

Manifestations hématologiques du VIH

Hematological manifestations of HIV infection

Malek Terras¹

Mohamed Yassine Kaabar¹

Mariem Cheikhrouhou¹

Sami Guermazi¹

Laboratoire d'hématologie
de l'Hôpital Charles Nicolle

Introduction

L'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) s'accompagne de manifestations hématologiques fréquentes type cytopénies, anomalies de l'hémostase et hémopathies malignes. La physiopathologie de ces manifestations n'est pas encore complètement élucidée, mais leur caractère multifactoriel est indéniable. La pathogénie du virus, les infections et les néoplasies opportunistes, les traitements antirétroviraux et l'activation de l'auto-immunité sont les principaux mécanismes impliqués (1).

Généralités

En 2016, environ 36,7 millions de personnes vivaient avec le VIH dans le monde (2). Le VIH appartient au genre *Lentivirus* de la famille des *Retroviridae*. Les virus de cette famille sont caractérisés par un mode de réplication comprenant une étape de rétro transcription du génome viral (ARN) en génome proviral (ADN) grâce à l'action d'une enzyme virale : la transcriptase inverse. Deux types de VIH sont décrits au sein du genre *Lentivirus*: le VIH-1 et le VIH-2. Les principales cellules cibles du VIH sont : les lymphocytes T CD4+, les cellules du système monocyte/macrophage, les cellules microgliales et les cellules dendritiques. Les corécepteurs présents à la surface des cellules cibles sont nombreux. Les plus importants dans la physiopathologie de l'infection au VIH sont le CXCR4 (prédominants sur les lymphocytes T CD4+) et le CCR5 (prédominants sur les monocytes/macrophages) (3). En effet, l'infestation virale requiert la présence de l'un de ces 2 corécepteurs. L'infection virale a un effet létal sur les lymphocytes T CD4+ qui consiste en un effet cytopathogène et aboutit le plus souvent à la mort des cellules. En revanche, monocytes et macrophages peuvent supporter l'infection, constituant ainsi un réservoir viral, mais aussi un véhicule pour infecter précocement divers compartiments de l'organisme. Chez un individu infecté, les souches virales sont à tropisme monocyttaire ou macrophagique en début d'infection. Les souches à tropisme lymphocytaire, apparaissent généralement lorsque l'infection est plus évoluée.

L'infection évolue en 3 phases, la primo-infection, qui est caractérisée par une intense réplication virale détectable par la présence de l'ARN viral dans le plasma dès le 10-11^{ème} jour, la phase de portage asymptomatique, qui se traduit biologiquement par une virémie plasmatique en plateau associée à une relative stabilité du nombre de lymphocytes T CD4+ et qui correspond au contrôle de l'infection par le système immunitaire de l'hôte, et le stade SIDA, où on retrouve les pathologies opportunistes et néoplasiques. Sur le plan biologique, l'évolution est marquée par une diminution des lymphocytes T CD4+ alors que la charge virale subit une élévation importante. Quelque soit le stade de la maladie, le VIH peut-être la cause de manifestations hématologiques de sévérité variable, qui conditionnent le pronostic. En chef de file, on retrouve les cytopénies. Ces dernières

peuvent être soit isolées sous forme d'anémie, de thrombopénie ou de neutropénie, soit associées sous forme de bi- ou de pancytopenie. Par ailleurs, le VIH induirait un état d'hypercoagulabilité et une prédisposition aux thromboses par divers mécanismes. Le risque de maladie veineuse thromboembolique serait ainsi de 2 à 10 fois supérieur à celui d'une population saine (4). Des hémopathies malignes peuvent aussi compliquer l'infection à VIH. La fréquence des lymphomes non Hodgkiniens au cours de l'infection VIH est de 200 à 500 fois plus élevée que dans la population générale et celle de la maladie de Hodgkin 5 à 20 fois.

