ I \_ I
- 165. Nombres de plaquettes: I \_ I \_ I \_ I \_ I \_ I
- 166. Vitesse de sédimentation : I \_ I \_ I \_ I
- 167. CRP: I \_ I \_ I \_ I
- 168. Fibrinogène : (g/l) I \_ I \_ I, I \_ I \_ I
- 169. TP I \_ I \_ I, I \_ I \_ I
- 170. TCK I \_ I \_ I, I \_ I \_ I
- 171. TCA I \_ I \_ I, I \_ I \_ I
- 172. D-dimères I \_ I \_ I \_ I \_ I \_ I

**Biochimie :**

- 172. TGO I \_ I \_ I \_ I
- 173. TGP I \_ I \_ I \_ I
- 174. Bilirubine totale I \_ I \_ I \_ I, I \_ I \_ I
- 175. Bilirubine directe I \_ I \_ I \_ I, I \_ I \_ I
- 176. LDH I \_ I \_ I \_ I

**Bilan biologique de la fin du 5<sup>ème</sup> mois :**

**- Hémogramme**

- 177. Globules Blancs: I \_ I \_ I \_ I \_ I \_ I
- 177.1. PNN (/mm<sup>3</sup>): I \_ I \_ I \_ I \_ I \_ I
- 177.2. Lymphocytes (/mm<sup>3</sup>): I \_ I \_ I \_ I \_ I \_ I
- 177.3 Monocytes (/mm<sup>3</sup>): I \_ I \_ I \_ I \_ I \_ I
- 177.4 Basophiles (/mm<sup>3</sup>): I \_ I \_ I \_ I \_ I \_ I
- 177.5 Eosinophiles (/mm<sup>3</sup>): I \_ I \_ I \_ I \_ I \_ I
- 178. Hémoglobine Hb: I \_ I \_ I, I \_ I \_ I
- 179. Nombres de plaquettes: I \_ I \_ I \_ I \_ I \_ I
- 180. Vitesse de sédimentation : I \_ I \_ I \_ I

181. CRP: I \_ I \_ I \_ I  
 182. Fibrinogène : (g/l) I \_ I \_ I, I \_ I \_ I  
 183. TP I \_ I \_ I, I \_ I \_ I  
 184. TCK I \_ I \_ I, I \_ I \_ I  
 185. TCA I \_ I \_ I, I \_ I \_ I  
 186. D-dimères I \_ I \_ I I \_ I \_ I

**Biochimie :**

187. TGO I \_ I \_ I \_ I  
 188. TGP I \_ I \_ I \_ I  
 189. Bilirubine totale I \_ I \_ I \_ I, I \_ I \_ I  
 190. Bilirubine directe I \_ I \_ I \_ I, I \_ I \_ I  
 191. LDH I \_ I \_ I \_ I

**Bilan biologique de la fin du 6<sup>ème</sup> mois :**

**- Hémogramme**

192. Globules Blancs: I \_ I \_ I \_ I \_ I \_ I  
 192.1. PNN (/mm<sup>3</sup>): I \_ I \_ I \_ I \_ I \_ I  
 192.2. Lymphocytes (/mm<sup>3</sup>): I \_ I \_ I \_ I \_ I \_ I  
 192.3 Monocytes (/mm<sup>3</sup>): I \_ I \_ I \_ I \_ I \_ I  
 192.4 Basophiles (/mm<sup>3</sup>): I \_ I \_ I \_ I \_ I \_ I  
 192.5 Eosinophiles (/mm<sup>3</sup>): I \_ I \_ I \_ I \_ I \_ I  
 193. Hémoglobine Hb: I \_ I \_ I, I \_ I \_ I  
 194. Nombres de plaquettes: I \_ I \_ I \_ I \_ I \_ I  
 195. Vitesse de sédimentation : I \_ I \_ I \_ I  
 196. CRP: I \_ I \_ I \_ I  
 197. Fibrinogène : (g/l) I \_ I \_ I, I \_ I \_ I  
 198. TP I \_ I \_ I, I \_ I \_ I  
 199. TCK I \_ I \_ I, I \_ I \_ I  
 200. TCA I \_ I \_ I, I \_ I \_ I  
 201. D-dimères I \_ I \_ I I \_ I \_ I

**Biochimie :**

202. TGO I \_ I \_ I \_ I  
 203. TGP I \_ I \_ I \_ I  
 204. Bilirubine totale I \_ I \_ I \_ I, I \_ I \_ I  
 205. Bilirubine directe I \_ I \_ I \_ I, I \_ I \_ I  
 206. LDH I \_ I \_ I \_ I

### ANNEXE 3

#### **Estimation de la probabilité clinique de thrombose veineuse profonde des membres inférieurs par le score de Wells.**

Source [223]

<u>Variables cliniques</u>	<u>Points</u>
- Cancer actif (en cours de traitement, traitement < 6 mois ou palliatif)	1
- Paralysie, parésie ou immobilisation plâtrée récente des membres inférieurs	1
- Alitement $\geq$ 3 jours ou chirurgie majeure récente de moins de 12 semaines nécessitant une anesthésie générale ou régionale	1
- Douleur localisée sur le trajet d'une veine profonde	1
- Augmentation de volume de tout le membre inférieur	1
- Augmentation de volume du mollet dépassant de plus de 3 cm celui du côté asymptomatique (mesure à 10 cm sous la tubérosité tibiale)	1
- Œdème prenant le godet confiné au membre inférieur symptomatique	1
- Circulation collatérale veineuse superficielle (non variqueuse)	1
- Antécédents de thrombose veineuse profonde documentée	1
- Alternative diagnostique au moins aussi probable que le diagnostic d'une thrombose veineuse profonde	-2
<hr/>	
	Total =

#### **ANNEXE 4**

### **Score PS (Performance status) de l'état général**

Source [228]

1. Patient entièrement actif, capable d'effectuer les mêmes activités pré-morbides sans restriction
2. Patient restreint dans ses activités physiques, mais ambulatoires et capables d'effectuer des activités légères ou sédentaires, par ex. : travaux ménagers légers ou tâches administratives
3. Patient ambulatoire et capable de s'occuper de lui, mais incapable d'effectuer des activités. Debout > 50% de la journée
4. Patient capable de soins limités, alité ou au fauteuil > 50% de la journée
5. Patient complètement handicapé, ne pouvant s'occuper de lui. Totalement alité ou confiné au fauteuil

### ANNEXE 5

#### **Echelle mMRC (modified Medical Research Council) de la dyspnée**

Source [231]

Symptômes	Interprétation	Grade
Absence de gêne liée au souffle, sauf pour des exercices physiques intenses	Rare	0
Gêné par l'essoufflement à la marche rapide ou en gravissant une légère colline	Léger	1
Sur terrain plat, marche plus lentement que les personnes du même âge en raison de l'essoufflement, ou doit s'arrêter pour respirer en marchant à son propre rythme	Modéré	2
Arrête pour respirer après 100 mètres ou quelques minutes de marche sur terrain plat	Sévère	3
Trop essoufflé pour quitter la maison, ou essoufflement en s'habillant ou se déshabillant	Très sévère	4



## ANNEXE 6

### Classification radiologique des cas de TP selon leur étendue

Source [234].

Etendue I	Lésions minimales : Lésions discrètes sans excavation manifeste, localisées dans une partie limitée de l'un ou de deux poumons. L'étendue totale des lésions, sans tenir compte de leur distribution, ne devra pas dépasser l'équivalent du volume du tissu pulmonaire qui siège au-dessus de la deuxième articulation chondro-sternale et de l'épine de la quatrième vertèbre dorsale ou le corps de la cinquième.
Etendue II	Lésions modérément importantes : Un seul ou deux poumons peuvent être atteints, mais l'étendue totale des lésions ne doit pas dépasser les limites suivantes : <ul style="list-style-type: none"><li>– Lésions discrètes disséminées qui ne doivent pas s'étendre au-delà du volume d'un poumon (ou de son équivalent dans les deux poumons).</li><li>– Lésions denses et confluentes qui ne doivent pas dépasser le tiers du volume du poumon : le diamètre total des cavités devant être inférieur à 4 centimètres.</li></ul>
Etendue III	Lésions très importantes : Lésions plus étendues que les lésions modérées

**ANNEXE 7**

**Echographes disponibles au niveau du service de pneumologie de l'HMRUC**



Échographe portatif  
GE LOGIQ Book XP PRO



Échographe GE LOGIQ S8

## Résumé

### Introduction

Malgré les progrès thérapeutiques et scientifiques de ces dernières décennies, la tuberculose reste un problème de santé publique mondial pour la plupart des pays. L'association tuberculose – maladie veineuse thromboembolique demeure peu fréquente, mais redoutable, plusieurs études ont rapporté une incidence allant de 0,6 % à 5,9 %. Néanmoins, certains auteurs estiment que cette prévalence est sous-estimée et pourrait être supérieure à 10 %.

Le but de notre étude était de décrire le profil épidémiologique, clinique, biologique, radiologique et thérapeutique des patients atteints d'une tuberculose pulmonaire compliquée d'une maladie veineuse thromboembolique.

### Matériels et méthodes

Il s'agit d'une étude descriptive, observationnelle, prospective et monocentrique qui a concerné tous les nouveaux cas de tuberculose pulmonaire âgés de 18 ans et plus, pris en charge au service de pneumologie de l'hôpital militaire régionale universitaire de Constantine durant la période de mars 2021 au mars 2023.

### Résultats

Quatre-vingt-deux patients atteints de tuberculose pulmonaire ont été inclus dans cette étude. Parmi eux, 6,1 % (soit 5 patients) ont présenté un accident thromboembolique, incluant trois cas d'embolie pulmonaire et deux cas de thrombose veineuse superficielle. Ces patients avaient une moyenne d'âge de  $25,6 \pm 3,7$  ans ; tous étaient du sexe masculin et 80 % étaient des fumeurs ou d'anciens fumeurs. Les signes généraux et fonctionnels de l'embolie pulmonaire étaient fréquents et similaires à ceux de la tuberculose, compliquant ainsi le diagnostic. Parmi les cinq patients, trois (60 %) avaient un accident thromboembolique au moment du diagnostic de la tuberculose, et deux ont développé cette complication pendant l'hospitalisation, dont un après le début du traitement antituberculeux. Tous les patients (100 %) présentaient une atteinte radiologique bilatérale et étendue ( $\geq$  degré II).

D'un point de vue biologique, diverses manifestations inflammatoires et hématologiques ont été observées chez nos patients atteints de tuberculose pulmonaire compliquée de MVTE.

