

Pathologies hématologiques liées à l'infection par le VIH

HIV-associated haematological complications

L. Seyler¹, S. Henrard² et J.-C. Goffard²

¹Interne Geneeskunde, UZ Brussels, ²Service de Médecine interne, Hôpital Erasme, ULB

RESUME

Bien que les traitements antirétroviraux combinés aient profondément modifié le pronostic de l'infection par le VIH, les complications hématologiques associées au VIH restent fréquentes à tous les stades de la maladie. Certains types de lymphomes ont vu leur incidence fortement diminuer alors que d'autres (lymphome B diffus et lymphome de Hodgkin) ont gardé une incidence stable. Le traitement de ces lymphomes n'est plus censé différer entre les personnes vivant avec le VIH et les autres. Les pathologies non malignes telles que les purpuras thrombopéniques immuns, les microangiopathies thrombotiques et les syndromes d'activation macrophagiques, également associées au VIH, seront également abordés.

Rev Med Brux 2018 ; 39 : 307-11

ABSTRACT

Despite recent advances in combined anti-retroviral therapy that have profoundly changed the prognosis of HIV infection, HIV-associated haematological complications remains frequent whatever the stage of the disease. Some types of lymphoma observed a dramatic reduction in their incidences but others such as diffuse B-cell lymphoma and Hodgkin lymphoma remain as frequent as before the CART era. Treatments for lymphoma are nowadays not different for people living with HIV than for others. Other non-neoplastic diseases such as immune thrombopenic purpura, thrombotic microangiopathies and hemophagocytic lymphohistiocytosis are still associated with HIV infection and will be discussed.

Rev Med Brux 2018 ; 39 : 307-11

Key words : HIV, lymphoma, haematology

INTRODUCTION

L'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) s'accompagne d'un nombre important de pathologies hématologiques qui surviennent à tous les stades de l'évolution naturelle de la maladie. Lors d'une infection aiguë par le VIH, l'anémie et la thrombopénie ne sont pas rares. Les lymphomes peuvent survenir au stade du syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) ou lorsque l'infection par le VIH est parfaitement contrôlée par un traitement antirétroviral efficace. Elles sont aussi parfois un indicateur d'une infection par le VIH méconnue devant servir de signal d'alarme au médecin qui prend en charge le patient.

La première partie traitera des affections hématologiques malignes liées au VIH ; la deuxième

partie des pathologies hématologiques non malignes liées au VIH.

HEMOPATHIES MALIGNES LIEES AU VIH

Introduction

Depuis l'introduction des trithérapies anti-rétrovirales (CART) dans le traitement de l'infection par le VIH en 1996, le pronostic des patients porteurs du VIH s'est nettement amélioré. En effet, un traitement antirétroviral bien conduit mène à une suppression de la charge virale dans le sang et restaure ou maintient l'immunité, mesurée par le taux de lymphocytes CD4+. Malgré ces avancées majeures et une nette amélioration de l'espérance de vie de ces patients, l'incidence de certaines pathologies comme les hémopathies malignes reste plus élevée que celle de

la population générale. Heureusement, le pronostic des patients séropositifs porteurs de lymphomes est actuellement généralement comparable à celui des patients sans infection par le VIH. De même, les traitements offerts aux patients atteints de cancers hématologiques liés au VIH sont les mêmes que les traitements standards, y compris les greffes de moelle.

Cette première partie traite des cancers hématologiques chez les patients infectés par le VIH¹.

Épidémiologie générale des lymphomes liés au VIH

Les lymphomes malins, principalement les lymphomes non Hodgkinien (LNH) et Hodgkinien (LH), sont les cancers les plus fréquents parmi les patients porteurs du VIH. La plupart des lymphomes liés au VIH sont des lymphomes des cellules B, mais les lymphomes-T ont aussi une incidence plus élevée². Les autres types de pathologies hématologiques malignes (lymphomes B de bas grade³, leucémies lymphocytiques, myélome multiple, néoplasies à cellules T...) n'ont pas vu leur incidence augmenter de façon significative avec l'épidémie du VIH et ne seront pas abordés ici.

