



SEED Hématologie

Développement et perfectionnement des connaissances Sysmex
No 3 | 2012

Le rôle du laboratoire d'hématologie dans la surveillance des patients infectés par le VIH : au-delà de la numération des CD4

L'objectif de ce bulletin d'information est de fournir un aperçu des modifications hématologiques se produisant chez les personnes infectées par le VIH, soit à cause de la maladie, soit à la suite du traitement antirétroviral. L'accent sera mis sur le rôle du laboratoire dans la surveillance de ces patients.

Mots-clés :

VIH, NFS, VGM, D-dimères, TAR, AZT, zidovudine, d4T, stavudine, thrombose

Prévalence du VIH en Afrique

L'Afrique supporte toujours une part disproportionnée du fardeau mondial du VIH ; on estime que la région subsaharienne compte environ 2,9 millions de personnes infectées. Cela représente 68 % de l'ensemble des personnes infectées par le VIH dans le monde, alors que cette région ne compte qu'un peu plus de 12 % de la population mondiale. On estime la prévalence globale de l'infection par le VIH à 5 % en Afrique subsaharienne, bien qu'il existe des différences importantes selon les régions. La région la plus touchée par le SIDA est l'Afrique australe : en Afrique du Sud, la prévalence du VIH est de 17,8 % ; dans trois autres pays d'Afrique australe, le taux de séropositivité chez les adultes dépasse à présent les 20 % à l'échelle nationale. Il s'agit du Botswana (24,8 %), du Lesotho (23,6 %) et du Swaziland (25,9 %). En Afrique de l'Est, la prévalence du VIH chez l'adulte dépasse les 5 %. L'Afrique occidentale est quant à elle moins touchée par le VIH et le SIDA. Mais certains pays connaissent une augmentation du taux de séropositivité. La prévalence du VIH est actuellement estimée à 5,3 % au Cameroun et à 5,2 % au Gabon. Au Nigeria, la prévalence du VIH est faible (3,6 %) par rapport au reste de l'Afrique. Toutefois, comme ce pays est très peuplé, cela équivaut à environ 3,3 millions de personnes vivant avec le VIH.

Traitement antirétroviral

Le traitement antirétroviral (TAR) a un effet significatif sur le nombre de décès dus au SIDA et l'amélioration du traitement a contribué à diminuer de 29 % le nombre de décès liés au SIDA entre 2005 et 2010. L'amélioration des programmes de « prévention de la transmission de la mère à l'enfant » a également contribué à faire baisser le nombre de nouvelles infections par le VIH et de décès liés au SIDA chez l'enfant. À présent, beaucoup de pays disposent de très nombreux centres CDV (conseil et dépistage volontaires), où l'on pratique une numération des CD4 chez les personnes porteuses du VIH pour savoir si elles sont éligibles à un traitement antirétroviral. Dans les recommandations 2010 de l'OMS, le taux de CD4 maximum recommandé pour bénéficier d'un traitement antirétroviral est passé de 200 à 350 cellules/mm³. En conséquence, le nombre de personnes éligibles au traitement a considérablement augmenté. Fin 2010, 5 millions de personnes étaient sous TAR, le taux de couverture était donc de 47 %, ce qui correspond à une augmentation de 27 % par rapport à l'année précédente.

Observance du traitement

Il est vrai que l'on a réalisé d'importants progrès ayant permis d'augmenter le taux de couverture du TAR de manière considérable. Cependant, certains défis restent à

relever. Presque tous les programmes de TAR comprennent une surveillance régulière du taux de CD4 et, dans les centres où cela est possible, une quantification de la charge virale. L'effet recherché est une amélioration du taux de CD4 associée à une réduction significative de la charge virale. Lorsque ce résultat n'est pas obtenu, cela indique généralement que le virus a développé une résistance au schéma thérapeutique utilisé chez le patient et qu'il faut passer à une autre association de médicaments. Toutefois, il est difficile de faire la différence entre l'échec thérapeutique à proprement parler (c'est-à-dire la pharmacorésistance) et ce que l'on appelle la non-observance, autrement dit, le fait que le patient n'ait pas bien pris le traitement qui lui a été prescrit. Une mauvaise observance du TAR permet à l'infection par le VIH de progresser, participe au développement d'une pharmacorésistance et mène à l'échec immunologique et clinique. Si l'on ne repère pas cette non-observance suffisamment tôt, non seulement le patient ne profitera pas des bénéfices cliniques du traitement mais en plus, il aura plus de risques de ne pas pouvoir être suivi. Selon l'OMS, seulement ~80 % des patients poursuivent le TAR après 12 mois. Non seulement ce phénomène est de mauvaise augure pour le pronostic, mais en plus, cela implique des coûts considérables car le traitement de deuxième intention est beaucoup plus cher. Il est assez rare de rencontrer un véritable échec thérapeutique, si l'on en croit les données du rapport Global AIDS Response. En effet, dans les pays à revenu moyen à faible, seulement 3 % des patients suivent un traitement de deuxième intention. La non-observance reste cependant un défi majeur.

