



Association entre les phénotypes de l'haptoglobine et l'infection à la tuberculose en Côte d'Ivoire

Mohamed Anouar Sadat BABA OULD ZEINE¹, Issa BAGRE^{1*},
Gervais Mélaïne M'BOH², Hugues F. Tierno AHIBO³ et Allico Joseph DJAMAN^{1,2}

¹Laboratoire de pharmacodynamie biochimique, UFR biosciences, Université Félix-Houphouët Boigny, BP 582, Abidjan, Côte-d'Ivoire.

²Institut Pasteur de Côte-d'Ivoire (IPCI), 01 BP 490, Abidjan 01, Côte-d'Ivoire.

³UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques (SPB), 01 BP V34 Abidjan 01 Côte-d'Ivoire.

* Auteur correspondant ; E-mail : bagrefreefr@yahoo.fr ; Tel : +22508008901

RESUME

La tuberculose, malgré l'existence d'un traitement efficace, demeure l'une des infections mortelles dans les pays en développement. D'après certaines études, la sensibilité de certains patients aux maladies infectieuses varie en fonction de leur phénotype d'Haptoglobine. Qu'en est-il des malades atteints de la tuberculose en Côte d'Ivoire ? L'objectif général de cette étude est de définir l'association entre les phénotypes de l'haptoglobine et la pathologie de la tuberculose en Côte d'Ivoire. L'étude effectuée sur 131 patients soumis au traitement antituberculeux a conduit à réaliser le phénotypage de l'Hp par électrophorèse en gel polyacrylamide 5%. A l'issue du phénotypage, nous avons pu déterminer trois types de phénotypes majeurs : Hp1-1, Hp2-1 et Hp2-2 dont les proportions étaient respectivement 37,40%, 53,44% et 9,16%. La forme Hp0-0 n'a pas été rencontrée. La majorité des patients tuberculeux étaient suspectés de la tuberculose lors des examens de la radiographie pulmonaire et de la bacilloscopie quel que soit le type de phénotype. Pour ce qui est de la co-infection au VIH/SIDA, Les phénotypes Hp2-1 et Hp2-2 combinés sont plus associés à la co-infection TB-VIH que le phénotype Hp1-1.

© 2014 International Formulae Group. All rights reserved.

Mots clés : Phénotypage, Hp1-1, Hp2-1, Hp2-2, Co-infection, Bacilloscopie.

INTRODUCTION

Même si elle n'est pas considérée comme une pandémie, la tuberculose reste une des principales causes de décès dans le monde. En 2009, on comptait environ 9 millions de nouveaux cas de tuberculose et près de 1,5 millions de décès liés à cette maladie, la tuberculose (TB) étant la deuxième cause infectieuse de décès dans le

monde après le VIH (Hentze et al., 2010). Tous les pays sont touchés mais la plupart des cas (85%) se produisent en Asie et en Afrique respectivement 60% et 25%, l'Inde et la Chine comptant à elles seules 40% de l'ensemble des cas. On compte 13% des cas de tuberculose (TB) chez les patients vivant avec le VIH (Hentze et al., 2010). L'incidence de la TB est estimée à plus de 300 cas pour

© 2014 International Formulae Group. All rights reserved.

DOI : <http://dx.doi.org/10.4314/ijbcs.v8i4.15>

100 000 habitants et la prévalence de la co-infection TB-VIH varie entre 20–49% selon le rapport 2009 de l'OMS (OMS, 2009).

Par ailleurs, la sensibilité des patients aux maladies infectieuses varie également en fonction de leur phénotype d'Haptoglobine (phénotype d'Hp). Ainsi, il a été démontré que les patients de phénotype Hp2-2 atteints de tuberculose présentent un risque de mortalité augmenté et une susceptibilité accrue à développer une tuberculose rénale sévère par rapport aux patients des autres phénotypes. (Kasvosve et al., 2000 ; Khazaei et al., 2014).

En effet, le Fer étant nécessaire à la croissance bactérienne, sa fixation par le complexe Hp-Hb réduit sa disponibilité extra-érythrocytaire. Cela ralentit la croissance de *Mycobacterium tuberculosis* (Olananmi et al., 2007; Nairz et al., 2010).

