

# Toxidermies au cours de l'infection VIH

- Grande fréquence (expérience des sulfamides)
- Contexte thérapeutique encore difficile
- Approche et prise en charge un peu différente qu'en contexte non VIH

# Toxidermies au cours de l'infection VIH

- Observées initialement au cours des traitements des infections opportunistes
- Pneumocystose(triméthoprime-sulfaméthoxazole)
- Toxoplasmose(pyriméthamine-sulfadiazine,pyriméthamine-clindamycine)
- Tuberculose(isoniazide,rifampicine)
- Infections bactériennes(pénicillines ,amoxicilline-acide clavulanique)

# Toxidermies aux sulfamides au cours du VIH

- Fréquence 100 fois plus élevée /non VIH
- Compliquent 30 à 75% des traitements
- 30% en prophylaxie, 70% en traitement curatif
- Facteurs de risque:
  - lymphocytose CD8 élevée,
  - âge <36 ans

# Toxidermies aux sulfamides au cours du VIH

- Essentiellement des exanthèmes maculopapuleux
- Survenue habituelle entre le 8<sup>ème</sup> et 12<sup>ème</sup> jour de traitement
- Svt (2/3)spontanément résolutif en l'absence de tout changement de traitement
- Mais parfois signe inaugural d'une toxidermie grave
- Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse syndrome de nécrolyse épidermique toxique(Stevens-Johnson, Lyell)

# Signes de gravité

## 1- Signes cutanés

EMP étendu  
douloureux  
infiltré, œdémateux  
desquamatif, suintant  
décollements cutanés  
Atteinte muqueuse (conjonctivale, buccale...)

## 2- Signes généraux

Fièvre  
adénopathies  
malaise général  
nausées, vomissements  
myalgies, arthralgies

## 3- Signes biologiques

hyperéosinophilie, granulopénie  
transaminases hépatiques  
créatinémie

# EMP au Bactrim ,J10



HSM (DRESS )Bactrim







# Lyell au Bactrim



# Lyell à l'Adiazine



# Toxidermies aux sulfamides au cours du VIH

- Désensibilisation aux sulfamides et aux pénicillines
- Augmentation progressive des doses sur 2 à 10 jours
- Taux de succès à 3 mois : variable selon les séries: 33 à 100% des patients
- Considéré comme peu risqué (en milieu hospitalier)

# TOXIDERMIES AUX ANTIRETROVIRAUX

- Aspects cliniques des toxidermies aux ARV
- Données épidémiologiques
- Conduite à tenir / vigilance / imputabilité
- Intérêt des tests cutanés , données génétiques

# Toxidermies aux antiretroviraux



# Aspects cliniques des toxidermies aux antirétroviraux

Exanthèmes maculopapuleux (EMP), les plus fréquents (75%)

Syndromes de nécrolyse épidermique toxiques (NET)

(Stevens-Johnson, syndrome de Lyell )

Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS)

Formes débutantes ,de passage....

# Toxidermies aux antirétroviraux

<b>INNTI</b>	Névirapine Delavirdine Efavirenz Etravirine	Exanthèmes maculopapuleux SJS, syndrome de Lyell,  Hypersensibilité médicamenteuse
<b>INTI</b>	AZT, ddI, d4T, 3TC Abacavir, ddC, tenofovir	Exanthèmes MP hypersensibilité, SJS <sup>(1)</sup>
<b>IP</b>	Indinavir, ritonavir, saquinavir Nelfinavir, amprénavir(fos), lopinavir, atazanavir, tipranavir, darunavir,	Exanthèmes MP
<b>IF</b>	enfuvirtide maraviroc	réactions aux points d'injection
<b>Inhibiteur d'intégrase</b>	raltégravir	

*INNTI :* Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse  
*INTI :* Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse  
*IP :* Inhibiteurs de la protéase  
*SJS :* Syndrome de Stevens Johnson

