



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**DÉTECTION DE L'ALLELE HLA B*5701 PRÉALABLE À LA
PRESCRIPTION D'ABACAVIR**

JANVIER 2009

Service évaluation des actes professionnels

Ce rapport est téléchargeable sur
www.has-sante.fr

Haute Autorité de santé
Service communication
2 avenue du Stade de France – 93218 Saint-Denis La Plaine CEDEX
Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00 – Fax +33 (0)1 55 93 74 00

Ce rapport a été validé par le Collège de la Haute Autorité de santé en janvier 2009

© Haute Autorité de santé – 2009

L'ÉQUIPE

Ce dossier a été réalisé par M. le Dr Gonzalo MARTINEZ, médecin pharmacologue, chef de projet au Service évaluation des actes professionnels.

La recherche et la gestion documentaire ont été effectuées par M. Aurélien DANCOISNE documentaliste et Mme Laurence FRIGÈRE, assistante documentaliste.

L'organisation de la réunion et le travail de secrétariat ont été réalisés par Mme Pascale POCHOLLE et Mme Louise Antoinette TUIL.

Pour tout contact au sujet de ce dossier :

Tél. : 01 55 93 71 12

Fax : 01 55 93 74 35

E-mail : contact.seap@has-sante.fr

Service évaluation des actes professionnels

Chef de service, Dr Sun Hae LEE-ROBIN

Adjoint au chef de service, Dr Denis Jean DAVID, docteur ès sciences

Service documentation et information des publics

Chef de service, Mme le Dr Frédérique PAGES, docteur ès sciences

Adjointe au chef de service, Mme Christine DEVAUD

TABLE DES MATIERES

L'ÉQUIPE	3
TABLE DES MATIERES.....	4
TEXTE COURT	6
I. CONTEXTE THÉRAPEUTIQUE.....	6
I.1. IMPORTANCE DE L'ABACAVIR	6
I.2. RAPPELS ÉPIDÉMIOLOGIQUES DE L'INFECTION PAR VIH EN FRANCE	6
II. RÉACTION D'HYPERSENSIBILITÉ À L'ABACAVIR	6
II.1. DESCRIPTION	6
II.2. DÉTERMINANTS GÉNÉTIQUES	6
II.3. PROBLÉMATIQUE DE LA CONFIRMATION DE L'HYPERSENSIBILITÉ.....	7
III. FREQUENCES ALLÉLIQUES	7
IV. POPULATION CIBLE	8
V. TECHNIQUES DE TYPAGE HLA DE CLASSE I	8
V.1. LYMPHOCYTOTOXICITÉ	8
V.2. PCR SSO	8
V.3. PCR SSP	9
V.4. PCRSBT.....	9
V.5. PCR EN TEMPS RÉEL.....	9
VI. CONDITION ACTUELLE DE PRISE EN CHARGE EN FRANCE	10
VII. EVALUATION	10
VII.1. EFFICACITÉ INTRINSÈQUE ET EXTRINSÈQUE DU TYPAGE HLA B*5701 POUR LA DÉTECTION DES PATIENTS À RISQUE DE PRÉSENTER UNE RÉACTION D'HYPERSENSIBILITÉ À L'ABACAVIR	10
VII.2. ANALYSE DE L'INTERVENTION : ÉVITER LA PRESCRIPTION D'ABACAVIR CHEZ LES PATIENTS PORTEURS DE HLA B*5701.....	11
VIII. CONCLUSION GÉNÉRALE ET PERSPECTIVES	11
INTRODUCTION.....	12
CONTEXTE.....	13
I. CONTEXTE THÉRAPEUTIQUE.....	13
I.1. IMPORTANCE DU TRAITEMENT AVEC ABACAVIR	13
I.2. RAPPELS ÉPIDÉMIOLOGIQUES DE L'INFECTION PAR VIH EN FRANCE	13
II. RÉACTION D'HYPERSENSIBILITÉ À L'ABACAVIR	13
II.1. PRÉVALENCE	13
II.2. PRÉSENTATION CLINIQUE.....	14
II.3. MORTALITÉ.....	14
II.4. BASES IMMUNOLOGIQUES.....	15
II.5. DIFFICULTÉS DU DIAGNOSTIC CLINIQUE. PLACE DU TEST ÉPICUTANÉ	16
II.6. FACTEURS LIÉS AU DÉVELOPPEMENT D'UNE RÉACTION D'HYPERSENSIBILITÉ À L'ABACAVIR ..	17
II.6.1. Études préliminaires – variations interethniques.....	17
II.6.2. Déterminants génétiques	17
III. FRÉQUENCES ALLÉLIQUES	21
IV. POPULATION CIBLE	21

V. DESCRIPTION TECHNIQUE DU TYPAGE HLA DE CLASSE I	22
V.1. TECHNIQUES PRINCIPALES	22
V.1.1. Lymphotoxicité	22
V.1.2. PCR SSO (sondes spécifiques d'oligonucléotides)	23
V.1.3. PCR SSP (sequence specific primers)	23
V.2. TECHNIQUE EN DÉVELOPPEMENT : CYTOMÉTRIE DE FLUX	24
V.3. CONTRÔLE QUALITÉ	24
V.4. STRATÉGIES APPLICABLES	25
VI. CONDITION ACTUELLE DE LA PRISE EN CHARGE EN FRANCE	25
VII. IDENTIFICATION DANS LES NOMENCLATURES ÉTRANGÈRES	26
ÉVALUATION	27
I. METHODE D'ÉVALUATION	27
I.1. MÉTHODE GÉNÉRALE	27
I.2. MÉTHODE APPLIQUÉE À L'ACTE ÉVALUÉ	27
I.3. RECHERCHE DOCUMENTAIRE	27
I.3.1. Sources d'informations.....	27
I.3.2. Stratégie et résultats de la recherche	27
I.4. CRITÈRES DE SÉLECTION DES ARTICLES	28
II. ANALYSE CRITIQUE DES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE	30
II.1. EFFICACITÉ INTRINSÈQUE ET EXTRINSÈQUE DU TEST DE SCREENING HLA POUR LA DÉTECTION DES PATIENTS À RISQUES DE DÉVELOPPER UNE RHS À L'ABACAVIR	30
II.2. ANALYSE DE L'INTERVENTION : IDENTIFICATION DES PATIENTS PORTEURS DE HLA B*5701 POUR ÉVITER L'EXPOSITION À L'ABACAVIR	31
III. SYNTHÈSE DE LA LITTÉRATURE	34
POSITION DU GROUPE DE LECTURE	36
I. CONSTITUTION DU GROUPE DE LECTURE	36
II. DÉCLARATION PUBLIQUE D'INTÉRÊTS	36
III. AVIS DU GROUPE DE LECTURE	36
III.1. TECHNIQUES DE TYPAGE HLA B*5701	36
III.1.1. Stratégies applicables	36
III.1.2. Contrôle qualité	36
III.2. PRISE EN CHARGE DU PATIENT VIH ALLANT RECEVOIR UN TRAITEMENT INCLUANT L'ABACAVIR	36
III.2.1. Test épicutané.....	36
III.2.2. Population cible.....	37
III.2.3. Suivi du patient sous abacavir	37
III.3. ASPECTS MÉDICO-ÉCONOMIQUES	37
CONCLUSION	38
ANNEXES : COMPOSITION DU GROUPE DE LECTURE	39
RÉFÉRENCES	40

TEXTE COURT

I. CONTEXTE THÉRAPEUTIQUE

I.1. Importance de l'abacavir

L'abacavir, inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse, a obtenu une AMM européenne le 8 juillet 1999 dans l'indication du traitement de l'infection par le VIH chez l'adulte. On retrouve cette molécule dans trois types de préparations en France : seule comme dans Ziagen®, ou combinée avec d'autres antirétroviraux, comme dans Kivexa® (combiné avec la lamivudine) ou Trizivir® (combine avec la lamivudine et la zidovudine).

L'efficacité virologique de l'abacavir fait de cet inhibiteur nucléosidique une option de premier choix pour les combinaisons de trithérapie habituellement recommandées chez les patients naïfs.

De même, son profil de sécurité au long cours est relativement favorable : il occasionne moins de toxicités mitochondriales, notamment toxicités hépatiques ou métaboliques. Si la tolérance de l'abacavir est globalement acceptable, son implication dans le risque cardiovasculaire reste un élément d'interrogation soulevé récemment. La principale limitation de la prescription d'abacavir est une réaction fréquente, précoce d'hypersensibilité qui oblige au retrait du traitement

I.2. Rappels épidémiologiques de l'infection par VIH en France

L'UNAIDS (programme collectif des nations unies sur le VIH / SIDA) estime que le nombre de patients séropositifs en France est passée de 120 000 [66 000 – 200 000] en 2001 à 140 000 [78 000 – 240 000] en 2007.

II. RÉACTION D'HYPERSENSIBILITÉ À L'ABACAVIR

II.1. Description

Il s'agit d'une réaction allergique retardée due aux lymphocytes T (réaction allergique de type IV selon la classification de Gell et Coombs, hypersensibilité retardée - HSR). La réaction d'hypersensibilité à l'abacavir est un effet indésirable fréquent (4,2 % des patients traités), survenant le plus souvent dans la phase initiale du traitement (6 premières semaines), se présentant en général avec rash cutané, fièvre, fatigue et symptômes respiratoires. Cette réaction peut entraîner un risque vital, particulièrement en cas de retrait tardif du médicament, ou encore en cas de réintroduction (0,03 % de mortalité).

La réintroduction de l'abacavir est strictement contraindiquée après la survenue d'une RHS du fait du risque élevé de récurrence grave (jusqu'à 35 % de réactions potentiellement mortelles).

La vigilance du clinicien, ainsi que l'information du patient, sont donc déterminantes, le patient devant être informé des risques de survenue d'une RHS, de ses symptômes, ainsi que du risque de retraitement après avoir développé une RHS

Il est recommandé de réaliser un suivi étroit pendant les 2 mois suivant l'introduction de l'abacavir (1 consultation tous les 15 jours).

II.2. Déterminants génétiques

Plusieurs marqueurs génétiques apparaissent associés au développement de réactions d'hypersensibilité. Par sa fréquence apparemment plus élevée ainsi que par son

association suffisamment forte, HLA B*5701 semble être le plus pertinent de ces marqueurs en pratique clinique.

Le portage de l'allèle HLA-B*5701 est associé à un risque significativement majoré de réaction d'hypersensibilité à l'abacavir. La force de cette association – au sein des études réalisées - semble plus particulièrement importante dans les sous-groupes de patients d'origine caucasienne ; mais reste moins documentée chez les populations non-caucasiennes.

L'intérêt de déterminer ce marqueur cellulaire comme étape préalable à l'introduction de l'abacavir n'apparaît pas démontré à ce stade du rapport et sera la question principale de notre évaluation. De même nous réaliserons l'analyse des performances diagnostiques de ce test génétique dans la seconde partie de ce document à partir de données prospectives.

II.3. Problématique de la confirmation de l'hypersensibilité

Le diagnostic clinique d'hypersensibilité médicamenteuse peut être difficile. L'hypersensibilité peut reproduire les caractéristiques cliniques de certaines réactions inflammatoires ou infectieuses. Des données suggérant la possibilité d'un sur-diagnostic des réactions allergiques à l'abacavir ont été publiées. En effet entre 2 et 7 % des réactions étiquetées comme d'hypersensibilité ont été signalées parmi les patients du groupe placebo au sein de différents essais randomisés par rapport au groupe contrôle (essais d'efficacité de l'abacavir contre placebo).

Un test épicutané a été utilisé dans plusieurs études comme outil de recherche pour la confirmation de l'hypersensibilité. Même s'il semble exister une association entre le portage de HLA B*5701 et la réactivité au test épicutané, l'intérêt pour le clinicien reste limité.

L'interprétation de ce test nécessite par définition une exposition à l'abacavir antérieure à son application. Il ne sera donc pas d'utilité comme test de dépistage des patients susceptibles de développer une HSR. Un test épicutané négatif ne peut permettre d'écartier définitivement une réaction d'hypersensibilité. Ce test n'est pas utilisé dans la pratique clinique courante pour l'introduction d'un traitement incluant l'abacavir. Le diagnostic des réactions d'hypersensibilité à l'abacavir reste donc clinique.

III. FREQUENCES ALLÉLIQUES

La compréhension de la répartition inégale des prévalences de l'allèle HLA B*5701 entre les différentes populations donnera une estimation de la transposabilité des résultats, en particulier dans la population française. En effet cette variabilité interethnique de la fréquence allélique apparaît associée à un risque variable de réaction d'hypersensibilité à l'abacavir. En Europe de l'ouest, la prévalence de HLA B*5701 est similaire à celle pouvant être décelée au sein de la population étatsunienne comme australienne, entre 5 et 7 %. De même les fréquences sont comparables au sein de la population caucasienne de ces mêmes pays (environ 8 %).

Il est important de souligner la faible prévalence observée dans certaines populations, comme celles d'Afrique subsaharienne (<1 %). Les populations asiatiques présentent une prévalence très hétérogène de HLA B*5701 : presque nulle en Chine et Japon, elle oscille entre 5 et 20 % selon les séries de référence en Inde.

La prévalence en France est estimée à partir d'une étude récente, observationnelle, multicentrique et hospitalière, l'étude PEPI. Cette étude descriptive, analyse les données de typage HLA de patients séropositifs de 86 centres français, dont un centre de référence pour le typage d'histocompatibilité. Cette étude inclus 2350 patients séropositifs. *La fréquence globale de HLA B*5701 dans cette population est de 5,32 (IC 95 % : 4,48 -6,30). La prévalence est comme précédemment plus élevée au sein de la*

population caucasienne : 6,90 % (IC à 95 % : 5,81 à 8,18) et très faible au sein de la population d'origine subsaharienne : 0,41 (IC à 95 % : 0,11 à 1,46).

Il existe en France des régions où la prévalence de l'allèle est moindre, en particulier au sein des DROM (Départements et régions d'outre Mer). Une étude de cohorte prospective menée par une équipe de l'hôpital Universitaire de Fort-de-France décrit le typage de 617 patients. Seuls 7 présentent le marqueur HLA B*5701 (soit une prévalence de 1,1 %). La prévalence chez les patients d'origine subsaharienne déclarée, se situe à 0,2% (1/535).

