



numéro 203, février 2008

# Allergie à l'abacavir

## Un test hypersensible

**Le principal obstacle à la prescription des médicaments à base d'abacavir (Ziagen®, Trizivir®, Kivexa®) est le risque de réaction allergique sévère, dite réaction d'hypersensibilité retardée, survenant chez environ 5 à 9 % des patients en Europe. Un nouveau test biologique pourrait permettre de réduire ce risque de manière significative.**

L'abacavir a été commercialisé par GlaxoSmithKline (GSK) pour la première fois en Europe en 1999, sous la forme du médicament Ziagen®. L'abacavir est un analogue nucléosidique de la transcriptase inverse (NRTI) relativement bien toléré sur le long terme par rapport à d'autres médicaments de la même classe (d4T, ddI). Après la sortie du Ziagen®, GSK a développé l'abacavir en association avec la lamivudine (ou 3TC) et l'AZT (Trizivir®, année 2001), puis en association simple avec la lamivudine (Kivexa®, commercialisation en 2005). Malheureusement, l'abacavir expose à un risque de réaction allergique grave, dite réaction d'hypersensibilité retardée (HSR). Ce type de réaction survient le plus souvent durant les six premières semaines de traitement, avec un pic de fréquence 11 jours après la première prise d'abacavir. Cette HSR concerne environ 5 % des patients initiant un traitement à base d'abacavir en France. Elle se manifeste par l'apparition de plusieurs signes, qui peuvent être :

- de la fièvre,
- un problème cutané, une éruption maculopapuleuse (petits boutons ou plaques rouges) ou urticarienne,
- des troubles digestifs : douleurs abdominales, diarrhées, nausées, vomissements,
- une impression de malaise général, une grande fatigue, une certaine forme de léthargie (ralentissement), des douleurs aux muscles et/ou aux articulations,
- des troubles respiratoires : difficultés à respirer, toux, laryngite ou pharyngite (inflammation du pharynx, gêne au niveau de la gorge),
- œdème (gonflement) du visage, conjonctivite (yeux rouges).

L'apparition d'une éruption cutanée seule doit immédiatement alerter et faire rechercher tout autre symptôme d'HSR. Si une personne présente au moins deux des symptômes cités ci-dessus, alors l'abacavir doit être immédiatement arrêté. Les symptômes disparaissent ensuite généralement en 48 heures. Si le traitement est poursuivi malgré la survenue des symptômes, ceux-ci vont s'aggraver et nécessiter une hospitalisation en urgence.

Lorsqu'un traitement par abacavir est arrêté pour suspicion d'HSR, il ne faut plus jamais reprendre de médicament contenant de l'abacavir, au risque de voir réapparaître les mêmes symptômes, de façon plus rapide et plus intense, avec un risque mortel.

Jusqu'à présent, le risque d'HSR était « géré » par une surveillance médicale rapprochée lors de l'instauration du traitement par abacavir : information de la personne sur les signes à reconnaître, remise d'une carte de mise en garde, consultation dans les jours suivant la mise sous traitement puis tous les 15 jours pendant 2 mois, recherche du moindre signe indicateur d'HSR. La précision de cette surveillance médicale était limitée par d'éventuels symptômes confondants (bronchite ou gastro-entérite concomitante), et des traitements par abacavir ont pu être arrêtés à mauvais escient, par souci de prudence. Un test biologique apporte désormais un élément supplémentaire à la gestion du traitement par abacavir.

### Un marqueur génétique associé à l'HSR

On ne connaît pas précisément les mécanismes en jeu dans la réaction d'hypersensibilité retardée à l'abacavir. En revanche, des facteurs génétiques ont été identifiés comme favorisant l'HSR : ainsi, la présence dans l'ADN d'une

personne d'un marqueur précis – dit « allèle HLA-B\*5701 » – a été associée à un risque augmenté de faire une HSR avec l'abacavir. En d'autres termes, les personnes possédant l'allèle HLA-B\*5701 au niveau de l'ADN de leurs cellules ont un risque majoré de faire une réaction d'HSR à l'abacavir.

