

Fréquence, facteurs de risque et valeur pronostique de l'anémie associée au VIH/sida chez l'adulte au Mali.

D. A. Diallo* (1, 2), M. Baby (1, 2), M. Dembélé (3), A. Kéita (1), A. T. Sidibé (3), I. AH. Cissé (3), C. T. Diop (1), I. I. Maïga (4), A. K. Traoré (3) & H. A. Traoré (3)

(1) Service d'hématologie-oncologie médicale, Hôpital du Point G, BP 333, Bamako, Mali.

(2) Laboratoire d'hématologie, Faculté de médecine, de pharmacie et d'odontostomatologie (FMPOS), Bamako, BP 1805, Bamako, Mali.

(3) Service de médecine interne, Hôpital du Point G, BP 333, Bamako, Mali.

(4) Laboratoire de biologie médicale, Hôpital du Point G, BP 333, Bamako, Mali.

*Tél : (223) 22 52 77, Fax : (223) 22 96 58. Email : dadiallo@mrtcbko.org

Manuscrit n°2391. "Santé publique". Reçu le 17 janvier 2002. Accepté le 25 mars 2003.

Summary: Frequency, risk factors, prognosis value of HIV associated anaemia in adult in Mali.

Anaemia is a common complication of the HIV infection. To understand the mechanism of HIV associated anaemia and to suggest a consequent therapeutic approach in adults in Mali, we undertook a prospective case/control study in two services of reference with essentially adults recruitment in Bamako. We studied the frequency, the risk factors and the prognosis value of this complication in 133 patients with HIV infection matched to 133 others non HIV infected. The average age of our patients was 36.08 ± 8.80 years (age range: 19 to 66 years). The frequency of anaemia was significantly higher in patients with HIV infection compared to the controls (78.9% vs. 51.9%; OR = 2.46; 95% CI [1.56-3.92]). Anaemia was more frequent in women than in men ($p = 0.00003$). A significant association between anaemia and thrombopenia or lymphopenia was observed only in patients with HIV infection. The severity of anemia was positively associated with the HIV2 infection and the progression of the HIV disease. Mortality was more frequently associated to the anaemia ($p < 10^{-5}$) in patients infected by HIV. These findings suggest that bone marrow depression leading to a decreased red blood cells production is the main mechanism of HIV associated anaemia in adult in Mali. Therefore, without evidence of a best cost-effectiveness ratio of a human recombinant erythropoietin treatment in the context of countries with a low income, the therapy of this haematological complication must be an emergency focusing on red blood cells transfusions.

Résumé :

La fréquence, les facteurs de risque et la valeur pronostique de l'anémie au cours de l'infection par le VIH sont mal connus au Mali. Cette étude décrit ces caractéristiques chez 133 sujets infectés par le VIH, appariés à 133 sujets séronégatifs dans deux services hospitaliers bamakoïses à recrutement essentiellement adulte et propose une conduite thérapeutique. L'âge moyen des malades étudiés était de $36,08 \pm 8,80$ ans avec des extrêmes de 19 et 66 ans. La fréquence de l'anémie était significativement plus élevée chez les patients infectés par le VIH que chez les témoins (78,9 % vs. 51,9 %) avec un OR = 2,46 pour un IC à 95 % [1,56 - 3,92]. Les femmes étaient significativement plus souvent anémiées que les hommes ($p = 0,00003$). Une association significative entre l'anémie et la thrombopénie ou la lymphopénie n'était observée que chez les malades infectés par le VIH. La sévérité de l'anémie était positivement associée à l'infection par le VIH2 et la progression de la maladie. La mortalité associée à l'anémie était plus élevée au cours de l'infection par le VIH qu'en l'absence d'infection par le VIH ($p < 10^{-5}$). Ces résultats suggèrent que l'anémie associée à l'infection par le VIH relève principalement d'un défaut de production centrale chez nos malades. Aussi, faute de preuve sur un meilleur rapport coût/efficacité de son traitement par l'érythropoïétine recombinante dans le contexte de sujets maliens à faibles revenus, la thérapeutique de cette complication hématologique doit être une urgence privilégiant les transfusions de globules rouges.