Au regard des travaux de recherche cités précédemment, il ressort qu'il pourrait exister certainement une association entre les phénotypes de l'Hp et l'infection à la tuberculose. En vue de mettre en exergue cette association entre les phénotypes de l'Hp et l'infection à la tuberculose, les objectifs suivants sont fixés :

L'objectif général de cette étude est de définir l'association entre les phénotypes de l'haptoglobine et la pathologie de la tuberculose en Côte d'Ivoire. Les objectifs spécifiques sont les suivants:

- la détermination des phénotypes de l'Hp des personnes infectées à la tuberculose, leurs différentes proportions en rapport avec les paramètres socio-épidémiologiques et la comparaison de celle-ci avec celles des personnes saines ;
- la détermination de l'association entre les phénotypes de l'haptoglobine et les réponses aux traitements antituberculeux ;
- la détermination du/des phénotype (s) de l'haptoglobine présentant un risque accru d'infection et de mortalité à la tuberculose ;

MATERIEL ET METHODES

Matériel

Notre étude a été réalisée au Centre de Diagnostic et de Recherche sur le SIDA et autres maladies infectieuses (CeDReS) sur les phénotypage d'Hp. La population d'étude est issue des patients sous (début comme fin) traitement antituberculeux reçus au Centre Antituberculeux de Treichville (CATT) dont le suivi est de 6 mois pour ceux soumis au régime 1 et, de 8 mois pour ceux soumis au régime 2. La taille d'échantillon est de 131 personnes de sexes confondus (Masculin et féminin) dont l'âge varie entre 17 et 74 ans.

Les réactifs sont composés de saccharose, hémoglobine humaine (1,6 µmol/L), bleu de bromophénol (0,001%), O-tolidine, Acide acétique (0,9 mol/l), Peroxyde d'hydrogène 3%, Persulfate d'ammonium 12 mg/mL, Tris, Acide O. borique, TEMED, Acrylamide/bisacrylamide 40% et eau distillée. Comme appareillage, nous avons utilisé une cuve d'électrophorèse, une pipette électrique, une balance de précision, une centrifugeuse, un pH-mètre, et un générateur d'électricité.

Méthodes

Ces travaux de recherche à effectuer sur ces patients ont été menés à travers une étude transversale, les proportions des phénotypes d'Hp obtenus ont été comparées avec ceux issus des personnes saines reçues au Centre National de Transfusion Sanguine CNTS. Les variables de l'étude comprennent : les phénotypes de l'Hp, Sexe, Age, Tranche d'âge, Bacilloscopie, état clinique (Radiographie pulmonaire) la réponse au traitement antituberculeux (régime de traitement) et l'association au VIH/SIDA. Le phénotypage a été réalisé par électrophorèse en gel de polyacrylamide 5% selon la méthode de Raymond (Stellwagen, 2009). Cette méthode se déroule selon les étapes suivantes :

Confection du gel

Le gel de polyacrylamide est obtenu à partir d'une solution de plusieurs réactifs présentés dans le Tableau 1.

Préparation du plasma

A chaque 75 µl du plasma obtenu suite à la centrifugation (centrifugeuse), on ajoute 75 µl d'une solution d'hémoglobine humaine (1,6 µmol/L) et 100 µl de saccharose 10 g/l, puis 10 µl d'une solution de bleu de bromophénol (0,001%) est ajoutée juste avant la migration.

Migration

Les plaques de gels sont placées dans le dispositif de migration (Life Technologies Gibco BRL Vertical Gel Electrophoresis Apparatus V15-17) rempli de tampon tris-acide borique à (pH = 8,6) dans les conditions permettant une migration correcte. Le mélange plasma-solution d'hémoglobine est introduit dans les puits situés au niveau de la partie supérieure du gel avant d'appliquer un courant de 200 V pendant 2 heures du temps.

Révélation

Après migration, les gels sont enlevés des plaques de verre avec précaution. Ils sont placés dans la solution de révélation contenant de l'Ortho-tolidine et une solution d'acide acétique 0,9 mol/L. Après 2 heures d'incubation à l'abri de la lumière, une solution de peroxyde d'hydrogène à 3% est ajoutée à la solution de révélation. Les bandes caractéristiques du complexe Hp-Hb et l' Hb résiduelle apparaissent colorées en vert-brun.

Analyses statistiques

La comparaison de variables qualitatives a été réalisée à l'aide du test de Chi deux avec le logiciel Anastats V10. Plusieurs présentations graphiques ont été construites selon l'analyse croisée d'Excel 2007, en incluant l'ensemble des variables associées au variable principal (Hp).

RESULTATS

Fréquences d'Hp

A l'issu de cette étude, il ressort l'existence de trois types de phénotype d'Hp : Hp1-1, Hp2-1 et Hp2-2. La forme Hp0-0 n'a

pas été rencontrée. Les formes combinés Hp2-1 et Hp1-1 sont majoritaires avec respectivement 53,44% et 37,40%, tandis que la forme Hp2-2 est minoritaire avec 9,16%. L'allèle Hp1 représente 64% contre 36% pour l'allèle Hp2. La représentation graphique de la distribution est faite à l'aide d'Excel 2007. (Figure 1 et Tableau 2).

Sexe

L'infection à la tuberculose touche les deux sexes. La différence entre les fréquences observées chez les hommes et les femmes représentées respectivement par 99 soit 75, 57% et 32 soit 24,43% n'est pas significative (p – value = 0,00359). Le calcul du p a été fait à travers le test de Khi² à l'aide de logiciel Anastats V10. La distribution (histogramme) des phénotypes d'Hp relatives aux sexes est présentée par la Figure 2.