Les principales constatations comprenaient l'élévation des biomarqueurs inflammatoires : VS ( $> 70$  mm chez 80 % des cas), CRP ( $\geq 96$  mg/L chez 80 % des cas), fibrinogène ( $> 5$  g/L) et LDH  $> 255$  UI/L, l'anémie, l'hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles, la lymphopénie, la thrombocytose et l'augmentation du taux de D-Dimères (5708 contre 2206 ng/mL chez les patients tuberculeux non compliqués [ $p= 0,01$ ]).

Nous avons par ailleurs conclu au terme de notre étude qu'un taux de D-Dimères  $\geq$  à 2850 ng/mL permettrait de prédire une MVTE chez un patient atteint de tuberculose pulmonaire avec une sensibilité de 100 % et une spécificité de 80 % (valeur prédictive négative à 100 %, valeur prédictive positive à 26,32 %, rapport de vraisemblance positif = 5 et négatif = 0).

Chez la plupart des patients inclus, l'évolution clinique, radiologique et biologique était favorable. L'hémogramme, la VS, la CRP, le LDH et les D-Dimères se sont normalisés chez plus des deux tiers de l'échantillon à la fin de la phase initiale de traitement.

### Conclusion

L'association entre la tuberculose pulmonaire et la maladie veineuse thromboembolique est rare, mais demeure redoutable. La morbidité combinée de ces deux affections entraîne une aggravation du pronostic et peut mettre en péril la vie des patients, nécessitant ainsi une prise en charge appropriée et bien codifiée.

L'indication d'une héparinothérapie à dose préventive peut être utile et doit être discutée au cas par cas, notamment chez les patients présentant des pathologies à risque de complications thromboemboliques ou en cas de tuberculose sévère et étendue.

**Mots clés :** Tuberculose pulmonaire, embolie pulmonaire, thrombose, héparinothérapie.

## Summary

### Introduction

Despite therapeutic and scientific advancements in recent decades, tuberculosis remains a global public health issue for most countries. The association between tuberculosis and venous thromboembolic disease is rare but formidable, with several studies reporting an incidence ranging from 0.6% to 5.9%. However, some authors believe this prevalence is underestimated and could exceed 10%.

The aim of our study was to describe the epidemiological, clinical, biological, radiological, and therapeutic profiles of patients with pulmonary tuberculosis complicated by venous thromboembolic disease.

### Materials and Methods

This was a descriptive, observational, prospective, and monocentric study that included all new cases of pulmonary tuberculosis aged 18 years and older, managed in the pulmonology department of the Regional Military University Hospital of Constantine from March 2021 to March 2023.

### Results

Eighty-two patients with pulmonary tuberculosis were included in this study. Among them, 6.1% (five patients) experienced thromboembolic events, including three cases of pulmonary embolism and two cases of superficial venous thrombosis. These patients had an average age of  $25.6 \pm 3.7$  years; all were male, and 80% were smokers or former smokers. The general and functional signs of pulmonary embolism were frequent and similar to those of tuberculosis, complicating the diagnosis. Among the five patients, three (60%) had a thromboembolic event at the time of tuberculosis diagnosis, and two developed this complication during hospitalization, including one after the start of antituberculous treatment. All patients (100%) had bilateral and extensive radiological involvement ( $\geq$  degree II).

From a biological point of view, various inflammatory and hematological manifestations were observed in our patients with pulmonary tuberculosis complicated by VTE.

Key findings included elevation of inflammatory biomarkers: ESR ( $>70$  mm in 80% of cases), CRP ( $\geq 96$  mg/L in 80% of cases), fibrinogen ( $>5$  g/L), and LDH  $>255$  IU /L), anemia, neutrophil leukocytosis, lymphopenia, thrombocytosis and increased D-Dimer level (5708 versus 2206 ng/mL in uncomplicated tuberculosis patients [ $p= 0.01$ ]).

We also concluded at the end of our study that a D-Dimer level  $\geq 2850$  ng/mL would predict VTE in a patient with pulmonary tuberculosis with a sensitivity of 100% and a specificity of 80% (value negative predictive value at 100%, positive predictive value at 26.32%, positive likelihood ratio = 5 and negative = 0). In most included patients, the clinical, radiological, and biological progression was favorable. Hemograms, ESR, CRP, LDH, and D-dimer levels normalized in more than two-thirds of the sample by the end of the initial treatment phase.

### Conclusion

The association between pulmonary tuberculosis and venous thromboembolic disease is rare but remains formidable. The combined morbidity of these two conditions worsens the prognosis and can jeopardize patients' lives, thus necessitating appropriate and well-codified management. The indication of preventive dose heparin therapy may be useful and should be discussed on a case-by-case basis, particularly in patients with conditions at risk of thromboembolic complications or in cases of severe and extensive tuberculosis.

**Keywords:** Pulmonary tuberculosis, pulmonary embolism, thrombosis, heparin therapy.

## ملخص

### المقدمة

على الرغم من التقدم العلاجي والعلمي في العقود الأخيرة، تظل السل مشكلة صحية عامة على مستوى العالم بالنسبة لمعظم البلدان. إن الارتباط بين السل وأمراض الجلطات الوريدية نادر ولكنه خطير، حيث أفادت العديد من الدراسات أن نسبة حدوثه تتراوح بين 0.6% إلى 5.9%. ومع ذلك، يعتقد بعض الباحثين أن هذه النسبة قد تكون مقدرة بأقل من الواقع ويمكن أن تتجاوز 10%.

كان هدف دراستنا هو وصف الملف الوبائي، السريري، البيولوجي، الإشعاعي والعلاجي للمرضى الذين يعانون من سل رئوي معقد بمرض الجلطات الوريدية.

### المواد والأساليب

كانت هذه دراسة وصفية، ملاحظة، استباقية وأحادية المركز شملت جميع الحالات الجديدة من السل الرئوي الذين تتراوح أعمارهم بين 18 سنة وأكثر، والذين تم علاجهم في قسم الأمراض الصدرية في المستشفى العسكري الجامعي الجهوي في قسنطينة خلال الفترة من مارس 2021 إلى مارس 2023.

### النتائج

تم تضمين اثنين وثمانين مريضاً يعانون من السل الرئوي في هذه الدراسة. من بينهم، 6.1% (خمسة مرضى) تعرضوا لأحداث الجلطات، بما في ذلك ثلاثة حالات من الانصمام الرئوي وحالتين من تجلط الأوردة السطحية. كان متوسط عمر هؤلاء المرضى  $25.6 \pm 3.7$  سنوات؛ جميعهم كانوا من الذكور و80% كانوا مدخنين أو مدخنين سابقين. كانت العلامات العامة والوظيفية للانصمام الرئوي متكررة ومشابهة لتلك الخاصة بالسل، مما يجعل التشخيص معقداً. من بين الخمسة مرضى، ثلاثة (60%) أصيبوا بحادث جلطي في وقت تشخيص السل، واثنان طورا هذه المضاعفات أثناء الإقامة في المستشفى، بما في ذلك واحد بعد بدء العلاج المضاد للسل. كان جميع المرضى (100%) يعانون من إصابة إشعاعية ثنائية الجانب وواسعة ( $\leq$  الدرجة الثانية).

من وجهة نظر بيولوجية، لوحظت العديد من المظاهر الالتهابية والدموية لدى مرضانا المصابين بالسل الرئوي المعقد بسبب VTE. وتضمنت النتائج الرئيسية ارتفاع المؤشرات الحيوية للالتهابات: معدل سرعة الترسيب ( $< 70$  ملم في 80% من الحالات)، والبروتين التفاعلي ( $\leq 96$  ملغم / لتر في 80% من الحالات)، والفيبرينوجين ( $< 5$  جم / لتر)، و  $LDH > 255$  وحدة دولية / لتر )، فقر الدم، زيادة عدد الكريات البيضاء في العدلات، قلة اللبغويات، كثرة الصفيحات وزيادة مستوى D-Dimer (5708) مقابل 2206 نانوغرام / مل في مرضى السل غير المصحوبين بمضاعفات ( $P = 0.01$ ).

لقد استنتجنا أيضاً في نهاية دراستنا أن مستوى  $D-Dimer \geq 2850$  نانوغرام/مل من شأنه أن يتنبأ بالجلطات الدموية الوريدية لدى مريض مصاب بالسل الرئوي بحساسية 100% ونوعية 80% (القيمة التنبؤية السلبية عند 100%، القيمة التنبؤية الإيجابية عند 26.32%)، نسبة الاحتمال الإيجابية = 5 والسلبية = 0). في معظم المرضى المشمولين، كان التطور السريري، الإشعاعي والبيولوجي مواتياً. تعادلت مستويات الهيموجرام، سرعة الترسيب، بروتين سي التفاعلي، LDH و D-Dimer في أكثر من ثلثي العينة بنهاية المرحلة الأولى من العلاج.

### الخاتمة

الارتباط بين السل الرئوي وأمراض الجلطات الوريدية نادر ولكنه يظل خطيراً. يؤدي التشديد المرضي المزدوج لهذين المرضين إلى تدهور التشخيص وقد يعرض حياة المرضى للخطر، مما يستدعي إدارة مناسبة ومرمزة جيداً. قد يكون استخدام الهيبارين بجرعة وقائية مفيداً ويجب مناقشته لكل حالة على حدة، خصوصاً في المرضى الذين يعانون من أمراض معرضة لمضاعفات الجلطات أو في حالات السل الشديدة والواسعة الانتشار.

