



N°1893/18

Année : 2017 – 2018

THESE

Présentée en vue de l'obtention du

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

N'GUIACHI MAURINE ALINE EMMANUELLE
(INTERNE DES HÔPITAUX)

**PROFIL SANGUIN DE LA FERRITINE ET DU
RECEPTEUR SOLUBLE DE LA TRANSFERRINE AU
COURS DE LA TUBERCULOSE**

Soutenue publiquement le 16 Février 2018

COMPOSITION DU JURY :

Président : Monsieur **MONNET DAGUI**, Professeur Titulaire
Directeur de thèse : Monsieur **AHIBOH HUGUES**, Maître de Conférences Agrégé
Asseseurs : Monsieur **OUASSA TIMOTHEE**, Maître de Conférences Agrégé
Monsieur **DEMBELE BAMORY**, Maître de Conférences Agrégé

**ADMINISTRATION ET PERSONNEL
ENSEIGNANT DE L'UFR
SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET
BIOLOGIQUES**

I. HONORARIAT

Directeurs/Doyens Honoraires :	Professeur RAMBAUD André
	Professeur FOURASTE Isabelle
	Professeur BAMBA Moriféré
	Professeur YAPO Abbé †
	Professeur MALAN Kla Anglade
	Professeur KONE Moussa †
	Professeur ATINDEHOU Eugène

II. ADMINISTRATION

Directeur	Professeur KONE-BAMBA Diénéba
Sous-Directeur Chargé de la Pédagogie	Professeur INWOLEY Kokou André
Sous-Directeur Chargé de la Recherche	Professeur Ag OGA Agbaya Serge
Secrétaire Principal	Madame NADO-AKPRO Marie Josette
Documentaliste	Monsieur N'GNIMMIEN Koffi Lambert
Intendant	Monsieur GAHE Alphonse
Responsable de la Scolarité	Madame DJEDJE Yolande

III. PERSONNEL ENSEIGNANT PERMANENT

1- PROFESSEURS TITULAIRES

M. ABROGOUA Danho Pascal	Pharmacie Clinique
Mmes AKE Michèle	Chimie Analytique, Bromatologie
ATTOUNGBRE HAUHOUOT M.L.	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. DANO Djédjé Sébastien	Toxicologie.
INWOLEY Kokou André	Immunologie
Mme KONE BAMBA Diéneba	Pharmacognosie

M.	KOUADIO Kouakou Luc	Hydrologie, Santé Publique
Mme	KOUAKOU-SIRANSY Gisèle	Pharmacologie
M.	MALAN Kla Anglade	Chimie Ana., contrôle de qualité
	MENAN Eby Ignace	Parasitologie - Mycologie
	MONNET Dagui	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme	SAWADOGO Duni	Hématologie
M.	YAVO William	Parasitologie - Mycologie

2- MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

M.	AHIBOH Hugues	Biochimie et Biologie moléculaire
Mme	AKE-EDJEME N'guessan Angèle	Biochimie et Biologie moléculaire
M.	AMARI Antoine Serge G.	Législation
	AMIN N'Cho Christophe	Chimie analytique
	BONY François Nicaise	Chimie Analytique
	DALLY Laba Ismael	Pharmacie Galénique
	DEMBELE Bamory	Immunologie
	DJOHAN Vincent	Parasitologie -Mycologie
	GBASSI K. Gildas	Chimie Physique Générale
Mme	IRIE-N'GUESSAN Amenan	Pharmacologie
M.	KOFFI Angely Armand	Pharmacie Galénique
Mme	KOUAKOU-SACKOU Julie	Santé Publique
M.	KOUASSI Dinard	Hématologie
	LOUKOU Yao Guillaume	Bactériologie-Virologie
	OGA Agbaya Stéphane	Santé publique et Economie de la santé
	OUASSA Timothée	Bactériologie-Virologie
	OUATTARA Mahama	Chimie organique, Chimie thérapeutique
Mmes	POLNEAU-VALLEE Sandrine	Mathématiques-Statistiques

SANGARE TIGORI Béatrice	Toxicologie
M. YAPI Ange Désiré	Chimie organique, chimie thérapeutique
ZINZENDORF Nanga Yessé	Bactériologie-Virologie

3- MAITRES ASSISTANTS

M. ADJAMBRI Adia Eusebé	Hématologie
ADJOUNGOUA Attoli Léopold	Pharmacognosie
Mmes ABOLI-AFFI Mihessé Roseline	Immunologie
AKA ANY-GRAH Armelle Adjoua S.	Pharmacie Galénique
ALLA-HOUNSA Annita Emeline	Sante Publique
M ANGORA Kpongbo Etienne	Parasitologie - Mycologie
Mmes AYE-YAYO Mireille	Hématologie
BAMBA-SANGARE Mahawa	Biologie Générale
BARRO-KIKI Pulchérie	Parasitologie - Mycologie
M. CABLAN Mian N'Ddey Asher	Bactériologie-Virologie
CLAON Jean Stéphane	Santé Publique
Mmes DIAKITE Aïssata	Toxicologie
FOFIE N'Guessan Bra Yvette	Pharmacognosie
M. KASSI Kondo Fulgence	Parasitologie-Mycologie
Mme KONAN-ATTIA Akissi Régine	Santé publique
M. KONAN Konan Jean Louis	Biochimie et Biologie moléculaire
Mmes KONATE Abibatou	Parasitologie-Mycologie
KOUASSI-AGBESSI Thérèse	Bactériologie-Virologie
M. MANDA Pierre	Toxicologie
N'GUESSAN Alain	Pharmacie Galénique
Mme VANGA ABO Henriette	Parasitologie-Mycologie

M. YAYO Sagou Eric Biochimie et Biologie moléculaire

4- ASSISTANTS

M. ADIKO Aimé Cézaire Immunologie
AMICHIA Attoumou Magloire Pharmacologie
Mmes AKOUBET-OUAYOGODE Aminata Pharmacognosie
ALLOUKOU-BOKA Paule-Mireille Législation
APETE Sandrine Bactériologie-Virologie
BEDIAKON-GOKPEYA Mariette Santé publique
BLAO-N'GUESSAN Amino Rebecca J. Hématologie
M. BROU Amani Germain Chimie Analytique
BROU N'Guessan Aimé Pharmacie clinique
COULIBALY Songuigama Chimie organique, chimie
thérapeutique
M. DJADJI Ayoman Thierry Lenoir Pharmacologie
DJATCHI Richmond Anderson Bactériologie-Virologie
Mmes DONOU-N'DRAMAN Aha Emma Hématologie
DOTIA Tiepordan Agathe Bactériologie-Virologie
M. EFFO Kouakou Etienne Pharmacologie
Mme KABLAN-KASSI Hermance Hématologie
M. KABRAN Tano Kouadio Mathieu Immunologie
KACOU Alain Chimie organique, chimie
thérapeutique
KAMENAN Boua Alexis Thierry Pharmacologie
KOFFI Kouamé Santé publique
KONAN Jean Fréjus Biophysique
Mme KONE Fatoumata Biochimie et Biologie moléculaire

M.	KOUAHO Avi Kadio Tanguy	Chimie organique, chimie thérapeutique
	KOUAKOU Sylvain Landry	Pharmacologie
	KOUAME Denis Rodrigue	Immunologie
	KOUAME Jérôme	Santé publique
	KPAIBE Sawa Andre Philippe	Chimie Analytique
Mme	KRIZO Gouhonon Anne-Aymonde	Bactériologie-Virologie
M.	LATHRO Joseph Serge	Bactériologie-Virologie
	MIEZAN Jean Sébastien	Parasitologie-Mycologie
	N'GBE Jean Verdier	Toxicologie
	N'GUESSAN Déto Ursul Jean-Paul	Chimie organique, chimie thérapeutique
Mmes	N'GUESSAN Kakwokpo Clémence	Pharmacie Galénique
	N'GUESSAN-AMONKOU Anne Cynthia	Législation
	ODOH Alida Edwige	
	Pharmacognosie	
	SIBLI-KOFFI Akissi Joëlle	Biochimie et Biologie moléculaire
	SICA-DIAKITE Amelanh	Chimie organique, chimie
	thérapeutique	
	TANOH-BEDIA Valérie	Parasitologie-Mycologie
M.	TRE Eric Serge	Chimie Analytique
Mme	TUO Awa	Pharmacie Galénique
M.	YAPO Assi Vincent De Paul	Biologie Générale
Mme	YAPO-YAO Carine Mireille	Biochimie

5- CHARGEES DE RECHERCHE

Mme	ADIKO N'dri Marcelline	Pharmacognosie
	OUATTARA N'gnôh Djénéba	Santé publique

6- ATTACHE DE RECHERCHE

M. LIA Gnahoré José Arthur Pharmacie Galénique

7- IN MEMORIUM

Feu KONE Moussa	Professeur Titulaire
Feu YAPO Abbé Etienne	Professeur Titulaire
Feu COMOE Léopold	Maître de Conférences Agrégé
Feu GUEU Kaman	Maître Assistant
Feu ALLADOUM Nambelbaye	Assistant
Feu COULIBALY Sabali	Assistant
Feu TRAORE Moussa	Assistant
Feu YAPO Achou Pascal	Assistant

IV. ENSEIGNANTS VACATAIRES

1- PROFESSEURS

M.	DIAINE Charles	Biophysique
	OYETOLA Samuel	Chimie Minérale

2- MAITRES DE CONFERENCES

M.	KOUAKOU Tanoh Hilaire	Botanique et Cryptogamie
	YAO N'Dri Athanase	Pathologie Médicale

3- MAITRE-ASSISTANT

M.	KONKON N'Dri Gilles	Botanique, Cryptogamie
----	---------------------	------------------------

4- NON UNIVERSITAIRES

MM.	AHOUSI Daniel Ferdinand	Secourisme
	COULIBALY Gon	Activité sportive
	DEMPAH Anoh Joseph	Zoologie
	GOUEPO Evariste	Techniques officinales
Mme	KEI-BOGUINARD Isabelle	Gestion
MM	KOFFI ALEXIS	Anglais
	KOUA Amian	Hygiène
	KOUASSI Ambroise	Management
	N'GOZAN Marc	Secourisme
	KONAN Kouacou	Diététique
Mme	PAYNE Marie	Santé Publique

**COMPOSITION DES DEPARTEMENTS DE
L'UFR DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES
ET BIOLOGIQUES**

I. BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

Professeur	LOUKOU Yao Guillaume	Maître de Conférences Agrégé Chef de département
Professeurs	OUASSA Timothée	Maître de Conférences Agrégé
	ZINZENDORF Nanga Yessé	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	CABLAN Mian N'Dédey Asher	Maître-Assistant
	KOUASSI AGBESSI Thérèse	Maître-Assistant
	APETE Sandrine	Assistante
	DJATCHI Richmond Anderson	Assistant
	DOTIA Tiepordan Agathe	Assistante
	KRIZO Gouhonon Anne-Aymonde	Assistante
	LATHRO Joseph Serge	Assistant

**II. BIOCHIMIE, BIOLOGIE MOLECULAIRE, BIOLOGIE DE LA
REPRODUCTION ET PATHOLOGIE MEDICALE**

Professeur	MONNET Dagui	Professeur Titulaire Chef de Département
Professeurs	HAUHOUOT ép. ATTOUNGBRE M.L.	Professeur Titulaire
	AHIBOH Hugues	Maître de Conférences Agrégé
	AKE-EDJEME N'Guessan Angèle	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	KONAN Konan Jean Louis	Maître-Assistant
	YAYO Sagou Eric	Maître-Assistant

KONE Fatoumata	Assistante
SIBLI-KOFFI Akissi Joëlle	Assistante
YAPO-YAO Carine Mireille	Assistante

III. BIOLOGIE GENERALE, HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Professeur	SAWADOGO Duni	Professeur Titulaire Chef du Département
Professeurs	INWOLEY Kokou André	Professeur Titulaire
	DEMBELE Bamory	Maître de Conférences Agrégé
	KOUASSI Dinard	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	ABOLI-AFFI Mihessé Roseline	Maître-Assistant
	ADJAMBRI Adia Eusebé	Maitre-Assistant
	AYE-YAYO Mireille	Maitre-Assistant
	BAMBA-SANGARE Mahawa	Maitre-Assistant
	ADIKO Aimé Cézaire	Assistant
	DONOU-N'DRAMAN Aha Emma	Assistante
	KABLAN-KASSI Hermance	Assistante
	KABRAN Tano K. Mathieu	Assistant
	KOUAME Denis Rodrigue	Assistant
	N'GUESSAN-BLAO A. Rebecca S.	Assistante
	YAPO Assi Vincent De Paul	Assistant

**IV. CHIMIE ANALYTIQUE, CHIMIE MINERALE ET GENERALE,
TECHNOLOGIE ALIMENTAIRE**

Professeur	MALAN Kla Anglade	Professeur Titulaire Chef de Département
Professeurs	AKE Michèle AMIN N'Cho Christophe BONY Nicaise François GBASSI Komenan Gildas	Professeur Titulaire Maître de Conférences Agrégé Maître de Conférences Agrégé Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	BROU Amani Germain KPAIBE Sawa André Philippe TRE Eric Serge	Assistant Assistant Assistant

V. CHIMIE ORGANIQUE ET CHIMIE THERAPEUTIQUE

Professeur	OUATTARA Mahama	Maître de Conférences Agrégé Chef de Département
Professeur	YAPI Ange Désiré	Maître de Conférences Agrégé
Docteur	COULIBALY Songuigama KACOU Alain KOUAHO Avi Kadio Tanguy N'GUESSAN Déto Ursul Jean-Paul SICA-DIAKITE Amelanh	Assistant Assistant Assistant Assistant Assistante

VI. PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE, BIOLOGIE ANIMALE ET ZOOLOGIE

Professeur	MENAN Eby Ignace H.	Professeur Titulaire Chef de Département
Professeurs	YAVO William DJOHAN Vincent	Professeur Titulaire Maître de Conférences Agrégé