L'épidémiologie des lymphomes a fortement changé depuis l'avènement des thérapies anti-rétrovirales combinées (cART) vers 1996. Avant les cART, l'incidence des lymphomes était linéairement liée au degré d'immunodépression des patients⁴. Les lymphomes NH diffus à larges cellules (DLBCL) et les lymphomes primaires du système central nerveux (PCNSL) étaient les plus fréquents, suivis des lymphomes primitifs des séreuses (*primary effusion lymphoma PEL*), les lymphomes-T et des maladies de Castleman multicentriques⁴ ; depuis le début des CART, les DLBCL restent les plus fréquents, suivis des LH et des lymphomes de Burkitt. Parmi ces types de lymphomes, 80 % sont actuellement des lymphomes périphériques, 15-20 % trouvent leur origine dans le système nerveux central (PCNSL). Moins de 3 % des lymphomes liés au VIH sont des lymphomes primitifs des séreuses (PEL), surtout retrouvés chez les patients très immunodéprimés (ayant des CD4+ à moins de 150/mm³).

Pathogenèse des lymphomes liés au VIH

Lors de la réplication du VIH dans les cellules humaines, un des premiers effets est la perte des cellules mémoires du GALT (*gut-associated lymphoid tissue*) dans les semaines qui suivent l'infection chez les humains⁵ ; il s'ensuit également une activation aberrante et probablement chronique des lymphocytes B⁶ et d'une inhibition directe des fonctions immunitaires par certaines protéines virales du VIH (telles que *vif*). Ensemble, ces mécanismes mènent à une dysfonction et une déplétion immunitaires profondes, favorisant le développement d'infections opportunistes et de tumeurs, et au SIDA. Cette sénescence précoce du système immunitaire mène en particulier à une perte du contrôle immunorégulateur des virus herpès

oncogènes EBV et HHV-8, qui sont très souvent associés aux cancers hématologiques liés au VIH⁷. Le virus HHV8 est particulièrement associé aux lymphomes des séreuses (PEL) ou aux maladies de Castleman.

Les lymphomes liés au VIH sont souvent de haut grade histologique. Tout comme pour la population séronégative pour le VIH, les lymphomes à cellules B larges diffuses (DLBCLs) sont aussi classifiés en 2 groupes (liés au pronostic et au traitement) chez les patients HIV+ : les sous-types " centre germinal " sont associés à une meilleure survie par rapport aux sous-types " post centre germinal "⁸.

Les lymphomes non hodgkiniens liés au VIH

Épidémiologie spécifique

Dans la période précédant les CART, l'incidence des LNH liés au VIH pouvait atteindre 60 à 200 fois celle d'une population séronégative, avec des différences encore plus marquées pour les PCNSL². Suite à l'introduction des CART, une diminution de 30 % et de 70 % des lymphomes périphériques et PCNSL respectivement, a été observée. Cette chute des lymphomes liés à une immunodépression sous-jacente reflète certainement l'immunoreconstitution chez les patients séropositifs. En revanche, l'incidence des lymphomes de Burkitt et des DLBCL centroblastiques est restée plutôt stable depuis l'existence des CART.

Présentation clinique des LNH

Les patients porteurs de LNH liés au VIH présentent souvent des symptômes-B florides, arrivent à des stades avancés de la maladie, avec des adénopathies importantes. Les présentations peuvent aussi être extranodales : atteintes leptoméningées, moelle osseuse envahie, les poumons ou la rate peuvent être atteints également. Les patients atteints de PEL présentent le plus souvent de l'ascite ou des épanchements pleuraux.

La mise au point est la même que pour les patients séronégatifs, y compris l'imagerie médicale devant inclure un PET-CT accompagné d'une imagerie du cerveau. Dans le cas de lymphomes de Burkitt, une biopsie de moelle et une ponction lombaire sont préconisées. Pour tous, une infection par l'hépatite B doit être exclue avant tout traitement chimiothérapique.

