



**HAL**  
open science

# Caractéristiques et prise en charge de l'anémie hémolytique auto-immune au cours de l'infection par le VIH : série rétrospective de 28 cas

Clément Gourguechon

► **To cite this version:**

Clément Gourguechon. Caractéristiques et prise en charge de l'anémie hémolytique auto-immune au cours de l'infection par le VIH : série rétrospective de 28 cas. Médecine humaine et pathologie. 2015. dumas-01253690

**HAL Id: dumas-01253690**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01253690>**

Submitted on 11 Jan 2016

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE DE PICARDIE JULES VERNE

AMIENS

FACULTE DE MEDECINE

Année 2015 - N° 2015 - 148

CARACTERISTIQUES ET PRISE EN CHARGE DE  
L'ANEMIE HEMOLYTIQUE AUTO-IMMUNE AU COURS  
DE L'INFECTION PAR LE VIH : SERIE  
RETROSPECTIVE DE 28 CAS

Thèse pour le Diplôme d'Etat de Docteur en Médecine

Discipline : Médecine Interne

Présentée et soutenue publiquement le 16/10/2015

à Amiens

Par GOURGUECHON Clément

Né le 28.03.1986 à COLOMBES (92)

Jury :

Président du jury : Monsieur le Professeur P.DUHAUT

Membres du Jury : Monsieur le Professeur E.OKSENHENDLER

Monsieur le Professeur J.L. SCHMIT

Monsieur le Professeur J.P. MAROLLEAU

Monsieur le Docteur J. SCHMIDT

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur L. GALICIER

A mon Maître et président de jury

Monsieur le Professeur Pierre DUHAUT

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

(Médecine Interne)

Chef du service Médecine Interne et Maladies Systémiques

Pôle « Médico-chirurgical digestif, rénal, infectieux, médecine interne et  
endocrinologie » (D.R.I.M.E)

*Vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse.*

*Je vous remercie pour votre enseignement au cours de mes études de médecine,  
pour l'intérêt que vous avez porté à mon parcours professionnel tout au long  
de mon internat et de me permettre de poursuivre ma carrière dans votre  
service.*

*Veillez recevoir à travers ce travail l'expression de mon respect et de ma  
sincère reconnaissance.*

A mon Maître et juge,

Monsieur le Professeur Eric OKSENHENDLER

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

(Médecine Interne, Hématologie)

Chef du service d'Immunopathologie Clinique

Département d'Immunologie Clinique, Hôpital Saint Louis, Assistance

Publique Hôpitaux de Paris

*Vous me faites l'honneur de prendre part à ce jury de thèse et de faire le déplacement pour assister à ma soutenance.*

*Je vous remercie pour votre accueil dans le service, votre enseignement toujours très clinique et pragmatique, pour vos conseils et votre bienveillance.*

*Je vous remercie de m'avoir permis de réaliser ce travail dans votre service.*

*Veillez trouver dans ce travail toute l'expression de ma gratitude, de mon admiration et de mon profond respect.*

A mon Maître et juge,

Monsieur le Professeur Jean-Luc SCHMIT

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

(Maladies infectieuses et tropicales)

Responsable du Service de Maladies infectieuses et tropicales

Pôle “Médico-chirurgical digestif, rénal, infectieux, médecine interne et  
endocrinologie”(D.R.I.M.E)

Chevalier dans l’ordre des Palmes Académiques

*Vous me faites l’honneur de juger ce travail et de faire partie de ce jury de thèse*

*Je vous remercie de juger ce travail, de votre enseignement au cours de mes  
études de médecine et de votre disponibilité au quotidien. Vous avez suscité chez  
moi une passion pour l’infectiologie qui m’a guidé vers mon choix de spécialité  
actuel.*

*Veillez trouver dans ce travail l’expression de mon profond respect et de ma  
considération.*

A mon Maître et juge,

Monsieur le Professeur Jean-Pierre MAROLLEAU

(Hématologie, Transfusion)

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

Chef du service d'Hématologie Clinique et de Thérapie Cellulaire

Directeur du pôle Oncopôle

*Vous me faites l'honneur de juger ce travail.*

*Je vous remercie pour votre enseignement au cours de mes études de médecine, pour votre accueil lors de mon passage dans votre service, pour m'avoir encouragé dans l'intérêt que je porte au lien étroit entre l'immunologie et l'hématologie, et de votre soutien pour différents travaux réalisés au cours de mon internat.*

*Veillez trouver dans ce travail l'expression de toute ma reconnaissance, de mon profond respect et de ma considération.*

A mon Maître et juge,

Monsieur le Docteur Jean SCHMIDT

Maître de Conférence des Universités – Praticien Hospitalier

(Médecine Interne)

*Tu me fais l'honneur de juger mon travail de thèse et d'assister à ma soutenance.*

*Je te remercie pour m'avoir transmis pendant mon externat ta passion pour la Médecine Interne, de m'avoir appris la complexité et l'importance d'un interrogatoire approfondi et d'un examen soigné, de m'avoir enseigné et encadré pendant mes années d'internat, pour ton soutien et tes précieux conseils. J'ai pu apprécier tes qualités professionnelles et humaines. J'ai la chance et le plaisir de pouvoir de continuer de travailler et d'apprendre en ta compagnie.*

*Trouve dans ce travail l'expression de mon profond respect, de ma gratitude et de mon admiration.*

A mon Maître et Directeur de Thèse

Monsieur le Docteur Lionel GALICIER

Praticien Hospitalier

(Médecine Interne, Hématologie)

*Tu m'as fait le très grand honneur de m'avoir confié et d'avoir encadré ce travail de thèse.*

*Je te remercie pour ta patience, pour tes conseils et ton aide au cours de mon travail de thèse. J'ai pris beaucoup de plaisir à travailler et apprendre à tes côtés pendant les six mois passés dans le service, j'ai pu apprécier tes qualités professionnelles et humaines, ton savoir et ton plaisir de le partager. Ce fut un plaisir que de réaliser ce travail avec toi, qui fut riche en enseignements.*

*Trouve dans ce travail tous mes remerciements, l'expression de ma gratitude, de mon admiration et de mon profond respect.*



### **A mes parents, Dominique et Nelly**

Je vous remercie de m'avoir éduqué et élevé pour devenir le médecin que je suis et le docteur que je serai. Vous m'avez transmis l'envie d'apprendre toujours plus et l'importance de transmettre son savoir.

Je vous remercie pour votre soutien infaillible tout au long de ces nombreuses années d'études, pour les non moins nombreux déménagements, pour les relectures de mémoire, puis de cette thèse, pour votre présence irremplaçable. Je vous dédie ce travail qui marque l'aboutissement de mes études et mon entrée dans deux mondes, celui de la santé qui est devenu ma vocation, et celui de l'enseignement, vers lequel vous m'avez guidé sans le vouloir.

### **A ma sœur Coralie,**

Je te remercie d'être toujours aussi présente dans les moments de bonheur comme de tristesse, dans la joie comme dans le doute, malgré la distance qui nous sépare. J'admire ton travail et le courage dont tu as fait preuve pendant tes études et tes années d'apprentissage, je ne doute pas un instant de ta réussite. Malgré ton manque de confiance tu as prouvé tes compétences et tes qualités, reste consciencieuse mais n'oublie pas que comme « Everybody needs deadlines », « le mieux est l'ennemi du bien ».

### **A Stéphanie**

Je te remercie pour ton amour, ta patience, ton soutien et tes précieux conseils. J'apprécie chacun des précieux instants passés avec toi.

### **A Sylviane, ma grand-mère adorée**

A mon grand regret tu es partie avant que je ne devienne docteur, pour que je puisse « te soigner » comme tu le disais. J'ai grandi entouré par ton amour, ta bienveillance, tes encouragements. Tu as toujours été fier de moi et je sais que tu le seras malgré ton absence en ce moment que tu n'aurai manqué pour rien au monde.

### **A Fernand, Marie Louise et Ernest, mes grands parents**

A mon grand regret, vous n'avez pas pu assister de votre vivant à cet instant, mais je sais malgré que vous ayez été fier de voir ce que je suis devenu, et ce que je deviendrai.

## **A Bruno mon oncle et parrain**

Je regrette ton absence à mes côtés en ce jour où j'aurai pu te rendre fier. Je te remercie de m'avoir transmis ta joie de vivre, ton amour et ton respect de la nature et des animaux, pour m'avoir transmis la passion pour la pêche, pour m'avoir fait rire sans cesse depuis que je suis né. Comme le disait Coluche que tu admirais, tu as préféré « mourir de ton vivant », et c'est bien vivant que tu es dans mon esprit.

## **A Alain, mon oncle**

C'est ta bienveillance, ta gentillesse et ta joie de vivre qui m'ont accompagné toutes ces années, qui me manqueront en cette journée à laquelle tu n'auras pu assister. Je sais que comme tout Gourguechon, tu aurais été présent et fier.

## **A ma famille**

**Ma grande tante Denise,**

**Mes cousins et cousines : Fabrice et Sabine, Ludovic et Fabrice, Olivier et Christine, Damien, Thomas, Julien, Baptiste, Romain, Amandine et Cécile**

**Mes oncles et tantes : Amédé et Marie-Jo, Martine, Isabelle, Jean et Carole, Jean-Marc et Armelle, Alain Comont**

**Mes petits cousins et cousines : Cécile, Isis, Florian, Eléa, Enoa**

Merci pour tous les instants que nous avons partagés ensemble qui ont fait de moi celui que je suis aujourd'hui. Merci pour votre patience et votre compréhension pendant ces longues années d'études, marquées par mes absences lors des réunions de familles à causes d'examens, de gardes, d'astreintes. Je vous remercie pour votre présence le jour de ma thèse, pour ceux qui sont venu comme pour ceux qui n'ont pu venir mais qui ont eu une pensée pour moi.

A Patrick et Marylin mes beaux-parents,

Merci pour votre gentillesse, votre disponibilité et votre patience

**Vincent mon ami de toujours**, malgré les différentes routes que nous avons prises après le lycée, nous avons toujours réussi à nous recroiser, et à chaque fois tout est comme la dernière fois qu'on s'était quitté

### **Mes amis de fac' Fox, Mac Bright, Marco, Mez, Jojo, PtiMez, Greg, Niakan**

Les années se sont vite écoulées depuis le temps où nous partagions tout ensemble aussi bien nos journées à la faculté, nos soirées arrosées, nos week-ends et nos vacances. Merci pour tous ces instants partagés, votre présence dans tous les instants, les meilleurs comme les plus difficiles.. C'est un bonheur à chaque fois de vous retrouver, qui sera encore plus grand en cette occasion.

### **A mes amis d'internats, co-internes ou rencontres**

#### **Gaëlle, Clément et Mathilde, Yoan et Cécile, Agathe et Julien**

Le temps est passé bien vite depuis votre arrivée sur Amiens, nous avons partagé ensemble beaucoup d'instant. C'est un plaisir d'avoir passé cet internat et « grandi » en votre compagnie. Merci pour votre joie de vivre, votre bonne humeur, votre présence dans les moments importants, comme des frères. Je me souviendrai éternellement de notre rencontre, ainsi que de notre première journée d'internat, surtout celle de Yoan ! Malheureusement on ne pourra pas être co-chefs, mais je serai toujours là pour vous, tant au niveau professionnel que personnel.

Gaëlle, j'ai eu la chance de t'avoir comme interne et tu m'a conforté dans mon choix de spécialité, puis comme co-interne. J'ai apprécié ton professionnalisme, ton honnêteté et ton intégrité. Ce sera toujours un plaisir de travailler avec toi comme ce le fut de présenter nos mémoires ensembles ! Nous voilà internistes, What else ?

Mathilde j'ai eu le plaisir de t'avoir comme externe (tu restes la première au top 10), de te voir devenir interne, et d'avoir joué (petit) rôle dans ta rencontre avec Clément.

Agathe, tu restes toujours aussi calme et apaisante qu'au premier jour, Mlle STILNOX.. Ne change pas, reste fidèle à toi-même !

#### **Sarah**

Nombreuses sont les soirées que nous avons passées à discuter ensemble de médecine et de tant d'autres choses. Le chemin nous semblait long, et malgré tout il passe tellement vite que nous voilà grand ! Merci pour ta bonne humeur, pour tes conseils, pour ton accueil quand je viens vous rendre visite à toi et Jonathan. Ce sera toujours un plaisir de passer du temps avec toi petit scarabé, pour travailler comme pour discuter, tout simplement.

### **Myriam**

J'ai toujours apprécié ta joie de vivre, ta gentillesse, ta disponibilité et ton humour. Nous partageons beaucoup de passions, source de longues discussions et débats qui resteront toujours dans mon esprit. Tu nous as quittés trop tôt et je regrette avec beaucoup de tristesse ton absence.

### **Thomas et Anne-Claire**

Quand je t'ai rencontré, j'ai tout de suite pensé qu'on allait s'entendre et je ne me suis pas trompé. C'est un bonheur de te voir présent aujourd'hui avec ta petite famille. Elle s'est drôlement fait attendre cette thèse mais enfin me voilà aussi « Libéréééééé, Délivréééééé !!!!!! ».

### **Audrey**

Je n'ai jamais eu la chance de travailler avec toi, mais nous avons passé beaucoup de bons moments ensemble. A mon tour de devenir « chef », j'espère y arriver avec la même assurance que toi

### **Mélina**

J'ai eu beaucoup de plaisir de travailler avec toi, et comme souvent c'est comme ça que naît une amitié. J'apprécie ta très grande humanité, l'importance que tu attaches au contact humain et qui t'as poussé à quitter l'hématologie. J'espère qu'on aura de nouveau l'occasion de travailler ensemble.

**A mes co-internistes et futurs internes :** Juliette, Myriam, Anne, Pauline, Audrey, Xavier, Amandine

C'était un plaisir de partager les soirées de cours de DES ensemble et d'apprendre ensemble, merci pour votre soutien. J'espère ne pas vous décevoir en tant que chef. Je compte sur vous pour que l'AJIP continue de grandir !

**A tous les autres :** Nathalie Plouviette la reine de la fibroscopie, Christophe Strassy mon cardiologiste préféré, Louise, Delphine « blonde », Julien, JP, Sami, Clément, Clémence, Adélaïde, Jérôme, Max', Xiaoli, Morgane, Mathurin, Marthe, Justine, Gauthier, Marie-Anaïs, Jérôme « Papa Peyrache », Xavierus Cottignus « ceux qui vont mourir te saluent », Ariane, Cécile, Pauline, Christelle, Florence, Claire, Coralie, Caroline

J'ai pris du plaisir à travailler avec chacun de vous, dans les stages où nous étions, ou par vos avis de futur-spécialiste. J'ai appris et grandi à votre contact, je vous remercie d'avoir

partagé avec moi votre savoir et votre vue de la Médecine. Je garde un excellent souvenir des soirées passées ensemble, j'espère que vous serez présent à celle de ma thèse !

**A mes co-internes parisiens Louissette, Alex et Matthieu :**

Merci pour votre accueil, c'était un plaisir de partage avec vous ces 6 mois à Saint-Louis, de bons comme de mauvais moments dans lesquels nous étions ensemble ! Louise et Alex bon courage pour vos M2 et la fin de votre internat. Matthieu tu vas découvrir comme moi le clinicat, que la force soit avec toi...

**A tous les chefs qui m'ont encadré pendant mon internat,**

**Au Dr Amar SMAIL,**

Vous m'avez accueilli dans la famille de la Médecine Interne avant même d'être interne, vous m'avez transmis votre enthousiasme et votre passion pour cette spécialité. J'ai beaucoup appris à votre contact, je n'ai pu qu'admirer votre savoir, votre enthousiasme et votre énergie dans le travail qui n'ont d'égale que votre bienveillance à l'égard des patients comme celui des personnes avec qui vous travaillez. C'est un honneur d'avoir été votre interne, et j'aurais toujours besoin de vos conseils en tant que chef.

**Au Dr Valery SALLE,**

Tu m'as très tôt encadré en tant qu'interne puis externe, et tu partages avec tous ceux que tu croise ta passion pour ton travail, dans lequel tu es très dévoué et enthousiaste. C'est un plaisir d'avoir appris et travailler avec toi en tant qu'interne, j'ai la chance de pouvoir continuer à recevoir ton enseignement en tant que chef.

**Au Dr Bruno Royer,**

Tu m'as fait partager tes connaissances et ta passion pour l'hématologie. Je te remercie pour m'avoir permis de réaliser mon mémoire de DES sur un sujet qui m'intéressait beaucoup.

**Au Pr Julien Maizel,**

Merci pour ton accueil et ton enseignement qui m'ont donné envie de poursuivre mon expérience de la réanimation médical. J'ai pris beaucoup de plaisir à travailler et à apprendre à ton contact, tu m'as appris comment organiser sa garde, comment intuber, comment faire une fibroscopie, poser un cathéter, faire une échographie cardiaque. Tu m'as enseigné qu'il faut de la patience, de la bienveillance et de la modestie pour réussir à enseigner aux autres et

à leur transmettre donner envie de suivre la même voie que nous. Je te remercie de m'avoir confié travail de recherche permettant de réunir 2 passions, l'hématologie et la réanimation.

**Au Dr Loay KONTAR,**

Merci pour m'avoir aidé à prendre confiance dans le domaine de la réanimation, à m'encourager à poursuivre ma formation dans cette voie. J'ai appris beaucoup de choses à ton contact d'interniste super-réanimateur, tu m'as enseigné qu'il ne faut négliger aucune piste même les moins probables. Tu es l'exemple même de l'utilité des internistes en réanimation

**Au Dr Laurence GERARD,**

Merci de m'avoir permis de progresser dans la gestion des bases de données, qui m'a été très utile pour ma thèse.

**A mes « supers » chefs de clinique : Dr KOHUT, Dr PACCOU, Dr PARCELIER, Dr WETZSTEIN, Dr BOUTBOUL, Dr BRAZIER, Dr BACCARI-RISAL**

J'ai beaucoup appris à votre contact, vous avez tous su faire preuve de patience et être présent pour m'encadrer, vous m'avez encouragé à progresser et à avoir confiance en moi, j'espère être digne de votre enseignement et devenir un aussi bon chef que l'avez été.

Dr KOHUT, toujours présent dans les pires comme les meilleurs instants et toujours avec le sourire.

Dr PACCOU, tu m'as enseigné la rhumatologie comme personne d'autre, j'ai apprécié ta démarche interniste et ta rigueur dans le travail.

Dr PARCELIER, tu m'as transmis dès mon externat le goût pour l'hématologie, si bien que j'y ai consacré un an de mon internat, et que c'est durant ces 2 semestres que j'ai le plus appris au contact des patients. Tu as toujours été très présente comme chef, c'est un plaisir d'avoir travaillé avec toi, bon réussite dans ta nouvelle vie.

Dr WETZSTEIN, tu m'as appris que l'on peut dépasser ses peurs et ses limites, tu m'as aidé à faire mes premiers pas dans le domaine de la réanimation, je regrette de ne pas avoir pu apprendre plus longtemps avec toi.

Dr BOUTBOUL, j'ai passé 6 mois riche en émotions et en apprentissage grâce à toi, toujours le sourire, la banane. J'espère réussir un jour à avoir la même assurance que toi, c'était un réel bonheur et un honneur de travailler avec toi. Bon courage pour ton déménagement de l'autre côté de la Seine, maintenant que tu vas t'intéresser aux souris et aux lignées cellulaires, que vont devenir les patients ??

Signé : Anestis Anesthesia Gourguechon

Dr BRAZIER, tu as montré que tu étais un excellent chef, j'ai appris beaucoup de choses avec toi pendant ces 6 derniers mois, tu m'as enseigné la curiosité et le goût d'en apprendre toujours plus qui est nécessaire en réanimation, tu m'as permis d'avoir plus confiance en moi.

Dr BACCARI-RISAL, c'était un plaisir de travailler avec toi, tu m'as transmis ton expérience de jeune chef en réanimation, merci pour ta constante bonne humeur et de m'avoir enseigné la rigueur.

**A toutes les équipes para-médicales des services dans lequel je suis passé au cours de mes 5 années d'internat, en particulier les services de Médecine Interne et de Réanimation Médicale qui ont dû me supporter pendant un an : Karine, Stéphanie, Audrey, les Virginies, Léonie, Dominique, Catherine, Elodie, Sam, Tiff-Touff, les Julies, Laure, Mélanie G et Mélanie M, Hélène, Mathieu, Charlotte, Isa, Choche, Cha', Marjo, Emilie, Camille, Chloé, Marie, Céline et les autres.**

Je vous remercie pour votre gentillesse, pour votre patience, votre professionnalisme. J'ai pris plaisir à travailler avec vous, j'apprécie votre franchise et que vous ayez su m'apprendre à garder les pieds sur terre.

**Aux secrétaires des services de Médecine Interne et de Réanimation Médicale,**

Je vous remercie pour votre patience, pour m'avoir écouté dicter ces courriers à rallonge dont j'ai le secret, même si j'ai réussi à m'améliorer avec le temps et pour votre aide dans les déboires administratifs de ma fin d'internat.

A tous ceux que je n'ai pas cités mais qui ont suivi l'évolution de mes études et qui sont venu assister à ma soutenance ou qui m'ont envoyé des messages de soutien, je vous remercie infiniment de votre bienveillance.