Docteurs	ANGORA Kpongbo Etienne	Maître-Assistant
	BARRO KIKI Pulchérie	Maître-Assistant
	KASSI Kondo Fulgence	Maître-Assistant
	KONATE Abibatou	Maître-Assistant
	VANGA ABO Henriette	Maître-Assistant
	MIEZAN Jean Sébastien	Assistant
	TANOH-BEDIA Valérie	Assistante

**VII. PHARMACIE GALENIQUE, BIOPHARMACIE, COSMETOLOGIE,
GESTION ET LEGISLATION PHARMACEUTIQUE**

Professeur	KOFFI Armand A.	Maître de Conférences Agrégé Chef de Département
Professeurs	AMARI Antoine Serge G.	Maître de Conférences Agrégé
	DALLY Laba Ismaël	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	AKA ANY-GRAH Armelle A.S.	Maître-Assistant
	N'GUESSAN Alain	Maître-Assistant
	ALLOUKOU-BOKA P.-Mireille	Assistante
	LIA Gnahoré José Arthur	Attaché de recherche
	NGUESSAN Kakwokpo Clémence	Assistante
	N'GUESSAN-AMONKOU A. Cynthia	Assistante
	TUO Awa	Assistante

**VIII. PHARMACOGNOSIE, BOTANIQUE, BIOLOGIE VEGETALE,
CRYPTOGAMIE**

Professeur	KONE BAMBA Diénéba	Professeur Titulaire Chef de Département
Docteurs	ADJOUGOUA Attoli Léopold	Maître-Assistant
	FOFIE N'Guessan Bra Yvette	Maître-Assistant
	ADIKO N'dri Marcelline	Chargée de recherche
	AKOUBET-OUAYOGODE Aminata	Assistante
	ODOH Alida Edwige	Assistante

**IX. PHARMACOLOGIE, PHARMACIE CLINIQUE ET THERAPEUTIQUE
ET PHYSIOLOGIE HUMAINE**

Professeurs	ABROGOUA Danho Pascal	Professeur Titulaire Chef de Département
	KOUAKOU SIRANSY N'doua G.	Professeur Titulaire
	IRIE N'GUESSAN Amenan G.	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	AMICHIA Attoumou M	Assistant
	BROU N'Guessan Aimé	Assistant
	DJADJI Ayoman Thierry Lenoir	Assistant
	EFFO Kouakou Etienne	Assistant
	KAMENAN Boua Alexis	Assistant
	KOUAKOU Sylvain Landry	Assistant

**X. PHYSIQUE, BIOPHYSIQUE, MATHÉMATIQUES, STATISTIQUES
ET INFORMATIQUE**

Professeur	POLNEAU-VALLEE Sandrine	Maître de Conférences Agrégé Chef de Département
Docteur	KONAN Jean-Fréjus	Maître-Assistant

XI. SANTÉ PUBLIQUE, HYDROLOGIE ET TOXICOLOGIE

Professeur	KOUADIO Kouakou Luc	Professeur Titulaire Chef de département
	DANO Djédjé Sébastien	Professeur Titulaire
	OGA Agbaya Stéphane	Maître de Conférences Agrégé
	KOUAKOU-SACKOU J.	Maître de Conférences Agrégé
	SANGARE-TIGORI B.	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	CLAON Jean Stéphane	Maître-Assistant
	MANDA Pierre	Maître-Assistant
	DIAKITE Aissata	Maître-Assistante
	HOUNSA-ALLA Annita Emeline	Maître-Assistante
	KONAN-ATTIA Akissi Régine	Maître-Assistante
	OUATTARA N'gnôh Djénéba	Chargée de Recherche
	BEDIAKON-GOKPEYA Mariette	Assistant
	KOFFI Kouamé	Assistant
	NGBE Jean Verdier	Assistant

DEDICACES

COMMENT RENDRAI-JE AU SEIGNEUR TOUT LE BIEN QU'IL M'A FAIT ?

Merci à toi Père Tout Puissant et Miséricordieux pour cette grâce que tu m'accordes. Que ce travail soit le signe de ma reconnaissance et de la manifestation de ta gloire dans ma vie.

AMEN !

A MON PERE (Mr N'GUIACHI YATTE EMMANUEL)

Papa, tu as toujours cru en moi et en mes capacités. Tu es un modèle pour moi merci pour ton soutien et pour tes conseils. Puisse cette thèse t'honorer et te rendre encore plus fier de moi.

Que DIEU t'accorde longue vie.

JE T'AIME PAPA

IN MEMORIUM

A MA MERE DENI UN REINE – LUCIE

Ces quelques lignes ont été, tellement difficiles à écrire, ma petite maman, ma meilleure amie. La force et le courage dont tu faisais preuve m'ont accompagnée durant tout ce parcours et m'ont permis de ne jamais baisser les bras. J'aurais tellement aimé que tu sois parmi nous en ce jour mémorable, afin de réaliser ce qu'on avait planifié ensemble. Je te promets de rendre ce jour très spécial comme tu aurais voulu qu'il fût ; et d'être toujours ta fierté et la femme que tu avais souhaitée que je sois. Puisse ce travail honorer ta mémoire.

Que DIEU t'accueille dans sa félicité céleste.

JE T'AIME MAMAN ; Repose en paix !

A MON GRAND-PERE (KAMBO YAPO JOSEPH)

A toi qui a façonné mon père, afin qu'il nous façonne aussi, j'ai une pensée pieuse pour que tu continues de prier pour nous dans l'au-delà.

Que DIEU te reçoives auprès de lui. Repose en paix " le vieux ".

A MES FRÈRES ET SŒURS

Roude Michael, Blehiri Franck, Oulai Mickael, N'guiachi Michel Emmanuel, N'guiachi CorineChristiane, N'guiachi Marie-Esther Emmanuelle.

Merci pour votre constante présence, vos encouragements et vos prières. Que cette thèse soit le gage de ma gratitude. Je vous aime très fort.

A MON ONCLE Colonel BESSON BESSON ISIDORE

Merci tonton pour ton soutien et tes sages conseils. Puisse cette thèse témoignée de ma gratitude et de mon admiration.

Que DIEU TE BENISSE papa BESSON.

A MAMAN FLO (MME BESSON FLORENCE); ma mère spirituelle

Je n'arrive même pas à trouver les mots justes pour te dire merci ; tant ton soutien, tes prières, ta présence dans ma vie sont sans limite. MAMAN, a travers cette thèse, reçois toute ma reconnaissance et ma gratitude. Puisse l'esprit de DIEU et Notre Dame de la Transfiguration demeuré toujours avec toi et en toi. *VERITE – DELIVRANCE - LUMIERE.*

A MON MEILLEUR AMI (ANGAMAN AKA ANDERSON)

Tu as supporté toutes mes humeurs liées au stress des examens. Merci pour ta patience et ton soutien. En témoignage de ma grande affection et de mon amour je te prie de trouver dans ce travail l'expression de mon estime. Que DIEU te bénisse.

A MA SŒUR, ma jumelle (Mme KANA ANDREA MARCELLE)

Plus de dix ans d'amitié, de souvenirs, de bons moments passés ensemble et toujours la même complicité. Merci pour tes paroles d'encouragement et ton soutien. Que cette thèse puisse traduire mes sincères sentiments d'amitié. Amie aujourd'hui, amie toujours.

A mes amies et collègues,

Dr Assamoah Prisca , Dr Dongo Tamia ,Dr Oloye Dominique ;
Dr Se Melissa,Dr Yaba Marie,Dr Okpomi Benedicte,Dr
Niamke Annie, Dr LOBE Ozoua , Dr koudou Hermann,Dr
Kouakou Daniel,Dr Kouassi Bi Marius,Dr Aboley Géraud ,Dr
Loukou Christian,Dr Diomandé Dominique,Dr Kouassi Alex ;
Dr Traore Abdoul.

Pour les bons souvenirs, les meilleurs moments partagés, les
années d'études, veuillez trouver dans ce travail l'expression
de mes sentiments les plus distingués avec mes meilleurs
vœux de bonheur et de prospérité.

*A tous ceux qui, de loin ou de près m'ont soutenu tant sur le plan
spirituel que moral. Recevez l'expression de toute ma gratitude.*

A NOS MAITRES ET JUGES

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DU JURY

Monsieur le Professeur MONNET DAGUI

- *Professeur titulaire de Biochimie clinique et générale à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques*
- *Chef du département de Biochimie à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques d'Abidjan à l'Université Félix Houphouët-Boigny*
- *Chef de service de la Pharmacie du CHU de Cocody*
- *Directeur du Diplôme d'Etudes Spécialisées (DES) de biologie clinique*
- *Membre de plusieurs sociétés savantes*
- *Ancien Directeur de la Pharmacie de la Santé Publique (PSP)*
- *Ancien Directeur de l'Ecole Préparatoire des Sciences de la Santé (EPSS)*

Cher maître,

Nous vous sommes reconnaissants pour le grand honneur que vous nous faites en acceptant de présider le jury de notre thèse. Votre savoir, votre dynamisme et votre amabilité ont toujours suscité en nous une grande estime. Veuillez trouver, ici le témoignage de notre vive gratitude et haute considération.

A NOTRE MAITRE ET DIRECTEUR DE THESE

Monsieur le professeur AHIBOH Hugues Franck Thierno

- *Professeur Agrégé de Biochimie à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de l'Université Félix Houphouët-Boigny, Abidjan*
- *Docteur es Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, option biochimie, Université Félix Houphouët-Boigny, Abidjan*
- *Docteur en Pharmacie, Université de Cocody Abidjan*
- *Pharmacien-Biologiste, responsable de l'unité de biochimie du Centre de Diagnostic et de Recherches sur le Sida et maladies opportunistes (CeDReS, CHU de Treichville)*
- *Membre de la société savante Pharmaceutique de CI (SOPHACI)*
- *Ancien Interne des Hôpitaux d'Abidjan*

Cher maître,

Vous nous avez confié ce travail sans aucune réserve nous souhaitons être digne de cet honneur. Vous nous avez accueilli avec simplicité bonté et gentillesse. Nous tenons à vous exprimer notre gratitude et notre reconnaissance pour tout le temps que vous m'avez réservé, la disponibilité et l'amabilité dont vous avez fait preuve. Vous nous avez guidé tout au long de notre travail en nous apportant vos précieux et pertinents conseils. Nous vous remercions pour votre patience et votre soutien lors de la réalisation de cette thèse.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Monsieur le professeur OUASSA TIMOTHEE

- *Maitre de conférences agrégé de Bactériologie-Virologie,*
- *Responsable des unités de Bactériologie et de mycobactériologie du Centre de Diagnostic et de Recherche sur le SIDA (CeDRes),*
- *Membre de l'American Society for Microbiology (ASM),*
- *Membre de l'European Respiratory Society (ERS),*
- *Membre de l'Observatoire pour la Surveillance de la Resistance des Microorganismes en Cote d'Ivoire (ORMICI),*
- *Membre du Cote d'Ivoire's Fulbright Alumni Association (CIFA),*
- *Ancien interne des hôpitaux d'Abidjan.*

Cher maître,

Nous avons été particulièrement touchés par la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de siéger dans le jury de notre thèse.

Nous vous sommes reconnaissant pour les conseils que vous nous avez toujours prodigués lors de vos brillants enseignements.

Permettez nous de vous remercier et de vous exprimer notre gratitude.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Monsieur Le Professeur DEMBELE BAMORY

- *Maître de conférences Agrégé au département de Biologie Générale, Hématologie et Immunologie UFR SPB ;*
- *Docteur de l'Université de Paris XI, Option immunologie ;*
- *Titulaire d'un Diplôme d'Université en transfusion Sanguine de Paris VI ;*
- *Pharmacien Biologiste au Centre National de Transfusion Sanguine de Côte d'Ivoire ;*
- *Ancien Interne des Hôpitaux ;*
- *Membre de la Société Ivoirienne d'Hématologie, Immunologie ; Oncologie et Transfusion (SIHIO-TS)*
- *Membre de la Société Pharmaceutique de Côte d'Ivoire (SOPHACI).*

Cher Maître,

Nous avons été sensibles à vos qualités d'enseignant doublé de qualités humaines.

Qu'il nous soit permis de vous exprimer notre reconnaissance pour le grand honneur que vous nous faites de compter parmi nos juges.

Permettez-nous de vous témoigner notre profonde gratitude et l'expression de nos sentiments les plus respectueux.

Que Dieu vous bénisse.

