

Fall S<sup>1</sup>; Djiba B<sup>2</sup>, Diagne N<sup>2</sup>, Ndiaye M<sup>3</sup>, Dieng F<sup>1</sup>, Kyelem E M C<sup>1</sup>, Ndiaye F S D<sup>1</sup>.

1) Unité d'Hématologie Clinique du CHU Aristide Le Dantec

2) Service de Médecine Interne du CHU Aristide Le Dantec

3) Service de Dermatologie du CHU Aristide Le Dantec

## Résumé

### Introduction

L'anémie est la principale publication des atteintes hématologiques de l'infection à VIH Sénégal. L'objectif est de décrire les aspects diagnostiques des anomalies hématologiques observées dans notre pratique de prise en charge de l'infection à VIH.

### Patients et méthodes

Une étude rétrospective (Janvier 2005- Avril 2014), descriptive, menée au CHU Aristide le Dantec (Sénégal) a inclus les dossiers de malades VIH âgés de plus de 18 ans ayant une atteinte hématologique.

### Résultats

Les dossiers de 262 de malades d'âge moyen de  $41,9 \pm 11,4$  ans, ont été retenus. Les désordres hématologiques ont concerné des malades naïfs d'antirétroviraux (91,6%) qui avaient une cytopénies (anémie : 83,3%, lymphopénie : 55,4%, neutropénie : 40,9%, thrombopénie : 12,6%, pancytopénie : 6,23%), une hyperleucocytose (3,4%), une thrombocytose (6,3%), une épistaxis (3 cas) et une hémopathie maligne lymphoproliférative (3 cas). Dans ce groupe, la survenue de l'anémie ( $p=0,001$ ) et de la thrombopénie ( $p=0,015$ ) est associée au stade 3-4 OMS; et le taux de  $CD4 \leq 350/mm^3$  est corrélé avec la lymphopénie ( $p=0,001$ ). Les manifestations hématologiques observées chez 8,4% de malades sous antirétroviraux (22 cas), ont été une anémie (19 cas), une neutropénie (15 cas), une lymphopénie (8 cas) et une thrombopénie (1 cas), une hyperleucocytose (1 cas) et un lymphome (2 cas).

### Conclusion

Les désordres hématologiques sont polymorphes et dominées par les cytopénies particulièrement l'anémie ; tant au diagnostic de l'infection à VIH, que sous antirétroviraux. Dans nos régions, l'association VIH et lymphome reste peu fréquente.

**Mots Clés** : cytopénies, VIH, antirétroviraux, hémopathie maligne

## Summary

### Introduction

Anemia is the main feature reported in hematological disorders during HIV infection in Senegal. The aim of this study is to describe the diagnostic aspects of hematological abnormalities observed in our practice of HIV infection management.

### Patients and methods

A retrospective and descriptive study (January 2005 - April 2014), at the CHU Aristide le Dantec (Senegal), has included HIV patients over 18 years of age with hematological disorders.

### Results

Overall, 262 patients who had a mean age of  $41.9 \pm 11.4$  years were included. Hematological disorders were observed in naïve antiretroviral patients (91.6%), who have cytopenia (anemia: 83.3%, lymphopenia: 55.4%, neutropenia: 40.9%, thrombocytopenia: 12.6%, (3%), leukocytosis (3.4%), thrombocytosis (6.3%), epistaxis (3 cases) and lymphoproliferative malignant hemopathy (3 cases). In this group, occurrence of anemia ( $p = 0.001$ ) and thrombocytopenia ( $p = 0.015$ ) is associated with WHO stage 3-4; and  $CD4 \leq 350 / mm^3$  is correlated with lymphopenia ( $p = 0.001$ ). Hematologic abnormalities found in 8.4% of patients on antiretroviral therapy (22 cases), were anemia (19 cases), neutropenia (15 cases), lymphopenia (8 cases) and thrombocytopenia (1 case), hyperleukocytosis (1 case) and lymphoma (2 cases).