Depuis le début des CART, les seuls facteurs pronostiques défavorables sont un taux de CD4+ < 100 cellules/microL et un score IPI intermédiaire ou haut⁹.

Traitement et pronostic des lymphomes non Hodgkiniens systémiques liés au VIH

Dans l'ère des CART, il est évident que les patients doivent recevoir des chimiothérapies standards

comme pour les patients sans infection VIH ; aucune adaptation n'est justifiée sur seule base de la présence d'une infection par le VIH¹⁰. Il va de soi que la trithérapie doit être poursuivie ou entamée immédiatement si le diagnostic du VIH survient au moment de celui du lymphome. En effet, le pronostic et l'aboutissement du traitement du lymphome ne dépendent que du sous-type de lymphome et pas du taux d'immunité du patient. Les schémas de prévention des infections, l'administration de GCSFs (facteurs de croissance de la lignée blanche) et l'utilisation de rituximab (qui peut être utilisé chez les patients avec des CD4+ > 50 cellules/mm³) dans les chimiothérapies ont grandement amélioré le pronostic des patients.

Le contenu exact des schémas chimiothérapeutiques n'est pas du ressort de cette revue. Pour les DLBCL, les schémas CHOP, R-CHOP, R-CDE, EPOCH ou EPOCH-R sont les mêmes que ceux utilisés en hématologie oncologique générale et sont associés à des taux de survie sans rechute à 2 ans de 70-90 %¹¹. Pour les lymphomes de Burkitt, d'autres schémas sont d'application. Les patients en rechute qui répondent à la 2^e ligne de chimiothérapie peuvent également être candidats à la transplantation autologue de cellules souches ou inclus dans des études cliniques.

Le cas particulier des lymphomes primaires du système nerveux central (PCNSL)

Les PCNSL sont plus fréquents chez les patients HIV+ (15 % des LNH survenant chez les personnes séropositives) que dans la population générale (1 % des LNH), mais le nombre de cas de PCNSL a fortement chuté depuis l'introduction des CART, indiquant un lien direct avec l'immunodépression de l'hôte et l'effet de l'immunité sur le virus EBV.

La présentation clinique la plus répandue est celle d'un homme jeune, avec une immunité très basse (CD4+ < 50 cellules/mm³) et des symptômes méningés clairs et aigus (maux de tête, crise d'épilepsie, troubles neurologiques focaux...). Les lésions cérébrales sont souvent la seule atteinte ; la meilleure imagerie est la résonance magnétique qui détecte des lésions plus petites. La toxoplasmose cérébrale reste le diagnostic différentiel le plus fréquent. Si la sérologie toxoplasmose est négative, une PCR EBV sur le LCR (liquide céphalorachidien) et une bonne imagerie du cerveau ont une bonne spécificité pour le diagnostic du PCNSL, mais dans le doute, une biopsie cérébrale ne doit pas être retardée.

La chirurgie n'a pas de place dans le contexte d'un PCNSL. Par contre, les CART, les corticoïdes pour contrer l'effet de masse lié à de l'œdème autour de la/les lésion(s) et les antiépileptiques sont primordiaux dans l'approche thérapeutique du PCNSL. Les traitements spécifiques comprennent des combinaisons de méthotrexate et de rituximab, et certains régimes incluent la vincristine. Le choix de rajouter de la radiothérapie stéréotaxique est laissé au médecin traitant le patient¹².

Les lymphomes hodgkiniens (LH) liés au VIH

Épidémiologie et pathologie du LH lié au VIH

Les personnes infectées par le VIH ont un risque 10 fois plus élevé de développer un lymphome hodgkinien (LH) que quelqu'un de séronégatif¹. Il est intéressant de noter que ce risque est plus élevé chez les patients ayant une immunodépression modérée. Le lien entre une immunité basse et l'incidence des LH chez les patients HIV n'est donc pas clair et certains ne considèrent pas le LH comme une néoplasie liée au VIH, comme pourtant défini par l'OMS.

