

BIOLOGIE CLINIQUE

Évolution des paramètres hématologiques au cours du traitement antirétroviral chez les patients infectés par le VIH au Burkina Faso.

E.W.C. Nacoulma (1), Y. Some (1), H. Tieno (1), I. Diallo (1), A. Zoungrana (1), R. Bougnounou (1), C. Ouédraogo (1), J. Drabo (1) & J.B. Guiard-Schmid (2)

(1) Service de médecine interne du CHU Yalgado-Ouédraogo, 01 BP 2251 Ouagadougou, Burkina Faso.

Fax : (00226) 50356157, e-mail : newcool18@hotmail.com ou eric_nacoulma@univ-ouaga.bf

(2) Service des maladies infectieuses et tropicales, Hôpital Tenon (AP-HP), Paris, France.

Manuscrit n° 2899. "Biologie clinique". Reçu le 3 janvier 2006. Accepté le 27 septembre 2006.

Summary: Haematological parameters evolution during the antiretroviral therapy of HIV infected patients in Burkina-Faso.

Haematological anomalies are frequent during HIV infection, and can be the fact of virus and or bone marrow toxicity of antiretroviral drugs. In order to analyze the evolution of the haematological parameters during HAART, this work was carried out in the internal medicine department of the national teaching hospital Yalgado-Ouédraogo in Ouagadougou. So 107 patients receiving for the first time HAART and followed regularly were retained. The immunological efficacy at the end of the first six months was 60, 75% with an average gain of 119 CD4/mm³. The haematological changes at the end of these first six months showed:

– an anaemia in 51.4% of the cases at month 6 versus 80.3% at baseline ($p=0.0001$). The average rate of haemoglobin was 11.8 versus 11.2 g/dl at baseline in the AZT containing HAART regimen ($p=0.014$) and 12.2 versus 10.7 g/dl at baseline in the group without AZT ($p=0.00006$).

– a neutropenia in 35.5% of the cases at month 6 versus 31.7% at baseline ($p=0.6$). The average rate of neutrophil was 1908/mm³ versus 2267.1/mm³ at baseline in the AZT containing HAART regimen and 2150.7/mm³ versus 2001.9/mm³ at baseline in the group without AZT. These results show that the therapeutic efficacy measured on the immunological answer is accompanied by a reduction of haematological anomalies. They also suggest the necessity to evaluate the cotrimoxazole impact before deciding the interruption of AZT.

Résumé :

Afin d'analyser l'évolution des paramètres hématologiques au cours du traitement antirétroviral, ce travail a été conduit dans le service de médecine interne du Centre hospitalier universitaire Yalgado-Ouédraogo de Ouagadougou. Ainsi, 107 patients recevant pour la première fois une trithérapie antirétrovirale et suivis régulièrement ont été retenus. À six mois, le gain moyen de CD4 a été de 119 CD4/mm³. Sur le plan hématologique, les résultats comparatifs entre le début (M_0) du traitement et le sixième mois (M_6) ont montré :

– une anémie dans 51,4 % des cas à M_6 , contre 80,3 % à M_0 ($p = 0,0001$). Le taux moyen d'hémoglobine était de 11,8 contre 11,2 g/dl à l'inclusion dans le groupe ayant de l'AZT dans son protocole ($p = 0,014$) et de 12,2 contre 10,7 g/dl à l'inclusion dans le groupe sans AZT ($p = 0,00006$);

– une neutropénie dans 35,5 % des cas à M_6 , contre 31,7 % à M_0 ($p = 0,6$). Le taux moyen de polynucléaires neutrophiles était de 1908/mm³, contre 2267,1/mm³ à l'inclusion dans le groupe ayant de l'AZT et de 2150,7/mm³, contre 2001,9/mm³ à l'inclusion dans le groupe sans AZT.

Ces résultats montrent que l'efficacité thérapeutique mesurée sur la réponse immunologique s'accompagne d'une réduction des anomalies hématologiques. Ils suggèrent la nécessité d'évaluer le rôle du cotrimoxazole avant de décider de l'interruption de l'AZT.