IV. POPULATION CIBLE

L'abacavir est un inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse. C'est un puissant inhibiteur sélectif, actif sur le VIH-1 et VIH-2.

Il peut se trouver en formulation seul (Ziagen®) ou en combinaison à dose fixe avec la lamivudine (Kivexa®) et en combinaison avec la lamivudine et la zidovudine (Trizivir®).

Selon le rapport d'experts 2008 sur la prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH, l'abacavir est une des molécules recommandées comme traitement de première ligne de l'infection par VIH.

D'après les données de l'FHDH (French Hospital Database on HIV, Base de données Hospitalière Française sur l'infection à VIH), en 2006, le nombre de patients traités avec une combinaison incluant l'abacavir, s'élevait à 8 153 (23,4 % du total des patients suivis dans cette cohorte hospitalière).

Le fabricant des trois médicaments contenant du sulfate d'abacavir (laboratoire GSK), contacté directement, estime qu'entre 4 170 et 5 925 patients ont initié pour la première fois un traitement avec abacavir en 2007 (estimation sur la base des chiffres de vente de 2007 disponibles et ceux de 2006, complets). Il s'agit d'extrapolations données sous forme d'intervalles de confiance à partir d'un échantillon donné. Les résultats sont extrapolés pour Kivexa®, Trizivir®, Ziagen®. Il s'agit donc d'estimations et ne constituent pas des valeurs absolues.

Il est difficile d'évaluer précisément le nombre de patients dont on devra déterminer l'allèle HLA B*5701 annuellement pour l'introduction d'abacavir.

V. TECHNIQUES DE TYPAGE HLA DE CLASSE I

V.1. Lymphocytotoxicité

Les cellules lymphocytaires viables du patient sont distribuées dans les puits de microplaques contenant chacun un anticorps anti-HLA de spécificité connue. Les réactions sérologiques sont visualisées, après addition de complément de lapin (titré et sélectionné) par la lyse ou non des lymphocytes

Cette technique ne permet que la détection du groupe d'allèles HLA B57 et peut constituer la première étape de typage allélique.

V.2. PCR SSO

L'amplification par PCR est réalisée sur l'ADN contenant les zones polymorphiques du HLA de classe I (exons 2 et 3). Ensuite il est nécessaire de réaliser l'hybridation des amplicons (séquence copiée par PCR). Les amplicons sont fixés sur une membrane contenant les sondes spécifiques. Les complexes sondes-amplicons sont visualisés par réaction colorimétrique.

*Cette technique permet une détection du groupe allélique HLA B*57 et peut constituer la première étape de typage allélique.*

V.3. PCR SSP

La PCR-SSP est basée sur l'utilisation d'amorces spécifiques d'un allèle (sequence specific primers) ou d'un groupe d'allèles en fonction du degré de résolution de l'amorce. Dans ce cas l'amplification par PCR ne se fait que sur l'allèle ou groupe d'allèle recherché.

Il suffira donc simplement de déterminer si l'amplification s'est réalisée ou non.

*Cette technique présente l'avantage d'être rapide et de permettre la détection allélique directe (HLA B*5701).*

V.4. PCRSBT

Cette technique est basée sur un typage HLA par séquençage direct de la région polymorphe.

Le typage s'initie par une amplification de la région par PCR et purification des amplicons. Ensuite une série de réactions de séquençage est réalisée, utilisant l'ADN polymérase, l'amplicon comme cible et les Dye Terminators ou les Dye primers. Les séquences de synthèse sont ensuite séparées par migration sur gel.

L'interprétation du séquençage se fait par comparaison avec une banque de données contenant toutes les séquences HLA mise à jour régulièrement.

*Cette technique de haute résolution permet la détection éventuelle de nouveaux allèles et la détection allélique directe (HLA B*5701).*

V.5. PCR en temps réel

La PCR en temps réel est une technique de PCR récente. Elle est basée sur la détection d'un signal fluorescent permettant de mesurer en continu la quantité d'ADN synthétisée au cours de la phase exponentielle.

*Cette technique permet pour la détection allélique de HLA B*5701 et serait adaptée pour une détection d'urgence. Cette technique étant récente et plus complexe que les précédentes, elle nécessite une formation préalable plus importante.*

Certaines de ces techniques peuvent être réalisées pour une détection allélique per se (comme la PCR SSP ou PCR SBT). Les autres faisant partie d'une stratégie en deux temps : détection de basse résolution pour la détermination du groupe allélique B*57 ; puis application d'une technique de haute résolution aux échantillons B*57 positifs, pour la détection allélique. Cette dernière stratégie présente l'avantage de rendre possible le contrôle du résultat établi avec la technique de haute résolution. Cependant il n'existe pas de littérature suffisante pour recommander une stratégie de détermination par rapport à une autre.

En France, les laboratoires d'immunohistocompatibilité sont soumis à un contrôle de qualité national, centralisé par l'AFSSAPS (le Contrôle national de qualité - histocompatibilité). Ces laboratoires réalisent la détermination en un ou deux temps en fonction de nécessités organisationnelles propres. Ils semblent obtenir des résultats satisfaisants au contrôle qualité, indépendamment de la stratégie utilisée.

Il existe également une accréditation accordée et contrôlée régulièrement effectuée au niveau européen par l'European Federation of Immunogenetics (EFI).

Les laboratoires privés susceptibles de réaliser le screening HLA B*5701 de façon indépendante n'y sont en principe pas soumis.

Aussi il serait recommandable de proposer à tous les laboratoires susceptibles de réaliser cette détermination allélique de participer à un contrôle de qualité, sur les mêmes bases que celui organisé par l'AFSSAPS.

VI. CONDITION ACTUELLE DE PRISE EN CHARGE EN FRANCE

Actuellement, il n'existe pas de libellé au sein de la NABM pour l'acte de détermination de l'allèle HLA B*5701 avant l'introduction de l'abacavir.

Le libellé 1180 correspond au typage HLA classe I complet, dans le cadre d'un groupage tissulaire. Il se réfère à un acte beaucoup plus large que la détermination simple de l'allèle HLA B*5701.

VII. EVALUATION

L'évaluation de l'intérêt du screening HLA B*5701 chez les patients séropositifs, avant d'administrer l'abacavir, s'est faite sur la base d'une recherche documentaire exhaustive.

Les séries de cas et les études cas / témoins n'ont pas été retenues en raison de leur faible niveau de preuve et les biais de sélection inhérents à leur conception.

Nous avons identifié 4 études de cohorte et un essai clinique randomisé en double-aveugle. L'étude de cohorte de Reeves *et al.* n'a pas été retenue dans l'analyse méthodologique ; la publication de celle-ci uniquement sous forme d'abstract ne permet pas l'exploitation des résultats.

VII.1. Efficacité intrinsèque et extrinsèque du typage HLA B*5701 pour la détection des patients à risque de présenter une réaction d'hypersensibilité à l'Abacavir

L'essai PREDICT-1 est un essai en double aveugle, randomisé, prospectif et multicentrique, mené dans 265 centres en Europe et Australie entre avril et septembre 2006.

Les patients infectés par le VIH susceptibles de recevoir un traitement contenant l'abacavir ont été recrutés pour être assignés de façon aléatoire au groupe d'intervention (980 patients - l'abacavir n'est administré qu'aux patients HLA B*5701 négatifs) ou au groupe contrôle (976 patients - seuls les critères cliniques déterminent son administration).

Les auteurs ont déterminé – au sein du groupe contrôle - la performance diagnostique du screening HLA B*5701 pour la détection des patients à risque de développer une hypersensibilité. La sensibilité de ce test s'élève à 45,5 % (33,1 à 58,2), avec une spécificité de 97,6 % (96,2 à 98,5).

La valeur prédictive positive est de 61,2 % (46,2 à 74,8), et la valeur prédictive négative de 95,5 (93,8 à 96,8). Donc, dans ce groupe, moins de la moitié des réactions d'hypersensibilités ont été développées par des patients porteurs de HLA B*5701 (45,5%). De même seuls 61,2 % des patients HLA B*5701 ont développé une réaction d'hypersensibilité.

La probabilité *a priori* pour un patient de développer une HSR correspond à sa prévalence dans ce groupe de patients, 7,8 % (elle se situe autour de 4,5 % dans la population générale selon les études de phase IV citées précédemment)

La probabilité post-test d'un patient ayant été déterminé comme porteur de l'allèle HLA B*5701 est de 61 %.

En pratique :

Un patient de ce groupe contrôle pris au hasard aurait 7,8 % de probabilité de développer une hypersensibilité à l'abacavir. Mais si ce même patient est porteur de l'allèle recherché, il présente un risque nettement supérieur, soit 61 % (pour une prévalence de 4,5 %, une probabilité post test positif de 47 % peut être calculée en gardant le même rapport de vraisemblance).

VII.2. Analyse de l'intervention : éviter la prescription d'abacavir chez les patients porteurs de HLA B*5701

Les 3 études de cohorte analysables apportent un faible niveau de preuve étant donné le manque de contrôle des biais. Ces 3 études comparent les incidences d'hypersensibilité observées dans une cohorte historique avec celles d'une cohorte prospective où la détermination du statut HLA B*5701 est un préalable à la prescription d'abacavir. Les caractéristiques démographiques ainsi que la fréquence allélique HLA B*5701 dans chaque groupe ne sont pas référencées. Néanmoins les 3 études montrent des résultats concordants, suggérant une certaine efficacité de l'intervention, avec diminution de l'incidence des réactions d'hypersensibilité liées à l'abacavir dans la cohorte testée.

Au sein de l'essai PREDICT-1, essai randomisé en double aveugle multicentrique de 1956 patients, le groupe HLA B*5701 négatif présente un taux significativement inférieur de réactions à l'abacavir. L'établissement du typage a permis de diminuer de 2,5 (entre 1,6 et 4) fois le nombre de réactions dans le groupe testé.

VIII. CONCLUSION GÉNÉRALE ET PERSPECTIVES

L'apport de la recherche de HLA B*5701 pour le clinicien est important. Un fort rapport de vraisemblance pour un test positif a été démontré ; c'est-à-dire qu'un patient porteur d'HLA B*5701 présente une probabilité bien plus importante de développer une réaction d'hypersensibilité par rapport à un patient non porteur de cet allèle. De plus, une diminution significative des réactions d'hypersensibilités au sein des groupes non porteurs de l'allèle a été observée dans les différentes études retenues pour l'analyse.

La détermination du statut HLA B*5701 avant d'administrer l'abacavir permet donc une diminution des réactions d'hypersensibilité chez les patients traités.

La détermination allélique systématique de tous les patients devant être traités avec l'abacavir exige néanmoins que les prescripteurs soient conscients des limites de ce test :

- L'application de cette détermination allélique ne changera pas fondamentalement la stratégie de prise en charge. Il reste essentiel de maintenir une surveillance clinique étroite dans les premières semaines suivant l'introduction de l'abacavir, car la survenue des réactions d'hypersensibilité n'est pas exclue malgré un test négatif (restent environ 3,5 % de réactions d'hypersensibilité dans le groupe « *HLA B*5701 négatifs* »).
- La diminution significative du nombre d'hypersensibilités liées à l'abacavir au sein des groupes de patients non-caucasiens n'est pas formellement démontrée. L'absence de signification statistique est cependant probablement liée à un recrutement insuffisant (puissance extrêmement faible < 10 % pour l'étude principale). Il serait important de disposer d'une étude prospective de puissance suffisante réalisée chez des patients issus de populations à faible prévalence.
- Si l'application du test à toutes les populations est indiscutable en termes d'efficacité d'intervention, il existe une certaine zone d'incertitude pour ce qui est du rapport coût / efficacité de ce typage dans les zones géographiques à basse prévalence allélique. S'il est nécessaire de tester une vingtaine de patients [22,7] pour éviter une réaction d'hypersensibilité, ce chiffre sera certainement plus élevé pour une population à plus faible prévalence de HLA B*5701. Au sein des DROM français et des territoires français d'outre-mer, il existe une moindre représentation de l'allèle HLA B*5701 (une étude dans une de ces régions a révélé un portage global de 1,1%). Une étude médico-économique de l'application de ce typage dans ces régions serait nécessaire pour déterminer la rentabilité de ce test au sein d'une population où la prévalence d'hypersensibilités et de l'allèle HLA B*5701 sont basses.

INTRODUCTION

Dans le cadre de ses missions, la Haute Autorité de santé (HAS) évalue le service attendu des actes professionnels, puis rend un avis quant aux conditions d'inscription ou à la radiation de ces actes sur la liste prévue à l'article L. 162-1-7 du Code de la sécurité sociale (c'est-à-dire la liste des actes pris en charge par l'Assurance maladie). L'avis de la HAS est notamment transmis à l'Union nationale des caisses d'assurance maladie (UNCAM) qui prend la décision d'inscrire, de modifier les conditions d'inscription ou de radier les actes.

L'évaluation du Service attendu de l'acte prend en compte l'intérêt diagnostic ou thérapeutique et l'intérêt de santé publique. Dans l'appréciation de l'intérêt diagnostic ou thérapeutique, sont considérées l'efficacité, la sécurité et la place de l'acte dans la stratégie diagnostique ou thérapeutique. L'intérêt de santé publique est évalué en termes d'impact sur la santé de la population (mortalité, morbidité, qualité de vie, besoin thérapeutique non couvert, eu égard à la gravité de la pathologie), d'impact sur le système de soins, et d'impact sur les programmes et politiques de santé publique. Ces différents critères d'évaluation du Service attendu de l'acte sont définis dans l'article R. 162-52-1 du Code de la sécurité sociale.

En Mars 2008, l'EMA (agence européenne du médicament) en coordination avec l'AFSSAPS (agence française de sécurité sanitaire des produits de santé) et le fabricant (GSK) ont pris la décision de mettre à jour le Résumé des Caractéristiques du Produit et la notice patient, relatifs aux médicaments contenant du sulfate d'abacavir (ZIAGEN®, TRIZIVR® et KIVEXA®) afin d'intégrer les résultats de l'étude prospective CNA106030 (PREDICT-1).