**الكلمات المفتاحية:** السل الرئوي، الانصمام الرئوي، الجلطات، علاج الهيبارين.

## Références bibliographiques

1. Sharif-Kashani B, Bikdeli B, Moradi A, Tabarsi P, Chitsaz E. Coexisting venous thromboembolism in patients with tuberculosis. *2010*;125(5):478-80.
2. Mjid M, Cherif J, Salah NB, Toujani S, Ouahchi Y, Zakhama H, et al. Épidémiologie de la tuberculose. *2015*;71(2-3):67-72.
3. Organization WH. Global Tuberculosis Report 2022. *2022*.
4. Bates MN, Khalakdina A, Pai M, Chang L, Lessa F, Smith K. Risk of tuberculosis from exposure to tobacco smoke: a systematic review and meta-analysis. *2007*;167(4):335-42.
5. Lin H-H, Ezzati M, Murray M. Tobacco smoke, indoor air pollution and tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *2007*;4(1):e20.
6. Nnoaham KE, Clarke A. Low serum vitamin D levels and tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *2008*;37(1):113-9.
7. Piro DY. Lutte antituberculeuse au Maroc progrès, défis et perspectives. *2019*.
8. Guide de prise en charge de la tuberculose en Tunisie. *2018*.
9. Manuel de la lutte antituberculeuse. Ministère de la sante. Direction générale de la prévention et de la promotion de la sante. Edition 2011.
10. Alihalassa S. Comprendre l'épidémiologie de la tuberculose en Algérie. *2018*;35:A234-A5.
11. Institut national de santé publique, Relevé Epidémiologique Mensuel « R.E.M », Situation épidémiologique de l'année 2022.  
[https://www.insp.dz/images/PDF/Epidemio/REM\\_annuel\\_2022.pdf](https://www.insp.dz/images/PDF/Epidemio/REM_annuel_2022.pdf)
12. Piazza G, Hohlfelder B, Goldhaber SZ. Handbook for venous thromboembolism: Springer; *2015*.
13. Raskob GE, Angchaisuksiri P, Blanco AN, Buller H, Gallus A, Hunt BJ, et al. Thrombosis: a major contributor to global disease burden. *2014*;34(11):2363-71.
14. Cohen AT et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. *2007*;98(10):756-64.
15. Bénard É, Lafuma A, Ravaud P. Épidémiologie de la maladie thromboembolique veineuse. *2005*;34(6):415-9.
16. Heit JA, Spencer FA, White R, thrombolysis. The epidemiology of venous thromboembolism. *2016*;41:3-14.
17. Delluc A, Le Ven F, Mottier D, Le Gal G. Épidémiologie et facteurs de risque de la maladie veineuse thromboembolique. *2012*;29(2):254-66.
18. Cushman M, editor Epidemiology and risk factors for venous thrombosis. Seminars in hematology; *2007*: Elsevier.
19. Fofana CH. Thrombophlébite des membres chez les malades hospitalisés dans le service de cardiologie du centre hospitalier universitaire Gabriel Touré: Université de Bamako; *2009*.
20. M S. Caractéristiques épidémiologiques, cliniques, étiologiques et évolutives des thromboses veineuses profondes *2010*.
21. S AA. étude descriptive des TVP, dans les services de médecine interne de l'algérois *2000*.
22. Moran TJ. Autopsy incidence of pulmonary embolism in tuberculosis. *Dis Chest*. *1950*;18(2):171-3.
23. Park H et al. Clinical characteristics of coexisting pulmonary thromboembolism in patients with respiratory tuberculosis. *2017*;353(2):166-71.
24. Goncalves IM, Alves DC, Carvalho A, do Ceu Brito M, Calvario F, Duarte R. Tuberculosis and venous thromboembolism: a case series. *2009*;2(1):9333.
25. El LF, Oueslati I, Hassene H, Fenniche S, Belhabib D, Megdiche M. Association deep veinous thrombosis with pulmonary tuberculosis. *2009*;87(5):328-9.
26. Malzi I, Ardouz E, Alami S, Marc K, Soualhi M, Zahraoui R, et al. Tuberculose et maladie thromboembolique. *2012*;29:A115.
27. Amar JB, Dahri B, Aouina H, Bouacha H. Maladie veineuse thromboembolique au cours de la tuberculose. *2015*;71(6):327-34.

28. Aguirre B, ME AS, editors. Tuberculosis as risk factor for venous thrombosis. *Anales de medicina interna (Madrid, Spain)*; 1984); 1993.
29. Di Bari V, Gualano G, Musso M, Libertone R, Nisii C, Ianniello S, et al. Increased association of pulmonary thromboembolism and tuberculosis during COVID-19 pandemic: data from an Italian infectious disease referral hospital. 2022;11(3):398.
30. Satyasarathi J, Gogna A, Mehta S, Meher JJC. Pulmonary Thromboembolism: A Rare Complication of Pulmonary Tuberculosis. 2014;145(3):100A.
31. Gogna A, Pradhan G, Sinha R, Gupta B. Tuberculosis presenting as deep vein thrombosis. 1999;75(880):104-6.
32. BORKI K, Saissy J, Benomar S, Okheira H, Dimou M, Ducourau J. Tuberculose ano-rectale révélée par une thrombose hémorroïdaire. 1986;46(1):75-7.
33. Mark PL, Ashok P, Deshpande R, Mahashur A, sciences a. A patient with hypercoagulable state due to tuberculosis. 2009;51(1):49.
34. Mleyhi S, Sandi T, Ben Mrad M, Miri R, Besbes T, Messai M, et al. Tuberculosis lymphadenopathy: A rare etiology of the superior vena cava syndrome. *JMV-Journal de Médecine Vasculaire*. 2021;46(1):9-12.
35. Abid R, Oueslati I, Bousetta N, Saihi S, Abdelhafidh NB. Inferior Vena Cava Thrombosis Complicating Tuberculosis. 2018;3.
36. Pérez Alves B, Balado Rico M, Esteban Fernández FJ, Sánchez Ayuso J. Pulmonary Thromboembolism As a Complication In Mycobacterium tuberculosis Infection. 2018.
37. Bansal S, Utpat K, Joshi J. Systemic thrombosis due to pulmonary tuberculosis. 2017;30(4):201.
38. Kuwajerwala N, Bapat R, Joshi A. Mesenteric vasculopathy in intestinal tuberculosis. 1997;16(4):134-6.
39. Russo D, Minutolo R, Iaccarino V, Andreucci M, Capuano A. Gross hematuria of uncommon origin: the nutcracker syndrome. 1998;32(3):e3. 1-e3. 4.
40. Zhioua R, SEBAÏ L, Kriaa L, El Euch M, Mabrouk S. Facteurs de risque et étiologies des occlusions veineuses rétinienes. 1995;73(2):133-6.
41. Hara K, Tsuzuki T, Takagi N, Shimokata KJH. Nodular granulomatous phlebitis of the skin: a fourth type of tuberculid. 1997;30(2):129-34.
42. Mohan B, Kashyap A, Whig J. Pulmonary embolism in cases of pulmonary tuberculosis: a unique entity. 2011;58(2):84-7.
43. Robson SC, White NW, Aronson I, Woollgar R, Goodman H. Acute-phase response and the hypercoagulable state in pulmonary tuberculosis. 1996;93(4):943-9.
44. Ambrosetti M, Ferrarese M, Codecasa LR, Besozzi G, Sarassi A, Viggiani P, et al. Incidence of venous thromboembolism in tuberculosis patients. 2006;73(3):396.
45. Danwang C, Bigna JJ, Awana AP, Nzalie RN-T. Thrombolysis: Global epidemiology of venous thromboembolism in people with active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. 2020:1-11.
46. Marjani M, Tabarsi P, Baghaei P, Shamaei M, Gorgi Biani P, Mansouri D, et al. Incidence of thromboembolism in hospitalized patients with tuberculosis and associated risk factors. 2012;7(2).
47. Dentan C, Epaulard O, Seynaeve D, Genty C, Bosson JL. Active tuberculosis and venous thromboembolism: association according to international classification of diseases, ninth revision hospital discharge diagnosis codes. *Clin Infect Dis*. 2014;58(4):495-501.
48. Lau A, Sligl W, Sun K, Barrie J, Long R. Incidence and significance of venous thromboembolism in critically ill pulmonary tuberculosis patients. 2020;56(6).
49. Borjas-Howard J, Bierman W, Meijer K, van der Werf T, Tichelaar Y. Venous thrombotic events in patients admitted to a tuberculosis centre. 2017;110(4):215-8.
50. Sezer M, Öztürk A, İlvan A, Özkan M, Üskent N. The Hemostatic Changes in Active Pulmonary Tuberculosis. 2001;18(2):95-100.
51. Ha H, Kim KH, Park JH, Lee J-K, Heo EY, Kim J-S, et al. Thromboembolism in Mycobacterium tuberculosis infection: analysis and literature review. 2019;51(2):142-9.

52. Dermech N, Djami N, Amrane R, Fissah A. Tuberculose pulmonaire et maladie thromboembolique une association non fortuite. 2018;35:A263.
53. Kambouche F. L'incidence de la tuberculose pulmonaire compliquée de maladie thromboembolique veineuse 2018.
54. Hadjer N, Abderrahim S, Kheloui Y, Saighi O. Tuberculose pulmonaire (TP) et maladie veineuse thromboembolique (MVTE): association fréquente mais méconnue. 2017;34:A36.
55. Hadjadj-Aoul M. Tuberculose et accidents thromboemboliques. 2015;32:A230.
56. Sangani J, Mukherjee S, Biswas S, Chaudhuri T. Tuberculosis and acute deep vein thrombosis in a paediatric case. 2015;9(6):SD01.
57. Mac Donald E, Izzo A, edr. Tuberculosis-expanding knowledge. In Tech. Tuberculosis vaccine development. 2015.
58. Hayman JLL. Mycobacterium ulcerans: an infection from Jurassic time? 1984;2(8410):1015-6.
59. Morse D, Brothwell DR, Ucko P. Tuberculosis in ancient Egypt. 1964;90(4):524-41.
60. Zimmerman M. Pulmonary and osseous tuberculosis in an Egyptian mummy. 1979;55(6):604.
61. Barberis I, Bragazzi NL, Galluzzo L, Martini M. The history of tuberculosis: from the first historical records to the isolation of Koch's bacillus. J Prev Med Hyg. 2017;58(1):E9-E12.
62. Roberts CA, Buikstra JE. The bioarchaeology of tuberculosis: a global perspective on a re-emerging disease: University Press of Florida; 2003.
63. Daniel TM. The history of tuberculosis. Respiratory Medicine. 2006;100(11):1862-70.
64. Pease A. Some remarks on the diagnosis and treatment of tuberculosis in antiquity. 1940;31(2):380-93.
65. Murray JF, Rieder HL, Finley-Croswhite A. The King's Evil and the Royal Touch: the medical history of scrofula. 2016;20(6):713-6.
66. Daniel TM. Pioneers of medicine and their impact on tuberculosis: University Rochester Press; 2000.
67. Gradmann C. Robert Koch and the pressures of scientific research: tuberculosis and tuberculin. 2001;45(1):1-32.
68. Bhat ZS, Rather MA. Drug targets exploited in Mycobacterium tuberculosis: Pitfalls and promises on the horizon. Biomedicine & Pharmacotherapy. 2018;103:1733-47.
69. Shinnick TM, Good RC. Mycobacterial taxonomy. European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology. 1994;13(11):884-901.
70. Cousins DV, Bastida R, Cataldi A, Quse V, Redrobe S, Dow S, et al. Tuberculosis in seals caused by a novel member of the Mycobacterium tuberculosis complex: Mycobacterium pinnipedii sp. nov. International journal of systematic and evolutionary microbiology. 2003;53(Pt 5):1305-14.
71. Pfyffer GE, Auckenthaler R, van Embden JD, van Soolingen D. Mycobacterium canettii, the smooth variant of M. tuberculosis, isolated from a Swiss patient exposed in Africa. Emerg Infect Dis. 1998;4(4):631-4.
72. van Soolingen D, Hoogenboezem T, de Haas PE, Hermans PW, Koedam MA, Teppema KS, et al. A novel pathogenic taxon of the Mycobacterium tuberculosis complex, Canetti: characterization of an exceptional isolate from Africa. International journal of systematic bacteriology. 1997;47(4):1236-45.
73. Goulding JN, Stanley J, Saunders N, Arnold C. Genome-sequence-based fluorescent amplified-fragment length polymorphism analysis of Mycobacterium tuberculosis. 2000;38(3):1121-6.
74. Palomino JC, Leão SC, Ritacco V. Tuberculosis 2007; from basic science to patient care. 2007.
75. Chauhan A, Madiraju MV, Fol M, Lofton H, Maloney E, Reynolds R, et al. Mycobacterium tuberculosis cells growing in macrophages are filamentous and deficient in FtsZ rings. 2006;188(5):1856-65.
76. Goren M, Brennan PJT. Mycobacterial lipids: chemistry and biologic activities. 1979:63-193.
77. Mahfoud M, Sukumaran S, Hülsmann P, Grieger K, Niederweis M. Topology of the porin MspA in the outer membrane of Mycobacterium smegmatis. 2006;281(9):5908-15.