Les types histologiques de LH chez les patients HIV+ sont plus souvent défavorables (ex. à cellularité mixte, déplété en lymphocytes)¹³ et la présence du virus EBV est associée au LH dans 80 à 100 % des cas. Plusieurs hypothèses ont été émises pour expliquer les particularités épidémiologiques des LH liés au VIH, entre autres que la restauration immunitaire sous CART mène à la production de ligands pour certains récepteurs des cellules de Reed-Sternberg, qui activent ensuite la voie NFκB, produisant un feedback positif de prolifération de ces cellules pathogènes du LH¹⁴.

Le traitement du LH lié au VIH

Depuis l'introduction des CART, les patients séropositifs et atteints d'un LH peuvent être traités selon les standards de soins généralement appliqués pour les LH. De même, des chimiothérapies à hautes doses peuvent être administrées et une transplantation de cellules souches doit pouvoir être envisagée pour un patient séropositif.

Conclusion

Les cART permettent aux patients infectés par le VIH de vivre bien et longtemps. Le traitement des cancers hématologiques chez ces personnes doit suivre les mêmes standards de soins que ceux offerts aux patients sans infection par le VIH.

PATHOLOGIES HEMATOLOGIQUES NON NEOPLASIQUES LIEES AU VIH

La thrombopénie est l'anomalie hématologique la plus fréquente chez les personnes infectées par le VIH¹⁵. En effet, 5-10 % des personnes infectées par le VIH vont développer au cours de l'infection une thrombopénie, contre 40 % avant l'ère de la trithérapie antirétrovirale. Son incidence pour 1.000 patients a fortement diminué depuis l'arrivée des trithérapies passant de 16,3 durant la période pré-CART, à 4,6 au début des CART et à 1,9 durant l'ère actuelle¹⁶.

Le purpura thrombopénique immun (PTI) associé au VIH est la cause la plus fréquente et cette entité peut s'avérer être la première manifestation de l'infection par le VIH. Une thrombopénie inexplicée est dès lors un indicateur d'une possible infection par le VIH, soulignant la nécessité de réaliser une

sérologie¹⁷. Si la destruction périphérique immuno-médiée par le virus reste le mécanisme principal expliquant la thrombopénie, d'autres causes comme l'utilisation de certains médicaments myélotoxiques à l'occasion d'un traitement contre le cytomégalovirus (CMV) par exemple, ou encore l'existence de co-infections comme l'hépatite C, sont incriminées¹⁸. D'autres pathologies, plus rares mais plus sévères, comme les microangiopathies thrombotiques (PTT ou SHU) ou le syndrome d'hémophagocytose, conduisent généralement à l'apparition d'une thrombopénie qui peut se révéler sévère. Ces dernières seront détaillées plus loin. La physiopathologie du PTI associé au VIH reste partiellement incomprise. Si la destruction périphérique des plaquettes par la formation d'anticorps antiplaquettaires reste le mécanisme principalement évoqué, l'examen de la moelle hématopoïétique révèle souvent une production plaquettaire inefficace associée, via une possible apoptose induite par le VIH¹⁹ et/ou une toxicité directe de ce dernier sur les mégacaryocytes²⁰. D'un point de vue clinique, le PTI associé au VIH est comparable au PTI classique hormis une splénomégalie plus marquée et un taux de saignement moindre. Dans la plupart des cas, l'introduction du traitement antirétroviral (ARV) suffit à stabiliser le taux de plaquettes²¹. Cependant, dans des cas plus sévères, c'est-à-dire en cas de saignement ou en l'absence de symptômes, mais avec un taux de plaquettes inférieur à 30.000/mm³, le recours aux corticostéroïdes éventuellement associé aux immunoglobulines intraveineuses, voire la splénectomie, peut s'avérer nécessaire^{22,23}.