### Conclusion

Hematological disorders are polymorphous and dominated by cytopenia particularly anemia; both at diagnosis of HIV infection and under antiretroviral treatment. In our regions, the association HIV and lymphoma remains uncommon.

**Key Words**: cytopenia, HIV, antiretrovirals, malignancy hemopathy

## Introduction

L'infection du virus de l'immunodéficience acquise humaine (VIH) est responsable de de désordres hématologiques qui sont la résultante de l'effet du virus, des affections opportunistes et des thérapeutiques [1,2]. Ces manifestations sont multiples, peuvent survenir à tous les stades de l'infection à VIH et sont dominées par l'anémie [2,3]. Au Sénégal, les études disponibles portent principalement sur l'anémie associée au VIH [4]. Ce travail portera sur l'ensemble de manifestations hématologiques bénignes ou malignes observées au cours de l'infection à VIH. L'objectif est de décrire les aspects épidémiologiques et diagnostiques des différentes anomalies hématologiques observées dans notre pratique de prise en charge de l'infection à VIH

## Patients et méthodes

Une étude rétrospective, descriptive à visée analytique a été menée du 1er Janvier 2005 au 30 Avril 2014 au CHU Aristide le Dantec (Sénégal) au sein des services de prise de l'infection à VIH (Unité d'Hématologie Clinique, service de Médecine Interne, service de Dermatologie). A été effectué un recrutement exhaustif dossiers de patients vivants avec le VIH (PvVIH) naïfs de traitement ARV (NARV) et les PvVIH sous traitement ARV (SARV), ayant des manifestations hématologiques cliniques et/ou biologiques. Ont été inclus ceux âgés d'au moins 18 ans. Ont été analysés le terrain (âge, genre, sérotype VIH, taux de CD4, stade diagnostique, affections opportunistes), les désordres hématologiques (symptômes, hémogramme, hémostasie, hémopathies). Le diagnostic des hémopathies était cyto-histologique et/ou immuno-phénotypique [5,6,7]. Une analyse univariée des anomalies hématologiques au sein des NARV est effectuée. La saisie des données, les analyses statistiques (fréquence, moyenne, écart-type, test de Fisher, p : 0,005) sont effectuées avec les logiciel 'Sphinx 5.1.0.2 et SPSS 18.0.

## Résultats

Durant la période d'étude, ont été consultés 698 dossiers de PvVIH dont 262 ont eu des anomalies hématologiques (soit 26,6%). Ces dossiers ont concerné (tableau 1) 61,1% de femmes et 38,9% d'hommes (sex-ratio : 0,64) qui ont un âge moyen de 41,9 ±11,4 ans. Il s'agissait du VIH-1 (92%), du VIH-2 (5%) et double profil VIH-1 et 2 (3%).

Les malades ont été reçus aux stades 3- 4 dans 53,1% des cas. Le taux de CD4 est inférieur à 350/mm<sup>3</sup> dans 83,6% des cas. Certains Pv VIH ont eu des affections opportunistes (tableau 1) (84,3%). Les désordres hématologiques (tableau 2), sont présents chez les malades NARV (91,6%) et SARV (8,4%).

**Tableau 1 : Caractéristiques diagnostiques des patients VIH ayant des manifestations hématologiques au CHU Aristide Le Dantec (2005-2014).**

paramètres	n (%)	Moyenne	ET	Extrêmes [ ]
Genre				
femmes	160 (61,1)			
hommes	102 (38,9)			
Age (ans)		41,9	±11,4	[20 -78]
<25	13 (5,5)			
25 -45	160 (60,7)			
45 -65	82 (30,9)			
Sup 65	7 (2,9)			
Stade VIH				
Stade 1	24 (9,2)			
Stade 2	99 (37,7)			
Stade 3	82 (31,2)			
Stade 4	57 (21,9)			
Aff Opp	221 (84,3)			
Taux CD4 (mm <sup>3</sup> )		198,41	±1863	10- 1015
> 350	43 (16,4)			
< 350	219 (83,6)			

