

Anomalies de l'hémogramme et immunodépression dans l'association VIH/sida-tuberculose pulmonaire.

A. A. Hane (1), D. Thiam (2), S. Cissokho (1), F. Kabou (2), M. Ndiaye (1), S. Diop (2), O. Ba (1), K. Fall (2), B. M. Diop (3), M. Ndir (1), A. Diedhiou (1), A. O. Touré-Fall (2) & L. Diakhate (2)

(1) Clinique de pneumologie, CHU Fann, Dakar, Sénégal.

(2) Hématologie et immunologie, CNTS, B.P. 5002, Dakar, Sénégal.

(3) Clinique des maladies infectieuses, CHU Fann, Dakar, Sénégal.

Manuscrit n°1970. "Clinique". Reçu le 30 juin 1998. Accepté le 9 juin 1999.

Summary: Hemato-Immunological Abnormalities in Tuberculosis and HIV Infection in Senegal.

Key-words: AIDS - HIV - Tuberculosis - Hematology - Immunology - Hospital - Dakar - Senegal - Subsaharian Africa

Our objectives were to describe hemato-immunological abnormalities encountered in tuberculosis patients HIV seropositive (TBVIH+, n = 67) or not (TBVIH-, n = 39) and in HIV asymptomatic patients (aSVIH+, n = 40). We found :

- a great reduction of mean value of RBC and Hb in TBVIH+ and TBVIH- ;
- a reduction of mean value of leucocytes, total lymphocytes and CD4+ lymphocytes in TBVIH + and aSVIH+ ;
- an inversion of $\frac{CD4+}{CD8+}$ ratio, more important in TBVIH+ than in aSVIH+ .

HIV and tuberculosis association , HIV1 serotype and CD4 < 200/mm³ were found to promote significantly hemato-immunological abnormalities.

Résumé :

Mots-clés : VIH/sida - Tuberculose - Cytopénie - Lymphopénie - Anomalies hématologiques - Centre de transfusion - Immunodépression - Hôpital - Dakar - Sénégal - Afrique intertropicale

L'hémogramme, examen le plus important en hématologie, permet de mettre en évidence chez les patients tuberculeux séronégatifs au VIH (TBVIH-) une anémie normochrome normocytaire (54 %) associée à une lymphopénie (23 %) et, chez les patients asymptomatiques séropositifs pour le VIH (aSVIH+), une anémie (15 %), une leucopénie (7,5 %) et une lymphopénie (20 %).

Les anomalies hématologiques ainsi notées s'associent et s'aggravent chez les TBVIH+, chez qui on retrouve une anémie (85 %), une leucopénie (85 %) et une lymphopénie (51 %).

Le typage des lymphocytes CD4+, CD8+, a permis de noter une immunodépression chez 5 % des TBVIH-, 12,5 % des aSVIH+ et une importante déficience immunitaire chez 43,3 % des TBVIH+ ; celle-ci est d'autant plus marquée que le virus infectant est le VIH1. Cette immunodépression est corrélée à l'anémie, à la leucopénie et à la lymphopénie. Une lymphopénie < 1 000/mm³ permet de prédire un taux de CD4+ < 200/mm³.

Introduction

Les modifications hémato-immunologiques aussi bien au cours de l'infection par le VIH qu'au cours de la tuberculose sont fréquentes, diverses et de sévérité variable. Leur étude, qui présente un intérêt diagnostique et pronostique, participe à la recherche de complications et reste nécessaire tout au long du suivi des patients. Notre étude avait pour objectifs :

- de décrire le profil hémato-immunologique de patients tuberculeux séropositifs, tuberculeux séronégatifs et des sujets séropositifs asymptomatiques ;
- d'apprécier l'influence de l'association tuberculose et VIH sur l'hémogramme et la numération lymphocytaire CD4 - CD8 ;
- d'apprécier l'influence du sérotype viral et du stade biologique de l'infection par le VIH sur l'évolution des modifications hémato-immunologiques.

Patients et méthodes

Patients

La population étudiée, recrutée au niveau des sites de surveillance sentinelle de l'infection par le VIH (Centre national de transfusion sanguine, Clinique de pneumophthysiologie du CHU de Fann), était composée de malades tuberculeux séropositifs ou non et de donneurs de sang séropositifs asymptomatiques.

Méthodes

Les différents cas ont été inclus dans l'étude qui couvre la période de novembre 1992 à juillet 1993, au fur et à mesure de leur découverte.