78. Faller M, Niederweis M, Schulz G. The structure of a mycobacterial outer-membrane channel. 2004;303(5661):1189-92.
79. Segal W, Bloch H. Biochemical differentiation of *Mycobacterium tuberculosis* grown in vivo and in vitro. 1956;72(2):132-41.
80. Ziskind B, Halioua B. La tuberculose en ancienne Égypte. *Revue des Maladies Respiratoires*. 2007;24(10):1277-83.
81. Kasârov LB, Moat A. Metabolism of nicotinamide adenine dinucleotide in human and bovine strains of *Mycobacterium tuberculosis*. 1972;110(2):600-3.
82. Lawn SD, Kerkhoff AD, Vogt M. Diagnostic accuracy of a low-cost, urine antigen, point-of-care screening assay for HIV-associated pulmonary tuberculosis before antiretroviral therapy: a descriptive study. 2012;12(3):201-9.
83. Boehme C, Molokova E, Minja F, Geis S, Loscher T, Maboko L, et al. Detection of mycobacterial lipoarabinomannan with an antigen-capture ELISA in unprocessed urine of Tanzanian patients with suspected tuberculosis. 2005;99(12):893-900.
84. Ahmad M, Ibrahim WH, Al Sarafandi S, Shahzada KS, Ahmed S, Haq IU, et al. Diagnostic value of bronchoalveolar lavage in the subset of patients with negative sputum/smear and mycobacterial culture and a suspicion of pulmonary tuberculosis. 2019;82:96-101.
85. Chassagnol J. la tuberculose pulmonaire : une maladie d'actualité: université de Limoges; 2005.
86. Gideon HP, Flynn J. Latent tuberculosis: what the host "sees"? 2011;50(2-3):202-12.
87. Martin C, Maugein JJE-P. Bactériologie des mycobactéries responsables d'infections respiratoires. 2012;9(2):1-15.
88. Blischak JD, Tailleux L, Mitrano A, Barreiro LB, Gilad Y. Mycobacterial infection induces a specific human innate immune response. 2015;5(1):1-16.
89. Marino S, Cilfone NA, Mattila JT, Linderman JJ, Flynn JL et al. Macrophage polarization drives granuloma outcome during *Mycobacterium tuberculosis* infection. 2015;83(1):324-38.
90. Pahari S, Kaur G, Aqdas M, Negi S, Chatterjee D, Bashir H, et al. Bolstering immunity through pattern recognition receptors: a unique approach to control tuberculosis. 2017;8:906.
91. Schurz H, Daya M, Möller M, Hoal EG, Salie M. TLR1, 2, 4, 6 and 9 variants associated with tuberculosis susceptibility: a systematic review and meta-analysis. 2015;10(10):e0139711.
92. Xue X, Qiu Y, Jiang D, Jin T, Yan M, Zhu X, et al. The association analysis of TLR2 and TLR4 gene with tuberculosis in the Tibetan Chinese population. 2017;8(68):113082.
93. Queval CJ, Brosch R, Simeone R. The macrophage: a disputed fortress in the battle against *Mycobacterium tuberculosis*. 2017;8:2284.
94. Hossain M, Norazmi M-N. Pattern recognition receptors and cytokines in *Mycobacterium tuberculosis* infection—the double-edged sword? 2013;2013.
95. Domingo-Gonzalez R, Prince O, Cooper A, Khader S. Cytokines and chemokines in *Mycobacterium tuberculosis* infection. 2016;4(5):4.5. 23.
96. Ehlers S, Schaible U. The granuloma in tuberculosis: dynamics of a host–pathogen collusion. 2013;3:411.
97. Jamaati H, Mortaz E, Pajouhi Z, Folkerts G, Movassaghi M, Moloudizargari M, et al. Nitric oxide in the pathogenesis and treatment of tuberculosis. 2017;8:2008.
98. Weiss G, Schaible U. Macrophage defense mechanisms against intracellular bacteria. 2015;264(1):182-203.
99. Bhavanam S. In vitro model of *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb): Impact of donor BCG vaccination. Figure 12, 16. 2018.
100. Blomgran R, Ernst J. Lung neutrophils facilitate activation of naive antigen-specific CD4+ T cells during *Mycobacterium tuberculosis* infection. 2011;186(12):7110-9.
101. Shaler CR, Horvath C, Lai R, Xing Z, Immunology D. Understanding delayed T-cell priming, lung recruitment, and airway luminal T-cell responses in host defense against pulmonary tuberculosis. 2012;2012.

102. Yang JD, Mott D, Sutiwisesak R, Lu Y-J, Raso F, Stowell B, et al. Mycobacterium tuberculosis-specific CD4+ and CD8+ T cells differ in their capacity to recognize infected macrophages. 2018;14(5):e1007060.
103. Urdahl K, Shafiani S, Ernst J. Initiation and regulation of T-cell responses in tuberculosis. 2011;4(3):288-93.
104. Pennock ND, White JT, Cross EW, Cheney EE, Tamburini BA, Kedl R. T cell responses: naive to memory and everything in between. 2013;37(4):273-83.
105. Bhat P, Leggatt G, Waterhouse N. Interferon- $\gamma$  derived from cytotoxic lymphocytes directly enhances their motility and cytotoxicity. 2017;8(6):e2836-e.
106. Schindler H, Lutz MB, Röllinghoff M, Bogdan C. The production of IFN- $\gamma$  by IL-12/IL-18-activated macrophages requires STAT4 signaling and is inhibited by IL-4. 2001;166(5):3075-82.
107. Cavalcanti YVN, Brelaz MCA, Neves JKdAL, Ferraz JC, Pereira V. Role of TNF-alpha, IFN-gamma, and IL-10 in the development of pulmonary tuberculosis. 2012;2012.
108. van Meijgaarden KE, Haks MC, Caccamo N, Dieli F, Ottenhoff TH, Joosten S. Human CD8+ T-cells recognizing peptides from Mycobacterium tuberculosis (Mtb) presented by HLA-E have an unorthodox Th2-like, multifunctional, Mtb inhibitory phenotype and represent a novel human T-cell subset. 2015;11(3):e1004671.
109. Flynn JL, Chan J, Lin P. Macrophages and control of granulomatous inflammation in tuberculosis. 2011;4(3):271-8.
110. Huchon GJEP. Tuberculose: infection et maladie. 2012;9(4):1-22.
111. Broaddus VC, Ernst JD, King Jr TE, Lazarus SC, Sarmiento K, Schnapp L, et al. Murray & Nadel's textbook of respiratory medicine: Elsevier Health Sciences; 2021.
112. Madhukar Pai MG, Kavitha Saravu. Laboratory Diagnosis of Tuberculosis: Best Practices and Current Policies. In: Sharma SK, editor. Textbook of tuberculosis and nontuberculous mycobacterial diseases: Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd; 2020. p. 106-12.
113. Lyon SM, Rossman MDJMs. Pulmonary tuberculosis. 2017;5(1):5.1. 24.
114. Grippi MA, editor. Fishman's pulmonary diseases and disorders / editor-in-chief, Michael A. Grippi ; co-editors, Danielle E. Antin-Ozerkis, Charles S. Dela Cruz, Robert M. Kotloff, Camille N. Kotton,. In: Michael A. Grippi M, editor. Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders: Sixth edition. | New York : McGraw-Hill Education, [2023] |; 2023. p. 2256-77.
115. Yousra B. Tuberculose pulmonaire : épidémiologie et aspect clinique: Université des Frères Mentouri Constantine 1; 2021.
116. Fockye C, Beigelman C, Daou S, Soussan M, Brauner M, Bouvry D, et al. Imagerie de la tuberculose pulmonaire. 2015;55(4):206-30.
117. Ladeb MF, Peh WC. Imaging of Tuberculosis: Springer Nature; 2022.
118. Andreu J, Cáceres J, Pallisa E. Manifestations radiologiques de la tuberculose pulmonaire. 2005;2(1):121-32.
119. Hantous-Zannad S, Zidi A, Néji H, Attia M, Baccouche I. Apport de l'imagerie dans la tuberculose thoracique. 2015;71(2-3):93-109.
120. Nachiappan AC, Rahbar K, Shi X, Guy ES et al. Pulmonary tuberculosis: role of radiology in diagnosis and management. 2017;37(1):52-72.
121. Hantous-Zannad S, Zidi A, Néji H, Attia M, Baccouche I, Ben Miled-M'rad K. Apport de l'imagerie dans la tuberculose thoracique. Revue de Pneumologie Clinique. 2015;71(2):93-109.
122. He W, Chen B-D, Lv Y, Zhou Z, Xu J-P, Lv P-X, et al. Use of low-dose computed tomography to assess pulmonary tuberculosis among healthcare workers in a tuberculosis hospital. 2017;6(02):90-9.
123. Jeong YJ, Lee K. Pulmonary tuberculosis: up-to-date imaging and management. 2008;191(3):834-44.
124. Fentress M, Henwood PC, Maharaj P, Mitha M, Khan D, Caligiuri P, et al. High sensitivity of ultrasound for the diagnosis of tuberculosis in adults in South Africa: A proof-of-concept study. PLOS Glob Public Health. 2022;2(10):e0000800.