Les microangiopathies thrombotiques (MAT) représentent une autre cause de thrombocytopenie associée au VIH. Elles regroupent le syndrome hémolytique urémique (SHU) et le purpura thrombotique thrombotique (PTT). Cette autre cause de thrombopénie heureusement plus rare est responsable du développement de thromboses extensives des petits vaisseaux pouvant conduire en l'absence de traitement à une défaillance multisystémique²⁴. La survenue des MAT semble plus fréquente lorsqu'il existe une infection par le VIH sous-jacente. En effet, le diagnostic des MAT a décuplé au début de la pandémie de SIDA²⁵. Les MAT peuvent être la conséquence directe de l'infection par le VIH ou être secondaires aux multiples infections opportunistes associées à l'infection par le VIH au stade SIDA. En effet, il semblerait que l'incidence des MAT ainsi que la gravité du tableau clinique augmentent inversement avec la chute des lymphocytes CD4²⁶. De plus, certaines médications fréquemment utilisées chez les patients infectés par le VIH, comme le fluconazole ou l'acyclovir ont été associées au développement de MAT²⁷. Les signes classiques du PTT/SHU (fièvre, anémie hémolytique, thrombopénie, troubles neurologiques et/ou insuffisance rénale) sont rarement tous présents. Cependant, les symptômes neurologiques sont très fréquemment retrouvés dans les cas de PTT allant de la simple céphalée à la crise convulsive généralisée²⁴. La présence de schistocytes

au frottis sanguin, concernant parfois jusqu'à 70 % des érythrocytes, associé à une thrombopénie, une anémie hémolytique et une éventuelle insuffisance rénale, permet de poser le diagnostic de MAT. Les stratégies thérapeutiques classiques des MAT, à savoir la plasmaphérèse, l'immunosuppression et la splénectomie, ont été transposées aux cas associés au VIH, quelle que soit l'étiologie sous-jacente. Ces modalités thérapeutiques, en association avec l'introduction d'un traitement antirétroviral, (ARV) ont permis d'atteindre des taux de survie avoisinant les 90 %. L'eculizumab a également été rapporté comme efficace dans un cas clinique²⁸.

Une autre affection hématologique associée au VIH, rare, mais mortelle avec une survie de 50-60 %, est le syndrome d'activation macrophagique (SAM) (ou encore syndrome d'hémophagocytose ou syndrome d'activation lymphohistiocytaire - HLH). Il survient généralement chez les sujets infectés par le VIH de façon chronique et le plus souvent en présence d'autres agents infectieux (EBV, CMV, ...) ou de néoplasies, la plus fréquemment associée étant le lymphome²⁹. Quelques rares cas de SAM survenus lors d'infections aiguës par le VIH sont décrits dans la littérature³⁰. La physiopathologie a été partiellement élucidée au travers des immunodéficiences primaires s'accompagnant d'HLH. L'anomalie centrale semble être un déficit de cytotoxicité des lymphocytes T CD8+ et Natural Killer (NK), sans limitation de leur pouvoir d'activation ni de production cytokinique. Sous l'effet d'une infection particulière, il apparaît une activation normale mais inefficace du système lymphocyte T CD8+/NK, laissant persister l'agent causal et les macrophages qui pérennisent l'activation et la prolifération de ces mêmes lymphocytes T CD8+ et NK. Les cellules cytotoxiques stimulent en retour l'activation macrophagique et la boucle s'autoamplifie de façon incontrôlée. Le SAM se caractérise cliniquement par une fièvre, des troubles neurologiques, une hépatosplénomégalie et des adénopathies à l'examen clinique ainsi que des anomalies biologiques telles que l'hyperferritinémie, une hypertriglycéridémie, une cytopénie, une hypofibrinogénémie, une altération des tests hépatiques et une élévation du récepteur soluble de l'IL2 et du CD25.

Le diagnostic peut s'avérer difficile puisque l'ensemble du tableau est rarement présent et que la biopsie de moelle hématopoïétique ne révèle une hémophagocytose que dans 10 % des cas³¹. Pour cette raison, la biopsie ne doit jamais retarder l'introduction d'un traitement efficace. Le traitement repose en priorité sur le traitement de l'agent infectieux causal associée au VIH s'il y en a un, tout en considérant le risque potentiel d'un syndrome d'immunorestauration. L'introduction immédiate d'un traitement ARV permet une nette amélioration clinique dans les 5-7 jours dans de nombreux cas rapportés dans la littérature. Malgré l'efficacité du traitement ARV, un traitement cytotoxique et immunomodulateur (par VP-16 et hautes doses de corticoïdes) peut s'avérer nécessaire dans les cas les plus sévères.