SOMMAIRE

LISTE DES ABREVIATIONS	XXVIII
LISTE DES TABLEAUX.....	XXIX
LISTE DES FIGURES.....	XXX
INTRODUCTION.....	1
PREMIERE PARTIE : REVUE DE LITTERATURE	5
CHAPITRE I: INFECTION À <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	6
I-DEFINITION.....	6
II- EPIDEMIOLOGIE	6
III- ETIOPATHOGENIE	7
IV-DIAGNOSTIC DE LA TUBERCULOSE.....	8
V-TRAITEMENT	10
CHAPITRE II : METABOLISME DU FER.....	15
I-METABOLISME DU FER CHEZ L’HOMME	15
II-METABOLISME DU FER CHEZ LES MICROORGANISMES.....	22
CHAPITRE III : INTERACTION ENTRE LE METABOLISME DU FER ET LE PROCESSUS INFLAMMATOIRE.....	26
I-L’INFLAMMATION	26
II-MARQUEURS DU METABOLISME DU FER AU COURS DU PROCESSUS INFLAMMATOIRE	29
DEUXIEME PARTIE : NOTRE ETUDE.....	31
CHAPITRE I : MATERIEL ET METHODE	33
I - MATERIEL DE L’ETUDE.....	33
II - METHODES D’ANALYSES	33
CHAPITRE II : RESULTATS.....	37
CHAPITRE IV : DISCUSSION	49
CONCLUSION.....	52
REFERENCES.....	54

LISTE DES ABREVIATIONS

ALAT	: Alanine Amino-Transférase
BAAR	: Bacille Acido Alcoolo-résistant
BCG	: Bacille Calmette Guérin
BK	: Bacille de Koch
CHU	: Centre Hospitalier Universitaire
CRP	: C-Reactive Protein
FT	: Ferritine
ireg1	: Iron regulated protein 1
MTP1	: Metal Transporter Protein 1
NK	: Natural killer
PNLT	: Programme National de Lutte contre la Tuberculose
RTf	: Récepteur de la transferrine
SLC11A3	: Solute carrier family 11 member 3
SLC40A1	: Solute carrier family 40 member 1
sTfR	: Récepteur soluble de la transferrine
TB	: Tuberculose
TBP	: Tuberculose pulmonaire
Tf	: Transferrine
VIH	: Virus de l'Immuno Déficience Humaine

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Notation des résultats de la bacilloscopie au grossissement $\times 100$ après coloration de Ziehl Nielsen	10
Tableaux II : Groupes et abréviations des anti-tuberculeux(adapté selon l'OMS)[18]	13
Tableau III : Variations des marqueurs du métabolisme du fer dans les anémies ferriprive , inflammatoire et mixte (Bauder,2009)	30
Tableau IV: Répartition des sujets sains et malades en fonction du sexe	37
Tableau V : Répartition des femmes saines et malades en fonction de l'âge.	38
Tableau VI : Répartition des hommes sains et malades en fonction de l'âge	39
Tableau VII : Concentration moyenne de la ferritine des patients tuberculeux en fonction du sexe.....	40
Tableau VIII : Concentration moyenne de la ferritine chez les sujets sains en fonction du sexe.....	41
Tableau IX : Concentration moyenne de la ferritine selon l'état de santé	42
Tableau X : Concentration moyenne du récepteur soluble de la transferrine chez les tuberculeux en fonction du sexe.....	43
Tableau XI : Concentration moyenne du récepteur soluble de la transferrine chez les sujets sains en fonction du sexe.....	44
Tableau XII : Concentration moyenne du récepteur soluble de la transferrine en fonction de l'état de santé.....	45
Tableau XIII : Index de la carence en fer chez les sujets sains en fonction du sexe.....	46
Tableau XIV : Index de la carence en fer chez les patients tuberculeux en fonction du sexe.	47
Tableau XV : L'index de la carence en fer en fonction de l'état de santé	48

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Structure de la ferritine	16
Figure 2 : Schéma du récepteur soluble de la transferrine	18
Figure 3 : Le cycle du fer	22
Figure 4 : Représentation schématique du macrophage infecté par <i>Mycobacterium tuberculosis</i> et de son métabolisme du fer	25
Figure 5 : Réaction inflammatoire schématisée	27
Figure 6 : Illustration du principe immunoturbidimétrique pour le dosage de la ferritine.	34

INTRODUCTION

La tuberculose est une maladie infectieuse, contagieuse et non immunisante avec des signes cliniques variables. Elle est provoquée par une mycobactérie du complexe *tuberculosis* correspondant à différents germes et principalement à *Mycobacterium tuberculosis* ou bacille de Koch.

La tuberculose affecte principalement les poumons et est caractérisée par une inflammation et le développement d'un granulome focal [1].

De par le nombre de nouveaux cas, elle est la deuxième maladie infectieuse après le SIDA.

Mycobacterium tuberculosis se multiplie dans le phagosome macrophagique et nécessite le fer pour sa croissance. La séquestration du fer représente un formidable défi pour la croissance *in vivo* des mycobactéries pathogènes.

Un élément important de la défense de l'hôte contre les bactéries pathogènes consiste à limiter l'accès de ces organismes au fer [2]. *Mycobacterium tuberculosis* est un agent pathogène hautement spécialisé de l'homme et a besoin du fer de l'hôte afin de survivre dans le poumon humain. Les patients atteints de tuberculose pulmonaire sont souvent anémiques, ce qui suggère la séquestration du fer disponible de l'hôte [3].

En effet, le fer dans l'organisme provient soit de l'alimentation soit de l'hémoglobine lors de la destruction des globules rouges (hémolyse) qui donnera la bilirubine et le fer. Il est pris en charge dans le plasma par la transferrine ou sidérophiline qui le transporte aux réserves (ferritine et hémosidérine) ou aux organes utilisateurs (la moelle osseuse, le muscle et le foie) [4].

La captation du fer par les cellules se réalise par l'interaction de la transferrine avec un récepteur membranaire spécifique, le récepteur de la transferrine [5]. En pratique toutes les cellules de l'organisme possèdent des récepteurs pour la transferrine à leur surface. Mais le plus grand nombre des récepteurs pour la transferrine se trouve au niveau des précurseurs érythroïdes de la moelle osseuse [6] [7] [8].

L'utilité de la mesure du récepteur soluble de la transferrine réside d'une part dans l'étude de :

- la physiopathologie de l'anémie ;
- l'évaluation quantitative de l'érythropoïèse ;
- l'adéquation de la capacité de prolifération osseuse pour tout degré donné de l'anémie.

Et d'autre part, pour surveiller la réponse érythropoïétique à diverses formes de thérapie.

Le taux de récepteur soluble de la transferrine diminue dans les situations caractérisées par une activité érythropoïétique faible. Il s'accroît lorsque l'érythropoïèse est stimulée par une hémolyse ou une érythropoïèse inefficace [8].

Au cours de l'infection, les érythrocytes sont dégradés dans les phagosomes exposant ainsi directement la bactérie résultante dans l'hème [9].

Mycobacterium tuberculosis utilise le fer pour sa croissance lors de l'infection ; ce qui pourrait entraîner une carence en fer. Les paramètres usuels de la carence en fer comme la ferritine, sont influencés par le processus inflammatoire, mais à contrario ce processus n'a aucune influence sur la variation du taux du récepteur soluble de la transferrine.

A l'instar de plasmodium, un hôte débilité en fer ne devrait pas être favorable à l'installation ni à la croissance de *Mycobacterium tuberculosis*.

L'exploration du statut en fer chez les tuberculeux grâce au récepteur soluble de la transferrine sans l'interférence du processus inflammatoire n'est pas connue.

L'objectif de cette étude était de déterminer le profil sanguin du récepteur soluble de la transferrine et de la ferritine au cours de la tuberculose. De façon spécifique notre étude visait à :

- Déterminer la concentration moyenne du récepteur soluble de la transferrine en fonction de l'état de santé, de l'âge et du sexe ;
- Déterminer la concentration moyenne de la ferritine en fonction de l'état santé, de l'âge et du sexe ;

La première partie de notre travail sera consacrée à la revue de littérature sur l'infection à *Mycobacterium tuberculosis*, le métabolisme du fer chez l'homme et chez les micro-organismes.

La seconde partie s'attèlera à décrire l'étude réalisée et à en présenter les résultats. Enfin une conclusion suivie de quelques recommandations mettra un terme à notre étude.

**Première Partie :
REVUE DE LITTERATURE**

CHAPITRE I: INFECTION À *Mycobacterium tuberculosis*

I-DEFINITION [10]

La tuberculose est une maladie infectieuse très contagieuse, à transmission essentiellement interhumaine due aux bacilles tuberculeux. L'atteinte pulmonaire est la plus fréquente des localisations et représente la source habituelle de transmission dans sa forme bacillifère faisant de la tuberculose pulmonaire une urgence épidémiologique.

II- EPIDEMIOLOGIE

La tuberculose représente un problème majeur de santé publique dans le monde. Chaque année on dénombre environ neuf (9) millions de nouveaux cas et près de deux (02) millions de décès dus à cette maladie [11]. Mais heureusement la maladie recule lentement d'année en année de sorte que trente sept (37) millions de vies humaines ont pu être sauvés en 13 ans de 2000 à 2013 grâce au diagnostic et à un traitement efficace [12]. Cependant, le nombre de décès dus à la tuberculose est élevé sachant que la plupart est évitable. L'infection à VIH y joue un rôle majeur en plus de la pauvreté.

Les données recueillies en 2013 montrent que la Côte d'Ivoire est sérieusement affectée par ce double fléau avec une prévalence nationale de 3% pour le VIH et une incidence de la tuberculose de 215 cas pour 100.000 habitants. En 2013, le taux de mortalité lié à la tuberculose était estimé à 20 cas pour 100.000 habitants. Les cas de tuberculose déclarés cette année étaient de 25.299 et les cas de tuberculose pulmonaire (TBP) confirmés bactériologiquement étaient de 15.241 pour les nouveaux cas et de 953 pour les rechutes [13].

III- ETIOPATHOGENIE

III-1- Agent pathogène

La mycobactérie le plus souvent à l'origine de la tuberculose humaine est *Mycobacterium tuberculosis* (M. tuberculosis ou bacille de Koch ou BK).

Il fait partie des mycobactéries du complexe *tuberculosis* comprenant également *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium africanun*, *Mycobacterium microti* et *Mycobacterium Canetti* [14].

III-2- Transmission [15]

La transmission du bacille est interhumaine et s'effectue essentiellement par voie aérienne. La source de l'infection est un patient ayant une TB pulmonaire (TBP) ou laryngée, qui expectore des bacilles. En toussant, en parlant ou en éternuant, le patient produit de fines gouttelettes infectieuses. Elles peuvent rester en suspension dans l'air pendant plusieurs heures selon l'environnement.

Les autres modes de transmission sont beaucoup moins fréquents. Une personne exposée à un patient tuberculeux contagieux n'est pas nécessairement infectée par *M. tuberculosis*. La probabilité de transmission dépend de trois facteurs :

➤ **Contagiosité du patient-source** (facteur le plus important) :

La contagiosité du patient se mesure par le statut bactériologique et la virulence du bacille tuberculeux.

Ainsi, les patients ayant un frottis positif sont plus contagieux.

Aussi, certaines souches sont hautement (et/ou plus susceptibles de provoquer une TB évolutive) à cause de la virulence du bacille tuberculeux.

➤ **Environnement dans lequel a lieu l'exposition** :

Le plein air et l'ensoleillement sont des conditions favorables où la transmission est moins susceptible de se produire ; à l'inverse, les petites pièces et les pièces non ventilées sont des conditions favorables à la transmission.

La proximité entre la personne et le patient tuberculeux joue également un rôle important.

➤ **Durée de l'exposition :**

Les personnes en contact étroit et prolongé avec des patients tuberculeux sont les plus exposées à l'infection par *Mycobacterium tuberculosis*.

III-3- Facteurs de risque de développer une tuberculose évolutive [15]

Le risque de développer une tuberculose (TB) dépend d'un certain nombre de facteurs tels que :

- ✓ l'existence de maladies associées à une immunodépression pouvant entraîner une Altération des défenses immunitaires de l'hôte comme au cours de l'infection à VIH, dans certains cancers ou lors d'une corticothérapie prolongée.
- ✓ L'existence de lésions pulmonaires préalables dues à une consommation abusive de tabac ou lors d'une silicose.
- ✓ l'intensité et de la durée de l'exposition (nombre de bacille inhalé) qui peut être lié à l'environnement, à la proximité avec le patient-source et à la durée de l'exposition
- ✓ Les facteurs génétiques.

IV-DIAGNOSTIC DE LA TUBERCULOSE

Les explorations diagnostiques de la tuberculose se font en fonction de la localisation du Bacille de Koch (BK), traduisant les différentes formes cliniques.

IV-1- Diagnostic biologique

Les investigations diagnostiques doivent être adaptées au type de tuberculose suspectée mais il faut toujours demander un examen bactériologique qui seul permet la confirmation de la maladie.

IV-1-1- Examen de certitude [16]

IV-1-1-1- Recueil des prélèvements

Le Programme National de Lutte contre la Tuberculose (PNLT) recommande un prélèvement de deux (02) crachats ou expectorations (produits de la toux) le même jour à une heure d'intervalle. Si la recherche du bacille tuberculeux est non contributive (négative), il sera réalisé au niveau du centre de référence (les services de pneumologie des CHU), la fibroscopie bronchique avec l'aspiration bronchique et le lavage broncho-alvéolaire.

IV-1-1-2- Examens microbiologiques

➤ Examen microscopique de frottis :

L'examen microscopique de frottis est l'examen utilisé en routine. Il s'agit de la mise en évidence des bacilles Acido-Alcool Résistants (BAAR) après coloration au Ziehl-Nielsen ou à l'auramine.

➤ Culture après homogénéisation et décontamination :

L'échantillon de crachats est centrifugé après avoir été décontaminé pour éliminer d'éventuels autres microorganismes. Le sédiment est très souvent cultivé sur le milieu de Lowenstein Jensen à la recherche de *Mycobacterium tuberculosis*, le délai moyen de positivité est de 21 à 28 jours. Le résultat est négatif s'il y a absence de colonies après deux(2) mois.

Notation des résultats

Le nombre de bacilles présents dans l'expectoration d'un patient est en relation directe avec son degré de contagiosité. Il est donc important de noter le nombre de bacilles observés sur chaque frottis. (**Tableau I**)

Tableau I : Notation des résultats de la bacilloscopie au grossissement $\times 100$ après coloration de Ziehl Nielsen

Nombre de bacilles observés sur un frottis	Notation du résultat
Aucun BAAR pour 100 champs	0
1 - 9 BAAR pour 100 champs	Rare
10 - 99 BAAR pour 100 champs	+ (1+)
1 - 10 BAAR par champ	++ (2+)
Plus de 10 BAAR par champ	+++ (3+)

IV-2- Diagnostic radiologique

Pour avoir des compléments d'informations dans le dépistage de la tuberculose, des radiographies standards comme la radiographie du thorax peuvent être réalisées.

V-TRAITEMENT

V-1- Objectifs [17]

Le traitement antituberculeux vise plusieurs objectifs à savoir :

- Stériliser le foyer infectieux ;
- Prévenir et prendre en charge les complications de la tuberculose ;
- Rompre la chaîne de contamination ;
- Faciliter la réinsertion socioprofessionnelle du patient.