125. Di Gennaro F, Pisani L, Veronese N, Pizzol D, Lippolis V, Saracino A, et al. Potential diagnostic properties of chest ultrasound in thoracic tuberculosis—a systematic review. 2018;15(10):2235.
126. Skoura E, Zumla A, Bomanji J. Imaging in tuberculosis. 2015;32:87-93.
127. Guillet-Caruba C, Martinez V, Doucet-Populaire FJLRdmi. Les nouveaux outils de diagnostic microbiologique de la tuberculose maladie. 2014;35(12):794-800.
128. Bernardo J. Diagnosis of pulmonary tuberculosis in adults. 2019;12.
129. Lewinsohn DM, Leonard MK, LoBue PA, Cohn DL, Daley CL, Desmond E, et al. Official American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America/Centers for Disease Control and Prevention Clinical Practice Guidelines: Diagnosis of Tuberculosis in Adults and Children. Clin Infect Dis. 2017;64(2):111-5.
130. Ryu YJ. Diagnosis of Pulmonary Tuberculosis: Recent Advances and Diagnostic Algorithms. trd. 2015;78(2):64-71.
131. Truffot-Pernot C, Veziris N. Les tests bactériologiques de la tuberculose maladie: standards et perspectives. 2011;28(8):1034-47.
132. Osei Sekyere J, Maphalala N, Malinga LA, Mbelle NM, Maningi N. A comparative evaluation of the new genexpert MTB/RIF ultra and other rapid diagnostic assays for detecting tuberculosis in pulmonary and extra pulmonary specimens. 2019;9(1):1-9.
133. Ma Y, Li R, Shen J, He L, Li Y, Zhang N, et al. Clinical effect of T-SPOT. TB test for the diagnosis of tuberculosis. 2019;19:1-8.
134. Manuel de la lutte antituberculeuse. Programme de lutte contre la tuberculose 2011;236:236.
135. Ben Amar J, Dhahri B, Aouina H, Azzabi S, Baccar MA, El Gharbi L, et al. Traitement de la tuberculose. Revue de Pneumologie Clinique. 2015;71(2):122-9.
136. Rupak Singla SG, Amit Sharma. Treatment of Tuberculosis. In: Sharma SK, editor. Textbook of tuberculosis and nontuberculous mycobacterial diseases: Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd; 2020. p. 621-36.
137. David J. Horne PN. Tuberculosis: treatment of drug-susceptible and drug-resistant. In: Broaddus VC, editor. Murray & Nadel's Textbook of Respiratory Medicine: Elsevier; 2021. p. 708-24.
138. Horsburgh Jr CR, Barry III CE, Lange CJNEJoM. Treatment of tuberculosis. 2015;373(22):2149-60.
139. Organization WH. WHO operational handbook on tuberculosis: module 4: treatment: drug-susceptible tuberculosis treatment. 2022.
140. Instruction numéro 07 du 21 mars 2024 relative aux nouvelles directives nationales de traitement de la tuberculose. Ministère de la sante. Direction générale de la prévention et de la promotion de la sante.
141. Neil W Schluger M, Scott K Heysell, MD, MPH, Gerald Friedland, MD. Treatment of drug-resistant pulmonary tuberculosis in adults [www.uptodate.com2023](http://www.uptodate.com2023)
142. mondiale de la Santé O. Manuel opérationnel de l'OMS sur la tuberculose: module 4: traitement: traitement de la tuberculose pharmacorésistante. 2021.
143. Nahid P, Mase SR, Migliori GB, Sotgiu G, Bothamley GH, Brozek JL, et al. Treatment of drug-resistant tuberculosis. An official ATS/CDC/ERS/IDSA clinical practice guideline. 2019;200(10):e93-e142.
144. Abouda M, Yangui F, Triki M, Kammoun H, Khouani H, Charfi MR. Prévention de la tuberculose. Revue de Pneumologie Clinique. 2015;71(2):159-67.
145. Instruction N°24 Du 14 Janvier 2021 portant directives relatives à la prise en charge des cas de tuberculose latente. Ministère de la santé de la population et de la reforme hospitalière. Direction générale de la prévention et de la promotion de la santé.
146. C Fordham von Reyn M. Vaccines for prevention of tuberculosis [www.uptodate.com2022](http://www.uptodate.com2022)
147. Kort Y, Bourguiba R, Abdelhedi H. De Raoul à Wirshow: 600 ans d'histoires. 2017;38:A110.
148. Emmerich JJJdMV. La maladie thromboembolique veineuse: une histoire. 2009;34:S3.
149. Berthé S. Apport de l'échographie dans le diagnostic des thromboses veineuses. 2023.
150. Benchohra S. apport de l'échographie de compression dans le diagnostic des thromboses dans le diagnostic des thromboses inférieurs aux urgences 2021.

151. Dabit JY, Valenzuela-Almada MO, Vallejo-Ramos S. Epidemiology of antiphospholipid syndrome in the general population. 2021;23(12):85.
152. Dubœuf S, Pillon FJAp. L'hémostase, quelques notions de physiologie. 2010;501(49):14-5.
153. de Revel T, Doghmi K. Physiologie de l'hémostase. EMC - Dentisterie. 2004;1(1):71-81.
154. Lasne D, Jude B, Susen S. From normal to pathological hemostasis. 2006;53(6 Suppl):S2-11.
155. Periyah MH, Halim AS, Mat Saad AZ. Mechanism Action of Platelets and Crucial Blood Coagulation Pathways in Hemostasis. International journal of hematology-oncology and stem cell research. 2017;11(4):319-27.
156. Good LI, Manning A. Thromboembolic disease: Physiology of hemostasis and pathophysiology of thrombosis. 2003;25(9).
157. Fareed J, Iqbal O, Neurosurgery Hi. Physiology of hemostasis. 2016:3-16.
158. Kriz N, Rinder CS, Rinder H. Physiology of hemostasis: with relevance to current and future laboratory testing. 2009;29(2):159-74.
159. Rogers HJ, Nakashima MO, Kottke-Marchant K. 2 - Hemostasis and Thrombosis. In: Hsi ED, editor. Hematopathology (Third Edition). Philadelphia: Elsevier; 2018. p. 57-105.e4.
160. Islam MS. Thrombosis and Embolism: From Research to Clinical Practice: Springer; 2017.
161. Mahhou Sennouni F, Robert-Ebadi H, Righini MJE-C. Thrombose veineuse profonde des membres inférieurs. 2015;10(1):1-9.
162. Pneumologie CdEd. Thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire. 2023;Item 226.
163. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing G-J, Harjola V-P, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS) The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). 2020;41(4):543-603.
164. Armand-Perroux A, Barrellier MT. La thrombose veineuse : quoi de neuf ? Réanimation. 2008;17(8):736-44.
165. Ambid-Lacombe C, Cambou JP, Bataille V, Baudoin D, Vassal-Hebrard B, Boccalon H, et al. Excellentes performances du score de Wells et du score de Wells modifié dans le diagnostic de thrombose veineuse profonde proximale ou distale chez des patients hospitalisés ou ambulatoires au CHU de Toulouse : étude TVP-PREDICT. Journal des Maladies Vasculaires. 2009;34(3):211-7.
166. Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, Guy F, Mitchell M, Gray L, et al. Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. 1997;350(9094):1795-8.
167. Fulkerson WJ, Coleman RE, Ravin CE, Saltzman HA. Diagnosis of pulmonary embolism. Archives of internal medicine. 1986;146(5):961-7.
168. Galanaud JP, Messas E, Blanchet-Deverly A, Quéré I, Wahl D. Prise en charge de la maladie thromboembolique veineuse en 2015. La Revue de Médecine Interne. 2015;36(11):746-52.
169. Righini M, Robert-Ebadi H, Le Gal G. Diagnostic de l'embolie pulmonaire. 2019;40(7):440-4.
170. Cardiologie SFd. Médecine cardio-vasculaire (CAMPUS): Réussir les ECNi: Elsevier Health Sciences; 2019.
171. Jaimi M. Evaluation de la démarche diagnostique devant une embolie pulmonaire expérience du service de pneumologie: Thèse de Médecine]. Marrakech: Faculté de Médecine et Pharmacie de Marrakech; 2020.
172. Sanchez O, Benhamou Y, Bertoletti L, Constant J, Couturaud F, Delluc A, et al. Recommandations de bonne pratique pour la prise en charge de la maladie veineuse thromboembolique chez l'adulte. Version courte. 2019;36(2):249-83.
173. Palm V, Rengier F, Rajiah P, Heussel CP, Partovi S. Acute Pulmonary Embolism: Imaging Techniques, Findings, Endovascular Treatment and Differential Diagnoses. RoFo : Fortschritte auf dem Gebiete der Rontgenstrahlen und der Nuklearmedizin. 2020;192(1):38-49.
174. Sarlon G, Morange P. Le retour en force de la maladie veineuse thrombo-embolique. Elsevier; 2023.
175. Rodger M, Wells P. Diagnosis of pulmonary embolism. 2001;103(6):V225-V38.

176. Lapostolle F, Petrovic T, Akodad H, Adnet F. Diagnostic échographique d'une thrombose veineuse profonde en urgence. 2015.
177. Galanaud J-P, Blanchet-Deverly A, Pernod G. Prise en charge de l'embolie pulmonaire en 2015. 2016;41(1):51-62.
178. Albrecht MH, Bickford MW, Nance Jr JW, Zhang L, De Cecco CN, Wichmann JL, et al. State-of-the-art pulmonary CT angiography for acute pulmonary embolism. 2017;208(3):495-504.
179. Hogg K, Brown G, Dunning J, Wright J, Carley S, Foex B, et al. Diagnosis of pulmonary embolism with CT pulmonary angiography: a systematic review. 2006;23(3):172-8.
180. Schoepf UJ, Costello P. CT angiography for diagnosis of pulmonary embolism: state of the art. 2004;230(2):329-37.
181. Kearon C. Diagnosis of pulmonary embolism. 2003;168(2):183-94.
182. Huisman MV, Klok F. The Journal of the American Society of Hematology. How I diagnose acute pulmonary embolism. 2013;121(22):4443-8.
183. Laroche Rd, Robin P, Abgral R, Salaun P-Y, Le Roux P-Y, Le Gal G, et al. Pulmonary scintigraphy in patients with suspicion of acute pulmonary embolism: Current practices in France in 2014. 2017;41(2):55-63.
184. Righini M, Robert-Ebadi H, Le Gal G. Diagnosis of pulmonary embolism. 2015;44(12):e385-e91.
185. Albricker ACL, Freire CMV, Santos SNd, Alcantara MLd, Saleh MH, Cantisano AL, et al. Joint Guideline on Venous Thromboembolism—2022. 2022;118:797-857.
186. Merminod T, de Moerloose P. Diagnostic de la thrombose veineuse profonde des membres inférieurs : performances des tests diagnostiques. Annales de Cardiologie et d'Angéiologie. 2002;51(3):135-8.
187. Remy-Jardin M, Pistolesi M, Goodman LR, Geftter WB, Gottschalk A, Mayo JR, et al. Management of suspected acute pulmonary embolism in the era of CT angiography: a statement from the Fleischner Society. 2007;245(2):315-29.
188. Assayag F, Georges J-L, Chabay S, Lancien S, Flaujac C, Azarian R, et al. Prise en charge ambulatoire des embolies pulmonaires à risque faible ; expérience d'une filière centrée sur le lien ville-hôpital. Annales de Cardiologie et d'Angéiologie. 2022;71(5):245-51.
189. Mavrakanas T, Perrier A. Diagnostic et traitement de la maladie thromboembolique veineuse en 2013. Archives of Cardiovascular Diseases Supplements. 2014;6(2):93-101.
190. Schulman S, Konstantinides S, Hu Y, Tang L. Venous thromboembolic diseases: diagnosis, management and thrombophilia testing: observations on NICE guideline [NG158]. 2023;120(08):1143-6.
191. Torbicki A, Kurzyrna M, Konstantinides S. Oxford Medicine Online.
192. TSIDI T. Thrombose veineuse profonde: Expérience du service de Médecine interne de l'HMA Marrakech 2020.
193. Keller K, Hobohm L, Ebner M, Kresoja K-P, Münzel T, Konstantinides SV, et al. Trends in thrombolytic treatment and outcomes of acute pulmonary embolism in Germany. 2020;41(4):522-9.
194. Shirley M, Dhillon S. Edoxaban: A Review in Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism. Drugs. 2015;75(17):2025-34.
195. Leclercq B, Cohen S, Radix W, Gey L, El Harake S, Suchon P, et al. Traitement de la maladie veineuse thromboembolique à la phase aiguë. 2023;4(2):189-98.
196. Nicholson M, Chan N, Bhagirath V, Ginsberg J. Prevention of venous thromboembolism in 2020 and beyond. 2020;9(8):2467.
197. da Silva RCT, Botelho LF, Nogueira RF, Botelho FE. Risk Factors and Prophylaxis of Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism. In: Navarro TP, Dardik A, Junqueira D, Cisneros L, editors. Vascular Diseases for the Non-Specialist: An Evidence-Based Guide. Cham: Springer International Publishing; 2017. p. 125-33.
198. Dickson B. Venous thrombosis: on the history of Virchow's triad. 2004;81(3):166-71.