Introduction

En Afrique sub-saharienne, le bénéfice de la trithérapie au cours de l'infection par le VIH n'est plus à démontrer. En effet, des études ont prouvé que les stratégies thérapeutiques développées dans les pays industrialisés sont également applicables en Afrique, les résultats obtenus étant comparables (1, 10, 11). Cependant, ce traitement est associé à de nombreux

effets secondaires qui justifient une surveillance régulière. Parmi celles-ci, les complications hématologiques, qui peuvent être le fait du virus lui-même, d'infections opportunistes affectant les organes hématopoïétiques ou d'infections secondaires à une toxicité des médicaments antirétroviraux, notamment de l'AZT (2, 3, 8, 9, 12).

Cette étude a pour but d'analyser l'évolution des paramètres de l'hémogramme des patients sous trithérapie antirétrovi-

HIV
HAART
haematological anomaly
hospital
Ouagadougou
Burkina Faso
Sub Saharan Africa

infection VIH/sida
trithérapie antirétrovirale
anomalie hématologique
hôpital
Ouagadougou
Burkina Faso
Afrique intertropicale

rale au centre hospitalier universitaire Yalgado-Ouédraogo (CHU-YO) de Ouagadougou. Son objectif est d'améliorer la prise en charge de ces cytopénies au Burkina Faso.

Méthodologie

Patients

Il s'agit d'une étude rétrospective, menée dans le service de médecine interne du CHU-YO de Ouagadougou (Burkina Faso) du 15 septembre 2004 au 30 juin 2005.

Les patients ont été recrutés au fur et à mesure durant les cinq premiers mois. Il s'agit donc de patients ayant débuté un traitement ARV entre le 15 septembre 2004 et le 15 février 2005. Chaque patient recruté a été suivi en ambulatoire durant les six premiers mois du traitement antirétroviral (ARV). Tous les patients ont été vus régulièrement dans le service de médecine interne au 1^{er} mois (M₁), 3^e mois (M₃) et 6^e mois (M₆) après le début du traitement. En cas de manifestations sévères, ils y étaient hospitalisés.

Critères d'inclusion

- les patients séropositifs pour le VIH, adultes ou adolescents de plus de 15 ans, informés et volontaires;
- les patients disposant d'un bilan pré-thérapeutique complet dont l'hémogramme et la numération des lymphocytes CD4;
- les patients recevant pour la 1^{re} fois le traitement antirétroviral.

Critères d'exclusion

- les patients non observants;
- les patients n'ayant pas répondu aux différents contrôles pour la surveillance thérapeutique à M₁, M₃, M₆;
- les patients présentant une insuffisance rénale et/ou hépato-cellulaire (créatininémie > 120 µmol/l chez l'homme et > 110 µmol/l chez la femme, taux de prothrombine < 60 %);
- les patients ayant des cytopénies sévères avant la mise en route du traitement antirétroviral (taux d'hémoglobine < 10 g/dl, un taux de polynucléaires neutrophiles < 750/mm³ et un nombre de plaquettes < 100 000/mm³);
- les patients déjà traités par des facteurs de croissance hématopoïétiques et/ou sous chimiothérapie anti-tumorale.

Conduite de l'étude

Les hémogrammes ont été réalisés au laboratoire d'hématologie à l'aide d'un automate de type PENTRA 60 du fabricant ABX Diagnostic et les numérations lymphocytaires dans le service d'immunologie-virologie par un automate de type FACScout du fabricant Becton-Dickinson. Pendant ce suivi, tout malade n'ayant pas pris régulièrement ses médicaments (plus de deux oublis hebdomadaires) ou ayant présenté plus de deux épisodes hebdomadaires de vomissements a été considéré comme non observant.

Ces hémogrammes ont permis de définir :

- l'anémie, devant un taux d'hémoglobine (Hb) inférieur à 12 g/dl, quels que soient le VGM (volume globulaire moyen) ou la TCMH (teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine);
- la neutropénie, devant une valeur de polynucléaires neutrophiles (PNN) inférieure à 1 500/mm³;
- la thrombopénie, devant une valeur de plaquettes inférieure à 150 000/mm³;

– la lymphopénie, devant une valeur de lymphocytes totaux (lympho) inférieure à 1 500/mm³;

La réponse immunologique est définie comme l'augmentation du taux des lymphocytes T4 (CD4) au-delà de 200/mm³ au bout des six premiers mois de traitement.

Collecte et traitement des données

La collecte s'est effectuée grâce à une fiche d'enquête élaborée à cet effet. Elle s'intéressait aux données cliniques, virologiques, biologiques, immunologiques, thérapeutiques et évolutives de chaque patient.