Il y est fait mention que :

- « Avant de débuter un traitement contenant de l'abacavir, le dépistage de l'allèle HLA-B*5701 doit être réalisé chez tout patient infecté par le VIH, quelle que soit son origine ethnique.
- L'abacavir ne doit pas être utilisé chez les patients porteurs de l'allèle HLA-B*5701, à moins qu'aucune autre alternative thérapeutique ne soit disponible chez ces patients, en tenant compte des antécédents thérapeutiques et des tests de résistance. »

Ce rapport décrit les résultats de l'évaluation de l'acte « Détection de l'allèle HLA B*5701 préalable à la prescription d'abacavir ». Cette évaluation a été demandée pour une première inscription à la Nomenclature des actes de biologie Médicale (NABM) par la société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF).

CONTEXTE

Ce chapitre a été rédigé à partir d'une **revue non systématique** de la littérature ayant inclus les recommandations et les évaluations technologiques internationales, des enquêtes nationales sur la fréquence allélique HLA, des revues systématiques et générales sur le VIH et le traitement avec l'abacavir.

I. CONTEXTE THÉRAPEUTIQUE

I.1. Importance du traitement avec abacavir

L'abacavir, inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse (INTI), a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne le 8 juillet 1999 dans l'indication du traitement de l'infection par le VIH chez l'adulte. On retrouve cette molécule dans trois types de préparations en France : seule comme dans Ziagen®, ou combinée avec d'autres antirétroviraux, comme dans Kivexa® (combinée avec la lamivudine) ou Trizivir® (combinée avec la Lamivudine et la zidovudine).

L'efficacité virologique de l'abacavir fait de cet inhibiteur nucléosidique une option de première ligne pour les combinaisons de trithérapie habituellement recommandées chez le patient naïf de traitement ou débutant un premier traitement anti rétroviral (1). D'ailleurs selon l'avis rendu par la commission de la transparence de la H.A.S sur la place de Ziagen® dans la stratégie thérapeutique (2), « *ZIAGEN fait partie des IN utilisés dans le cadre d'associations d'antirétroviraux recommandées en première intention. ZIAGEN peut être utilisé dans les situations d'échec thérapeutique décrites plus haut. ZIAGEN fait partie des antirétroviraux qui gardent généralement une efficacité chez les patients en échec thérapeutique après au moins trois lignes de traitement* ».

Si la tolérance de l'abacavir paraît très acceptable, son rôle dans la survenue d'infarctus du myocarde reste un élément d'interrogation soulevé récemment par les derniers résultats de l'étude D.A.D.

La principale limitation de l'utilisation de l'abacavir est une réaction fréquente, précoce d'hypersensibilité qui nécessite l'arrêt du traitement.

I.2. Rappels épidémiologiques de l'infection par VIH en France

Selon le rapport de l'Institut de veille sanitaire sur la surveillance du VIH / SIDA le nombre de personnes séropositives en France fin 2005 peut être estimée à 134 000 patients [100 000 à 170 000]. (3). L'UNAIDS (programme collatif des nations unies sur le VIH / SIDA) estime que le nombre de patients séropositifs en France est passée de 120 000 [66 000 – 200 000] en 2001 à 140 000 [78 000 – 240 000] en 2007. (4).

Depuis la mise en place de la notification obligatoire du VIH (mars 2003) jusqu'au 30 juin 2007, 23 474 diagnostics d'infection par le VIH ont été notifiés, dont 17 277 découvertes de séropositivité. Le nombre réel de découvertes de séropositivité est certainement supérieur en raison d'une sous-déclaration (36 % environ) et du délai de notification (1).

II. RÉACTION D'HYPERSENSIBILITÉ À L'ABACAVIR

II.1. Prévalence

Dans les études cliniques pré-AMM, réalisées avec 600 mg d'abacavir en une prise par jour, la fréquence des réactions d'hypersensibilité était comparable à des études réalisées avec 300 mg d'abacavir en deux prises par jour.

Dans les études d'efficacité et de toxicité réalisées pour l'AMM (636 patients jusqu'au 31 décembre 1998), la principale alerte de sécurité est liée à une incidence relativement élevée (3 %) de réactions d'hypersensibilité retardée (**HSR**). La mortalité liée à ces réactions est de 0,014 % (3/21000). Une large majorité (94%) apparaît dans les 6 premières semaines de traitement ; 6 % se développant après ces 6 semaines.

Une étude rétrospective portant sur les données de sécurité extraites des différents essais cliniques, et des programmes d'accès élargis (5) a été menée par le fabricant sur 30595 patients recevant de l'abacavir, 1302 cas d'hypersensibilité ont été identifiés comme probables ou certains ce qui conduit à estimer la prévalence d'hypersensibilité chez les patients traités avec abacavir de 4.2 %.

Le rapport de la commission de la transparence de la HAS (2) décrit une exposition après commercialisation de 433 916 patients (d'après le fabricant), aboutissant à 1 070 notifications spontanées d'HSR (2,5/1 000 patients/année) et 19 décès possiblement reliés à cet effet indésirable. D'après ce même rapport, le taux de déclaration reste relativement stable (voir tableau 1).

Tableau 1. Évolution du nombre de déclarations spontanées d'HSR survenues sous abacavir depuis janvier 2002.

Déclarations spontanées	janv. - juin 2002	juil. - déc. 2002	déc. - juin 2003
Exposition post-marketing (patients-année)	65 000	71 700	76 216
Cas HSR (taux pour 1 000 patients-année)	108 (1,7)	104 (1,5)	97 (1,3)
Cas HSR survenus à la réintroduction (%)	11 (10%)	9 (9%)	9 (9%)
Décès possiblement associés (%)	2 (2%)	3 (3%)	1 (1%)

Extrait du rapport ct 031607(2)

II.2. Présentation clinique

Ces réactions d'hypersensibilité sont caractérisées par la survenue de manifestations plurisymptomatiques évocatrices d'une affection systémique.

Dans l'étude rétrospective suscitée (5), 90 % de ces réactions déclarées ont eu lieu dans les 6 premières semaines de traitement (médiane de présentation de 11 jours).

Les deux symptômes les plus fréquents sont la fièvre (78 % des cas) et une éruption cutanée de type maculopapuleux ou urticarien (66 % des cas). Chez presque la moitié des patients (46 %) la réaction d'hypersensibilité se présente accompagnée de fatigue ou de nausée ou de vomissements. La quasi-totalité des patients présentant une HSR (92 %) développent soit un rash cutané soit une réaction fébrile et 66 % développent ces deux symptômes. D'autres symptômes moins fréquents (< 30 % des cas) sont à prendre en compte : arthralgies, céphalée, diarrhée, prurit, douleur abdominale, dyspnée ou toux.

Chez certains patients ayant eu une réaction d'hypersensibilité, le diagnostic initial évoqué était une gastro-entérite, une affection respiratoire (pneumonie, bronchite, pharyngite) ou un syndrome pseudogrippal. Ce retard dans le diagnostic d'une réaction d'hypersensibilité a entraîné la poursuite ou la reprise du traitement avec l'abacavir, conduisant à une réaction d'hypersensibilité plus sévère, voire au décès – cf. chapitre II.3. De ce fait, le diagnostic de réaction d'hypersensibilité doit systématiquement être évoqué chez les patients présentant de tels symptômes.

II.3. Mortalité

Parmi ces 30595 patients de l'étude de l'équipe de Hetherington (5), 8 morts sont imputables aux réactions d'hypersensibilité, soit un taux de mortalité estimé de 0,03 %. D'après cette même étude, la réintroduction de l'abacavir chez ces patients comporte un risque de 35 % de réactions potentiellement mortelles (effets secondaires graves).

Toutes ces données ont conduit le CPMP (Committee for proprietary medicinal product, comité des spécialités pharmaceutiques) de l'EMA (Agence européenne du médicament) à recommander un suivi rapproché (consultations toutes les 2 semaines) pendant les 2 premiers mois de traitement avec l'abacavir. De même, il considère nécessaire d'établir une carte d'information destinée aux patients qui souligne le risque d'hypersensibilité ainsi que le risque mortel de réintroduction si le diagnostic de RHS a été retenu. Les patients développant une réaction d'hypersensibilité doivent arrêter l'abacavir. Chez ces patients, le traitement par abacavir seul ou en co-formulation ne doit jamais être réintroduit.

II.4. Bases immunologiques

Les mécanismes immunologiques de la plupart des réactions d'hypersensibilité aux médicaments restent mal compris. Il s'agit de réactions allergiques retardées dues aux lymphocytes T (réaction allergiques de type IV selon la classification de Gell et Coombs). Comme quasiment toutes les allergies (à l'exception de quelques manifestations de type III), elles se développent uniquement lors de la réintroduction de l'antigène qui se comporte comme un allergène. Le premier contact conduit à la mise en place des défenses immunitaires hypertrophiées qui se déclencheront lors de la seconde exposition. Les réactions de type IV mettent en jeu l'ensemble des mécanismes de l'immunité cellulaire : apprêtement et présentation de l'antigène à des lymphocytes T CD4, activation et prolifération de ces derniers, productions de cellules effectrices CD4 et CD8.

Plusieurs observations suggèrent l'implication du complexe majeur d'histocompatibilité dans la présentation -en tant qu'antigène- du médicament ou d'un de ses métabolites aux lymphocytes T. (6)

Une étude suggère l'implication des Lymphocytes CD8+ dans la réaction hypersensibilité liée à l'abacavir.(7) Les auteurs ont pu observer une prolifération de lymphocytes CD8+ chez 5 des 7 patients hypersensibles à l'abacavir face à 1 seul des 11 patients tolérants ($p=0.005$). Cette différence de prolifération ne concernait pas les lymphocytes CD4+.

Dans le cas de l'abacavir, deux points des résultats des analyses des travaux publiés doivent être soulignés.

Plusieurs éléments appuient l'implication d'une réaction de type IV, avec une activation préférentielle de cellules effectrices CD8+ productrices de cytokines, comme souvent dans les toxidermies : la petite proportion de patients développant des manifestations pathologiques, l'association à l'haplotype 57.1, la positivité très fréquente des patch tests chez les sujets porteurs de cet haplotype, les tests in vitro de prolifération cellulaire plus spécifiquement CD8+, les résultats des biopsies cutanées. Il est cependant possible que l'haplotype entier soit concerné, y compris les molécules de Classe II qui y sont codées.

La cible des lymphocytes CD8 sensibilisés pourrait être un peptide, présenté ou modifié suite à l'administration du médicament, sur la molécule HLA B*5701 des cellules nucléées. Dans ce contexte, la détermination de l'existence ou non de cet allèle chez les sujets susceptibles de recevoir ce médicament semble effectivement un objectif intéressant.

En résumé :

La réaction d'hypersensibilité à l'abacavir est un effet indésirable fréquent (4,2 % des patients traités), de présentation clinique précoce (6 premières semaines), se présentant en général avec rash cutané, fièvre, fatigue et symptômes respiratoires. Elle correspond à une hypersensibilité de type IV, liée aux lymphocytes T. Cette réaction peut entraîner un risque vital, particulièrement en cas de retrait tardif du traitement, ou encore en cas de réintroduction (0,03 % de mortalité).

La réintroduction du traitement est formellement contre-indiquée après la survenue d'une RHS du fait du grand risque de récurrence grave (jusqu'à 35 % de réactions potentiellement mortelles).

La vigilance du clinicien, ainsi que l'information au patient, sont donc déterminantes ; le patient doit être informé des risques d'HSR, de ses signes cliniques, comme du risque associé à la réintroduction de l'abacavir après avoir développé une HSR.

Il est recommandé de réaliser un suivi étroit pendant les 2 mois suivant l'introduction du traitement (1 consultation tous les 15 jours).

II.5. Difficultés du diagnostic clinique. Place du test épicutané

Le diagnostic clinique d'hypersensibilité aux médicaments peut être difficile. L'hypersensibilité peut reproduire les caractéristiques cliniques de certaines réactions inflammatoires ou infectieuses. Des données suggérant la possibilité d'un sur-diagnostic des réactions allergiques à l'abacavir ont été rapportées. En effet entre 2 et 7 % des réactions d'hypersensibilité ont été signalées parmi les patients du groupe placebo au sein de différents essais randomisés avec groupe contrôle (essais d'efficacité de l'abacavir face au placebo). (6)

Un test épicutané (ou patch Test) a été utilisé dans plusieurs études comme outil de recherche pour la confirmation de l'hypersensibilité.

Plusieurs concentrations d'abacavir dans un solvant à base de vaseline sont appliquées sur la peau du patient diagnostiqué cliniquement comme ayant développé une hypersensibilité, puis une lecture est faite dans un délai supérieur à 24 heures correspondant à ce qui est attendu d'HSR de type IV (la lecture varie de 24 à 96 heures selon les études).

Seule une étude spécifiquement dédiée à l'étude de la validité de ce test a été identifiée. La première est une étude descriptive de 7 patients ayant développé une réaction d'hypersensibilité à l'abacavir et présentant une réaction positive au test épicutané sont comparés à sept patients tolérants (8). Les tests cutanés n'ont pas été réalisés au même moment (de 6 semaines à 33 mois après l'épisode d'hypersensibilité), seulement 3 patients ont eu une biopsie cutanée. Le Test cutané est positif chez tous les 7 patients. Les 7 patients contrôle ne présentent pas de réactivité cutanée.

Une autre étude rétrospective compare 7 cas d'hypersensibilité avec 11 contrôles (ayant toléré l'abacavir) (7). Le test cutané, appliqué aux 7 patients « hypersensibles », a été positif chez chacun d'entre eux. Cependant le test épicutané n'a pas été appliqué au groupe témoin. Les auteurs ont observé une prolifération de lymphocytes CD8 chez 5 (71 %) des patients hypersensibles ; mais chez seulement 1 (9 %) des 11 contrôles.

Ce test épicutané a été appliqué de façon standardisée au sein de l'étude PREDICT-1, aux patients diagnostiqués cliniquement comme hypersensibles. Les tests épicutanés étaient tous négatifs chez les patients suspects d'hypersensibilité et non-porteurs de l'allèle HLA B*5701. Alors que 23 des 61 patients du groupe contrôle ayant présentés une HSR (5 n'ont pu être testés) se sont révélés réactifs au test épicutané. Ces 23 patients étaient porteurs d'HLA B*5701. Des patients non réactifs au test épicutané, 6 étaient porteurs de HLA B*5701.

Dans cette même étude, aucun des 100 patients tolérants extraits du groupe témoin, ayant bénéficié d'un test épicutané n'a montré de réactivité positive. Ils se sont tous avérés HLA B*5701 négatifs.