199. Chopra RK, Takale A, Pandharkar VJC. Bilateral Pulmonary Embolism in a Patient With Active Cavitory Pulmonary Tuberculosis: A Rare Association. 2015;148(4):174A.
200. Kager LM, Blok DC, Lede IO, Rahman W, Afroz R, Bresser P, et al. Pulmonary tuberculosis induces a systemic hypercoagulable state. 2015;70(4):324-34.
201. Ebongue S, Naji-Amrani H, El Merini A, Gharbaoui Y, Rhorfi I, Abid A, et al. Maladie thromboembolique compliquant une tuberculose: à propos de six cas. 2012;29:A133.
202. Roy S, Bhatt S, Rawal R, Tandon A, Meena N. Splenic Vein Thrombosis as a Rare Complication of Disseminated Tuberculosis - Imaging Diagnosis and Case Report. *Pol J Radiol [Internet]*. 2017 2017; 82:[106-9 pp.]. Available from: <https://doi.org/10.12659/PJR.900198>
203. Lang IM, Mackman N, Kriett JM, Moser KM, Schleef R. Prothrombotic activation of pulmonary arterial endothelial cells in a patient with tuberculosis. 1996;27(4):423-7.
204. Fox EA, Kahn S, haemostasis. The relationship between inflammation and venous thrombosis. 2005;94(08):362-5.
205. Gupta A, Dixit R. Pulmonary tuberculosis: a neglected risk factor for deep venous thrombosis. 2017;6(2):184.
206. Ahmad N, Chacham S, Singh A, Ppyari LR, Kumar M. Protein S deficiency in an adolescent female with disseminated tuberculosis presenting as deep vein thrombosis: confounder or correlation? *Sudan J Paediatr*. 2022;22(1):104-8.
207. Björk VO, Norhagen ÅJJoTS. Thrombosis of the pulmonary artery complicating a case of pulmonary tuberculosis. 1955;30(1):108-10.
208. Naithani R, Agrawal N, Choudhary V. Deep venous thrombosis associated with tuberculosis. 2007;18(4):377-80.
209. Li X-M, Qin Y-J, Ye W-J, Chen X, Sun D-Z, Guo X-J, et al. Diagnostic Performance of D-dimer in Predicting Pulmonary Embolism in Tuberculosis Pleural Effusion Patients. 2020.
210. Koster T, Vandenbroucke J, Rosendaal F, de Ronde H, Briët E, Bertina R. Venous thrombosis due to poor anticoagulant response to activated protein C: Leiden Thrombophilia Study. 1993;342(8886-8887):1503-6.
211. Akpan P, Akpotuzor J, Akwiwu E. Some haematological parameters of tuberculosis (TB) infected Africans: the Nigerian perspective. 2012;2:50-7.
212. Kartaloglu Z, Cerrahoglu K, Okutan O, Ozturk A, Aydilek R. Parameters of blood coagulation in patients with pulmonary tuberculosis. 2001;2(2).
213. Albert N et al . A Correlation between Tuberculosis Infection and Coagulation Parameters (In Mile Four Hospital, Abakaliki). *Annals of Advanced Medical Science*. 2017;Vol. 1(Issue 1):33-7.
214. Kouismi H, Laine M, Bourkadi JE, Iraqi G. Association of deep venous thrombosis with pulmonary tuberculosis. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis*. 2013;62(3):541-3.
215. White N. Venous thrombosis and rifampicin. 1989;334(8660):434-5.
216. Cowie R, Dansey R, Hay M. Deep-vein thrombosis and pulmonary tuberculosis. 1989;334(8676):1397.
217. Raschilas F, Mortier E, Combe A, Grasland A, Pouchot J, Vinceneux P. Rifampicine et thrombose veineuse. 2001(22):485s-6s.
218. Ravahatra K et al. Pulmonary tuberculosis as a risk factor for deep vein thrombosis. *Averroes-EMJ*. 2018;2(1):1-4.
219. Bouchentouf R. Coexisting pulmonary tuberculosis and venous thrombo-embolism. 2020.
220. Anderson Jr FA, Wheeler HB, Goldberg RJ, Hosmer DW, Forcier A, Patwardhan N. Physician practices in the prevention of venous thromboembolism. 1991;115(8):591-5.
221. Lee GD, Ju S, Kim J-Y, Kim TH, Yoo J-W, Lee SJ, et al. Risk factor and mortality in patients with pulmonary embolism combined with infectious disease. 2020;83(2):157.
222. Bessis S, Bertin D, Million M, Meddeb L, Drancourt M, Lagier JC, et al. Thromboses in tuberculosis are linked to antiphosphatidylethanolamine antibodies levels: A cross-sectional study. *J Clin Tuberc Other Mycobact Dis*. 2019;15:100092.

223. Wells PS, Anderson DR, Bormanis J et al. Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. *Lancet* 1997;350:1795-8.
224. Elias A, Pernod G, Sanchez O. Comment faire le diagnostic d'une thrombose veineuse des membres inférieurs? 2019.
225. Metz-Favre C, Donnay C, De Blay F. Les marqueurs d'exposition au tabagisme passif. 2005;22(1):81-92.
226. Pérez-Stable EJ, Marín G, Marín BV, Benowitz N. Misclassification of smoking status by self-reported cigarette consumption. 1992;145(1):53-7.
227. McKee SA, Falba T, O'Malley SS, Sindelar J, O'Connor P. Smoking status as a clinical indicator for alcohol misuse in US adults. 2007;167(7):716-21.
228. Kelly CM, Shahrokni A. Moving beyond Karnofsky and ECOG performance status assessments with new technologies. 2016;2016.
229. A Greek-English Lexicon, p. 134.
230. National Cancer Institute. NCI Dictionary of Cancer Terms. <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/night-sweats>.
231. Perez T, Burgel PR, Paillasseur J-L, Caillaud D, Deslée G, Chanez P, et al. Modified Medical Research Council scale vs Baseline Dyspnea Index to evaluate dyspnea in chronic obstructive pulmonary disease. 2015:1663-72.
232. Carette MF, Khalil A, Parrot A. Hémoptysies : principales étiologies et conduite à tenir. *EMC - Pneumologie*. 2004;1(3):99-128.
233. Hansell DM, et al. *Radiology*. 2008 Mar;246(3):697–722.
234. Springett V. Results of the study on x-ray readings of the AD HOC Committee for the Study of Classification and Terminology in Tuberculosis. *Bulletin of the International Union Against Tuberculosis*. 1968;41:107-9.
235. Caquet R. 250 examens de laboratoire. 2015:9.
236. J. Bruge-Debreu AC. Thrombocytose : conduite à tenir au laboratoire. *Biologie médicale*. 2013.
237. The international council for standardization in haematology. ICSH review of the measurement of the erythrocyte sedimentation rate. *International Journal of Laboratory Hematology*. 2011;33(2):125-32.
238. Béné MC. Guide des Analyses en Hématologie. In: Béné MC, Martinez-Aguilar P, Lasne D, Pirenne F, Ugo V, Fischer A-M, et al., editors. *Guide des Analyses en Hématologie*. Paris: Elsevier Masson; 2018. p. III.
239. A. Bauters AT. D-dimères. *Biologie médicale*. 2014.
240. Nacef L, Haddad L, Graba L, Mesbah S, Saighi O. Profil épidémiologique de la tuberculose dans une wilaya du centre d'Algérie. 2015;32:A226.
241. Larbani B, Terniche M, Taright S, Makhloufi M. La prise en charge de la tuberculose pulmonaire dans une unité de contrôle de la tuberculose d'Alger. 2017;34:A230.
242. Hamidi S. Profil épidémiologique de la tuberculose dans une commune à l'intérieur de l'Algérie. 2016;33:A144-A5.
243. Niang S, Thiam K, Mbaye F, Dieng A, Dia D. Profil épidémiologique, clinique et radiologique de la tuberculose pulmonaire à microscopie positive (tpm+) au centre hospitalier régional universitaire de Saint-Louis (CHRU SL). 2019;34(1).
244. Hooi L. Case finding for pulmonary tuberculosis in Penang. 1994;49:223-30.
245. Mori T, Shimao T, Jin BW. Analysis of case-finding process of tuberculosis in Korea. 1992;73(4):225-31.
246. Neino MA, Issoufou MG, Ouédraogo A, Marcellin K. État des lieux de la tuberculose pulmonaire à bacilloscopie positive à Niamey (Niger). 2019;36(5):578-82.
247. Amadou M et al. Epidemiological, clinical and evolutionary profile of patients with tuberculosis at the Regional Hospital of Maradi, Republic of the Niger. *The Pan African medical journal*. 2019;33:120.