Cytopénies

Le VIH altère l'hématopoïèse. En effet, des traces du génome viral ont été retrouvées dans les cellules souches hématopoïétiques ainsi que dans les précurseurs hématopoïétiques. Cependant, hormis sa contribution à la latence virale, l'effet cytopathogène du virus sur les progéniteurs hématopoïétiques n'est pas encore démontré. Par ailleurs, les protéines virales induisent une sécrétion de cytokines inflammatoires par la cellule infestée (TNF alpha, interleukine 1 (IL-1), interleukine 6 (IL-6)) entraînant une altération du microenvironnement médullaire. L'IL6 est particulièrement intéressante car elle intervient dans la production de l'hepcidine, un des principaux régulateurs de l'homéostasie du Fer (5). D'autre part, l'infection des lymphocytes, des PNN et des macrophages entraîne une baisse du taux de Granulocyte Colony-stimulating factor (G-CSF) et une perturbation de la granulopoïèse normale. Bien que l'hyperleucocytose et la thrombocytose puissent être retrouvées au cours de l'infection par le VIH, les cytopénies sont les manifestations les plus fréquentes.

L'anémie

L'anémie est une des anomalies les plus couramment observées chez les patients infectés par le VIH. Elle peut survenir à différents stades de l'infection. Sa prévalence ainsi que sa sévérité sont en corrélation avec la progression de la maladie. Elle serait en moyenne de 8% à 18 % chez les patients asymptomatiques, de 20 % à 50% chez les patients symptomatiques, et de 71 % à 75% chez les patients au stade SIDA (6). Il est à noter que la prévalence de l'anémie est restée élevée même après l'arrivée des antirétroviraux hautement actifs (Highly Active Anti-Retroviral Therapy [HAART]), même si l'anémie sévère est de moins en moins fréquente. Dans l'étude EuroSIDA, la prévalence de l'anémie a été réduite après 12 mois de traitement antirétro-

viral de 64 % à 45,6 % pour les anémies modérées et de 1,5 % à 0,6 % pour les anémies profondes (7). Les mécanismes de l'anémie au cours de l'infection par le VIH sont multiples et intriqués rendant l'approche diagnostique souvent délicate.

L'anémie centrale

L'anémie chronique de l'infection par le VIH est classiquement une anémie inflammatoire. Elle est liée principalement à la synthèse de cytokines inflammatoires, dont l'augmentation est d'autant plus marquée que l'infection est à un stade avancé. Des anticorps anti-EPO ont été également détectés chez les patients infectés par le VIH et ont été individualisés comme étant un facteur de risque indépendant d'anémie (8). L'atteinte médullaire due aux affections opportunistes représente une autre cause majeure d'anémie centrale au cours de l'infection à VIH. Les principaux microorganismes impliqués dans la genèse d'une anémie au cours de l'infection par le VIH sont la tuberculose, les mycobactérioses atypiques, le Parvovirus B19, l'histoplasmosse, la cryptococcose, la coccidioïdomycose, la pneumocystose et la leishmaniose. Ces infections sont soit suspectées par le clinicien et recherchées activement, soit découvertes lors de la pratique d'un myélogramme avec myéloculture réalisé pour l'exploration de la cytopénie réfractaire. Le syndrome d'activation macrophagique est en incidence croissante chez les patients infectés par le VIH et peut mimer un tableau d'infection opportuniste ou de lymphome. On retrouve une fièvre, une hépatosplénomégalie, une hyperferritinémie et une bi ou pancytopenie. Au myélogramme, des images d'hémophagocytose sont objectivées (9).

Les anémies médicamenteuses sont aussi une cause majeure d'anémie au cours de l'infection à VIH. En chef de file, la Zidovudine, responsable d'anémie dans 34% des cas. Le principal mécanisme serait une inhibition de l'érythropoïèse. Elle a été nettement réduite après l'arrivée d'autres molécules et la réduction des posologies utilisées (10).

Les anémies carencielles sont aussi fréquentes au cours de l'infection par le VIH. Elles résulteraient principalement d'une carence en fer, en vitamine B12 ou en folate (11). Les causes de carences peuvent être multiples. La malabsorption intestinale, d'origine infectieuse (infections opportunistes à tropisme digestif) ou tumorale (sarcome de Kaposi digestif) est souvent en cause. Certains médicaments peuvent intervenir dans le métabolisme des folates comme le Cotrimoxazole et le Méthotrexate et peuvent être responsables d'anémie.

Par ailleurs, certaines comorbidités souvent associées au VIH comme l'alcoolisme et la dénutrition sont pourvoyeuses d'anémie (12).