Même s'il semble donc exister une association entre la présence de l'allèle HLA B*5701 et la réactivité au test épicutané, ce dernier n'est pas utilisé en pratique clinique courante avant l'introduction d'abacavir :

- Ce test par définition nécessite une exposition à l'abacavir antérieure à son application. Il ne sera donc pas d'utilité comme test de dépistage des patients hypersensibles

- La durée de la réactivité au test n'a pas été évaluée, même si un patient a présenté un test épicutané positif plus de 4 ans après la réaction d'hypersensibilité (7)
- Un test épicutané négatif ne peut permettre d'écarter définitivement une réaction d'hypersensibilité à l'abacavir (6).

En résumé :

Un test épicutané négatif ne permet pas d'infirmer avec certitude le diagnostic clinique d'une réaction d'hypersensibilité.
Ce test n'est pas utilisé en pratique clinique courante avant l'introduction d'abacavir. Le diagnostic d'hypersensibilité à l'abacavir reste principalement clinique.

Pour ces raisons, l'analyse d'efficacité sera centrée sur les réactions d'hypersensibilité clinique et non sur celles liées à un test épicutané positif.

II.6. Facteurs liés au développement d'une réaction d'hypersensibilité à l'abacavir

II.6.1. Études préliminaires – variations interethniques

L'étude rétrospective de Symonds *et al.*(9) décrit 197 cas d'hypersensibilité à l'abacavir extraits des données de 5 332 patients ayant reçu l'abacavir au sein d'essais cliniques du fabricant (prévalence d'hypersensibilité de 3,7 %). Seuls 2 facteurs pronostiques sont identifiés. Les patients ayant déjà reçu un traitement antirétroviral présentent une incidence d'hypersensibilité inférieure à celle observée chez les patients n'en ayant jamais reçu (OR 0,58 ; IC à 95 % : 0,44 à 0,78). Les patients d'origine subsaharienne présentent un taux inférieur d'hypersensibilité à l'abacavir par rapport aux groupes d'autres origines ethniques (OR : 0,59 ; IC à 95 % : 0,38 à 0,91)

Une autre étude similaire, menée par le fabricant (10), utilise un système standardisé de recueil de réactions d'hypersensibilité à l'abacavir observées au sein d'essais cliniques. Dans cette étude transversale rétrospective, l'incidence de réactions d'hypersensibilité est de 5.0 % (407 réactions au sein de 8038 sujets). Cette fois encore les patients d'origine subsaharienne présentent une incidence d'hypersensibilité 2 fois inférieure (OR : 0,52, IC à 95 % : 0,40 à 0,69).

En se basant sur ces observations, ainsi que sur des cas d'hypersensibilité survenues chez des membres d'une même famille (11), plusieurs études cas / témoin réalisent des analyses comparatives de différents déterminants cellulaires, notamment du complexe majeur d'histocompatibilité, pour identifier un lien de causalité génétique permettant d'expliquer cette variation interethnique des incidences d'hypersensibilités observées.

II.6.2. Déterminants génétiques

Plusieurs marqueurs génétiques apparaissent associés à l'apparition de réactions d'hypersensibilité à l'abacavir. Les différentes études qui ont permis d'associer l'HLA B*5701 aux réactions d'HSR liées à l'abacavir sont développées dans ce chapitre et résumées dans le tableau 2.

L'étude rétrospective de Hetherington *et al.* (12) décrit le génotypage de 85 patients ayant présenté une réaction d'hypersensibilité au cours des 6 premières semaines de traitement au sein des essais cliniques du fabricant, couplés à un groupe témoin de 115 patients tolérants (l'appariement n'est que partiel). Aucune définition claire des cas n'est décrite dans cette étude. L'analyse génétique porte sur les loci HLA de type A, B et DR. Le polymorphisme allélique qui apparaît le plus associé à la survenue de l'hypersensibilité est HLA B57 (OR : 23,6 ; IC à 95 % : 8,0 à 70,0 ; $p < 0,0001$). Cette association semble encore plus marquée dans la population caucasienne, où 55 % des patients ayant

développé une réaction d'hypersensibilité sont porteurs de l'allèle HLA B*5701 et seulement 1 % des contrôles. Aucun des patients d'origine subsaharienne de cette étude ne sont porteurs de l'allèle HLA B*5701. Cette différence souligne, à nouveau, les particularités ethniques observées précédemment. L'haplotype 57.1 (présence de HLA B*5701, HLA DR7 et HLA DQ3) apparaît fortement lié aux réactions d'hypersensibilité liées à l'abacavir chez les patients caucasiens : 72 % des 18 patients porteurs de cet haplotype ont développé cet effet indésirable.

Une autre étude de cas / témoins, multicentrique décrit 277 patients ayant présenté une réaction d'hypersensibilité au cours d'un traitement incluant l'abacavir. Les cas y sont appariés à 265 patients contrôles, tolérants à l'abacavir pour une durée d'au moins 12 semaines (13). L'allèle HLA B*5701 est présent chez 44 % des patients caucasiens ayant présenté une hypersensibilité, et chez seulement 4% des témoins caucasiens. L'association entre l'hypersensibilité et HLA B*5701 est statistiquement significative chez les patients caucasiens : $p = 8,4 \times 10^{-23}$. L'Odds Ratio des porteurs de HLA B*5701 pour l'apparition d'une réaction d'hypersensibilité est de 21,4 (IC à 95 % : 9,5 à 48,1). En revanche, l'association entre HLA B*5701 et la survenue d'une réaction d'hypersensibilité n'est pas significative chez les patients d'origine subsaharienne dans cette étude ($p = 0,27$; OR : 3,5 ; IC 95 % 0,4 – 35,5).

L'étude rétrospective, multicentrique cas / témoin SHAPE (14) a inclus un total de 199 cas d'hypersensibilité (130 caucasiens / 69 d'origine subsaharienne) et 408 témoins (202 caucasiens et 206 d'origine subsaharienne). L'HLA B*5701 est associé à la présence de réactions d'hypersensibilité dans les 2 sous groupes ethniques : OR_{caucasiens} = 19 (IC 95 % : 8 - 48) ; OR_{subsahariens} = 17 (IC 95 % : 4-164).

Deux études de cohorte extraites d'une même cohorte de patients infectés par le VIH d'Australie occidentale évaluent l'association de l'incidence d'hypersensibilité à l'abacavir et différents loci du complexe majeur d'histocompatibilité. L'équipe de Mallal et al. (15) a réalisé un typage des loci HLA A, HLA B, HLA C, HLA DR et HLA DQ sur les 200 premiers patients traités avec abacavir dans cette cohorte. Pour une durée d'au moins 6 semaines, 167 patients sont tolérants à l'abacavir et 18 présentent une réaction d'hypersensibilité ; 15 patients, dont les symptômes sont indéterminés (aucune définition de cette « non détermination » n'est clairement décrite), sont exclus de l'analyse. Un total de 78 % des patients hypersensibles sont porteurs de HLA B*5701, contre 2 % des tolérants (OR=117 ; IC 95 % : 29 – 481 ; $p < 0,0001$). L'haplotype 57.1 (HLA B*5701, HLA DR7, HLA DQ3) apparaît comme le plus fortement associé à l'hypersensibilité à l'abacavir, avec une OR de 822, IC : 43 – 15675 ; aucun patient tolérant ne présentant cet haplotype. Les limitations propres à la conception rétrospective l'étude ainsi que l'exclusion de 7% des patients de l'analyse limitent la validité externe de ces résultats.

Dans l'étude de Martin *et al.* (16) le même groupe de patients de l'étude précédente ainsi que 48 autres patients des mêmes centres ont été sélectionnés. De nouveaux critères de diagnostic d'hypersensibilité ont été appliqués. Des 18 patients considérés hypersensibles, 94,4 % présentent l'allèle HLA B*5701. Des 230 patients tolérants, seuls 1,7 % sont porteurs d'HLA B*5701 (OR = 960, $p < 0,0001$). Au sein de cette cohorte, la combinaison allélique du complexe majeur d'histocompatibilité ayant l'association la plus étroite avec l'hypersensibilité à l'abacavir est HLA B*5701 associée à Hsp70-HomM493T (gène de la protéine de choc thermique 70 présentant une mutation au niveau de l'acide aminé 493). Cette association est présente chez 17 (94,4 %) des cas de HSR, alors qu'on ne la retrouve que chez 1 patient du groupe témoin (0,43 %), (OR : 3893).

Tableau 2. Résumé des études d'association entre RHS et HLA B*5701.

	Étude	N	Patients	HLA B*5701 %	Odds Ratio (IC 95 %)	Autres résultats
Études Cas Témoins	<i>Hetherington et al. 2002 (12)</i>	200	Cas : 85 Témoins : 115	46 0,9	NR HLAB57 : 23,6 (8,0 ; 70,0)	HLA B*5701 : Se=0,46 ; Sp=0,99 appariement partiel Définition des cas : NR
	<i>Hughes et al. 2004 (13)</i>	542	Cas : 277 Témoins : 265	38 3	C : 21,4 (9,5 ; 48,1) OS : 3,5 (0,4 ; 35,5)	HLA B*5701 : Se=0,38 ; Sp=0,97 appariement 1:1
	<i>Saag et al. 2008 (14)</i>	607	Cas : 199 Témoins : 408	44 4	C : 19 (8 ; 48) OS : 17 (4 ; 164)	HLA B*5701 : Se=0,44 ; Sp=0,96 OS : Se=14 ; Sp=0,99 Appariement et analyse stratifiée par origine ethnique
Cohortes Rétrospectives	<i>Mallal et al. 2002 (15)</i>	200	RHS : 18 Tolérants : 167	78 2	117 (29 ; 481)	15 (7,5%) patients perdus de vue
	<i>Martin et al. 2004 (16)</i>	248	RHS : 18 Tolérants : 230	94,4 4	960 (NR)	Extension de la précédente cohorte.

RHS: Réactions d'hypersensibilité; IC: Intervalle de confiance; NR: Non Référencé; C: patients d'origine caucasienne; OS: patients d'origine subsaharienne, Se: sensibilité; Sp spécificité du test HLA pour détecter une RHS

Certains déterminants génétiques comme l'haplotype 57.1 et l'association HLA B*5701 - Hsp70-HomM493T semblent être plus fortement liés aux réactions d'hypersensibilité (OR de 822 et de 960 respectivement). (15,16). Néanmoins l'utilisation en pratique clinique de ces haplotypes est limitée par le faible portage de ces déterminants, en particulier au sein des patients tolérants à l'abacavir (0% et 0,43% respectivement). Les éventuelles études menées nécessiteraient un recrutement considérable pour atteindre une puissance suffisante. Seul HLA B57 présente une prévalence suffisante, mais l'association avec l'hypersensibilité à l'abacavir semble plus faible que pour HLA B*5701 (voir tableau 3).

Tableau 3. Caractéristiques d'association et de prévalence des différents marqueurs génétiques.

Marqueur	OR	Prévalence [£]
Haplotype 57.1 [§]	de 822 (IC à 95 %: 43 - 15675) ^a à 1485 (IC : NR) ^b	0% ^{ab}
HLA B57	de 23,6 (IC à 95 %: 8 - 70) ^c à 3,72 (1-13,53) ^d	de 3,5 ^c % à 10 ^d %
HLA B*5701+ Hsp70-HomM493T	3893 (IC : NR) ^d	0,43% ^d
HLA B*5701	de 3,5 (IC à 95 %: 0,4 - 35,5) ^d à 960 (IC : NR) ^b	de 1,7% ^b à 2% ^d

§ : présence de HLA B*5701, HLA DR7 et HLA DQ3 ; £ : prévalences au sein des groupes témoins ; a : Mallal et al ; b : Martin et al ; c : Hetherington et al ; d : Hughes et al -sous population subsaharienne.

L'allèle HLA B*5701 apparaît donc comme un marqueur génétique plus facilement exploitable : sa fréquence au sein des patients contrôles variant de 1,2 % à 4 %.

Au regard de ces études, l'allèle HLA B*5701 semble être associée de façon significative au développement d'hypersensibilité chez les patients recevant un traitement incluant l'abacavir (L'OR - ou rapport des cotes - étant significativement supérieur à 1 dans toutes les études sauf pour la population d'origine subsaharienne de l'étude Hughes (cf. Tableau 2).

Il est cependant difficile de combiner les résultats de ces différentes études du fait de leur hétérogénéité méthodologique : études rétrospectives, taux d'attrition élevés ou non référencés, absence de définition clinique claire de l'hypersensibilité pour certaines, une seule étude offre une analyse stratifiée avec appariement des cas et témoins.

Donc l'association entre l'apparition de réaction d'hypersensibilité à l'abacavir et l'allèle HLA B*5701 est une constante de ces études mais la portée clinique de celle-ci reste à démontrer ; en effet la plupart des réactions étiquetées comme d'hypersensibilité ont lieu chez des patients non porteurs de l'allèle étudié. L'intérêt réel de cette détermination allélique dépend de sa capacité à détecter les patients à risque de développer une réaction d'hypersensibilité.

En résumé :

- Plusieurs marqueurs génétiques apparaissent associés à l'apparition de réactions d'hypersensibilité. Par sa fréquence apparemment plus haute ainsi que par son association suffisamment forte, HLA B*5701 semble être le plus utile à déterminer en pratique clinique.
- Le portage de l'allèle HLA-B*5701 est associé à un risque significativement majoré de réaction d'hypersensibilité à l'abacavir. La force de cette association – au sein des études réalisées - semble plus particulièrement importante dans les sous-groupes d'origine caucasienne (dans certaines études cette association n'apparaît pas au sein des populations d'origine non-caucasienne).
- Les données de ces études sont difficilement exploitables dans leur ensemble, de par leur grande variabilité méthodologique (définition des cas hétérogène, contrôle des biais inégaux, populations non comparables - par exemple). Néanmoins le tableau 2 met en évidence une certaine concordance de résultats des différentes études. Dans tous les études, le portage de HLA B*5701 est plus important au sein des patients ayant développé une réaction d'hypersensibilité. Cette association semble plus forte pour les patients d'origine caucasienne que pour les patients d'origine subsaharienne. De même il apparaît que l'hypersensibilité à l'abacavir n'est pas associée qu'au portage de HLA B*5701 : dans les études cas témoins plus de la moitié des réactions évocatrices d'hypersensibilité ont affecté des patients ne portant pas cet allèle.
- L'intérêt d'établir la détermination de ce marqueur cellulaire comme étape conditionnant l'introduction de l'abacavir n'apparaît pas démontré à ce stade et sera la question principale de notre évaluation. De même l'analyse des performances diagnostiques de ce test génétique sera développée dans la seconde partie de ce document à partir de données prospectives.