**Tableau 2 : Les désordres hématologiques chez les malades VIH naïfs de traitement antirétroviraux et ceux sous antirétroviraux, suivis au CHU Aristide Le Dantec (2005-2014).**

Paramètres	NARV (N=240)	SARV (N=22)
<b>Symptômes</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
Anémie	119 (49,6)	15 (68,2)
Syndrome tumorale	4 (1,7)	2 (9,1)
Saignement	3 (1,2)	0 (0)
<b>Hémogramme</b>	<b>Moy ± ET</b>	<b>Moy ± ET</b>
Hb (g/dl)	10,6 ± 2,3	10,5 ± 2,4
GB (G/L)	4,7 ± 2,1	4,6 ± 2,4
PNN (G/L)	2,7 ± 1,7	2,2 ± 1,1
Lym (G/L)	1,7 ± 1,7	1,8 ± 0,8
PLQ (G/L)	271,6 ± 197,9	283,5 ± 85,8
<b>Cytopénies</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
Anémie	200 (83,3)	19 (86,4)
Leucopénie	100 (41,7)	14 (63,6)
Neutropénie	98 (40,9)	15 (68,2)
Lymphopénie	111 (55,4)	8 (36,4)
Thrombopénie	30 (12,6)	1 (4,5)
Pancytopenie	15 (6,3)	0 (0)
<b>Hémopathie maligne</b>	3 (1,2)	2 (9,1)

NARV : Pv VIH naïfs de traitement ARV ; SARV : PvVIH sous traitement ARV ; G/L : giga par litre ; PNN: Polynucléaires neutrophiles ; GB : Globules blancs ; Lym : Lymphocytes ; . PLQ : Plaquettes ; Moy : Moyenne. ET : écart type N : effectif total ; n : effectif qui ont eu l'anomalie ; moyen ; % : pourcentage.

Chez les PvVIH NARV (tableau 2), les symptômes ont été un syndrome anémique (46,9%), un syndrome tumoral (1,7%) et un saignement (1,2%). L'hémogramme a montré une anémie chez 83,3% des malades, dont le taux d'hémoglobine était inférieur à 6 g/dl dans 2,5% des cas, entre 6 - 9 g/dl dans 20,8% des cas, entre 9,1 - 12 g/dl dans 60% des cas. A côté de l'anémie, ont été observées une lymphopénie (55,4%), une neutropénie (40,9%), une thrombopénie (12,6%) dont 2,1% était inférieur à 50 G/L sans saignement. Les cytopénies s'associaient en pancytopenie dans 6,23% des cas. Outre les cytopénies, l'hémogramme a objectivé une hyperleucocytose

**Tableau 3 : analyse univariée des cytopénies en fonction des affections opportunistes, du stade du VIH et du taux de CD4 ; les malades NARV suivis au CHU Aristide Le Dantec (2005-2014)**

Paramètres	Aff Opp Oui non	Stade OMS 1-2 3-4	Taux CD4 (mm <sup>3</sup> ) <350 ≥ 350
Anémie : (N=200)	174 (87,2)	86 (42,9) 114 (57,1)	174 (86,8) 26 (13,2)
n (%)	26 (12,8)		
p	0,03	0,001	0,008
Leucopénie : (N= 100)	87 (86,7) 13 (13,3)	45 (45,4) 55 (54,6)	93 (93,3) 7 (6,7)
n (%)			
p	0,16	0,270	0,013
Neutropénie : (N=99)	87 (88,3) 11 (11,7)	56 (57) (43)	81 (82,8) 17 (17,2)
n (%)			
p	0,087	0,049	0,736
Lymphopénie : N=110)	101 (91,4)	51 (45,7) 60 (54,3)	104 (93,6) 7 (6,4)
n (%)	10 (8,6)		
p	0,01	0,274	0,001
Thrombopénie (N= 30)	26 (86,7) 4 (13,3)	14 (46,7) 16 (53,3)	24 (80) 6 (20)
n (%)			
p	-	0,015	0,565