Utilisation du VGM comme marqueur de l'observance thérapeutique

La stavudine (d4T) et la zidovudine (AZT) sont tous deux des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse. Le mécanisme d'action de ces médicaments consiste à inhiber la transcriptase inverse, dont le virus a absolument besoin pour faire une copie ADN de son ARN, un processus essentiel à sa réplication.

Bien que ces médicaments réduisent la charge virale de manière extrêmement efficace, ils interfèrent également avec le métabolisme de l'ADN du patient infecté. L'un des effets secondaires les plus marqués et les plus prévisibles de cette catégorie d'antirétroviraux est l'augmentation du

volume globulaire moyen (VGM) des globules rouges, phénomène très similaire à ce que l'on observe dans une anémie mégaloblastique. Cette maladie se caractérise par une carence en vitamine B12 et/ou en acide folique, perturbant le métabolisme de l'ADN dans les globules rouges ainsi que dans d'autres tissus.

Des études montrent que l'augmentation du VGM est corrélée à l'observance thérapeutique lorsqu'elle est comparée avec un marqueur indépendant de l'observance, à savoir le nombre de jours où les médicaments sont délivrés aux patients sur une période de 24 semaines. On a remarqué une augmentation progressive du VGM associée à une augmentation de l'observance thérapeutique. Cette augmentation plafonne à 70 % d'observance. Bien que ce résultat ait été davantage associé à l'AZT qu'au d4T, la modification du VGM d'un patient séropositif suivant un traitement comportant l'un de ces deux médicaments peut être un marqueur de substitution utile à l'évaluation de l'observance thérapeutique. Tout patient ne présentant pas de signes de macrocytose doit faire l'objet d'un diagnostic pour identifier une possible non-observance.

Le VGM est un paramètre qui fait partie de l'analyse de la numération formule sanguine de tous les analyseurs automatisés. Il est largement disponible car presque tous les centres de santé sont équipés d'un analyseur d'hématologie, même ceux dont le laboratoire est des plus rudimentaires.

En 2010, 81 % de l'ensemble des schémas thérapeutiques de première intention comportaient soit de l'AZT (39 %) soit du d4T (42 %) et 46 % des schémas thérapeutiques de deuxième intention comportaient de l'AZT. Ainsi, l'utilisation généralisée du VGM pourrait avoir des effets d'une portée considérable sur le repérage précoce de la non-observance puisque la grande majorité de patients est traitée par AZT ou d4T. En outre, les recommandations thérapeutiques internationales en vigueur, qui ont été adoptées par la majorité des pays, encouragent l'abandon des traitements à base de stavudine à la faveur de ceux à base de zidovudine, ce qui laisse présager un bénéfice encore supérieur de l'utilisation du VGM. La NFS fait non seulement partie de la surveillance régulière des patients sous TAR, mais elle constitue également un examen de première intention que l'on utilise extrêmement fréquemment chez les patients se

présentant dans les centres médicaux avec des signes de généralisation de la maladie. La possibilité de repérer la non-observance chez les patients, qu'ils fassent partie ou non d'un programme de TAR, pourrait avoir des effets d'une portée considérable permettant de renforcer la lutte contre l'épidémie de SIDA en Afrique.

Autres anomalies hématologiques fréquentes chez les patients infectés par le VIH

Il est fréquent de voir survenir chez les patients infectés par le VIH des effets hématologiques, dont la gravité augmente avec la progression de la maladie. Les anomalies hématologiques peuvent être causées par le TAR, des infections opportunistes, des tumeurs malignes ou encore par l'infection par le VIH elle-même. La grande majorité des patients atteints d'une infection par le VIH présentera une anémie à un stade quelconque de la maladie, la persistance de l'anémie constituant un signe de pronostic défavorable. Il est donc essentiel de trouver la cause de l'anémie pour assurer une prise en charge optimale. C'est là que le laboratoire joue un rôle essentiel car une interprétation très prudente de la NFS, avec une attention particulière sur les indices érythrocytaires, est précieuse. En outre, les numérations des réticulocytes et le paramètre Ret-He (équivalent de la concentration en hémoglobine des réticulocytes), existant sur les analyseurs Sysmex dotés d'une fonction de numération des réticulocytes, vont permettre de faire la différence entre une anémie liée à une affection chronique et une anémie par carence en fer, surtout d'après les mesures en série, sans avoir besoin de recourir à des examens biochimiques plus coûteux (voir SEED n° 1 2012).