Introduction

L'anémie est la complication hématologique la plus fréquente au cours de l'infection par le VIH (6, 21). Elle peut être associée ou non à d'autres cytopénies. Une analyse

des facteurs associés à l'incidence de l'anémie chez 32 867 sujets infectés par le VIH, aux États-Unis, en 1998, a montré que celle-ci était associée non seulement au déficit immunitaire, mais également à la neutropénie, à la thrombopénie, aux septicémies bactériennes, à l'utilisation des médicaments

adult
anaemia
HIV
prognosis
risk factor
hospital
Bamako
Mali
Sub-Saharan Africa

adulte
anémie
facteur de risque
pronostic
VIH
hôpital
Bamako
Mali
Afrique intertropicale

comme la zidovudine, le ganciclovir, le fluconazole et à l'absence de prophylaxie par le triméthoprime-sulfaméthoxazole (21). Plus récemment, la présence d'auto-anticorps antiérythropoïétines a été rapportée comme un facteur prédictif indépendant d'anémie au cours du VIH/sida (19). Au plan du pronostic, les anémies non corrigées sont particulièrement associées à une survie courte chez le sujet infecté par le VIH (14, 21). Dans les services d'hématologie-oncologie médicale et de médecine interne de l'hôpital du Point "G", l'infection par le VIH représente la principale cause d'hospitalisation et de mortalité (3). Cette étude décrit la fréquence, les facteurs de risque et la valeur pronostique de l'anémie chez les malades infectés par le VIH dans ces services à recrutement essentiellement adulte et propose une conduite thérapeutique (11).

Méthodologie

L'étude a été réalisée dans deux services de référence pour les affections hématologiques et infectieuses (dont le VIH/sida) de l'hôpital du Point "G" à Bamako, Mali. Le recrutement des malades s'est opéré de façon prospective de janvier 1997 à décembre 1998. Les paramètres recueillis systématiquement au moment de l'hospitalisation sur une fiche d'enquête individuelle pré-testée ont été : l'âge, le sexe, les antécédents thérapeutiques, le taux d'hémoglobine (Hb), les constantes érythrocytaires, le statut sérologique pour le VIH, les complications infectieuses opportunistes, le stade clinique évolutif de l'infection par le VIH selon la classification CDC de 1993, les traitements reçus au cours de l'hospitalisation et les données évolutives. Les cas de candidose œsophagienne ont été documentés par fibroscopie digestive haute. Certains examens n'ont pu être faits systématiquement : il s'agit de la sidérémie, de la transferrinémie et du coefficient de saturation de la transferrine en cas d'anémie microcytaire ; la goutte épaisse à la recherche de paludisme ou les hémocultures en cas de fièvre ; le typage de l'hémoglobine par électrophorèse sur acétate de cellulose à pH alcalin (Laboratoires Helena®). Le taux d'hémoglobine et les constantes érythrocytaires ont été déterminés à l'aide d'un compte globule automatique (série T890 des laboratoires Coultronic's). Il s'est agi d'une étude cas-témoin appariés (1 : 1) pour l'âge, le sexe et, dans le sexe féminin, pour l'état physiologique (existence d'une grossesse ou non, existence d'une ménopause ou non). La séropositivité pour le VIH a été retenue sur la base d'un test de dépistage rapide et d'un test Elisa positifs (16, 17) chez les sujets qui avaient consenti librement au test sérologique. Aucun refus de la sérologie du VIH n'a été enregistré au cours de cette étude. Nous n'avons tenu compte que des malades anémiques qui avaient un taux d'hémoglobine < 10 g/dl. La thrombopénie a été définie comme un taux de plaquettes < 100.10⁹/l de sang, la neutropénie comme un taux de polynucléaires neutrophiles < 1.10⁹/l. Étaient considérés comme lymphopéniques les sujets qui avaient moins de 1,5.10⁹ lymphocytes/l de sang. Le diagnostic de carence en vitamine B12 ou en folates a été effectué par le test thérapeutique à la vitamine B12 ou à l'acide folique dans les cas d'anémie macrocytaire arégénérative. La carence en fer a été affirmée lorsque la sidérémie était basse et le coefficient de saturation < 30 %. La saisie et l'analyse des données ont été faites sur le logiciel EPI info version 6.04cfr. Les tests statistiques utilisés ont été l'Odds ratio (OR), le test de Fisher exact, le χ^2 de Yates corrigé et le χ^2 de McNemar.