Tranche d'âge

La tuberculose touche les personnes de tout type de phénotype d'Hp quelle que soit la tranche d'âge à laquelle elles appartiennent. Cependant les tranches d'âge combinées de 16-30 ans et de 31- 45 ans sont majoritaires, représentant respectivement 38,17% et 41,22%. La différence entre les tranches d'âge est significative d'après le test de Khi² réalisé à l'aide du logiciel Anastats V10 (p-value = 0.02103). La moyenne d'âge est de 36 ans. La représentation graphique des tranches d'âge a été faite par Excel 2007 (Figure 3).

Régime du traitement

Les deux régimes (1 et 2) sont suivis par les patients des trois types de phénotype. Néanmoins, les patients de phénotype Hp2-2 présentent une forte soumission au régime 2, soit 41,67% contre 27,5% et 24,49% pour les patients des phénotypes respectifs Hp2-1 et Hp1-1. Il existe une différence significative entre les fréquences de tout type de phénotype d'Hp selon le test de Khi² fait par le logiciel Anastats V10 (p-value = 0.01845). La représentation graphique a été réalisée à partir d'Excel 2007 (Figure 4).

Bacilloscopie

La bacilloscopie a été positive chez 100 patients de tout type de phénotype, soit 76,34% avant qu'ils soient déclarés tuberculeux tandis que les 31 autres patients, soit 23,66% ont été révélés négatifs. En outre, le phénotype Hp2-2 est fortement positif à la bacilloscopie avec 41,67% contre 16,33% et 18,57% pour les phénotypes respectivement Hp1-1 et Hp2-1. Une différence significative a été notée entre les fréquences obtenues selon le test de χ^2 fait à l'aide du logiciel Anatsats V10 (p-value = 3.10^{-5}). La représentation graphique des fréquences des phénotypes d'Hp a été réalisée à l'aide d'Excel 2007 (Figure 5).

Co-infection à VIH

La co-infection à VIH/SIDA est rencontrée chez les patients tuberculeux de tout type de phénotype avec une prévalence de 22,14%. Par ailleurs, les patients de phénotype Hp2-1 et Hp2-2 sont plus co-infectés, soit respectivement 27,14% et 25% que ceux du

phénotype Hp1-1 estimé à 14, 28%. Une différence non significative a été notée entre les fréquences obtenues selon le test de χ^2 fait à l'aide du logiciel Anatsats V10 (p-value = 0.0639). La représentation graphique des fréquences des phénotypes d'Hp a été réalisée à l'aide d'Excel 2007 (Figure 6).

Radiographie pulmonaire

La radiographie s'est révélée positive chez presque tous les patients tuberculeux avant le début du traitement quel que soit leur type de phénotype, soit 97%. De plus, le phénotype Hp2-2 exprime un taux de suspicions à la radiographie pulmonaire relativement plus faible (91,67%) que les phénotypes Hp1-1 et Hp2-2 exprimés respectivement à 95,92% et 98,57%. Une différence significative a été notée entre les fréquences obtenues selon le test de χ^2 fait à l'aide du logiciel Anatsats V10 (p-value = 0.00001). La représentation graphique des fréquences des phénotypes d'Hp a été réalisée à l'aide d'Excel 2007 (Figure 7).

Tableau 1 : Volume total du mélange (solution) utilisé pour la formation d'un gel de Polyacrylamide 5%.

Solutions	Composition	Estimation des volumes de gels selon l'épaisseur de spacer	
		Plaques à spacer d'épaisseur 2 mm	Plaques à spacer d'épaisseur 3 mm
Eau distillée	dH_2O	28,75 mL	40,25 ml
Solution A	Acrylamide/bisacrylamide(40%) 63 mL de dH_2O	6,25 mL	8,75 mL
Solution B	7,28 g de Tris ,92 μ l de TEMED et de dH_2O pour VT = 40 mL, pH= 8,9	12,5 mL	17,5 mL
Solution E	60 mg de persulfate d'ammonium 10% dans 5 mL dH_2O	2,5 mL	3,5 mL
Volume otal		50 mL	70 mL

NB : La solution de polyacrylamide 5% préparée est immédiatement utilisée. La polymérisation dure 45 mn.

Tableau 2 : Fréquence des allèles d'Hp.