<b>Liste des Abréviations :</b>	_____	<b>17</b>
<b>I. Introduction :</b>	_____	<b>18</b>
<b>II. Patients et Méthodes :</b>	_____	<b>23</b>
<b>a. Population d'étude :</b>	_____	<b>23</b>
<b>b. Critères d'inclusion et évaluation de la réponse au traitement :</b>	_____	<b>24</b>
<b>c. Variables étudiées et données recueillies :</b>	_____	<b>25</b>
<b>d. Statistiques :</b>	_____	<b>25</b>
<b>e. Revue de la littérature :</b>	_____	<b>26</b>
<b>III. Résultats :</b>	_____	<b>27</b>
<b>a. Population d'étude :</b>	_____	<b>27</b>
<b>b. Anémie hémolytique auto-immune :</b>	_____	<b>31</b>
<b>c. Caractéristiques clinico-biologiques associées :</b>	_____	<b>33</b>
<b>d. Etiologies :</b>	_____	<b>35</b>
<b>e. Syndrome d'Activation Lympho-Histiocytaire :</b>	_____	<b>36</b>
<b>f. Traitements :</b>	_____	<b>37</b>
i. Traitement de première ligne :	_____	37
ii. Traitement de seconde ligne :	_____	37
iii. Autres :	_____	38
iv. Traitement étiologique :	_____	39
<b>h. Maladie de Castleman :</b>	_____	<b>43</b>
<b>Tableau n° 5 : Caractéristiques des patients atteints de Maladie de Castleman</b>	_____	<b>44</b>
<b>Tableau n° 5 : Caractéristiques des patients atteints de Maladie de Castleman (suite)</b>	_____	<b>45</b>
<b>i. Revue de la littérature :</b>	_____	<b>45</b>



<b>IV. Discussion :</b>	<b>46</b>
<b>V. Conclusion :</b>	<b>54</b>
<b>VI. Références</b>	<b>55</b>
<b>VII. Annexes :</b>	<b>62</b>
<b>a. Annexe n°1 : Classification du Center for Diseases Control (CDC) de l'infection par le VIH</b>	<b>62</b>
<b>b. Annexe n°2 : Principales pathologies ou circonstances associées aux AHAI à auto-anticorps « chauds » secondaires (selon Michel)</b>	<b>63</b>
<b>c. Annexe n°3 : Critères diagnostiques HLH-2004 de SALH selon l'Histiocyte society (d'après Henter et al)</b>	<b>64</b>
<b>d. Annexe n° 4 : Calcul du H-Score et probabilité prédite de SALH (d'après Fardet et al.)</b>	<b>65</b>
<b>e. Annexe n°5 : Critères diagnostics de poussée de Maladie de Castleman Multicentrique (MC), d'après Gérard et al.</b>	<b>66</b>
<b>f. Annexe n°6 : Caractéristiques cliniques, traitements et évolution des patients de notre série</b>	<b>67</b>
<b>g. Annexe n°7 : Caractéristiques clinique, biologique et traitements et évolution des cas d'AHAI-VIH publiés dans la littérature</b>	<b>70</b>
<b>VIII. Résumé</b>	<b>73</b>

## Liste des Abréviations :

ARV : antirétroviral, antirétroviraux

AHAI : Anémie Hémolytique Auto-Immune

AHAI-VIH : Anémie Hémolytique Auto-Immune associée à l'infection par le VIH

CRP : C Reactive Protein

CV : Charge Virale

EBV : Epstein Barr Virus

HHV8 : Human Herpes Virus – 8

IL- : Interleukine

LES : Lupus Erythémateux Systémique

LNH : Lymphome non Hodgkinien

MC : Maladie de Castleman

MC-HHV8 : Maladie de Castleman associée à l'infection par HHV8

MH : Maladie de Hodgkin

MK : Maladie de Kaposi

PCR : Polymerase Chain Reaction

SALH : Syndrome d'Activation Lympho-Histiocytaire

SAPL : Syndrome primaire des Antiphospholipides

SIDA : Syndrome d'Immunodéficience Acquise

TDA : Test Direct à l'Antiglobuline

VHB : Virus de l'Hépatite B

VHC : Virus de l'Hépatite C

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

## **I. Introduction :**

L'infection par le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) constitue une cause majeure de morbidité dans le monde, classée au 1<sup>er</sup> rang pour les sujets âgés de 30 à 44 ans et au 5<sup>e</sup> rang tous âges confondus. Sa prise en charge représente un enjeu de santé publique majeur pour de nombreux pays. Il s'agit d'une infection sexuellement transmissible par un rétrovirus dont le réservoir principal est constitué par les lymphocytes T CD4 ainsi que les monocytes et les cellules dendritiques exprimant le CD4. Il est responsable d'une infection chronique, évoluant en l'absence de traitement vers une destruction lente et progressive du système immunitaire aboutissant au Syndrome d'Immunodéficience Acquis (SIDA). Celui-ci est caractérisé par un état d'immunodépression profonde défini par la survenue d'infections opportunistes ou de cancers souvent viro-induits. Il associe un déficit de l'immunité cellulaire causée par la déplétion en lymphocytes CD4, et à un déficit de l'immunité humorale. La destruction des lymphocytes CD4, en particulier des sous-populations mémoires, est directement liée à la réplication virale et à l'origine d'infections par des agents pathogènes opportunistes. Le défaut de coopération entre les lymphocytes CD4 (en particulier la sous population de lymphocytes T CD4 folliculaire) et les lymphocytes B, est responsable d'un déficit humoral, caractérisé par la production d'anticorps de moindre affinité pour leurs antigènes cibles. Le stade de la maladie, correspondant à la sévérité de l'immunodépression est définie selon la classification du Center for Diseases Control (CDC) présentée dans l'Annexe n°1. La prise en charge actuelle repose sur l'instauration précoce d'un traitement par combinaison d'antirétroviraux (ARV) permettant de bloquer la réplication virale, afin de limiter la transmission de l'infection et la destruction des lymphocytes CD4, réversible lorsque le traitement est débuté suffisamment tôt. L'obtention d'une charge virale (CV) inférieure au seuil de détection ou « indétectable » constitue l'un des objectifs du traitement avec le maintien d'un taux de CD4 supérieur à 500 cellules/mm<sup>3</sup>. L'efficacité du traitement est évaluée par la surveillance régulière de la CV et du taux de CD4. Dans les populations ayant accès aux traitements par ARV, on observe une réduction de la morbidité et de la mortalité liée aux infections et cancers induits par le SIDA, faisant de l'infection par le VIH une maladie chronique. Celle-ci est marquée par un état d'inflammation chronique responsable d'une augmentation du risque cardiovasculaire et de troubles métaboliques liés au développement d'une athérosclérose accélérée et d'une insulino-résistance. Plus de 50 % des décès dans cette population est causée par les pathologies cardiovasculaires et les hépatites virales chroniques. En revanche, dans certaines régions géographiques à forte prévalence

(Afrique subsaharienne, Asie du Sud-Est), où l'accès aux traitements ARV reste limité les infections, en particulier la tuberculose, représentent la principale cause de morbidité et de mortalité. (1–3).

De façon paradoxale, l'infection chronique par le VIH est responsable d'une hyperactivation du système immunitaire, qui apparaît de façon concomitante à la progression du déficit immunitaire. Différents mécanismes semblent impliqués : défaut d'expression et de production de certaines cytokines/chémokines, anomalies de développement, de différenciation et de prolifération des différents types cellulaires, désorganisation de l'architecture tissulaire des organes lymphoïdes primaires (moelle osseuse, thymus) ou secondaires (rate, ganglions lymphatiques) (4). L'hyperactivation lymphocytaire B se traduit par la présence fréquente d'une hypergammaglobulinémie, de complexes immuns circulants, et une augmentation de la fréquence des lymphoproliférations B (5).

L'existence de manifestations auto-immunes au cours de l'infection par le VIH a été décrite précocement, bien avant l'utilisation des ARV (6,7). Celles-ci ont été rapportées à tous les stades de l'infection par le VIH, ce qui a amené Zandman-Goddard et Shoefeld à proposer une classification en 4 stades définis en fonction du taux de CD4, de la CV, du déficit immunitaire (stade SIDA) et d'une restauration immunitaire par traitement ARV. Chaque stade correspond à des manifestations auto-immunes de mécanismes physiopathologiques différents (8). La formation de cellules T CD8 auto-réactives en réaction à l'apoptose massive de lymphocytes T CD4 secondaire à la réplication virale a été évoquée comme un des mécanismes de cette auto-immunité (9). La libération de fragments protéiques induite par la destruction des lymphocytes T CD4 pourrait induire une rupture de la tolérance au soi. Celle-ci peut également être expliquée par la diminution d'une sous-population lymphocytaire TCD4, les lymphocytes T régulateurs (9 –11), absente dans un déficit immunitaire primitif de transmission lié à l'X, caractérisé par une entéropathie sévère, une polyendocrinopathie et des cytopénies autoimmunes (IPEX : Immune dysrégulation, Polyendocrinopathie, Entéropathie, liée à l'X), et impliquée dans la pathogenèse de nombreuses maladies auto-immunes (13). L'hyperactivation lymphocytaire B polyclonale peut être responsable de la production d'auto-anticorps. Enfin l'existence d'un phénomène de mimétisme moléculaire, par homologie de structure entre des protéines enzymatiques ou d'enveloppe, et des molécules fonctionnelles impliquées dans le contrôle de la tolérance au soi a été décrit au cours du purpura thrombopénique idiopathique (PTI) (8,14,15). Les vascularites, le PTI et les rhumatismes inflammatoires (polyarthrite rhumatoïde, spondylarthropathies) sont les pathologies auto-

immunes les plus fréquemment rapportées (16). La sarcoïdose, le Lupus Erythémateux Systémique (LES), les thyroïdites auto-immunes, les hépatopathies auto-immunes et le Syndrome primaire des Antiphospholipides (SAPL) sont plus rarement observés, alors que la présence de différents types d'auto-anticorps (anticorps anti-nucléaires, anticorps-antiphospholipides) sans pathologie auto-immune associée semble fréquente (7,8,17).

L'anémie est la manifestation hématologique la plus fréquemment observée au cours de l'infection par le VIH et très tôt rapportée dans la littérature, y compris chez les patients sous traitement ARV avec une prévalence variable selon les études de 1,3 à 95 % (18–23) alors qu'une thrombopénie et une leucopénie sont présentes dans respectivement 7 à 21 % et 56 à 76 % des cas (18,19,23,24). L'existence d'une anémie est plus fréquente chez les femmes et les patients au stade SIDA. Elle constitue un facteur pronostic prédictif de mortalité, indépendamment du taux de lymphocytes T CD4 et de la charge virale (23,25,26). Elle est également associée à une altération significative de la qualité de vie, et une progression plus rapide de la maladie. Le traitement par ARV semble avoir un impact positif sur l'anémie, moins fréquente chez les patients traités. La correction de l'anémie est associée à un meilleur pronostic (25,27). Les mécanismes physiopathologiques sont multiples et rendent le diagnostic différentiel complexe : inflammation secondaire à une infection opportuniste, toxicité médullaire d'un traitement anti-rétroviral ou anti-infectieux, carence martiale ou vitaminique, infiltration médullaire d'un cancer ou d'une hémopathie, érythroblastopénie secondaire à une réactivation d'une infection par le Parvovirus B19 ou directement liée à l'infection par le VIH (19,22,28,29). L'existence d'une origine hémolytique apparaît moins fréquente, qu'elle soit d'origine infectieuse (paludisme), constitutionnelle en rapport avec une hémoglobinopathie (drépanocytose ou thalassémie) ou une enzymopathie (déficit en glucose-6-phosphodéshydrogénase). Devant une thrombopénie associée à une anémie hémolytique (AH), la présence de schizocytes orientera vers un mécanisme mécanique, faisant évoquer une microangiopathie thrombotique liée à l'infection par le VIH (28–32).

L'anémie hémolytique auto-immune (AHAI) est une pathologie rare dans la population générale avec une prévalence évaluée à 17/100.000 et une incidence de 1 à 3 cas pour 100.000 habitants par an. Le diagnostic repose sur la mise en évidence d'auto-anticorps anti-érythrocytaires associée à une anémie hémolytique. Les mécanismes immunologiques impliqués dans l'hémolyse sont actuellement bien établis. Les hématies sensibilisées par la fixation à leur surface d'auto-anticorps subissent une lyse précoce, médiée par le Complément

ou via une phagocytose par fixation de l'auto-anticorps aux récepteur Fc $\gamma$  de cellules de l'immunité innée. En revanche les mécanismes responsables de la perte de tolérance vis-à-vis des antigènes (Ag) érythrocytaires restent partiellement compris. Une hyperactivation lymphocytaire à la fois T et B est à l'origine de la production d'auto-anticorps et d'un déséquilibre de la production de cytokines, par modification de la balance des lymphocytes TCD4 « Helper » (Th) Th1/Th2. Une augmentation de la production de cytokines de type Th2 comme les Interleukines (IL-) 4 et 10, et une diminution des cytokines pro-Th1 (IL-12 et interféron  $\gamma$ ) favorise l'émergence et la prolifération de clones lymphocytaires B auto-réactifs, à l'origine de la production des auto-anticorps. Il existe également un déficit en lymphocytes T régulateurs, responsable d'une perte de la tolérance vis-à-vis des Ag érythrocytaires. L'existence d'une réactivité croisée ou d'un mimétisme moléculaire vis-à-vis des Ag érythrocytaires est suggérée par les données expérimentales mais n'a jamais été démontrée chez l'homme (33,34). La classification des AHAI repose sur les caractéristiques immunochimiques et l'isotype des auto-anticorps impliqués (Immunoglobuline G : Ig de classe G, A ou M). On parle ainsi d'auto-anticorps « chauds » lorsque l'activité hémolytique est maximale (« optimum thermique ») à des températures comprises entre 35 et 40°C, et d'auto-anticorps « froids » pour un optimum thermique à des températures inférieures à 30°C. Les auto-anticorps « chauds » retrouvés dans 60 à 80 % des AHAI, sont le plus souvent d'isotype IgG et dirigés contre un ou plusieurs antigènes du groupe Rhésus (spécificité anti-Rh), plus rarement contre la protéine Bande 3 ou la glycophorine A. Ils entraînent une hémolyse de site intratissulaire, principalement au niveau splénique, avec une évolution subaiguë. Les auto-anticorps « froids », appelés également « agglutinines froides », sont généralement d'isotype IgM, avec une spécificité anti-I, plus rarement anti-i ou anti-P. Ils sont responsables d'une hémolyse intravasculaire, provoquée par le biais d'une activation du complément. La mise en évidence des anticorps anti-érythrocytaires repose sur la réalisation d'un Test Direct à l'Antiglobuline (TDA), qui utilise des antiglobulines humaines de spécificité anti IgG et anti C3 principalement. La positivité du TDA traduit la présence d'anticorps et/ou de complément sur la membrane des hématies. Dans les AHAI à auto-anticorps « chauds » le TDA est de type IgG seul ou IgG + Complément alors qu'il est de type Complément seul associé à la présence d'agglutinines à froid sur le frottis sanguin, à taux élevé (supérieur à 1/64<sup>e</sup>). Dans de rares cas les 2 types d'auto-anticorps peuvent être simultanément retrouvés, définissant une forme dite « mixte ». A l'inverse, aucun auto-anticorps n'est retrouvé dans les cas d'AHAI à TDA négatifs, représentant jusque 10 % des cas. Cependant cette situation semble plus rare (environ 5 %) dans les séries où des anticorps

de spécificité anti IgA et anti IgM sont utilisés lorsque le TDA est négatif en IgG et C3 (34–36).

La difficulté de la démarche diagnostique repose sur l'exclusion des diagnostics différentiels, puis sur la recherche d'une étiologie associée à l'AHAI, définissant les formes dites « secondaires », en opposition aux formes dites « primitives » ou « idiopathiques », représentant respectivement 50 % des AHAI à autoanticorps chauds. Les hémopathies lymphoïdes constitue la principale étiologie d'AHAI secondaire, avec par ordre de fréquence la Leucémie Lymphoïde Chronique (LLC), les Lymphomes Non Hodgkinien (LNH), le lymphome de Hodgkin (MH), et le lymphome angio-immunoblastique. Les maladies auto-immunes sont essentiellement représentées par le LES, la PR et le SAPL. Des cas survenant dans un contexte de néoplasies solides sont également rapportés. On retrouve plus occasionnellement des causes infectieuses qu'elles soient aiguës en rapport avec une Mononucléose Infectieuse ; ou chronique principalement le Virus de l'Hépatite C (VHC), la tuberculose et la syphilis. Les déficits immunitaires primitifs tels que le Déficit Immunitaire Commun Variable ou le Syndrome Lymphoprolifératif Auto-Immun sont parfois révélés chez l'adulte par une AHAI. Enfin, de rares cas d'AHAI d'origines médicamenteuses ont été rapportés, les plus souvent avec des traitements antibiotiques (béta-lactamines, quinolones), les anti-inflammatoires non stéroïdiens et les anti-néoplasiques (fludarabine) (34,35,37–41). Les principales pathologies ou circonstances associées aux AHAI secondaires selon Michel (42) sont résumées dans l'Annexe n°2.

La prise en charge thérapeutique des AHAI à auto-anticorps « chauds » qu'elles soient primitives ou secondaires repose en première ligne sur une corticothérapie systémique à fortes doses. Un traitement de deuxième ligne est indiqué dans les formes primitives cortico-résistantes ou cortico-dépendantes, ainsi que dans les formes secondaires réfractaires ou rechutant malgré le traitement de l'affection sous-jacente. Dans ce cas la splénectomie et le rituximab sont les traitements les plus efficaces avec des taux de réponses variables selon les séries et la proportion d'AHAI secondaires (34,35,43–48). La place et les modalités du traitement de l'affection sous-jacente ne fait l'objet d'aucune recommandation en dehors de la LLC. Cependant dans les AHAI secondaires ou cortico-résistantes, celui-ci doit être privilégié aux traitements de 2<sup>e</sup> ligne classiques, en particulier en cas d'association à un LNH, où la réponse à la corticothérapie est généralement mauvaise. Au cours de la LLC, l'indication d'un traitement étiologique dépend de la réponse à la corticothérapie et de l'évolutivité de l'hémopathie (49). La réponse inconstante à la splénectomie rapportée au cours du LES fait préférer un recours en 2<sup>e</sup> ligne à un traitement immunosuppresseur (44,46,50–52).

La positivité du TDA est une anomalie immunologique fréquente au cours de l'infection par le VIH, chez 18 à 43 % des sujets selon les séries alors que la fréquence chez les donneurs de sang varie entre 1/3500 et 1/14000. L'hypergammaglobulinémie polyclonale, liée à l'infection par le VIH, ainsi que la présence de complexes-immuns circulants, fréquente chez les patients au stade de SIDA peuvent être responsable d'une positivité du TDA sans qu'une hémolyse ne soit constatée. Enfin la présence d'auto-anticorps anti érythrocytaires peut être une conséquence de l'hyperactivation lymphocytaire B observée au cours de l'infection par le VIH (18–20,23,28,53–55). En revanche l'anémie hémolytique auto-immune (AHAI) est rarement décrite comme cause d'anémie au cours de l'infection par le VIH (29). La sérologie VIH ne fait pas partie des explorations systématiques recommandées dans le bilan étiologique d'une AHAI proposé par Lechner et al (46). En revanche, elle est recommandée en France dans le Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) publiée par la Haute Autorité de Santé (HAS), comme examen obligatoire dans le bilan d'une AHAI à auto-anticorps « chaud », et selon le contexte clinique devant une AHAI à auto-anticorps « froid » (56).

L'objectif de cette étude est de décrire les caractéristiques clinico-biologiques, les étiologies associées et la prise en charge d'une série de 28 patients suivi pour une AHAI au cours d'une infection par le VIH.

## **II. Patients et Méthodes :**

### *a. Population d'étude :*

Il s'agit d'une étude monocentrique rétrospective, incluant des patients présentant une infection par le VIH, pris en charge dans les services d'Immunopathologie Clinique, de Pathologies Infectieuses et Tropicales, et de Réanimation Médicale de l'Hôpital Saint Louis (Paris, AP-HP) entre le 01/01/1994 et le 31/07/2015.

Les patients éligibles ont été identifiés à partir de différentes sources :

- les données issues du codage PMSI (Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information) des maladies par le Département d'Informatisation Médicale (DIM) pour les patients hospitalisés ayant un diagnostic d'infection par le VIH (B24) et un diagnostic d'anémie hémolytique (D55-59) comme diagnostic principal ou relié



- une cohorte prospective de patients suivis pour cytopénies auto-immunes dans le service d'Immunopathologie Clinique dans le cadre du centre national de référence pour les cytopénies autoimmunes

Dans un second temps, nous avons exploité la base de données d'une cohorte prospective monocentrique de patients suivis pour une Maladie de Castleman Multicentrique (MCM) associée à l'infection par le VIH et inclus entre le 01/01/1991 et le 31/07/2015. Seuls les patients qui avaient un TDA positif étaient étudiés.

Les données concernant les caractéristiques démographiques, clinico-biologiques, les traitements reçus et l'évolution ont été obtenues à partir de l'exploitation des dossiers médicaux à l'aide d'un cahier d'observation pré-établi. L'ensemble des données a été recueillie par Clément Gourguechon afin de déterminer l'éligibilité des patients et revu avec Lionel Galicier.

*b. Critères d'inclusion et évaluation de la réponse au traitement :*

Le diagnostic d'AHAI était retenu en présence d'une anémie définie par un taux d'hémoglobine (Hb) inférieur à 12 g/dl chez la femme et 13 g/dl chez l'homme, associée à la positivité du TCD et la présence d'une hémolyse. Celle-ci était définie par la présence d'au moins deux signes d'hémolyse parmi élévation du taux de Lactico DésHydrogénase (LDH) au-delà des valeurs normales et/ou de la bilirubine totale > 20,5 µmol/l et/ou une diminution de l'haptoglobine inférieure à 0,34 g/l, associé ou non à des signes de régénération médullaire (réticulocytose > 120 G/L, érythroblastose ou érythromyélie sur la formule sanguine ou hyperplasie érythroblastique sur l'exploration médullaire).

Pour les critères de réponse thérapeutique, nous avons retenu les définitions suivantes :

- Réponse Complète (RC) : taux d'Hb supérieur à 12 g/dl en l'absence de signes d'hémolyse et de transfusion,
- Réponse Partielle (RP) : taux d'Hb supérieur ou égal à 10 g/dl avec augmentation du taux d'Hb de plus de 2 g/dl par rapport au taux le plus bas ou supérieur à 12 g/dl avec persistance de signes d'hémolyse .
- La Non Réponse (NR) était définie par un taux d'Hb inférieur à 10 g/dl.

-Si les données disponibles ne permettaient pas de déterminer la réponse au traitement, celle-ci était défini comme Non Evaluable (NE).

*c. Variables étudiées et données recueillies :*

Les données recueillies à partir de l'exploitation des dossiers concernaient les caractéristiques démographiques des patients (âge, sexe, origine géographique), le mode de contamination par le VIH et le stade de l'infection (stade SIDA défini par un stade C de la classification CDC détaillée dans l'Annexe 1), l'existence de co-infections et les antécédents d'infections opportunistes, la prise de traitement antirétroviral et la réponse (CV, taux et pourcentage de CD4/CD8, antécédent et durée d'indéteçtabilité de la CV), les signes clinico-biologiques en rapport avec l'AHAI (symptômes d'anémie, d'hémolyse, taux d'Hb, marqueurs d'hémolyse, résultats du TDA, présence d'agglutinines froides), les pathologies associées, l'existence d'un syndrome tumoral, la présence de marqueurs de Syndrome d'Activation Lympho-Histiocytaire (SALH) (ferritine, triglycérides, transaminases, fibrinogène, cytopénies), d'inflammation (CRP, hypoalbuminémie) et d'activation lymphocytaire B (présence d'une hypergammaglobulinémie, d'une gammopathie monoclonale), les PCR virales EBV et HHV8 (en copies/ml et log), l'évolution (durée d'hospitalisation, survie, décès) et la prise en charge thérapeutique. Une charge virale indéteçtable était définie par un nombre de copies inférieur au seuil de déteçtabilité retenue au moment de la prise en charge du patient.

Le diagnostic de SALH au diagnostic ou au cours de l'évolution était retenu selon l'appréciation des cliniciens ayant pris en charge le patient. Pour les patients ayant un SALH, les critères HLH-2004 (57) (Annexe 2), le H-Score et la probabilité de SALH selon le H-Score mis au point par Fardet et al (58) (Annexe 3) ont été recueillis. Le diagnostic de Maladie de Castleman (MC) était retenu en cas d'histologie compatible, ou en l'absence de preuve histologique sur la présence de signes cliniques évocateurs d'une poussée de MC utilisée par Gérard et al (59) (Annexe 4), associé à une PCR HHV8 positive. La dénomination utilisée pour les lymphoproliférations malignes était celle utilisée dans la classification internationale de 2008 (60).