L'anémie périphérique

L'anémie hémolytique est fréquente au cours de l'infection par le VIH. L'anémie hémolytique auto-immune est souvent en cause, 20 à 40% des patients atteints par le VIH présentent un test de Coombs direct positif (13). Toutefois, le caractère intriqué et multifactoriel de l'anémie au cours de l'infection à VIH rend souvent la présentation clinicobiologique atypique, avec une réticulocytose souvent peu marquée. Les microangiopathies thrombotiques associées au VIH sont aussi responsables d'hémolyse, principalement le PTT acquis qui serait dû à la formation d'anticorps anti-ADAMTS13 (14). Le déficit en G6PD est aussi retrouvé et il est important de le rechercher devant un tableau d'hémolyse car plusieurs médicaments fréquemment utilisés pour la prise en charge de l'infection par le VIH sont potentiellement inducteurs de crise hémolytique (Cotrimoxazole, Sulfadiazine, Quinolones) (15). Une autre cause d'anémie périphérique au cours de l'infection par le VIH est l'hémorragie. Les saignements digestifs sont les plus fréquents. Les principales causes identifiées dans la littérature sont la maladie ulcéreuse, les gastrites sévères et les œsophagites à cytomégalovirus (CMV) pour les hémorragies digestives hautes et la colite à CMV, le sarcome de Kaposi digestif, les infections à *Cryptosporidium*, *Shigella*, *Salmonella*, *Campylobacter*, *Clostridium difficile* et les ulcérations anorectales dues à *Herpes simplex*, à *Chlamydia trachomatis* ou à *Treponema pallidum* pour les hémorragies digestives basses (16).

La thrombopénie

L'incidence est de l'ordre de 3 % chez les patients avec un taux de lymphocytes CD4 supérieur à 700/mm³ et d'environ 30 % chez les patients avec un taux de CD4 inférieur à 200/mm³ et chez ceux au stade Sida (17). Les facteurs associés à une incidence élevée de la thrombopénie sont : l'âge avancé, la toxicomanie intraveineuse, l'existence d'un lymphome, la présence d'une anémie, la charge virale supérieure à 400 copies/ml, la présence d'une co-infection VIH-VHC. La thrombopénie peut avoir une origine centrale, avec altération de la mégacaryopoïèse par les cytokines inflammatoires, les néoplasies et infections opportunistes, les médicaments, ainsi que certaines carences comme la carence en vitamine B12 et en folates. L'origine périphérique des

thrombopénies est le résultat d'une immunité croisée entre le VIH et les glycoprotéines plaquettaires. En effet il existe des anticorps spécifiques du VIH qui partagent un épitope commun avec des anticorps anti-glycoprotéine GPIIb/IIIa à la surface des plaquettes (18). Le tableau clinique est globalement similaire à celui du purpura thrombopénique auto-immun.

Leucopénies

Au cours de l'infection par le VIH, plusieurs altérations quantitatives et qualitatives de la lignée granulocytaire ont été décrites, se traduisant par un défaut de chimiotactisme, d'adhésion, de phagocytose et de bactéricidie des polynucléaires neutrophiles ainsi que par un excès d'apoptose de ces derniers. Une dysrégulation d'origine cytokinique a également été évoquée comme étant au moins en partie responsable des anomalies observées au niveau des neutrophiles. Cette dysrégulation se manifeste par une baisse significative du taux du Granulocyte- et Granulocyte Macrophage-Colony Stimulating Factor (G-CSF et GM-CSF) chez les patients neutropéniques et par une réactivité sécrétoire diminuée du G-CSF après stimulation par l'IL6 (19). L'efficacité démontrée du G-CSF chez les patients neutropéniques infectés par le VIH vient à l'appui de ces constatations. Des neutropénies par hyperdestruction périphérique ont été également observées au cours de l'infection par le VIH. Elles seraient liées à l'immunité croisée existant entre les PNN et la gp120 du VIH (20). En pratique, on peut alors distinguer schématiquement, d'une part, les neutropénies dues indirectement au VIH à savoir les affections médullaires opportunistes, les neutropénies médicamenteuses et les carences vitaminiques, et d'autre part, les neutropénies liées directement au virus notamment les neutropénies immunes et les insuffisances médullaires dues au tropisme viral direct.