NARV : Pv VIH naïfs de traitement ARV ; Aff Opp : affection opportunistes ; N : effectif total ; n : effectif qui ont eu l'anomalie ; % : pourcentage. .p : test de Fischer ; - : p non valide

(3,4%) et une thrombocytose (6,3%) chez des Pv VIH qui avaient des infections opportunistes.

Les troubles de l'hémostase ont été une épistaxis bilatérale (3 cas) spontanément résolutive associée un allongement temps de céphaline activé (ratio malade témoin : 1,4 /1,5/ 1,6).

Les hémopathies malignes ont été un lymphome non hodgkinien agressif (lymphome lymphoblastique B : 1 cas, lymphome T cutané HTLV+ : 1 cas) et une maladie de Kahler au stade III A de Salmon et Durie (1 cas).

L'analyse univariée a montré que les malades NARV (tableau 3) qui ont un taux de CD4  $\leq 350/\text{mm}^3$ , ont présenté 93,6% de lymphopénie (p : 0,001) ; 93,3% de leucopénie (p : 0,013) et 86,8% d'anémie (p : 0,008). Les NARV admis au stade 3-4 OMS, ont 57,1% d'anémie (p : 0,001) et 53,3% de thrombopénie (p : 0,015). Dans ce groupe 87,2% des NARV qui ont une affection opportuniste ont une anémie versus 12,8% de ceux qui en sont indemnes (p : 0,03).

Les désordres hématologiques ont été aussi notés chez 22 malades SARV (tableau 2) qui ont présentés par des signes d'anémie (15 cas) et un syndrome tumoral (2 cas). L'hémogramme a objectivé une anémie (19 cas), une neutropénie (15 cas), une lymphopénie (8 cas) et une thrombopénie (1 cas). Hormis les cytopénies, sont notées une hyperleucocytose (1 cas) dans un contexte de pneumopathie à germes banals et une thrombocytose (2 cas) associée à une maladie de Kaposi cutané. Les hémopathies ont été un lymphome B à grandes cellules (1 cas) et une maladie de Castleman multicentrique compliquée de syndrome d'activation macrophagique (1 cas).

### Discussion

Notre travail sur les troubles hématologiques bénignes et malignes au cours de VIH est à notre connaissance, peu rapporté en Afrique de l'Ouest subsaharienne [3,4,8,9]. Ces désordres hématologiques sont décrites aux alentours de la quarantaine [2,3,9] ; ce qui n'est pas différent de notre étude (41,8 ans). Ainsi, l'âge médian des Pv VIH ayant des cytopénies a été de 41 ans dans l'étude de Gunda et al [2] et 42 ans dans la série De Santis et al [10]. La prédominance féminine observée dans notre étude (71%) est décrite par les auteurs [2,9]. L'infection à VIH1 est plus fréquente en Afrique occidentale [3,9].

La consultation des anomalies hématologiques est tardive chez plus de la moitié de nos malades (53,1%) reçus au stade 3- 4 ; le dépistage de l'infection à VIH l'est aussi [11]. La conséquence de ce fait, est une baisse du taux de CD4 [2,3,9,12].

