

Tuberculose et maladie thromboembolique, une association redoutable non fortuite

Thrombosis is not fortuitous at all during tuberculosis. Focusing on such terrible association

Berthé A^{1,2} DIOP M M^{1,2}; Touré P S¹; Faye F A²; Diop B M¹; Ka MM¹

¹Université de Thiès - UFR des Sciences de la Santé Ex 10^{ème} RIAOM - Tél (221): 33 951 11 64 IBP: 404 Thiès (Sénégal).

²Service de Médecine Interne Centre Hospitalier Régional de Thiès, 1 Avenue Malick SY Prolongée, Tél (221): 33 951.11.62 / BP : A 34 Thiès (Sénégal)

Résumé

Contexte : La tuberculose pulmonaire est considérée comme un facteur de risque thromboembolique avéré. Son association avec une thrombose veineuse ou artérielle est rare mais reste redoutable. Afin d'éviter le risque d'accident thromboembolique, une prophylaxie anticoagulante devrait être discutée chez les patients hospitalisés pour une tuberculose sévère.

Patients et Méthode : Il s'agit d'une étude rétrospective colligeant tous les dossiers de tuberculeux hospitalisés dans notre service entre Mai 2012 et Mai 2014 et ayant développé une maladie thromboembolique au cours de leur hospitalisation.

Résultats : Il s'agit de 3 patients hospitalisés pour une tuberculose pulmonaire bacillifère compliquée d'une maladie thromboembolique. L'âge médian est de 34 ans avec une étendue de 32 à 38 ans et un sex-ratio de 2 femmes pour 1 homme. L'accident thromboembolique était une thrombose veineuse profonde des membres inférieurs chez tous les malades. Ceux-ci, ont bénéficié d'un traitement antituberculeux selon le protocole 2RHZE/4RH et d'un traitement anticoagulant curatif à base d'héparine de bas poids moléculaire (Enoxaparine sodique). Un relais par les antivitamines K (Acénocoumarol) a été instauré après un contrôle INR satisfaisant. L'évolution immédiate était favorable chez 2 malades quelques jours après l'instauration du traitement anticoagulant. Par contre, l'évolution a été défavorable avec le décès survenu à quelques jours de l'instauration du traitement antituberculeux chez 1 patient.

Conclusion : La maladie thromboembolique doit être prévenue chez les malades hospitalisés pour une tuberculose pulmonaire sévère et étendues, surtout en présence d'autres facteurs de risque.

Mots clés : Tuberculose, Thrombose, Anticoagulant

Introduction : La tuberculose garde une morbidité et une mortalité importante dans les pays en développement et constitue toujours un problème de santé publique. Ainsi, elle a été décrite comme un facteur de risque favorisant la survenue de complication thromboembolique. Celle-ci est généralement secondaire à un état d'hypercoagulabilité et l'alitement prolongé des malades quand ils sont grabataires. La coexistence entre la maladie thromboembolique et la tuberculose est peu fréquente mais reste redoutable. Toutefois, elle est rapportée dans la littérature dans 1,5 % à 3,4 % des cas [1,2]. Si l'association d'une thrombose veineuse et d'une tuberculose a parfois été décrite ; celle d'une thrombose artérielle semble en revanche très rare. L'objectif de cette étude est d'analyser

Summary

Context : The pulmonary tuberculosis is regarded as a factor of proven risk thromboembolic. Its association with a venous or arterial thrombosis is rare but remains frightening. In order to avoid the risk of accident thromboembolic, an anticoagulant disease prevention should be discussed among patients hospitalized for a severe tuberculosis.

Patient and Method : It is about a retrospective study colligeant all the files the tuberculous one hospitalized in our service between May 2012 and May 2014 and having developed a thromboembolic disease during their hospitalization.

Results : They are 3 patients hospitalized for a pulmonary tuberculosis bacilliform complicated of a thromboembolic disease. The median age is 34 years with an extent from 32 to 38 years and a sex-ratio of 2 women for 1 man. The accident thromboembolic was a major venous thrombosis of the member's inferiors among all patients. Those profited from an antituberculeux treatment according to protocol 2RHZE/4RH and from curative an anticoagulant treatment based on heparin of low molecular weight (sodic Enoxaparine). A relay by the antivitamines K (Acénocoumarol) was founded after a satisfactory control INR. The immediate evolution was favorable among 2 patients a few days after the introduction of the anticoagulant treatment. On the other hand, the evolution was unfavorable with the death to a few days of the introduction of the antituberculeux treatment at 1 patient.