Les tuberculeux étaient des adultes des deux sexes, hospitalisés à la Clinique de pneumophthysiologie et présentant une

tuberculose pulmonaire de première atteinte évoquée devant des signes cliniques et radiologiques et confirmée par une étude bactériologique positive des crachats soit à l'examen direct, soit à la culture sur milieu approprié sans autre pathologie cliniquement décelable. Tous ces malades avaient bénéficié d'une sérologie VIH (ELAVIA Mixt Pasteur Diagnostics). Toutes les sérologies positives ont été soumises à la confirmation par le Western Blot (Lav Blot 1 et 2 Pasteur Diagnostics) selon les critères du CDC et de l'OMS.

Les sujets non tuberculeux étaient des donneurs de sang séropositifs pour le VIH après dépistage systématique du VIH par la méthode ELISA (ELAVIA Mixt Pasteur Diagnostics). Ils étaient des deux sexes, ne présentaient aucun signe de sida et avaient été inclus dans l'étude au fur et à mesure de leur découverte.

Tous ces patients avaient bénéficié :

- d'un hémogramme fait au compteur automatique de cellules type Coulter T 540;
- d'une numération lymphocytaire (CD4, CD8) réalisée à l'Institut Pasteur de Dakar par cytométrie de flux type Facscan.

Pour l'analyse statistique de nos résultats, nous avons utilisé le test non paramétrique de KRUSKAL WALLIS pour l'analyse de variance grâce au Logiciel Epi Info Version 5.0. Une valeur de $p < 0,05$ a été considérée comme significative.

Résultats

Résultats globaux

Notre population d'étude, composée de 146 cas, était répartie en trois groupes de :

- 39 tuberculeux VIH négatifs (TBVIH-) d'âge moyen 36 ans, les extrêmes allant de 20 à 70 ans, des deux sexes avec un sex ratio M/F de 2/1;
- 67 tuberculeux VIH positifs (TBVIH+) d'âge moyen 36 ans, les extrêmes allant de 24 à 63 ans, avec un sex ratio de 2/1;
- 40 séropositifs asymptomatiques (aSVIH+) d'âge moyen 35 ans, les âges variant de 22 à 54 ans, avec un sex ratio de 4,7/1.

Le bilan hématologique nous a permis d'observer :

- une diminution de la valeur moyenne des globules rouges (GR) et du taux d'hémoglobine (Tx Hb) chez les TBVIH+ et les TBVIH-, mais cette anémie est significativement plus sensible chez TBVIH+ que les TBVIH- ($p = 0,001$);

- une réduction non significative ($p = 0,06$) de la valeur moyenne des leucocytes chez les TBVIH+ et chez les aSVIH+;
- une baisse significative ($p = 0,0002$) des lymphocytes totaux et CD4+ chez les TBVIH+ et les aSVIH+. Cette baisse des lymphocytes CD4+ est corrélée à une augmentation des lymphocytes CD8.

La réduction des lymphocytes CD4+ et l'augmentation des lymphocytes CD8+ ont pour conséquence l'inversion du rapport CD4+/CD8+, mais celui-ci est significativement plus bas chez les TBVIH+ que chez aSVIH+ comparés au TBVIH-. Pour ce qui concerne le sérotype viral, nous avons rencontré plus de VIH1 que de VIH2 chez les TBVIH+ (70 % versus 22 %). Par contre, chez les aSVIH+, nous avons autant de VIH1 (47,5 %) que de VIH2 (47,5 %).

Étude analytique des résultats

Toutes les modifications des constantes hématologiques ont été analysées en fonction du sérotype viral et du groupe de la classification de 1993 CDC/OMS.

En fonction du sérotype viral :

Le sérotype viral n'influence les modifications des constantes hématologiques de manière significative que pour les lymphocytes totaux ($p = 0,02$) et les CD4+ ($p = 0,01$) chez les TBVIH+ et pour les monocytes ($p = 0,02$) et les CD4+ ($p = 0,02$) chez les aSVIH1 (tableau I).

Tableau I.