La lymphopénie est aussi une des manifestations caractéristiques de l'infection par le VIH. Le taux de lymphocytes T CD4+ constitue un facteur pronostique important et permet de stadifier la maladie selon la classification CDC 1993 (21).

Cytopénies et médicaments

L'introduction de la thérapie antirétrovirale hautement active (HAART) a entraîné une baisse très importante de la mortalité. Cependant, certains de ces médicaments provoquent fréquemment une toxicité hématologique. Plusieurs études ont montré que la zidovudine et la didésoxycytidine inhibent l'érythropoïèse et la granulopoïèse. Une leucopénie peut aussi être observée chez les

patients séropositifs traités par le ganciclovir, la pyriméthamine et la sulfadiazine, utilisées dans le traitement de la toxoplasmose, peuvent induire une leucopénie et une thrombopénie. Par ailleurs, les chimiothérapies utilisées dans le traitement des tumeurs malignes, en particulier les lymphomes, entraînent une pancytopénie du fait de la myélosuppression (22).

Troubles de l'hémostase

De nombreuses anomalies acquises de l'hémostase ont été rapportées au cours de l'infection par le VIH. Elles peuvent toucher non seulement les trois phases classiques : hémostase primaire, coagulation, et fibrinolyse, mais également certains des inhibiteurs physiologiques de la coagulation. L'infection par le VIH est très souvent à l'origine d'un état d'hypercoagulabilité. En effet, la maladie thromboembolique (MTE) est retrouvée avec une incidence 2 à 10 fois plus élevée chez les patients infectés par le VIH comparée à la population générale.

Hémostase primaire

La thrombopénie, abordée plus haut, est l'une des premières manifestations à être observées au cours de l'infection par le VIH. Elle est souvent peu sévère et bien tolérée, mais certaines thrombopénies de mécanisme immunologique, notamment les thrombopénies médicamenteuses, peuvent être sévères et s'accompagner de manifestations hémorragiques graves. L'arrêt du traitement entraînera une normalisation du chiffre de plaquettes en 5 à 10 jours (23).

L'élévation du Facteur de Von Willebrand (FVW) plasmatique est fréquente. Les phénomènes inflammatoires et la stimulation de la cellule endothéliale en seraient responsables. Une étude a démontré que la charge virale plasmatique était nettement corrélée à l'activité du FVW (24). Des thrombopathies liées au VIH ont aussi été décrites en particulier l'hyperactivité plaquettaire, responsable de thromboses (25).

Coagulation

Les monocytes des sujets infectés par le VIH expriment un taux plus important de facteur tissulaire (FT) que ceux des sujets non infectés. Le FT initie la cascade de la coagulation en se liant au facteur VII et en activant ce dernier (26).

L'existence d'un lupus anticoagulant, dépisté sur un allongement du temps de céphaline avec activateur (TCA), a été largement rapportée avec une incidence variable. Une thrombopénie est par ailleurs souvent retrouvée. La présence d'anticorps anti-cardiolipine a

aussi été décrite (27). Les anticorps anti-bêta 2 glycoprotéine 1 (B2GP1) quant à eux n'ont pas été décrits au cours de l'infection par le VIH. Certains auteurs pensent que la production des antiphospholipides (APL) est due à une hypergammaglobulinémie de type polyclonale, secondaire à un déséquilibre immunologique causé par la lyse des lymphocytes T CD4+, qui auraient un rôle régulateur sur les lymphocytes B. Pour d'autres, les APL sont principalement associés aux infections opportunistes. Par ailleurs, le déficit en protéine S (PS) libre est retrouvé avec une grande fréquence (30 à 80 %) chez les patients infectés par le VIH. Il est actuellement admis que le déficit en PS est un facteur important de thrombophilie en cas d'infection par le VIH (28). Cependant, leur implication dans l'apparition des thromboses chez ces patients n'a pas été démontrée. Une fréquence accrue de déficits quantitatifs en cofacteur II de l'héparine a aussi été rapportée. Leur prévalence est de 38,5% par rapport à 2,1% dans la population générale (29).