Conclusion : The thromboembolic disease must be prevented among patients hospitalized for severe and extended pulmonary tuberculosis, especially in the presence of other factors of risk.

Key words : Tuberculosis, Thrombosis, Anticoagulant

les particularités physiopathologiques, cliniques et thérapeutiques des accidents thromboemboliques compliquant une tuberculose pulmonaire.

Patients et Méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective sur une période de 2 ans (1^{er} Mai 2012 au 31 Mai 2014) menée dans le service de médecine interne du Centre Hospitalier Régional de Thiès (Sénégal). Elle a porté sur les dossiers des malades hospitalisés pour une tuberculose pulmonaire compliquée de maladie thromboembolique. Les patients présentant des facteurs de risques évidents de survenue d'une thrombose [3] n'ont pas été inclus.

Résultats : (Tableau 1)

Tableau 1 : Résumé des trois observations			
Observation	1	2	3
Age (ans)	38	32	32
Sexe	F	F	M
Antécédents / terrain	Tuberculose pulmonaire traitée 4 ans avant hospitalisation	Lombalgie chronique	Suivi pour une maladie de Biermer
Motif consultation	- Grosse jambe aigue - Toux chronique	- Impotence fonctionnelle absolue - Grosse jambe aigue - Toux chronique	- Grosse jambe aigue - Toux - Dyspnée
Examens paracliniques	- Echodoppler veineux - Recherche BAAR + - CRP : 192 mg/l	- Echodoppler veineux - Recherche BAAR + - TDM rachis lombaire - CRP : 96 mg/l	- Echodoppler veineux - Recherche BAAR + - Radio thorax : milliaire - Vitamine B12 sérique effondrée - Anticorps anti facteur intrinsèque positif - CRP : 48 mg/l
Siège de thrombose	Veine poplitée et surale gauche	Veines fémorales superficielles, poplitée et surales droites	- Veine surale gauche
Siège de tuberculose	- Pulmonaire	- Pulmonaire - Vertébral	- Pulmonaire
Traitement	- 2RHZE/4RH - HBPM - AVK	- 2RHZE/4RH - HBPM - AVK	- 2RHZE/4RH - HBPM - AVK - Vitaminothérapie B12
Evolution	Favorable	Favorable	Décès

Nous avons répertorié 4 observations de maladies thromboemboliques (MT) associée à une tuberculose pulmonaire admis pendant cette période. Ces MT étaient exclusivement une thrombose veineuse profonde des membres inférieurs. L'âge médian était de 34 ans (étendue de 32 à 38 ans) et un sex-ratio de 2 femmes pour 1 homme. A l'anamnèse, nous n'avons pas retrouvé chez les femmes une prise d'un œstroprogestatif.

Au plan clinique, la symptomatologie était dominée chez tous nos patients par une altération de l'état général, une toux productive, une fièvre vespérale et une pâleur des muqueuses. L'accident thromboembolique était une thrombose veineuse profonde des membres inférieurs. La confirmation a été apportée par une échographie Doppler veineuse des membres inférieurs. La tuberculose pulmonaire a été confirmée par la présence du bacille acido-alcool-résistant à l'examen direct des crachats chez tous les malades. Une forme bifocale a été notifiée, associée à une spondylodiscite étagée D12-L1, L1-L2, L3-L4, L4-L5 avec tassement des vertèbres L1 et L4 compliquée d'une compression médullaire lente. Cette dernière présentait à l'admission une grosse jambe aigue droite douloureuse ayant entraîné une impotence fonctionnelle absolue. L'interrogatoire nous apprenait que la patiente présentait un long passé de lombosciatalgie chronique sans être alité. Toutefois, l'examen neurologique notait une faiblesse musculaire cotée à 3/5 au membre inférieur gauche. Chez 2 patients, l'accident thromboembolique était survenu respectivement au quatrième jour et à un mois après l'instauration du traitement antituberculeux. Le diagnostic de la maladie thromboembolique a précédé celui de la tuberculose dans 1 cas.