La saisie et l'analyse des données ont été faites à l'aide du logiciel EPI info 2000 version 1.0 et Excel 2000. Le test de χ^2 , le test exact de Fisher et l'approximation de la loi normale centrée réduite ont servi à l'analyse statistique. Les comparaisons pour tous les paramètres ont été faites entre les résultats du premier mois et ceux du sixième mois. Pour le taux d'hémoglobine et la valeur des polynucléaires neutrophiles, une comparaison entre les résultats initiaux et ceux du premier mois a été faite. Le seuil de signification retenu a été de 5 %.

Toutes les informations recueillies ont été anonymisées.

Résultats

Au cours de la période d'inclusion, 138 patients ont été recrutés. Au terme des six premiers mois de suivi, 107 patients observants et ayant répondu régulièrement aux différents contrôles ont constitué notre échantillon d'étude (tableau I et tableau II). En effet, 31 malades ayant manqué plus de deux rendez-vous et ou ayant eu plus de deux oublis hebdomadaires de prise des antirétroviraux ont été exclus. Le caractère rétrospectif de l'étude, ainsi que notre plateau technique n'ont pas permis une étude étiologique des différentes cytopénies avant la mise en route de la trithérapie (taux de réticulocytes, recherche des anticorps antiplaquettes, test de Coombs).

Tableau I.

Répartition des 107 patients en fonction du stade de l'infection.
Distribution of the 107 patients according to stage of infection.

catégories cliniques	sous-catégories	n	%	total	
				n	%
A	A1	0	0	20	18,7
	A2	3	2,8		
	A3	17	15,9		
B	B1	0	0	77	72
	B2	18	16,8		
	B3	59	55,1		
C	C1	0	0	10	9,4
	C2	3	2,8		
	C3	7	6,5		
total				107	100

Tableau II.

Répartition des 107 patients en fonction de la trithérapie.
Distribution of the 107 patients according to HAART.

trithérapie	n	%
combinaisons avec AZT		
zidovudine+lamivudine+efavirenz	42	39,3
zidovudine+lamivudine+névirapine	9	8,4
zidovudine+lamivudine+indinavir	14	13,1
	65	60,8
combinaisons sans AZT		
stavudine+lamivudine+efavirenz	13	12,2
stavudine+lamivudine+névirapine	27	25,2
stavudine+lamivudine+indinavir	2	1,9
	42	39,3
total	107	100

Aspects biocliniques

L'âge moyen des patients était de $37 \pm 7,8$ ans, avec des extrêmes de 15 et 61 ans. Au total, 84,1 % des patients avaient moins de 45 ans. Les deux sexes étaient représentés avec une prédominance du sexe féminin ($n = 79$), soit 73,8 %, contre 26,1 % du sexe masculin ($n = 28$). Le sex-ratio H/F était donc de 0,3.

Le VIH-1 a été identifié dans 103 cas, soit 96,2 %, contre 3,7 %, soit 4 cas, pour le VIH-2. Aucun cas de co-infection VIH-1 et 2 n'a été observé.

Tous nos patients étaient sous trithérapie antirétrovirale sur la base des recommandations nationales de prise en charge des patients vivant avec le VIH/sida. À cette trithérapie était associé le cotrimoxazole, associé à l'acide folique chez les patients ayant une immunodépression profonde (nombre de lymphocytes CD4 inférieur à $200/\text{mm}^3$), en vue de prévenir les infections opportunistes. Au total, 91 patients, soit 85 % des cas, étaient sous cotrimoxazole. Ce traitement était en général arrêté dès que le nombre de lymphocytes CD4 était supérieur à $200/\text{mm}^3$. Ainsi, au bout du sixième mois, 42 malades en échec thérapeutique, soit 39,2 %, étaient toujours sous cotrimoxazole.

À M_0 , l'anémie était significativement associée au stade symptomatique de l'infection selon la classification CDC (B et C – $p = 0,004$). En revanche, nous n'avons pas constaté une différence significative entre l'anémie et les patients ayant une immunodépression profonde (taux de CD4 < $200/\text{mm}^3$) ($p = 0,645$).

15 cas d'anémie macrocytaire et 70 cas d'anémie normocytaire normochrome ont été observés à l'inclusion.

Sur l'ensemble des patients, la prévalence de l'anémie a augmenté au premier mois, passant de 80,3 % à l'inclusion à 86,9 %. Par la suite, nous avons observé une régression de cette prévalence qui est passée de 70,1 % au troisième mois à 51,4 % au sixième mois ($p < 10^{-6}$).