Fibrinolyse

L'infection par le VIH paraît être associée à une activation chronique du système fibrinolytique. Des taux élevés de marqueurs d'activation de la fibrinolyse (complexes plasmine-antiplasmin, D-dimères et produits de dégradation du fibrinogène) sont rapportés chez les sujets indépendamment du degré d'immunodépression. L'activation du système fibrinolytique serait réactionnelle à l'état prothrombotique (30).

Hémopathies malignes

Lymphomes non Hodgkiniens (LNH)

Les LNH représentent, après le sarcome de Kaposi, la deuxième pathologie tumorale observée au cours de l'infection par le VIH. Plusieurs mécanismes physiopathologiques interviennent dans le développement de ces lymphomes B associés au VIH. Le virus Epstein-Barr (EBV) infecte les lymphocytes B et les transforme en lignées lymphoblastoïdes. Il exprime des protéines oncogènes comme LMP1 (récepteur de type CD40 activé) et induit l'expression de NF- κ B, qui stimule la prolifération et inhibe l'apoptose. Les anomalies moléculaires et cytogénétiques secondaires à l'infection par le VIH (activation polyclonale des lymphocytes B par stimulation antigénique chronique et dysrégulation de la production des cytokines) sont aussi incriminées dans la lymphomagenèse (31). Au cours de l'infection par le VIH, le génome de l'EBV est retrouvé dans 30 à 70 % des cellules tumorales de LNH. Sa mise en évidence

dans les ganglions des hyperplasies folliculaires du VIH précédant un LNH et son caractère clonal dans les cellules tumorales montrent que l'infection par l'EBV précède la prolifération lymphomateuse et plaident en faveur du rôle pathogénique de celui-ci. Le plus souvent, on retrouve un lymphome B de haut grade (lymphome de Burkitt, lymphome B diffus à grandes cellules centroblastique ou immunoblastique) (32). La découverte d'un LNH au niveau du système nerveux central ou d'un LNH de haut grade, quelle qu'en soit la localisation, est un événement classant en stade SIDA avéré (stade C) (31).

Lymphome de Hodgkin (LH)

Le risque relatif de développer un LH pour un patient VIH par rapport à la population générale varie entre 5 et 25, avec une incidence de 1 cas pour 1000 personnes par an. Ce risque augmente quand le taux de lymphocytes CD4 est faible (entre 50 et 99/mm³), indépendamment de la charge virale du VIH. Sur le plan physiopathologique, l'EBV joue un rôle important, avec 80 à 100 % de détection in situ de l'EBV chez les patients VIH. Les cellules de Reed-Sternberg infectées par l'EBV expriment des EBER, EBNA-1, LMP-1 et LMP-2. LMP-1 est un oncogène viral qui entraîne la production d'une protéine transmembranaire qui active des voies de signalisation intracellulaire, ce qui confère à la cellule une activité proliférative et antiapoptotique (34). L'immunodépression contribue à la survenue des LH en inhibant le contrôle des cellules infectées par l'EBV.

L'infection par le VIH modifie la présentation clinique de la MH, avec une grande fréquence de stades III et IV, de signes généraux et de localisations extraganglionnaires.

Leucémies aiguës myéloïdes (LAM)

Murphy et al ont réussi à isoler en 1991 le VIH à partir de cellules myélomonoblastiques circulantes d'un patient séropositif présentant une LAM4. Les cellules myélomonoblastiques cultivées en l'absence de facteur de croissance exprimaient l'antigène p24 et la reverse transcriptase dans leur surnageant (35). Il s'agit cependant de la seule étude ayant réussi à mettre en évidence des particules virales dans des myéloblastes de patients malades. Des études récentes suggèrent cependant que les progéniteurs hématopoïétiques pourraient être des réservoirs du VIH à l'état latent. Ce rôle de réservoir augmenterait ainsi la susceptibilité des progéniteurs à l'apoptose, au développement de myélodysplasies et éventuellement au développement de leucémies aiguës (36).