248. Said K, Hella J, Mhalu G, Chiryankubi M, Masika E, Maroa T, et al. Diagnostic delay and associated factors among patients with pulmonary tuberculosis in Dar es Salaam, Tanzania. 2017;6:1-10.
249. Selmane S, L'Hadj M. Epidemiology and clinical characteristics of tuberculosis in leon bernard tuberculosis unit in algeria. 2020;9(3):254-60.
250. Fuge TG, Bawore SG, Solomon DW, Hegana T. Patient delay in seeking tuberculosis diagnosis and associated factors in Hadiya Zone, Southern Ethiopia. 2018;11:1-6.
251. Ngama CK, Muteya MM, Lukusha YII, Kapend SM, Tshamba HM, Makinko PI, et al. Profil épidémiologique et clinique de la tuberculose dans la zone de santé de Lubumbashi (RD Congo). 2014;17(1).
252. Segagni Lusignani L, Quaglio G, Atzori A, Nsuka J, Grainger R, Da Conceição Palma M, et al. Factors associated with patient and health care system delay in diagnosis for tuberculosis in the province of Luanda, Angola. 2013;13(1):1-11.
253. Eddabra R, Neffa M. Epidemiological profile among pulmonary and extrapulmonary tuberculosis patients in Laayoune, Morocco. 2020;37(1).
254. Atomsa D, Abebe G. Immunological markers and hematological parameters among newly diagnosed tuberculosis patients at Jimma University Specialized Hospital. 2014;24(4):311-8.
255. Okutan O, Kartaloglu Z, Cerrahoglu K, Ilvan A, Tozkoparan E. Delay in the diagnosis of Turkish servicemen with pulmonary tuberculosis. 2005;170(3):211-3.
256. Yoon C-g, Kang DY, Jung J, Oh SY, Lee JB, Kim M-H, et al. The infectivity of pulmonary tuberculosis in Korean army units: evidence from outbreak investigations. 2019;82(4):298-305.
257. Lesnik E, Kulcitkaia S, Nigulyanu A. Clinical presentation, risk factors and outcome of tuberculosis in military recruits. 2017;60(3):37-41.
258. C Robert Horsburgh J, MD, MUS. Epidemiology of tuberculosis [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)2022
259. Rhines ASJT. The role of sex differences in the prevalence and transmission of tuberculosis. 2013;93(1):104-7.
260. Nhamoyebonde S. Biological differences between the sexes and susceptibility to tuberculosis. 2014:S100-S6.
261. Ting W-Y, Huang S-F, Lee M-C, Lin Y-Y, Lee Y-C, Feng J-Y, et al. Gender disparities in latent tuberculosis infection in high-risk individuals: a cross-sectional study. 2014;9(11):e110104.
262. Owolabi OA, Jallow AO, Jallow M, Sowe G, Jallow R, Genekah MD, et al. Delay in the diagnosis of pulmonary tuberculosis in The Gambia, West Africa: A cross-sectional study. 2020;101:102-6.
263. Mtiraoui A, Soltani M, Ghannem H, Letaief M, Zayani R, Hdhiri H, et al. Epidémiologie de la tuberculose dans le Sahel tunisien. 1998;28(2):199-202.
264. Chahboune M, Barkaoui M, Iderdar Y, Alwachami N, Mourajid Y, Ifleh M, et al. [Epidemiological profile and diagnostic and evolutionary features of TB patients at the Diagnostic Centre for Tuberculosis and Respiratory Diseases in Settat, Morocco]. The Pan African medical journal. 2022;42:185.
265. Mouhoub W. Profil épidémiologique de la tuberculose dans une wilaya de l'est d'Algérie. 2020;12(1):268.
266. Ngahane BM, Diatta A, Touré N, Kane YD, Diop SB, Ndiaye E, et al. Profil clinique, biologique et radiologique des nouveaux cas de tuberculose pulmonaire au Centre Hospitalier Universitaire de Fann-Dakar. 2008;25(1):22-6.
267. Abderrahim S, Taright-Mahi S. Evaluation épidémiologique des facteurs de risque de la tuberculose pulmonaire au niveau de la wilaya de Blida: une étude cas témoins appariés 2022.
268. Amar JB, Hassairi M, Salah NB, Charfi R, Tritar F, Fourati R, et al. Pulmonary tuberculosis: diagnostic delay in Tunisia. 2016;46(2):79-86.
269. Shaikh MK, Samo JA, Devrajani BR, Shah SZA, Shaikh S, Shaikh I. C-reactive protein in patients with pulmonary tuberculosis. 2012;17(2):140-4.
270. Abay F, Yalew A, Shibabaw A, Enawgaw B, treatment. Hematological abnormalities of pulmonary tuberculosis patients with and without HIV at the University of Gondar Hospital, Northwest Ethiopia: a comparative cross-sectional study. 2018;2018.



271. Akhigbe RO, Ugwu AC, Ogolodom MP, Ihua N, Maduka BU, Jayeoba B. Evaluation of Chest Radiographic Patterns and Its Relationship with Hematological Parameters in Patients with Pulmonary Tuberculosis in Lagos Metropolis, Nigeria. 2019;13(1):628.
272. Okeke CO, Amilo GI, Manafa PO, Ibeh NC. Inflammation-mediated changes in haemostatic variables of pulmonary tuberculosis patients during treatment. *Tuberculosis*. 2023;138:102285.
273. Rajaram M, Malik A, Mohapatra MM, Vijayageetha M, Babu VM, Vally S, et al. Comparison of clinical, radiological and laboratory parameters between elderly and young patient with newly diagnosed smear positive pulmonary tuberculosis: a hospital-based cross sectional study. 2020;12(5).
274. Abakay O, Abakay A, Sen HS, Tanrikulu A. The relationship between inflammatory marker levels and pulmonary tuberculosis severity. 2015;38:691-6.
275. Bates MN, Khalakdina A, Pai M, Chang L, Lessa F, Smith KR. Risk of tuberculosis from exposure to tobacco smoke: a systematic review and meta-analysis. *Archives of internal medicine*. 2007;167(4):335-42.
276. Lin JN, Lai CH, Chen YH, Lee SSJ, Tsai SS, Huang CK, et al. Risk factors for extra-pulmonary tuberculosis compared to pulmonary tuberculosis. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2009;13(5):620-5.
277. Fezai N, Mhamed SC, Joobor S, Saad AB, Trigui G, Fehem N, et al. Particularités de la tuberculose pulmonaire chez les tabagiques. 2018;35:A171-A2.
278. Liu J, Jiang T, Wei L, Yang X, Wang C, Zhang X, et al. The discovery and identification of a candidate proteomic biomarker of active tuberculosis. 2013;13(1):1-11.
279. Du Bruyn E, Fukutani KF, Rockwood N, Schutz C, Meintjes G, Arriaga MB, et al. Inflammatory profile of patients with tuberculosis with or without HIV-1 co-infection: a prospective cohort study and immunological network analysis. *The Lancet Microbe*. 2021;2(8):e375-e85.
280. Passemar C. Étude du rôle des lipides de l'enveloppe de *Mycobacterium tuberculosis* dans la virulence et la pathogénie de la tuberculose: Université de Toulouse, Université Toulouse III-Paul Sabatier; 2013.
281. Organization WH. Global Tuberculosis Report 2017. 2018.
282. Sharma D, Sethi P, Yadav AJTIJoM. To study the clinico-radiological profile of patients of pulmonary tuberculosis with deep vein thrombosis. 2021;10(1):26-30.
283. Camara A, Diallo A, Camara L, Fielding K, Sow OY. Facteurs liés au retard du diagnostic de la tuberculose à Conakry (Guinée). 2006(1):063-70.
284. Sharma SK. Textbook of tuberculosis and nontuberculous mycobacterial diseases: jaypee brothers medical publishers. The Health Sciences Publisher; 2020.
285. Abderrahim S. Evaluation épidémiologique des facteurs de risque de la tuberculose pulmonaire au niveau de la wilaya de Blida : une étude cas témoins appariés: Faculté de médecine université Saad Dahlab de Blida; 2020.
286. Machado A, Steffen RE, Oxlade O, Menzies D, Kritski A. Factors associated with delayed diagnosis of pulmonary tuberculosis in the state of Rio de Janeiro, Brazil. 2011;37:512-20.
287. Niijima Y, Yamagishi F, Suzuki K, Yasuda J-I, Shirai T, Satoh N, et al. Patient's delay and doctor's delay in the primary treatment cases of pulmonary tuberculosis detected by subjective symptoms. 1990;65(10):609-13.
288. Global Tuberculosis Control: WHO Report 2011. Geneva: World Health Organization; 2011 (WHO/HTM/TB/2011.16).
289. Martins C, Gama ACdC, Valcarenghi D, Batschauer A. Markers of acute-phase response in the treatment of pulmonary tuberculosis. 2014;50:428-33.
290. Veske NŞ, Onur ST, Abalı H, Kara K, Akylı FT, Sökücü SN, et al. Differentiating Pulmonary Tuberculosis from Bacterial Pneumonia: The Role of Inflammatory and Other Biomarkers. 2023;24(3).
291. Olaniyi J, Aken'Ova Y, Sciences M. Haematological profile of patients with pulmonary tuberculosis in Ibadan, Nigeria. 2003;32(3):239-42.