Le tableau III donne la moyenne des paramètres immunohématologiques des patients sous trithérapie avec AZT au cours des six premiers mois de traitement.

Il y avait une augmentation significative de la valeur moyenne du taux d'hémoglobine, du VGM et des CD4 au cours des six premiers mois de traitement. Une régression significative des valeurs moyennes de l'hémoglobine ($p = 0,0009$) et des polynucléaires neutrophiles ($p = 0,0004$) a été notée au premier mois par rapport au bilan initial.

Ces cytopénies ont entraîné les interventions suivantes au cours du premier mois :

- une transfusion sanguine et un changement de traitement (suppression de l'AZT) chez un patient ;
- un changement de traitement (suppression de l'AZT) chez deux patients.

Au cours du troisième mois, une anémie et une neutropénie sévères ont motivé le changement de traitement par une combinaison sans AZT chez deux patients.

Les patients chez qui ces complications ont été retrouvées, en plus de la trithérapie comportant de l'AZT, étaient sous cotrimoxazole, traitement qui a été poursuivi.

Le tableau IV donne la moyenne des paramètres immunohématologiques des patients sous trithérapie sans AZT au cours des six premiers mois de traitement.

Il y avait une augmentation significative de la valeur moyenne du taux d'hémoglobine, du VGM et des CD4 au cours des six premiers mois de traitement. Une régression non significative des valeurs moyennes de l'hémoglobine et des polynucléaires neutrophiles a été notée au premier mois par rapport au bilan initial.

Discussion

Limites de l'étude

Il est possible que nos critères d'inclusion aient entraîné un biais en sélectionnant les patients qui avaient un taux d'hémoglobine supérieur ou égal à 12 g/dl ; les résultats globaux risquent d'être surestimés positivement. Le nombre élevé de non-observants (22,5 %) relativise les résultats de notre étude et risque de surestimer ces résultats dans un sens positif.

Se pose alors le problème de l'observance thérapeutique et de l'importance de la consultation d'observance pour cette affection chronique.

Notre appréciation de l'observance, limitée aux seules déclarations des patients quant à la prise régulière des ARV, ne permet pas d'évaluer le rôle de la régularité des prises.

Caractéristiques biocliniques

Elles sont superposables à celles des autres séries africaines qui sont marquées par la jeunesse des malades et la prédominance féminine (5, 6, 15). Selon la classification CDC 1993, nos résultats sont comparables à ceux de DIALLO à Ouagadougou et de ZANNOU à Cotonou, qui ont observé respectivement 65,71 % et 69 % d'immunodépression profonde (6, 15). Seulement 9,3 % étaient au stade C de la classification CDC 93, contre 31 % dans la série de DIALLO. Cela s'expliquerait par nos critères de sélection.

Les anomalies hématologiques à l'inclusion

Elles sont classiquement décrites au cours de l'infection par le VIH (3, 4, 8, 9). La fréquence des cytopénies observées est superposable à celle de BEUZIT *et al.* (2) en Afrique centrale qui avaient retrouvé 74 %, 20 % et 15 % respectivement pour l'anémie, la neutropénie et la thrombopénie. De même, ERHABOR *et al.* (7), au Nigeria, ont retrouvé au bilan préthérapeutique une fréquence respective de 80 %, 24 % et 10 % pour l'anémie, la neutropénie et la thrombopénie.

Tableau III.

Évolution de la moyenne des paramètres immuno-hématologiques des patients sous un régime ARV contenant de l'AZT.

Evolution of patients' immuno-haematological parameters average with HAART regimen containing AZT.

paramètres	durée du traitement				valeur p
	M_0 (n = 65)	M_1 (n = 62)	M_3 (n = 60)	M_6 (n = 60)	
Hb (g/dL)	11,2	10,4	11,1	11,8	0,014
VGM (μ^3)	84,5	90,4	99,1	102,6	0,00006
plaquettes ($10^3/\text{mm}^3$)	257,1	296,0	290,1	287,1	0,068
lympho ($/\text{mm}^3$)	1843,0	1863,1	1862,3	1949,8	0,1105
poly neutro ($/\text{mm}^3$)	2267,1	1644,7	1851,7	1908,0	0,066
CD4 ($/\text{mm}^3$)	129,8	-	201,9	245,2	0,00006

Tableau IV.