ALLELES d'Hp	Nombre	%
Hp1	168	64,12%
Hp2	94	35,88%
Total	262	100,00%

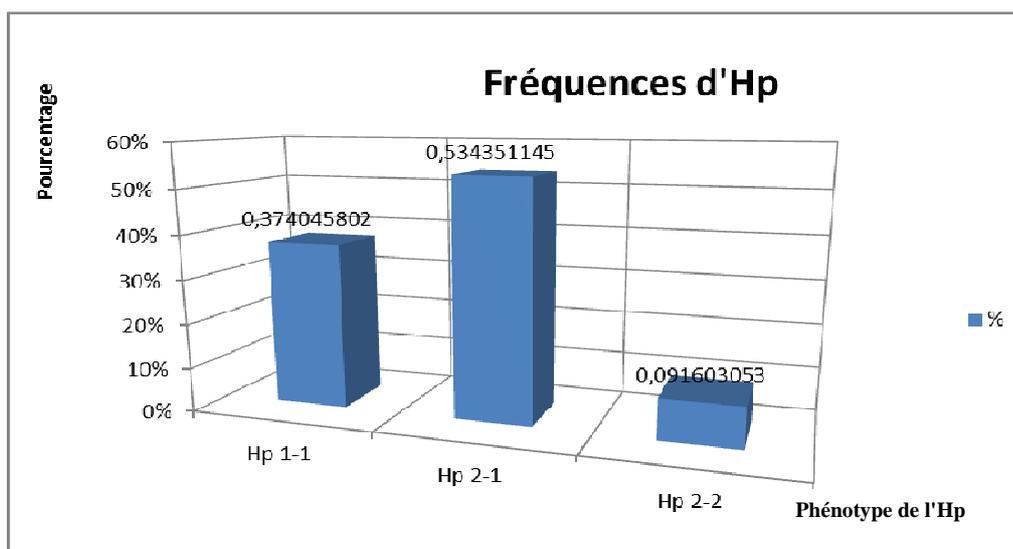


Figure 1 : Histogramme des fréquences des trois types de phénotypes majeurs de l'haptoglobine.

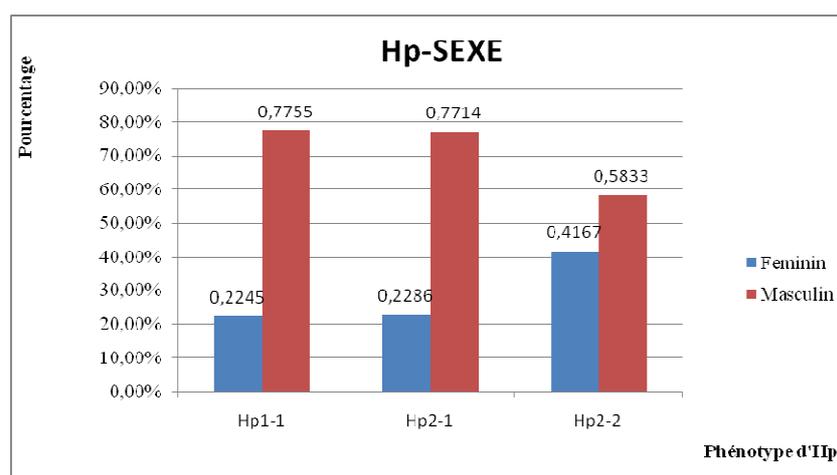


Figure 2 : Histogramme des fréquences des phénotypes d'haptoglobine relatives aux sexes.

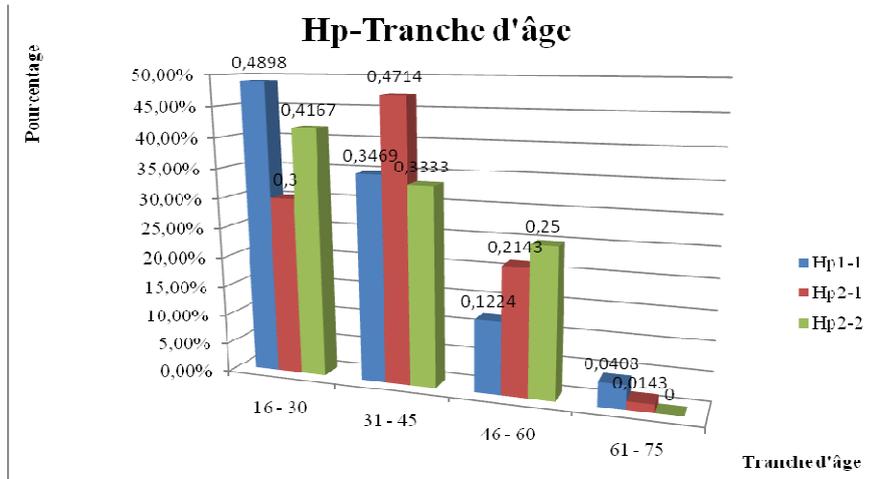


Figure 3 : Histogramme présentant l'effectif de patients selon leur type de phénotype compris dans chaque tranche d'âge.