292. Kahase D, Solomon A, Alemayehu M. Evaluation of peripheral blood parameters of pulmonary tuberculosis patients at St. Paul's Hospital Millennium Medical College, Addis Ababa, Ethiopia: comparative study. 2020;115-21.
293. Shyama S, Ojha VS, Biswas R, Luv L, Kaur G, Jaiswal Y, et al. Comparison of Biochemical and Hematological Profiles in Patients of Extrapulmonary and Pulmonary Tuberculosis at a Tertiary Care Center. 2023;15(3).
294. Farhadian M, Veisi S, Farhadian N, Zamanian M. Hematological parameters in newly diagnosed TB patients: A systematic review and meta-analysis. 2023;102430.
295. Batool Y, Pervaiz G, Arooj A, Fatima S. Hematological manifestations in patients newly diagnosed with pulmonary tuberculosis. 2022;38(7):1968.
296. Kutiyal AS, Gupta N, Garg S. A study of haematological and haemostasis parameters and hypercoagulable state in tuberculosis patients in northern India and the outcome with anti-tubercular therapy. 2017;11(2):OC09.
297. Kurup R, Flemming K, Daniram S, Marks-James S. Hematological and biochemistry profile and risk factors associated with pulmonary tuberculosis patients in Guyana. 2016;2016.
298. Lin FS, Wu MY, Tu WJ, Pan HQ, Zheng J, Shi JW, et al. A cross-sectional and follow-up study of leukopenia in tuberculosis patients: prevalence, risk factors and impact of anti-tuberculosis treatment. *Journal of thoracic disease*. 2015;7(12):2234-42.
299. Obeagu E, Okoroiwu I, Nwanjo H, Nwosu D. Evaluation of haematological parameters of tuberculosis patients in Umuahia. 2019;6(7):693-9.
300. Iqbal S, Ahmed U, Khan M. Haematological parameters altered in tuberculosis. 2015;11(1):13-6.
301. Ștefanescu S, Cocoș R, Turcu-Stiolica A, Mahler B, Meca A-D, Giura AMC, et al. Evaluation of prognostic significance of hematological profiles after the intensive phase treatment in pulmonary tuberculosis patients from Romania. 2021;16(4):e0249301.
302. Rohini K, Surekha Bhat M, Srikumar P, Mahesh Kumar A. Assessment of hematological parameters in pulmonary tuberculosis patients. 2016;31:332-5.
303. Kunder R, Shukla A, Jain A, Dubey K, Solanki P, Kanade R. Assessment of hematological parameters in patients of active pulmonary tuberculosis. 2023;5(1):70-4.
304. Shah AR, Desai KN. Evaluation of hematological parameters in pulmonary tuberculosis patients. 2022;11(8):4424-8.
305. Bozoky G, Ruby E, Goher I, Tóth J, Mohos A. Hematologic abnormalities in pulmonary tuberculosis. 1997;138(17):1053-6.
306. Akintunde E, Shokunbi W, Adekunle C. Leucocyte count, platelet count and erythrocyte sedimentation rate in pulmonary tuberculosis. 1995;24(2):131-4.
307. Minardi ML, Fato I, Di Gennaro F, Mosti S, Mastrobattista A, Cerva C, et al. Common and rare hematological manifestations and adverse drug events during treatment of active TB: A state of art. 2021;9(7):1477.
308. Aniesedo EB, Ogbo I, Anya KK, Okoro GO, Fasogbon SA, Omisakin IA, et al. Pattern of Hematological Indices in Tuberculosis (TB) Patients Attending St. Charles Borromeo Hospital, Anambra State, Nigeria. 2020.
309. Barzegari S, Afshari M, Movahednia M, Moosazadeh M. Prevalence of anemia among patients with tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. 2019;66(2):299-307.
310. Lee SW, Kang YA, Yoon YS, Um S-W, Lee SM, Yoo C-G, et al. The prevalence and evolution of anemia associated with tuberculosis. 2006;21(6):1028-32.
311. Palanisawamy A. A study on hematological profile in pulmonary tuberculosis in south rural part of Tamil Nadu. 2021;8(11).
312. Renshaw AA, Gould E. Thrombocytosis is associated with Mycobacterium tuberculosis infection and positive acid-fast stains in granulomas. 2013;139(5):584-6.
313. Baynes RD, Bothwell TH, Flax H, McDonald TP, Atkinson P, Chetty N, et al. Reactive thrombocytosis in pulmonary tuberculosis. *Journal of clinical pathology*. 1987;40(6):676-9.

314. Peresi E, Silva SMUR, Calvi SA, Marcondes-Machado J. Cytokines and acute phase serum proteins as markers of inflammatory regression during the treatment of pulmonary tuberculosis. 2008;34:942-9.
315. Rao S, Bernhardt V. Serum C-reactive protein in pulmonary tuberculosis: correlation with bacteriological load and extent of disease. 2009;17(5):314-6.
316. Kutiyal AS, Gupta N, Garg S, Hira HS. A Study of Haematological and Haemostasis Parameters and Hypercoagulable State in Tuberculosis Patients in Northern India and the Outcome with Anti-Tubercular Therapy. *J Clin Diagn Res.* 2017;11(2):Oc09-oc13.
317. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. 2020;395(10223):497-506.
318. Han H, Yang L, Liu R, Liu F, Wu K-I, Li J, et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. 2020;58(7):1116-20.
319. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. 2020;395(10229):1054-62.
320. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z, haemostasis. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. 2020;18(4):844-7.
321. Wu C, Chen X, Cai Y, Zhou X, Xu S, Huang H, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. 2020;180(7):934-43.
322. Feng Y, Ling Y, Bai T, Xie Y, Huang J, Li J, et al. COVID-19 with different severities: a multicenter study of clinical features. 2020;201(11):1380-8.
323. Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. 2020;368.
324. Middeldorp S, Coppens M, van Haaps TF, Foppen M, Vlaar AP, Müller MC, et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. 2020;18(8):1995-2002.
325. Fogarty H, Townsend L, Ni Cheallaigh C, Bergin C, Martin-Loeches I, Browne P, et al. COVID19 coagulopathy in Caucasian patients. 2020;189(6):1044-9.
326. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus–infected pneumonia in Wuhan, China. 2020;323(11):1061-9.
327. Sahiratmadja, E. et al Dynamic changes in pro- and anti-inflammatory cytokine profiles and gamma interferon receptor signaling integrity correlate with tuberculosis disease activity and response to curative treatment. *Infect Immun*, v. 75, n. 2, p. 820-9, 2007.
328. Caplin M, Grange JM, Morley S, Brown RA, Kemp M, Gibson JA, et al. Relationship between radiological classification and the serological and haematological features of untreated pulmonary tuberculosis in Indonesia. *Tubercle.* 1989;70(2):103-13.
329. Moradi A, Mohebi-Nejad A, Abooturabi S-M, Yaghoubi B, Shemirani S, Tabarsi P, et al. Significance of Coexisting Venous Thromboembolism in Hospitalized Tuberculosis Patients. 2014;145(3):138A.
330. Aissa I, Rachdi I, Ben Miled K, Ghedira H. Incidence de la maladie thromboembolique veineuse chez des hommes admis dans un service de pneumologie pour affection respiratoire aiguë. *Revue de Pneumologie Clinique.* 2011;67(3):129-35.
331. Hodkinson K, Mahlangu J. Deep-vein thrombosis in the era of high HIV and tuberculosis prevalence: A prospective review of its diagnosis and treatment in a quaternary centre. 2017;107(10).
332. Hadjadj-Aoul MM. Tuberculose et accidents thromboemboliques. *Revue des maladies respiratoires.* 2015;32:A230.
333. A. Dicko Thiam. Tuberculose pulmonaire et maladie thromboembolique veineuse: A propos de huit (08) cas colligés à l'hôpital principal de Dakar. These (2007). Université cheikh Anta Diop de Dakar

334. Nsounfon AW, Massongo M, Kuaban A, Poka-Mayap V, Ekongolo MC, Engananigne C, et al. Prevalence of venous thromboembolism in patients hospitalized for tuberculosis at Yaoundé Jamot Hospital (Cameroon), 2010-2019: a cross-sectional study. 2022.
335. Altuwajiri TA, Alhindi GK, Al-Qattan NM, Alkharashi SK. Occurrence of venous thromboembolism in hospitalized patients with tuberculosis in Saudi Arabia: A retrospective cohort study. 2020;9(2):205-8.
336. Valérie Olié. La maladie veineuse thromboembolique : étude des facteurs de risque de récurrence. Médecine humaine et pathologie. Université Paris Sud (Thèse).
337. Shaarawy H, El-Sayed Mohamed E. Assessment of the prevalence of pulmonary embolism in patients with severe pulmonary tuberculosis. The Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis. 2018;67(1).
338. Jahnaoui N, Hammi S, Ahmed II, Marc K, Soualhi M, Zahraoui R, et al. Tuberculose pulmonaire et maladie thrombo-embolique. 2012;29:A112.
339. Chung W-S, Lin C-L, Chen Y-F, Hsu W-H. Pulmonary tuberculosis increases the risk of pulmonary thromboembolism: a nationwide population-based cohort study. 2014;112(12):1325-7.
340. Soumaré D, Ouattara K, Kanouté T, Koné S, Baya B, Guindo I, et al. Aspects épidémiocliniques et thérapeutiques de l'association tuberculose et maladie thromboembolique veineuse (MTEV) au service de pneumo-phtisiologie CHU du Point-G Bamako-Mali. Revue des Maladies Respiratoires Actualités. 2024;16(1):165-6.
341. Cherni AHE, Marzouki S, Mjid M, Ouahchi Y, Cheikhrouhou S, Cherif J, et al. Factors associated with thromboembolic events in patients with pulmonary tuberculosis. Eur Respiratory Soc; 2020.
342. Sharif-Kashani B, Bikdeli B, Moradi A, Tabarsi P, Chitsaz E, Shemirani S, et al. Coexisting venous thromboembolism in patients with tuberculosis. 2010;125(5):478-80.
343. Habibech S, Bacha S, Moussa I, Agrebi S, Racil H, Chabbou A, et al. Association entre la tuberculose pulmonaire bacillifère et la maladie thromboembolique: à propos de 39 cas. 2018;35:A261.
344. Pomp ER, Rosendaal FR, Doggen CJ. Smoking increases the risk of venous thrombosis and acts synergistically with oral contraceptive use. American journal of hematology. 2008;83(2):97-102.
345. Tung-Chen Y, Calderón R, Marcelo C, Deodati F, Mateos M, Castellano A, et al. Duplex Ultrasound Screening for Deep and Superficial Vein Thrombosis in COVID-19 Patients. Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine. 2022;41(5):1095-100.
346. Dietch ZC, Petroze RT, Thames M, Willis R, Sawyer RG, Williams MD. The "high-risk" deep venous thrombosis screening protocol for trauma patients: Is it practical? The journal of trauma and acute care surgery. 2015;79(6):970-5; discussion 5.
347. Dermody M, Alessi-Chinetti J, Iafrati MD, Estes JM. The utility of screening for deep venous thrombosis in asymptomatic, non-ambulatory neurosurgical patients. Journal of vascular surgery. 2011;53(5):1309-15.
348. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Forgie M, Kearon C, Dreyer J, et al. Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. The New England journal of medicine. 2003;349(13):1227-35.
349. Roy PM, Penalzoza A. D-dimères et diagnostic de la maladie thromboembolique veineuse. In: Claessens Y-É, Ray P, editors. Les biomarqueurs en médecine d'urgence: Des données biologiques au lit du malade. Paris: Springer Paris; 2012. p. 259-75.
350. Li Z, Wells CW, North PE et al. Phosphatidylethanolamine at the luminal endothelial surface—implications for hemostasis and thrombotic autoimmunity. 2011;17(2):158-63.
351. Sekaggya C, Nalwanga D, Von Braun A, Nakijoba R, Kambu A, Fehr J, et al. Challenges in achieving a target international normalized ratio for deep vein thrombosis among HIV-infected patients with tuberculosis: a case series. 2016;16(1):1-5.
352. Gupta A, Mrigpuri P, Faye A, Bandyopadhyay D, Singla R. Pulmonary tuberculosis - An emerging risk factor for venous thromboembolism: A case series and review of literature. Lung India : official organ of Indian Chest Society. 2017;34(1):65-9.