V-2- Principes [17]

Le traitement est gratuit. Les médicaments doivent être pris à jeun le matin, en prise unique. La durée du traitement de première (1^{ère} ligne) est de 6 mois pour les nouveaux cas et de 8 mois en cas de rechute, abandon, échec thérapeutique avec un sevrage systématique à l'alcool et au tabac. Pour le traitement de 2^{ième} ligne,

instauré en cas de tuberculose à bacilles résistants, la durée va dépendre du type de résistance.

V-3- Moyens thérapeutiques

V-3-1- Moyens curatifs

Traitement de première ligne

Le traitement de première ligne de la tuberculose repose sur une association de quatre (04) antibiotiques, à savoir :

- **La Rifampicine (R) ;**
- **L'Isoniazide (H) ;**
- **La Pyrazinamide (Z) ;**
- **L'Ethambutol (E).**

➤ Traitement standard : pour les patients naïfs n'ayant jamais fait auparavant d'épisode de tuberculose :

2 mois de RHZE


4 mois de RH

➤ Traitement en cas de rechute : pour les patients faisant un deuxième épisode de tuberculose :

2 mois de RHZES (S = Streptomycine)

1 mois de RHZE

5 mois de RHE

 Traitement de deuxième ligne :

Le traitement de deuxième ligne est instauré pour les cas de tuberculose à bacilles résistants. Cette résistance se développe le plus souvent à la suite d'un traitement inadéquat, mal conduit par le médecin et/ou mal suivi par le patient (résistance acquise). La tuberculose multi-résistante se définit comme une tuberculose qui résiste à la fois à l'isoniazide et à la rifampicine, deux (02) des médicaments de première ligne utilisés dans le traitement de la tuberculose.

Les patients souffrant de tuberculose multi-résistante sont traités avec des antituberculeux testés comme efficace sur la souche en question. Le traitement est donc fonction de l'antibiogramme. La plupart des antibiotiques utilisés sont présentés dans le tableau qui suit. **(Tableau II).**

Tableaux II : Groupes et abréviations des anti-tuberculeux(adapté selon l'OMS)[18]

Groupes	Antituberculeux	Abréviations
GROUPE 1 Médicaments oraux de 1 ^{ère} ligne	Isoniazide Rifampicine Pyrazinamide Ethambutol Rifabutine	H R Z E Rfb
GROUPE 2 Médicaments injectables	Streptomycine Amikacine Kanamycine Capréomycine	S Amk Km Cm
GROUPE 3 Fluoroquinolones	Moxifloxacine Lévofloxacine Ofloxacine	Lfx Mfx Ofx
GROUPE 4 Médicaments bactériostatiques oraux de deuxième ligne	Ethionamide Prothionamide Cycloserine Acide para-amino- salicylique	Eto Pto Cs PAS
Groupe 5 Médicaments pour lesquels les données d'efficacité et /ou d'innocuité pour un usage à long terme limitées dans le traitement de la tuberculose(TB) pharmaco résistance	Bédaquiline Linézolide Clofazimine Amoxicilline /acide clavulanique Isoniazide à forte dose Thioacétazone Imipenème /cilastine Meropeneme	Bdq Lzd Cfz Amx/Clv H forte dose Thz Ipm/Cln Mpm

V-3-2- Moyens préventifs

La priorité de la prévention repose sur le diagnostic précoce des malades bacillifères et sur l'observance thérapeutique.

En sus, il faut privilégier l'hygiène environnementale avec pour but de réduire les risques de contamination.

Il faut préconiser aussi la lutte contre le tabagisme et l'alcoolisme ; une bonne nutrition et la prévention primaire qui est la vaccination : **Le vaccin antituberculeux.**

Le BCG est un vaccin bactérien vivant, atténué par 230 passages sur pomme de terre billée glycinée, préparé à partir de *Mycobacterium bovis*.

Il se présente sous la forme de poudre lyophilisée. Le vaccin doit être conservé au froid et utilisé dans les 3 à 4 heures qui suivent.

CHAPITRE II : METABOLISME DU FER

I-METABOLISME DU FER CHEZ L'HOMME

I-1- Protéines du métabolisme du fer

I-1-1- Ferritine

I-1-1-1- Généralités

La ferritine est une protéine de poids moléculaire élevé (environ 450KDa).

Elle est formée d'une coque sphérique, l'apoferritine, comportant en son centre une cavité divisée en quatre lobes, dans lesquelles se trouvent des cristaux de fer sous forme de polyhydroxyphosphate ferrique (**figure 1**). Des canaux percés entre le core central et la surface permettent l'entrée et la sortie du fer.

La coque protéique est formée de l'assemblage de vingt-quatre (24) sous-unités polypeptidiques immunologiquement distinctes, appelées Heavy (H) et Light (L) [19].

La ferritine est une protéine ubiquitaire, qui assure le stockage du fer dans l'organisme. Elle est présente dans les monocytes, le foie, la rate et dans le cytoplasme des cellules cardiaques, pancréatiques, testiculaires, pulmonaires, placentaires et rénales [20].

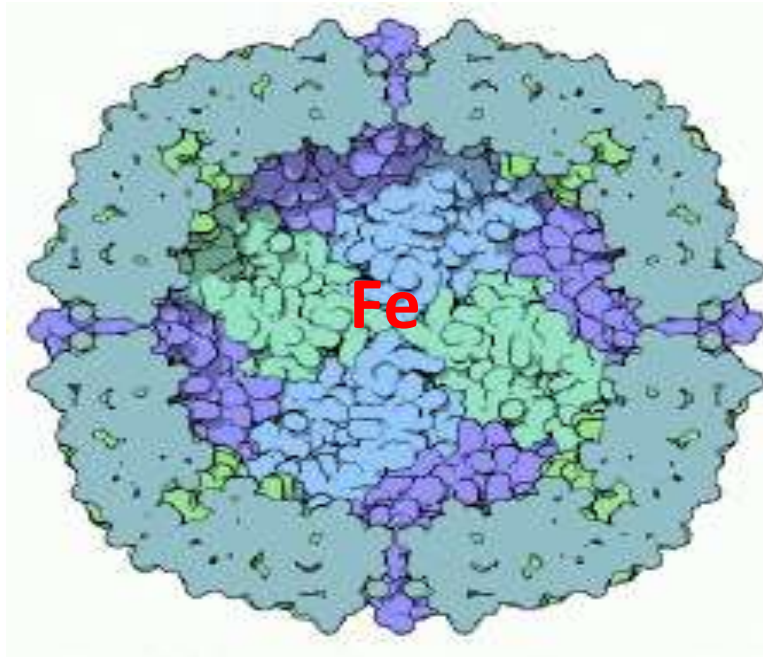


Figure 1 : Structure de la ferritine [19]

I-1-1-2- Rôle et intérêt de la ferritine

La détermination du taux de ferritine, une protéine assurant le stockage du fer dans le sérum, permet de diagnostiquer la carence en fer sans anémie. Le taux de ferritine permet d'estimer les réserves de fer dans l'organisme et reste stable dans le sang pendant la journée, contrairement au fer. La carence en fer est la seule raison pouvant expliquer un taux de ferritine très bas. Ceci constitue une spécificité remarquable du diagnostic, en l'absence d'inflammations et de lésions du foie.

La ferritine réagit comme une protéine de la phase aiguë de l'inflammation. Sa libération par les macrophages augmente en cas d'inflammation ou de lésion des cellules du foie. En outre, une inflammation provoque une régulation à la hausse de la ferritine. En pareil cas, la ferritine ne peut pas être utilisée comme paramètre fiable indiquant une carence en fer.

Par conséquent, il faut toujours déterminer parallèlement le CRP ainsi que l'ALAT, puisque la ferritine se trouve aussi dans les hépatocytes.

Si la CRP ou l'ALAT sont élevés, le diagnostic de la carence en fer peut être difficile à établir [21].

I-1-2- Récepteur soluble de la transferrine

I-1-2-1- Généralités

Le transport du fer dans le plasma est assuré par la transferrine qui fournit le fer aux cellules grâce à son interaction avec un récepteur membranaire spécifique.

Le récepteur de la transferrine est une glycoprotéine de 760 acides aminés .Le récepteur fonctionnel est composé de deux monomères liés par deux ponts disulfures (**figure 2**). La forme soluble et circulante du récepteur de la transferrine a été observée chez l'homme aussi bien que chez l'animal.

Le récepteur soluble de la transferrine (sTfr) est un monomère tronqué de la transferrine cellulaire ayant perdu ses cents(100) premiers acides aminés. Il circule sous forme soluble associant la transferrine à ce récepteur soluble [22].

Les précurseurs érythropoïétiques de la moelle osseuse constituent la source principale du sTfr. Cela explique la bonne corrélation existant entre la concentration sérique du sTfr et l'activité proliférative médullaire. On estime que les récepteurs circulants représentent environ 6% de la totalité des récepteurs de l'organisme [23].

Chez l'homme, les précurseurs érythroïdes dans la moelle osseuse expriment plus de 75% de la totalité des récepteurs contenus dans l'organisme.

Par conséquent, des changements dans les taux de sTfr ont été observés dans certaines conditions cliniques associées à une altération de l'érythropoïèse et/ou à une déficience en fer. Ces deux circonstances entraînent une augmentation du nombre de sTfr , et de ce fait son dosage est proposé en clinique comme un moyen d'évaluer le fer « fonctionnel » dans l'organisme.

D'autres tissus principalement le foie et le placenta, contribuent pour une faible part à la production des sTfr [24].

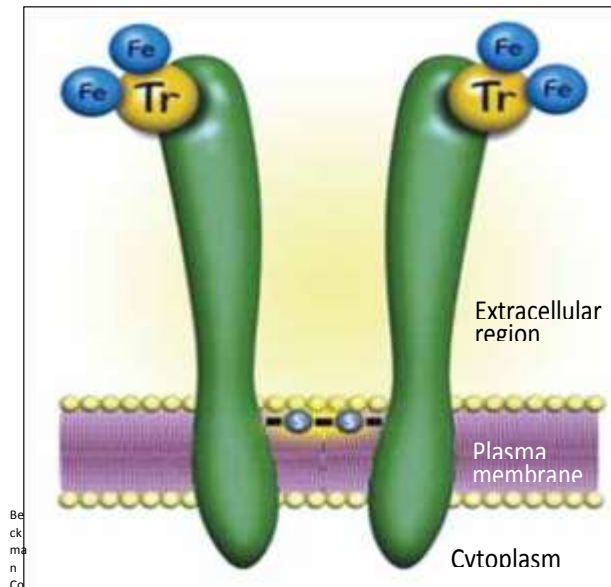


Figure 2 : Schéma du récepteur soluble de la transferrine [22]

I-1-2-2- Variations biologiques

Chez les individus adultes sains, contrairement à la ferritine, la concentration du récepteur soluble de la transferrine n'est pas influencée par le sexe, l'âge ou la ménopause. Par contre la race est un facteur de variation puisque les noirs ont une concentration plus élevée que les blancs [25].

La variabilité biologique est nettement inférieure à celle de la ferritine, le fer sérique et la transferrine [26]. Enfin il est conseillé de suivre le malade avec le même réactif.

I-1-2-3- Rôle et intérêt.

La fonction du récepteur soluble de la transferrine est inconnue mais elle pourrait constituer un messageur par lequel l'activité érythropoïétique, d'une part, et l'état des réserves en fer, d'autre part, donnent un signal aux anthérocytes pour l'absorption du fer [27].

Le récepteur soluble de la transferrine dans le plasma est modulé, par l'activité érythropoïétique globale de l'organisme et, par l'état des réserves en fer.

Lorsque l'activité érythropoïétique augmente, le nombre d'érythroblastes de l'organisme s'accroît, entraînant l'augmentation de la quantité du récepteur soluble dans le plasma.

En revanche, lorsque l'érythropoïèse est réduite, la concentration du récepteur soluble de transferrine diminue. En outre, en présence d'une carence martiale, la concentration du récepteur soluble de la transferrine s'élève tandis qu'il diminue un peu en cas de surcharge martiale. Le dosage des récepteurs solubles de la transferrine peut donc être considéré comme un marqueur de la carence martial.

Il représente également un bon marqueur d'un état ferriprive fonctionnel, c'est à dire d'une carence fonctionnelle en fer au niveau des cellules qui en ont besoin, principalement les érythroblastes. Dans ce cas, le dosage du récepteur soluble de la transferrine est particulièrement utile pour distinguer une anémie ferriprive d'une anémie inflammatoire [28].

En effet, dans la carence martiale pure, la ferritine sérique est abaissée et le récepteur soluble de la transferrine augmente, tandis que dans l'anémie inflammatoire, le récepteur soluble de la transferrine est normal mais la ferritine peut être normale ou augmentée. S'il y a simultanément un état ferriprive et un état inflammatoire, le dosage de la ferritine sera souvent normal et seule l'élévation du taux de récepteur soluble de la transferrine permettra de faire le diagnostic de carence martiale en présence d'un état inflammatoire. [29]

I-1-3- Autres protéines du métabolisme du fer

I-1-3-1- Hepsidine

L'hepcidine est une protéine synthétisée par le foie. Elle est constituée de 45 acides aminés et joue un rôle très important dans la régulation du fer et dans certaines pathologies comme l'hémochromatose.

D'abord identifiée pour son activité antimicrobienne, l'hepcidine s'est révélée jouer un rôle central dans le métabolisme du fer, en inhibant l'absorption intestinale du

fer alimentaire et le recyclage du fer héminique des macrophages. L'action de l'hepcidine passe par sa liaison à la ferroportine et par l'internalisation intralysosomale de l'exporteur, conduisant ainsi à sa dégradation.

L'expression de l'hepcidine est augmentée par un régime riche en fer et par une inflammation (chronique ou aiguë) et le gène est au contraire réprimé par l'hypoxie, la carence en fer et l'anémie [30].