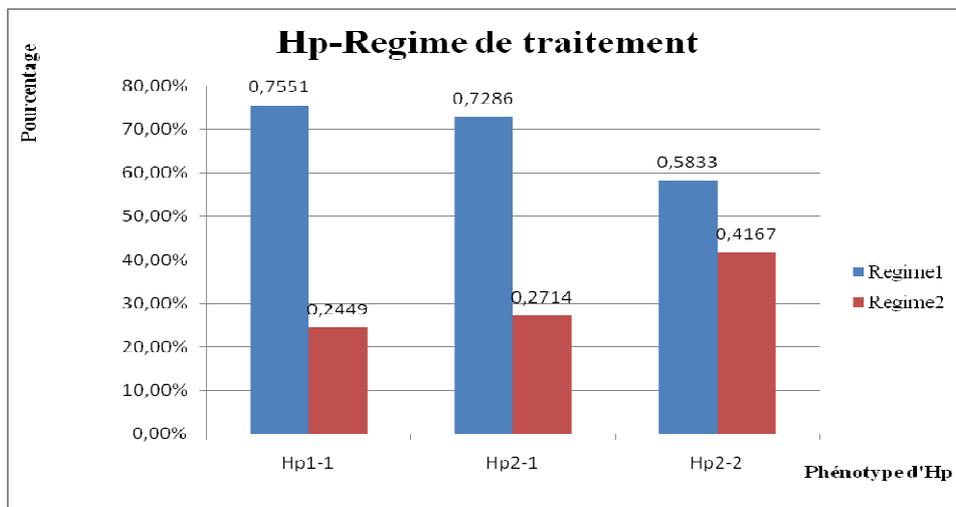


Figure 4 : Histogramme des fréquences des phénotypes d'haptoglobine relatives aux régimes.

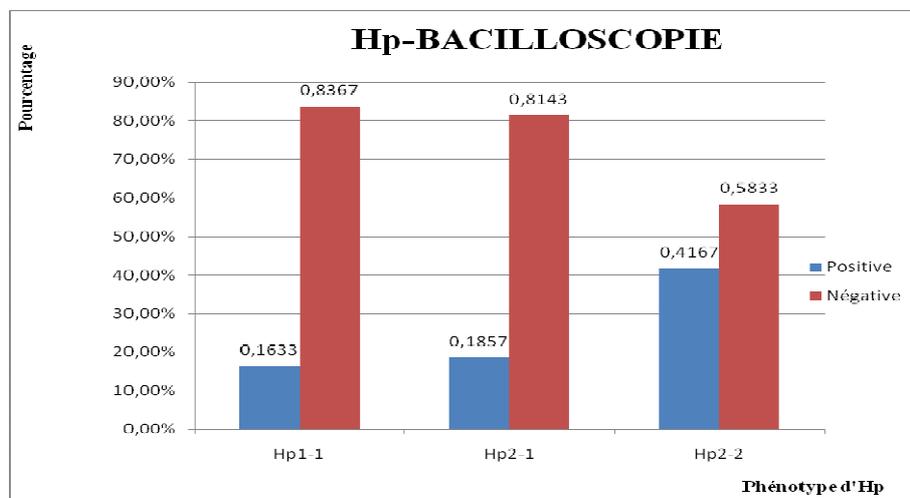


Figure 5: Histogramme des fréquences des phénotypes d'haptoglobine relatives à la bacilloscopie.

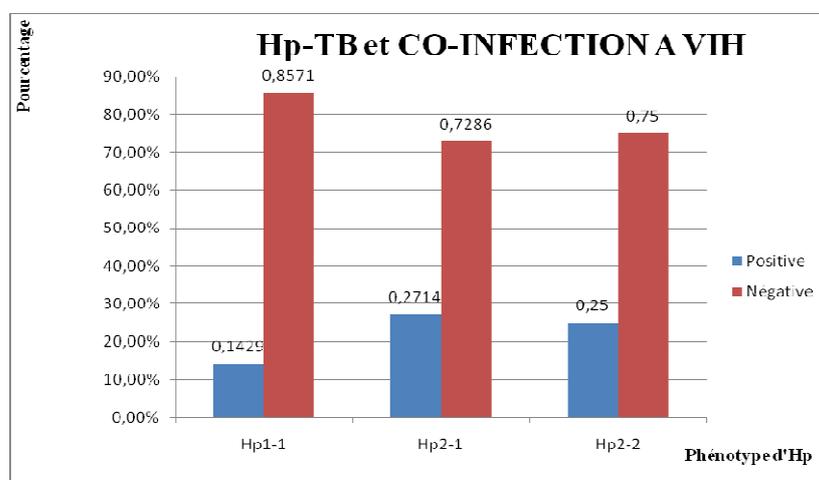


Figure 6 : Histogramme des fréquences des phénotypes d'haptoglobine relatives à la co-infection TB - VIH/SIDA.