Au plan des explorations biologiques, il a été retrouvé à l'hémogramme un taux médian d'hémoglobine de 5,75g/dl et une étendue de 1,7 à 8,53g/dl. Les valeurs de la vitesse de sédimentation (VS) et de la CRP étaient augmentées chez tous nos patients. Toutes les sérologies rétrovirales au VIH étaient négatives. Faute de moyens, les malades n'ont pas bénéficié d'une exploration complète de l'hémostase. Dans un des cas une maladie de Biermer a été identifiée avec un effondrement du taux sérique de la vitamine B12 sérique et un défaut de sécrétion du facteur intrinsèque.

L'Echodoppler veineux montrait une thrombophlébite expansive des veines poplitées et surales gauche (1 cas), une thrombose expansive des veines fémorales superficielles, poplitée et surale droite (1 cas), une thrombose surale gauche (1 cas).

Tous nos malades ont bénéficié d'un traitement antituberculeux supervisé selon le protocole national standard

: association Rifampicine (R), Isoniazide (H), Pyrazinamide (Z), Ethambutol (E) pendant 2 mois puis Rifampicine et Isoniazide pendant 4 mois. Aussi, un traitement anticoagulant curatif à base d'héparine de bas poids moléculaire (Enoxaparine sodique) a été instauré à la posologie de 100 UI/Kg matin et soir par voie sous-cutanée. Le traitement par les antivitamines K a été débuté concomitamment avec l'héparine de bas poids moléculaire à la dose de 1 comprimé par jour. Un relais par les antivitamines K seuls (Acénocoumarol) a été maintenu après un contrôle INR satisfaisant (entre 2 et 3) pendant 6 mois pour les deux patientes. Le contrôle des INR se faisait à un rythme d'une fois par semaine pendant 1 mois puis tous les mois.

L'évolution immédiate était favorable chez 2 malades avec régression complète de la tuméfaction aux membres inférieurs et amélioration de l'état général un mois après l'instauration du traitement anticoagulant. Par contre, l'évolution a été défavorable avec le décès survenu à quelques jours (15 jours) de l'instauration du traitement antituberculeux dans 1 cas. Cependant, nous avons rencontré quelques difficultés pour avoir un bon équilibre du TP/INR chez ce patient, du fait probablement de la prise concomitante de Rifampicine. Avec un recul de 6 mois, l'évolution était restée favorable pour les deux cas.

Discussion : Les processus infectieux peuvent perturber l'équilibre hémostatique par de multiples mécanismes [4]. Ainsi, les infections respiratoires, notamment la tuberculose, ont été décrites comme un facteur de risque de survenue de complications thromboemboliques. Celles-ci sont secondaires à plusieurs mécanismes induisant un état d'hypercoagulabilité [5].

L'association entre la maladie thromboembolique et la tuberculose est peu fréquente mais reste redoutable. Toutefois, plusieurs études ont fait l'objet de cette association [6,7]. Au Sénégal, Toure [8] et Fall [9] ont rapporté chacun 6 cas dans leurs séries. La thrombose veineuse profonde se voit dans 3% à 4% chez des malades présentant une tuberculose pulmonaire [6, 9,10]. Cependant, cette incidence est probablement sous estimée puisqu'elle est méconnue dans 2/3 des cas [11]. Dans notre étude, nous avons répertorié 3 cas de thrombose veineuse profonde parmi les patients hospitalisés pour tuberculose pulmonaire. Cette complication survenait en moyenne 17 jours après l'instauration du traitement antituberculeux chez deux malades.

La thrombose veineuse est généralement causée par une hyperfibrinémie (dans notre série, tous les patients avaient un taux de CRP élevé), un dommage endothélial direct par le BAAR et aussi au traitement par la rifampicine. Ainsi, on attribue l'hypercoagulabilité à différents facteurs plus ou moins associés : le syndrome inflammatoire biologique, les troubles de l'hémostase (déficit en protéine C, déficit en protéine S, déficit en antithrombine III) et l'hypoxie chronique.