*d. Statistiques :*

Le diagnostic pour les variables quantitatives, la valeur médiane et les extrêmes étaient calculés, ainsi que la moyenne et l'écart-type. Pour les variables qualitatives, le nombre d'évènements enregistrés ainsi que leur proportion exprimée en pourcentage étaient

renseignés. Pour les analyses comparatives, le test de Fisher exact a été utilisé pour les variables qualitatives et le test de Student pour les variables quantitatives. La normalité de distribution des variables était vérifiée par le test d'homogénéité des variances.

*e. Revue de la littérature :*

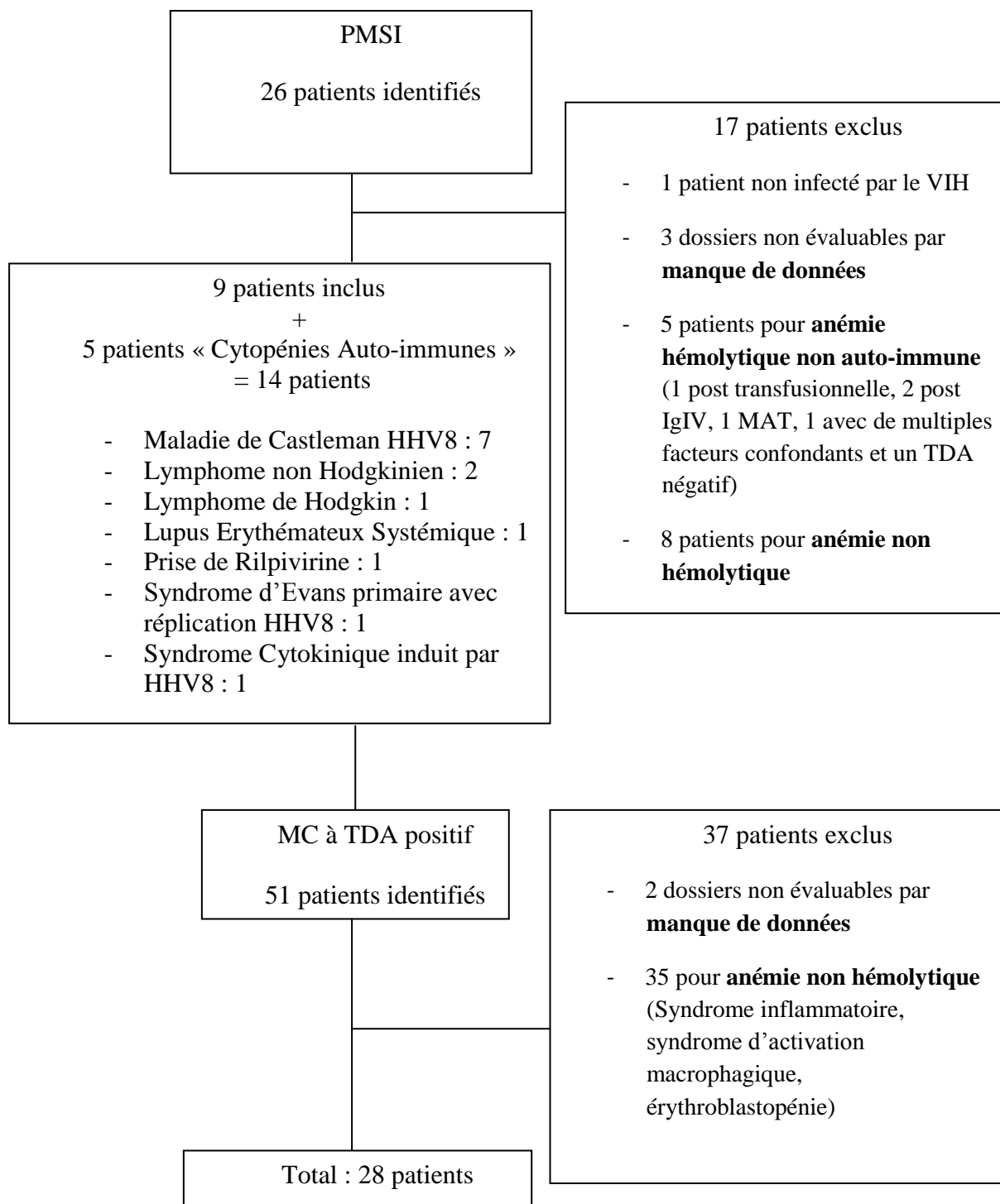
Nous avons effectué une revue de la littérature en faisant une recherche Pubmed utilisant les mots clés suivant : Autoimmune, immune, hemolytic anemia, AND human immunodeficiency virus, acquired immunodeficiency syndrome. Nous avons inclus les cas rapportés et séries de cas, revue de la littérature retrouvés. Nous avons également inclus les abstracts de congrès internationaux.

### **III.Résultats :**

#### *a. Population d'étude :*

Dans un premier temps, 26 patients ont été identifiés à partir de la base de données issue du codage PMSI. Le diagnostic d'AHAI était retenu chez 9 patients. Cinq autres patients étaient identifiés à partir de la cohorte prospective de cytopénies auto-immunes. Sur 14 patients, 7 avait une maladie de Castleman, 1 un syndrome cytokinique induit par HHV8 et une patiente supplémentaire avec une répllication HHV8 sans symptômes associés. Cinquante-sept à soixante-quatre % des patients avait donc une maladie associée à HHV8. Dans un second temps nous avons donc identifiés 51 patients ayant un TDA positif dans la cohorte prospective de MC, dont 14 avaient une AHAI. Au total, 28 patients ont été recrutés à partir des différentes sources (Figure n°1). Il s'agissait en majorité d'hommes (71,4 %), d'origine plus fréquemment africaine (64,3%). L'âge moyen au diagnostic de l'infection par le VIH était de  $35 \pm 10,2$  ans. Quinze patients (53,6 %) étaient au stade SIDA. Un antécédent d'infection opportuniste était retrouvé comme évènement classant chez ces 15 patients, dont les causes sont présentées dans la Figure n°2. Quatre patients présentaient une co-infection virale chronique, dont 2 patients par le VHC (répllicative dans un cas) et 2 autres patients une infection chronique par le VHB, répllicative dans un seul cas. Un antécédent de Kaposi (MK) était retrouvé chez 7 patients. Le nadir de CD4 était de  $137/\text{mm}^3$  et 22 patients (78,6 %) avaient déjà été traités par antirétroviraux. Au diagnostic de l'AHAI, 19 patients (67,9 %) étaient sous traitement anti-rétroviral avec une durée médiane de 59 mois, alors que 3 patients étaient en rupture de traitement et 6 patients étaient naïfs de traitement. Tous les patients étaient traités par inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse (INTI), en association à un inhibiteur de protéase (IP) chez 16 patients ou à un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI) chez 3 patients. Trois patients ont reçu un traitement par Inhibiteur d'Intégrase (IInt) Deux patients présentaient une association comportant les 3 classes thérapeutiques. Le détail des différents types d'ARV reçus par les patients est présenté dans la Figure n°3. Les combinaisons ARV reçues sont disponibles pour chaque patient dans l'Annexe n°6. Le taux médian de CD4 au diagnostic d'AHAI était de  $237/\text{mm}^3$  soit 11 %. Dix-sept patients avaient un taux de CD4 supérieur à  $200/\text{mm}^3$ . Douze patients avaient une charge virale indétectable sous traitement, avec une durée médiane d'indétectabilité de 22 mois. Chez les 15 patients qui présentaient une infection non contrôlée, la charge virale médiane était de 4,35 log.

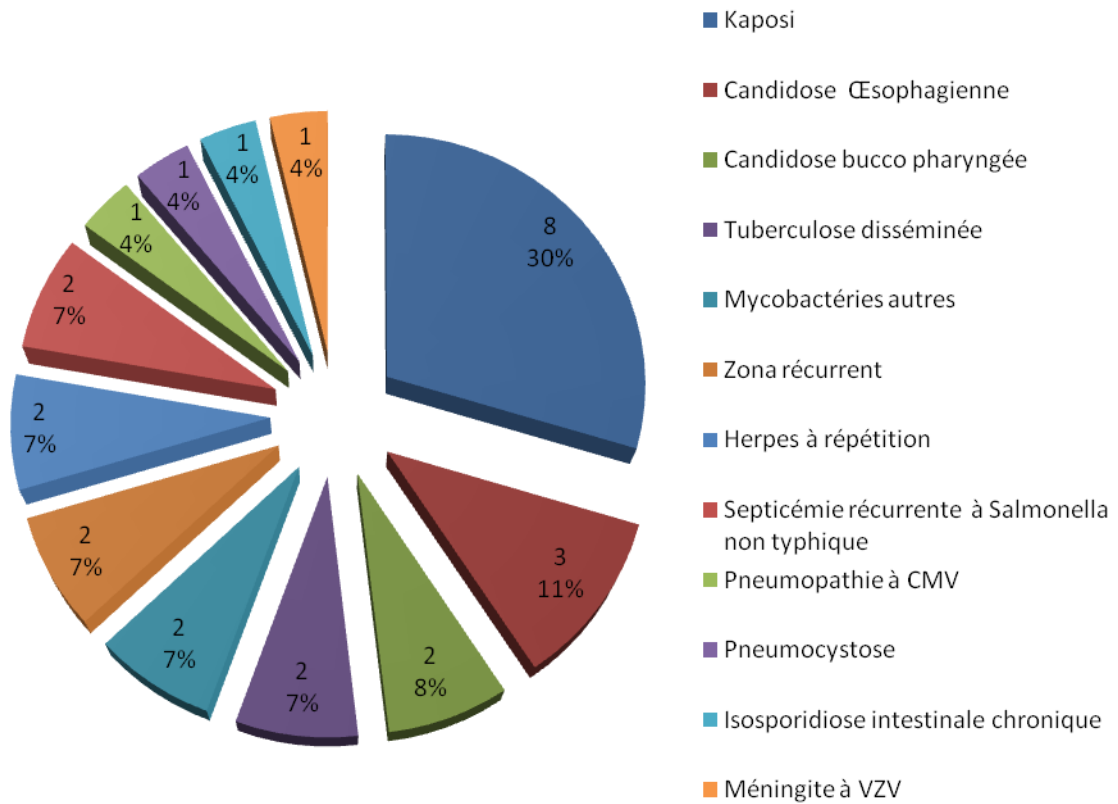
**Figure n°1 : Diagramme de flux des patients éligibles**



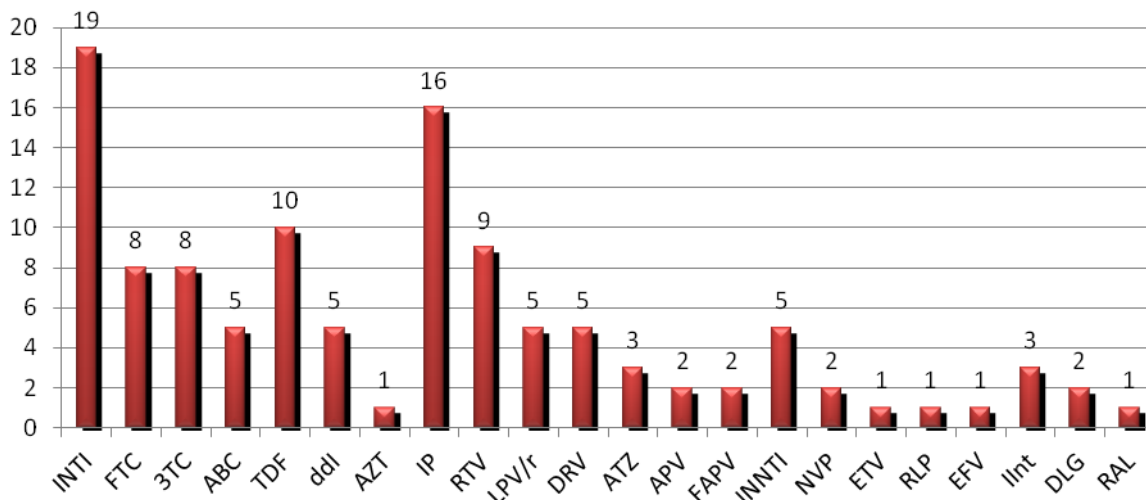
**Tableau n°1 : Caractéristiques démographiques et de l'infection par le VIH**

Caractéristiques	n (%) / Médiane [min-max] : moyenne ± écart type
<b>Origine Géographique</b>	
Afrique sub-saharienne	18 (64,3)
Europe	6 (21,4)
Afrique du Nord	4 (14,3)
<b>Sexe</b>	
Homme	20 (71,4)
Femme	8 (28,6)
<b>VIH</b>	
Age au diagnostic (années)	34,5 [19-65] ; 35 ± 10,2
Mode de contamination	
<i>Hétérosexuelle</i>	20 (71,4)
<i>Homosexuelle</i>	8 (28,6)
Stade sida	15 (53,6)
Antécédents d'infections opportunistes	15 (53,6)
Co-infections VHB/VHC	2 (7,1) / 3 (10,7)
<b>Statut immunitaire et thérapeutique antérieur</b>	
Nadir CD4 (nb/ml)	137,5 [18-412]
Traitement antérieur	22 (78,6)
Indéteçtabilité antérieure ; n = 25	13 (52)
Durée traitement (mois) ; n = 21	59,1 [2,6-265,2] ; 78,2 ± 74,4
Durée indéteçtabilité (mois) ; n = 18	22 [0-77] ; 29,9 ± 26,1
<b>Statut immunitaire et thérapeutique au diagnostic d'AHAI</b>	
Traitement ARV	19 (67,9)
Patients naïfs de traitement	6 (21,4)
CV Déteçtable	15/27 (55,5)
<i>CV (copies/ml)</i>	119000 [62-1600000] ; 215215 ± 406421
<i>CV (log)</i>	5,1 [1,6-6,2] ; 4,35 ± 1,41
<i>Non connue</i>	1
Taux de CD4 (cellules/mm <sup>3</sup> ) ; n = 28	237 [34-1018] ; 292 ± 227
Taux de CD4 (%) ; n = 23	11 [3,1-53] ; 15,7 ± 13,4
Dont > 200 /mm <sup>3</sup>	17 (60,7)
Taux de CD8 (cellules/mm <sup>3</sup> ) ; n = 23	1367 [294-1294] ;
Taux de CD8 (%) ; n = 20	60,5 [28-80]

**Figure n°2 : Etiologies des Infections opportunistes antérieures au diagnostic d'AHAI**



**Figure n°3 : Traitements ARV reçus au diagnostic de l'AHAI**



*b. Anémie hémolytique auto-immune :*

Les principales caractéristiques cliniques et biologiques au diagnostic d'AHAI sont résumées dans le Tableau n°2. L'âge moyen au diagnostic de l'AHAI était de  $42,2 \pm 10,4$  ans, avec un délai médian de 58 mois depuis le diagnostic de l'infection par le VIH. L'AHAI constituait le motif principal de recours aux soins chez 22 patients. Elle était révélatrice de l'infection par le VIH dans 5 cas (17,6 %). L'anémie était symptomatique chez 89,3 % des patients, avec une dyspnée et des signes d'hémolyse dans 53,6 % des cas. Des signes de mauvaise tolérance cardiovasculaire de l'anémie étaient retrouvés dans 7 cas. Le nadir de l'hémoglobine était de 4,6 g/dl. Au moins 2 marqueurs d'hémolyse étaient présents chez tous les patients alors que 13 patients (46,4 %) présentaient 3 marqueurs d'hémolyse. L'haptoglobine était indosable ou diminuée chez 20 patients (n=27) alors qu'elle était normale ou élevée dans 7 cas. Une élévation du taux de LDH était retrouvée chez 25 patients. Le nombre de réticulocytes était supérieur à 120 G/L chez 20 patients, alors que des signes de régénération étaient présents chez 25 patients. Le TDA était positif chez tous les patients, et le plus souvent de type IgG + C3 (71,4 %) que de type IgG seule. La présence d'agglutinines froides était recherchée chez 14 patients, positive chez 3 patients qui avaient un TDA de type IgG + C3 réalisant une AHAI à autoanticorps de type mixte, à des titres allant de 1/16 à 1/256. Les 25 autres patients présentaient une AHAI à autoanticorps « chauds ».

Une ou plusieurs autres causes d'anémie étaient retrouvées chez 16 patients : d'origine inflammatoire (n=5) ou liée à un SALH (n= 8), secondaire à carence en folates (n=4) ou par atteinte centrale d'une hémopathie maligne (n=2). Une pathologie hémolytique constitutionnelle était recherchée chez 11 patients et retrouvée chez 3 patients : 1 patient présentait une drépanocytose hétérozygote, 1 patient présentait un déficit en G6PD et un autre patient présentait simultanément une drépanocytose hétérozygote et un déficit en G6PD.

Une hyperplasie érythroblastique était retrouvée chez 8 patients, et des anomalies du frottis sanguin chez 14 patients, par ordre de fréquence une anisocytose, une érythromyélie et une polychromatophilie.



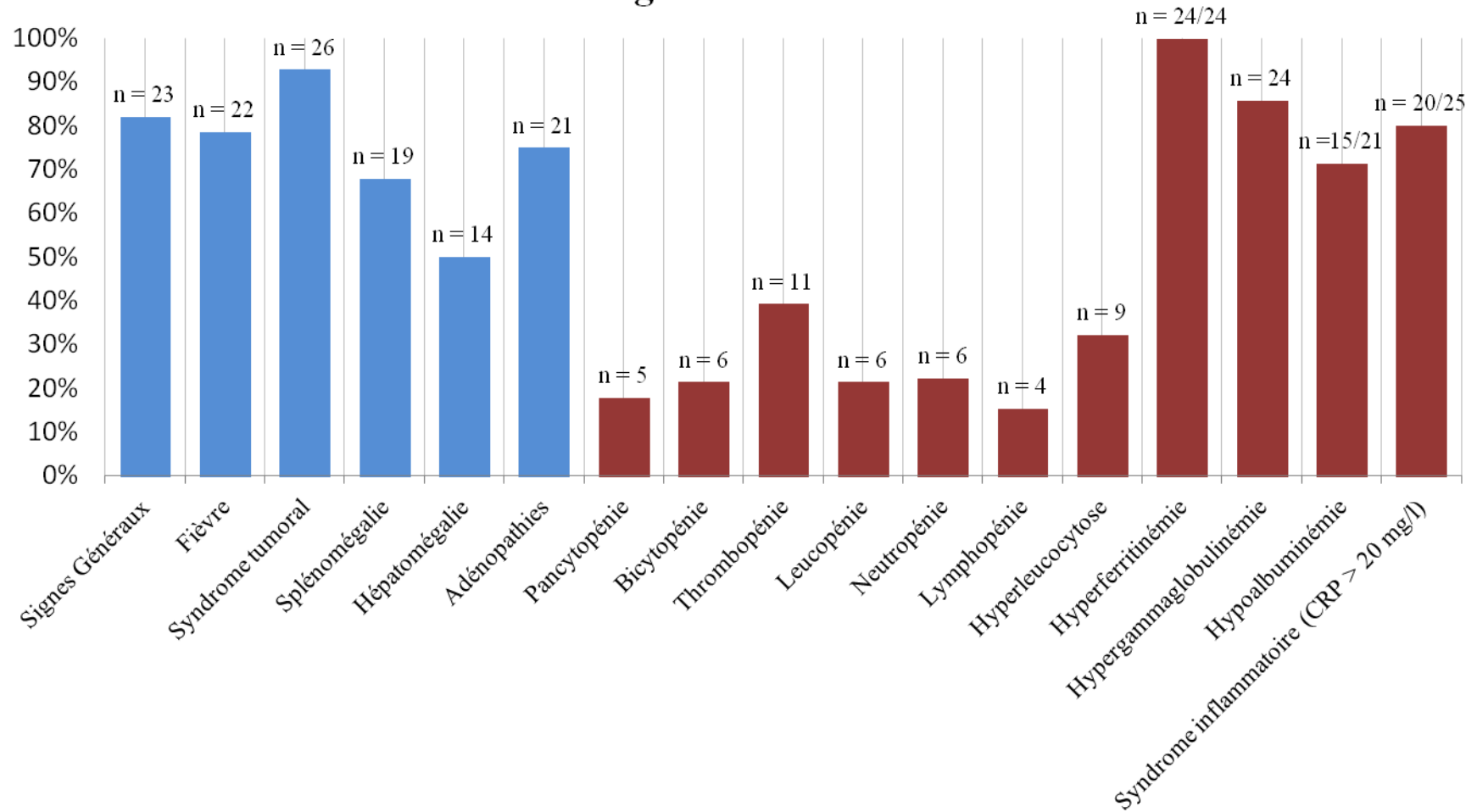
**Tableau n°2 : Caractéristiques cliniques et biologiques au diagnostic d'AHAI**

<b>Variables ; nombre de patients</b>	<b>n (%) ou med [min-max] ; moyenne ± écart type</b>
<b>Age au diagnostic d'AHAI (années)</b>	41,5 [21-65]
<b>Durée d'évolution de l'infection par le VIH (mois)</b>	58 [0-316]
<b>AHAI révélatrice de l'infection par le VIH ; n = 28</b>	5 (17,9)
<b>Motif principal de recours aux soins; n = 28</b>	22 (78,6)
<b>Test de Coombs Direct ; n = 28</b>	
IgG	8 (28,6)
IgG + C3	20 (71,4)
<b>Présence d'agglutinines froides ; n=14</b>	3 (21,4)
<b>Syndrome anémique ; n = 28</b>	25 (89,3)
Dyspnée ; n = 28	15 (53,6)
<b>Signes cliniques d'hémolyse ; n = 28</b>	15 (53,6)
<b>Mauvaise tolérance cardiaque ; n = 28</b>	7 (25)
<b>Performans Status (OMS) ; n =28</b>	2 [0-4] ; 1,7 ± 1,2
<b>Température ; n= 19</b>	39,6 [38-42] ; 39,5 ± 1
<b>Marqueurs d'hémolyse</b>	
Hb (nadir) ; n = 28	4,6 [2,1-9,9] ; 4,8 ± 1,8
Hb initiale (g/dl) ; n= 28	6 [3-9,9] ; 6,3 ± 1,8
LDH (N) ; n = 28	2 [1-15] ; 3,2 ± 3
Haptoglobine (g/l) n = 26	0,2 [< 0,08-3] ; 0,4 ± 0,65
Bilirubine (µmol) ; n = 27	31 [4-149] ; 37,3 ± 27,4
Réticulocytes G/L ; n = 27	176 [5,2-523] ; 205 ± 126
<b>Marqueurs d'activation macrophagique</b>	
Leucocytes (G/L) ; n= 28	6,7 [1,5-21,8] ; 8,9 ± 6,04
Polynucléaires neutrophiles (G/L) ; n = 26	3,44 [0,630-14,1] ; 5,02 ± 4,3
Plaquettes (G/L) ; n = 27	223 [10-510] ; 208 ± 140
Ferritine (µg/l) ; n = 24	4571 [456-222261] ; 15970 ± 44527
Triglycérides (mmol/l) ; n = 21	3,43 [1,4-6,9] ; 3,4 ± 1,54
ASAT (N) ; n = 27	1 [1-6] ; 1,5 ± 1
Fibrinogène ; n = 23	4,5 [1,5 - 10] ; 4,8 ± 2
<b>Marqueurs d'inflammation</b>	
CRP (mg/l) ; n = 25	93 [4-365] ; 117 ± 100
Albumine (g/l) ; n = 21	27 [19-43] ; 28 ± 6
<b>Marqueurs d'activation lymphocytaire B</b>	
Gammaglobulines ; n= 25	24,4 [8,87- 66] ; 28,5 ± 13,5
<b>PCR virales</b>	
PCR HHV8 (copies/ml) ; n = 18	55202 [2912-3323398] ; 320611 ± 7771235
PCR HHV8 (log/ml) ; n = 18	4,77 [3,46-6,70] ; 4,94 ± 0,87
PCR EBV (copie/ml) ; n = 15	23845 [3152-706408] ; 140264 ± 214731
PCR EBV (log/ml) ; n = 15	4,38 [3,5-5,85] ; 4,6 ± 0,76

*c. Caractéristiques clinico-biologiques associées :*

Les caractéristiques cliniques et biologiques associées lors du diagnostic d'AHAI sont résumé dans le Tableau n° 2 et la Figure n° 4. Des signes généraux et une fièvre étaient observés chez 82,1 et 78,6 % des patients, avec un Performans Status (PS) médian à 2. Vingt-six patients présentaient un syndrome tumoral avec des adénopathies, une splénomégalie ou une hépatomégalie dans respectivement 75, 67,9 et 50 % des cas (voir Figure n°4). Une hyperleucocytose était présente chez 9 patients (32,1 %) alors qu'une leucopénie et/ou neutropénie était observée chez un quart des patients, (leuconeutropénie dans 5 cas, une leucopénie liée à une lymphopénie profonde et une neutropénie sans leucopénie), une lymphopénie chez 4 patients dont 3 étaient leucopéniques et une thrombopénie chez 11 patients. Une bicytopénie (n = 6) et une pancytopénie (n= 5) étaient présentes chez respectivement 21,4 et 17,9 % des patients. Une hypergammaglobulinémie et une hypoalbuminémie (albumine inférieure à 32 g/l) étaient présents chez 85,7 % et 71,4 % des patients. Une gammapathie monoclonale était retrouvée chez 3 patients, de type IgG Lambda chez deux patients, et de type IgG kappa/lambda dans un cas. Une hyperferritinémie était présente chez tous les patients pour lesquels une mesure était disponible (n = 24) alors qu'une élévation des transaminases n'était observée que chez 8 patients. Le taux médian de CRP était de 93 mg/l ; seuls 20 % des patients avaient un taux inférieur à 20 mg/l. Une PCR EBV était réalisée chez 18 patients et positive dans 15 cas avec une charge virale médiane à 4,4 log soit 23845 copies/ml. Vingt un patients avaient une PCR HHV8 positive, avec une charge virale médiane à 4,78 log soit 55802 copies/ml.