CONCLUSION

Malgré l'efficacité des thérapies antirétrovirales, les pathologies hématologiques restent fréquentes dans une population de personnes vivant avec le VIH. Les diagnostics tardifs sont en partie responsables de la persistance d'atteintes hématologiques sévères, même si l'incidence de pathologies lymphomateuses reste plus importante que dans la population générale.

Conflits d'intérêt : Les Drs S. Henrard (en 2016-2017), L. Seyler et J.-C. Goffard (en 2018) ont été consultants pour les firmes Gilead Sciences, Viiv Healthcare et Janssen.

BIBLIOGRAPHIE

- Rios A. HIV-related hematological malignancies: a concise review. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2014;14 Suppl:S96-103.
- Biggar RJ, Engels EA, Frisch M, Goedert JJ; AIDS Cancer Match Registry Study Group. Risk of T-cell lymphomas in persons with AIDS. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2001;26(4):371-6.
- Levine AM, Sadeghi S, Espina B, Tulpule A, Nathwani B. Characteristics of indolent non-Hodgkin lymphoma in patients with type 1 human immunodeficiency virus infection. *Cancer*. 2002;94(5):1500-6.
- Shiels MS, Pfeiffer RM, Gail MH, Hall HI, Li J, Chaturvedi AK *et al*. Cancer burden in the HIV-infected population in the United States. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103(9):753-62.
- Veazey RS, Lackner AA. Getting to the guts of HIV pathogenesis. *J Exp Med*. 2004;200(6):697-700.
- Gloghini A, Dolcetti R, Carbone A. Lymphomas occurring specifically in HIV-infected patients: from pathogenesis to pathology. *Semin Cancer Biol*. 2013;23(6):457-67.
- Angeletti PC, Zhang L, Wood C. The viral etiology of AIDS-associated malignancies. *Adv Pharmacol*. 2008;56:509-57.
- Dunleavy K, Little RF, Pittaluga S, Grant N, Wayne AS, Carrasquillo JA *et al*. The role of tumor histogenesis, FDG-PET, and short-course EPOCH with dose-dense rituximab (SC-EPOCH-RR) in HIV-associated diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 2010;115(15):3017-24.
- Levine AM. Management of AIDS-related lymphoma. *Curr Opin Oncol*. 2008;20(5):522-8.
- Barta SK, Xue X, Wang D, Tamari R, Lee JY, Mounier N *et al*. Treatment factors affecting outcomes in HIV-associated non-Hodgkin lymphomas: a pooled analysis of 1546 patients. *Blood*. 2013;122(19):3251-62.
- Little RF, Pittaluga S, Grant N, Steinberg SM, Kavlick MF, Mitsuya H *et al*. Highly effective treatment of acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma with dose-adjusted EPOCH: impact of antiretroviral therapy suspension and tumor biology. *Blood*. 2003;101(12):4653-9.
- Chamberlain MC, Johnston SK. High-dose methotrexate and rituximab with deferred radiotherapy for newly diagnosed primary B-cell CNS lymphoma. *Neuro Oncol*. 2010;12(7):736-44.
- Carbone A, Gloghini A, Serraino D, Spina M. HIV-associated Hodgkin lymphoma. *Curr Opin HIV AIDS*. 2009;4(1):3-10.
- Carbone A, Gloghini A, Dotti G. EBV-associated lymphoproliferative disorders: classification and treatment. *Oncologist*. 2008;13(5):577-85.
- Lebrun D, Hentzien M, Cuzin L, Rey D, Joly V, Cotte L *et al*. Epidemiology of autoimmune and inflammatory diseases in a French nationwide HIV cohort. *AIDS*. 2017;31(15):2159-2166.
- O'Bryan TA, Okulicz JF, Bradley WP, Ganesan A, Wang X, Agan BK. Impact of the highly active antiretroviral therapy era on the epidemiology of primary HIV-associated thrombocytopenia. *BMC Res Notes*. 2015;8:595.