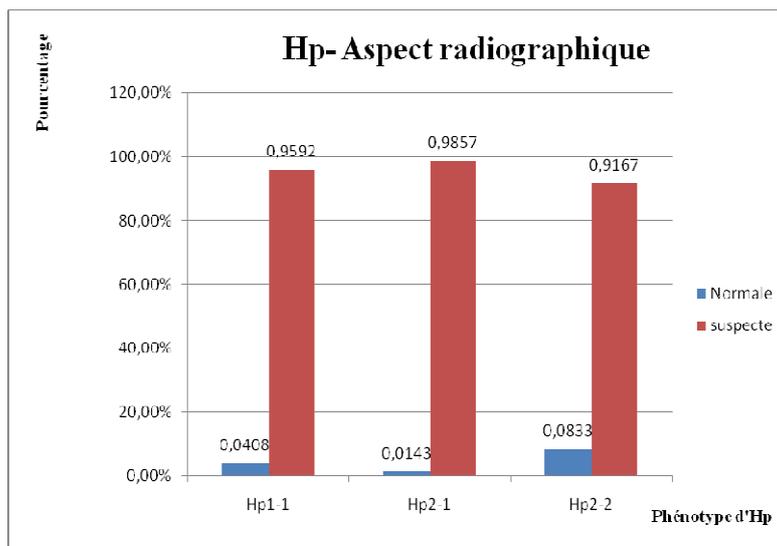


Figure 7 : Histogramme des fréquences des phénotypes d'haptoglobine relatives à la Radiographie pulmonaire.

DISCUSSION

Le phénotypage réalisé par électrophorèse en gel polyacrylamide 5% selon la méthode de Raymond (Stellwagen, 2009) nous a permis de déterminer trois types majeurs de phénotype dans les proportions suivantes : Hp1-1 (37,40%), Hp2-1 (53,44%) et Hp2-2 (9,16%). L'absence du phénotype Hp0-0 a été notée. L'allèle Hp1 représente 64% contre 36% pour l'allèle Hp2. Cela se rapproche de la distribution actuelle au sein de la population ivoirienne saine pour les phénotypes Hp1-1 et Hp2-1 respectivement (30%) et (48%), tandis que l'écart est plus net pour le phénotype Hp2-2 estimé à 22% des personnes saines contre 9,16% pour les tuberculeux. Au regard de la distribution géographique réalisée par Alisson et al. (1958) selon laquelle les phénotypes Hp1-1, Hp2-1 et Hp2-2 représentent respectivement 48,7%, 42,3% et 9,1% avec 0% pour Hp0-0 ; il y a une différence avec les proportions de phénotype d'Hp observées lors de ces travaux. Cela pourrait témoigner les brassages interraciaux suite aux mouvements de migration vers la Côte d'Ivoire effectués depuis 1958. Quant aux allèles, Hp1 est majoritaire avec 70% contre 30% pour Hp2.

Ces résultats sont similaires à ceux D'Alisson et al. (1958) selon lesquels Hp1 représentait 70% en Côte d'Ivoire.

L'infection à la tuberculose touche les deux sexes. La différence des fréquences observées entre les hommes et les femmes respectivement 99, soit 75,57%) et 32, soit 24,43% est significative statistiquement ($p < 0,05$). Le sexe ratio qui est de 3,10 est en faveur des hommes. Cette dominance de sexe peut être due au genre dans le milieu professionnel. Ces résultats sont proches de ceux obtenus par Dembélé (2005) dont les travaux révèlent un sexe ratio de 2,74 en faveur du sexe masculin.

Les personnes appartenant aux tranches d'âge 16-30 ans et de 31- 45 ans sont le plus touchées par la tuberculose quel que soit leur type de phénotype, avec respectivement 38,17% et 41,22%. La vulnérabilité de ces tranches d'âge peut s'expliquer par la prépondérance de celles-ci dans la population active, d'où une exposition à la tuberculose. Ces résultats se rapprochent de ceux obtenus par Dembélé (2005) selon qui la tranche d'âge 25-45 ans représente 48% des tuberculeux. L'effectif décroissant de patients ayant pour phénotype Hp2-2 et l'absence dans

la dernière tranche exprime la vulnérabilité de celui-ci.