Résultats

Caractéristiques des malades infectés par le VIH

Cent trente-trois malades, dont 121 étaient infectés par le VIH1, 7 par le VIH2 et 5 par le VIH1 et le VIH2, ont été recrutés. Leur âge était compris entre 19 et 66 ans (moyenne : 36,08 ± 8,80). Leur distribution selon l'âge et le sexe montre qu'avant l'âge de 30 ans, les femmes étaient plus souvent concernées par l'infection que les hommes ($\chi^2 = 17,7$; $p = 0,00025$). Quarante-deux malades étaient vus au stade C d'évolutivité clinique, 49 au stade B et 2 au stade A. Les principales pathologies retrouvées associées à l'infection par le VIH étaient la tuberculose (34,5 %), le syndrome constitutionnel (10,5 %) et la toxoplasmose cérébrale (9%). Une candidose œsophagienne a été retrouvée chez 26 malades, soit 19,5%, en association le plus souvent avec une candidose oro-pharyngée ou génitale.

Fréquence et caractéristiques de l'anémie chez les sujets infectés par le VIH

L'anémie était observée chez 105 sujets infectés par le VIH, soit 78,9 %. Vingt-cinq sujets sur ces 105 malades anémiques souffraient d'une anémie sévère (taux d'Hb < 6 g/dl), 41 avaient un taux d'hémoglobine compris entre 6 et 7,99 g/dl et 39 autres avaient un taux compris entre 8 et 9,99 g/dl. L'anémie était d'autant plus fréquente que le stade évolutif de l'infection par le VIH était avancé : 0 cas sur 2 au stade A, 37 cas sur 49 au stade B et 68 cas sur 82 au stade C. L'anémie était arégénérative chez 84,1 % des malades. Les anémies sévères étaient significativement moins fréquentes en cas d'infection par le VIH1 qu'en cas d'infection par le VIH2 ou de co-infection VIH1 + VIH2 (tableau I). Les femmes étaient plus fréquemment anémiées que les hommes ($\chi^2 = 8,78$; $p = 0,00003$).

Tableau I.

Sévérité de l'anémie selon le stade d'évolutivité clinique et le type de VIH en cause.
Severity of anemia according to the progression of the disease and the type of VIH.

taux d'hémoglobine	stade d'évolutivité clinique*			type de VIH**		
	A	B	C	VIH1	VIH2	VIH1 + 2
< 6 g/dl	0	7	18	22	1	2
6 à 7,99g/dl	0	12	29	38	2	1
8 à 9,99g/dl	0	18	21	33	4	2
10g/dl	2	12	14	28	0	0
total	2	49	82	121	7	5

*L'anémie sévère (taux d'hémoglobine < 6 g/dl) était plus fréquente chez les malades vus au stade évolutif C que B ($\chi^2 = 8,82$; $p = 0,0029$; OR = 0,43; IC à 95% [0,24-0,77]).

**L'anémie sévère était moins fréquente en cas d'infection par le VIH1 qu'en cas d'infection par le VIH2 ($\chi^2 = 94,05$; $p = 0,00000000$; OR = 0,01 IC à 95% [0,00-0,07]) ou de co-infection VIH1 + VIH2 ($\chi^2 = 91,25$; $p = 0,00000000$; OR = 0,02 IC à 95% [0,00-0,08]).

Fréquence de l'anémie et pathologies retrouvées chez les témoins

L'anémie était observée chez les témoins avec une fréquence égale à 51,9 % (69/133). Elle n'était pas plus fréquente chez la femme ($p = 0,96$) que chez l'homme, en cas de thrombopénie ($p = 0,68$) ou de neutropénie ($p = 0,28$). Le tableau II permet de constater une fréquence d'anémies sévères significativement plus faible chez ces témoins que chez les malades infectés par le VIH (13,5 % vs. 18,8 %; $p = 10^{-8}$). Les pathologies les plus fréquemment retrouvées étaient la tuberculose (21,8 %), la cirrhose du foie (14,3 %) et le diabète (7,5 %). Neuf sujets sur 11 explorés avaient une carence martiale. La

recherche de *Plasmodium* était positive chez 2 sujets sur 53 explorés. Sur 4 hémocultures effectuées, aucune positivité n'a été retrouvée. Un double hétérozygote SC était retrouvé sur 4 patients. Il n'a pas été effectué de test à la vitamine B12 ou à l'acide folique chez ces témoins.

Tableau II.