Il est relativement fréquent de voir apparaître une dépression médullaire, touchant toutes les lignées cellulaires, à un stade avancé de la maladie. Une thrombopénie auto-immune est quant à elle observée au stade précoce de l'infection. Les lymphomes sont beaucoup plus fréquents chez les patients infectés par le VIH que chez les patients non infectés. Le laboratoire joue un rôle essentiel dans le traitement des patients infectés par le VIH car, au-delà de la simple numération des CD4, qui est une manière astucieuse de revoir la NFS, le frottis de sang périphérique et la numération des réticulocytes fournissent des informations guidant les examens complémentaires et

permettant une prise en charge efficace des patients séropositifs symptomatiques venant consulter.

VIH et marqueurs des anomalies de la coagulation

Plusieurs études récentes ont montré une association de plus en plus marquée entre infection par le VIH et tendance thrombotique accrue. Ces études ont permis de confirmer que les personnes infectées par le VIH sont beaucoup plus susceptibles de souffrir d'une thrombose veineuse profonde (TVP) que les personnes non infectées. Dans un groupe d'étude, le taux de séropositivité était de 84 % chez les patients souffrant de TVP alors qu'il est de 10 % dans la population générale. Plusieurs raisons permettant d'expliquer cela ont été évoquées, dont les suivantes :

- Déficit en protéine C, protéine S et antithrombine, qui sont des anticoagulants naturels.
- Augmentation du facteur VIII et du facteur de von Willebrand.
- Présence de procoagulants, tels que des anticoagulants circulants de type lupique et des anticorps anticardioline.
- Lésions endothéliales et augmentation de l'athérosclérose.
- Existence de molécules CD40-CD40L pouvant se lier à plusieurs surfaces, y compris aux plaquettes, qu'elles peuvent activer.
- Les microparticules (petits résidus cellulaires de plaquettes, lymphocytes et monocytes morts) augmentent de manière significative chez les patients séropositifs, probablement à cause de la forte apoptose des CD4. Elles accentuent probablement la tendance thrombotique du fait de l'accumulation des facteurs de coagulation sur leur surface phospholipidique.
- Troubles de la fibrinolyse

L'incidence des anomalies procoagulantes a tendance à être corrélée à la progression de la maladie, parallèlement à la chute des CD4. Il est possible que ces modifications proviennent, au moins en partie, d'une immunodépression, ainsi que d'infections concomitantes. Il se peut aussi qu'elles soient dues à une néoplasie sous-jacente, dont l'incidence est élevée chez les personnes séropositives.

Alors que l'on retrouve des preuves évidentes d'une association entre VIH et thrombose dans la littérature

médicale, la TVP reste largement méconnue des médecins et elle n'est pas suffisamment repérée chez les personnes infectées par le VIH. L'un des problèmes soulevés par d'éminents médecins africains, c'est que les signes associés à la TVP et à l'embolie pulmonaire (EP) ne sont pas spécifiques et sont également communs à d'autres maladies que l'on rencontre plus fréquemment chez ce type de patients. L'œdème unilatéral douloureux du membre inférieur, observé dans la TVP, est également typique du lymphœdème apparaissant lors de la maladie de Kaposi, qui est elle largement reconnue comme étant une maladie révélatrice du SIDA. De la même manière, les douleurs thoraciques, la dyspnée et la toux peuvent autant être associées à une EP qu'à une pneumonie.

Le message que nous voulons faire passer, c'est que les médecins doivent être conscients du risque élevé de thrombose chez les personnes infectées par le VIH. Avec le test D-dimères, le laboratoire joue un rôle crucial lorsqu'il s'agit d'exclure les maladies thrombotiques. Le test D-dimères est d'une sensibilité extrême. Il permet donc d'exclure une TVP et/ou une EP avec certitude chez un patient dont les résultats sont inférieurs à une certaine limite (voir SEED n° 6, 2011 pour plus d'informations).