Dans notre étude, les désordres hématologiques ont été trouvés chez les NARV et SARV. Dans le groupe des malades NARV, les manifestations hématologiques, sont dominées par les cytopénies, plus particulièrement l'anémie (83,3%). Ce constat est fait par des auteurs tel que Parathina et al [12] (91,4%) ; et Loua et al [3] (56,6%). Il s'agit d'une anémie rarement sévère [2]. La survenue de l'anémie est corrélée au taux bas de CD4 et au stade avancé de la maladie [2,12]. De même, nos malades NARV ont une anémie significativement associée au stade OMS 3-4, au CD4 inférieur à  $350/\text{mm}^3$  et à la présence d'affections opportunistes. Ceci pourrait s'expliquer par le retard diagnostique de l'infection à VIH dans nos régions [11]. A côté de l'anémie, la granulo-lymphopénie a constitué la deuxième cytopénie trouvée chez nos malades qui ont, plus de lymphopénie (55,4%) suivie de la leucopénie (41,7%). La lymphopénie est décrite chez plus de la moitié de Pv VIH au Nigéria (64,4%) [13]. Des prévalences moindres de lymphopénie ont été rapportées dans la série de Loua et al [3] (15,2 %) et Enawgaw et al (2,1 %) [14]. Cette différence, s'expliquerait par notre population d'étude dont la lymphopénie corrélée à la baisse du CD4 (p : 0,001) ; témoigne du stade très avancé de la maladie VIH. La thrombopénie moins fréquente [3,9], a constitué la troisième cytopénie dans notre série (12,6%). Elle est associée à un stade avancé de l'infection à VIH [2]. La pancytopénie est rare dans notre étude et dans la littérature [2,10] ; sans explication particulière.

Hormis les cytopénies, les hémorragies sont rares [15] et sont liées aux anomalies acquises de la coagulation [1,15], dont l'exploration a manqué dans notre étude. Les hémopathies malignes, fréquentes, mais peu décrites dans les publications ouest africaines [16]. Il s'agit plus de lymphomes non hodgkiniens agressifs [1] comme les 3 observations

de notre étude. Le myélome multiple est caractéristique par sa sévérité [17,18] tel fut le cas de notre malade qui avait une forte masse tumorale.

Des désordres hématologiques associés à la prise des ARV sont décrites en plus de ceux découverts au diagnostic de l'infection à VIH [1,19,20]. Il s'agit principalement de l'anémie [14,19] qui est aussi fréquente chez nos malades SARV (86,4%). De même, Daka et al [19] ont publié une forte prévalence d'anémie dans leur cohorte (86,5%). Les autres cytopénies ont la particularité d'être moins présentes qu'avant la mise sous ARV [14]. Le constat est aussi fait dans notre étude. Les hémopathies malignes sont dominées par les lymphomes non hodgkiniens, 2 observations ont été rapportées dans notre étude. Le lymphome associé au VIH est caractéristique par son agressivité [20] ; et peu fréquent en Afrique de l'Ouest [16-18].

### Conclusion

Les désordres hématologiques sont variées, et fréquentes tant au diagnostic de l'infection à VIH, que sous antirétroviraux. Ces manifestations sont dominées par les cytopénies particulièrement l'anémie, comme décrite dans la littérature. Le lymphome associé au VIH caractéristique par leur agressivité, reste peu fréquent dans nos régions.