Conclusion

Le VIH est responsable de manifestations hématologiques multiples et dont le mécanisme est multifactoriel. Cependant de meilleures connaissances de la base moléculaire et de la physiopathologie de l'infection par le VIH ont permis de mettre au point de nouveaux agents antirétroviraux qui non seulement induisent de meilleures réponses virologiques et immunologiques, mais qui ont aussi un impact beaucoup moins néfaste sur l'hématopoïèse que leurs prédécesseurs.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Lee B, Montaner LJ. Chemokine immunobiology in HIV-1 pathogenesis. *J Leukoc Biol.* mai 1999;65(5): 552-565.
2. Bbosa N, Kaleebu P, Ssemwanga D. HIV subtype diversity worldwide. *Curr Opin HIV AIDS.* 2019;14(3):153–160.
3. Moore JP, Kitchen SG, Pugach P, Zack JA. The CCR5 and CXCR4 Coreceptors—Central to Understanding the Transmission and Pathogenesis of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infection. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2004;20(1):111-126.
4. Singh AK, Premnath D, Yadav KS. Human immunodeficiency virus-associated deep vein thrombosis. *Med J Dr Patil Univ.* 2016;9:98-100
5. Agus Somia IK, Merati TP, Bakta IM, Putra Manuaba IB, Yasa WPS, Sukrama IDM, et al. High levels of serum IL-6 and serum hepcidin and low CD4 cell count were risk factors of anemia of chronic disease in HIV patients on the combination of antiretroviral therapy. *HIVAIDS Auckl NZ.* 2019;11:133-139.
6. Serraj K, Mecili M, Housni I, Andrès E. Cytopenies et virus d'immunodéficience humaine. *Médecine Thérapeutique.* 2011;17(3):183-195.
7. Ferri RS, Adinolfi A, Orsi AJ, Sterken DJ, Keruly JC, Davis S, et al. Treatment of anemia in patients with HIV infection, Part 1: The need for adequate guidelines. *J Assoc Nurses AIDS Care JANAC.* 2001;12(6):39-51.
8. Tsiakalos A, Kordossis T, Ziakas PD, Kontos AN, Kyriaki D, Sipsas NV. Circulating antibodies to endogenous erythropoietin and risk for HIV-1-related anemia. *J Infect.* 2010;60(3):238-243.
9. Telles JP, de Andrade Perez M, Marcusso R, Correa K, Teixeira RFA, Tobias WM. Hemophagocytic syndrome in patients living with HIV: a retrospective study. *Ann Hematol.* 2019; 98(1):67-72.
10. Ezeamama AE, Sikorskii A, Bajwa RK, Tuke R, Kye-yune RB, Fenton JI, et al. Evolution of Anemia Types During Antiretroviral Therapy-Implications for Treatment