III. FRÉQUENCES ALLÉLIQUES

La compréhension de la répartition inégale des prévalences de l'allèle HLA B*5701 entre les différentes populations donnera une estimation de la transposabilité des résultats, en particulier sur la population française.

En effet cette variabilité interethnique de la fréquence allélique apparaît associée à un risque variable de réaction d'hypersensibilité à l'abacavir. En Europe de l'ouest, la prévalence de HLA B*5701 est similaire à celle pouvant être décelée au sein de la population étatsunienne comme l'australienne, entre 5 et 7 % (17). De même les fréquences sont comparables au sein de la population caucasienne de ces mêmes pays (environ 8 %).

Certaines populations, comme celles d'Afrique subsaharienne (<1 %), présentent une prévalence particulièrement faible. Les populations asiatiques présentent une grande variabilité : presque nulle en Chine et Japon, et oscillant entre 5 et 20 % selon les études de référence en Inde (17).

Une étude récente, observationnelle, multicentrique et hospitalière, l'étude PEPI (18) analyse les données de typage HLA de patients séropositifs de 86 centres français, dont un centre de référence pour le typage d'histocompatibilité. Un total de 2350 patients infectés par le VIH, a été inclus dans cette analyse en fonction de leur origine ethnique, pour obtenir un échantillon représentatif de la population porteuse du VIH en France. 30 % des patients analysés sont des femmes. 22 % des patients se déclarent d'origine subsaharienne, 71 % Caucasiens, 7 % nord-africains.

La fréquence globale de HLA B*5701 dans cette population est de 5,32 (IC 95 % : 4,48 - 6,30). La prévalence est comme précédemment plus élevée au sein de la population caucasienne : 6,90 % (IC à 95 % : 5,81 à 8,18). De nouveau la population d'origine subsaharienne présente une fréquence allélique faible : 0,41 (IC à 95 % : 0,11 à 1,46).

Il existe en France des régions où la prévalence de l'allèle est plus faible, en particulier au sein des DROM (Départements et régions d'outre Mer). Dans une étude de cohorte prospective menée par une équipe de l'hôpital Universitaire de Fort-de-France (19), 617 patients sont testés. Seuls 7 présentent le marqueur HLA B*5701 (soit une prévalence globale de 1,1 %). La prévalence chez les patients d'origine subsaharienne est de à 0,2 % (1/535).

IV. POPULATION CIBLE

L'abacavir est un inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse. C'est un puissant inhibiteur sélectif, actif sur le VIH-1 et VIH-2.

Il peut se trouver en formulation seul (Ziagen®) ou en combinaison à dose fixe avec lamivudine (Kivexa®) et en combinaison avec lamivudine et zidovudine (Trizivir®).

Selon le **rapport Yeni** (1) sur la prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH, il est recommandé comme traitement de première ligne de l'infection par VIH.

D'après les données de l'FHDH (French Hospital Database on HIV, Base de données Hospitalière Française sur l'infection à VIH), en 2006, le nombre de patients en traitement avec une combinaison incluant l'abacavir, s'élevait à : 8 153 (23,4 % du total des patients suivis dans cette cohorte hospitalière).

Le fabricant des trois médicaments contenant du sulfate d'abacavir (laboratoire GSK), contacté directement, estime qu'entre 4 170 et 5 925 patients ont initié pour la première fois un traitement avec abacavir en 2007 (estimation sur la base des chiffres de vente de 2007 disponibles et ceux de 2006, complets). Il s'agit d'extrapolations données sous forme d'intervalles de confiance à partir d'un échantillon donné. Les résultats sont extrapolés pour Kivexa®, Trizivir®, Ziagen®. Il s'agit donc d'estimations et ne constituent pas des valeurs absolues.

Il est difficile dévaluer précisément le nombre de patients dont on devra déterminer l'allèle HLA B*5701 annuellement pour l'introduction d'abacavir.

V. DESCRIPTION TECHNIQUE DU TYPAGE HLA DE CLASSE I

Les loci HLA du complexe majeur d'histocompatibilité humain (MHC) situés sur le bras court du chromosome 6 codent pour deux classes distinctes de molécules de surface cellulaire hautement polymorphiques qui se lient et présentent des antigènes traités sous forme de peptides aux lymphocytes T.

Ces molécules jouent un rôle fondamental dans la régulation du système immunitaire, dans la biologie des transplantations, ainsi que dans la susceptibilité à un grand nombre de maladies, en particulier des troubles auto-immunitaires et de certains cancers.

Les molécules de classe I, HLA-A, HLA-B, et HLA-C, se trouvent sur la quasi-totalité des cellules nucléées. Ce sont des glycoprotéines de surface cellulaire qui se lient et présentent des peptides traités ou dérivés de protéines synthétisées de façon endogène aux lymphocytes T CD8+. Ces hétérodimères sont constitués d'une chaîne alpha codée par le système HLA associée à un polypeptide non codé par le MCH, la microglobuline $\beta 2$. A la différence de la $\beta 2$ -microglobuline qui est constante, les gènes de la chaîne alpha sont extrêmement polymorphiques.

Les gènes HLA de classe I se composent de huit parties codantes (exons) séparées par sept introns non codant. Le polymorphisme de séquence est concentré dans trois zones, dites hypervariables, localisées dans les exons 2 et 3 et donc dans les parties correspondantes distales a1 et a2 de la molécule.

V.1. Techniques principales

V.1.1. Lymphotoxicité

À la technique princeps de leucoagglutination utilisée à la fin des années 1950, a succédé la technique de microlymphocytotoxicité, publiée par Terasaki et McClelland (1964). C'est la technique de référence, dite lymphocytotoxicité complément-dépendante (ou LCT). Elle nécessite des cellules lymphocytaires viables, isolées le plus souvent du sang périphérique par séparation sur gradient de densité. Ces cellules sont alors distribuées dans les puits de microplaques contenant chacun un anticorps anti-HLA de spécificité connue (20). Plus récemment, s'est développée l'utilisation d'anticorps monoclonaux polymorphiques, qui présentent l'avantage d'être constants en réactivité et spécificité. Ces réactions sérologiques sont visualisées, après addition de complément de lapin (titré et sélectionné) par la lyse ou non des lymphocytes. La lyse est reconnue par l'incorporation d'un colorant vital ajouté en fin de réaction.

Les anticorps utilisés sont rarement monospécifiques et plus souvent des mélanges. De plus, du fait des modalités de la génération du polymorphisme HLA, un anticorps peut reconnaître plusieurs spécificités HLA porteuses d'un même enchaînement d'acides aminés (épitopes).

Cette technique ne permet la détection que du groupe d'allèles HLA B57 et peut constituer la première étape de typage allélique.

La complexité de l'interprétation est liée à de nombreux paramètres (richesse et viabilité cellulaire, disponibilité et qualité des anticorps, réactions croisées entre épitopes...)

La détection sur bandelette des amplicons PCR présente plusieurs avantages par rapport à la technique de lymphocytotoxicité utilisée pour le typage HLA. Les méthodes de typage basées sur l'ADN ont le potentiel d'identifier tous les allèles, à la différence du typage sérologique qui ne détecte de façon fiable qu'un sous-ensemble de spécificités.

Les réactifs utilisés dans les procédures d'amplification et de détection sont préparés de façon synthétique. Autrement dit, ils ne sont pas limités en quantité et peuvent être standardisés (20).

L'ADN est un échantillon plus robuste, étant donné que son extraction ne demande pas de sang frais contrairement à l'isolation des cellules vivantes de classe I en sérologie. En outre, l'ADN est facilement stockable.

V.1.2. PCR SSO (sondes spécifiques d'oligonucléotides)

La technique de PCR SSO se base sur 3 processus :

L'amplification par PCR de l'ADN contenant les zones polymorphiques du HLA de classe I (exons 2 et 3). L'utilisation d'amorces ciblant les zones conservées encadrant la zone polymorphe est donc nécessaire. L'augmentation de température de l'ADN extrait sépare l'ADN à double brin et expose les séquences cibles spécifiques de l'amorce, permettant ainsi l'action de la polymérase. Ce cycle est répété afin d'obtenir une amplification suffisante (20).

La phase suivante correspond à l'hybridation des amplicons (séquence copiée par PCR). Les amplicons sont fixés sur une membrane contenant les sondes spécifiques d'oligonucléotides. Ainsi, les amplicons se lient (s'hybrident) à ces sondes SSO contenant une séquence cible complémentaire et sont « capturés » sur la membrane.

Au cours de la détection, les complexes sondes-amplicons sont visualisés par réaction colorimétrique. La présence de signal signifie que le produit d'amplification contient la séquence complémentaire de la sonde.

*Cette technique permet une détection du groupe allélique HLA B*57 et peut constituer la première étape de typage allélique.*

V.1.3. PCR SSP (sequence specific primers)

La PCR-SSP se base sur l'utilisation d'amorces spécifiques d'un allèle (*sequence specific primers*) ou d'un groupe d'allèles en fonction du degré de résolution de l'amorce.

Dans ce cas l'amplification par PCR ne se fait que sur l'allèle ou groupe d'allèle recherché (21).

Il suffira donc simplement de déterminer si l'amplification s'est réalisée ou non. La détection de l'amplification se fera par migration sur gel d'agarose.

*Cette technique présente l'avantage d'être rapide et de permettre la détection allélique directe (HLA B*5701). Il convient de préciser que le typage dépendra de la résolution du kit de détection choisi : allélique (HLA B*5701) pour les kits de haute résolution, groupe d'allèles (HLA B*57) pour les kits de basse résolution.*

IV.1.4. Typage HLA par séquençage, PCR SBT (sequence based typing)

Cette technique suppose un typage HLA par séquençage direct de la région polymorphe.

Le typage s'initie par une amplification de la région par PCR et purification des amplicons. Puis il s'agit de réactions de séquençage utilisant l'ADN polymérase, l'amplicon comme cible et les Dye Terminators ou les Dye primers.

L'interprétation du typage se fait par comparaison avec une banque de données contenant toutes les séquences HLA mise à jour régulièrement.

Cette technique de haute résolution permet la détection éventuelle de nouveaux allèles. Cependant étant donné l'automatisation de la procédure, elle nécessite un appareillage coûteux.

IV.1.5. PCR en temps réel

La PCR en temps réel est une adaptation récente de la technique de PCR. Cette technique est basée sur la détection d'un signal fluorescent permettant de mesurer en

continu la quantité d'ADN synthétisée au cours de la phase exponentielle. La mesure de l'intensité de fluorescence détectée à chaque cycle d'amplification permet de réaliser une courbe de fluorescence et de déterminer le cycle de sortie (correspondant au cycle auquel la fluorescence est significativement supérieure au bruit de fond) pour les échantillons et la gamme étalon. La quantification s'effectue ensuite par comparaison à une gamme étalon qui établit une relation linéaire entre le cycle de sortie et la quantité d'ADN initialement présente dans l'échantillon.

*Cette technique est applicable pour la détection allélique HLA B*5701 et serait convenable pour une détection d'urgence hypothétique. Cette technique étant récente et plus complexe que les précédentes, elle nécessite une formation préalable plus importante. D'autre part, elle est systématiquement automatisée.*

V.2. Technique en développement : Cytométrie de Flux

Ce test de détection de la molécule HLA d'intérêt est qualitatif et réalisé sur sang total, par marquage en immunofluorescence directe des cellules portant l'antigène HLA B17 et leur analyse en cytométrie de flux.

Dans cette technique, les cellules en suspension mono dispersée, sont entraînées à grande vitesse (environ 1 m / s) dans une veine liquide. Par focalisation hydrodynamique, chaque cellule fluorescente (marquée extrinsèquement par des anticorps monoclonaux anti-B17) passe devant un faisceau laser et génère différents signaux optiques (réflexion, réfraction, diffraction, fluorescence). Ceux-ci sont sélectionnés à l'aide de miroirs et de filtres appropriés avant d'être recueillis par des détecteurs (photomultiplicateur ou photodiode) puis convertis en impulsions électriques. Après enregistrement, les programmes informatiques restituent les données par combinaison des paramètres (granularité relative, taille relative et intensité de fluorescence relative) sous la forme de distribution mono (histogramme) ou bi-paramétriques (cytogramme).

Le groupe phénotypique HLA B17 est un ensemble constitué par les groupes allélique HLA B57 et HLA B58, qui par leur similitude, produisent une réaction croisée avec les anticorps monoclonaux développés jusqu'à présent.

*Comme la cytométrie de flux permet l'analyse quantitative des sous-populations de lymphocytes T : les CD4+ et les CD8+ à l'aide d'anticorps monoclonaux qui constitue un test courant de surveillance des patients VIH+, cet anticorps pourrait être testé sur un échantillon du même prélèvement pour réaliser un premier screening HLA excluant la présence de HLA B17 ce qui pourrait permettre de cibler plus précisément la population chez qui une identification précise de HLA B*5701 serait nécessaire.*

Le manque de spécificité actuel ne permet cependant pas son application au screening. Cependant, le développement futur d'un anticorps monoclonal à spécificité allélique n'est pas exclu. (22)

V.3. Contrôle qualité

Les techniques suscitées sont mises en place depuis longtemps : elles sont utilisées, pour la plupart, depuis plusieurs années au cours des bilans d'immunohistocompatibilité.

Une seule étude a été publiée pour les techniques de détection HLA B*5701 dans le cadre de ce screening (23). Dans cette étude, les laboratoires évalués (5 canadiens, un allemand, et un autrichien) utilisent la technique de PCR SSP et le laboratoire de référence réalise un typage par séquençage direct. Les recherches sont réalisées sur 95 échantillons d'ADN et deux échantillons « blancs », ne contenant que de l'eau. Les sensibilités (capacité de détection des échantillons HLA B*5701 positifs) varient entre 100 % et 99,3 % selon les laboratoires. La concordance est totale pour les échantillons non –HLA B*5701, donc une spécificité de 100 %.

Il est important d'utiliser des techniques hautement spécifiques pour ne pas administrer l'abacavir à des patients à haut risque d'hypersensibilité.