Évolution de la moyenne des paramètres immuno-hématologiques des patients sous un régime ARV ne contenant pas de l'AZT.

Evolution of patients' immuno-haematological parameters average having an HAART regimen without AZT.

paramètres	durée du traitement				valeur p
	M_0 (n = 42)	M_1 (n = 45)	M_3 (n = 47)	M_6 (n = 47)	
Hb (g/dL)	10,7	10,70	11,3	12,2	0,00006
VGM (μ^3)	84,7	89,6	95,3	97,9	0,00006
plaquettes ($10^3/\text{mm}^3$)	244,5	286,9	293,6	280,0	0,078
lympho ($/\text{mm}^3$)	1850,0	1952,5	2047,8	1899,9	0,1052
poly neutro ($/\text{mm}^3$)	2001,9	1671,2	1867,5	2150,7	0,076
CD4 ($/\text{mm}^3$)	121,4	-	225,3	246,6	0,00006

L'anémie

Elle était la plus fréquente des manifestations hématologiques de l'infection par le VIH à l'inclusion. Selon COSO, elle est retrouvée chez 70 à 95 % des malades du sida et chez 15 à 20 % des séropositifs (3). Comme DIALLO *et al.* (6) à BAMAKO, nous avons constaté que l'anémie normocytaire normochrome était la plus fréquente au bilan préthérapeutique.

La neutropénie

Elle était la deuxième manifestation hématologique de l'infection VIH à l'inclusion. Selon COSO, elle est retrouvée chez 60 à 75 % des malades du sida, contre 20 à 40 % chez les séropositifs (3).

La thrombopénie

Elle concerne 5 à 15 % des séropositifs (3).

Les anomalies hématologiques au 6^e mois de traitement ARV**L'anémie**

Au sixième mois, nous avons assisté à une augmentation significative du taux d'hémoglobine. Nos résultats sont semblables à ceux de DIALLO *et al.* qui retrouvaient $12,24 \pm 1,76$ g/dl (6). La prévalence de l'anémie à 51,4 % retrouvée dans notre série est identique à celle de VOLBERDING *et al.* qui avaient retrouvé également 52 % d'anémie légère à modérée chez les patients sous HAART, après 6 mois de traitement (14).

Mais, au premier mois, une aggravation significative de cette anémie a été observée chez les patients dont la trithérapie incluait de l'AZT ($p = 0,0009$). Dans la série de MOH *et al.*, la prévalence des anémies sévères est passée de 2 % à l'inclusion à 2,4 % au premier mois (12).

La neutropénie

Au premier mois, une aggravation significative de la neutropénie a été notée principalement chez les malades ayant de l'AZT dans leur protocole. Au sixième mois, cette aggravation n'était plus significative.

La persistance des cytopénies, avec une tendance à l'aggravation chez certains patients, pourrait s'expliquer par la sommation de l'effet du VIH et la toxicité de l'AZT et/ou du cotrimoxazole. Dans la série de MOH *et al.*, 80 % des patients étaient sous cotrimoxazole en prophylaxie et la persistance de ces neutropénies serait due au cotrimoxazole, poursuivi après l'arrêt de l'AZT. En pratique, la prévention de l'anémie a toujours été faite par la prise quotidienne d'acide folique. Dans la série de MOH, un mois après l'arrêt du cotrimoxazole, l'augmentation médiane des polynucléaires neutrophiles était de $540/\text{mm}^3$ (12). Il est donc nécessaire de revoir la stratégie d'utilisation du cotrimoxazole chez les patients en immunodépression profonde et traités par ARV.

La thrombopénie

Au sixième mois, nous avons observé une augmentation non significative des thrombocytes.

Les complications observées au premier mois ont entraîné le remplacement de l'AZT par une autre molécule. Selon les recommandations nationales, la numération de contrôle des CD4 se fait au troisième et au sixième mois. Il serait donc utile, face à toute cytopénie survenant au premier mois, d'avoir un contrôle des CD4 avant de procéder au remplacement de l'AZT. De plus, le rôle du cotrimoxazole dans la persistance de la neutropénie est aussi à prendre en compte avant de décider de l'arrêt de l'AZT, surtout au premier mois.