Le régime ou ligne de traitement est un moyen qui permet d'évaluer la réponse au traitement. Dans le cadre de notre étude, le régime 1 est soumis aux nouveaux cas déclarés pour la première fois infectés à la tuberculose. Les personnes ayant subies une rechute ou un échec vis-à-vis du premier traitement sont soumises au régime 2. Les patients soumis à notre étude se retrouvent sous les deux régimes quel que soit leur phénotype d'Hp. Cependant, le régime 1 regroupe les personnes des phénotypes combinés Hp1-1 et Hp2-1, soit respectivement 75,51% et 73% alors que le phénotype Hp2-2 est plus soumis au régime 2 (41,67%) que les autres phénotypes. De plus ceci se matérialise statistiquement par une différence significative observée. Ces résultats se rapprochent de ceux obtenus par Fedoseeva et al. (1993) qui ont révélé que la sensibilité des patients aux maladies infectieuses varie en fonction de leur phénotype d'Hp. Ainsi, il a été démontré que les patients de phénotype Hp 2-2 atteints de tuberculose présentent un risque de mortalité augmenté et une susceptibilité accrue à développer une tuberculose rénale sévère par rapport aux patients des autres phénotypes d'Hp. Plus récemment Kasvosve et al. (2000) ont obtenu à l'issue de leurs travaux sur des patients soumis à un traitement antituberculeux les résultats suivants selon le taux d'échec : 6 des 18 porteurs d'un phénotype Hp 2-2 soit 33% par comparaison avec 9 des 47 cas (19%) pour Hp2-1 et 3 des 31 cas (10%) pour Hp1-1. Dans un modèle de régression logistique, les risques de l'échec étaient 6,1 fois plus élevés pour le type Hp 2-2 que pour le type Hp 1-1.

La bacilloscopie (TPM+/TPM-) identifie le BK par l'examen microscopique direct des expectorations chez tout malade suspect (présentant les signes suivants: toux tenace, expectoration, douleur thoracique, amaigrissement, fièvre persistante, anorexie). Chez les patients soumis à notre étude, 76% ont été révélés positifs suite à cet examen avec une différence significative ($p < 0,05$).

Les patients déclarés négatifs à cet examen sont ceux qui développent une forme de tuberculose extra-pulmonaire. Ces résultats s'accordent à ceux obtenus après une étude menée par Dembélé (2005). Selon lui, il y avait une différence statistiquement significative entre la TPM+ et la TPM- chez les patients soumis à son étude. La TPM+ représentait 67,27% des formes pulmonaires. Le phénotype Hp2-2 présente une positivité élevée de 41,67% contre 16,33% et 18,57% pour les phénotypes respectivement Hp1-1 et Hp2-1 lors de l'examen à la bacilloscopie.

L'infection par le VIH est associée à des particularités cliniques inhabituelles de la tuberculose, à des augmentations des maladies extra-pulmonaires et des maladies pulmonaires (Harries et al., 2000). La co-infection à VIH/SIDA est rencontrée chez les patients tuberculeux de tout type de phénotype avec une prévalence de 22,14%. Ce taux est sensiblement égal à celui de Mbena (2010) dont l'étude révèle une co-infection à VIH/SIDA chez les tuberculeux de l'ordre de 22,69%. Egalement, Boillot et al. (1997) avaient obtenus lors de leurs travaux, une co-infection à VIH/SIDA estimée à 17,82% chez l'ensemble de tuberculeux soumis à leur étude. Par ailleurs, les patients de phénotype Hp2-1 et Hp2-2 sont plus co-infectés soit respectivement 27,14% et 25% que ceux de phénotype Hp1-1 estimé à 14,28%.

La radiographie pulmonaire est loin d'être l'examen de confirmation diagnostique car une radiographie pulmonaire normale n'exclut pas la tuberculose. On peut observer, isolés ou associés : des nodules, des opacités en nappe ou infiltratives ou des cavités. Elle s'est révélée positive chez presque tous les patients tuberculeux avant le début du traitement, quel que soit leur type de phénotype, soit 97%. Ces résultats convergent vers ceux obtenus par Bercion (1997) qui a obtenu 90% de formes pulmonaires, mais aussi ceux de Yueh et al. (2006) qui ont obtenus 83% cas de radiographie pulmonaire.

En outre, le phénotype Hp2-2 se présente avec un taux de radiographie pulmonaire normale plus élevé (8,33%) que

celui des phénotypes Hp1-1 et Hp2-2 estimé respectivement à 4,08% et 1,43%. Cependant la déclaration de la maladie pour ce phénotype sera tardive, ce qui peut compliquer l'état pathologique de porteurs du germe ayant ce phénotype. D'autre part, les patients révélés négatifs dans notre étude ont une infection à tuberculose extra-pulmonaire. Dans certains cas, cela pourrait être dû à des biais lors du diagnostic radiographique.

Conclusion

L'étude effectuée sur 131 patients soumis au traitement antituberculeux au sein de CATT a conduit à réaliser le phénotypage de l'Hp par électrophorèse en gel polyacrylamide 5% selon la méthode de Raymond. Elle avait pour but de déterminer l'existence d'une association entre les phénotypes d'Hp et l'infection à la tuberculose en Côte d'Ivoire en vue d'optimiser la prise en charge chez les patients atteints de cette pathologie.

A l'issue du phénotypage, nous avons pu déterminer trois types de phénotypes majeurs : Hp1-1, Hp2-1 et Hp2-2 dont les proportions étaient respectivement 37,40%, 53,44% et 9,16%. La forme Hp0-0 n'a pas été rencontrée.