**Figure n° 4 : Anomalies clinico-biologiques principales au diagnostic d'AHAI**



*d. Etiologies :*

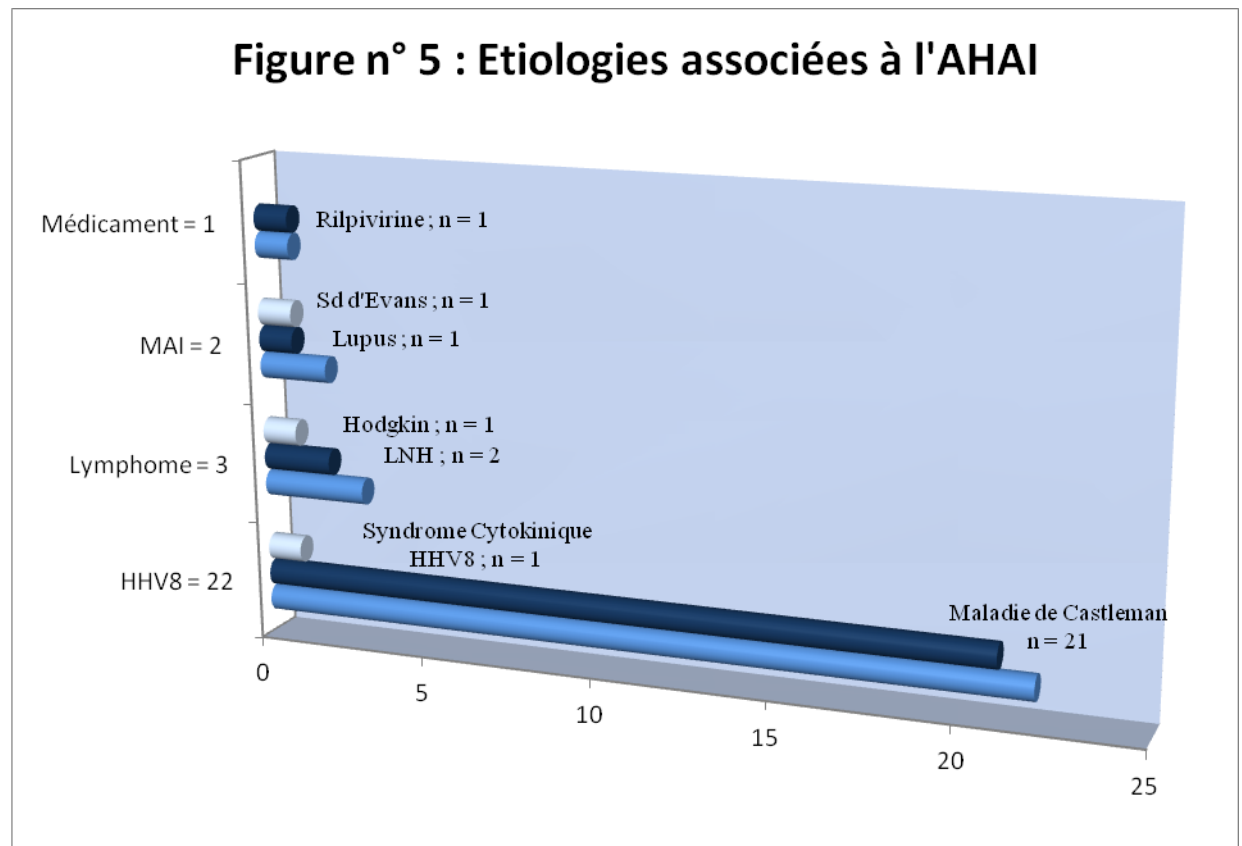
Une étiologie était retrouvée chez tous les patients (Voir Figure n°5), certains présentaient plusieurs pathologies associées (détaillées dans l'Annexe n°6). Les pathologies liées à l'infection par le virus HHV8 présentes chez 82,1 % des patients étaient les plus fréquemment retrouvées. Il s'agissait principalement de Maladie de Castleman Multicentrique associée au virus HHV8 (MC) chez 21 patients, prouvée histologiquement dans 18 cas, ou sans preuve histologique chez 3 patients (n°19, 24, 26). L'AHAI était révélatrice de la Maladie de Castleman chez 15 patients, diagnostiquée dans un délai de 76 mois avant à 10 mois après le diagnostic de l'AHAI. Enfin un diagnostic de syndrome cytokinique induit par le virus HHV8 était posé chez 1 patient présentant une pancytopénie avec un SALH, des épanchements des séreuses, et une PCR HHV8 positive dans le sang et les séreuses, sans syndrome tumoral (n°23). On retrouvait chez ces patients d'autres pathologies induites par le virus HHV8 : deux patients (n°20 et 22) présentaient au diagnostic un lymphome non hodgkinien de type B à grandes cellules associé à la MC-HHV8, et 6 patients présentaient une MK active. La PCR HHV8 était négative chez 2 patients.

Une hémopathie maligne associée au diagnostic d'AHAI était retrouvée chez 3 patients. Il s'agissait de lymphomes B diffus à grandes cellules non liés à HHV8 à type chez 2 patients (n°10 et 16) et d'une MH à cellularité mixte (n°28). Il s'agissait dans les 3 cas d'atteintes disséminées, de stade IV selon la classification d'Ann Harbor. L'AHAI précédait le diagnostic de lymphome dans 2 cas (n°10 et 16), avec un délai respectif de 4 et 17 mois. Une maladie auto-immune était associée au lymphome chez 2 patients : un syndrome d'Evans (patient n°10) et une polyradiculonévrite (patient n°28).

Une maladie auto-immune associée était retrouvée chez 2 patientes. Il s'agissait pour la première (n°13) d'un LES avec atteintes cutanée, articulaire, musculaire, et hématologique (SALH) avec un délai de deux mois entre le diagnostic de LES et celui d'AHAI. La seconde patiente (n°8) était suivie pour un PTI multitraité et une neutropénie auto-immune, réalisant un Syndrome d'Evans. Elle présentait également un diabète de type I, et une répllication HHV8 et EBV sans symptôme évocateur d'une lymphoprolifération associée.

Le diagnostic d'AHAI d'origine médicamenteuse était évoqué chez une patiente présentant un TDA anti médicament positif contre la rilpivirine, introduite environ un mois auparavant (n°18).

**Figure n° 5 : Etiologies associées à l'AHAI**



*e. Syndrome d'Activation Lympho-Histiocytaire :*

Seize patients ont présenté un SALH, présent au diagnostic d'AHAI chez 50 % patients ou au cours d'une poussée ultérieure. Le délai médian entre le diagnostic d'AHAI et celui de SALH était de 0,7 mois, avec une survenue simultanée d'emblée chez 8 patients, et dans les 2 premiers mois chez 11 patients. Une hémophagocytose était présente chez 9 patients sur le myélogramme (n= 7) ou sur la pièce de splénectomie (n=2). Un seul patient n'a pas eu de recherche d'hémophagocytose. Le H-score médian était de 222 avec une probabilité prédite de SALH de 96,7 %. Le nombre médian de critères diagnostics HLH-2004 était de 5. Il s'agissait dans tous les cas d'un SALH secondaire à une pathologie sous-jacente. Une MC était associée chez 13 patients, alors qu'un LES, un LNH et un syndrome cytokinique induit par le virus HHV8 étaient respectivement retrouvés dans un cas. Un traitement par Etoposide était réalisé chez 14 patients, tous répondeurs

*f. Traitements :*

Un traitement spécifique de l’AHAI était nécessaire chez 26 patients recevant un nombre médian de 2 lignes thérapeutiques. Vingt-six patients ont été transfusés à au moins une reprise. Deux patients n’ont reçu qu’un traitement de l’étiologie associée, l’un en raison d’une rémission spontanée de l’AHAI (patient n°4), l’autre en raison d’une infection active (patient n°20) Les caractéristiques des différents traitements sont résumés dans la Figure n°6 et le Tableau n°3.

*i. Traitement de première ligne :*

Un traitement de première ligne par CTC était réalisé chez 23 patients, dont 2 en association à une cure de 2g/kg d’IgIV. Deux patients ont reçus des bolus à fortes doses avec poursuite d’une CTC à 1 mg/kg par la suite (n°13 et 24). La durée de traitement médiane était de 59, 5 jours, avec un délai de réponse de 31,5 jours. Une réponse à la CTC était obtenue dans 61,5 % des cas, dont 30,8 % de RC et 30,8 % de RP, avec une rechute chez 6 patients dont un patient a présenté 2 épisodes de rechute. La réponse était jugée non évaluables chez 5 patients ayant eu un traitement inférieur à 7 jours ou ayant eu un recours précoce à un traitement de 2<sup>e</sup> ligne (n = 3). Ces patients n’avaient pas de réponse observée à la corticothérapie lors de son arrêt. Les 3 patients ayant reçu un traitement par IgIV étaient non répondeur à ce traitement. Les effets indésirables notables sous CTC étaient principalement infectieux (cf Tableau n°3), notamment l’aggravation ou l’apparition d’une MK, métaboliques à type de diabète cortico-induit ou de décompensation de diabète préexistant, et neuro-psychiatrique (confusion, agitation psychomotrice).

*ii. Traitement de seconde ligne :*

Une splénectomie était réalisée chez 9 patients dans un délai médian de 69 jours à visée thérapeutique dans 3 cas, à visée diagnostique et thérapeutique chez 6 patients. Six patients étaient sous corticothérapie. Dans 4 cas, l’indication thérapeutique était une épargne cortisonique dans un contexte de MK active.

. L’examen histologique retrouvait comme diagnostic, une MC dans 5 cas et dans un cas un LNH en rechute (n°16). Elle permettait dans 6 cas d’établir un diagnostic (MC=5, LNH=1) et dans un cas d’éliminer un lymphome (n°2) Une hémophagocytose était mise en évidence chez 2 patients (n°22 et 26) et une métaplasie myéloïde de la pulpe rouge chez un autre patient (n°19). Le taux de réponse global était de 78,8 %, dont 6 patients avec une RC et 1 patient en RP. Deux patients étaient non répondeurs. Un sevrage définitif de la corticothérapie

était obtenu chez les 6 patients traités au moment de la splénectomie. Un seul patient a présenté une rechute dans un délai de 5,4 mois après la splénectomie.

Une vaccination anti pneumococcique préalable était réalisée chez tous les patients, anti *Haemophilus influenzae* chez 8 patients et anti méningococcique chez 3 patients. Quatre patients ont présenté un épisode de pneumopathie sans documentation microbiologique au cours du suivi, et un patient a présenté une bactériémie à staphylocoque au cours de la période post opératoire. Aucun patient n'a présenté d'épisode de thrombose au cours de la période post opératoire. Une thrombose veineuse profonde au niveau des membres inférieurs est survenue chez un patient en rémission de son AHAI, favorisée par une compression veineuse par une adénopathie inguinale, survenant au cours d'une poussée de sa MC.

Un traitement par rituximab était réalisé chez 15 patients dont 2 ont été traités à 2 reprises, en 2<sup>e</sup> ligne chez 11 patients, en traitement de 3<sup>e</sup> ligne dans 4 cas. Un seul patient avait été splénectomisé antérieurement, sans réponse sur l'AHAI. Il était prescrit uniquement comme traitement étiologique chez 2 patients pour une Maladie de Castleman Multicentrique en rémission de l'AHAI (n°4, n°15). Le schéma le plus utilisé était le schéma « lymphome » avec 4 injections de 375 mg/m<sup>2</sup>, réalisée à une semaine d'intervalle sur un mois, pour tous les patients sauf un (n° 28) qui a reçu 2 injections de 1000 mg. Le taux de réponse globale de était 88,2 % dont 61,5 % de RC et 23,5 % RP. La réponse n'était pas évaluable pour 2 des traitements réalisés en raison d'une indication à visée étiologique, chez des patients en rémission de l'AHAI avant traitement. Ces deux patients présentaient une RC persistante en fin de suivi. Une rechute a été observée dans 3 cas (17,6 %) dans un délai de 19 à 29 mois, avec réponse observée pour les 2 patients ayant été retraité par rituximab. Ce traitement était associé chez tous les patients à un traitement à visée étiologique par Etoposide (n=13) ou polychimiothérapie (n=4).

### iii. Autres :

Trois patients ont reçus un traitement par Vinblastine en traitement de l'AHAI associée à une MC avec une réponse dans les 3 cas (1RC, 2 RP). Un traitement de 3<sup>e</sup> ligne était réalisé pour les 2 patients en RP, permettant l'obtention d'une RC et le sevrage de la corticothérapie. Une rechute est survenue au cours du suivi chez les 3 patients. Un seul patient a été traité par danazol pendant 6 jours, sans réponse observée. Aucun patient n'a reçu de traitement immunosuppresseur par azathioprine, cyclosporine, ou mycophénolate mofétil.

#### iv. Traitement étiologique :

Un traitement spécifique de la pathologie associée à l'AHAI était réalisé chez 26 patients (92,9 %). Un traitement par Etoposide était réalisé chez 21 patients dont 11 en association au rituximab. Chez 14 patients l'indication du traitement était un SALH, associé à une MC chez 13 patients et un LNH chez 1 patiente. Les 7 autres patients ont reçu de l'étoposide pour une poussée de MC sans SALH associé.

Deux patients ont reçus un traitement par cyclophosphamide (n°13 et n°20), respectivement pour une poussée sévère de LES avec SALH associée et pour un LNH B à grandes cellules associé à la MC-HHV8.

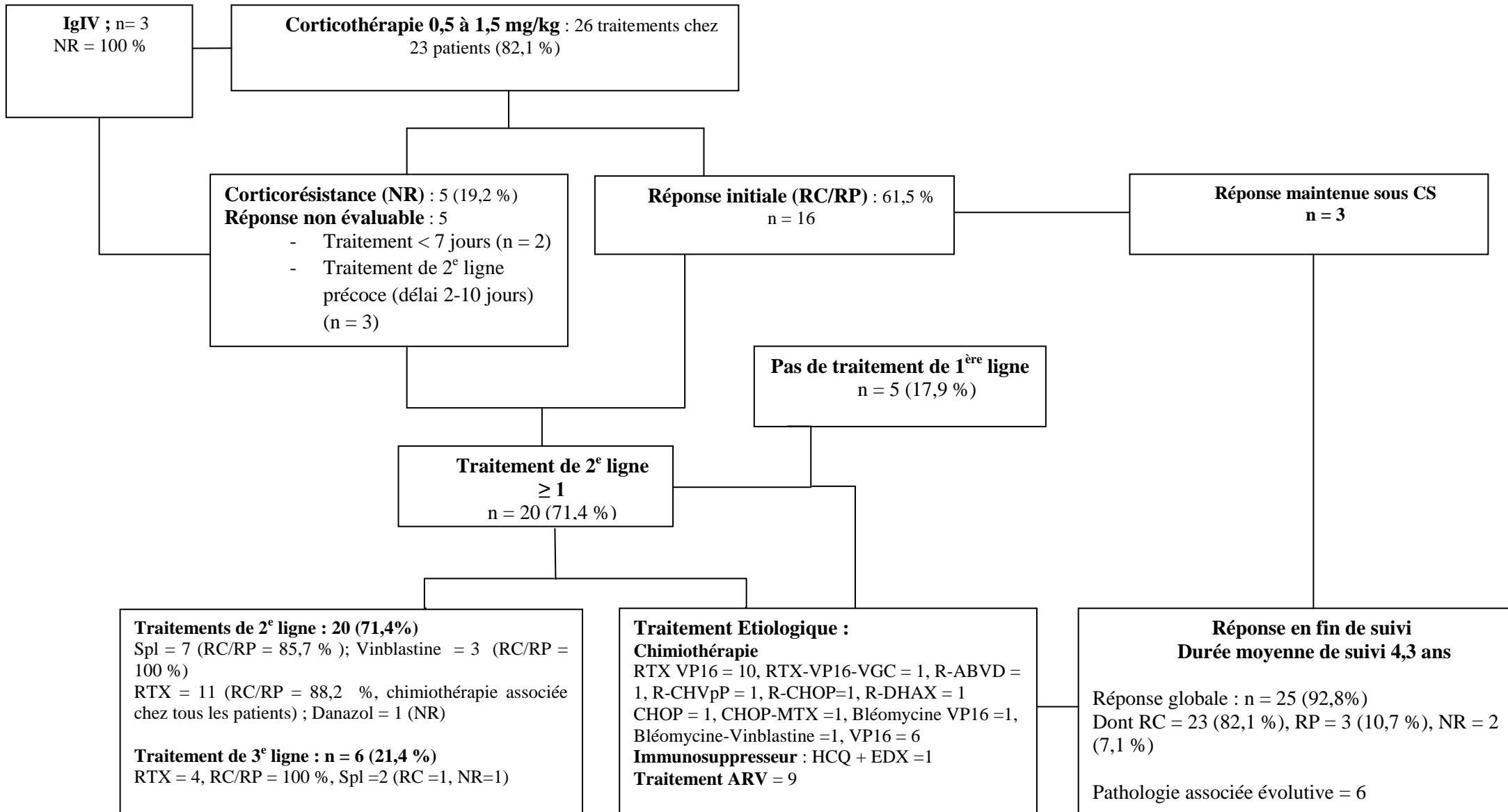
Une polychimiothérapie était réalisée chez 7 patients. Elle était réalisée chez 3 patients dans le cadre d'un lymphome, chez 2 patients pour une MC sévère ou en rechute, et dans deux autres cas pour un lymphome B à grandes cellules associée à la MC-HHV8.

Un traitement anti rétroviral était introduit chez 9 patients dont 6 étaient naïfs de traitement ARV (n°2, 6,7, 20, 23 et 26). Celui-ci était arrêté et modifié chez une patiente (n° 17) présentant une AHAI d'origine médicamenteuse imputée à la rilpivirine, sans rechute à l'arrêt de la CTC.

Un traitement par Vinblastine était réalisé chez 4 patients dans le cadre d'une MC associée à l'AHAI (n°1, 2, 19 et 25). Trois patients en RC de leur AHAI après splénectomie ont reçu un traitement par Bléomycine pour une MK active associée à une MC, en association respectivement à de l'étoposide (n°20) ou à de la vinblastine (n°19 et 25). Une rechute de l'AHAI était observée dans un cas (n°25).