Sévérité de l'anémie chez les cas (sujets VIH +) et les témoins (sujets VIH -).
Severity of anemia in the cases (HIV +) and controls (HIV -).

taux d'hémoglobine	cas (VIH +)	témoins (VIH -)
< 6 g/dl	25	18
6 à 7,99 g/dl	41	24
8 à 9,99g/dl	39	27
10g/dl	28	64
total	133	133

La fréquence des anémies sévères (Hb < 6 g/dl) était significativement plus élevée chez les cas que chez les témoins (χ^2 de McNemar =62,87; p =0,00000000; OR =0,17; IC à 95% [0,10 - 0,28]).

Facteurs de risque associés à l'anémie chez les malades infectés par le VIH

Séropositivité pour le VIH, l'âge et le sexe

Le risque d'anémie était significativement plus élevé chez les sujets infectés par le VIH que chez les témoins (OR = 2,46; IC à 95 % [1,56 - 3,92]). Ce risque était retrouvé entre 19 et 39 ans seulement (figure 1). Il était significativement plus important chez les femmes que chez les hommes (OR = 6,20; IC à 95 % [2,30 - 18,13]) (figure 2).

L'exposition aux médicaments myélosuppresseurs

Dans le groupe des sujets anémiques infectés par le VIH, un antécédent de prise de deux médicaments à activité myélosuppressive a été retrouvé: le triméthoprime-sulfaméthoxazole chez 11 malades et le chloramphénicol chez 4 autres. Aucune thérapeutique myélosuppressive n'a été retrouvée chez les témoins. Cette différence d'exposition aux médicaments myélosuppressifs était statistiquement significative (χ^2 de Yates = 9,05; p = 0,003). Le faible effectif des sujets exposés ne permettait pas de calculer le risque lié à l'exposition chez les malades infectés par le VIH.

Les pathologies retrouvées

La tuberculose, principale affection retrouvée, n'apparaissait pas plus fréquemment anémiant chez les malades infectés

par le VIH que chez les témoins. Chez les malades infectés par le VIH, l'anémie n'était pas plus fréquente en cas de neutropénie (11,4 % vs. 7,1 %), mais elle était significativement plus fréquente en cas de thrombopénie (35,2 vs. 10,7 %; $\chi^2 = 5,21$; p = 0,02) ou de lymphopénie (53,3 vs. 25 %, $\chi^2 = 6,03$, p = 0,01). Aucune association significative n'a été observée avec neutropénie, thrombopénie ou lymphopénie chez les témoins. L'existence d'une diarrhée, d'une splénomégalie, n'était pas plus souvent associée à l'anémie, aussi bien chez les malades que chez les témoins. La fièvre était par contre significativement plus souvent associée à l'anémie chez les témoins. Le myélogramme effectué chez 4 malades permettait de conclure à une origine centrale de l'anémie (myélodysplasie: 1 cas; leucémie aiguë lymphoblastique: 1 cas; pseudo blocage au stade promyélocyte: 1 cas; excès de lymphocytes: 1 cas). Une carence martiale a été retrouvée chez 11 malades parmi 19 explorés. La recherche de *Plasmodium* était positive chez 4 malades sur 18 explorés. Cinq malades sur 13 explorés avaient une hémoculture positive. Un sujet SC était retrouvé sur 27. Huit malades avaient un test thérapeutique positif à la vitamine B12.

Thérapeutiques antianémiques reçues au cours de l'hospitalisation

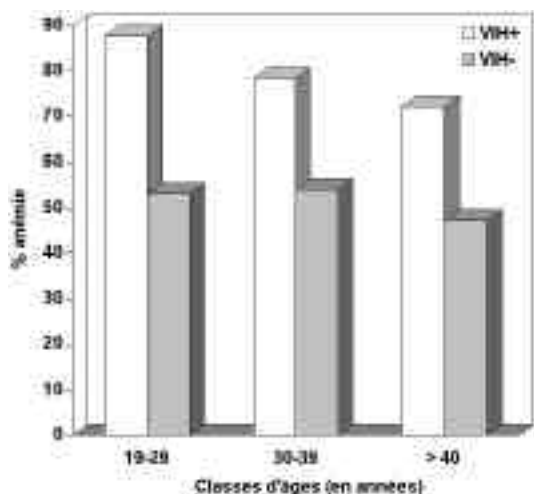
Une transfusion de globules rouges a été effectuée chez 7 malades sur 105 malades anémiques infectés par le VIH (6,7 %) contre 14 témoins anémiques sur 69 (20 %). Cette différence était statistiquement significative ($\chi^2 = 7,28$; p = 0,007). Parmi les malades infectés par le VIH, 11 avaient reçu un traitement martial et 8 un traitement par la vitamine B12 par voie parentérale. Parmi les témoins, une supplémentation martiale était conduite chez 9 sujets.