La tuberculose disséminée peut induire au niveau du sang périphérique une activation des cellules mononuclées, et l'interaction de ces cellules activées avec les produits de mycobactéries induit une synthèse accrue de facteur de nécrose tumorale- α et l'interleukine-6 [12].

Différentes études ont conclu que le taux de fibrinogène plasmatique élevé, avec des facultés affaiblies de fibrinolyse associée à une diminution de la thrombine III, protéine C et l'agrégation plaquettaire semblent induire cet état d'hypercoagulabilité favorisant le développement de la thrombose veineuse profonde dans la tuberculose pulmonaire [1, 10,11].

Des phénomènes auto-immuns peuvent également expliquer les anomalies de la coagulation par la production d'anticorps ayant des propriétés thrombogènes (anticorps anti-phospholipides ou anticorps anti-protéine S) [13]. Toutefois, Certains auteurs ont mentionnés la fréquence élevée des anticorps antiphospholipides détectés dans la tuberculose, et la relation éventuelle entre ces derniers et la protéine S. Bien que les études sur l'activité de la prothrombine dans la tuberculose ne soient pas nombreuses, il semble que hypoprothrombinémie plutôt que l'hyperactivité de prothrombine existe dans nombre appréciable de cas. Différentes études indiquent que le déficit en prothrombine survient chez environ un tiers des patients atteints de tuberculose [1,14].

Les cytokines, par leur caractère pro- inflammatoire, vont activer l'intima vasculaire et rendre l'endothélium thrombogène. Ils vont induire aussi une stimulation de la synthèse hépatique des protéines de la coagulation [12]. Ces risques d'hypercoagulabilité sont majorés par l'immobilité et l'alitement en raison de la morbidité causée par la maladie.

Les explorations complètes de l'hémostase n'ont pas été effectuées chez nos malades pour faute de moyens.

La localisation artérielle de la thrombose au cours de la tuberculose est rarement décrite. En France, Gottlieb [15] a rapporté un cas de thrombose artérielle sous-clavière et vertébrale révélant une tuberculose ganglionnaire médiastinale. De même, en Afrique, Shimi [16] a publié un cas d'une ischémie aiguë des membres inférieurs compliquant une spondylodiscite tuberculeuse.

Bien que plusieurs facteurs soient incriminés, la physiopathologie de la maladie thromboembolique, au cours de la tuberculose, n'est cependant pas complètement élucidée.

La difficulté de la gestion thérapeutique de cette association est surtout liée aux interactions entre les anticoagulants de type antivitamine K (AVK) et les antituberculeux, en particulier la rifampicine. Celle-ci, est un puissant inducteur enzymatique du cytochrome P450. L'induction des iso enzymes du cytochrome P450 (CYP2C9, 2C19, 1A2 et 3A4) conduirait donc à une dégradation accrue des anticoagulants administrés et à une diminution importante de leur activité. Un autre mécanisme pourrait être impliqué : l'induction de la glycoprotéine P par la rifampicine conduisant à une diminution des concentrations des médicaments associés [17].

Ses interactions médicamenteuses conduisent à une diminution de l'efficacité de l'anticoagulant. Par conséquent, elles sont responsables des difficultés du bon équilibre TP/INR ainsi que des hospitalisations prolongées [11], comme c'est le cas pour notre patient décédé. Pour gérer les conséquences de cette interaction chez notre patient, il a été décidé d'arrêter le traitement anticoagulant et de poursuivre un traitement par héparine de bas poids mo-

léculaire. En effet, le traitement anticoagulant était inefficace malgré une posologie très élevée : l'augmenter d'avantage semblait dangereux, en particulier dans le cadre d'un traitement devant être poursuivi en ambulatoire durant plusieurs mois.

L'accident thromboembolique, en milieu médical, varie selon la nature de l'affection médicale aiguë en cause. En effet, cette association pose plusieurs questions aux cliniciens : faut-il suspecter une maladie thromboembolique devant des malades hospitalisés pour une tuberculose pulmonaire bacillifère ? Est-il possible de proposer systématiquement une anticoagulation préventive pour éviter ce risque ? Toutefois, dans de nombreuses circonstances médicales, et particulièrement en milieu pneumologique, l'intérêt de la prophylaxie ne semble pas acquis [18].