**Figure n°6 : Prise en charge thérapeutique de l'AHAI**



**Tableau n°3 : Traitements de l'Anémie Hémolytique auto-immune**

RC : Rémission Complète, RP : Rémission Partielle, NE : Non évaluable, NR : Non Réponse, Med : médiane, Min : minimum, Max : Maximum

Traitement	Indication	Traitements associés	Répons rechute n (%)	Durée (jrs) Med [min-max]	Schéma/posologie	Effets indésirables
<b>Corticothérapie</b> 23 patients 26 cures	AHAI : 21 AHAI + étiologie : 7	Ig IV : 3 patients	RC : 8 (30,8) RP : 8 (30,8) NR : 5 (19,2) NE : 5 (19,2)  Rechute : 7 (26,9)	59,5 [7-2408]	Bolus : 2/26 1 mg/kg : 15 1,5 mg/kg : 3 0,5 mg/kg : 3 2 mg/kg : 4	Développement/Aggravation de Kaposi : 3 Diabète cortico-induit : 4 Décompensation de diabète : 2 Confusion, agitation psychomotrice : 3 Infections à herpes-virus : 3 (zona, kératite herpétique, herpes récurrent) Ostéonécrose bilatérale de tête fémorale : 1 Septicémie à staphylocoque : 1 Aspergillose pharyngée : 1
<b>IgIV</b> 3 patients	AHAI : 2 PTI : 1		NR : 3			
<b>Rituximab</b> 15 patients 17 cures	AHAI+ étiologie : 13 Etiologie : 3 AHAI : 1	Etoposide : 13 Chimiothérapie autre : 4	RC : 11 (64,7) RP : 4 (23,5) NR : 0 NE : 2 (11,8)  Rechute : 3 (17,6)	21 [7-121]	375 mg/m <sup>2</sup> x 4 : 13 375 mg/m <sup>2</sup> x 5 : 2 375 mg/m <sup>2</sup> x 8 : 1 1000 mg x2 : 1	Aggravation Kaposi : 1 Arrêt pour SCA
<b>Splénectomie</b> 9 patients	Thérapeutique : 3 Diagnostique et thérapeutique : 6	Corticothérapie : 7 Etoposide : 3 Vinblastine : 1	RC : 6 (67,7) RP : 1 (11,1) NR : 2 (22,2)  Rechute : 1 (14,3)	<b>Délai</b> 69 [10-1747]	<b>Vaccins</b> Anti pneumocoque : 9 Anti Hib : 8 Anti méningocoque : 3	Septicémie à staphylocoque : 1 Pneumopathie : 3

*g. Evolution :*

La durée d'hospitalisation moyenne était de 26 jours. Douze patients ont fait un séjour en service de soins intensifs ou réanimation au cours d'une poussée de l'AHAI. Celle-ci constituait le motif principal d'admission en réanimation chez 8 de ces patients. Une rémission spontanée était observée à au moins une reprise chez 6 patients, alors qu'une rechute était observée chez 8 des patients ayant présenté une réponse au traitement de l'AHAI. Plus de 50 % des patients n'ont présenté qu'une seule poussée alors que 13 patients ont présenté au moins 2 poussées. La durée moyenne de suivi était de 51,8 mois. Le taux de réponse en fin de suivi était de 89,3 %, dont 82,1 % de RC et 7,2 % de RP, alors que trois patients restaient non répondeurs (n°10, 16 et 23). Une MK est apparu au cours du suivi chez 2 patients (n°2 et 18), respectivement à 19 ans, et 3 mois de suivi. Un patient avec une MC a développé un lymphome B à grandes cellules associée à la MC-HHV8 à 4 ans de suivi, sans rechute de l'AHAI. Huit patients sont décédés au cours du suivi. Aucun décès n'était directement lié à l'AHAI. Parmi les patients décédés, 2 présentaient une AHAI ne répondant pas au traitement étiologique (n°16 et 23). Les 3 principales causes de décès étaient les complications infectieuses liées au SIDA pour 2 patients (n°19 et 21), l'évolution incontrôlée d'un lymphome associé à la MC-HHV8 pour 1 autre (n°20), et une septicémie à Bacille Gram Négatif dans 2 cas (n°10 et 23). Une patiente (n°26) est décédée de l'évolution de sa maladie de Castleman. Un autre patient est décédé au cours d'une aplasie post chimiothérapie pour un LNH en réponse complète (patient n°10). Seize patients sur les 20 patients en vie (80 %) étaient toujours suivis au moment de l'analyse, alors que 4 patients étaient perdus de vu. Concernant l'infection par le VIH, 73 % des patients avaient une CV indétectable en fin de suivi. Parmi les 7 patients qui avaient une CV détectable, 6 présentaient une RC prolongée de leur AHAI alors qu'une patiente était non répondeuse, dans un contexte de LNH en rechute.

**Tableau n°4 : Evolution**

<b>Evolution</b>	<b>n (%) ou Mediane [min-max] ; Moy ± écart type</b>
Durée d'hospitalisation (jours)	17 [1-91] ; 26,1 ± 23,7
Séjour en soins intensifs/réanimation pour AHAI	12 (42,9) 8 (66)
Rechute	8 (28,6)
Nombre de poussées	1 [1-6] ; 2 ± 1,5
Réponse globale en fin de suivi/RC/RP	25 (89,3) / 23 (82,1) / 2 (7,2)
Suivi (mois)	46 [1-233] ; 51,8 ± 50,8
CV VIH indétectable en fin de suivi	19/26 (73)
Décès	8 (28,6)
SIDA	2
Choc septique sur bactériémie à BGN	2
Lymphome	1
Maladie de Castleman	1
Aplasie post chimiothérapie	1
Inconnue	1

#### *h. Maladie de Castleman :*

Une MC était associée à l'AHAI chez 21 patients. Comparativement aux autres cas il n'existait pas de différence au niveau des caractéristiques démographiques, du statut immunitaire, du traitement ARV, des signes cliniques et des marqueurs biologiques en rapport avec l'AHAI. La présence d'une infection au diagnostic était moins fréquente dans le groupe MC. En revanche, des adénopathies étaient plus fréquemment présentes au diagnostic, dans 85,7 contre 42,9 % des cas ( $p = 0,023$ ). Au niveau biologique le taux de fibrinogène était significativement plus élevé dans le groupe MC ( $5,4 \pm 2$  contre  $3,2 \pm 0,9$ ,  $p = 0,03$ ), la PCR HHV8 était plus fréquemment positive dans le groupe MC (90,5 contre 28,6 %,  $p = 0,004$ ), sans différence quantitative. Au niveau thérapeutique, ils étaient plus souvent traités par étoposide (90,5 contre 28,6 %,  $p = 0,004$ ), recevaient plus de lignes thérapeutiques ( $1,9 \pm 0,7$  contre  $1 \pm 0,6$ ,  $p = 0,005$ ), avec un taux de réponse globale (100 contre 71,4 %,  $p = 0,0056$ ) et de RC (95,2 contre 42,9 %,  $p = 0,007$ ) supérieur en fin de traitement. Leur durée d'hospitalisation était plus courte, bien que la différence ne soit pas significative ( $21,3 \pm 21,1$  contre  $40 \pm 26,7$ ,  $p = 0,071$ ). Un SALH était présent chez 61,9 % des patients dans le groupe MC contre 42,9 % dans l'autre groupe, sans différence significative. Cependant le H-score et la probabilité de SALH était moins élevé dans le groupe MC. Il n'existait pas de différence au niveau des taux de rechute, de séjour en réanimation, de décès.

**Tableau n° 5 : Caractéristiques des patients atteints de Maladie de Castleman**

Variable n (%) ou moyenne ± écart type	Maladie de Castleman (n=21)	Autres (n=7)	p
Sexe ratio (hommes/femmes)	17/4	3/4	0,142
Age moyen au diagnostic du VIH/ d'AHAI	35,8 ± 10,3 / 42,7 ± 10,5	32,4 ± 10,3 / 40,7 ± 10,7	0,453 / 0,675
Stade SIDA	10 (47,6)	5 (71,4)	0,396
Kaposi actif	6 (28,6)	0 (0)	0,288
Traitement ARV au diagnostic :	14 (66,7)	5 (71,4)	1,000
CV détectable	9/20	3	0,837
CV moyenne (Log)	4,27 ± 1,59	4,59 ± 0,91	0,719
CD4 (cellules/mm <sup>3</sup> ) taux moyen	294 ± 234	285 ± 221	0,924
AHAI révélatrice	4	1	0,776
Symptômes d'anémie	20 (95,2)	5 (71,4)	0,145
Dyspnée	10 (47,6)	5 (71,4)	0,396
Symptômes d'hémolyse	11 (52,4)	4 (57,1)	0,827
Signes de mauvaise tolérance	5 (23,8)	2 (28,6)	1,000
Spécificité TDA IgG + Complément/ IgG	15/6	5/2	1,000
Agglutinines froides	3 (14,3)	0	0,551
Taux moyen d'Hb (G/dl) au nadir	4,8 ± 1,7	4,7 ± 2,1	0,929
Réticulocytes	203 ± 123	209 ± 144	0,918
Signes généraux	17 (81)	6 (85,7)	0,776
Fièvre	17 (81)	5 (71,4)	0,595
ECOG moyen	1,7 ± 1,2	1,6 ± 1,3	0,719
Syndrome tumoral	20 (95,2)	6 (85,7)	0,397
Adénopathie	18 (85,7)	3 (42,9)	<b>0,023</b>
Hépatomégalie	11 (52,4)	3 (42,9)	0,663
Splénomégalie	14 (66,7)	5 (71,4)	0,815
SALH	13 (61,9)	3 (42,9)	0,418
Score H moyen	223 ± 37	277 ± 20	<b>0,033</b>
Probabilité de HLH selon le H score (%)	90,4 ± 10,2	99,8 ± 0,2	<b>0,006</b>
Nombre moyen de critères diagnostic HLH-2004	4,7 ± 0,8	5,3 ± 0,6	0,243
Hémophagocytose	7/12 (58,3)	2/3 (66,7)	0,778
Ferritine (µg/l)	7595 ± 7846	41093 ± 88888	0,399
Triglycérides (mmol/l)	3,5 ± 1,6	3,2 ± 1,6	0,689
Fibrinogène (g/l)	5,4 ± 2	3,2 ± 0,9	<b>0,01</b>
ASAT (N)	1,2 ± 0,4	2,4 ± 1,7	0,101
Leucocytes (G/L)	9,1 ± 5,6	8 ± 7,6	0,668
Plaquettes (G/L)	213 ± 145	192 ± 132	0,735
PCR HHV8 positive	19 (90,5)	2 (28,6)	<b>0,004</b>
Albumine	26,9 ± 6,3	32 ± 3,3	0,099
Hypergammaglobulinémie	19 (90,5)	5 (71,4)	0,253
CRP	126,5 ± 104	68 ± 65,6	0,295
Infection au diagnostic	6 (28,6)	5 (71,4)	<b>0,076</b>

**Tableau n° 5 : Caractéristiques des patients atteints de Maladie de Castleman (suite)**

Variable n (%) ou moyenne ± écart type	Maladie de Castleman (n=21)	Autres (n=7)	p
Corticothérapie	17 (81)	6 (85,7)	1,000
Rituximab	12 (57,1)	3 (42,9)	0,670
Splénectomie	8 (38,1)	1 (14,3)	0,371
Chimiothérapie	4 (19)	3 (42,9)	0,318
Etoposide	19 (90,5)	2 (28,6)	<b>0,004</b>
Nombre moyen de lignes thérapeutiques	1,9 ± 0,7	1 ± 0,6	<b>0,005</b>
Réponse en fin de traitement	21 (100)	5 (71,4)	<b>0,056</b>
Réponse Complète	20 (95,2)	3 (42,9)	<b>0,007</b>
Réponse Partielle	1 (4,8)	2 (28,6)	-
Non Réponse	0 (0)	2 (28,6)	-
Résolution spontanée de l'AHAI	5 (23,8)	1 (14,3)	1,000
Nombre de poussées	2,2 ± 1,6	1,3 ± 0,8	0,165
Rechute AHAI	7 (33,3)	1 (14,3)	0,334
Durée de suivi (mois)	58,7 ± 53,3	31 ± 37,7	0,216
Durée d'hospitalisation	21,3 ± 21,1	40 ± 26,7	<b>0,071</b>
Séjour en USI/Réanimation	8 (38,1)	4 (57,1)	0,418
Décès	5 (23,8)	3(42,9)	0,334

*i. Revue de la littérature :*

Nous avons identifiés 36 cas d'AHAI associée à une infection par le VIH dans 25 publications de 1987 à 2014 (61,24,62–85,16). Nous avons exclu 7 publications en raison de l'absence de données descriptives exploitables (78,86–89). Les caractéristiques des différents cas rapportés sont présentées dans l'Annexe n°7. Parmi ces 36 cas, le sexe est rapporté dans chez 31 patients, avec une majorité d'hommes (77,4 contre 22,6 %), dont l'âge moyen est  $37,4 \pm 10,3$  ans. Le mode de contamination était connu chez 14 patients, dont 50 % par voie intraveineuse. Le taux médian de CD4 était de 120/mm<sup>3</sup> (n=22). Quatorze patients avaient un taux de CD3 inférieur à 200/mm<sup>3</sup>. L'infection par le VIH était au stade SIDA chez 17 patients. La CV était connue 9 patients, indétectable dans 5 cas. Dix patients étaient sous traitement ARV au moment du diagnostic d'AHAI. L'AHAI était révélatrice de l'infection par le VIH dans 21,6 % des cas. Des signes généraux, un syndrome anémique était présent chez 16 patients au diagnostic. Un syndrome tumoral était noté dans 17 cas. Les résultats du TDA étaient connus chez 29 patients. Il était plus souvent de type IgG + Complément qu'IgG (51,7 % contre 27,6 %) alors que sa spécificité n'était pas connue dans 17,2 % des cas. La présence d'agglutinines froides était rapportée chez 12 patients, dont 7 cas avaient un TDA de type IgG + Complément, un cas de type IgG et un cas de type Complément. La spécificité du TDA n'était pas connue dans les 3 cas restants. Le taux moyen d'hémoglobine était de  $5,9 \pm$

2,7 g/dl, avec une absence de réticulocytose initiale chez 40 % des patients. Une thrombopénie était présente chez 7 patients dont 5 avaient un diagnostic de Syndrome d'Evans. Une étiologie était retrouvée chez 18 patients. Un lymphome était retrouvé chez 3 patients et une MC chez 2 patients. Une cause médicamenteuse était évoquée chez 3 patients, dont 2 en rapport avec un traitement par Interféron pégylé et ribavirine pour une hépatite chronique liée à une infection par le VHC, et à l'introduction d'un traitement ARV par Efavirenz chez une autre patiente. L'AHAI était diagnostiquée chez 2 patients au cours de la primo-infection par le VIH. Une pathologie infectieuse était associée dans 3 cas (Histoplasmoses = 1, Kaposi = 1, pneumopathie = 1). Au niveau thérapeutique, 79,3 % des patients ont reçu un traitement par corticothérapie. Une splénectomie était réalisée chez 6 patients (20,7%) alors que 9 patients étaient traités par IgIV (31 %). Deux patients étaient traités par rituximab pour une AHAI secondaire à une MC, en association à une polychimiothérapie dans un cas, permettant l'obtention d'une RC dans les 2 cas. Une transfusion était nécessaire chez 82,6 % des patients. Vingt-trois patients étaient répondeurs au traitement spécifique de l'AHAI alors qu'une aggravation ou une absence de réponse était rapportée chez 2 patients. La durée moyenne de suivi était de  $11 \pm 12,5$  mois. Un décès était rapporté dans 7 cas (19,4 %), en rapport dans 2 cas avec une CIVD post transfusionnelle avec un choc septique dans 2 cas, avec l'évolution d'un lymphome dans un cas. Un patient est décédé d'une pneumocystose pulmonaire dans un contexte de maladie de Kaposi disséminée, favorisée par la corticothérapie. Enfin un patient qui refusait toute transfusion est décédé à cause d'une anémie sévère (1,4 g/dl) non contrôlée.

#### **IV. Discussion :**

Contrairement au purpura thrombopénique immunologique (PTI) qui est rapporté chez 10 à 30 % des patients infectés par le VIH, avec une incidence plus élevée chez les patients au stade SIDA (18,19,23,25,90), l'AHAI est rarement rapportée dans la littérature, tant chez l'adulte (61,24,62–72,74–85,16) que chez l'enfant (87–90). Cependant, dans une des premières séries rapportée par Miller et al (24) , 3 cas d'AHAI sont retrouvés au sein d'une cohorte de 169 patients soit 2 %, avec une prévalence de l'anémie de 63 %. Dans une étude de cohorte nigérienne de 98 patients infectés par le VIH, dont 36 (37,6 %) présentaient une anémie, une AHAI était retrouvée chez 3 patients (3 %). Celle-ci était définie par un hémocrite inférieur à 30 % avec TDA positif et une réticulocytose supérieure à 2,5 % (78).

La fréquence de cette affection chez le patient infecté par le VIH peut être sous-évaluée en raison des multiples causes d'anémies, qui peuvent s'associer chez un même patient. Le diagnostic d'AHAI peut être rendu difficile par rapport au sujet non VIH par l'absence fréquente de réticulocytose, en particulier quand il existe une cause associée d'anémie centrale (inflammation, carence, envahissement médullaire, insuffisance rénale) (29,81). L'existence d'une AH constitutionnelle associée, fréquemment rencontrées dans certaines ethnies où la prévalence de l'infection par le VIH est élevée, peut amener à exclure le diagnostic d'AHAI (30,91). A l'inverse, la présence d'une anémie régénérative avec TDA positif ne peut suffire à retenir le diagnostic d'AHAI. En effet les patients avec un TDA positif ont un taux d'Hb significativement inférieur à ceux ayant un TDA négatif, y compris en l'absence d'hémolyse. Une association significative avec une co-infection par le VHC et la prise de triméthoprime-sulfaméthoxazole était retrouvée dans cette étude (53). Dans notre étude, 3 patients présentaient une pathologie érythrocytaire constitutionnelle, sans qu'elle soit responsable du tableau clinique observé. En effet, l'absence d'argument chez ces patients en faveur d'une hémolyse chronique, l'absence de traitement inducteur, de cellules en cibles au frottis pour les déficit en G6PD, l'absence de drépanocytoses homozygotes, ainsi que la répétition des épisodes hémolytiques accompagnant les poussées de la pathologie sous-jacente ont fait retenir le diagnostic d'AHAI.

Les cas d'AHAI associée à l'infection par le VIH que nous avons retrouvé dans la littérature présentent peu de différences par rapport aux résultats que nous rapportons. Nos patients étaient en moyenne plus âgés, avec un taux médian de CD4 plus élevé ( $292 \pm 227$  contre  $199 \pm 221$ ) et plus fréquemment traités par ARV. Ceci est expliqué par la proportion importante dans la littérature de cas rapportés avant l'ère des traitements anti-rétroviraux, qui ont permis un allongement de la durée de vie des patients infectés par le VIH, en réduisant l'importance du déficit immunitaire. Une pathologie associée n'était retrouvée que dans 50 % des cas, contre 100 % chez nos patients. Aucun patient dans notre série ne présentait d'AHAI à auto-anticorps « froids » alors que plusieurs cas ont été rapportés dans la littérature dont un cas de Maladie des Agglutinines Froides associée à un lymphome que nous avons inclus dans notre revue de la littérature (85,88,93). Le taux de réponse initiale à la corticothérapie était plus élevé que dans notre série (73,9 % contre 61,5 %) et le recours aux IgIV plus fréquent. Le recours plus fréquent au rituximab est expliqué par la fréquence de MC et de lymphomes dans notre série. Cependant la comparaison reste limitée par le manque de données disponibles pour un certain nombre de cas, et la durée de suivi plus courte.



Nos résultats présentent certaines différences par rapport aux AHAI-non VIH. Les patients atteints d’AHAI non VIH sont plus âgés dans les séries de Roumier et al. ( $53,6 \pm 22,8$  vs  $42,2 \pm 10,4$  ans), et dans la série de Barcellini et al (âge médian 58 vs 41 ans). Nous observons une proportion majoritaire d’hommes dans notre série dans 71,4 % alors que les autres séries retrouvent une prédominance féminine pour l’étude de Barcellini, ou une répartition similaire pour l’étude de Roumier, avec cependant une différence entre les AHAI secondaires et primitives. Ainsi ils rapportaient une prédominance de femmes pour les AHAI secondaires et d’hommes dans les AHAI primitives. Nos patients présentaient plus fréquemment des symptômes d’anémie (89,3 contre 75 %) et d’hémolyse (53,6 contre 33 %). Le taux moyen d’hémoglobine au diagnostic était similaire ( $6,3 \pm 1,8$  contre  $6,4 \pm 1,7$  g/dl). Une réticulocytose initiale a été rapportée par Sherry et al comme moins fréquente au cours de l’AHAI associée par le VIH (67 % des cas) (81). Nous observons une réticulocytose supérieure à 120 G/L dans 74,7 contre 88,5 % des cas. La fréquence du Syndrome d’Evans, à 7 % dans notre étude, correspond aux données rencontrées dans la littérature. Alors que les AHAI sont secondaires dans près de 50 % des cas chez les sujets non VIH, tous nos patients avaient une AHAI secondaire (Annexe n°6). Concernant les caractéristiques de l’AHAI, nous observons une proportion plus importante de TDA de type IgG + C3 que de type IgG seule dans notre série (71,4 et 28,6 % respectivement), proche des résultats rapportés par Roumier et al (35) chez les patients avec une AHAI à auto-anticorps chaud secondaire (respectivement 62 et 32 %). En revanche nous n’avons pas retrouvé de cas d’AHAI à auto-anticorps froids qui représentent 27 % des patients dans la série de Barcellini et al, alors que 3 de nos patients (10,7 %) présentait une AHAI mixte (43). Dans sa revue de la littérature, Sherry rapportait également une fréquence importante de TDA de type IgG + C3, mais avec une proportion plus élevée d’AHAI mixte que dans notre étude (81). Au niveau thérapeutique, le besoin transfusionnel était plus important dans notre série puisque 92,9 % des patients ont été transfusés contre 72 % dans la série de Roumier et al (35). Le recours à la CTC étaient moins fréquent chez nos patients (82,1 vs 93 %) avec un taux de réponse globale et de RC inférieur (respectivement 73,9 et 43,5 % vs 87 et 49 %), une durée moyenne de traitement nettement inférieure ( $7,2 \pm 19,1$  vs  $15 \pm 3$ ) et un taux de rechute de 25 % parmi les patients ayant présenté une réponse initiale à la CTC. Ces différences peuvent être expliquées par une prescription plus courte chez nos patients présentant un risque d’aggravation d’une MK active ou ancienne, et le recours plus précoce à un traitement de seconde ligne ou au traitement étiologique de la pathologie associée, rendant la réponse à la CTC difficilement évaluable. Ainsi sur 9 patients splénectomisés dans notre série, 4 patients présentaient une MK active.

Vingt patients soit 71,4 % de nos patients ont reçu un traitement de seconde ligne contre 53 % dans la série de Roumier et al. Il s'agissait plus souvent d'une splénectomie dans notre série, chez 32 contre 10 % des patients, réalisée dans un délai plus court chez nos patients, avec un délai moyen de  $17,4 \pm 23,8$  mois contre  $50,3 \pm 46,9$  mois (35,43). Un traitement par rituximab a été réalisé chez 45 % de nos patients avec un taux de réponse globale et de RC supérieur, et un taux de rechute inférieur aux données de la littérature (44). Nous observons également une proportion plus importante de réponse en fin de suivi, avec 89,3 % de réponse globale et 82,1 % de RC. La proportion plus élevée de décès dans notre étude que dans les études récentes peut être expliquée par la proportion plus importante d'AHAI secondaire. En effet, Roumier et al retrouve une mortalité plus élevée au cours des AHAI secondaires, liée à un excès de mortalité chez les patients présentant un syndrome lymphoprolifératif (35). En revanche, nous n'avons pu relier aucun décès à l'AHAI contrairement à ce qui est rapporté au cours des AHAI primitives (43). Nous avons également une durée moyenne de suivi plus importante ( $51,8 \pm 50,8$  contre  $46 \pm 40$  mois) qui peut expliquer la plus forte proportion de décès.