Létalité associée à l'anémie

Parmi les malades infectés par le VIH, comme parmi les témoins, on n'a pas observé un taux de décès significativement plus important chez les sujets anémiques que chez les sujets non anémiques. Lorsqu'on ne considérait en revanche que les seuls malades anémiques, on constatait que 47 malades sur les 105 anémiques étaient décédés parmi les malades infectés par le VIH, contre 9 malades sur les 69 témoins anémiques; la différence était statistiquement significative ($\chi^2 = 34,39$, p < 10⁻⁵; OR = 6,44 [3,09-13,93]; IC = 95 %).

Figure 1.

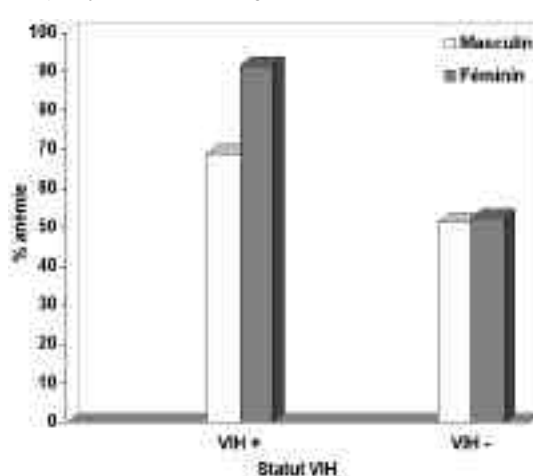
Fréquence de l'anémie selon l'âge parmi les cas et les témoins.
Frequency of anemia according to age in the cases and controls.



Il existe une différence statistiquement significative pour les classes d'âge 19-29 ans (p =0,009) et 30-39ans (p =0,005),mais non significative pour les sujets âgés de 40 ans et plus (p =0,248).

Figure 2.

Fréquence de l'anémie selon le sexe parmi les cas et les témoins.
Frequency of anemia according to the sex in the cases and controls.



Cette figure montre que les femmes étaient plus souvent anémiques que les hommes en cas d'infection par le VIH (p =0,00003). Dans le groupe des sujets non infectés par le VIH, il n'existait pas de différence de distribution de la fréquence selon le sexe des malades (p =0,07).