### REFERENCES

- 1- Pulik M, Lionnet F et Genet P. Manifestations hématologiques des infections à rétrovirus. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Hématologie, 13-036-G-20, 1998, 6 p.
- 2- Gunda DW, Godfrey KG, Kilonzo SB, Mpondo BC. Cytopenias among ART-naïve patients with advanced HIV disease on enrolment to care and treatment services at a tertiary hospital in Tanzania: A cross-sectional study. *Malawi Med J* 2017; 29 (1): 43-52.
- 3- Loua A, Cécé DD, Nyankoye YH, Fodé B, Magassouba ML, Camara A et al. Profil hématologique des patients infectés par le VIH à Conakry. *Hématol* 2011 ; 17 (5) : 365-369.
- 4- Diouf A, Badiane A, Manga NM, Idohou-Dossou N, Sow PS, Wade S. Daily consumption of ready-to-use peanut based therapeutic food increased fat free mass, improved anemic status but has no impact on the zinc status of people living with HIV/AIDS: a randomized controlled trial. *BMC Public Health* 2016; 16:1/ 10p.
- 5- Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW, *editors*. *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Lyon, France: IARC; 2001
- 6- International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol*. 2003; 121: 749-757.
- 7- Henter JL, Tondini C, Pritchard J. Histiocyte disorders. *Crit Rev Oncol Hematol* 2004; 50:157-174
- 8- Oumar AA, Dao S, Goita D, *et al*. Particularités de l'hémogramme de l'adulte atteint de VIH/Sida en Afrique : à propos de 200 cas en milieu hospitalier de Bamako au Mali. *Louvain Med* 2009 ; 128 : 73-78.
- 9- Mouhari-Toure A, Patassi A, Nabroulaba KT, *et al*. Profil biologique des patients adultes infectés par le VIH à l'initiation du traitement antirétroviral au Togo. *Med Mal Infect* 2011 ; 41 : 229-234.
- 10- De Santis GC, Brunetta DM, Vilar FC, Branda RA, Zomer de Albernaz Muniz R, Nogueira de Lima GM *et al*. Hematological abnormalities in HIV-infected patients. *Intern J Infect Dis* 2011;15 : e808-e811.
- 11- Manga N, Diop S, Ndour CT, Dia NM, Mendy A, Coudec M *et al*. Dépistage tardif de l'infection à VIH à la clinique des maladies infectieuses de Fann, Dakar : circonstances de diagnostic, itinéraire thérapeutique des patients et facteurs déterminants. *Med Mal Inf*. 2009 ; 39 : 95-100.
- 12- Parinitha SS, Kulkarni MH. Haematological changes in HIV with correlation to CD4 count. *AMJ* 2012, 5,(3) :157-162.
- 13- Erhabor O, Ejele OA, Nwauche CA, Buseri FI: Some haematological parameters in human immunodeficiency virus (HIV) infected Africans: the Nigerian perspective. *Niger J Med* 2005, 14(1):33-38.
- 14- Enawgaw B, Alem M, Addis Z, Melku M. Determination of hematological and immunological parameters among HIV positive patients taking highly active antiretroviral treatment and treatment naïve in the antiretroviral therapy clinic of Gondar University Hospital, Gondar, Northwest Ethiopia: a comparative cross-sectional study. *BMC Hematology* 2014, 14:8p
- 15- Toulon P. Hémostase et infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). *Hématol* 1998 ; 56 (2) : 153-160.
- 16- Jaquet A, Odutola M, Ekouevi DK, Tanon A, Oga E, Akakpo J *et al*. Cancer and HIV infection in referral hospitals from four West African countries. *Cancer Epidemio*. 2015 ; 39(6): 1060-1065.
- 17- Elira Dokekias A, Moutschen M, Purhucence MF, Malanda F, Moyikoua A. Myélome multiple et infection à Vih/sida : à propos de trois observations. *Rev Med Liege* 2004; 59 (2) : 95-97.
- 18- Ouedrago DD, Tieno H, Nacoulma EC, Sagna Y, DraboYG. Myélome multiple et VIH : une rencontre fortuite ? la controverse continue. *Med Afr Noire* 2012 ; 59 (6) : 309-312.

- 18- Ouedrago DD, Tieno H, Nacoulma EC, Sagna Y, DraboYG. Myélome multiple et VIH : une rencontre fortuite ? la controverse continue. *Med Afr Noire* 2012 ; 59 (6) : 309-312.
- 19- Daka D, Lelissa D, Amsalu A: Prevalence of anemia before and after the initiation of antiretroviral therapy at ART centre of Hawassa University Referral Hospital, Hawassa, South Ethiopia. *Sch J Med* 2013, 3(1):1-6.

- 20- Gibsona TM, Mortona LM, Shielsa MS, Clarke CA, Engelsa EA. Risk of non-Hodgkin lymphoma subtypes in HIV-infected people during the HAART era: a population-based study. *AIDS* 2014; 28(15): 2313-2318.