La Maladie de Castleman HHV8 est une lymphoprolifération associée à HHV8, constituée de lymphocytes B naïfs polyclonaux, caractérisés par une différenciation plasmablastique et une monotypie  $\mu\lambda$  (94–97). Elle constitue dans notre série la principale pathologie retrouvée en association avec l'AHAI au cours de l'infection par le VIH. Il s'agit d'une manifestation sévère rapportée dans des cas isolés de la littérature (76,84) ainsi que dans 2 séries : une cohorte française de 20 patients dont un présentait une AHAI, et la série de Bowers et al rapportant 26 cas d'AHAI sur une cohorte de 61 patients (86,87). L'existence d'une AHAI constitue ainsi l'un des critères diagnostiques de poussée évolutive de Maladie de Castleman (Annexe n°4). L'AHAI est la plus fréquente des manifestations auto-immunes qui peuvent être associées à une MC-HHV8 non associée à l'infection par le VIH, tant chez l'adulte que chez l'enfant, avec des réponses observées à la CTC, mais également à la splénectomie et au rituximab dans les formes cortico-résistantes (95,98–101). Une MK au diagnostic ou en cours d'évolution est associée chez 40,9 à 53,6 % des patients. La survenue d'un lymphome B à grandes cellules associé à la MC-HHV8 au diagnostic ou au cours de l'évolution est rapportée chez 6,8 à 9,4 % des patients, avec un risque relatif 15 fois plus élevé que chez les patients infectés par le VIH sans MC (102,103). La survie des patients avec une MC-VIH initialement inférieure à 30 %, atteint actuellement plus de 80 % à 2 ans d'évolution grâce à l'utilisation des ARV, et plus récemment à celle du rituximab seul ou en association à une chimiothérapie par étoposide ou une polychimiothérapie, permettant l'obtention de rémission à long terme

chez les patients chimio-dépendants. L'utilisation du rituximab, a également permis de diminuer l'incidence de lymphomes associés à la MC-HHV8 (59,104,105).

Dans notre cohorte de 214 patients, la prévalence de l'AHAI est de 9,8 % alors qu'un TDA positif est retrouvé chez 27 % des patients.

Deux de nos patients (n°20 et 22) présentaient une transformation en lymphome au diagnostic, et un autre patient (n°19) en a développé un en cours de suivi alors que sa MC était en rémission. Une MK était présente au diagnostic chez 6 de nos patients, alors qu'elle apparaissait chez 2 autres patients après le diagnostic de MC.

Dans notre série, les AHAI associée à une MC avaient un meilleur pronostic, avec une durée d'hospitalisation plus courte, et un taux de réponse de l'AHAI en fin de suivi plus élevé que chez les patients sans MC. Cependant nous n'observons pas de différence au niveau du taux de décès. Alors que la réponse à la corticothérapie était inférieure à celle rapportée dans les AHAI primitives, le traitement étiologique de la MC permettait chez tous les patients l'obtention d'une réponse soutenue de l'AHAI. Seuls 2 des patients traités par rituximab ont rechuté, dont un n'avait reçu qu'une seule injection en raison d'une apparition d'une MK. Tous deux ont répondu à un deuxième traitement par rituximab.

Deux patients présentaient une infection par le virus HHV8 sans MC. Un de nos patients (n°23) présentait une pancytopenie avec un état d'anasarque, associé à un SALH et à des épanchements pleuro-péritonéaux, avec mise en évidence d'une charge virale HHV8 élevée, tant au niveau plasmatique que des épanchements. En l'absence de syndrome tumoral nous avons retenu le diagnostic de Syndrome Cytokinique associé au virus HHV8 (106). Une autre patiente (n°8) présentait un PTI chronique, en rémission au moment de l'AHAI après de multiples lignes thérapeutiques (IgIV, splénectomie, disulone, rituximab) associée à une neutropénie auto-immune et à un diabète auto-immun, avec une PCR HHV8 positive de façon persistante, sans manifestations cliniques inflammatoires évocatrices de MC, ni MK évolutive.

L'infection chronique par le VHC fait également partie des pathologies connues comme associées aux AHAI secondaires. Une étude de cas témoin rapporte une incidence plus élevée que chez les sujets non infectés par le VHC, de 11,4 contre 5 cas pour 100 000 personnes/année (107). Alors que cette étude décrit une incidence plus élevée chez les patients traités, il existe plusieurs séries de cas d'AHAI chez des patients naïfs de traitement (108,109). Cependant aucun ne présentait de co-infection par le VIH. Dans notre revue de la littérature, 3 patients présentaient une hépatite C, dont 2 étaient traités par bithérapie associant

Interféron et Ribavirine, qui évoluaient favorablement dans les 2 cas, sans rechute après arrêt du traitement (79,80). Un des 2 patients a été traité par corticothérapie. Dans notre série, 2 patients avaient une co-infection par le VHC non traitée, avec une pathologie associée à l'AHAI retrouvée dans chaque cas.

Les autres étiologies associées à l'AHAI dans notre série (LES, lymphomes Hodgkinien et non Hodgkiniens) font partie des pathologies classiquement associées aux AHAI à auto-anticorps « chauds » secondaires. Malgré l'augmentation de l'incidence des lymphomes au cours de l'infection par le VIH, ceux-ci ne représentent que 10,7 % des étiologies dans notre série, jusque 14,3 % en prenant en compte les LNH associée à la MC HHV8. En revanche la survenue d'un LES au cours de l'infection par le VIH est rarement rapportée (16,110). L'évolution du LES est le plus souvent favorable sous traitement par corticothérapie et HCQ, ce que nous avons observé chez notre patiente (n°13) qui présente à 8 ans de suivi, un LES inactif avec RC prolongée de son AHAI et une infection par le VIH contrôlée sous traitement ARV.

Un SALH est une autre complication hématologique rarement rencontrée au cours de l'infection par le VIH (32). Les étiologies sont nombreuses, principalement infectieuses, mais également néoplasiques. Un SALH est survenu chez 16 de nos patients au cours de l'évolution de leur AHAI, dont la moitié au diagnostic. Il survenait chez la plupart des patients dans un contexte de pathologie associée à HHV8, principalement la MC-HHV8, ou de LNH. L'association d'un SALH avec une AHAI chez un patient infecté par le VIH, doit faire évoquer ces pathologies, sans pour autant exclure les autres causes, notamment infectieuses.

Les infections constituent l'une des principales complications attribuées aux traitements de l'AHAI. Le déficit immunitaire présent au cours de l'infection par le VIH, touchant à la fois l'immunité humorale et cellulaire, est susceptible d'être aggravé par la corticothérapie, les traitements immunosuppresseurs et la splénectomie. Notamment la survenue ou l'aggravation d'une MK peut être favorisée par une corticothérapie ou un traitement par rituximab. Cependant la splénectomie apparaît comme un traitement efficace au cours du PTI associé à l'infection par le VIH sans augmentation de la morbidité et de la mortalité d'origine infectieuse (90,111,112). Dans notre série, la complication infectieuse la plus fréquente était l'apparition ou aggravation d'une MK au cours d'une corticothérapie (n = 3) ou d'un traitement par rituximab. Trois patients splénectomisés ont présenté un épisode de pneumopathie au cours du suivi, mais bien que la majorité des décès dans notre série fût

d'origine infectieuse, aucun des décès dans notre série ne peut être rapporté directement aux traitements de l'AHAI. En effet pour 2 des patients le décès était causé par des infections opportunistes survenant plusieurs années après la rémission de l'AHAI, dans un contexte de MK évolutif multi-traité. Deux autres patients sont décédés de septicémie à BGN, survenant en période d'aplasie post chimiothérapie pour le traitement de leur pathologie associée à l'AHAI. Les autres complications du traitement étaient liées à la corticothérapie et représentés par l'apparition ou l'aggravation d'un diabète chez 6 patients, et des manifestations neuropsychiatriques chez 3 patients.

Certaines études suggèrent une augmentation du risque d'évènements thrombo-emboliques au cours de l'AHAI de façon plus importante qu'au cours d'autres pathologies auto-immunes (113). La sévérité de l'anémie, ainsi que la splénectomie sont les principaux facteurs de risques retrouvés alors que la signification de la présence d'anticorps anti-phospholipides reste controversée (35,43,114). La prévalence des thromboses varie de 10 à 20 %, Plusieurs cas ont été rapportés au cours de l'AHAI-VIH, dans des contextes de transfusions massives (69,73). Dans notre série un seul patient, a présenté une thrombose veineuse profonde au niveau du membre inférieur, survenue plusieurs années après la rémission de son AHAI obtenue suite à une splénectomie, dans un contexte de compression veineuse par des adénopathies inguinale. Cette différence de résultats peut être expliquée par le recours plus fréquent au rituximab en traitement de seconde ligne dans la deuxième décennie. Surtout, nous n'avons pas recueilli la prescription d'une prophylaxie anti-thrombotique, ce qui pourrait expliquer l'absence de complications thrombo-emboliques dans notre série, notamment chez les patients splénectomisés.

Nous rapportons à notre connaissance la plus importante série descriptive d'AHAI associée à une infection par le VIH. La particularité de notre série par rapport aux patients non VIH et aux cas d'AHAI VIH retrouvés dans la littérature, est de mettre en évidence la fréquence d'une pathologie associée à l'AHAI, en particulier une Maladie de Castleman Multicentrique associée à l'infection par le virus HHV8. Cette association, retrouvée uniquement chez 2 patients sur les 36 cas identifiés dans la littérature anglo-saxonne, a pu être sous-évaluée en raison de la symptomatologie non spécifique de la MC, qui fait souvent évoquer dans le contexte d'infection par le VIH, une complication infectieuse. Nous n'avons pu relier directement l'AHAI à l'infection par le VIH chez aucun patient. En effet, le statut immunitaire et le contrôle virologique observé chez nos patients était varié, puisque 55 % des

patients présentaient une immunodépression sévère, au stade SIDA, alors que les autres patients avaient une charge virale indétectable et un taux de CD4 élevé. Enfin parmi les 7 patients qui étaient non contrôlés au niveau de l'infection par le VIH, avec une CV détectable en fin de suivi, 6 présentaient une RC prolongée de l'AHAI.

Notre étude présente plusieurs limites. Le caractère monocentrique peut être source d'un biais de sélection, pouvant expliquer la différence observée par rapport à la littérature quant à la fréquence de Maladie de Castleman dans notre série. Cependant nous avons utilisés plusieurs sources de données pour identifier les patients, et la Maladie de Castleman était la principale pathologie associée dans les cas issus du codage PMSI. Par ailleurs le caractère rétrospectif rend difficile l'évaluation de la réponse aux différents traitements, en raison de la fréquence de données manquantes. Enfin en raison de la rareté de la pathologie, les périodes de prise en charge de nos patients sont échelonnées sur plus de vingt années, ce qui explique en partie l'hétérogénéité de prise en charge, et complique l'interprétation de l'impact du traitement de l'infection par le VIH sur l'évolution de l'AHAI. Ainsi nous n'avons pu évaluer l'impact sur l'AHAI du contrôle virologique, chez les patients pour lesquels un traitement ARV a été débuté ou repris. Le recours préférentiel au traitement de 2<sup>e</sup> ligne par rituximab plutôt qu'à la splénectomie au cours de la dernière décennie peut être expliqué par la démonstration de son efficacité au cours des cytopénies auto-immunes, qu'elles soient associées ou non à la Maladie de Castleman, ainsi que son impact bénéfique sur le risque de transformation lymphomateuse au cours de la Maladie de Castleman-VIH (44–46,104).

Les mécanismes immunologiques impliqués dans la physiopathologie de l'AHAI au cours de l'infection par le VIH ne sont pas connus. Celle-ci ne semble pas directement liée au VIH, puisque le statut immunitaire et le contrôle virologique ne sont pas associés dans notre expérience à la survenue de l'AHAI. En revanche la présence constante d'une pathologie associée plaide en faveur d'un rôle indirect de l'infection par le VIH sur la survenue de l'AHAI, en favorisant la survenue d'une hémopathie lymphoïde ou d'une infection répliquative par le virus HHV8. Un mécanisme de mimétisme moléculaire entre le VIH et les antigènes érythrocytaires communs n'a jamais été démontré au cours de l'AHAI-VIH, contrairement au PTI-VIH, où une réactivité croisée entre des anticorps dirigés contre les protéines d'enveloppe du VIH et certains antigènes de la membrane plaquettaire (15). L'hyperactivation lymphocytaire polyclonale observée au cours des maladies auto-immunes ainsi que la prolifération clonale responsable des hémopathies malignes, peut entraîner l'apparition de

lymphocytes auto-réactifs, responsable de la production d'auto-anticorps. Enfin un déficit en lymphocytes T régulateurs peut être à l'origine d'une perte de la tolérance immunitaire vis-à-vis des antigènes érythrocytaires. La proportion importante de patients infectés par le virus HHV8 dans notre série suggère une implication de cette co-infection. En effet l'AHAI est la manifestation auto-immune la plus fréquemment rapportée au cours de la MC-HHV8, associée ou non à l'infection par le VIH, jusqu'à 33 % des patients selon les séries, alors qu'elle est présente que chez 8 % des patients dans la MC non HHV8. La sécrétion majeure d'IL-6 et d'IL-10 accompagnant les poussées de la MC-HHV8 stimule la prolifération et la différenciation lymphocytaire B, responsable d'une hyperactivation lymphocytaire polyclonale, qui favorise l'émergence de clones auto-réactifs (95). L'efficacité d'un traitement par anticorps monoclonal dirigé contre le récepteur de l'IL-6 humaine a été rapportée dans un cas d'AHAI secondaire à une MC-HHV8 non associée au VIH. Un mécanisme de mimétisme moléculaire entre des épitopes du virus HHV8 et les antigènes érythrocytaires communs pourrait expliquer la surreprésentation de l'AHAI parmi les manifestations auto-immunes observées au cours de la MC. Les mécanismes responsables d'une rupture de la tolérance vis-vis d'antigènes érythrocytaires n'ont pas été étudiés au cours de la MC-HHV8 ni du VIH.

## **V. Conclusion :**

L'Anémie Hémolytique Auto-immune est un évènement rare au cours de l'infection par le VIH et peut parfois être révélatrice. Bien qu'il s'agisse d'une condition rarement associée à une AHAI, la réalisation d'une sérologie VIH doit donc être systématique. Les mécanismes immunopathologiques responsable de l'AHAI au cours de l'infection par le VIH restent inconnus, bien que l'infection par le virus HHV8 semble jouer un rôle important. La fréquence d'une pathologie associée, en particulier d'une Maladie de Castleman Multicentrique, la distingue des AHAI chez le sujet non infecté par le VIH, où les AHAI secondaires représentent moins de 50 % des cas. L'efficacité des traitements classiques de l'AHAI semble comparable aux patients non infectés par le VIH, et bien tolérée. Le traitement de la pathologie associée apparaît primordial, puisque seuls les patients dont la pathologie associée n'était pas contrôlée étaient non répondeurs. Le pronostic de l'AHAI paraît conditionné par celui de l'affection sous-jacente et par la sévérité de l'immunodépression secondaire à l'infection par le VIH.

## VI. Références

1. Maartens G, Celum C, Lewin SR. HIV infection: epidemiology, pathogenesis, treatment, and prevention. *Lancet*. 2014 Jul 19;384(9939):258–71.
2. Deeks SG, Lewin SR, Havlir DV. The end of AIDS: HIV infection as a chronic disease. *Lancet Lond Engl*. 2013 Nov 2;382(9903):1525–33.
3. Aberg JA, Gallant JE, Ghanem KG, Emmanuel P, Zingman BS, Horberg MA. Primary Care Guidelines for the Management of Persons Infected With HIV: 2013 Update by the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2014 Jan 1;58(1):e1–34.
4. Paiardini M, Müller-Trutwin M. HIV-associated chronic immune activation. *Immunol Rev*. 2013 Jul;254(1):78–101.
5. Moir S, Fauci AS. B cells in HIV infection and disease. *Nat Rev Immunol*. 2009 Apr;9(4):235–45.
6. Duvic M, Rapini R, Hoots WK, Mansell PW. Human immunodeficiency virus-associated vitiligo: expression of autoimmunity with immunodeficiency? *J Am Acad Dermatol*. 1987 Oct;17(4):656–62.
7. Van der Lelie J, Lange JMA, Vos JJE, van Dalen CM, Danner SA, von dem Borne AEGK. Autoimmunity against blood cells in human immunodeficiency-virus (HIV) infection. *Br J Haematol*. 1987 Sep 1;67(1):109–14.
8. Zandman-Goddard G, Shoenfeld Y. HIV and autoimmunity. *Autoimmun Rev*. 2002 Dec;1(6):329–37.
9. Israël-Biet D, Venet A, Beldjord K, Andrieu JM, Even P. Autoreactive cytotoxicity in HIV-infected individuals. *Clin Exp Immunol*. 1990 Jul;81(1):18–24.
10. Eggena MP, Barugahare B, Jones N, Okello M, Mutalya S, Kityo C, et al. Depletion of regulatory T cells in HIV infection is associated with immune activation. *J Immunol Baltim Md 1950*. 2005 Apr 1;174(7):4407–14.
11. Sempere JM, Soriano V, Benito JM. T regulatory cells and HIV infection. *AIDS Rev*. 2007 Mar;9(1):54–60.
12. Phetsouphanh C, Xu Y, Zaunders J. CD4 T Cells Mediate Both Positive and Negative Regulation of the Immune Response to HIV Infection: Complex Role of T Follicular Helper Cells and Regulatory T Cells in Pathogenesis. *Front Immunol*. 2014;5:681.
13. Grant CR, Liberal R, Mieli-Vergani G, Vergani D, Longhi MS. Regulatory T-cells in autoimmune diseases: challenges, controversies and--yet--unanswered questions. *Autoimmun Rev*. 2015 Feb;14(2):105–16.
14. Stratton R, Slapak G, Mahungu T, Kinloch-de Loes S. Autoimmunity and HIV. *Curr Opin Infect Dis*. 2009 Feb;22(1):49–56.
15. Li Z, Nardi MA, Karpatkin S. Role of molecular mimicry to HIV-1 peptides in HIV-1-related immunologic thrombocytopenia. *Blood*. 2005 Jul 15;106(2):572–6.
16. Iordache L, Launay O, Bouchaud O, Jeantils V, Goujard C, Boue F, et al. Autoimmune diseases in HIV-infected patients: 52 cases and literature review. *Autoimmun Rev*. 2014 Aug;13(8):850–7.
17. Stratton R, Slapak G, Mahungu T, Kinloch-de Loes S. Autoimmunity and HIV. *Curr Opin Infect Dis*. 2009 Feb;22(1):49–56.
18. Zon LI, Arkin C, Groopman JE. Haematologic manifestations of the human immune deficiency virus (HIV). *Br J Haematol*. 1987 Jun;66(2):251–6.



19. Scadden DT, Zon LI, Groopman JE. Pathophysiology and management of HIV-associated hematologic disorders. *Blood*. 1989 Oct;74(5):1455–63.
20. Fangman JJW, Scadden DT. Anemia in HIV-infected adults: epidemiology, pathogenesis, and clinical management. *Curr Hematol Rep*. 2005 Mar;4(2):95–102.
21. Curkendall SM, Richardson JT, Emons MF, Fisher AE, Everhard F. Incidence of anaemia among HIV-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy. *HIV Med*. 2007 Nov;8(8):483–90.
22. Redig AJ, Berliner N. Pathogenesis and clinical implications of HIV-related anemia in 2013. *Hematol Educ Program Am Soc Hematol Am Soc Hematol Educ Program*. 2013;2013:377–81.
23. De Santis GC, Brunetta DM, Vilar FC, Brandão RA, de Albernaz Muniz RZ, de Lima GMN, et al. Hematological abnormalities in HIV-infected patients. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis*. 2011 Dec;15(12):e808–11.
24. Miller K, Gralnick H, Rick M. Hematologic problems in patients with AIDS and ARC. *Blood*. 1987;70:124.
25. Kyeyune R, Saathoff E, Ezeamama AE, Löscher T, Fawzi W, Guwatudde D. Prevalence and correlates of cytopenias in HIV-infected adults initiating highly active antiretroviral therapy in Uganda. *BMC Infect Dis*. 2014;14:496.
26. Belperio PS, Rhew DC. Prevalence and outcomes of anemia in individuals with human immunodeficiency virus: a systematic review of the literature. *Am J Med*. 2004 Apr 5;116 Suppl 7A:27S – 43S.
27. Nardo M, Brunetta DM, Vilar FC, Machado AA, Santis GCD. Hemoglobin concentration increment is associated with a better prognosis in HIV patients with anemia. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis*. 2012 Sep;16(9):e703.
28. Volberding PA, Baker KR, Levine AM. Human Immunodeficiency Virus Hematology. *ASH Educ Program Book*. 2003 Jan 1;2003(1):294–313.
29. Saif MW. HIV-associated autoimmune hemolytic anemia: an update. *AIDS Patient Care STDs*. 2001 Apr;15(4):217–24.
30. Serpa JA, Villarreal-Williams E, Giordano TP. Prevalence of G6PD deficiency in a large cohort of HIV-infected patients. *J Infect*. 2010 Nov;61(5):399–402.
31. 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 Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2004 Nov 1;39 Suppl 5:S267–75.
32. Doyle T, Bhagani S, Cwynarski K. Haemophagocytic syndrome and HIV: *Curr Opin Infect Dis*. 2009 Feb;22(1):1–6.
33. Fagiolo E. Immunological tolerance loss vs. erythrocyte self antigens and cytokine network dysregulation in autoimmune hemolytic anaemia. *Autoimmun Rev*. 2004 Feb;3(2):53–9.
34. Michel M. Warm autoimmune hemolytic anemia: advances in pathophysiology and treatment. *Presse Médicale Paris Fr* 1983. 2014 Apr;43(4 Pt 2):e97–104.
35. Roumier M, Loustau V, Guillaud C, Languille L, Mahevas M, Khellaf M, et al. Characteristics and outcome of warm autoimmune hemolytic anemia in adults: New insights based on a single-center experience with 60 patients. *Am J Hematol*. 2014 Sep 1;89(9):E150–5.
36. Kamesaki T, Toyotsuji T, Kajii E. Characterization of direct antiglobulin test-negative autoimmune hemolytic anemia: a study of 154 cases. *Am J Hematol*. 2013 Feb;88(2):93–6.