I-1-3-2- Lactoferrine

La lactoferrine fait partie de la famille des transferrines. Elle est capable de lier le fer avec plus d'affinité que la transferrine. Elle se retrouve dans le lait, les sécrétions muqueuses, la sueur et les granules des neutrophiles. Le gène du récepteur de la lactoferrine est exprimé par les lymphocytes et cette expression est associée à l'activation des lymphocytes.

Ainsi, la lactoferrine joue un rôle important dans la réponse immunitaire en régulant la prolifération et l'activation des lymphocytes mais aussi des cellules Natural Killer (NK) et des monocytes [31]. La lactoferrine a de plus une activité antibactérienne.

Mais elle ne semble pas avoir de rôle essentiel dans le métabolisme du fer car en absence de lactoferrine aucune perturbation du métabolisme du fer n'est observée [32].

I-1-3-3- Ferroprotéine

La ferroprotéine est à ce jour le seul exporteur connu du fer. Découverte indépendamment par trois groupes, elle hérite ainsi de trois noms différents :

- Ferroportin1 ou ferroportin,
- Ireg1 (Iron. regulated protein 1),
- MTP1 (Métal Transporter Protein 1) par la suite elle a été appelée Slc11a3 (solute carrier family 11 member3) et Slc40a1 (soluté carrier family 40 member 1). [33]

I-2- Cycle du fer

Le fer est absorbé au niveau du duodénum par les entérocytes situés au sommet des villosités duodénales.

Dans la lumière intestinale, le fer non hémique est d'abord réduit par Dcytb, puis transporté par DMT1. Dans l'entérocyte, le fer peut être stocké dans la ferritine, ou transporté par la ferroprotéine vers le plasma. Il est ensuite oxydé par l'héphaestine avant d'être pris en charge par la transferrine (Tf) circulante. Une fois dans la cellule, le fer est stocké dans la ferritine ou transporté de nouveau au pôle basolatéral vers la circulation sanguine par le transporteur transmembranaire (ferroportine).

Dans le sang, la transferrine (Tf) qui peut lier deux atomes de fer permet de véhiculer le fer dans tout l'organisme.

Afin de permettre l'importation du fer lié à la transferrine, les cellules expriment à leur surface des récepteurs à la transferrine (RTf) qui permettent l'internalisation de ce complexe dans nos cellules (érythroblastes, hépatocytes...).

Une fois internalisé, le fer peut alors participer à l'érythropoïèse, entre autre, et il sera recyclé au moment de la phagocytose des globules rouges sénescents par les macrophages de la rate et de la moelle osseuse. En ce moment précis, le fer libéré peut être stocké dans la ferritine (foie et rate) ou être externalisé par la ferroportine pour être à nouveau lié à la transferrine et participer à un nouveau cycle d'érythropoïèse (**figure 3**) [34].

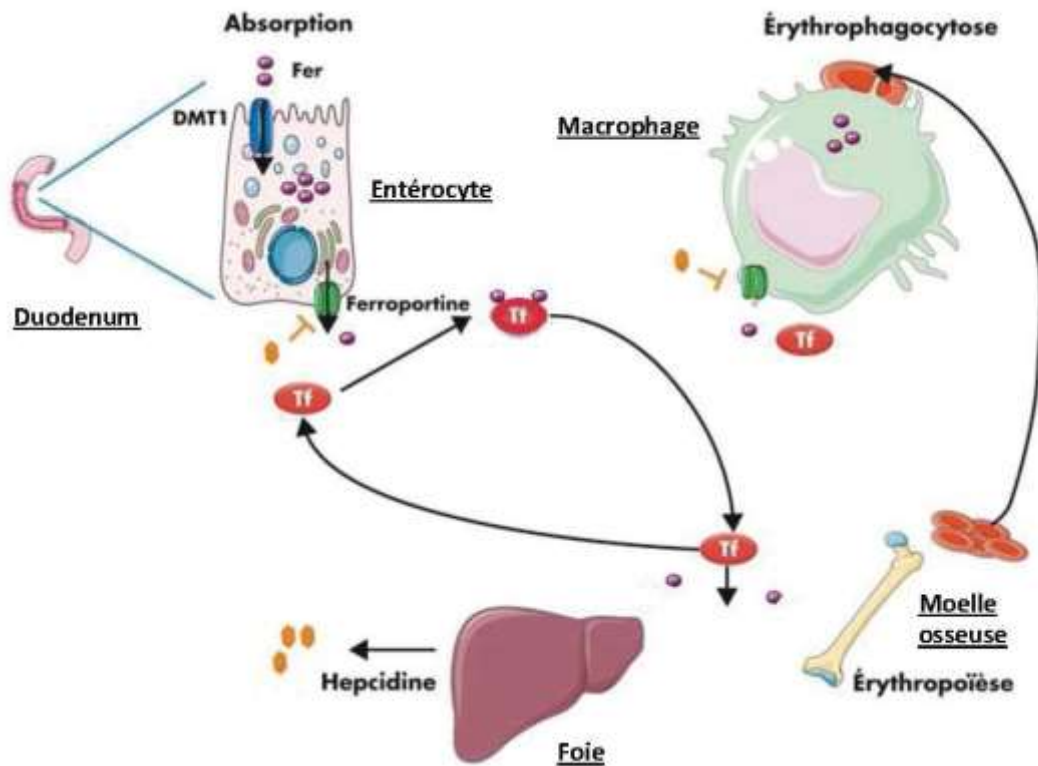


Figure 3 : Le cycle du fer[35]

II-METABOLISME DU FER CHEZ LES MICROORGANISMES

II-1-Rôle du fer chez les bactéries

Le fer est utilisé à la fois par l'hôte et l'agent pathogène microbien pour la croissance et le métabolisme, créant ainsi une concurrence constante pour récupérer le fer disponible [36].

Limiter l'accès des micro-organismes en fer est une stratégie évolutive de défense de l'hôte [36]. Cette stratégie implique la chélation du fer extracellulaire par les protéines de l'hôte, telles que la transferrine (TF) et la lactoferrine, et/ou le stockage du fer intracellulaire dans la ferritine [36].

Au cours de l'infection, le fer se déplace à partir du sérum vers les macrophages du système réticulo-endothélial. Cela limite encore la disponibilité du fer pour les agents pathogènes extracellulaires [36]. Les bactéries pour acquérir le fer de l'hôte utilisent plusieurs systèmes d'absorption que sont :

- les systèmes à base de sidérophore ;
- les systèmes d'acquisition d'hème ;
- les récepteurs de transferrine / lactoferrine.

➤ **Systèmes à base sidérophore**

Ces systèmes sont des complexes de liaison au fer de bas poids moléculaire qui sont sécrétés par les bactéries. Les sidérophores lient le fer avec une constante d'association qui peut dépasser 10^{50} , ce qui permet aux bactéries de concurrencer la séquestration du fer par la transferrine et la lactoferrine .

Lors de l'élimination du fer des protéines hôtes, les sidérophores chargés de fer sont liés par des récepteurs apparentés exprimés à la surface de la bactérie. Le complexe sidérophore-fer est ensuite internalisé dans la bactérie et le fer est libéré pour être utilisé comme source nutritive [37].

➤ **Systèmes d'acquisition d'Hème**

Ils impliquent habituellement des récepteurs de surface qui reconnaissent l'hème ou l'hème lié à des hémoprotéines telles que l'hémoglobine ou l'hémopexine.

L'hème est ensuite retiré des hémoprotéines et transporté à travers l'enveloppe des bactéries dans le cytoplasme.

Une fois à l'intérieur du cytoplasme, le fer est libéré de l'hème par l'action d'une oxygénase ou par l'activité de la ferrochelatase inverse [38] [39].

Les agents pathogènes bactériens peuvent également élaborer des molécules sécrétrices d'hème qui éliminent l'hème des hémoprotéines hôtes. Ces molécules, connues sous le nom d'hémophores, sont fonctionnellement analogues aux sidérophores. Ce sont des protéines qui ciblent l'hème, tandis que les sidérophores sont de petites molécules qui ciblent les atomes de fer [40].

Comme c'est le cas pour les systèmes de transport de sidérophores, les défauts génétiques dans les systèmes d'acquisition de l'hème réduisent la capacité bactérienne de nombreux animaux au cours de l'infection [41].

En plus d'acquérir du fer à partir de la transferrine et de la lactoferrine par des mécanismes à base de sidérophore, certaines bactéries sont capables de reconnaître directement ces protéines hôtes [42].

II-2- Mécanisme d'acquisition du fer par *Mycobacterium tuberculosis*

Mycobacterium tuberculosis (M. tb) est un pathogène intracellulaire qui persiste dans le phagosome de la cellule hôte pour des périodes prolongées et un approvisionnement régulier en fer est essentiel pour sa survie.

Pour acquérir le fer, les mycobactéries synthétisent des molécules chélatrices du fer appelés sidérophores que sont les mycobactines et les carboxymycobactins. Les mycobactines associées à la membrane interviennent dans le transport du fer à l'intérieur du cytoplasme bactérien et les carboxymycobactins éliminent le fer de la transferrine dans le phagosome [43].

En outre, cet agent pathogène acquiert également le fer de l'hème de l'hémoglobine ou de l'haptoglobine par l'intermédiaire des récepteurs SLC40A1 (ferroprotéine) [43].

Mais il est aussi connu pour recruter activement le fer de l'hôte par des protéines porteuses que sont la transferrine et la lactoferrine du phagosome (**figure 4**) [44].

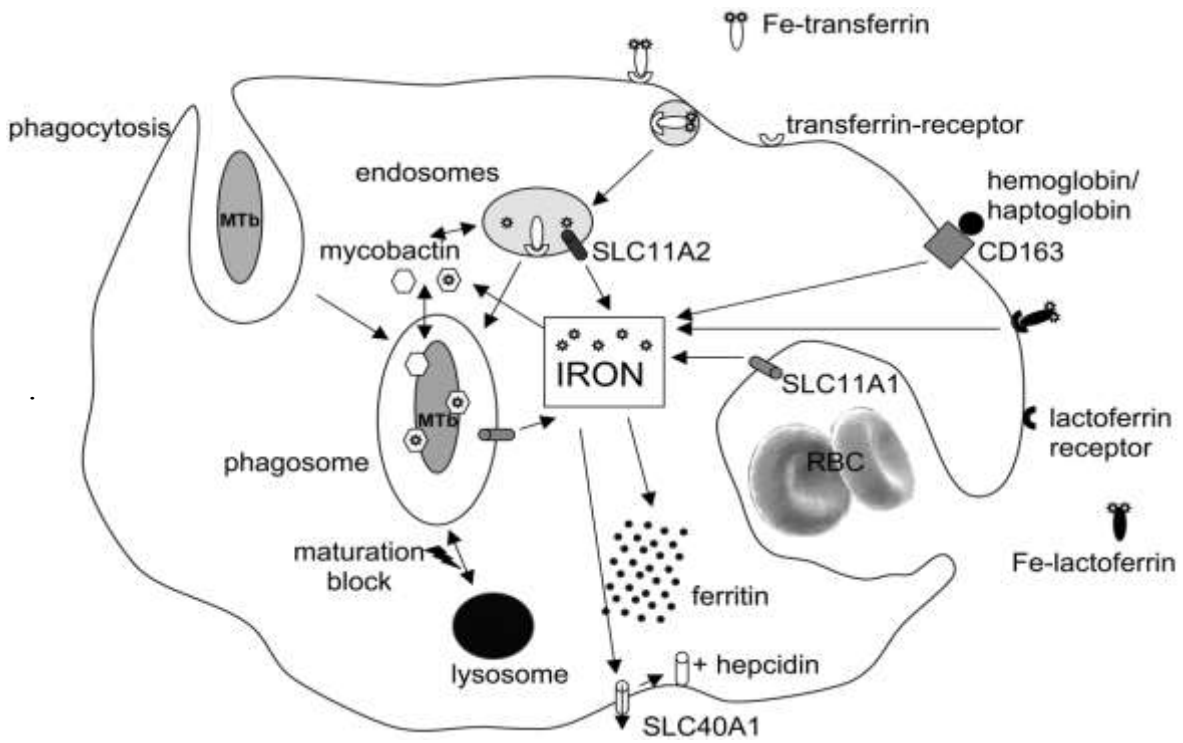


Figure 4 : Représentation schématique du macrophage infecté par *Mycobacterium tuberculosis* et de son métabolisme du fer[45]

CHAPITRE III : INTERACTION ENTRE LE METABOLISME DU FER ET LE PROCESSUS INFLAMMATOIRE

I- L'INFLAMMATION [46]

I-1-Définition

L'inflammation ou réaction inflammatoire est la réponse des tissus vivants, vascularisés, à une agression d'origine physique, chimique ou biologique dans le but de maintenir leur intégrité. L'inflammation est un processus habituellement bénéfique : Son but est de mobiliser le système immunitaire afin d'éliminer l'agent pathogène et de réparer les lésions tissulaires. Parfois l'inflammation peut être néfaste du fait de l'agressivité de l'agent pathogène, de sa persistance, du siège de l'inflammation, ou encore de régulations anormales du processus inflammatoire.

I-2-Le processus inflammatoire

Le mécanisme de l'inflammation se déroule en 3 étapes :

- Phase vasculaire
- Phase cellulaire
- Phase de réparation

La nature du développement de chacune de ces trois phases et la nature des effecteurs primaires et secondaires impliqués (cellules résidentes et recrutées ; médiateurs préformés et néoformés) conditionnent le profil d'expression clinique et biologique de la réponse inflammatoire (aiguë ou chronique, locale ou systémique, protectrice ou délétère).