En France et en Europe de l'Ouest, on estime que 5 à 7 % des personnes possèdent cet allèle. Récemment, l'étude PEPI organisée par GSK a permis de préciser la fréquence de portage de l'allèle HLA-B\*5701 chez les personnes atteintes par le VIH suivies en France (1) : ainsi, sur 2 350 personnes testées, 125 étaient porteuses de l'allèle, soit une fréquence de 5,32 %. Cependant, cette fréquence est très variable selon les origines ethniques des personnes : ainsi, chez les blancs de type caucasien, la fréquence est plus élevée (6,90 % dans PEPI) ; en revanche, chez les personnes d'origine africaine, la fréquence est très abaissée (0,41 %). Ce dernier résultat rejoint les observations réalisées dans d'autres enquêtes : chez les personnes d'origine africaine, le portage de l'allèle HLA-B\*5701 est plus rare, estimé à moins de 1 personne sur 100 (2). Les résultats de PEPI ne permettent pas de préciser la fréquence de portage de l'allèle dans les autres groupes ethniques ; des données publiées par ailleurs avaient montré des valeurs intermédiaires pour les populations hispaniques et du bassin méditerranéen, et très fluctuantes d'un pays à l'autre pour les populations d'Asie.

## L'étude PREDICT

Le lien entre HLA-B\*5701 et HSR étant constaté, la question de réaliser une recherche de l'allèle chez tout patient sur le point d'initier un traitement par abacavir s'est rapidement posée. Avant de faire de cette pratique une nouvelle routine de la prise en charge médicale, il fallait démontrer la fiabilité du test, et préciser un éventuel risque résiduel de survenue d'une HSR chez une personne testée négative pour le HLA B\*5701.

GSK a donc organisé en 2006 une étude pour répondre à ces questions : l'étude PREDICT (3).

PREDICT est une étude internationale mise en place par GSK dans 314 centres cliniques d'Europe et d'Australie, et ayant inclus près de 2000 patients. Deux groupes comparables de patients (naïfs d'abacavir au moment de l'inclusion dans l'étude mais ayant une indication au traitement par abacavir) étaient formés :

- dans le premier groupe, le suivi médical était « classique »,
- dans le second groupe, grâce à une simple prise de sang, les patients étaient testés pour le HLA-B\*5701. Si le test se révélait positif, les patients étaient exclus de l'étude et ne recevaient pas d'abacavir. Si le test était négatif, alors un traitement par abacavir pouvait être initié sous une surveillance médicale permettant de détecter tout signe d'HSR.

Au terme des 6 semaines de traitement, la fréquence des réactions assimilées à des réactions d'HSR était comparée entre les 2 groupes. Dans chacun des groupes, les personnes ont également subi un patch-test cutané. L'objectif du patch-test est de confirmer la réaction allergique ou la non réaction à l'abacavir en appliquant, sur la peau de la personne, différentes dilutions d'abacavir. Le produit est recouvert d'un pansement, puis la réaction de la peau est surveillée à 24 et 48 heures. Le résultat du test, d'interprétation parfois difficile, doit être donné par un dermatologue. S'il est positif, le patch-test confirme l'existence d'une réaction allergique (4).

La situation de 1 650 patients a pu être analysée à 6 semaines. Ces patients étaient en majorité des hommes (71 et 74 %), d'une moyenne d'âge de 42 ans, blancs caucasiens pour 84 % d'entre eux, 12 % étaient d'origine africaine. 20 % des patients inclus dans l'essai étaient naïfs de tout traitement antirétroviral.

Les résultats à 6 semaines peuvent être résumés ainsi :

- dans le premier groupe (N = 847 patients), bénéficiant uniquement d'une surveillance médicale, 66 des 847 patients (7,8 %) ont présenté une réaction cliniquement interprétée par le médecin comme un début d'HSR (on parle de suspicion clinique d'HSR). Les patchs-tests ont confirmé qu'il s'agissait bien d'une telle réaction chez 23 des 842 patients (2,7 %) ayant réalisé un patch-test (confirmation de l'HSR) ;
- dans le second groupe, qui bénéficiait du test HLA en plus de la surveillance clinique, seulement 24 patients sur 803 (3,4 %) ont présenté une réaction assimilée à une suspicion clinique d'HSR. Aucun des 802 patch-tests réalisés n'est revenu positif. Ainsi, en ayant exclu d'emblée les patients porteurs de l'allèle HLA-B\*5701, on a considérablement réduit la fréquence des réactions pouvant être assimilées à des réactions d'HSR ; et aucun des patients testés (une personne perdue de vue) avec le patch n'était allergique à l'abacavir dans ce groupe.

Au total, la réalisation du test de recherche HLA a donc permis de réduire la fréquence des suspicions cliniques d'HSR de 7,8 % à 3,4 %, soit une réduction du risque de suspicion de près de 60 %. Si l'on teste 100 personnes pour le HLA, résume Simon Mallal (3), on va donc trouver 6 personnes porteuses de l'allèle HLA-B\*5701, et qui ne devront pas recevoir d'abacavir. Sur ces 6 personnes, 4 auront effectivement évité une réaction d'HSR ; 2 auraient pu recevoir de l'abacavir sans faire de vraie réaction allergique.