En France, les laboratoires d'histocompatibilité font partie d'un contrôle de qualité national, centralisé par l'AFSSAPS (le Contrôle national de qualité histocompatibilité). Il n'en va pas de même pour les laboratoires privés qui pourraient réaliser le screening HLA B*5701 de façon indépendante. Il existe également une accréditation accordée et contrôlée régulièrement effectuée au niveau européen par l'European Federation of Immunogenetics (EFI).

Certains auteurs considèrent qu'il serait recommandable de soumettre les laboratoires susceptibles de réaliser cette détermination allélique à un contrôle de qualité rigoureux (24).

V.4. Stratégies applicables

Il est possible de réaliser la détection allélique HLA B*5701 en un ou deux temps. Certaines des techniques permettent une détermination per-se : PCR SBT, PCR SSP, PCR en temps réel. Les autres techniques devront faire partie d'une stratégie en deux temps : L'application d'une technique de basse résolution (PCR SSO, PCR SSP basse résolution ou lymphocytotoxicité) permet une détection du groupe allélique. Une technique de haute sera ensuite appliquée aux échantillons HLA B*57 uniquement, pour la détermination allélique.

La stratégie en deux temps présente l'avantage théorique de permettre un certain contrôle des résultats donnés par les techniques de haute résolution.

En France, les laboratoires d'immunohistocompatibilité réalisent la détermination en un ou deux temps en fonction de nécessités organisationnelles propres. Ils semblent obtenir des résultats satisfaisants au contrôle qualité, indépendamment de la stratégie utilisée.

En résumé :

Certaines de ces techniques peuvent être réalisées pour une détection allélique per se (comme la PCR SSP ou PCR SBT). Les autres faisant partie d'une stratégie en deux temps : détection de basse résolution pour la détermination du groupe allélique B*57 ; puis application d'une technique de haute résolution aux échantillons B*57 positifs, pour la détection allélique. Cette dernière stratégie présente comme avantage théorique principal, la possibilité de contrôle du résultat établi avec la technique de haute résolution. Cependant il n'existe pas de littérature suffisante pour recommander une stratégie de détermination par rapport à une autre.

En France, les laboratoires d'histocompatibilité font partie d'un contrôle de qualité national, centralisé par l'AFSSAPS (le Contrôle national de qualité histocompatibilité). Il n'en va pas de même pour les laboratoires privés qui pourraient réaliser le screening HLA B*5701 de façon indépendante.

Aussi il serait recommandable de proposer aux laboratoires susceptibles de réaliser cette détermination allélique un contrôle de qualité, sur les mêmes bases.

VI. CONDITION ACTUELLE DE LA PRISE EN CHARGE EN FRANCE

Actuellement, il n'existe pas de libellé au sein de la NABM pour l'acte de détermination de l'allèle HLA B*5701 avant l'introduction de l'abacavir.

Le libellé 1180 correspond au typage HLA classe I complet, dans le cadre d'un groupage tissulaire. Il se réfère à un acte beaucoup plus large que la détermination simple de l'allèle HLA B*5701.

VII. IDENTIFICATION DANS LES NOMENCLATURES ÉTRANGÈRES

Aucun acte de détection allélique n'a été identifié dans les différentes nomenclatures étrangères consultées.

Tableau 4. Libellés identifiés dans les nomenclatures étrangères.

Nomenclature	Code	Libellé
Américaine (CPT 2007)		Non identifié
Australienne (MBS 2007)		Non identifié
Belge (2005)		Non identifié
Québécoise (2007)		Non identifié

ÉVALUATION

I. METHODE D'ÉVALUATION

I.1. Méthode générale

La méthode de travail de la HAS est fondée sur l'analyse critique de la littérature et l'avis de professionnels consultés – dans ce cas- au sein d'un groupe de lecture. Faisant suite à la recherche bibliographique et à l'analyse de la littérature, un document de travail exposant la problématique, la méthode et les résultats de l'analyse des études publiées a été rédigé. Le groupe de lecture a été constitué en faisant appel aux organismes professionnels et sociétés savantes de façon à réunir des professionnels de santé de diverses compétences, ayant un mode d'exercice public ou privé, et provenant de régions différentes. La liste des membres de ce groupe, leurs disciplines respectives et leur provenance géographique sont présentées aux premières pages du rapport. Aucun des membres du groupe de lecture n'a déclaré de conflit d'intérêt.

I.2. Méthode appliquée à l'acte évalué

Les membres du groupe de lecture appartiennent aux sociétés savantes ou organismes professionnels suivants :

- Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française.
- Société Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique
- Société Française de Biologie Clinique
- Société Nationale de Médecine Interne

I.3. Recherche documentaire

I.3.1. Sources d'informations

Bases de données bibliographiques consultées :

- *Medline (National Library of Medicine, États-Unis) ;*
- *Embase (Elsevier, Pays-Bas) ;*
- *The Cochrane Library (Grande-Bretagne) ;*
- *National Guideline Clearinghouse (États-Unis) ;*
- *HTA Database (International Network of Agencies for Health Technology Assessment - INAHTA) ;*
- Bibliothèque Médicale A.F.Lemanissier (France) ;
- CISMéF Bonnes Pratiques (France) ;
- *CMA Infobase - Clinical Practice Guidelines (Canada) ;*
- *National Library for Health - Guidelines Finder (UK).*

Autres sources :

- Sites Internet des sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié ;
- Sites Internet des organismes publiant des recommandations et/ou des rapports d'évaluation technologique ;
- Bibliographie des articles et documents sélectionnés.

I.3.2. Stratégie et résultats de la recherche

La stratégie de recherche est construite en utilisant, pour chaque sujet, soit des termes issus d'un thésaurus (descripteurs du MESH par exemple pour *Medline*), soit des termes du titre ou du résumé (mots libres). Ils sont combinés en autant d'étapes que nécessaire à

l'aide des opérateurs booléens. Ils sont également combinés avec les termes descripteurs de type d'étude. Le tableau ci-dessous présente la stratégie et les résultats de la recherche, en termes de nombre de références obtenues par type d'étude et par sujet, sur une période donnée. Dans ce tableau, lorsque le champ de recherche n'est pas précisé, il s'agit du champ descripteur. Le tableau ci-dessous présente la stratégie et les résultats de la recherche en termes de nombre de références obtenues par type d'étude et par sujet sur une période donnée. Une veille documentaire a par ailleurs été menée jusqu'au terme du projet.

Cette recherche s'est poursuivie par :

- une veille systématique, jusqu'à la fin du dossier, des revues suivantes : *British Medical Journal (BMJ)*, *Journal of the American Medical Association (JAMA)*, *The Lancet*, *The New England Journal of Medicine*, la presse quotidienne médicale et paramédicale et l'Agence Presse Médicale (APM) ;
- des mises à jour de la recherche sur la base de données *Medline* en utilisant la même stratégie.

I.4. Critères de sélection des articles

L'analyse pour l'évaluation de l'intérêt de la détermination de HLA B*5701 chez les patients séropositifs, avant d'administrer l'abacavir, s'est fait sur la base d'une recherche exhaustive. Une première stratégie de recherche bibliographique systématisée, **418 références** ont été identifiées. Une première sélection a été réalisée par la lecture et l'analyse des **résumés d'articles**. Ont été exclus les articles écrits dans une autre langue que le français, l'anglais et l'espagnol, les articles ne traitant pas des réactions d'hypersensibilité liées à l'abacavir et les articles n'abordant pas les champs d'évaluation de ce rapport. À l'issue de cette première sélection, **62 articles** ont été sélectionnés.

Une deuxième sélection s'est faite sur les critères suivants : les études sélectionnées doivent comparer un groupe de patients à qui l'on administre l'abacavir selon des critères cliniques uniquement avec un groupe où l'introduction de l'abacavir est conditionné par la négativité du test de typage allélique HLA B*5701 ; la variable principale devant être l'incidence de RHS dans les deux groupes.

Les séries de cas et études cas témoins n'ont pas été retenues de par leur faible niveau de preuve et les biais de sélection inhérents à leur conception.

Le processus de sélection a permis d'identifier **4 études de cohorte et un essai clinique** randomisé en double-aveugle. L'étude de cohorte de Reeves *et al.* n'a pas été retenue dans l'analyse méthodologique ; celle-ci n'ayant été publiée que sous forme d'abstract, l'exploitation des résultats ne serait que partielle.

Tableau 5. Stratégie et résultats de la recherche documentaire.

Typage HLA-B5701 et hypersensibilité à l'abacavir		
Recommandations et conférence de consensus		janvier 1998 – M ; E : 18 mai 2008
Étape 1	Drug hypersensitivity OU HLA-B antigens OU drug hypersensitivity/Titre et résumé OU HLA B57/Titre et résumé	
ET		
Étape 2	HIV OU hiv infections OU HIV/Titre et résumé OU human immunodeficiency virus/Titre et résumé OU immunodeficiency syndrome/Titre et résumé OU human immunodeficiency virus OU human immunodeficiency virus infection	
ET		
Étape 3	(Genetic screening OU polymerase chain reaction OU chromosome mapping OU reagent kits, diagnostic OU sensitivity or specificity OU predictive value of tests OU biological assay OU clinical laboratory techniques OU genetic techniques OU immunologic techniques OU molecular probe techniques OU reproducibility of results OU diagnosis, differential OU testing/Titre et résumé OU assay?/Titre et résumé OU test? /Titre et résumé OU determination/Titre et résumé OU analytical equipment OU prediction and forecasting OU bioassay OU diagnosis, measurement and analysis OU genetic procedures OU immunological procedures OU Alleles OU gene frequency OU genetic predisposition to disease OU variation (genetics) OU polymorphism, genetic OU prevalence OU incidence OU genetic markers OU genotype OU phenotype OU genotypic? /Titre OU phenotyping/Titre OU genotyping/Titre OU phenotypic? /Titre OU genotypic?/Titre OU allele? /Titre OU prevalence/Titre OU incidence/Titre OU Anti-hiv agents OU anti-retroviral agents OU antiretroviral therapy, highly active OU reverse transcriptase inhibitors OU dideoxynucleosides OU abacavir/Titre et résumé OU abacavir plus lamivudine OU abacavir plus lamivudine plus zidovudine OU rna directed dna polymerase inhibitor OU anti human immunodeficiency virus agent OU antiretrovirus agent)	
ET		
Étape 4		
- Méta analyses ; Revues de la littérature		janvier 1998 – M ; E : mai 2008 141
Étape 1 ET Étape 2 ET Étape 3		
ET		
Étape 5		
Études contrôlées randomisées		janvier 1998 – M ; E : 24 mai 2008
Étape 1 ET Étape 2 ET Étape 3		
ET		
Étape 6		

Tableau 5 (suite). Stratégie et résultats de la recherche documentaire.

Typage HLA-B5701 et hypersensibilité à l'abacavir		
Recommandations et conférence de consensus	janvier 1998 – mai 2008	M ; E : 18
Études contrôlées	janvier 1998 – mai 2008	M ; E : 80
Étape 1 ET Étape 2 ET Étape 3 ET Étape 7		
Études de cohortes	janvier 1998 – mai 2008	M ; E : 36
Étape 1 ET Étape 2 ET Étape 3 ET Étape 8		
Études de cas	janvier 1998 – mai 2008	M ; E : 52
Étape 1 ET Étape 2 ET Étape 3 ET Étape 9		
Autres publications	janvier 1998 – mai 2008	M ; E : 60
Étape 1 ET Étape 2 ET Étape 3 NOT Étapes Publications dédoublonnées des résultats précédents. 1 à 9		

II. ANALYSE CRITIQUE DES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE

II.1. Efficacité intrinsèque et extrinsèque du test de screening HLA pour la détection des patients à risques de développer une RHS à l'abacavir

L'essai PREDICT-1, un essai en double aveugle, randomisé, prospectif et multicentrique, mené dans 265 centres en Europe et Australie entre avril et septembre 2008. (25)

Les patients infectés par le VIH et susceptibles de recevoir un traitement contenant l'abacavir sont assignés de façon aléatoire soit au groupe d'intervention (980 patients - l'abacavir n'est administré qu'aux patients HLA B*5701 négatifs) ou au groupe contrôle (976 patients - seuls les critères cliniques déterminent son administration, même si HLA B*5701 est aussi déterminé dans ce groupe).

Les auteurs ont déterminé dans une sous analyse –au sein du groupe contrôle- la performance diagnostique du screening HLA B*5701 pour la détection des patients à risque de développer une hypersensibilité. La sensibilité de ce test s'élève à 45,5 % (33,1 à 58,2), avec une spécificité de 97,6 % (96,2 à 98,5). La valeur prédictive positive est de 61,2 % (46,2 à 74,8), et valeur prédictive négative de 95,5 (93,8 à 96,8). Donc, dans le groupe contrôle, moins de la moitié des réactions d'hypersensibilité sont développées par des patients porteurs de HLA B*5701 (45,5 %). De même seuls 61,2 % des patients HLA B*5701 développent une réaction d'hypersensibilité.

À partir de ces données, Il est possible de calculer les rapports de vraisemblance, ce qui permet la détermination des indicateurs les plus utiles d'un point de vue clinique : les probabilités pré et post test d'un patient de développer une réaction d'hypersensibilité ; tout particulièrement en cas de résultat positif (soit détection de HLA B*5701).

La probabilité a priori d'un patient de développer une RHS correspond à sa prévalence dans notre groupe de patients, et est de **7,8 %** (elle se situe autour de 4,5 % dans la population générale selon les études de phase IV citées précédemment)

Le rapport de vraisemblance positif correspond à la vraisemblance que le sujet soit malade lorsque le test est positif. Il s'exprime naturellement comme le rapport des tests positifs chez les malades (vrais positifs) sur les tests positifs chez les non-malades (faux positifs).

Le Rapport de vraisemblance positif correspond au taux des vrais positifs rapporté au taux des faux positifs ; soit $Se / (1 - Sp) = 0,455 / (1 - 0,976) = 18,96$

Cote prétest = probabilité prétest / (1 - probabilité prétest) = 0,0845

Cote post-test = cote prétest x rapport de vraisemblance = 1,6

Probabilité post-test positif = cote post-test / (cote post-test + 1) = 0,61 ou **61 %**

En pratique :

Un patient du groupe témoin, pris au hasard, aurait 7,8 % de probabilité de développer une hypersensibilité à l'abacavir. Mais si ce même patient est porteur de l'allèle recherché, il présente un risque supérieur, soit 61 %.
Pour une prévalence de 4,2 % (la prévalence d'hypersensibilité de référence, voir chapitre II.1.), une probabilité post test positif de 47 % peut être calculée en gardant le même rapport de vraisemblance.