*Effets rétinoïdes like*

# Toxidermies et Inhibiteurs de protéases

- Essentiellement des exanthèmes maculopapuleux
- Survenue dans les deux premières semaines

Les toxidermies graves apparaissent très rares



# Fréquence des EMP aux IP

Ritonavir	12 %
Indinavir	4 %
Saquinavir	0 %
Nelfinavir	24 % (enfants)
Lopinavir	2 à 4%
Amprenavir	20% à 30% (arrêt ds 3%)
Atazanavir	6% (arrêt 0,4%)
Fosamprenavir	3 à 8% (arrêt <1%)
Tipranavir	10% <i>radical sulfonamide?</i> (arret 0,5%)
Darunavir	7 à 16%

- (1) **Bonfanti P** & all. Hyersensitivity réactions during antiretroviral regimens with protease inhibitors. *AIDS* 1997;11:1301-2
- (2) **Fortuny C** & all. Rash as a Side-effect of Nelfinavir in Children *AIDS* 2000; 14(3):335-336



J8 REYATAZ, NORVIR ,VIRAMUNE  
(switch CRIXIVAN)

15 septembre 2005 - J10 KIVEXA, TELZIR



21 septembre 2005 - poursuite du traitement



# Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse(INNTI)

## Les plus pourvoyeurs de toxidermies

### Viramune (Névirapine)

Toxicité cutanée : 20 à 35% (24% *VIRGO*)

Arrêt traitement : 7% (8% *VIRGO*)

Effets graves : 6,6 % à 8%

Fagot JP & all Nevirapine and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis; AIDS 2001;15:1843-8

Sissoko D & all ; Manifestations cutanées et hépatiques et hématologiques liées à la névirapine : DRESS syndrome ?; Presse Méd 2000; 29:1041-2

# Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse

- **Les effets graves :**
- **Stevens-Johnson/Lyell :**
  - *0,3% (Barner sur 2800 pts )*
  - *0,2% (Pharmacovigilance BI sur 15000 à 19000 pts)*
  - *étude sur 18 patients avec SJS : 83% liés à la NVP*

## Également des DRESS

**Fagot JP** & all; Nevirapine and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis; AIDS 2001;15:1843-8

**Sissoko D** & all; Manifestations cutanées et hépatiques et hématologiques liées à la névirapine : DRESS syndrome ?; Presse Méd 2000; 29:1041-2

**Barner A.** Nevirapine and Rashes. Lancet 1998; 351:1133

# EMP et Névirapine Facteurs de risques

## Antécédents de toxidermies

Intolérance sulfamides : 28% / 5% <sup>(1)</sup>

## Origine ethnique :

•Asiatiques : 62% <sup>(2)</sup>

•Hispaniques : 20% vs 9,6% blancs, 6,4% noirs <sup>(1)</sup>

Non respect de la dose initiale<sup>(3)</sup>

## Femmes

## MISES EN GARDE Dans RCP

(1) Derisi M. Sulfa-associated rash and race area risk factors for non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor associated rash in program and abstract of the 7th CROI. 2000

(2) Ho -TTY. High incidence of nevirapine rash in HIV-infected Chinese. AIDS 1998; 12(15):2082-2083.

(3) Milpied-Homsy B. & all . Toxicité cutanée de la nevirapine utilisée en première intention dans le traitement de 100 patients. Ann Dermatol Venereol 1999;126;2521

# Mises en garde ,RCP

- un traitement par Viramune ne doit pas être initié chez les femmes adultes présentant un taux de CD4 supérieur à 250 cellules/mm<sup>3</sup> ou chez les hommes adultes ayant un taux de CD4 supérieur à 400 cellules/mm<sup>3</sup>.
- Ceci est basé sur des cas d'hépatotoxicité sévères et ayant menacé le pronostic vital survenus au cours des essais contrôlés ou non contrôlés.
- En pratique extension aux effets cutanés