D'après les résultats d'une étude cas témoin étudiant le risque thromboembolique veineux dans les suites d'une pathologie infectieuse aiguë respiratoire [19], ce risque paraît doubler dans les premières semaines puis décroître progressivement pour revenir à l'état basal un an après l'épisode infectieux.

Conclusion : L'association d'une tuberculose pulmonaire et d'une maladie thromboembolique est rare mais reste redoutable. Il serait important de mettre en œuvre des stratégies de prophylaxie appropriée afin d'éviter sa survenue chez les malades hospitalisés pour tuberculose pulmonaire sévère surtout lorsqu'il existe des facteurs de risque.

Références

1. Fekih L., Queslati I., Fenniche S. et al. Association thromboses veineuses profondes avec tuberculose pulmonaire. *Tunis Med.* 2009, 87(5):328-9.
2. Irene M., Mackman N., Kriett J. et al. Prothrombotic activation of pulmonary arterial endothelial cells in patient with tuberculosis. *Hum Pathol.* 1996, 27:423-27.
3. Delluc A., Le Ven F., Mottier D. et al. Épidémiologie et facteurs de risque de la maladie veineuse thromboembolique. *Revue des Maladies Respiratoires*, 2012, 29 : 254-266
4. Fourrier F. Troubles de l'hémostase et états infectieux graves. Mise au point. *Med Mal Infect.* 2006, 36:524-33.
5. Sezer M., Ozturk A., Ilvan A. et al. The hemostatic changes in active pulmonary tuberculosis. *Turkish Journal of Haematology*, 2001, 18:95-100.
6. Boukhris I., Bouslama K., Abdallah M. et al. Thrombose veineuse profonde révélant une tuberculose. *Rev Rhum.* 2006, 73:1118-9.
7. Schirrit D., Preiss R., Bargil-Shirrit et al. Incidence of venous thromboembolism in 474 patients with acute tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004, 169: 135-138
8. Toure N.O., Kane Y.D., Diatta A. et al. Tuberculose et thrombophlébite des membres inférieurs. *Rev Mal Respir.* 2007, 24: 126
9. Fall K.B., Camara P., Sane M. et al. Tuberculose et maladie thromboembolique, une liaison dangereuse pas toujours affichée. *Med Trop.* 2004, 64 : 271-274
10. Gogna A., Pradhan G.R., Sinha R.S.H. et al. Tuberculosis presenting as deep vein thrombosis. *Postgrad Med J.* 1999, 75: 104-106
11. Naitihani R., Agrawa N., Choudhary VP et al. Deep venous thrombosis associated with tuberculosis. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2007, 18: 377-380
12. Mark P.L., Ashok P.P., Deshpande R.B. et al. A patient with hypercoagulable state due to tuberculosis. *Indian J Chest Dis Allied Sci.* 2009, 51(1):49-51. This article on PubMed
13. Nou M., Rodiere M., Schved J.F. et al. Infections et thromboses veineuses en pédiatrie : analyse d'une série de 24 cas. *Archives de Pédiatrie*, 2014, 21:697-704
14. Turken O., Kunter E., Seziz M., et al. Hemostatic changes in active pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2002, 6(10):927-32. This article on PubMed
15. Gottlieb J.; Piette A.M., Miltien D. et al. Thrombose artérielle sous-clavière et vertébrale révélant une tuberculose ganglionnaire médiastinale. *Rev. Med. Int.* 2012, 3: 144
16. Shimi A., Houari N., Harrandou M. et al. Spondylodiscite tuberculeuse compliquée d'une ischémie aiguë des membres inférieurs - à propos d'un cas. *Pan Afr Jour Med.* 2011, 8 : 45
17. Bourguignon L., Goffier L., Chatillon F. et al. Interaction entre l'acénocoumarol et la rifampicine : présentation d'un cas et des mécanismes pharmacocinétiques mis en jeu. *Journal de pharmacie clinique*, 2006, 25(2) : 105-109
18. Aissa I., Rachdi I., Ben Miled K. et al. 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 : 129-135
19. Smeeth L., Cook C., Thomas S. et al. Risk of deep vein thrombosis and pulmonary embolism after acute infection in a community setting. *Lancet*, 2006, 367: 1075-9.