Discussion

Le diagnostic étiologique de l'anémie associée au VIH est particulièrement difficile en Afrique à cause de l'insuffisance des moyens de diagnostic, mis en défaut par ailleurs par l'association fréquente de complications opportunistes multiples. À défaut de disposer d'un bilan étiologique exhaustif de l'anémie chez nos malades, nous avons dû procéder pour cette étude à un appariement entre des malades infectés par le VIH et des témoins non infectés par le VIH pour l'âge, le sexe et les conditions physiologiques. Le recrutement des malades dans les services concernés a été justifié par le fait que ces services sont spécialisés dans la prise en charge des affections hématologiques d'une part, des cas de VIH/sida d'autre part. La fréquence de l'anémie chez nos malades est évaluée à 78,9%. Cette fréquence très élevée a été rapportée par plusieurs auteurs (5, 11, 18). Comme plusieurs études, notre travail nous a permis de constater que les types d'anémie normocytaire normochrome arégénérative étaient les plus fréquents. Les anémies macrocytaires étaient rares (5). Par rapport aux témoins, on constate que les sujets infectés par le VIH sont significativement plus fréquemment anémiques (78,9 % vs. 51,9 %). On peut en déduire que l'infection par le VIH est un facteur anémiant important chez nos malades. Contrairement aux témoins, nous avons trouvé, chez nos patients, un risque plus important chez la femme que chez l'homme. L'appartenance à ce sexe apparaît donc chez nos malades comme un facteur de risque supplémentaire à l'infection virale. Ce constat a été rapporté par SULLIVAN *et al.* en 1998 (21). L'étude de la fréquence de l'anémie en fonction de l'âge ne montre pas une association particulière avec une classe d'âge donnée chez nos malades infectés par le VIH; le risque d'anémie apparaît important, surtout pour les sujets âgés de 19 à 39 ans. Nous n'avons pas trouvé d'association significative avec l'existence d'une diarrhée ou d'une splénomégalie, aussi bien chez les cas que chez les témoins. La fièvre est par contre significativement plus souvent associée à l'anémie chez les témoins. Le peu de malades explorés dans les deux groupes pour les étiologies carencielles, parasitaires ou bactériennes d'anémie ne permet pas de porter un jugement quant à la place de ces étiologies dans cette étude. La liaison positive observée entre l'anémie et la thrombopénie chez nos malades, qui n'est pas retrouvée chez les témoins, oriente vers un mécanisme commun à ces deux cytopénies, plutôt que vers une responsabilité de la thrombopénie dans la survenue de l'anémie. Comme d'autres auteurs, nous observons dans cette étude que la fréquence de l'anémie est positivement associée à la progression de la maladie virale (21). L'infection par le VIH2 est plus souvent associée aux anémies sévères. Parmi les pathologies associées à l'infection par le VIH, prédominent la tuberculose et la candidose, avec des associations fréquentes entre ces entités pathologiques. L'analyse statistique des liaisons entre l'anémie et ces pathologies ne montre pas de risque particulier pour les malades. L'anémie observée au cours du VIH/sida relèverait donc principalement d'une insuffisance de production médullaire (12, 13). Le risque d'anémie lié à la prise de triméthoprime-sulfaméthoxazole, dont l'efficacité dans la prévention des infections opportunistes en Afrique a été documentée (2, 23), mérite d'être mieux évaluée. Le risque plus élevé de décès constaté parmi les sujets anémiques en cas de VIH/sida autorise à penser, avec d'autres auteurs, que l'apparition de l'anémie chez le patient infecté par le VIH est un facteur pronostique péjoratif dans l'évolution de la maladie virale (14, 21). L'explication de ce phénomène à la lumière des

facteurs de risque identifiés au cours de cette étude doit tenir compte d'une plus grande fréquence des anémies par insuffisance de production médullaire, mais également des formes sévères d'anémie. L'insuffisance de production médullaire au cours de l'infection par le VIH s'expliquerait, pour certains auteurs, par des mécanismes multiples dont l'altération du micro environnement médullaire, l'inhibition de l'érythropoïèse par certaines cytokines comme le TNF, le TGF et par les lymphocytes CD8 très augmentés au cours de l'infection virale, un déficit de production de facteurs de croissance comme l'IL3 et l'IL6 (4, 9, 15), ou même une atteinte primitive des cellules souches hématopoïétiques (8, 20). On expliquerait ainsi que ces anémies ne se corrigent pas spontanément et s'associent volontiers à une plus grande mortalité dans cette population que dans la population témoin, à cause de décompensations fréquentes en l'absence d'intervention. Différents travaux ont montré l'efficacité de l'érythropoïétine humaine recombinante dans le traitement de ces anémies (1,7,22). Cette efficacité dépend toutefois des facteurs étiologiques associés (10). En milieu tropical, les étiologies des anémies sont multiples et parfois intriquées; l'insuffisance des plateaux techniques peut être responsable d'un retard diagnostique important. À défaut de preuves sur un meilleur rapport coût-efficacité d'une thérapeutique par l'érythropoïétine humaine recombinante, dans ce contexte de faibles revenus, la thérapeutique de l'anémie associée à l'infection par le VIH devra être une urgence privilégiant les transfusions de globules rouges.