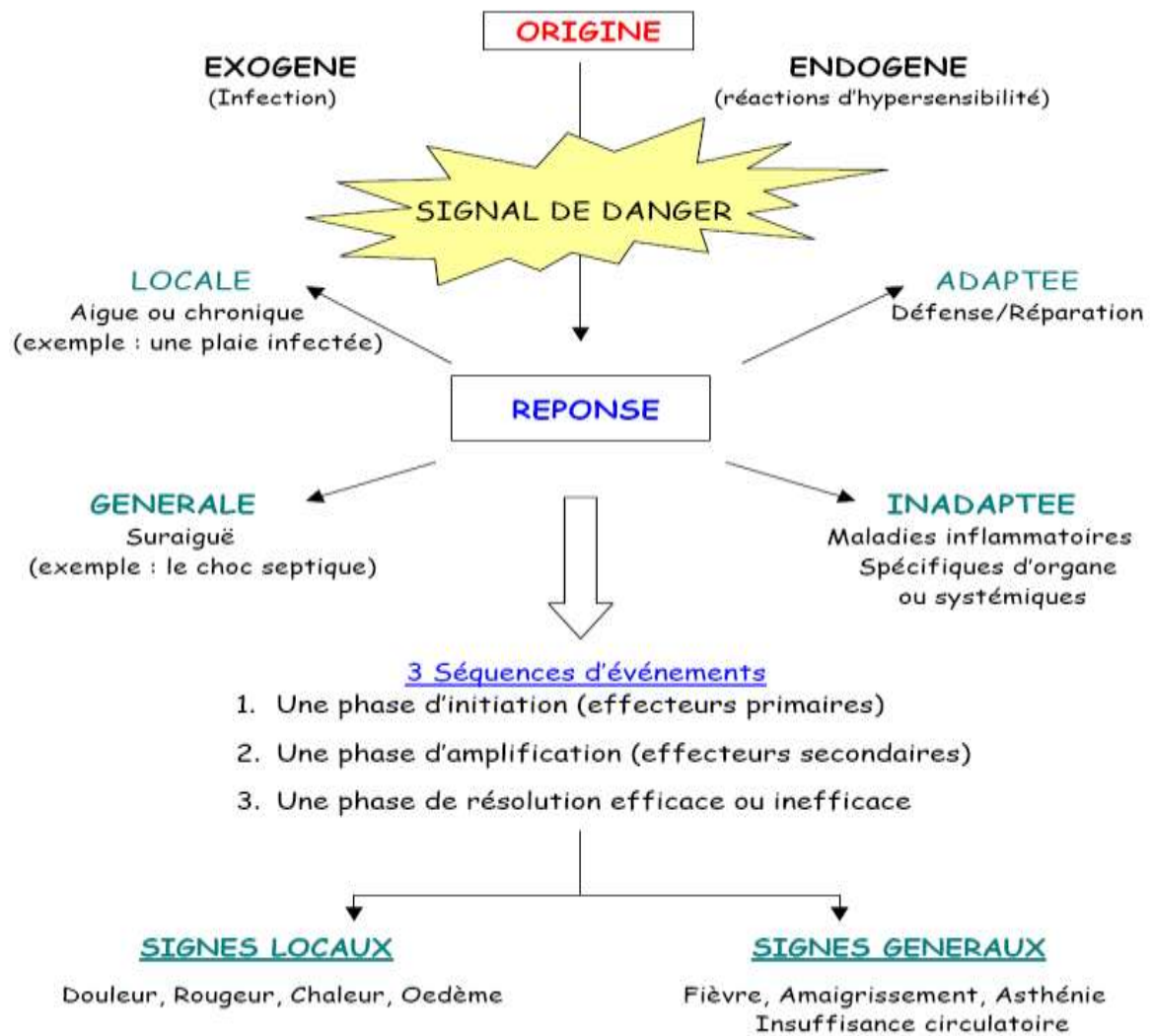


Figure 5 : Réaction inflammatoire schématisée [47]

III.1. Phase vasculaire

Elle débute d'abord par une vasoconstriction réflexe locale de courte durée suivie d'une vasodilatation des vaisseaux de moyen et petit calibre puis survient une augmentation de la viscosité sanguine. Ensuite il apparaît la margination des leucocytes dont l'adhérence aux cellules endothéliales précède la diapédèse. Il se produit au cours de cette phase une augmentation locale de la perméabilité vasculaire, une transsudation plasmatique, un œdème et une fibrino-formation locale.

III.2. Phase cellulaire

Elle correspond à l'afflux extravasculaire des leucocytes. Elle débute avec les polynucléaires neutrophiles, suivis dans un second temps par les cellules mononuclées, principalement les macrophages. La phagocytose et la libération d'enzymes hydrolytiques des polynucléaires permettent la destruction de l'agent pathogène. Les macrophages permettent le nettoyage du foyer inflammatoire et l'élimination des débris cellulaires et tissulaires.

III.3.Phase de réparation ou résolution

La résolution peut être totale ou partielle en fonction du degré des lésions des tissus. Pour qu'il y ait une résolution totale, il faut que le facteur déclenchant soit éliminé, que les débris cellulaires soient phagocytés et que les systèmes de contrôle et de réparation soient efficaces.

La résolution ne sera que partielle si le facteur déclenchant persiste, les systèmes de contrôle sont défailants, les systèmes de réparation sont inefficaces (intégrité tissulaire non restauré). Il y a alors possibilité de passage à la chronicité.

II-MARQUEURS DU METABOLISME DU FER AU COURS DU PROCESSUS INFLAMMATOIRE

Le fer est un élément indispensable à la constitution des globules rouges. Lorsque le stock martial disponible pour l'érythropoïèse est insuffisant, une anémie se développe. On distingue deux grands mécanismes :

-La première, qui représente de loin la cause la plus fréquente d'anémie au sein des populations humaines, est la carence martiale. Elle résulte le plus souvent d'une déperdition sanguine.

-La seconde, l'anémie dite inflammatoire » ou « anémie associée aux maladies chroniques » est complexe.

Elle peut inclure à la fois des anomalies de l'utilisation du fer, un défaut de prolifération des progéniteurs érythropoïétiques, une synthèse insuffisante d'érythropoïétine en réponse au stimulus anémique et un raccourcissement de la durée de vie des hématies.

Ces phénomènes mettent en jeu de multiples acteurs, en particulier diverses cytokines, l'érythropoïétine et l'hepcidine. Le diagnostic différentiel entre ces deux types d'anémie s'appuie sur le contexte clinique et l'utilisation de marqueurs simples du métabolisme martial et de l'inflammation auxquels il faut ajouter l'index de la carence en fer. (**tableau III**) [48,49].

L'index de la carence en fer représente le rapport entre la concentration du récepteur soluble de la transferrine en mg/L et le logarithme décimale de la concentration de la ferritine en µg/L [50].

$$\text{Index de la carence en fer} = \text{sTfR (mg/L)} / \text{Log [Ferritine (µg/L)]}$$

Tableau III : Variations des marqueurs du métabolisme du fer dans les anémies ferriprive , inflammatoire et mixte (Bauder,2009)

	Anémie ferriprive	Anémie inflammatoire	Anémie mixte
Fer sérique	↓	↓	↓
Transferrine	↑	N ou ↓	↓ ↑
CST	↓ ↓ ↓	↓	↓ ↓
Ferritine	↓	↑ ou N	↓ ↑
sTfR	↑	N	↑
Ratio sTfR/log ferritine	↑	↓	↑
Hepcidine	↓ ↓	↑ ↑	N ou ↓
Marqueurs de l'inflammation	N	↑	↑

**DEUXIEME PARTIE :
NOTRE ETUDE**

Objectif de l'étude

Notre étude avait pour objectif général de déterminer les concentrations sanguines moyennes du récepteur soluble de la transferrine et de la ferritine au cours de la tuberculose.

Objectifs spécifiques :

Quant aux objectifs spécifiques ils se déclinent en trois axes :

- Déterminer la concentration moyenne du récepteur soluble de la transferrine en fonction de l'état de santé, de l'âge et du sexe ;
- Déterminer la concentration moyenne de la ferritine en fonction de l'état de santé, de l'âge et du sexe ;
- Déterminer l'index de la carence en fer en fonction de l'état de santé, de l'âge et du sexe.

CHAPITRE I : MATERIEL ET METHODE

I - MATERIEL DE L'ETUDE

I-1- Type et population d'étude

Nous avons réalisé une étude *cas témoin* qui a inclus 140 personnes des deux sexes dont l'âge variait entre 18 et 76 ans.

Les personnes incluses dans cette étude ont été recrutées au niveau du Centre National de Transfusion Sanguine (CNTS) pour les témoins (les sujets présumés sains après consultation médicale) et au niveau du Centre Anti Tuberculeux de Treichville (CATT) pour les cas (individus atteint de tuberculose).

I-2-Critères d'inclusion

Les personnes étaient incluses dans cette étude selon les critères suivants :

- Pas de tuberculose suspectée ;
- Tuberculose diagnostiquée après examen cyto bactériologique positif et/ou radiographie pulmonaire positive ;
- Patients sous traitement anti tuberculeux de régime 1 (06 mois) ou de régime 2 (08 mois).

Nous avons reparti les sujets en tenant compte de la variation de la valeur normale selon l'âge de la ménopause chez les femmes (moins de 45 ans et plus de 45 ans) et de l'andropause chez les hommes (moins de 40 ans et plus de 40 ans) .

II - METHODES D'ANALYSES

Deux méthodes d'analyses ont été mises en œuvre dans le cadre de notre étude. Il s'agit de :

- la méthode d'analyse biologique ;
- la méthode d'analyse statistique.

II-1-Méthodes d'analyses biologiques

Les dosages de la ferritine et du récepteur soluble de la transferrine ont été réalisés au sein de l'unité de biochimie du Centre de Diagnostic et de Recherches sur le SIDA et les autres maladies infectieuses (CeDReS) sis au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Treichville. La méthode d'analyse utilisée est l'immunoturbidimétrie sur particules de latex avec l'analyseur Roche Hitachi Cobas C311.

II-1-1- Dosage de la ferritine

II-1-1-1- Principe [51]

La ferritine humaine s'agglutine sur les particules de latex recouvertes d'anticorps monoclonaux anti-ferritine. Le précipité obtenu est mesuré par turbidimétrie à 570nm.

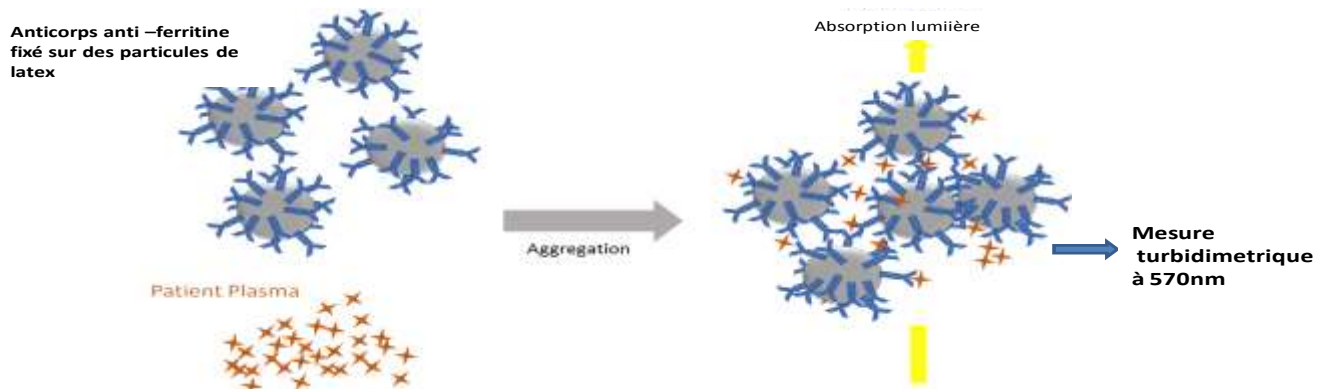


Figure 5 : Illustration du principe immunoturbidimétrique pour le dosage de la ferritine [52]

II-1-1-2-Réactifs

R1 : Tampon Tris, pH= 7,5 ;

R2 : matrice aqueuse contenant des particules de latex recouvertes d'anticorps (de lapin) anti-ferritine humaine ;

II-1-1-3- Valeurs physiologiques [53]

Hommes : 30-400 ng /ml

Femmes : 15-150 ng/ml

II-1-2- Dosage du récepteur soluble de la transferrine

II-1-2-1- Principe [54]

Le récepteur soluble de la transferrine humaine réagit dans une réaction d'agglutination avec les particules de latex recouvertes d'anticorps anti-récepteurs solubles de la transferrine. Le précipité est mesuré par photométrie.

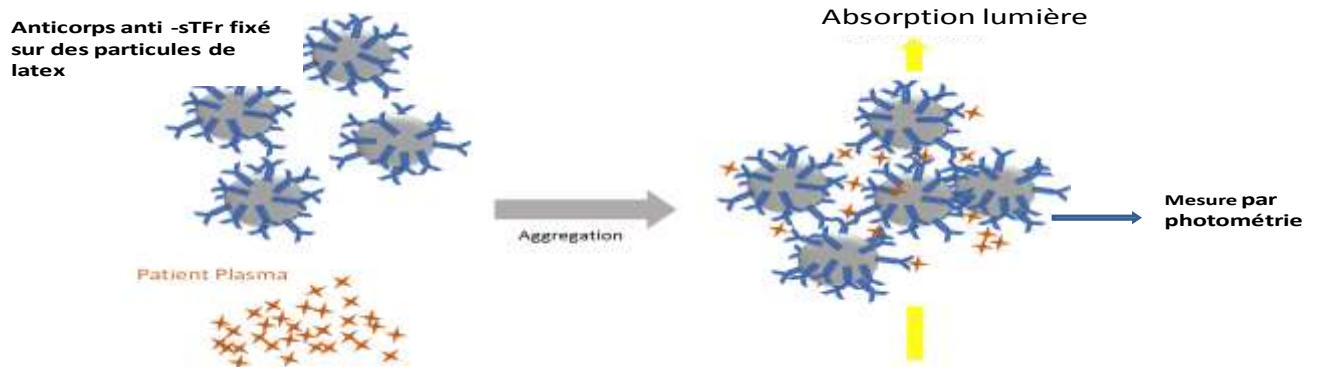


Figure 6 : Illustration du principe immunoturbidimétrique pour le dosage du récepteur soluble de la transferrine[55]

II-1-2-2- Réactifs

R1 : Tampon TES/HCL ;

R2 : Particules de latex recouvertes d'anticorps (monoclonaux de souris)
anti-sTfR humain dans un Tampon TRIS ;

II-1-2-3- Valeurs de références [56]

Hommes (n=208) : 2,2-5,0 mg/l

Femmes (n=211) : 1,9-4,4mg/l

II-2- Méthodes d'analyses statistiques

Les résultats ont été saisis à l'aide du logiciel Excel version 2007. L'analyse statistique des données a été effectuée avec le logiciel SPSS.18 (Statistical Package). Les variables qualitatives ont été exprimées en pourcentage (%) et les variables quantitatives en moyenne \pm écart-type.