Les conclusions pratiques de ces résultats sont les suivantes :

- si une personne a un test positif au HLA-B\*5701, elle ne doit pas recevoir d'abacavir,
- si une personne a un test négatif au HLA-B\*5701, elle peut recevoir de l'abacavir. Les résultats de cette étude ne permettent cependant pas d'exclure formellement l'existence d'un risque résiduel d'HSR. La surveillance clinique habituelle demeure donc indispensable.

Par ailleurs, dans toutes les études menées (PEPI, PREDICT), le test HLA apparaît d'une grande fiabilité sur le plan technique.

## Test obligatoire avant abacavir ?

Les résultats de PREDICT pourraient changer la donne pour l'abacavir : alors que le risque d'HSR était jusqu'à présent toujours suspendu à la prescription d'abacavir, perçu comme une épée de Damoclès par les patients et les médecins, la possibilité de réduire le risque par la réalisation d'un test relativement simple (« test HLA ») apparaît comme un progrès considérable. De ce fait, les prescriptions d'abacavir pourraient augmenter.

Le test HLA va-t-il pour autant devenir obligatoire pour tout patient souhaitant débiter un traitement par abacavir ? Il est encore un peu trop tôt pour l'affirmer : cette décision dépend en effet de l'agence européenne du médicament (EMA) qui ne s'est pas encore prononcée à l'heure où nous rédigeons cet article. Cependant, compte-tenu de son intérêt clinique et de la fiabilité de son résultat, la probabilité que le test HLA devienne un incontournable de la prise en charge en France, et partout où les techniques nécessaires à sa réalisation sont disponibles, est forte.

Peu contraignant pour le patient, le test de recherche de l'allèle HLA-B\*5701 nécessite une simple prise de sang. A noter : la recherche portant sur un marqueur génétique, la loi française prévoit que le consentement écrit du patient soit recueilli par le médecin avant la réalisation du test. Du sang du patient est ensuite extrait l'ADN, qui est amplifié et « lu » par des automates spécialisés dans l'identification de la partie d'ADN correspondant à l'allèle HLA-B\*5701. Le rendu du test peut être plus ou moins rapide selon les laboratoires, mais prend généralement quelques jours.

## Remboursement du test

D'ores et déjà, certains médecins prescrivent le test HLA à leurs patients. Mais actuellement, l'accès au test reste limité en France par l'absence de prise en charge officielle par l'assurance-maladie. En effet, pour être remboursé, tout acte biologique doit avoir été préalablement évalué par la Haute autorité de santé (HAS). Cette dernière transmet un avis à l'Union nationale des caisses d'assurance-maladie (Uncam), qui dispose ensuite de six mois pour décider à la fois de l'inscription du test sur la liste des actes de biologie pris en charge par l'assurance-maladie, et d'un tarif remboursable. Selon nos informations, le dossier de demande d'évaluation du test HLA-B\*5701 viendrait d'être déposé à la HAS. Il faudra donc patienter plusieurs mois avant qu'une prise en charge officielle par l'assurance-maladie soit effective. Dans l'intervalle, certains laboratoires hospitaliers pratiquent le test HLA sans en facturer le coût au patient. En revanche, la réalisation du test en laboratoire de ville est à éviter pour toutes les personnes qui ne peuvent pas payer, car la facture leur sera très probablement présentée.

Le coût du test est très variable d'un laboratoire à l'autre, en fonction des techniques utilisées, mais aussi en fonction de la stratégie retenue pour la recherche de l'allèle. Ainsi, il est possible de faire le test en un temps ou deux temps. La première solution consiste à rechercher d'emblée l'allèle HLA-B\*5701. Le coût de cette recherche varie de 100 à plus de 300 €. La deuxième solution consiste à rechercher, dans un premier temps, les allèles de type HLA-B\*57. Si aucun allèle de ce type n'est retrouvé dans le sang prélevé, alors la recherche peut s'arrêter là : ce résultat signifie en effet que le patient n'est pas porteur de l'allèle HLA-B\*5701. Le coût de cette recherche est modéré : entre 30 et 60 €. En revanche, si l'ADN analysé révèle la présence d'allèles de type HLA-B\*57, alors il faut passer à la seconde étape : la recherche du HLA-B\*5701, qui se révèle beaucoup plus coûteuse (de 95 à 300 €, qui viennent s'ajouter au coût de la recherche du HLA-B\*57).