37. Sokol RJ, Hewitt S, Stamps BK. Autoimmune haemolysis: an 18-year study of 865 cases referred to a regional transfusion centre. *Br Med J Clin Res Ed.* 1981 Jun 20;282(6281):2023–7.
38. Bollotte A, Vial T, Bricca P, Bernard C, Broussolle C, Sève P. [Drug-induced immune haemolytic anemia: a retrospective study of 10 cases]. *Rev Médecine Interne Fondée Par Société Natl Française Médecine Interne.* 2014 Dec;35(12):779–89.
39. Chen F, Zhan Z. Severe drug-induced immune haemolytic anaemia due to ceftazidime. *Blood Transfus Trasfus Sangu.* 2014 Jul;12(3):435–7.
40. Salama A, Kroll H, Wittmann G, Mueller-Eckhardt C. Diclofenac-induced immune haemolytic anaemia: simultaneous occurrence of red blood cell autoantibodies and drug-dependent antibodies. *Br J Haematol.* 1996 Dec;95(4):640–4.
41. Garratty G. Drug-induced immune hemolytic anemia. *Hematol Educ Program Am Soc Hematol Am Soc Hematol Educ Program.* 2009;73–9.
42. Michel M. Classification and therapeutic approaches in autoimmune hemolytic anemia: an update. *Expert Rev Hematol.* 2011 Dec;4(6):607–18.
43. Barcellini W, Fattizzo B, Zaninoni A, Radice T, Nichele I, Bona ED, et al. Clinical heterogeneity and predictors of outcome in primary autoimmune hemolytic anemia: a GIMEMA study of 308 patients. *Blood.* 2014 Nov 6;124(19):2930–6.
44. Zanella A, Barcellini W. Treatment of autoimmune hemolytic anemias. *Haematologica.* 2014 Oct;99(10):1547–54.
45. Dierickx D, Kentos A, Delannoy A. The role of rituximab in adults with warm antibody autoimmune hemolytic anemia. *Blood.* 2015 May 21;125(21):3223–9.
46. Lechner K, Jäger U. How I treat autoimmune hemolytic anemias in adults. *Blood.* 2010 Sep 16;116(11):1831–8.
47. Crowther M, Chan YLT, Garbett IK, Lim W, Vickers MA, Crowther MA. Evidence-based focused review of the treatment of idiopathic warm immune hemolytic anemia in adults. *Blood.* 2011 Oct 13;118(15):4036–40.
48. Reynaud Q, Durieu I, Dutertre M, Ledochowski S, Durupt S, Michallet A-S, et al. Efficacy and safety of rituximab in auto-immune hemolytic anemia: A meta-analysis of 21 studies. *Autoimmun Rev.* 2015 Apr;14(4):304–13.
49. Zent CS, Shanafelt T. Management of autoimmune cytopenia complicating chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma.* 2009 Jun;50(6):863–4.
50. Gomard-Mennesson E, Ruivard M, Koenig M, Woods A, Magy N, Ninet J, et al. Treatment of isolated severe immune hemolytic anaemia associated with systemic lupus erythematosus: 26 cases. *Lupus.* 2006;15(4):223–31.
51. Gruenberg JC, VanSlyck EJ, Abraham JP. Splenectomy in systemic lupus erythematosus. *Am Surg.* 1986 Jul;52(7):366–70.
52. Coon WW. Splenectomy for cytopenias associated with systemic lupus erythematosus. *Am J Surg.* 1988 Mar;155(3):391–4.
53. Lai M, d' Onofrio G, Visconti E, Tamburrini E, Cauda R, Leone G. Aetiological factors related to a positive direct antiglobulin test result in human immunodeficiency virus-infected patients. *Vox Sang.* 2006 May;90(4):325–30.
54. De Angelis V, Biasinutto C, Pradella P, Vaccher E, Spina M, Tirelli U. Clinical significance of positive direct antiglobulin test in patients with HIV infection. *Infection.* 1994 Apr;22(2):92–5.

55. Lai M, Visconti E, D'Onofrio G, Tamburrini E, Cauda R, Leone G. Lower hemoglobin levels in human immunodeficiency virus-infected patients with a positive direct antiglobulin test (DAT): relationship with DAT strength and clinical stages. *Transfusion (Paris)*. 2006 Jul;46(7):1237–43.
56. HAS. Anémies Hémolytiques Auto-immunes Protocole National de Diagnostic et de Soins.
57. Henter J-I, Horne A, Aricó M, Egeler RM, Filipovich AH, Imashuku S, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2007 Feb;48(2):124–31.
58. Fardet L, Galicier L, Lambotte O, Marzac C, Aumont C, Chahwan D, et al. Development and validation of the HScore, a score for the diagnosis of reactive hemophagocytic syndrome. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ*. 2014 Sep;66(9):2613–20.
59. Gérard L, Bérezné A, Galicier L, Meignin V, Obadia M, De Castro N, et al. Prospective study of rituximab in chemotherapy-dependent human immunodeficiency virus associated multicentric Castleman's disease: ANRS 117 Castlemab Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2007 Aug 1;25(22):3350–6.
60. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, Pileri S, Stein H, Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood*. 2011 May 12;117(19):5019–32.
61. Schreiber Z, Loh S, Charles M, Abeebe. Autoimmune haemolytic anemia in patients with the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Blood*. 1983;62:117a.
62. Simpson M, Delong N. Autoimmune hemolytic anemia in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Blood*. 1987;70:124.
63. Rapoport AP, Rowe JM, McMican A. Life-threatening autoimmune hemolytic anemia in a patient with the acquired immune deficiency syndrome. *Transfusion (Paris)*. 1988 Apr;28(2):190–1.
64. Puppo F, Torresin A, Lotti G, Balleari E, Orlando G, Indiveri F. Autoimmune hemolytic anemia and human immunodeficiency virus (HIV) infection. *Ann Intern Med*. 1988 Aug 1;109(3):249–50.
65. Taneja-Uppal N, Rappaport S, Berger BJ, Davidson E, Rahal JJ. Human immunodeficiency virus (HIV) infection and hemolytic anemia. *Ann Intern Med*. 1989 Aug 15;111(4):340–1.
66. Telen MJ, Roberts KB, Bartlett JA. HIV-associated autoimmune hemolytic anemia: report of a case and review of the literature. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 1990;3(10):933–7.
67. Tongol JM, Gounder MP, Butala A, Rabinowitz M. HIV-related autoimmune hemolytic anemia: good response to zidovudine. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 1991;4(11):1163–4.
68. Gaffuri L, Repetto L, Rossi E, Oliva C, Rosso R, Rizzo F. Haemolytic anaemia with positive cryoglobulin test in a HIV positive man. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 1991;27(3):304.
69. Bilgrami S, Cable R, Pisciotto P, Rowland F, Greenberg B. Fatal disseminated intravascular coagulation and pulmonary thrombosis following blood transfusion in a patient with severe autoimmune hemolytic anemia and human immunodeficiency virus infection. *Transfusion (Paris)*. 1994 Mar;34(3):248–52.
70. De Angelis V, Biasinutto C, Pradella P, Errante D. Mixed-type auto-immune haemolytic anaemia in a patient with HIV infection. *Vox Sang*. 1995;68(3):191–4.
71. Sukthankar AD, Bowman CA, Carey M, Radcliffe KW. HIV infection with haemolytic anaemia. *Genitourin Med*. 1997 Feb;73(1):66–9.
72. Saif MW, Morse EE, Greenberg BR. HIV-associated autoimmune hemolytic anemia complicated by pulmonary embolism following a red blood cell transfusion: case report and review of the literature. *Conn Med*. 1998 Feb;62(2):67–70.

73. Saif MW, Bona R, Greenberg B. AIDS and thrombosis: retrospective study of 131 HIV-infected patients. *AIDS Patient Care STDs*. 2001 Jun;15(6):311–20.
74. González CA. Successful treatment of autoimmune hemolytic anemia with intravenous immunoglobulin in a patient with AIDS. *Transplant Proc*. 1998 Dec;30(8):4151–2.
75. Koduri PR, Singa P, Nikolinakos P. Autoimmune hemolytic anemia in patients infected with human immunodeficiency virus-1. *Am J Hematol*. 2002 Jun;70(2):174–6.
76. Quinn JP, Gilligan OM, Horgan M. Evan's syndrome complicating multicentric Castleman's disease -- dramatic response to rituximab. *Eur J Haematol*. 2004 Nov;73(5):384–5.
77. Freercks RJ, Mehta U, Stead DF, Meintjes GA. Haemolytic anaemia associated with efavirenz. *AIDS Lond Engl*. 2006 May 12;20(8):1212–3.
78. Olayemi E, Awodu OA, Bazuaye GN. Autoimmune hemolytic anemia in HIV-infected patients: a hospital based study. *Ann Afr Med*. 2008 Jun;7(2):72–6.
79. Vilar FC, Castro G de, Moya MJ, Martinelli A de LC, De Santis GC, Cozac APCN da C, et al. Autoimmune hemolytic anemia in HCV/HIV coinfecting patients during treatment with pegylated alpha-2a interferon plus ribavirin. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2007 Dec;40(6):678–80.
80. Stano F, Brindicci G, Monno R, Rizzo C, Ghezzi F, Carbonara S, et al. *Aeromonas sobria* sepsis complicated by rhabdomyolysis in an HIV-positive patient: case report and evaluation of traits associated with bacterial virulence. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis*. 2009 May;13(3):e113–8.
81. Sherry NL, Woolley IJ, Korman TM. Autoimmune haemolytic anaemia: an unusual presentation of HIV seroconversion disease. *AIDS Lond Engl*. 2010 Jul 31;24(12):1968–70.
82. Raffali J, Harmouche H, Benjlali L, Tazi-Mezalek Z, Adnaoui M, Aouni M, et al. [Autoimmune hemolytic anemia: An unusual revelation of human immunodeficiency virus]. *Presse Médicale Paris Fr* 1983. 2010 Aug;39(7-8):840–2.
83. Naime F de F, Fakhouri F, Martins CS, Couto WJ. HIV-associated multicentric Castleman's disease. *Rare Tumors*. 2012 Jun 26;4(3):e40.
84. Sangle SA, Lohiy RV. Evan's syndrome in HIV infection. *J Assoc Physicians India*. 2012 Jul;60:49–50.
85. Chen M, Abedi M. Atypical lymphocytosis, cold agglutinin hemolytic anemia, and monoclonal gammopathy in an HIV patient with marrow involvement by diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 2013 Nov 28;122(23):3711–3711.
86. Oksenhendler E, Duarte M, Soulier J, Cacoub P, Welker Y, Cadranel J, et al. Multicentric Castleman's disease in HIV infection: a clinical and pathological study of 20 patients. *AIDS Lond Engl*. 1996 Jan;10(1):61–7.
87. Bower M, Newsom-Davis T, Naresh K, Merchant S, Lee B, Gazzard B, et al. Clinical Features and Outcome in HIV-Associated Multicentric Castleman's Disease. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2011 Jun 20;29(18):2481–6.
88. Romo M, Martín Vega C, Guerra JL, Mariñas C, de Diego T. [IgM cryoagglutinin with biphasic hemolysin activity in a patient with AIDS]. *Sangre (Barc)*. 1991 Apr;36(2):165–6.
89. López Dupla JM, Rodríguez Pérez A, Martínez Martínez P, de Castro Carpeño J, Lavilla Uriol P, Gil Aguado A. [Hemolytic anemia due to cold-reacting antibodies: association with human immunodeficiency virus infection and non-Hodgkin's lymphoma]. *Med Clínica*. 1992 Apr 4;98(13):502–4.
90. Ambler KLS, Vickars LM, Leger CS, Foltz LM, Montaner JSG, Harris M, et al. Clinical Features, Treatment, and Outcome of HIV-Associated Immune Thrombocytopenia in the HAART Era. *Adv Hematol*. 2012;2012:910954.

91. Sellier PO, Mario N, Rami A, Andreoli A, Choho BM, Simoneau G, et al. Is testing for glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency before starting sulfa useful in HIV-infected male patients originating from sub-Saharan Africa? *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 2011 Feb 1;56(2):e60–3.
92. Adewumi AA, Titilope AA, Osamuedemen VA, Vincent OO, Akinsegun AA, Dapus OD, et al. Prevalence of HIV-related autoimmune haemolytic anaemia in Lagos, Nigeria. *Niger Med J J Niger Med Assoc*. 2014 Jan;55(1):63–6.
93. López Dupla JM, Rodríguez Pérez A, Martínez Martínez P, de Castro Carpeño J, Lavilla Uriol P, Gil Aguado A. [Hemolytic anemia due to cold-reacting antibodies: association with human immunodeficiency virus infection and non-Hodgkin's lymphoma]. *Med Clínica*. 1992 Apr 4;98(13):502–4.
94. Dispenzieri A, Armitage JO, Loe MJ, Geyer SM, Allred J, Camoriano JK, et al. The clinical spectrum of Castleman's disease. *Am J Hematol*. 2012 Nov;87(11):997–1002.
95. Dossier A, Meignin V, Fieschi C, Boutboul D, Oksenhendler E, Galicier L. Human herpesvirus 8-related Castleman disease in the absence of HIV infection. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2013 Mar;56(6):833–42.
96. Gantt S, Casper C. Human herpesvirus 8-associated neoplasms: the roles of viral replication and antiviral treatment. *Curr Opin Infect Dis*. 2011 Aug;24(4):295–301.
97. Kaplan LD. Human herpesvirus-8: Kaposi sarcoma, multicentric Castleman disease, and primary effusion lymphoma. *Hematol Educ Program Am Soc Hematol Am Soc Hematol Educ Program*. 2013;2013:103–8.
98. Marsh JH, Colbourn DS, Donovan V, Staszewski H. Systemic Castleman's disease in association with Evan's syndrome and vitiligo. *Med Pediatr Oncol*. 1990;18(2):169–72.
99. Brice P, Marolleau JP, D'Agay MF, Epardeau B, Gisselbrecht C. Autoimmune hemolytic anemia disclosing Hodgkin's disease associated with Castleman's disease. *Nouv Rev Fr Hématologie*. 1991;33(3):273–4.
100. Ocio EM, Sanchez-Guijo FM, Diez-Campelo M, Castilla C, Blanco OJ, Caballero D, et al. Efficacy of rituximab in an aggressive form of multicentric Castleman disease associated with immune phenomena. *Am J Hematol*. 2005 Apr;78(4):302–5.
101. Roux D, Teixeira A, Rémy J, Maloum K, Herson S, Cherin P. [Evans's syndrome during Castleman's Disease]. *Rev Médecine Interne Fondée Par Société Natl Française Médecine Interne*. 2004 Mar;25(3):249–51.
102. Talat N, Schulte K-M. Castleman's disease: systematic analysis of 416 patients from the literature. *The Oncologist*. 2011;16(9):1316–24.
103. Mylona EE, Baraboutis IG, Lekakis LJ, Georgiou O, Papastamopoulos V, Skoutelis A. Multicentric Castleman's disease in HIV infection: a systematic review of the literature. *AIDS Rev*. 2008 Mar;10(1):25–35.
104. Bower M. How I treat HIV-associated multicentric Castleman disease. *Blood*. 2010 Nov 25;116(22):4415–21.
105. Gérard L, Michot J-M, Burcheri S, Fieschi C, Longuet P, Delcey V, et al. Rituximab decreases the risk of lymphoma in patients with HIV-associated multicentric Castleman disease. *Blood*. 2012 Mar 8;119(10):2228–33.
106. Polizzotto MN, Uldrick TS, Hu D, Yarchoan R. Clinical Manifestations of Kaposi Sarcoma Herpesvirus Lytic Activation: Multicentric Castleman Disease (KSHV-MCD) and the KSHV Inflammatory Cytokine Syndrome. *Front Microbiol*. 2012;3:73.

107. Chiao EY, Engels EA, Kramer JR, Pietz K, Henderson L, Giordano TP, et al. Risk of immune thrombocytopenic purpura and autoimmune hemolytic anemia among 120 908 US veterans with hepatitis C virus infection. *Arch Intern Med*. 2009 Feb 23;169(4):357–63.
108. Dufour J-F, Pradat P, Ruivard M, Hot A, Dumontet C, Broussolle C, et al. Severe autoimmune cytopenias in treatment-naïve hepatitis C virus infection: clinical description of 16 cases. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2009 Mar;21(3):245–53.
109. Ramos-Casals M, García-Carrasco M, López-Medrano F, Trejo O, Forns X, López-Guillermo A, et al. Severe autoimmune cytopenias in treatment-naïve hepatitis C virus infection: clinical description of 35 cases. *Medicine (Baltimore)*. 2003 Mar;82(2):87–96.
110. Mody GM, Patel N, Budhoo A, Dubula T. Concomitant systemic lupus erythematosus and HIV: case series and literature review. *Semin Arthritis Rheum*. 2014 Oct;44(2):186–94.
111. 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.
112. Antel KR, Panieri E, Novitzky N. Role of splenectomy for immune thrombocytopenic purpura (ITP) in the era of new second-line therapies and in the setting of a high prevalence of HIV-associated ITP. *South Afr Med J Suid-Afr Tydskr Vir Geneesk*. 2015 May;105(5):408–12.
113. Yusuf HR, Hooper WC, Grosse SD, Parker CS, Boulet SL, Ortel TL. Risk of venous thromboembolism occurrence among adults with selected autoimmune diseases: a study among a U.S. cohort of commercial insurance enrollees. *Thromb Res*. 2015 Jan;135(1):50–7.
114. Lecouffe-Desprets M, Néel A, Graveleau J, Leux C, Perrin F, Visomblain B, et al. Venous thromboembolism related to warm autoimmune hemolytic anemia: A case-control study. *Autoimmun Rev*. 2015 Jul 8;

## VII. Annexes :

- a. Annexe n°1 : Classification du Center for Diseases Control (CDC) de l'infection par le VIH

### CATEGORIE A

- Infection VIH asymptomatique
- Lymphadénopathie persistante généralisée
- Primo-infection asymptomatique

### CATEGORIE B

- Angiomatose bacillaire
- Candidose oropharyngée
- Candidose vaginale, persistante, fréquente ou répondant mal au traitement
- Dysplasie du col (modérée ou grave), carcinome in situ
- Syndrome constitutionnel : fièvre (38,5°C) ou diarrhée > à 1 mois
- Leucoplasie chevelue de la langue
- Purpura thrombocytopénique idiopathique
- Listériose
- Neuropathie périphérique

### CATEGORIE C

- |   |  |
|---|--|
| ▪ Candidose bronchique, trachéale ou extrapulmonaire  | ▪ Sarcome de Kaposi  |
| ▪ Candidose oesophagienne                             | ▪ Lymphome cérébral primaire   |
| ▪ Cancer invasif du col                               | ▪ Infection à Mycobacterium tuberculosis, quel que soit la localisation (pulmonaire ou extra pulmonaire) |
| ▪ Coccidioidomycose                                   | ▪ Infection à Mycobactérie identifiée ou non, disséminée ou extra pulmonaire                             |
| ▪ Cryptococcose extrapulmonaire                       | ▪ Pneumopathie bactérienne récurrente  |
| ▪ Cryptosporidiose intestinale > 1Mois                | ▪ Leuco-encéphalite multifocale progressive  |
| ▪ Infection à CMV (autre que foie, rate et ganglions) | ▪ Septicémie cachectique due au VIH  |
| ▪ Rétinite à CMV                                      | ▪ Toxoplasmose cérébrale   |
| ▪ Encéphalopathie due au VIH                          |  |

- b. Annexe n°2 : Principales pathologies ou circonstances associées aux AHAI à auto-anticorps « chauds » secondaires (selon Michel)

---

Principales pathologies ou circonstances pouvant être associées à une AHAI à auto-anticorps « chauds » secondaire

---

**Hémopathies et lymphoproliférations :**

- Leucémie lymphoïde chronique
- Leucémie aigue lymphoblastique
- Lymphome non Hodgkinien à cellules B
- Lymphadénopathie angioimmunoblastique
- Lymphome de Hodgkin
- Maladie de Castleman
- Myélodysplasies
- Myélofibrose

**Autres tumeurs :**

- Thymome
- Kyste dermoïde de l'ovaire
- Carcinome
- Histiocytose sinusale de Rosai-Dorfman

**Maladies auto-immunes ou inflammatoires :**

- Lupus systémique
- Syndrome primaire des antiphospholipides
- Polyarthrite Rhumatoïde
- Rectocolite hémorragique
- Maladie de Biermer
- Myasthénie
- Hépatite auto-immune
- Thyroïdites
- Sarcoïdose
- Fasciite de Shulman

**Infections :**

- Mononucléose Infectieuse
- Infection chronique par le virus de l'hépatite C
- Tuberculose
- Brucellose
- Syphilis

**Médicaments :**

- alphas-méthyl-dopa
- bétalactamines
- fludarabine
- anti-inflammatoires non stéroïdiens

**Déficits immunitaires primitifs :**

- Déficit Immunitaire Commun Variable
- Syndrome lymphoprolifératif autoimmun
- Syndrome IPEX (dérèglement immunitaire, polyendocrinopathie, entéropathie, liée à l'X)

**Autres circonstances :**

- Grossesse
  - Insuffisance rénale chronique
  - Post allogreffe de cellules souches
-



c. Annexe n°3 : Critères diagnostiques HLH-2004 de SALH selon l'Histiocyte society (d'après Henter et al)

---

Le diagnostic de SALH peut être établi si au moins une des conditions 1. ou 2. est remplie

---

Antécédent Familial/ diagnostic moléculaire

Présence d'au moins 5 critères sur les 8 suivants

Fièvre

Splénomégalie

Cytopénies (affectant au moins 2 lignées sur 3 avec les valeurs seuils suivantes

Hémoglobine < 9 g/dl

Plaquettes < 100 G/L

Polynucléaires Neutrophiles < 1 G/L

Hypertriglycéridémie et/ou hypofibrinogénémié :

Triglycérides à jeun  $\geq 3,0$  mmol/L (soit  $\geq 2,6$  g/L)

Fibrinogène  $\leq 1,5$  g/L

Hémophagocytose dans la moelle osseuse, la rate ou les ganglions lymphatiques, sans signes de malignité

Activité NK diminuée ou inexistante (selon les normes du laboratoire)

Ferritine  $\geq 500$   $\mu\text{g/L}$

CD25 soluble (récepteur soluble à l'IL-2)  $\geq 2400$  U/mL

---

Les autres anomalies cliniques et biologiques en faveur du diagnostic sont : symptômes neuroméningés, adénopathies, ictère, œdème, rash cutané ; élévation des enzymes hépatiques, hypoprotidémie, hyponatrémie, diminution du HDL cholestérol, augmentation du VLDL

d. Annexe n° 4 : Calcul du H-Score et probabilité prédite de SALH (d'après Fardet et al.)

Paramètres	Nombres de points attribués (Critère évalué)
Immunodépression sous-jacente connue*	0 (Non) ou 18 (Oui)
Température (°C)	0 (<38,4), 33 (38,4-39,4) ou 49 (> 39,4)
Organomégalie	0 (Non), 23 (Hépatomégalie ou splénomégalie) ou 38 (Hépatomégalie et Splénomégalie)
Nombre de cytopénies †	0 (1 lignée), 24 (2 lignées) ou 34 (3 lignées)
Ferritine (ng/ml)	0 (< 2000), 25 (2000-6000) ou 50 (> 6000)
Triglycérides (mmol/litre)	0 (< 1,5), 44 (1,5-4) ou 64 (> 4)
Fibrinogène (g/litre)	0 (> 2,5) ou 30 (≤ 2,5)
ASAT (UI/litre)	0 (< 30) ou 19 (≥ 30)
Hémophagocytose au myélogramme	0 (Non) ou 35 (Oui)

\* **Séropositive pour le VIH ou traitement par immunosuppresseurs au long cours (glucocorticoïdes, cyclosporine, azathioprine, n.e).**

† Définie par un taux d'hémoglobine ≤ 9,2 g/dl et/ou un nombre de leucocytes ≤ 5000/mm<sup>3</sup> et/ou un taux de plaquettes ≤ 110 000/mm<sup>3</sup>

H-Score	Probabilité de SALH, %
90	< 1
100	1
110	3
120	5
130	9
140	16
150	25
160	40
170	54
180	70
190	80
200	88
210	93
220	96
230	98
240	99
250	> 99

\* **La meilleure valeur seuil retenue était à 169, correspondant à une sensibilité de 93 %, une spécificité de 86 % et une classification juste de 90 % des patients**

- e. Annexe n°5 : Critères diagnostics de poussée de Maladie de Castleman Multicentrique (MC), d'après Gérard et al.