La comparaison des distributions non gaussiennes (ferritine) a été réalisée avec le test de Mann-Whitney qui est un test non paramétrique et le test de T-student a été utilisé pour la comparaison des distributions gaussiennes (récepteur soluble de la transferrine).

La comparaison des variables qualitatives a été réalisée avec le test de Khi Deux.

La signification statistique a été retenue pour une valeur de $p < 0,05$.

CHAPITRE II : RESULTATS

I – RESULTATS GENERAUX

I-1- Caractéristiques démographiques de la population étudiée

La distribution de la population étudiée selon le sexe et la tranche d'âge, chez les femmes et les hommes, est présentée dans les **tableaux IV, V et VI**.

Tableau IV: Répartition des sujets sains et malades en fonction du sexe

	F	M	P-value
SAIN	23% (n=16)	77% (n=54)	0,5582
TB	27% (n=19)	73% (n=51)	
Total	100%	100%	

$p > 0,05$ la différence n'était pas significative au seuil 5%

L'apparition de la tuberculose était indépendante du sexe.

Tableau V : Répartition des femmes saines et malades en fonction de l'âge.

Groupe d'âge	SAIN	TB	p-value
Moins de 45 ans	87,5% (n=14)	74% (n=14)	0,31
45 ans et plus	12,5% (n=2)	26% (n=5)	
Total	100%	100%	

P>0,05 la différence n'était pas significative au seuil de 5%

L'apparition de la tuberculose chez les femmes était indépendante de l'âge.

Tableau VI : Répartition des hommes sains et malades en fonction de l'âge

Groupe d'âge	SAIN	TB	p-value
Moins de 40 ans	76% (n=41)	71% (n=36)	0,54
40 ans et plus	24% (n=13)	29% (n=15)	
Total	100%	100%	

$p > 0,05$ la différence n'était pas significative au seuil de 5%

L'apparition de la tuberculose chez les hommes était indépendante de l'âge.

II - RESULTATS ANALYTIQUES

II-1- Détermination de la concentration moyenne de la ferritine

Les concentrations moyennes de la ferritine sont présentées en médiane, percentiles 0,25 et 0,75 à cause de sa distribution non gaussienne dans les **tableaux VII, VIII et IX.**

Tableau VII : Concentration moyenne de la ferritine des patients tuberculeux en fonction du sexe

	Variable	effectifs	Médiane	Percentile 0,25	Percentile 0,75	p-value
Ferritine (ng/ml)	Hommes	51	142,8	17	25,9	0,99
	Femmes	19	183,5	40,7	40,8	

$p > 0,05$; la différence n'était pas significative au risque 5%

La concentration de la ferritine des patients tuberculeux ne variait pas en fonction du sexe.

Tableau VIII : Concentration moyenne de la ferritine chez les sujets sains en fonction du sexe

	Variable	effectif	Médiane	Percentile 0,25	Percentile 0,75	p-value
Ferritine (ng/ml)	Hommes	54	66,8	8,5	12,3	0,4
	Femmes	16	46,9	15,9	25,5	

$p > 0,05$ la différence n'était pas significative au seuil 5%

La concentration moyenne de la ferritine chez les sujets sains ne variait pas en fonction du sexe.

Tableau IX : Concentration moyenne de la ferritine selon l'état de santé

	Physiopathologie	Effectif	Médiane	Percentile 0,25	Percentile 0,75	p-value
Ferritine (ng /ml)	TB	70	141,3	16,9	21,8	0,0001
	Sain	70	55,7	8,5	11	

$p < 0,05$ la différence était significative au seuil de 5%

La concentration de la ferritine était influencée par l'état de santé.

II-2- Détermination de la concentration moyenne du récepteur soluble de la transferrine

Les concentrations moyennes du récepteur soluble de la transferrine en fonction du sexe et de l'état de santé sont présentées dans les **tableaux X , XI ,XII.**

Tableau X : Concentration moyenne du récepteur soluble de la transferrine chez les tuberculeux en fonction du sexe

	<i>Variable</i>	<i>Effectifs</i>	<i>Moyenne</i>	<i>Écart-type</i>	<i>p-value</i>
sTfR (mg/l)	<i>Hommes</i>	<i>51</i>	<i>3,8</i>	<i>1,01</i>	<i>0,55</i>
	<i>Femmes</i>	<i>19</i>	<i>3,6</i>	<i>1,00</i>	

$p > 0,05$ la différence n'était pas significative au seuil de 5%

La concentration moyenne du récepteur soluble de la transferrine chez les tuberculeux ne variait pas en fonction du sexe.

Tableau XI : Concentration moyenne du récepteur soluble de la transferrine chez les sujets sains en fonction du sexe

	<i>Variable</i>	<i>Effectifs</i>	<i>Moyenne</i>	<i>Écart-type</i>	<i>p-value</i>
sTFR (mg/l)	<i>Hommes</i>	54	4,21	1,30	0,63
	<i>Femmes</i>	16	4,30	1,11	

$p > 0,05$ la différence n'était pas significative au seuil de 5%

La concentration moyenne du récepteur soluble de la transferrine chez les sujets sains ne variait pas en fonction du sexe.

Tableau XII : Concentration moyenne du récepteur soluble de la transferrine en fonction de l'état de santé

Paramètres	Physiopathologie	Effectifs	Moyenne	Écart type	p-value
sTfR (mg/l)	SAIN	70	4,2	1,25	0,0075
	TB	70	3,7	1,00	

$p < 0,05$ la différence était significative au seuil 5%.

La concentration moyenne du récepteur soluble de la transferrine était influencée par l'état de santé.

II-2 -DETERMINATION DE L'INDEX DE LA CARENCE EN FER

Les valeurs moyennes de l'index de la carence en fer en fonction du sexe et de l'état de santé sont présentées dans les **tableaux XIII, XIV et XV**

Tableau XIII : Index de la carence en fer chez les sujets sains en fonction du sexe

	<i>Variable</i>	<i>Effectifs</i>	<i>Moyenne</i>	<i>Écart-type</i>	<i>p-value</i>
Index de la carence en fer	<i>Femmes</i>	<i>16</i>	<i>1,13</i>	<i>0,40</i>	<i>0,49</i>
	<i>Hommes</i>	<i>54</i>	<i>1,10</i>	<i>0,53</i>	

$p > 0,05$ la différence n'était pas significative au seuil de 5%

L'index de la carence en fer ne variait pas chez les sujets sains en fonction du sexe.

Tableau XIV : Index de la carence en fer chez les patients tuberculeux en fonction du sexe.

	<i>Variable</i>	<i>Effectifs</i>	<i>Moyenne</i>	<i>Écart-type</i>	<i>p-value</i>
Index de la carence en fer	<i>Femmes</i>	<i>19</i>	<i>0,75</i>	<i>0,24</i>	<i>0,93</i>
	<i>Hommes</i>	<i>51</i>	<i>0,78</i>	<i>0,30</i>	

$p > 0,05$ la différence n'était pas significative au seuil de 5%

L'index de la carence en fer ne variait pas chez les patients tuberculeux en fonction du sexe.

Tableau XV : L'index de la carence en fer en fonction de l'état de santé

	Sexe	Physiopathologie	Effectifs	Moyenne	Écart-type	p-value
Index de la carence en fer	Féminin	Sain	16	<i>1,13</i>	<i>0,40</i>	<i>0,0047</i>
		TB	19	<i>0,75</i>	<i>0,24</i>	
	Masculin	Sain	54	<i>1,10</i>	<i>0,53</i>	<i>0,0058</i>
		TB	51	<i>0,78</i>	<i>0,3</i>	

$p < 0,05$ la différence était significative au seuil de 5%

L'index de la carence en fer variait en fonction de l'état de santé aussi bien chez les hommes que chez les femmes.

CHAPITRE IV : DISCUSSION

I – ANALYSE DES RESULTATS

La tuberculose est une maladie infectieuse au cours de laquelle l'agent pathogène utilise le fer pour sa croissance, créant ainsi une carence en fer à l'intérieur de l'organisme hôte.

Le diagnostic de la carence en fer est difficile chez les patients atteints de maladie chronique inflammatoire telle que la tuberculose. En effet, certains marqueurs usuels du statut martial, comme la ferritine, sont influencés par la réaction inflammatoire.

C'est dans ce contexte que nous avons entrepris de réaliser cette étude dont, l'objectif général était de déterminer les concentrations sanguines moyennes de la ferritine et du récepteur soluble de la transferrine au cours de la tuberculose.

LA FERRITINE

Au cours de cette étude, nous avons montré que les concentrations moyennes de la ferritine ne variaient pas en fonction du sexe et de l'âge. Nos résultats sont différents de ceux de **Damade et al [57]** qui avaient dans leur étude montré que les principales variations de la ferritinémie étaient liées à l'âge, au sexe et à l'activité génitale. Cette différence entre nos résultats et ceux de Damade et al pourrait s'expliquer par le fait que les patients inclus dans leur étude n'étaient pas atteints de tuberculose.

Nous avons par ailleurs montré dans cette étude que la concentration de la ferritine variait de manière significative en fonction de l'état de santé avec une moyenne plus élevée chez les personnes atteintes de tuberculose que chez les personnes non malades. Ces résultats suggèrent que le processus inflammatoire lié à l'infection influence les concentrations plasmatiques de la ferritine. Ces résultats sont identiques à ceux des travaux menés par **Visser et al [58]** qui ont rapporté une hyperferritinémie sévère dans les infections à *Mycobacterium tuberculosis*.

LE RECEPTEUR SOLUBLE DE LA TRANSFERRINE

Les concentrations du récepteur soluble de la transferrine au cours de notre étude ne variaient pas en fonction de l'âge et du sexe. Ces résultats se rapprochent de ceux d'**Allen et al [59]** qui avaient montré dans leur étude qu'il n'y avait pas de différence significative en fonction du sexe ou de l'âge.

En ce qui concerne les variations des concentrations du récepteur soluble en fonction de l'état de santé, nous avons montré au cours de cette étude qu'il existe une différence significative aussi bien chez les patients atteints de tuberculose que chez les personnes non malades. Cependant, la concentration du récepteur soluble de transferrine était légèrement diminué chez les tuberculeux mais tout en restant normal (comparé à la valeur normale) aussi bien chez les patients atteints de tuberculose que chez les non malades.

Ces résultats montrent que l'état inflammatoire présent dans la tuberculose n'a aucun effet sur la valeur du récepteur soluble de la transferrine. Ces résultats sont superposables à ceux de **Punnonen et al [60]** qui avaient montré que le taux du récepteur soluble de la transferrine n'était pas influencé par l'inflammation ou l'infection. Ces résultats sont différents de ceux de **Cazzola et al [61]** qui avaient montré que le récepteur soluble de la transferrine était élevé chez les patients atteints de maladies inflammatoires comme l'arthrite rhumatoïde. Cette différence pourrait être due à la sévérité de l'inflammation dans l'arthrite rhumatoïde par rapport à celle observée dans la tuberculose et peut être même au traitement antituberculeux.

INDEX DE LA CARENCE EN FER

L'index de la carence en fer est le rapport entre le récepteur soluble de la transferrine et le logarithme décimal de la concentration de la ferritine.

Ce paramètre est un meilleur indicateur de la carence en fer au cours des états inflammatoires, parce qu'il implique ces deux paramètres qui reflètent en même temps le pool fonctionnel (besoins) et le pool de réserve (les stocks) en fer respectivement.

Au cours de notre étude nous avons montré que la valeur de l'index des personnes atteintes de tuberculose et celles des personnes non malades était différente et ce, de façon significative avec une valeur inférieure à un (1) chez les malades.

Ces résultats suggèrent que la tuberculose entraînerait une baisse des besoins en fer et une augmentation des stocks en fer.

Cette augmentation des stocks en fer (ferritine) pourrait s'expliquer par la présence du processus inflammatoire ; cela indiquerait une carence en fer d'origine inflammatoire.

Ce résultat confirme ceux des travaux de **Skikne [62]** qui avait rapporté que les valeurs de l'index en dessous de un (1) indiquaient une anémie inflammatoire ou une anémie des maladies chroniques.

II-LIMITES ET DIFFICULTES

Notre étude présente des limites :

- La population d'étude n'était pas représentative
- Les personnes atteintes de tuberculoses incluses dans cette étude n'étaient pas toutes sous le même traitement antituberculeux ce qui aurait pu constituer un biais.
- Nous n'avons pas dosé des marqueurs de l'inflammation pour apprécier le degré d'inflammation susceptible d'influencer les résultats.

CONCLUSION

Le diagnostic de la carence en fer reste une problématique chez les tuberculeux.

Les paramètres habituellement utilisés pour évaluer le statut en fer, tel que la ferritine, sont souvent pris par défaut. Ce phénomène s'explique, le plus souvent, par l'existence d'un syndrome inflammatoire.

Introduit plus récemment en biologie clinique, le sTfR semble satisfaire à plusieurs critères qui lui permettent d'occuper une place centrale dans l'exploration du métabolisme du fer dans les situations où la carence en fer est associée à un état inflammatoire comme chez les tuberculeux.

Notre étude, qui a évalué les concentrations moyennes de la ferritine et du récepteur soluble de la transferrine, a confirmé la littérature selon laquelle la ferritine est une protéine de la phase aigüe de l'inflammation et le récepteur soluble de la transferrine un paramètre invariable au cours du processus inflammatoire.