Conclusion

La polymédication qu'exige le traitement des patients infectés par le VIH peut aggraver les cytopénies souvent observées avant la thérapie antirétrovirale. Nos résultats ont montré que la réponse immunologique induite par une trithérapie efficace s'accompagne d'une réduction significative de ces cytopénies au bout des six premiers mois. Toutefois, une aggravation significative de l'anémie et de la neutropénie a été observée au premier mois. Le rôle du cotrimoxazole serait à évaluer, afin d'éviter les remplacements intempestifs de l'AZT qui peuvent être sources de résistance.

Références bibliographiques

1. BA-FALL K, GUEYE PM, LEFÈVRE N, FALL IS, SAID ALI SAINDOU N *et al.* – Évaluation du traitement antirétroviral de l'infection à VIH/sida à l'hôpital principal de Dakar. *Méd Trop*, 2004, **64**, 292-293.
2. BEUZIT Y, BOUGAREL J & NGOUONIMBA J – Modifications hématologiques périphériques et médullaires lors de l'infection par le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) en Afrique centrale. *Méd Trop*, 1992, **40**, 193-199.
3. COSO D & GASTAUT JA – Anomalies hématologiques non tumorales au cours de l'infection à VIH, In: SEBAHOUN G, *Hématologie clinique et biologique*, Paris, Arnette Initiatives Santé, 1998, pp. 305-308.
4. COSTELLO C – The haematological manifestations of HIV disease, In: HOFFBRAND AV, LEWIS SM, TUDDENHAM EGD. *Postgraduate haematology*, 4th ed. London: Arnold, 2001, 309-322.
5. DIALLO DA, BABY M, DEMBÉLÉ M, KEITA A, SIDIBÉ AT *et al.* – Fréquence, facteurs de risque et valeur pronostique de l'anémie associée au VIH/sida chez l'adulte au Mali. *Bull Soc Pathol Exot*, 2003, **96**, 123-127. (<http://www.pathexo.fr/pages/Bull-somm/2003/2003n2.html>)
6. DIALLO I – *Traitement ARV à Ouagadougou chez 71 patients suivis pendant 1 an : modalités – résultats – limites*. Thèse méd, n°41. UFR/SDS, Université de Ouagadougou, Burkina Faso, 2002, 109 p.
7. 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**, 33-38.
8. GODEAU B & BIERLING P – Manifestations hématologiques, In: GIRARD PM, KATLAMA C, PIALOUX G. *VIH*, 6^e éd, Paris, Doin, 2004, pp. 187-195.
9. JANCO RL – Haematologic aspects of acquired immunodeficiency disease, In: LEE GR., FOERSTER J, LUKENS J, PARASKEVAS F, GREER JP, RODGERS GM. *Wintrobe's clinical haematology*. 10th ed, Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 1999, **2**, pp. 1956-1968.
10. KABUGO C, BAHENDEKA S, MWEBAZE R, MALAMBA S, KATUNTU D *et al.* – Long-term experience providing antiretroviral drugs in a fee-for-service HIV clinic in Uganda: evidence of extended virologic and CD4+ cell count responses. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2005, **38**, 578-583.
11. LAURENT C, NGOM GUEYE NF, NDOUR CT, GUEYE PM, DIOUF M *et al.* – Long-term benefits of highly active antiretroviral therapy in Senegalese HIV-1-infected adults. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005, **38**, 14-17.
12. MOH R, DANIEL C, SORHO S, SAUVAGEOT D, ANZIAN A *et al.* – Haematological changes in adults receiving a zidovudine-containing HAART regimen in combination with cotrimoxazole in Côte d'Ivoire. *Antivir Ther*, 2005, **10**, 615-624.
13. PEYTAVIN G, MASSIAS L & CERTAIN A – Interactions médicamenteuses dans le cadre des traitements utilisés dans l'infection par le VIH, In: KERNBAUM S. *Thérapeutiques antirétrovirales*, Paris : Flammarion, 1998, pp. 51- 65.
14. VOLBERDING PA, LEVINE AM, DIETERICH D, MILDVAN D, MITSUYASU R *et al.* – Anemia in HIV infection: clinical impact and evidence-based management strategies. *Clin Infect Dis*, 2004, **38**, 1454-1463.
15. ZANNOU DM, KINDÉ-GAZARD D, VIGAN J, ADÈ G, SÈHO-NOU J-J *et al.* – Profil clinique et immunologique des patients infectés par le VIH à Cotonou, Bénin. *Méd Mal Infect*, 2004, **34**, 225-228.