- Outcomes and Quality of Life Among HIV-Infected Adults. *Nutrients*. 2019;11(4):755.
11. Diop MM, Lawson AT, Leye MY, Berthe A, Faye FA, Dioussé P, et al. Déficit en vitamine B12 et infection au VIH (virus de l'immunodéficience humaine) : implication en Médecine Interne. *Rev Afr Médecine Interne*. 2019;6(1-2):45-47.
 12. Durand C, Potgieter J, Mellet J, Herd C, Khoosal R, Nel JG, et al. HIV and haematopoiesis super interesting. *S Afr Med J*. 2019;109(8b):40.
 13. Olayemi E, Awodu OA, Bazuaye GN. Autoimmune haemolytic anemia in HIV patients. *Ann Afr Med*. 2008;7(2):72-76.
 14. Yadava SK, Vyas V, Jain H, Fazili T. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with AIDS: challenges in diagnosis and management. *AIDS*. 2020;34(7):1101-1102.
 15. Araujo T, Katiyar V, Gonzales Zamora JA. Acute Retroviral Syndrome Presenting with Hemolytic Anemia Induced by G6PD Deficiency. *Trop Med Infect Dis*. 2019;4(1):6.
 16. Chalasani N, Wilcox CM. Gastrointestinal hemorrhage in patients with AIDS. *AIDS Patient Care STDs*. 1999;13(6):343-346.
 17. Pitale U, Muthusamy D, Verma M, Pal P, Ayesha H, Murru K, et al. Human immunodeficiency virus-associated thrombocytopenia: Profiling hematological changes in the human immunodeficiency virus-infected and AIDS patients. *Indian J Health Sci Biomed Res KLEU*. 2018;11(3):234.
 18. Vega LE, Espinoza LR. HIV infection and its effects on the development of autoimmune disorders. *Pharmacol Res*. 2018;129:1-9.
 19. Hensley-McBain T, Klatt NR. The Dual Role of Neutrophils in HIV Infection. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2018;15(1):1-10.
 20. Shi X, Sims MD, Hanna MM, Xie M, Gulick PG, Zheng Y-H, et al. Neutropenia during HIV infection: adverse consequences and remedies. *Int Rev Immunol*. 2014;33(6):511-536.
 21. Bhardwaj S, Almaeen A, Ahmed Wani F, Thirunavukkarasu A. Hematologic derangements in HIV/AIDS patients and their relationship with the CD4 counts: a cross-sectional study. *Int J Clin Exp Pathol*. 2020;13(4):756-763.
 22. Zidovudine-induced reversible pure red cell aplasia [Internet]. [cité 18 août 2020]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2937323/>
 23. Marchionatti A, Parisi MM. Anemia and thrombocytopenia in people living with HIV/AIDS: a narrative literature review. *Int Health* [Internet]. [cité 5 sept 2020]; Disponible sur: [https://academic.oup.com/inthealth/advance-](https://academic.oup.com/inthealth/advance-article/doi/10.1093/inthealth/ihaa036/5867538)
 24. Graham SM, Chen J, Le J, Ling M, Chung DW, Liles WC, et al. Von Willebrand Factor Adhesive Activity and ADAMTS13 Protease Activity in HIV-1-Infected Men. *Int J Med Sci*. 2019;16(2):276-284.
 25. Paolo Gresele EF, Paolo Gresele EF. Highly Active Antiretroviral Therapy-related Mechanisms of Endothelial and Platelet Function Alterations. *Rev Cardiovasc Med*. 2019;15(S1):9-20.
 26. Funderburg NT, Mayne E, Sieg SF, Asaad R, Jiang W, Kalinowska M, et al. Increased tissue factor expression on circulating monocytes in chronic HIV infection: relationship to in vivo coagulation and immune activation. *Blood*. 2010;115(2):161-167.
 27. Jackson BS, Pretorius E. Pathological Clotting and Deep Vein Thrombosis in Patients with HIV. *Semin Thromb Hemost*. 2019;45(2):132-140.
 28. Levine A, Vigen C, Gravink J, Mack W, Watts C, Liebman H. Prot S HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 2006;42:572-577.
 29. Toulon P. [Hemostasis and human immunodeficiency virus (HIV) infection]. *Ann Biol Clin (Paris)*. avr 1998;56(2): 153-160.
 30. Klein SK, Slim EJ, de Kruif MD, Keller TT, ten Cate H, van Gorp ECM, et al. Is chronic HIV infection associated with venous thrombotic disease? A systematic review. *Neth J Med*. 2005;63(4):129-136.
 31. Grogg KL, Miller RF, Dogan A. HIV infection and lymphoma. *J Clin Pathol*. 20 déc 2006;60(12):1365-1372.
 32. Corti M, de Dios Soler M, Bare P, Villafañe MF, De Tezanos Pinto M, Perez Bianco R, et al. [AIDS related lymphomas: Histopathological subtypes and association with Epstein Barr virus and Human Herpes virus type-8]. *Medicina (Mex)*. 2010;70(2):151-178.
 33. Aboulafia DM. Non-Hodgkin lymphoma in people with HIV. *Lancet HIV*. 2019;6(4):e209-10.
 34. Swart L, Novitzky N, Mohamed Z, Opie J. Hodgkin lymphoma at Groote Schuur Hospital, South Africa: the effect of HIV and bone marrow infiltration. *Ann Hematol*. 2019;98(2):381-389.
 35. Murthy AR, Ho D, Goetz MB. Relationship between acute myelomonoblastic leukemia and infection due to human immunodeficiency virus. *Rev Infect Dis*. 1991;13(2): 254-256.
 36. Takahashi K, Yabe M, Shapira I, Pierce S, Garcia-Manero G, Varma M. Clinical and cytogenetic characteristics of myelodysplastic syndrome in patients with HIV infection. *Leuk Res*. 2012;36 (11):1376-1379.