Afin d'améliorer le pouvoir diagnostique de ces deux paramètres au cours des états inflammatoires, nous avons calculé l'index de la carence en fer qui nous a permis de mieux identifier le déficit en fer chez les tuberculeux.

Il reste néanmoins à déterminer dans quelles conditions le récepteur soluble de la transferrine peut être utilisé comme marqueur de la carence en fer et de définir les valeurs usuelles en gardant à l'esprit, l'absence de standard international.

Nous recommandons donc, au terme de notre étude, que le récepteur soluble de la transferrine puisse faire partie des marqueurs biologiques dans la prise en charge de la tuberculose. Il faudrait alors, remédier à l'absence d'un standard international, pour utiliser le récepteur soluble de la transferrine comme marqueur de la carence en fer.

REFERENCES

- 1- **Dorhoi A, Kaufmann SH.** Versatile myeloid cell subsets contribute to tuberculosis-associated inflammation. *Eur J Immunol* 2015; 45(8): 2191-202.
- 2- **Ratledge C.** Iron, mycobacteria and tuberculosis. *Tuberculosis (Edinb)* 2004; 84(1-2):110-30
- 3-**Otmani H.** Hemolyse physiologique et pathologique [internet]. Alger : Enseignement Universitaire [Consulté le 02/11/2017]. Disponible sur : [http://univ.encyeducation.com/uploads/1/3/1/0/13102001/hemobiologie_07_h%C3%A9molyse physiologique et pathologique.pdf](http://univ.encyeducation.com/uploads/1/3/1/0/13102001/hemobiologie_07_h%C3%A9molyse%20physiologique%20et%20pathologique.pdf)
- 4- **Beguin Y.** Soluble transferrin receptor for the evaluation of erythropoiesis and iron status. *Clin Chim Acta* 2003; 329(1-2): 9-22.
- 5- **Banerjee S, Farhana A, Ehtesham NZ, Hasnain SE.** Iron acquisition, assimilation and regulation in mycobacteria. *Infect Genet Evol* 2011; 11(5): 825-38.
- 6- **De Voss JJ, Rutter K, Schroeder BG, Barry CE.** Iron acquisition and metabolism by mycobacteria. *J Bacteriol* 1999; 181(15): 4443–51.
- 7- **Messenger AJ, Hall RM, Ratledge C.** Iron uptake processes in *Mycobacterium vaccae* R877R, a mycobacterium lacking mycobactin. *J Gen Microbiol* 1986; 132(3): 845–52.
- 8- **Cook JD.** The measurement of serum transferrin receptor. *Am J Med Sci* 1999; 318(4): 269-76.
- 9- **Jones CM, Niederweis M.** *Mycobacterium tuberculosis* can utilize heme as an iron source. *J Bacteriol* 2011; 193(7): 1767–70.

10-Aubry P. Tuberculose et Sida, Tuberculoses multi-résistantes. *Med Trop* 2014; 107: 127-8.

11- World Health Organization. Global tuberculosis control: a short update to the 2009 report. Genève: WHO; 2009 [consulté le 12/11/2017]. Disponible sur: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44241/1/9789241598866_eng.pdf

12-Organisation Mondiale de la Santé. Rapport 2014 sur la lutte contre la tuberculose dans le monde. Genève : OMS, 2014. 5p.

13- Organisation Mondiale de la Santé. Profil de tuberculose, Côte d'Ivoire, forte charge de VIH. Genève: OMS; 2017. p.2.

14-Mostowy S, Behr MA. The origin and evolution of Mycobacterium tuberculosis. *Clin Chest Med* 2005; 26(2): 207-16.

15-Varaine F, Rich ML. Tuberculose : guide pratique pour les médecins, infirmiers, techniciens de laboratoire, et auxiliaires de santé. Saint Denis : Médecins Sans frontières, Partners in Health ; 2014. p.15-6.

16-Côte d'Ivoire. Programme National de Lutte contre la Tuberculose. Guide technique de la composante tuberculose. Abidjan : MSP ; 2005.

17-Ministère de la Santé et de la Lutte Contre le VIH/SIDA. Guide du programme de lutte contre la tuberculose. Abidjan: MSLCVIH; 2005.

18-World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis-2011 update. Geneva: WHO; 2011.

19- Theil EC. Ferritine: structure, régulation génique et fonction cellulaire chez les animaux, les plantes et les microorganismes. *Annu Rev Biochem* 1987; 56: 289-315.

20- Worwood M. Ferritin. *Blood Rev* 1990; 4: 259–69.

21- Thomas C, Thomas L. Biochemical markers and hematologic indices in the diagnosis of functional iron deficiency. *Clin Chem* 2002; 48:1066-76.

22- Shih YJ, Boynes RD, Hudson BG, Flowers CH, Skikne BS, Cook JD. Serum transferrin receptor is a truncated form of tissue receptor. *J Biol Chem* 1990; 265: 19077-81.

23- Beguin V, Clemens GK, Pootrakul P, Fillet G. Quantitative assessment erythropoiesis and functional classification of anemia based on measurements of serum transferrin receptor and erythropoietin. *Blood* 1993; 81(4) : 1067 – 76.

24- Beguin Y, Loo M, Fillet G. Le dosage du récepteur circulant de la transferrine : une nouveauté pour quantifier l'érythropoïèse. *Med Hyg* 1991 ; 49: 2041-5.

25- Raya G, Henny J, Steinmetz J, Herbeth B, Siest G. Soluble transferrin receptor biological variations and reference limits. *Clin Chem Lab Med* 2001; 39: 1162-8.

26-Cooper MJ, Zlotkin SH. Day to day variation of transferrin receptor and ferritin in healthy men and women. *Am J Clin Nutr* 1996; 64: 738-41.

27- Beguin Y, Loo M, Fillet G. Le dosage du récepteur circulant de la transferrine : une nouveauté pour quantifier l'érythropoïèse. *Med Hyg* 1991; 49: 2041-5.

28-Flowers CH, Skikne BS, Covell AM, Cook JD. The clinical measurement of serum transferrin receptor. *J Clin Lab Med* 1989; 114(4): 368 - 77.

29- Vernet M. Le recepteur soluble de la transferrine : rôle dans le métabolisme du fer et intérêt en biologie clinique. *Ann Biol Clin* 1999 ; 57 : 9 17.

30 - Ganz T. Hcpidin and iron regulation, 10 years later. *Blood* 2011; 117: 4425-33.

31- Farnaud S, Evans RW. Lactoferrin--a multifunctional protein with antimicrobial properties. *Mol Immunol* 2003; 40(7): 395-405.

32- Ward PP, Mendoza-Meneses M, Cunningham GA, Conneely OM. Iron status in mice carrying a targeted disruption of lactoferrin. *Mol Cell Biol* 2003; 23(1): 178-85.

33- McKie AT, Marciani P, Rolfs A, Brennan K, Wehr K, Barrow D, et al. A novel duodenal iron-regulated transporter, IREG1, implicated in basolateral transfer of iron to the circulation. *Mol Cell* 2000; 5: 299–309.

34- Troadec M-B, Loréal O, Brissot P. Métabolisme du fer. *Encycl Méd Chir Endocrinologie-Nutrition*. Paris : Elsevier SAS ; 2006. 10-359-A-10.

35-Paubelle A, Herbaux C. Le fer en hématologie. *Hématologie* 2013; 19(3) : 234-40.

36- Finkelstein RA, Sciortino CV, McIntosh MA. Role of iron in microbe-host interactions. *Rev Infect Dis* 1983; 5(Suppl 4): S759–S77.

37- Ratledge C, Douvres LG. Métabolisme du fer dans les bactéries pathogènes. *Annu Rev Microbiol* 2000; 54 : 881-941.

38- Wilks A. Hème oxygénase: évolution, structure et mécanisme. *Antioxid Redox Signal* 2002; 4 : 603-614.

39-. Renière ML, Torres VJ, Skaar EP. Métabolisme de la métalloporphyrine intracellulaire chez *Staphylococcus aureus*. *Biométalliques* 2007; 20 : 333-45.

40- Wandersman C, Delepelaire P. Sources bactériennes de fer: des sidérophores aux hémophores. *Annu Rev Microbiol* 2004; 58 : 611-47.

41- Bullen JJ, Griffiths E. Fer et infection: aspects moléculaires, physiologiques et cliniques. New York: John Wiley et les fils; 1999.

42- Ratledge C, Douvres LG. Métabolisme du fer dans les bactéries pathogènes. *Annu Rev Microbiol* 2000; 54: 881-941.

43- Raghuv, Raghupati S, Venkatesan P. Effect of iron on the growth and siderophore production of mycobacteria. *Biochem Mol Biol Int* 1993; 31: 341-8.

44- Olakanmi O, Schlesinger LS, Ahmed A, Britigan BE. The nature of extracellular iron influences iron acquisition by *Mycobacterium tuberculosis* residing within human macrophages. *Infect Immun* 2004; 72: 2022-8.

45- Boelaert JR, Vandecasteele SJ, Appelberg R, Gordeuk VR. The effect of the host's iron status on tuberculosis. *J Infect Dis* 2007; 195: 1745-53.

46- Autier J, Miyara M, Buyse S. Immunopathologie, réaction inflammatoire. Module 8 item 112. Paris : editor. Issy-les-Moulineaux ; 2004. 192 p.

47-PRIN L, HACHULLA E, HENNACHE B, et al.

Réaction Inflammatoire. Mod. 8item 112, editor. Issy-les-Moulineaux. 2009.192 p.

48- Bauduer F. Anémies par troubles du métabolisme du fer. Encycl Med Chir
Hématologie. Paris: Elsevier; 2009. 13-006-D-50.

49- Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med* 2005; 352
(10): 1011-23.

50- Punnonen K, Irjala K, Rajamaki A. Serum transferrin receptor and its ratio to
serum ferritin in the diagnosis of iron deficiency. *Blood* 1997; 89: 1052-7.

51-Dubois S,McGovern M,Ehrhardt V. Eisentoffwechsel-Diagnostik mit
Boehringer Mannheim/Hitachi-Analysensystemen :Ferritin,Transferrin und
Eisen.GIT Labor-Medizin 1988 ;9 :468-71.

52- <https://www.nodia.be/site/liaphen-vwfag>

53-Lotz J,Hafner G,Prellwitz W. Reference study for ferritin
assay.Kurzmitteilung Clin Lab 1997 ;43 :993-94.

54- Haeckel R, ed.Evaluation methods in laboratory medicine .VCH
Verlagsgesellschaft, Weinheim1993.

55- <https://www.nodia.be/site/liaphen-vwfag>

56- Lehmann P ,Roeddiger R ,Lotz J ,et al. Transferrin-Rezeptor (STfR) und
Ferritin (F)als Diagnostische Marker der Anamien.

57- . Damade R, Rosenthal E, Cacoub P. Les hyperferritinémies. *Ann Med
Interne* 2000; 151 :169-77.

58-Visser A ; de Vyver AV. hyperferritinemie sévère dans les infections par
Mycobacteria. *Clin Infect Dis* 2011; 52(2): 273-4.

59- Allen J, Backstrom KR, Cooper JA, Cooper MC, Detwiler TC, Essex DW, et al. Measurement of soluble transferrin receptor in serum of healthy adults. *Clin Chem* 1998; 44: 35-9.

60- Punnonen K, Irjala K, Rajamaki A. Serum transferrin receptor and its ratio to serum ferritin in the diagnosis of iron deficiency. *Blood* 1997; 89: 1052-7.

61-Cazzola M, Ponchio L, de Benedetti F, Ravelli A, Rosti V, Beguin Y, et al. Defective iron supply for erythropoiesis and adequate endogenous erythropoietin production in the anemia associated with systemic-onset juvenile chronic arthritis. *Blood* 1996 ; 87 : 4824

62-Skikne BS. Serum transferrin receptor. *Am J Hematol* 2008; 83(11) :872-5

RESUME

La tuberculose est une maladie infectieuse au cours de laquelle l'agent pathogène utilise le fer pour sa croissance, créant ainsi une carence en fer à l'intérieur de l'organisme hôte. Le diagnostic de la carence en fer au cours de la tuberculose reste une problématique à cause du processus inflammatoire. En effet, les marqueurs biologiques usuels de la carence martiale tel que, la ferritine sont influencés par le processus inflammatoire. Le dosage sanguin du récepteur soluble de la transferrine reste indiqué, car sa concentration n'est pas influencé par l'inflammation. D'où l'intérêt de cette étude dont l'objectif général était de déterminer les concentrations sanguines moyennes du récepteur soluble de la transferrine et de la ferritine au cours de la tuberculose.

La ferritine et le récepteur soluble de la transferrine ont été dosés par immunoturbidimétrie sur particules de latex à l'aide du COBAS C311 chez 140 sujets recrutés au niveau du CNTS (personnes non atteintes de tuberculose) et du CATT (personnes atteintes de tuberculose). L'index de la carence en fer a également été calculé.

Les patients tuberculeux (cas) avait un taux de ferritine qui était très élevé (médiane=141,28 ng/ml) par rapport à celui des témoins (non tuberculeux) (médiane=55,66) avec une différence très significative ($p=0,0001$). La concentration du récepteur soluble de la transferrine quant à elle, n'était pas influencée par le processus inflammatoire. En effet la valeur du sTfR chez les tuberculeux ($3,69 \pm 1$) et chez les témoins (moyenne $4,22 \pm 1,25$) était normale avec $p=0,0075$.

L'index de la carence en fer atteste bien une carence en fer de cette maladie chronique car la valeur était inférieure à un (1) chez les tuberculeux (moyenne $0,75 \pm 0,24$; $p=0,0047$).

En conséquence de ce qui précède, le récepteur soluble de la transferrine pourrait être utilisé comme marqueur de la carence en fer au cours de la tuberculose car sa concentration sanguine ne varie pas.

Mots clés : Tuberculose - Ferritine - Récepteur soluble de la transferrine.