- Lhopitallier L, Moulin E, Hugli O, Cavassini M, Darling KEA. Missed opportunities for HIV testing among patients newly presenting for HIV care at a Swiss university hospital: a retrospective analysis. *BMJ open*. 2018;8:e019806.
- Coyle TE. Hematologic complications of human immunodeficiency virus infection and the acquired immunodeficiency syndrome. *Med Clin North Am*. 1997;81:449-70.
- Zauli G, Catani L, Gibellini D, Re MC, Vianelli N, Colangeli V *et al*. Impaired survival of bone marrow GPIIb/IIIa+ megakaryocytic cells as an additional pathogenetic mechanism of HIV-1-related thrombocytopenia. *Br J Haematol*. 1996;92(3):711-7.
- Zucker-Franklin D, Cao YZ. Megakaryocytes of human immunodeficiency virus-infected individuals express viral RNA. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1989;86:5595-9.
- Arranz Caso JA, Sanchez Mingo C, Garcia Tena J. Effect of highly active antiretroviral therapy on thrombocytopenia in patients with HIV infection. *N Engl J Med*. 1999;341:1239-40.
- Pollak AN, Janinis J, Green D. Successful intravenous immune globulin therapy for human immunodeficiency virus-associated thrombocytopenia. *Arch Intern Med*. 1988;148(3):695-7.
- Oksenhendler E, Bierling P, Chevret S, Delfraissy JF, Laurian Y, Clauvel JP *et al*. Splenectomy is safe and effective in human immunodeficiency virus-related immune thrombocytopenia. *Blood*. 1993 Jul 1;82(1):29-32.
- Becker S, Fusco G, Fusco J, Balu R, Gangjee S, Brennan C *et al*. HIV-associated thrombotic microangiopathy in the era of highly active antiretroviral therapy: an observational study. *Clin Infect Dis*. 2004;39 Suppl 5:S267-75.
- Gervasoni C, Ridolfo AL, Vaccarezza M, Parravicini C, Vago L, Adorni F *et al*. Thrombotic microangiopathy in patients with acquired immunodeficiency syndrome before and during the era of introduction of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2002;35(12):1534-40.
- Hill QA, Minton J. The importance of CD4 count, viral load and highly active antiretroviral therapy in HIV-associated thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). *Sex Transm Infect*. 2012;88(1):38-9.
- Bell WR, Chulay JD, Feinberg JE. Manifestations resembling thrombotic microangiopathy in patients with advanced human immunodeficiency virus (HIV) disease in a cytomegalovirus prophylaxis trial (ACTG 204). *Medicine (Baltimore)*. 1997;76(5):369-80.
- Jin A, Boroujerdi-Rad L, Shah G, Chen JL. Thrombotic microangiopathy and human immunodeficiency virus in the era of eculizumab. *Clin Kidney J*. 2016;9(4):576-9.
- Doyle T, Bhagani S, Cwynarski K. Haemophagocytic syndrome and HIV. *Curr Opin Infect Dis*. 2009;22(1):1-6.
- Manji F, Wilson E, Mahe E, Gill J, Conly J. Acute HIV infection presenting as hemophagocytic lymphohistiocytosis: case report and review of the literature. *BMC Infect Dis*. 2017;17:633.
- Tothova Z, Berliner N. Hemophagocytic Syndrome and Critical Illness: New Insights into Diagnosis and Management. *J Intensive Care Med*. 2015;30(7):401-12.

Correspondance :

J.-C. GOFFARD
Hôpital Erasme
Service de Médecine interne
Route de Lennik, 808
1070 Bruxelles
E-mail : jc.goffard@erasme.ulb.ac.be

Travail reçu le 16 juillet 2018 ; accepté dans sa version définitive le 20 juillet 2018.