Moyenne des constantes hématologiques en fonction du sérotype viral.
Mean of hemato-immunological invariables according to viral serotype.

sérotypes paramètres	TBVIH1(+) n = 47	TBVIH2(+) n = 15	aSVIH1(+) n = 19	aSVIH2(+) n = 19
GR (10 ¹²)	3,4 ± 0,8	3,7 ± 0,7	4,6 ± 0,6	4,8 ± 0,5
Hb (g/dl)	9 ± 2	11 ± 4	13 ± 2	14 ± 2
CCMH %	32 ± 3	38 ± 18	32 ± 2	32 ± 2
VGM	85 ± 10	83 ± 6	84 ± 9	87 ± 8
GB (10 ⁹)	6,2	5,2 ± 1,8	5,5 ± 2	4,5 ± 1,5
P. neutro (10 ⁹ /l)	3,8 ± 3,4	2,9 ± 1,6	2,6 ± 1,5	1,9 ± 0,7
P. éosino (10 ⁹ /l)	0,2 ± 0,1	0,2 ± 0,3	0,4 ± 0,3	0,2 ± 0,2
P. baso (10 ⁹ /l)	0,01 ± 0,04	0,008 ± 0,02	0,016 ± 0,02	0,013 ± 0,02
mono (10 ⁹ /l)	0,2 ± 0,1	0,2 ± 0,1	0,3 ± 0,2	0,2 ± 0,1
lympho totaux (10 ⁹)	1,9 ± 1,3	1,5 ± 0,8	2 ± 0,8	2,1 ± 1
lympho CD4 (10 ⁹ /l)	0,293 ± 0,371	0,481 ± 0,347	0,519 ± 0,375	0,621 ± 0,363
lympho CD8± (10 ⁹ /l)	1 ± 0,630	0,679 ± 0,570	0,890 ± 0,357	0,884 ± 0,526
CD4±/CD8±	0,3 ± 0,3	0,9 ± 0,6	0,7 ± 0,4	0,8 ± 0,6

En fonction du stade biologique de l'infection par le VIH

Les différents sujets qui composent les groupes étudiés ont été répartis en classes biocliniques selon le nombre de CD4 (15). Les TBVIH+ ont été répartis en sous-classes de C1 à C3 et les aSVIH+ en sous-classes de A1 à A3 (tableaux II et III).

Dans le groupe TBVIH+, nous trouvons trois sous-classes C1, C2 et C3 composées respectivement de 11, 27 et 29 cas. L'étude comparative de ces différentes sous-classes entre elles a permis de noter, d'une part, que le nombre des lymphocytes totaux et des CD8+ est plus élevé chez les malades de la sous-classe C1; d'autre part, le nombre de GR, de GB, de lymphocytes totaux et le taux d'hémoglobine sont significativement plus bas chez les malades de la sous-classe C3 par rapport aux sous-classes C1 et C2.

Pour ce qui concerne les aSVIH+, les sous-classes A1, A2 et A3 ont été trouvées avec respectivement 23, 12 et 5 cas. Les paramètres biologiques de la sous-classe A1 sont normaux tandis que ceux des sous-classes A2 et A3 sont diminués, mais de manière non significative par rapport à ceux de A1. Les sous-classes A2 et A3 ne présentent aucune différence entre elles.

Tableau II.

Moyenne des constantes hématologiques des TBVIH+ en fonction de la classe.

Mean of the hemato-immunological invariables of TB/HIV according to class.

paramètres	CD4/mm ³ n = 11	CD4 > 500 : C1 n = 11	CD4 : 200-499 : C2 n = 27	CD4 < 200 : C3 n = 29
GR (10 ¹² /l)	3,9	3,7	3,2	3,2
Hb (g/dl)	11	10	9	9
CCMH %	34	32	34	34
VGM FI	83	84	85	85
GB (10 ⁹ /l)	7,8	6,7	5,2	5,2
P. neutro (10 ⁹ /l)	3,7	4,1	3,7	3,7
P. éosino (10 ⁹ /l)	0,3	0,2	0,1	0,1
P. baso (10 ⁹ /l)	0	0,15	0,021	0,021
mono (10 ⁹ /l)	0,2	0,1	0,1	0,1
lympho totaux (10 ⁹ /l)	3,2	1,9	1,1	1,1
lympho CD8 (10 ⁹ /l)	1,214	1,061	0,675	0,675

Tableau III.

Moyenne des constantes hématologiques des aSVIH+ en fonction du nombre de CD4+

Mean of the hemato-immunological invariables of a HIV+ according to the number of CD4+.

paramètres	CD4/mm ³ n = 23	CD4+ > 500 : A1 n = 23	CD4+ 200-499 : A2 n = 12	CD4+ < 200 : A3 n = 5
GR (10 ¹² /l)	4,8	4,4	4,5	4,5
Hb. g/dl	14	12	12	12
CCMH %	33	32	32	32
VGM FI	87	84	86	86
GB (10 ⁹ /l)	5,3	4,4	4,8	4,8
P. neutro (10 ⁹ /l)	2,3	2	2,6	2,6
P. éosino (10 ⁹ /l)	0,2	0,5	0,3	0,3
P. baso (10 ⁹ /l)	0,016	0,007	0,023	0,023
mono (10 ⁹ /l)	0,3	0,2	0,3	0,3
lympho totaux (10 ⁹ /l)	2,4	1,5	1,5	1,5
lympho CD8- (10 ⁹ /l)	0,951	0,827	0,840	0,840