La recherche de l'allèle HLA-B\*5701 donne un résultat définitif, qui reste valable tout au long de la vie de la personne : ce test n'est donc à réaliser qu'une fois pour un patient donné. Son indication est claire : il s'agit d'un test à visée préventive, qui permet de réduire le risque d'HSR à l'abacavir. Ce test n'est pas destiné à être utilisé comme un outil diagnostique d'une suspicion de réaction à l'abacavir.

Corinne Taéron

(1) A Prospective Epidemiological Study to Determine the Prevalence of HLA-B\*5701 in French HIV-1 Infected Patients : PEPI Study. JM Molina et al. 11th EACS, Madrid 2007, Spain.

(2) Lower Reported Rate of Suspected Hypersensitivity Reactions (HSR) to Abacavir (ABC) Among Black Patients. C Brothers et al. 46th ICAAC, San Francisco 2006, USA.

High sensitivity of HLA-B\*5701 in whites and blacks in immunologically-confirmed cases of abacavir hypersensitivity. Saag M et al. 4th IAS Conference. Sydney 2007. Abstract WEAB305.

(3) PREDICT-1 : a novel randomised prospective study to determine the clinical utility of HLA-B\*5701 screening to reduce abacavir hypersensitivity in HIV-1 infected subjects (study CNA106030). S Mallal et al. 4th IAS Conference. Sydney, Australia 2007. Abstract WESS101.

(4) Les patch-tests ne sont pas utilisés en routine. Ils peuvent servir à confirmer un diagnostic d'HSR.

-----

Le B.A.-BA du test HLA

• Ce test est pratiqué sur un échantillon de sang du patient, après que celui-ci ait donné son consentement écrit au médecin.

- Il permet de rechercher un marqueur génétique (l'allèle HLA-B\*5701) qui est associé à l'hypersensibilité retardée à l'abacavir. En France, ce marqueur est retrouvé chez environ 5 à 7 % des personnes. Les personnes de couleur noire sont moins souvent porteuses de cet allèle.
- Si le test est positif, le patient ne peut pas recevoir d'abacavir.
- Si le test est négatif, le patient peut recevoir de l'abacavir, mais il faut maintenir une surveillance médicale étroite pendant les 6 premières semaines de traitement. Dès les premiers signes de réaction d'hypersensibilité, et malgré un test HLA négatif, il faut réagir : appeler son médecin, arrêter l'abacavir.
- Le test a une visée préventive, mais non diagnostique.
- Le test donne un résultat valable pour toute une vie.
- Sa réalisation peut être faite dans des laboratoires spécialisés [voir encadré page 12]. Il faut attendre quelques jours pour avoir le résultat.
- Attention ! A ce jour, le test n'est pas remboursé en routine. En cas de prescription du test, il faut penser à vérifier qu'une prise en charge des coûts est prévue.

-----

## Glossaire

ADN : Acide Désoxyribonucléique. L'ADN, présent dans le noyau de nos cellules sous la forme de chromosomes, est souvent désigné comme le « support de l'hérédité ». Il constitue le « matériel génétique » d'une personne. L'ADN est notamment composé de « gènes ».

Gènes : les gènes sont des morceaux d'ADN situés à des endroits précis sur les chromosomes. Les gènes « codent » pour des caractéristiques propres à une personne. Ces caractéristiques sont aussi diverses que le groupe sanguin ou le niveau de production d'une substance par notre organisme.

Allèle : version d'un gène. Un gène peut présenter des variations, appelées allèles. Exemple : pour les groupes sanguins, il existe les allèles A, B et O.

-----

## Où réaliser le test HLA pour l'abacavir ?

Le test de recherche de l'allèle HLA-B\*5701 ne peut pas être réalisé dans n'importe quel laboratoire de biologie. Il doit obligatoirement s'agir :

- soit d'un laboratoire disposant d'un agrément spécial du ministère de la Santé pour la recherche de marqueurs génétiques (11 en France) ;
- soit de laboratoires dits « HLA » (33 en France) :
  - les laboratoires HLA des EFS (Etablissements français du sang),
  - les laboratoires HLA spécialisés dans les greffes de moelle ou d'organes,
  - les laboratoires HLA des hôpitaux.

Au sein de l'Assistance publique des hôpitaux de Paris, seuls trois laboratoires réalisent ces recherches HLA à ce jour : l'hôpital Necker-Enfants malades, l'hôpital de La Pitié-Salpêtrière, l'hôpital Robert Debré.