D-dimères et VIH

En Afrique, ces dix dernières années, les soins de santé se sont surtout concentrés sur la prévention et la prise en charge du VIH et la relation entre infection par le VIH et thrombose a été largement ignorée. La mise à disposition du traitement antirétroviral a fait passer le VIH du statut de « condamnation à mort » à celui de maladie chronique et a permis d'augmenter considérablement la durée de vie des patients, qui va désormais jusqu'à l'âge adulte ou mûr. L'inconvénient, c'est que ces patients sont maintenant exposés à des facteurs de risque de maladie cardiovasculaire et qu'ils vivent assez longtemps pour voir apparaître des complications à long terme. L'effet secondaire inattendu de certains médicaments est la modification du profil lipidique,

qui est la cause d'une incidence alarmante de complications vasculaires, comme des crises cardiaques et des attaques cérébrales, chez les patients séropositifs traités par TAHA (traitement antirétroviral hautement actif). Une fois le traitement antirétroviral commencé, il doit être poursuivi tout au long de la vie. Ainsi, l'Afrique doit se préparer à devoir faire face à l'intensification nécessaire de la disponibilité des services d'analyses de coagulation, à la fois pour le diagnostic et pour la prise en charge. En outre, la réplication virale est associée à une inflammation, une activation des cellules endothéliales et une accentuation de la tendance thrombotique. Des études ont montré qu'une augmentation du taux de D-dimères est fortement associée à une augmentation de la mortalité chez les personnes infectées par le VIH. Elles ont également montré que les D-dimères permettaient de prédire le syndrome inflammatoire de la reconstitution immunitaire (IRIS) après le début du traitement antirétroviral. L'IRIS est une maladie que l'on rencontre chez certains patients atteints par le virus du SIDA, peu après l'instauration du traitement antirétroviral. La reconstitution du système immunitaire s'accompagne d'une réponse excessive à une infection opportuniste contractée auparavant et entraîne paradoxalement une aggravation des symptômes de l'infection. Comme l'élévation du taux de D-dimères s'est révélée être un très bon indicateur prédictif chez les patients à haut risque, il est fort probable que le test D-dimères fasse partie intégrante des programmes de prise en charge du VIH dans un avenir assez proche. Cela permettrait non seulement de repérer les patients à haut risque mais peut-être aussi de leur prescrire un traitement médicamenteux différent. Dans tous les cas, ils bénéficieraient certainement d'un suivi beaucoup plus rapproché.

Le rôle de Sysmex

Sysmex est une entreprise experte dans le diagnostic in vitro, spécialisée dans la fabrication, l'approvisionnement et la maintenance d'une gamme complète d'analyseurs d'hématologie et de

coagulation. Le VMG est disponible même sur le modèle le plus simple, tandis que la numération des réticulocytes et le paramètre Ret-He sont disponibles sur les analyseurs d'hématologie XT-2000, XT-4000, XE-2100 et XE-5000.

Les D-dimères peuvent être mesurés sur les analyseurs Sysmex CA-560, CA-1500, CA-7000 et ceux de la série CS.

À retenir

1. Le succès des programmes de traitement du VIH est indiscutablement lié aux investissements de grande ampleur réalisés pour renforcer l'infrastructure des laboratoires dans toute l'Afrique. Cela a permis d'augmenter significativement la disponibilité des analyseurs d'hématologie, même dans les endroits les plus isolés. Grâce à sa grande accessibilité, le VGM va pouvoir être largement utilisé comme marqueur de l'observance du TAR, ce qui facilitera le repérage et l'intervention précoces. Tout patient ne présentant pas de signes de macrocytose doit faire l'objet d'un diagnostic pour identifier une possible non-observance.
2. Le test D-dimères semble permettre non seulement de repérer les patients à haut risque de mortalité avant de les recruter pour les programmes de TAR et, ainsi, de sélectionner les patients ayant besoin d'un traitement différent au début du programme, mais en plus d'augmenter la fréquence de la surveillance de ces patients, ce qui permettra d'identifier les complications éventuelles de manière précoce.
3. La thrombose apparaît plus fréquemment chez les patients infectés par le VIH que chez les patients non infectés mais est souvent mal diagnostiquée. Une meilleure connaissance de cette maladie, ainsi que l'utilisation raisonnée du test D-dimères pour son dépistage vont certainement permettre de diminuer le taux de mortalité chez cette catégorie de patients pour laquelle les problèmes sont nombreux à résoudre.

Références

1. Global AIDS Response, Epidemic update and health sector progress towards universal access, Progress Report 2011 (OMS, UNICEF, ONUSIDA)
2. Steele RH, Keogh GL, Quin J, Fernando SL, Stojkova V. Mean cell volume (MCV) changes in HIV-positive patients taking nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs): a surrogate marker for adherence. *International Journal of AIDS* 2002 Nov; 13(11):748-54.
3. Brittain D. The haematology of HIV infection. *The South African Journal of HIV medicine*. 2000 July.
4. Louw S, Jacobson BF, Büller H. Human Immunodeficiency Virus Infection and Acute Deep Vein Thromboses. *Clinical and Applied Thrombosis/Haemostasis* 2008 July; 14(3):352-355.

Compilé par

Dr. Marion Münster et Ndwakhulu Nemuthengame