Références bibliographiques

1. ABRAMS DI, STEINHART C & FRASCINO R- Epoetin alfa therapy for anaemia in HIV-infected patients: impact on quality of life. *Int J STD AIDS*, 2000, **11**, 659-665.
2. ANGLATET X, CHENE G, ATTIA A, TOURÉ S, LAFONT S *et al.* - Early chemoprophylaxis with Trimethoprim-Sulfamethoxazole for HIV-1-infected Adults in Abidjan, Côte d'Ivoire: a Randomised Trial. Cotrimo-CI study Group. *Lancet*, 1999, **353**, 1463-1468.
3. BAGAYOKO D - *Etude critique de l'activité d'un service de médecine interne à Bamako*. Thèse Méd, Bamako, 1993, 22.
4. BROOK MG, AILES H, HARRISON C, ROWNTREE C & MILLER RF - Diagnostic utility of bone marrow sampling in HIV positive patients. *Genitourinary Med*, 1997, **73**, 117-121.
5. DURAND B, MOULIN N & GUIBAUD S - Anémie et infection par le virus de l'immunodéficience humaine. *Edition pharmaceutique*, 1996, **47**, 11-16.
6. FARINAS CA - Anemia in HIV disease, *Rita News*, 1998, **4**, 11-12.
7. FISCHL M, GALPIN JE & LEVINE JD - Recombinant human erythropoietin for patients with AIDS treated with zidovudine. *N Engl J Med*, 1990, **322**, 1488-1492.
8. FRICKHOFEN N, ABKOWITZ JL & SAFFORD M - Persistent B19 Parvovirus infection in patients infected with human immunodeficiency virus type 1 (VIH-1): a treatable cause of anemia in AIDS. *Ann Intern Med*, 1990, **113**, 926-933.
9. GEISLER R, OHMAN OG & EDER M - Effect of recombinant human transforming growth factor beta and tumor necrosis factor alpha on bone marrow progenitor cells of VIH. *Ann Hematol*, 1991, **62**, 151-155.
10. IFURU O - Maximizing response to erythropoietin in treating HIV-associated anemia. *Cleve Clin J Med*, 2001, **68**, 643-648.
11. KANOUTÉ F - *Aspects cliniques et paracliniques du SIDA à Bamako*. Thèse Méd, Bamako, 1991, 11.
12. KARCHER DS & FROST AR - The bone marrow in human immunodeficiency virus (VIH) related disease. *Am J Clin Pathol*, 1991, **95**, 63-71.
13. KREUZER KA & ROKSTROH JK - Pathogenesis and pathophysiology of anemia in HIV infection. *Ann Hematol*, 1997, **75**, 179-187.
14. MOORE RD, KERULY JC & CHAISON RE - Anemia and survival in HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retroviral*, 1998, **19**, 29-33.

15. MYLONAKIS E, DICKINSON BP, MILENO MD, FLANIGANT, SCHIFFMAN FJ *et al.*- Persistent *parvovirus* B19 related anemia of seven years' duration in HIV-infected patient: complete remission associated with highly active antiretroviral therapy. *Am J Hematol*, 1999, **60**, 164-166.
16. OMS - Case definition for AIDS surveillance in adults and adolescents. *Rel épidémiol hebd*, 1994, **69**, 273-275.
17. PICHARD E, GUINDO D, GROSSETETE G, FOFANA Y, MAÏGA YI *et al.*- L'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (HIV) au Mali. *Méd Trop*, 1988, **48**, 345-349.
18. SATHE SS, GASCONE P, LOW, PINTO R & REICHMAN LB - Severe anemia is an important negative predictor for survival with disseminated *Mycobacterium avium intracellulare* in acquired immunodeficiency syndrome. *Am Rev Respir Dis*, 1990, **142**, 1036-1042.
19. SIPSAS NV, KOKORI SI, IOANNIDIS JP, KYRIAKI D, TZIOUFAS AG & KORDOSSIS T. Circulating autoantibodies to erythropoietin are associated with human immunodeficiency virus type 1-related anemia. *J Infect Dis*, 1999, **180**, 2044-2047.
20. STETOR SR, RAUSCH JW, GUO MJ, BURNHAM JP, BOONE LR *et al.*- Characterization of (+) strand initiation and termination sequences located at the center of the equine infectious anemia virus genome. *Biochemistry*, 1999, **38**, 3656-3667.
21. SULLIVAN PS, HANSON DL, CHU SY, JONES JL & WARD JW - Epidemiology of anemia in human immunodeficiency virus (HIV)-infected persons: result from the multistate adult and adolescent spectrum of HIV disease surveillance project. *Blood*, 1998, **91**, 301-308.
22. VOLBERDING P - Consensus statement: anemia in HIV infection-current trends, treatment options, and practice strategies. Anemia in HIV Working Group. *Clin Ther*, 2000, **22**, 1004-1020.
23. WIKTOR SZ, SASSAN-MOROKO M, GRANT AD, ABOUYA L, KARON JM *et al.*- Efficacy of Trimethoprim-sulfamethoxazole Prophylaxis to decrease morbidity and mortality in HIV-1-infected patients with tuberculosis in Abidjan, Côte d'Ivoire: a randomized Controlled Trial. *Lancet*, 1999, **353**, 1469-1475.