Lors du calcul statistique, une différence significative apparaît entre les deux sexes, une prédominance en faveur du sexe masculin par rapport au sexe féminin, mais aussi entre les différentes tranches d'âge, les tranches d'âge combinées 16-30 et 31-45 regroupent la majorité de patients tuberculeux. L'avancement en âge a fait apparaître une vulnérabilité du phénotype Hp2-2.

La majorité des patients tuberculeux étaient suspectés de la tuberculose lors des examens de la radiographie pulmonaire et de la bacilloscopie quel que soit le type de phénotype.

En revanche, le régime 1 regroupe les personnes des phénotypes combinés Hp1-1 et Hp2-1 soit respectivement 75,51% et 73% alors que le phénotype Hp2-2 est plus soumis au régime 2 (41,67%) que les autres phénotypes. Pour ce qui est de la co-infection

au VIH/SIDA. Les phénotypes Hp2-1 et Hp2-2 combinés sont plus associés à la co-infection TB-VIH que le phénotype Hp1-1.

Au regard de ce qui précède, les perspectives suivantes se dégagent :

- Mener une étude plus poussée à l'échelle nationale pour déterminer la proportion des phénotypes d'Hp ;
- Inclure dans cette étude d'autres variables biochimique, en vue de déterminer les causes de la vulnérabilité de patients de phénotype Hp2-2 au régime 2 ;
- Rechercher les causes de la forte prévalence des patients des phénotypes Hp2-1 et Hp2-2 à la co-infection à VIH/SIDA.

REFERENCES

- Allison AC, Blumberg BS, Apree S. 1958. Haptoglobin types in British, Spanish, Basque, and Nigerian African populations. *Nature*, **181**: 824-825.
- Bercion R, Kluaban C. 1997. Résistance initiale aux antituberculeux à Yaoundé, Cameroun en 1995, *Int J Tuberculosis Lung Dis*, **1**(2) : 110-115.
- Dembélé JP. 2005. Aspect épidémiologique de la tuberculose pulmonaire à bacilloscopie positive au Mali pendant la décennie 1995-2004 Thèse de Médecine Bamako 198p.
- Fedoseeva SV, Tusopova MM, Chukanova VP, Pospelov LE. 1993. Course of infiltrating pulmonary tuberculosis depending on the patient's genotype. *ProblTuberk*, **2**: 8-10.
- Harries AD. 1997. Screening pulmonary tuberculosis suspects in Malawi, testing different strategies. *TransRoy Soc TropMed Hyg*, **91**: 416-419.
- Hentze MW, Muckenthale AN. 2004. Numéros d'équilibre: le contrôle moléculaire du métabolisme du fer chez les mammifères. *Cross RefMedlineWeb des Sciences*, **117**: 285-297.
- Kasvosve I, Gomo ZAR, Mvundura E, Moyo VM, Saungweme T, Khumalo H, Gordeuk VR, Boelaert JR, Delanghe JR, De Bacquer D, Gangaidzo IT. 2000. Haptoglobin polymorphism and mortality

- in patients with tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*, **4**(8): 771-775.
- Khazaei HA, Teymuri B, Nakhaei A, Mohammadi M, Khazaei A, Tofigh N, Mehrangeez Noura NR. 2014. Evaluation of Haptoglobin Phenotypes in Association with Clinical Features of Patients Suffered from Preterm Labor Disease. *Acta Medica Iranica*, **52**(2): 106-110.
- Mbena CT. 2010. Aspects épidémiologique, clinique et thérapeutique de la co-infection VIH/Tuberculose dans les communes I, II, III du district de Bamako. Thèse de médecine FMPOS. 96p.
- Nairz M, Schroll A, Sonnweber T, Weiss G. 2010. The struggle for iron - a metal at the host-pathogen interface. *Cellular Microbiology*, **12**: 1691-1702.
- Olakanmi O, Schlesinger LS, Britigan BE. 2007. Hereditary hemochromatosis results in decreased iron acquisition and growth by Mycobacterium tuberculosis within human macrophages. *J Leukoc Biol*, **81**: 195-204.
- OMS. 2009: WHO Report. Global tuberculosis control; epidemiology strategy financing. [WHO/HTM/TB/2009.411].
- Stellwagen NC. 2009. Electrophoresis of DNA in agarose gels, polyacrylamide gels and in free solution. *Electrophoresis*, **30**(1): 188-195.
- Yueh SC, Lai YA, Chen WL, Hsu HH, Mao SJ. 2006. An improved method for haptoglobin 1-1, 2-1, and 2-2 purification using monoclonal antibody affinity chromatography in the presence of sodium dodecyl sulfate. *Journal of Chromatography Bdoi*, 10.1016/j.chromb.2006.08.012