L'analyse détaillée de l'hémogramme des différents groupes étudiés (tableau IV) a permis de noter par rapport aux normes établies par LINHARD chez le noir africain :

- chez les aSVIH+, une anémie, une neutropénie, une éosinophilie et une lymphopénie dans respectivement 15 %, 30 %, 22,5 % et 20 % des cas ;

- parmi les TBVIH-, 54 % d'anémie, 26 % d'hyperleucocytose avec polynucléose neutrophile et 23 % de lymphopénie ;

- enfin, parmi les TBVIH+, une anémie dans 85 % des cas, une leucopénie dans 85 % des cas et une lymphopénie dans 51 % des cas.

La numération des lymphocytes CD4+ a permis de constater une immunodépression dans les trois groupes étudiés, mais la diminution des lymphocytes CD4+ est plus marquée chez les TBVIH+ et plus faible chez les TBVIH-.

Discussion

La tuberculose associée à l'infection par le VIH a une place importante dans la classification du sida. En effet, elle constitue l'infection opportuniste la plus fréquente et est entrée dans la définition du sida en 1987 (13) et en 1994 (17). Tout le monde s'accorde aujourd'hui à considérer le sida comme un facteur de recrudescence de la tuberculose de façon directe ou indirecte (11). Cette tuberculose surtout pulmonaire peut survenir à n'importe quel stade de l'infection par le VIH (12) et ce dans 30 à 50 % des cas avant le sida (17).

D'ailleurs, il était prévisible que la tuberculose se développât chez les malades infectés par le VIH du fait de la déficience de l'immunité cellulaire observée chez de tels patients (15). L'hémogramme et le typage lymphocytaire des trois groupes de sujets que nous avons étudiés nous ont permis de noter des désordres hématologiques et immunologiques.

Les anomalies rapportées dans la littérature (3, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 11) concernent toutes les lignées sanguines sous forme d'anémie, de leucopénie, de lymphopénie, de baisse du nombre de CD4+. En considérant les différentes cytopénies et les différents groupes étudiés, nous avons observé :

- une anémie chez 85 % des TBVIH+, 54 % des TBVIH- et 15 % des aSVIH+ ;

- une leucopénie chez 85 % des TBVIH+ et 7,5 % des aSVIH+ ;

- une hyperleucocytose avec polynucléose neutrophile chez 26 % des TBVIH-.

La présence de l'anémie est classique dans la tuberculose. Elle se rencontre dans les infections par le VIH, en dehors du sida, dans 10 à 20 % des cas selon les auteurs (2, 16, 19). Dans le sida, des taux de 70 % d'anémie sont rapportés pour BOUSCARY (7) et GODEAU (11) et ils sont corrélés au chiffre des CD4+ (19).

Dans l'association TB/VIH+, nous trouvons une leucopénie sans neutropénie, contrairement aux résultats rapportés dans la littérature où des taux de 50 à 70 % de neutropénie sont rencontrés dans le sida (3, 4, 6, 8). Cette absence de neutropénie est probablement due à la tuberculose car, dans notre étude, nous avons trouvé 26 % de polynucléose neutrophile chez les TBVIH-. Nos résultats sont à peu près superposables à ceux de BEUZIT (5) en Afrique Centrale.

Au plan immunologique, nos résultats recourent ceux de la littérature. L'immunodépression observée chez les TBVIH- est majorée lors de l'association TBVIH+.

Les diverses manifestations hématologiques de l'infection par le VIH sont aggravées par la tuberculose, aussi les cytopénies observées sont-elles dues à :

- la déviation du fer vers les foyers inflammatoires ;

- la destruction périphérique exagérée des cellules matures ;

- l'insuffisance de production par atteinte directe ou indirecte des progéniteurs hématopoïétiques ou du micro-environnement (5, 7, 11, 18, 19).

Tableau IV.