II.2. Analyse de l'intervention : Identification des patients porteurs de HLA B*5701 pour éviter l'exposition à l'abacavir

Les résultats des 3 études de cohorte et celui d'un essai contrôlé, randomisé PREDICT-1 seront présentés séparément, afin de bien différencier la contribution de ces études en fonction du niveau de preuve et donc de fiabilité proposée par chacune.

Ces trois études de cohorte prennent comme bras de contrôle une cohorte historique, correspondant à des patients ayant reçu l'abacavir avant que le screening génétique ne soit introduit. Le bras d'intervention est donc une cohorte de patients d'un même centre, pour lesquels l'administration d'abacavir est conditionnée par ce même test.

La variable principale, dans chacune de ces études, correspond à l'incidence de réactions d'hypersensibilité.

Le tableau 6 décrit les caractéristiques méthodologiques des études retenues pour l'analyse de l'intervention.

Tableau 6. Evaluation méthodologique des études répondant aux critères d'inclusion.

Type d'essai	Étude	Effectif de patients	Risque de biais de sélection	% de perdus de vue	Niveau de preuve
Cohortes Historiques	Rauch <i>et al.</i> (26)	340	Élevé	NR	4
	Waters <i>et al.</i> (27)	351	Élevé	NR	4
	Zucman <i>et al.</i> (28)	180	Élevé	NR	4
Essai Randomisé	Mallal <i>et al.</i> (25)	1956	Faible	6,8 % (ITD) 0 % (per protocole)	1

ITD : intention de diagnostic

L'Australie ayant introduit en 2002 le screening pour HLA B*5701, l'équipe de Rauch et al. (26) est la première à publier une étude comparative issue des données d'un seul centre Australien. Un total de 189 patients ayant reçu un traitement incluant l'abacavir au cours de 4 années précédant l'introduction du screening génétique y sont comparés à 151 patients ayant reçu ce traitement au cours de 4 années suivantes. Il n'existe pas de comparaison stratifiée des 2 cohortes ; un biais de sélection n'est donc pas exclu. L'incidence d'hypersensibilité est passée de 8 % à 2 %, $p=0,01$. La proportion de caucasiens dans chaque cohorte n'est pas référencée.

Les résultats de Waters et al. (27) montrent une diminution similaire de l'incidence des réactions d'hypersensibilité (de 7,5 % à 3,0 %) après l'introduction du screening. Cependant les résultats ne sont pas statistiquement significatifs, $p=0,10$. Les auteurs excluent 2 patients -dont le traitement a été initié avant l'obtention du résultat du typage- de l'analyse statistique du groupe d'intervention ; il en résulte une incidence d'hypersensibilité moindre (2 %) et une différence statistiquement significative entre les deux cohortes ($p= 0,03$). Les critères de sélection clairement définis initialement n'apparaissent pas dans cette publication pour justifier l'exclusion de l'analyse finale. Une description détaillée des patients exclus (sexe, origine ethnique, statut allélique) n'est pas décrite. L'analyse stratifiée des deux groupes n'est pas réalisable.

Tableau 7. Résumé des études évaluant les résultats de l'application d'un test de screening avant administration d'abacavir.

	Études	Patients	RHS (%)	degré de signification	Fréquence Allélique*	Remarques
Cohortes rétrospectives	<i>Rauch et al.</i> 2006 (26)	C.Cl : 189 C.In : 151	8 2	$p = 0,01$	NR NR	Pas d'analyse démographique stratifiée.
	<i>Waters et al.</i> 2007 (27)	C.Cl: 144 C.In : 207	7,5 3,0 ou 2,0 [§]	$p = 0,10$ ou $p = 0,03^{\$}$	NR NR	pas d'analyse démographique stratifiée.
	<i>Zucman et al.</i> 2007 (28)	C.Cl : 49 C.In : 131	22 0,7	$p < 0,0001$	HLA B57: 14 % HLA B57: 6,5 %	pas d'analyse démographique stratifiée. n faible fréquences RHS extrêmes Risques de biais très élevés
essai randomisé	<i>Mallal et al.</i> 2008 (25)	G.Cl : 847 G.In : 803	7,8 3,4	$p < 0,001$	HLA B*5701: 5,6 % HLA B*5701: 5,8 %	6,8 % de perdus de vue Groupes comparables (analyse démographique stratifiée) Différences NS pour le sous-groupe de patients non-caucasiens

* pour le groupe d'intervention, la proportion de HLA B*5701 correspond aux patients porteurs de l'allèle exclus de l'étude; § si l'on exclue deux patients de l'analyse, ayant commencé le traitement avant le résultat du test ; RHS: Réaction d'Hypersensibilité ; C.CL: Cohorte contrôle ; C.In: Cohorte d'intervention ; G.C I: Groupe contrôle ; G.In: Groupe d'Intervention.

Deux cohortes françaises sont issues du même centre. L'équipe de Zucman a identifié une cohorte historique de 49 patients chez lesquels l'administration d'abacavir a entraîné 11 (22 %) réactions d'hypersensibilité (28). La cohorte prospective, recrutée au cours d'une année, de 131 patients HLA B*5701 négatifs, ne présente qu'un cas (0,7 %) d'hypersensibilité. Il est important de noter l'incidence d'HSR dans la cohorte historique, significativement supérieure à celle des précédentes cohortes citées, ce qui

peut remettre en cause la validité externe des résultats observés. La fréquence allélique HLA B*57 dans cette cohorte historique est de 14,0 % (HLA B*5701 n'est pas référencé) dans la cohorte d'intervention, HLA B*57 est présent chez 6,5 % des patients testés. Dans cette cohorte d'intervention, 6 patients (4,2 %).porteurs de l'allèle HLA B*5701 ont été exclus du traitement avec abacavir.

Ces études de cohortes présentent des résultats concordants. La détermination de l'allèle HLA B5701 des patients allant recevoir l'abacavir semble permettre de diminuer l'incidence d'hypersensibilité, les fréquences de HSR étant significativement inférieures dans les groupes HLA B*5701 négatifs.

Néanmoins, il est difficile d'établir le nombre de patients à tester pour éviter une HSR, étant donné la variabilité des résultats selon les cohortes, ainsi que le manque de données garantissant un contrôle des biais. Aucune de ces études de cohorte ne présente une analyse démographique stratifiée, permettant d'assurer une certaine homogénéité entre les 2 groupes analysés. L'analyse des fréquences alléliques au sein des cohortes aurait été nécessaire. Il est en effet difficile d'assurer que les fréquences de HSR observées ne reflètent pas un biais de sélection par exemple (le choix d'une population contrôle avec une prévalence HLA B*5701 haute, à majorité caucasienne par exemple, peut favoriser l'observation d'une différence significative entre les groupes).

Il n'est pas possible de combiner les résultats de ces différentes études étant donné l'absence de certitude sur l'homogénéité de ces populations.

Le choix de réaliser une étude de cohorte offre *per-se* un faible niveau de preuve, mais la conception même de ces 3 études diminue la validité externe des résultats observés.

Essai PREDICT-1

Il s'agit d'un essai en double aveugle, randomisé, prospectif et multicentrique, mené dans 265 centres en Europe et Australie entre avril et septembre 2008. (25)

Un total de 1956 patients séropositifs susceptibles de recevoir un traitement contenant l'abacavir ont été recrutés pour être assignés de façon aléatoire au groupe d'intervention (980 patients - l'abacavir n'est administré qu'aux patients HLA B*5701 négatifs) ou au groupe contrôle (976 patients - seuls les critères cliniques déterminent son administration).

Taux d'attrition :

Des 925 patients non-porteurs d'HLA B*5701, seuls 858 ont reçu un traitement incluant l'abacavir et seuls 803 ont pu être analysés.

Seuls 847 patients des 913 du groupe contrôle ayant reçu au moins une dose d'abacavir sont inclus dans l'analyse d'efficacité.

Un total de 1771 patients ont reçu au moins une dose d'abacavir alors que les analyses d'efficacité ont été réalisées sur 1650 patients. Le taux d'attrition de cette étude est donc de 6,8 % (121 patients perdus de vue).

Comparabilité des groupes :

L'analyse stratifiée des caractéristiques démographiques ne montre aucune différence statistiquement significative. Un total de 55 patients (5,6 %) des 980 du groupe testé avant traitement avec abacavir sont porteurs d'HLA B*5701, et sont donc exclus. La prévalence de HLA B*5701 dans le groupe contrôle est de 5,5 % (54 positifs sur 976).

Réduction des HSR associée à la détection d'HLA B*5701 préalable à l'administration d'abacavir:

L'incidence de réactions d'hypersensibilité dans le groupe de contrôle s'élève à 7,8 %, face à 3,4 % chez les patients du groupe d'intervention ; $p < 0.001$.

Cette différence est un peu plus importante si l'on analyse les sous-groupes de patients caucasiens : 3,5 % face à 8,5 % ; $p < 0,001$. Dans la population non-caucasienne de cette étude, les différences sont moindres : le groupe contrôle présente une incidence de 3,9 % (5 patients de 129) alors que dans le groupe d'intervention l'incidence est de 2,4 % de réactions (3/124). Cette différence plus faible n'est pas significative statistiquement (Test de Chi 2). La puissance de ce test comparatif – dans ce cas - est faible ($< 10\%$). Un de causes possibles de ce manque de puissance peut un recrutement insuffisant au sein de la population non-caucasienne.

La proportion de patients non caucasiens porteurs de HLA B*5701 dans le groupe contrôle n'est pas décrite.

La réduction absolue de risque, dans l'ensemble des patients, est de 4,4 %. Il est nécessaire de tester 23 [22,7] patients de cette population pour éviter une réaction d'hypersensibilité.

Les résultats de cette étude tendent à démontrer l'efficacité de la prescription d'abacavir aux patients non porteurs de l'allèle HLA B*5701 pour diminuer l'incidence de réactions d'hypersensibilité liées au médicament. Cependant il est important d'apporter certaines nuances, liées aux résultats de l'étude principale. Cette différence n'est pas démontrée au sein de la sous population non-caucasienne de l'étude. De plus, le taux de perdus de vue reste important (6,8 %, 121 patients) étant donné la faible différence absolue d'HSR entre les deux groupes.

III. SYNTHÈSE DE LA LITTÉRATURE

En conclusion, la littérature identifiée à propos de l'évaluation de l'efficacité de l'établissement d'une détection génétique pour diminuer la survenue d'hypersensibilité chez les patients séropositifs traités avec une combinaison incluant l'abacavir, est composée de 3 études de cohortes et d'un essai clinique randomisé en double aveugle.

Les 3 études de cohorte apportent un faible niveau de preuve étant donné le manque de contrôle des biais. Ces 3 études comparent les incidences d'hypersensibilités observées dans une cohorte historique avec celles d'une cohorte prospective, dans laquelle la détermination allélique est préalable au traitement avec l'abacavir. Les caractéristiques démographiques de chaque groupe ne sont pas analysées; il en est de même pour la fréquence allélique HLA B*5701 dans chaque groupe. Néanmoins les 3 études proposent des résultats consistants et similaires suggérant une certaine efficacité de l'intervention, les fréquences d'hypersensibilités liées à l'abacavir étant plus faibles dans la cohorte de patients non-porteurs de l'allèle.

L'étude PREDICT-1 confirme cette tendance observée au sein des cohortes :

- Le portage de HLA B*5701 pour un patient donné multiplie par presque 10 sa probabilité de développer une réaction d'hypersensibilité à l'abacavir (elle passe de 7,8 % à 61 %).
- Au sein d'un essai randomisé en double aveugle multicentrique de 1956 patients, le groupe HLA B*5701 négatif présente un taux significativement inférieur d'hypersensibilités à l'abacavir. L'établissement du typage a permis de diminuer de 2,5 (entre 1,6 et 4) fois le nombre de réactions dans le groupe testé.

La transposabilité des résultats de l'essai PREDICT-1 (25) à la France –avec une population à forte mixité- sera en partie liée à la fréquence allélique, extrêmement

variable selon l'origine ethnique du patient (voir chapitre III. du contexte). L'étude PEPI (18), apporte certains éléments de réponse. La fréquence globale de HLA B*5701 observée dans cette étude transversale française, s'élève à 5.32% (IC à 95 % : 4,48 – 6,30). Le sous groupe d'origine caucasienne présente une fréquence allélique légèrement plus élevée 6,90% (IC à 95 % : 5,81 – 8,18), la population d'origine subsaharienne présente une prévalence de 0,41% (IC à 95 % :0,1 – 1,46). Les fréquences alléliques étant semblables à celles de la population de l'essai PREDICT-1, il semble probable que le taux d'hypersensibilités sera diminué de façon similaire.

POSITION DU GROUPE DE LECTURE

I. CONSTITUTION DU GROUPE DE LECTURE

Cinq professionnels (un praticien hospitalier spécialiste en biologie médicale et physiologie, un praticien hospitalier spécialiste en Médecine Interne, un allergologue libéral, un infectiologue hospitalier, un pharmacien spécialiste en pharmacologie ont participé au groupe de lecture (cf. liste en *annexe*).

II. DÉCLARATION PUBLIQUE D'INTÉRÊTS

Conformément au décret n°2004-1139 du 26 octobre 2004 (art. R. 161-84 à R. 161-86 du Code de la sécurité sociale), tous les membres du groupe ont rempli une déclaration publique d'intérêts, dont l'objet est de renseigner la HAS sur les éventuels conflits d'intérêts que certains des membres du groupe pourraient présenter avec un industriel. Aucun des membres du groupe de lecture ne présente de conflit d'intérêt considéré comme majeur selon les critères du « Guide des déclarations d'intérêts et de prévention des conflits de la HAS ».

III. AVIS DU GROUPE DE LECTURE

Le rapport d'évaluation ainsi qu'une grille de cotation reprenant les points clés du rapport ont été transmis au groupe de lecture.

Après réception des questionnaires, les réponses des experts ont été analysées, en déterminant pour chaque proposition l'intervalle de distribution des réponses sur l'échelle de 1 à 9 (cotations extrêmes).