---

Critères

---

Fièvre

Au moins 3 autres symptômes liés à la MC

Adénopathies périphériques

Splénomégalie

Oedèmes

Pleurésie

Ascite

Toux

Obstruction nasale

Xérostomie

Rash

Symptômes neurologiques centraux

Ictère

Anémie hémolytique Auto-Immune

Augmentation de la CRP > 20 mg/l sans cause autre retrouvée

---

f. Annexe n°6 : Caractéristiques cliniques, traitements et évolution des patients de notre série

N°	Sexe	Date VIH/AHAI	CD4/CV	SIDA/IO co-infections	ARV	Age AHAI délai	TDA	Nadir Hb	Etiologie	Traitements/ réponse	Suivi/Statut DDN
1	H	2008/2012	122/Ind.	Oui/ MAC, CO, MK	TVD, DRV, RTV, DLG	43 ans 57 mois	IgG + C3 AF	5,7	MC	<b>T</b> , CTC : NR ; RTX : (aggravation MK : arrêt) ; VB : RC <b>Rechute</b> : RTX-VP16 x4 : RC <b>T</b> , CTC : RP, VB : RP, ARV <b>Etiologique</b> : COP x3 + CHOP x3 : RC	35 mois RC Rechute MC
2	H	1996/1996	90/4,65	Oui/CO	Non	39 ans Révélatrice	IgG + C3	5,8	MC	<b>Rechute</b> : CTC : RC, Etiologique CHOP x 6  <b>Rechute</b> : CTC : NR, Spl : RC (SALH post Spl : VP16)	233 mois RC MK évolutif
3	H	1990/2012	103/1,98	Non	TVD, RTZ, RTV	49/265	IgG + C3	4,4	MC/SALH	<b>T</b> , RTX-VP16 x4	24 mois RC
4	H	2003/2008	301/Ind.	Non	ATP	51/63	IgG	6,6	MC	Rémission spontanée, <b>T</b> <b>Etiologique</b> : RTX-VP16-VGC RTX-VP16x4 : RP	80 mois RC
5	F	2001/2013	1018/2,42	Non	KVX, DRV, RTV	47 ans 144 mois	IgG + C3	5,5	MC/SALH	<b>T</b> <b>Rechute</b> : RTX-VP16x4	27 mois RP Rechute MC/AHAI
6	H	2013/2013	303/5,19	Non	Non	36 ans Révélatrice	IgG + C3	5,8	MC	<b>T</b> , CTC : RC RTX-VP16 x4 : RC ARV	20 mois RC
7	H	2007/2007	120/5,39	Oui/MK	Non	22 ans 4 mois	IgG + C3	3	MC/SALH	<b>T</b> , CTC : NE, IgIV : NR <b>Etiologique</b> : VP16 : RC	83 mois RC
8	F	2001/2010	293/3,32	Oui/ tuberculose disséminée	Rupture	30 ans 103 mois	IgG + C3	6,4	PTI multitraité, NAI, DID	<b>T</b> , CTC : RC, reprise ARV	49 mois RC Rémission PTI
9	H	2008/2013	352/Ind.	Oui/Septicémie à Salmonelle	TVD, RTZ, RTV	53/59	IgG + C3	9,9	MC	RTX-VP16 x4 : RC	17 mois RC
10	H	2002/2011	643/Ind.	Non	ABC, RAL, DRV, RTV	55/114	IgG + C3	2,3	LNH	<b>T</b> , CTC : NR, IgIV : NR <b>Etiologique</b> : RCHOP x4, ARAC	8 mois NR <b>Décès</b> aplasie post chimiothérapie

N°	Sexe	Date VIH/AHAI	CD4/CV	SIDA/IO co-infections	ARV	Age AHAI délai	TDA	Nadir Hb	Etiologie	Traitements/ réponse	Suivi/Statut DDN
11	H	1986/2011	192/Ind.	Non	KVX, RTZ, RTV	51/300	IgG + C3, AF	4,8	MC/SALH	<b>T</b> , CTC : NR, Danazol : NR RTX-VP16 x4 : RC	48 mois RC
12	H	2014/2014	206/3,33	Non	TVD, DRV, RTV	35/2,5	IgG + C3	3,6	MC	<b>T</b> , CTC : RC (diabète cortico-induit) RTX-VP16 x4 : RC	7 mois RC
13	F	2004/2007	445/Ind.	Oui/Méningite VZV	NVP, LPV/r	35/33	IgG	8	LES atteinte cutanée, articulaire, rénale, SALH	<b>T</b> , CTC : RC <b>Etiologique</b> : EDX, HCQ	96 mois RC LES inactif
14	H	2007/2007	401/2,1	Non	TVD, FAP, RTV	65/6	IgG	3,5	MC	<b>T</b> , CTC : RP RTX-VP16 x4 : RC	44 mois RC
15	H	1986/2004	359/Ind.	Oui/MK	ddI, 3TC, LPV/r	46/221	IgG + C3	4,4	MC	<b>T</b> , CTC : NR <b>Etiologique</b> : VP6 : RC	117 mois RC Hépatite C traitée
16	F	2002/2003	250/5,14 VHB	Non	ddI, 3TC, LPV/r	34/8	IgG	4,7	LNH	Rémission spontanée, <b>T</b> , CTC : RC Etiologique : R-DHAX, autogreffe CSH <b>Rechute</b> : Spl : RC	58 mois NR <b>Décès</b> 2° rechute de LNH avec SALH
17	F	2006/2015	159/4,63 VHC	Oui/Tuberculose disséminée	EVP	31/109	IgG + C3	2,1	Médicamenteuse (RVP)	Arrêt EVP, <b>T</b> CTC : RC	2 mois RC
18	H	2003/2005	71/5,26	Non	Non	38/25	IgG	4	MC/SALH	<b>T</b> , CTC : NE, Spl : RC, ARV Etiologique : VP16	122 mois RC 63 mois RC
19	H	1995/2000	224/5,08	Oui/MK	3TC, ddI, ABC, APV	40/62	IgG + C3	2,7	MC/SALH	<b>T</b> , CTC : RP, Spl : RC	Lymphome plasmablastique ( 2004) <b>Décès</b> de MK évolutive, infection à CMV

N°	Sexe	Date VIH/AHAI	CD4/CV	SIDA/IO co-infections	ARV	Age AHAI délai	TDA	Nadir Hb	Etiologie	Traitements/ réponse	Suivi/Statut DDN
20	H	1998/2001	45/ 6,20	Oui/ MK, PCP, pneumopathie à CMV, MAC	Rupture	53 ans 37 mois	IgG	5,6	MC/ Lymphome plasmablastique	<b>T</b> , CTC : NR, Spl : RC Reprise ARV <b>Etiologique :</b> EDX-VP16 Bléomycine-VB CHOP MTX x6	8 mois RC <b>Décès</b> lymphome en rechute
21	F	1997/2000	582/Ind.	Oui/MK, Isosporidiose	CBV, ddI, APV, LPV/r	33 ans 42 mois	IgG + C3	4,1	MC/SALH	<b>T</b> , CTC : NE, Spl : RC <b>Etiologique :</b> VP16	57 mois RC <b>Décès</b> MK active, multitraînée, infection à CMV, Mycobactérie atypique pulmonaire
22	H	2004/2004	100/Ind.	Non VHB	ddI, 3TC, LPV/r	39 ans 5 mois	IgG + C3	3	MC, lymphome plasmablastique, SALH	<b>T</b> , CTC : RP <b>Rechute</b> Spl : RC Etiologique : VP16, RTX-CHvP x8	99 mois RC
23	H	2006/2006	68/ 5,36	Oui/Bactériémie à Salmonelle	Non	47 ans Inaugurale	IgG + C3	5,1	Syndrome cytokinique induit par HHV8/SALH	<b>T</b> <b>Etiologique :</b> VP16	2 mois NR <b>Décès</b> Choc septique/E.coli
24	H	1998/2013	62/ 1,79	Oui/MK	ABC, TDF, DRV, RTV	50 ans 186 mois	IgG + C3	3	MC, SALH	<b>T</b> , CTC : RP, IgIV : NR Etiologique RTX-VP16 x4 <b>T</b> , CTC : RP, VB : RP, Spl : RC	20 mois RC
25	H	1995/2001	289/ 5,70 VHC	Oui/CO, MK	Rupture	37 ans 69 mois	IgG + C3, AF	3	MC, SALH	Etiologique : Bléomycine-VP16 <b>Rechute :</b> VP16 <b>T</b> , CTC : NE, Spl : RC ARV Etiologique : VP16	73 mois RC
26	F	1991/1994	200/ NC	Non	Non	21 ans 25 mois	IgG	5,4	MC, SALH	CTC : RC Etiologique : VP16	54 mois RC <b>Décès</b> MC avec DMV
27	F	1989/2005	653/Ind.	Non	3TC, TDF, NVP, FAP	49 ans 191 mois	IgG	7	MC (non active)	CTC : RC	3 mois RC <b>Décès</b> de cause indéterminée
28	H	1989/2015	34/Ind.	Oui/MK	TVD, ETV, DLG	53 ans 316 mois	IgG+C3	4,5	MH, poly-radiculonévrite	<b>T</b> , CTC : RP, RTX : NE <b>Etiologique :</b> ABVD x6	1 mois RP

ARV : antirétroviraux, CD4 (nb/mm3), CV : Charge virale VIH (log/ml), CO : Candidose Œsophagienne, CTC : CTC, DID : Diabète insulino dépendant, DMV : Défaillance Multi-Viscérale, Ind. : Indéetectable IO : Infection opportuniste, LES : Lupus Erythémateux Systémique, MC : Maladie de Castleman Multicentrique, MK : Maladie de Kaposi, MH : Maladie de Hodgkin NAI : Neutropénie Auto-immune, NC : Non Connue, NR : Non répondeur, PTI : Purpura Thrombopénique Immunologique, RC : Réponse complète, RP : réponse partielle, RTX : Rituximab, SALH : Syndrome d'Activation Lympho-Histiocytaire, **T** : transfusion, VB : Vinblastine, VP16 : etoposide

g. Annexe n°7 : Caractéristiques clinique, biologique et traitements et évolution des cas d'AHAI-VIH publiés dans la littérature

Auteur	Année	Nb	Age	Sexe	SIDA	CD4	ARV	Hb	Rétic	TDA	AF	Étiologie	Traitement : Réponse	Suivi Evolution	
Schreiber	1983	4	26	F	Oui (Pneumocystose, MAC, C.albicans, HSV)	NC		NC	Non	IgG + C3	NC	NC	NC	NC	
			31	M	Oui (Tuberculose)	NC		NC	Non	IgG	NC	NC	NC	NC	
			44	M	Oui (Pneumocystose, C.albicans)	NC		NC	Oui	IgG	NC	NC	NC	NC	NC
			32	F	Oui (C.albicans, HSV)	NC		NC	Oui	IgG	NC	NC	NC	NC	NC
Miller	1987	3		NC	NC	NC		NC	NC	NC	NC	Evans	Spl : Réponse	NC	
				NC	NC	NC		NC	NC	NC	NC	Evans	Spl : Réponse	NC	
				NC	NC	NC		NC	NC	NC	NC	Evans	Spl : Aggravation	NC	
Simpson	1987	1	36	M	Oui	NC		NC	Oui	IgG + C3	+	Infection Respiratoire basse	<b>T</b> , CTC : NC	Survie	
Rapoport	1988	1	29	M	Oui (Histoplasmose)	NC		NC	Oui	IgG + C3	NC	Histoplasmose traitée par AmphoB	<b>T</b> , CTC, IgIV : Réponse	Survie	
Puppo	1988	1	38	M	Non	400		6,4	NC	Positif	+		<b>T</b> , CTC : RC	3 mois, Survie	
Taneja-Uppal	1989	2	35	M	Non	NC		9,1	Oui	Positif	+		CTC, IgIV : RP	3 mois, Survie	
			40	M	Oui (lymphome)	NC	¥	5,8	Oui	Positif	+	Lymphome + PcP (diagnostic à M6) Introduction de ZDV (200 mgx6/j) aout avec anemie 8g/dl et Coombs positif. Evolution vers pancytopenie	<b>T</b> , CTC, Spl : RC	6 mois, Décès (Choc septique)	
Telen	1990	1	40	M	Oui (démence)	155	ZDV	5	Oui	IgG + C3	+		<b>T</b> , Spl, diminution dose de ZDV	12 mois, Survie	
Tongol	1991	1	40	F	Non	119	¥, Non	3,5	Oui	IgG + C3	NC		<b>T</b> , CTC pendant 8 mois : RP Danazol pendant 1 mois : NR ajout ZDV 500 mg/j : RC	20 mois, Survie	
Gaffuri	1991	1	54	M	Oui (Kaposi)	NC		3,9	Non	IgG + C3	+	MK disséminée (pulmonaire, cutanée, viscérale)	<b>T</b> , CTC : RP VP16 : 3 cycles	5 mois, Décès (PcP)	

Auteur	Année	Nb	Age	Sexe	SIDA	CD4	ARV	Hb	Rétic	TDA	AF	Etiologie	Traitement : Réponse	Suivi
														Evolution
Bilgrami	1994	1	35	M	Non	96	¥, Non	7,4	Oui	IgG + C3	+		<b>T</b> , CTC, IgIV	Décès (CIVD, EP)
De Angelis	1995	1	23	M	Non	184	Non	3,5	Oui	IgG + C3	+		<b>T</b> , CTC : RC	25 mois, Survie
Sukthankar	1997	1	45	M	Oui (MK)	184	Non	3	Non (157)	Positif	NC	Lymphome endovasculaire (autopsie)	<b>T</b> , CTC : NR	Décès(Lymphome, CIVD, IRA)
Saif	1998	1	32	M	Oui	80	NC	NC	NC	NC	NC		<b>T</b> , NC	NC
Gonzalez	1998	1	30	F	Oui	NC	NC	4,5	Oui	IgG	NC		<b>T</b> , IgIV (1g/kg 5 jrs) : RC	9 mois, Survie
Koduri	2002	4	29	M	NC	10	¥Non	2	Non	IgG + C3	+		<b>T</b> , CTC (Bolus puis 2 mg/kg) IgIV, ARV : RC	30 mois, Survie Infection VIH contrôlée
			29	M	NC	120	AZT, 3TC	3,4	Non	IgG	+		<b>T</b> , CTC, IgIV	Décès (CIVD post transfusion)
			42	M	NC	55	D4T, 3TC, RIT, SAQ	4,7	Non	IgG + C3	Absence		CTC : RP	15 mois, Survie Infection VIH non contrôlée
Quinn	2004	1	40	M	NC	13	AZT, 3TC, RIT, SAQ	4,1	Non	IgG + C3	+		CTC 30 mg/kg, EPO, acide folique	Décès (AHAI)
			27	F	Non	NC	AZT, 3TC, NVP	6,9	Non (150)	IgG	NC	MC + Evans	<b>T</b> , CTC, IgIV : NR, RTX : RC	7 mois, Survie
Freercks	2006	1	36	F	Non	217	D4T, 3TC, EFV	4,6	NC	IgG + C3	NC	EFV (Arrêt NVP pour Rash avec Angioedème)	<b>T</b> , Switch EFV pour LPV/RTV, CTC : RC	2 mois, Survie
Vilar	2009	2	51	M	Non	734	ZDV, 3TC, NVP	4,5	Non	IgG + C3	NC	Peg-Inf2a + RBV pour hépatite C	CTC : RC	6 mois, Survie
			46	M	Non	639	ZDV, 3TC, IDV	4,7	Oui	IgG + C3	NC	Peg-Inf2a + RBV pour hépatite C	<b>T</b> , Arrêt traitement : RC	4 mois, Survie
Stano	2009	1	43	M	Non (hépatite chronique VHC)	224	TDF, FTC, SQV, RTV	6,4	NC	Positif	NC		<b>T</b> , CTC : RP	Décès (Choc septique Aeromonas hydrophilia)
Sherry	2010	1	57	M	Non	94	¥Non	5,4	Oui	IgG + C3	Absence	Primo-infection VIH	<b>T</b> , CTC (1 mg/kg) IgIV (2 g/kg) ARV TDF, NVP, FTC : RC	6 mois, Survie Infection VIH contrôlée
Raffali	2010	1	36	F	Non	60	¥Non	4,1	Oui		NC	Primo-infection VIH	CTC (bolus + 1mg/kg), ARV (ddI, 3TC, EFV) : RC	20 mois, Survie



Auteur	Année	Nb	Age	Sexe	SIDA	CD4	ARV	Hb	Rétic	TDA	AF	Étiologie	Traitement : Réponse	Suivi Evolution
Naïme	2012	1	35	M	Oui (MK)	716	EFV, TDF,ZDV, 3TC	NC		NC	NC	MC	CTC, R-COP 8 cycles : RC	9 mois, Survie
Sangle	2012	1	32	M	Non	26	Non	3	Oui		NC	Evans	T, CTC, ARV, vitamine B12 : RP	1 mois Survie
Chen	2013	1	43	M	Oui (Lymphome)	215	¥Non	9,8			+	Lymphome B à grandes cellules	NC	NC
Iordache	2014	2		NC	Oui	21	Oui	NC					CTC, IgIV, Splénectomie, ARV : RC	42 mois Survie
				NC	Oui	21	Oui	NC					CTC, ARV : RC	42 mois Survie

¥ : AHAI inaugurale de l'infection par le VIH  
ARV : antirétroviraux, CD4 (nb/mm<sup>3</sup>), CV : Charge virale VIH (log/ml), CO : Candidose Œsophagienne, CTC : CTC, DID : Diabète insulino dépendant, DMV : Défaillance Multi-Viscérale, Ind. : Indétectable IO : Infection opportuniste, Ldoxo : Doxorubicine Liposomale, MC : Maladie de Castleman Multicentrique, MK : Maladie de Kaposi, MH : Maladie de Hodgkin NAI : Neutropénie Auto-immune, NC : Non Connue, NR : Non répondeur, PcP : Pneumocystose Pulmonaire, PTI : Purpura Thrombopénique Immunologique, RC : Réponse complète, RP : réponse partielle, RTX : Rituximab, T : transfusion, VB : Vinblastine, VP16 : etoposide, VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

## VIII. Résumé

### CARACTERISTIQUES ET PRISE EN CHARGE DE L'ANEMIE HEMOLYTIQUE AUTOIMMUNE AU COURS DE L'INFECTION PAR LE VIH : SERIE RETROSPECTIVE DE 28 CAS

#### *Introduction :*

L'anémie est une anomalie biologique fréquemment retrouvée au cours de l'infection par le VIH, et peut être associée à une positivité du Test Direct à l'Antiglobuline (TDA), sans qu'il n'existe d'hémolyse associée. L'Anémie Hémolytique Auto-Immune (AHAI) est rarement décrite au cours de l'infection par le VIH.

#### *Matériels et Méthodes :*

Les observations cliniques et données biologiques des patients suivis dans notre centre pour une infection par le VIH avec un diagnostic associé d'anémie hémolytique acquise ont été examinés pour inclusion.

#### *Résultats :*

Nous avons revus les dossiers de 82 patients. Le diagnostic d'AHAI était retenu chez 28 patients. Il s'agissait majoritairement d'hommes (71,4%). L'âge moyen au diagnostic d'AHAI était de  $42,2 \pm 10,4$  ans. Le taux moyen d'hémoglobine de  $4,8 \pm 1,8$  g/dl au nadir. Il s'agissait d'AHAI à auto-anticorps chauds chez 26 patients et de type mixte dans 2 cas. Une pathologie associée au Virus Herpes Humain 8 était retrouvée chez 22 patients dont 95 % avaient une Maladie de Castleman (MC) alors que 3 patients avaient un lymphome et 2 une maladie auto-immune. Vingt-trois patients (82,1%) ont été traités par corticothérapie. Un traitement de 2<sup>e</sup> ligne était nécessaire chez 22 patients (splénectomie=9, rituximab=12) et 26 ont reçu un traitement étiologique. 92,8 % des patients étaient répondeurs en fin de suivi dont 82,1% de Réponse Complète.

*Conclusion :* L'AHAI au cours de l'infection par le VIH est fréquemment associée à une pathologie sous-jacente, en premier lieu une MC. Les traitements de l'AHAI semblent efficaces et bien tolérés chez les patients infectés par le VIH, bien qu'un traitement spécifique est le plus souvent nécessaire.

Mots clés : Anémie hémolytique auto-immune, Syndrome d'immunodéficience acquise, Virus de l'immunodéficience humaine, Maladie de Castleman

### CHARACTERISTICS AND MANAGEMENT OF HIV-ASSOCIATED AUTOIMMUNE HEMOLYTIC ANEMIA: RETROSPECTIVE SERIE OF 28 CASES

#### *Introduction:*

Anemia is a common finding in HIV infected patients, frequently associated with a positive Direct Antiglobuline Test, without hemolysis. Autoimmune hemolytic anemia (AIHA) is rarely described in HIV infected subjects

*Objectives:* This study aimed to describe the clinical and biological characteristics, treatment response and outcome of adult patients with HIV-associated AIHA.

*Methods:* Medical records and biologic data of patients followed in our institution for HIV-infection with acquired hemolytic anemia in associated diagnosis were reviewed for inclusion criteria assessment.

#### *Results:*

Eighty two patients' records were reviewed. The inclusion criteria were fulfilled in 28 patients, with 71.4 % were men. Mean age at AIHA diagnosis was  $42.2 \pm 10.4$  years. Mean lower hemoglobin level was  $4.8 \pm 1.8$  g/dl. Warm antibodies AIHA was found in 26 patients as mixed type AIHA in 2. Related diseases were mainly HHV8 associated diseases in 22 patients, including Multicentric Castleman Disease (MCD) in 21; lymphomas (n=3) and autoimmune diseases (n=2). Corticosteroids were the first-line treatment in 23 patients with overall response in 61.5%. Second line treatment was necessary in 22 patients (splenectomy=9 ; rituximab=15). Specific therapy was given alone or associated with AIHA treatment in 26 patients. At end of follow-up (mean  $5.2 \pm 5.8$ ), 92.8% were in prolonged response, including 82.1% of complete response.

*Conclusions:* HIV associated AIHA is frequently associated with lymphoproliferative diseases mainly MCD. AIHA treatments seem to be effective and safe in HIV patients, whereas specific treatment of AIHA related disease is needed to obtain a sustained response.

Keywords: Autoimmune Hemolytic Anemia, Acquired Immunodeficiency Syndrome, Human Immunodeficiency Virus, Multicentric Castleman Disease