Répartition des patients selon les anomalies de l'hémogramme.
Distribution of patients according to abnormalities of hemogram.

malades	TBVIH- n =39	aSVIH (+) n =40	TBVIH (+) n =67
anomalies étudiées			
anémie : femme : < 11g/dl homme : < 12g/dl	21 (54%)	6 (15%)	57 (85%)
leucopénie (< 4 000/mm ³)	0	3 (7,5%)	57 (85%)
leucocytose (> 10 000/mm ³)	10 (26%)	1 (2,5%)	10 (15%)
neutropénie (< 1 800/mm ³)	0	12 (30%)	9 (13%)
polynucléose neutrophile (> 7 000/mm ³)	10 (26%)	0	8 (12%)
éosinophilie (> 500/mm ³)	10 (25%)	9 (22,5%)	6 (9%)
lymphopénie (< 1 500/mm ³)	9 (23%)	8 (20%)	34 (51%)
lymphocytose (< 4 000/mm ³)	1 (2%)	3 (7,5%)	4 (6%)

Conclusion

La tuberculose et l'infection par le VIH sont des affections dont les effets sont néfastes sur l'hématopoïèse et sur les moyens de défense de l'organisme. Leur association aggrave les anomalies hématologiques et immunologiques rencontrées dans chacune des pathologies.

Références bibliographiques

1. ABOLAFIA DM & MITSUYA RT - Hematological Abnormalities in AIDS (review). *Hemat Oncol Clin North Am*, 1994, **5**, 195-214.
2. ABRAMS DI - Lymphadenopathy related to the acquired immunodeficiency syndrome in homosexual men. *Med Clin North Am*, 1986, **7**, 693.
3. ABRAMS DI, LEWIS BJ, BECKTEAD JH *et al.* - Persistent diffuse lymphadenopathy in homosexual men. Endpoint or Prodrome? *Ann Intern Med*, 1984, **100**, 801.
4. BALDWIN GC, GASSON JC, QUAN SG *et al.* - Granulocyte macrophage colony stimulating factor enhances neutrophil function in acquired immunodeficiency syndrome patients. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1988, **85**, 2763.
5. BEUZIT Y, BOURGAREL 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, **52**, 193-199.
6. BLOOM EJ, ABRAMS DI & RODGERS GM - Lupus anticoagulant in the acquired immunodeficiency syndrome. *JAMA*, 1986, **256**, 491.
7. BOUSCARY D, TOULON P & DREYFUS F - Manifestations hématologiques au cours de l'infection à VIH. In: *Sida*. Doin Editeurs Paris, 1994, pp 125-135.
8. BRIZZI MF, DORW P, PORTERY A & PEGURARO L - Hematological abnormalities in the acquired immunodeficiency syndrome (review). *Hematologica*, 1990, **75**, 454-463.
9. CISSOKHO S - Contribution à l'étude du profil biologique du tuberculeux séropositif (Constantes hématologiques et immunologiques). Thèse Méd Dakar, 1995, **10**.
10. GODEAU B & BIERLING P - Manifestations hématologiques du sida. In: *Sida*. Doin Editeur Paris, 1994, pp 135-142.
11. GOLLUB EL, TRINO R, SALMON M, MOORE L, DEAN JL & DAVIDSON BL - Co-occurrence of AIDS and tuberculosis: results of a database "match" and investigation. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*, 1997, **16**, 44-49.
12. GRINSZTEJN B, FANDINHO FC, VELOSO VG, JOAO EC., LOURENCO MC *et al.* - Mycobacteremia in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Intern Med*, 1997, **157**, 2359-2363.
13. LAPORTE A - Sida et infection par VIH. In: *Sida et infection par le VIH*. Médecine et Science Flammarion Editeurs, 1989, pp 3-12.
14. MASLO C & CHARMOT G - Classification de l'infection HIV. Prise en charge des individus séropositifs. In: *Sida*. Doin Editeurs, 1994, pp 23-29.
15. MAYAUD C, DENIS M & AKOUN G - Atteinte respiratoire au cours du sida. In: *Sida et infection par le VIH*. Médecine et Science Flammarion Editeurs, 1989, pp 229-241.
16. METROKA CE, MACHER AM, ROOK AH & ALTEE HJ - Generalized lymphadenopathy in homosexual men. *Ann Med Intern*, 1983, **99**, 405.
17. MICHON C - Tuberculose. In: *Sida*. Doin Editeurs Paris, 1994, pp 175-181.
18. OKSENHENDLER E - Cytopénies auto immunes de l'infection par VIH. In: *Sida et infection par le VIH*. Médecine et Science Flammarion Editeurs, 1989, pp 331-334.
19. VAINCHENKER W & FARCET JP - Aspect hématologique des infections par VIH. In: *Sida et infection par le VIH*. Médecine et sciences Flammarion Editeurs, 1989, pp 323-329.