III.1. Techniques de typage HLA B*5701

III.1.1. Stratégies applicables

Proposition :

Les stratégies de détection allélique (en 1 temps ou en 2 temps) sont équivalentes entre elles pour la détection de l'allèle HLA B*5701 (sensibilité, spécificité, reproductibilité et standardisation).

Réponses :

Il existe un accord concernant cette proposition notes de 7 à 8). Un des experts tient à préciser que les stratégies en 2 temps sont plus souvent utilisées que les stratégies en 1 temps, donc mieux évaluées par le contrôle national de qualité HLA actuel.

III.1.2. Contrôle qualité

Proposition :

Il est recommandable de mettre en place un contrôle qualité pour garantir une homogénéité inter-laboratoires des résultats du typage allélique.

Réponses :

Cette proposition est approuvée par tous les votants, un des experts ne se prononçant pas.

III.2. Prise en charge du patient VIH allant recevoir un traitement incluant l'abacavir

III.2.1. Test épicutané

Proposition :

Le test épicutané ne doit être considéré que comme un outil de recherche clinique. Il ne permet pas de guider les décisions du clinicien. Le diagnostic d'hypersensibilité à l'abacavir doit se baser sur des signes cliniques objectifs.

Réponses :

Il existe un manque de consensus sur ce thème. Si tous s'accordent sur le fait que le diagnostic doit se baser sur des signes cliniques, un des experts apporte une nuance importante. Il considère que le test épicutané couplé à l'expertise des signes cliniques permet d'évaluer les risques d'une éventuelle réintroduction en cas de nécessité.

III.2.2. Population cible

Proposition :

La recherche de l'allèle HLA B*5701 doit être faite pour toute personne allant recevoir un traitement incluant l'abacavir ; il en va de même pour les populations présentant une prévalence faible de l'allèle ainsi qu'une incidence de réactions d'hypersensibilité restreinte

Réponses :

L'accord concernant la recherche de l'allèle au sein de toutes les populations est fort. Les principales critiques à ce screening systématique concernent le rapport coût / bénéfice faible au sein de ces populations à risque faible.

III.2.3. Suivi du patient sous abacavir

Proposition :

Un patient « HLA B*5701 négatif » reste à risque de développer une réaction d'hypersensibilité (3,4% de réactions d'hypersensibilité au sein de l'étude PREDICT-1). Les recommandations concernant le suivi des patients ne changeront pas avec l'introduction de ce test de typage. Il sera toujours nécessaire d'établir un suivi étroit du patient sous traitement avec abacavir, en s'intéressant aux signes cliniques d'alerte ; en particulier pendant les deux premiers mois de traitement avec une visite de contrôle bihebdomadaire.

Réponses :

Un des experts considère que le maintien d'un suivi initial étroit malgré l'utilisation d'un test supplémentaire peut induire une balance médico-économique négative.

III.3. Aspects Médico-économiques

Proposition :

Ce test de génotypage permet de diminuer l'incidence de réactions d'hypersensibilité, mais ne modifie pas en profondeur la prise en charge des patients traités avec l'abacavir. La rentabilité de ce test d'un point de vue médico-économique devra être déterminée par une étude ad hoc, en particulier au sein des populations à faible prévalence d'HLA B*5701 (voir chapitre III.2. du rapport). Dans celles-ci, le surcoût au traitement qu'implique la détermination allélique systématique se traduira probablement par une faible diminution des réactions.

Réponses :

S'il existe encore un accord global du groupe, un des experts nuance, expliquant qu'il sera difficile de définir les populations à faible prévalence. Il ajoute qu'une solution serait que ce test soit d'un coût faible, et en tout cas bien inférieur à celui du typage HLA de classe I.

CONCLUSION

L'apport de la recherche de HLA B*5701 pour le clinicien est important. Un fort rapport de vraisemblance pour un test positif a été démontré au sein de la seule étude prospective randomisée ; c'est-à-dire qu'un patient porteur d'HLA B*5701 présente une probabilité bien plus importante de développer une réaction d'hypersensibilité par rapport à un patient non porteur de cet allèle. De plus, une diminution significative des réactions d'hypersensibilités au sein des groupes non porteurs de l'allèle a été observée dans les différentes études retenues pour l'analyse. La détermination du statut HLA B*5701 avant d'administrer l'abacavir permet donc une diminution des réactions d'hypersensibilité chez les patients traités.

La détermination allélique systématique de tous les patients devant être traités avec l'abacavir exige néanmoins que les prescripteurs soient conscients des limites de ce test :

- L'application de cette détermination allélique ne changera pas fondamentalement la stratégie de prise en charge. Il reste essentiel de maintenir une surveillance clinique étroite dans les premières semaines suivant l'introduction de l'abacavir, car la survenue des réactions d'hypersensibilité n'est pas exclue malgré un test négatif (restent environ 3,5 % de réactions d'hypersensibilité dans le groupe « *HLA B*5701 négatifs* »).
- La diminution significative du nombre d'hypersensibilités liées à l'abacavir au sein des groupes non-caucasiens n'est pas formellement démontrée. L'absence de signification statistique est cependant probablement liée à un recrutement insuffisant (puissance extrêmement faible < 10 % pour l'étude principale). Il serait appréciable de disposer d'une étude prospective de puissance suffisante réalisée chez des patients issus de populations à faible prévalence.
- Si l'application du test à toutes les populations est indiscutable en termes d'efficacité d'intervention, il existe une certaine zone d'incertitude pour ce qui est du rapport coût / efficacité de ce typage dans les zones géographiques de basse prévalence allélique. S'il est nécessaire de tester une vingtaine de patients pour éviter une réaction d'hypersensibilité [22,7], ce chiffre sera certainement plus élevé pour une population à plus faible prévalence de HLA B*5701. Au sein des DROM français et des territoires français d'outre-mer, il existe une moindre représentation de l'allèle HLA B*5701 (Une étude dans une de ces régions a révélé un portage global de 1,1 %). Une étude médico-économique de l'application de ce typage dans ces régions serait nécessaire pour déterminer la rentabilité de ce test au sein d'une population où la prévalence d'hypersensibilités et de l'allèle HLA B*5701 sont basses.

ANNEXES : COMPOSITION DU GROUPE DE LECTURE

Le rapport d'évaluation ainsi qu'une grille de cotation reprenant les points clés du rapport ont été transmis au groupe de lecture :

- Dr Xavier FONROSE, pharmacien spécialisé en pharmacologie, CHU de Grenoble – 38043 GRENOBLE. Membre de la Société Française de Biologie Clinique (SFBC) ;
- Dr Chantal GAUTREAU, praticien hospitalier spécialiste en immunologie, Hôpital Saint-Louis – 75475 PARIS ;
- Dr Cécile GOUJARD, praticien hospitalier spécialiste en médecine interne, Hôpital de Bicêtre – 94275 LE KREMLIN BICETRE. Membre de la Société Nationale Française de Médecine Interne ;
- Dr Lydie GUENARD-BILBAULT, allergologue praticien attaché aux services d'immuno-allergologie de Nancy et de pneumo-allergologie de Strasbourg – 67400 ILLKIRCH. Membre de la société Française d'allergologie et d'immunologie clinique ;
- Pr Pierre-Marie ROGER, praticien hospitalier au service d'infectiologie du CHU de Nice – 06200 NICE. Membre de la société de Pathologies Infectieuses de Langue Française.

Conflits d'intérêt :

Conformément au décret n°2004-1139 du 26 octobre 2004 (art. R. 161-84 à R. 161-86 du Code de la sécurité sociale), tous les membres du groupe ont rempli une déclaration publique d'intérêts, dont l'objet est de renseigner la HAS sur les éventuels conflits d'intérêts que certains des membres du groupe pourraient présenter avec un industriel.

Aucun des membres du groupe de lecture ne présente de conflit d'intérêt considéré comme majeur selon les critères du « Guide des déclarations d'intérêts et de prévention des conflits de la HAS ».

RÉFÉRENCES

Littérature analysée

1. Ministère de la santé et des solidarités, Yeni P. Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH. Rapport 2006. Recommandations du groupe d'experts. Paris: Médecine-Sciences Flammarion; 2006.
2. Commission de la transparence. Avis de la commission du 21 juillet 2004. Ziagen 300mg, comprimé pelliculé, boîte de 60; Ziagen 20mg/ml, solution buvable, flacon de 240mL. Saint-Denis: AFSSAPS; 2004.
3. Institut de Veille Sanitaire. Lutte contre le VIH/SIDA et les infections sexuellement transmissibles en France. 10 ans de surveillance 1996-2005. Saint-Maurice: INVS; 2007.
4. UNAIDS. HIV and AIDS estimates and data, 2007 and 2001. Annex 1. In: 2008 report on the global AIDS epidemic. Geneva: Joint United Nations programme on HIV/AIDS (UNAIDS); 2008. p. 211-233.
5. Hetherington S. Understanding drug hypersensitivity: what to look for when prescribing abacavir. *AIDS reader* 2001;11(12):620-2.
6. Shear NH, Milpied B, Bruynzeel DP, Phillips EJ. A review of drug patch testing and implications for HIV clinicians. *AIDS* 2008;22(9):999-1007.
7. Phillips EJ, Wong GA, Kaul R, Shahabi K, Nolan DA, Knowles SR, *et al.* Clinical and immunogenetic correlates of abacavir hypersensitivity. *AIDS* 2005;19(9):979-81.
8. Phillips EJ, Sullivan JR, Knowles SR, Shear NH. Utility of patch testing in patients with hypersensitivity syndromes associated with abacavir. *AIDS* 2002;16(16):2223-5.
9. Symonds W, Cutrell A, Edwards M, Steel H, Spreen B, Powell G, *et al.* Risk factor analysis of hypersensitivity reactions to abacavir. *Clin Therap* 2002;24(4):565-73.
10. Cutrell A, Hernandez JE, Fleming JW, Moore MA, Brothers CH, Scott TR. Updated clinical risk factor analysis of suspected hypersensitivity reactions to abacavir. *Ann Pharmacother* 2004;38:2172-3.
11. Peyrière H, Nicolas J, Siffert M, Demoly P, Hillaire-Buys D, Reynes J. Hypersensitivity related to abacavir in two members of a family [letter]. *Ann Pharmacol* 2001;35:1291-92.
12. Hetherington S, Hughes AR, Mosteller M, Shortino D, Baker KL, Spreen W, *et al.* Genetic variations in *HLA-B* region and hypersensitivity reactions to abacavir. *Lancet* 2002;359(9312):1121-2.
13. Hughes AR, Mosteller M, Bansal AT, Davies K, Haneline SA, Lai EH, *et al.* Association of genetic variations in *HLA-B* region with hypersensitivity to abacavir in some, but not all, populations. *Pharmacogenomics* 2004;5(2):203-11.
14. Saag M, Balu R, Phillips E, Brachman P, Martorell C, Burman W, *et al.* High sensitivity of human leukocyte antigen-B*5701 as a marker of immunologically confirmed abacavir hypersensitivity in white and black patients. *Clin Infect Dis* 2008;46:1111-8.
15. Mallal S, Nolan D, Witt C, Masel G, Martin AM, Moore C, *et al.* Association between presence of *HLA-B*5701*, *HLA-DR7*, and *HLA-DQ3* and hypersensitivity to HIV-1 reverse-transcriptase inhibitor abacavir. *Lancet* 2002;359(9308):727-32.
16. Martin AM, Nolan D, Gaudieri S, Almeida CA, Nolan R, James I, *et al.* Predisposition to abacavir hypersensitivity conferred by *HLA-B*5701* and a haplotypic Hsp70-Hom variant. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101(12):4180-5.
17. Phillips EJ. Genetic screening to prevent abacavir hypersensitivity reaction: are we there yet? *Clin Infect Dis* 2006;43(1):103-5.
18. Molina JM, Pialoux G, Raffi F, Force G, Girard PM, Verdon R, *et al.* A prospective epidemiological study to determine the prevalence of *HLA-B* 5701* in French HIV-1 infected patients: PEPI study. 11th European AIDS conference, 24-27 october 2007. Madrid: 11th European AIDS conference; 2007.

-
19. Vandekerckhove L, Blot S, Vogelaers D. Abacavir hypersensitivity. *N Engl J Med* 2008;358(23):2514-6.
 20. Bogard M, Lamoril J. Biologie moléculaire en biologie clinique. III. Applications en génétique. Paris: Editions scientifiques et médicales Elsevier SAS; 1999.
 21. Hammond E, Mamotte C, Nolan D, Mallal S. *HLA-B*5701* typing: evaluation of an allele-specific polymerase chain reaction melting assay. *Tissue Antigens* 2007;70(1):58-61.
 22. Martin AM, Krueger R, Almeida CA, Nolan D, Phillips E, Mallal S. A sensitive and rapid alternative to HLA typing as a genetic screening test for abacavir hypersensitivity syndrome. *Pharmacogen Genomics* 2006;16(5):353-7.
 23. Hammond E, Almeida CA, Mamotte C, Nolan D, Phillips E, Schollaardt TA, *et al.* External quality assessment of *HLA-B* 5701* reporting: an international multicentre survey. *Antiviral Therapy* 2007;12:1027-32.
 24. Lucas A, Nolan D, Mallal S. *HLA-B*5701* screening for susceptibility to abacavir hypersensitivity. *J Antimicrob Chemother* 2007;59(4):591-3.
 25. Mallal S, Phillips E, Carosi G, Molina JM, Workman C, Tomažic J, *et al.* *HLA-B*5701* screening for hypersensitivity to Abacavir. *N Engl J Med* 2008;358(6):568-79.
 26. Rauch A, Nolan D, Martin A, McKinnon E, Almeida C, Mallal S. Prospective genetic screening decreases the incidence of abacavir hypersensitivity reactions in the Western Australian HIV cohort study. *Clin Infect Dis* 2006;43(1):99-102.
 27. Waters LJ, Mandalia S, Gazzard B, Nelson M. Prospective *HLA-B*5701* screening and abacavir hypersensitivity: a single centre experience. *AIDS* 2007;21(18):2533-4.
 28. Zucman D, de Truchis P, Majerholc C, Stegman S, Caillat-Zucman S. Prospective screening for human leukocyte antigen-B*5701 avoids abacavir hypersensitivity reaction in the ethnically mixed French HIV population. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007;45(1):1-3.