# J 10 Combivir, Viramune



J 10 Combivir, Viramune



CLINIQUE DERMATOLOGIQUE



CENTRE HOSPITALIER  
UNIVERSITAIRE DE NANTES

# J15 Truvada, Viramune





J 10  
Combivir,  
Sustiva





J15 Combivir, Viramune

# J 11 Combivir, Viramune



**Kaletra -Viramune  
dix jours plus tôt**







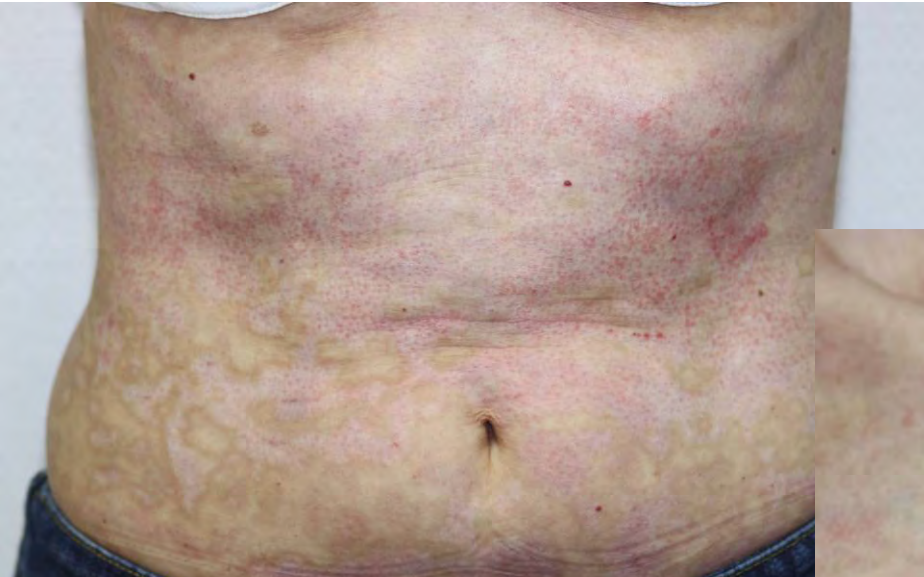
# Prise en charge en milieu spécialisé



# Prise en charge en milieu spécialisé



**Six mois plus tard**



# Développement de la pharmacogénomique

Hypersensibilités à la Nevirapine associées

HLA-Cw8 (Japon)

HLA-DRB1\*0101 (cohorte australienne)

HLA-DRB 101 lié à la nevirapine et efavirenz  
(cohorte française)

*Vitezica ZG, Milpied B. HLA-DRB1\*01 associated with cutaneous hypersensitivity induced by nevirapine and efavirenz. Acquir Immune Defic Syndr (2008) 22:540–1.*

# Efavirenz (SUSTIVA)

- Estimation 10 à 34%
- quelques cas de photosensibilité
- En général : peu d'arrêt (1)
- risque de Stevens-Johnson et Lyell  
(0,14 % de SJ sur 2000 pts)
- également HSR
- Allergie croisée avec nevirapine

*56% (ATU de cohorte française)*

**PRUDENCE**

(1) Staszewski S. & all. Efavirenz plus zidovudine and lamivudine, efavirenz plus indinavir and indinavir plus zidovudine and lamivudine in the treatment of HIV-infection in adults. N Engl J Med. 1999;331:1865-73

(2) Bossi P. & all. Hypersensitivity syndrome associated with efavirenz therapy. Clin Infect Dis 2000;30:227-8

# AUTRES INNITI

- Delaverdine: non commercialisé en France (18 à 50%, Stevens-Johnson)
- Etravirine (INTELENCE)
  - Rashs ds 16%
  - Lyell ,Stevens- Johnson (<0,1%)
  - DRESS

# Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI)

Peu pourvoyeurs de  
toxidermies

Exception de l'Abacavir

# J 10 Combivir,Ziagen





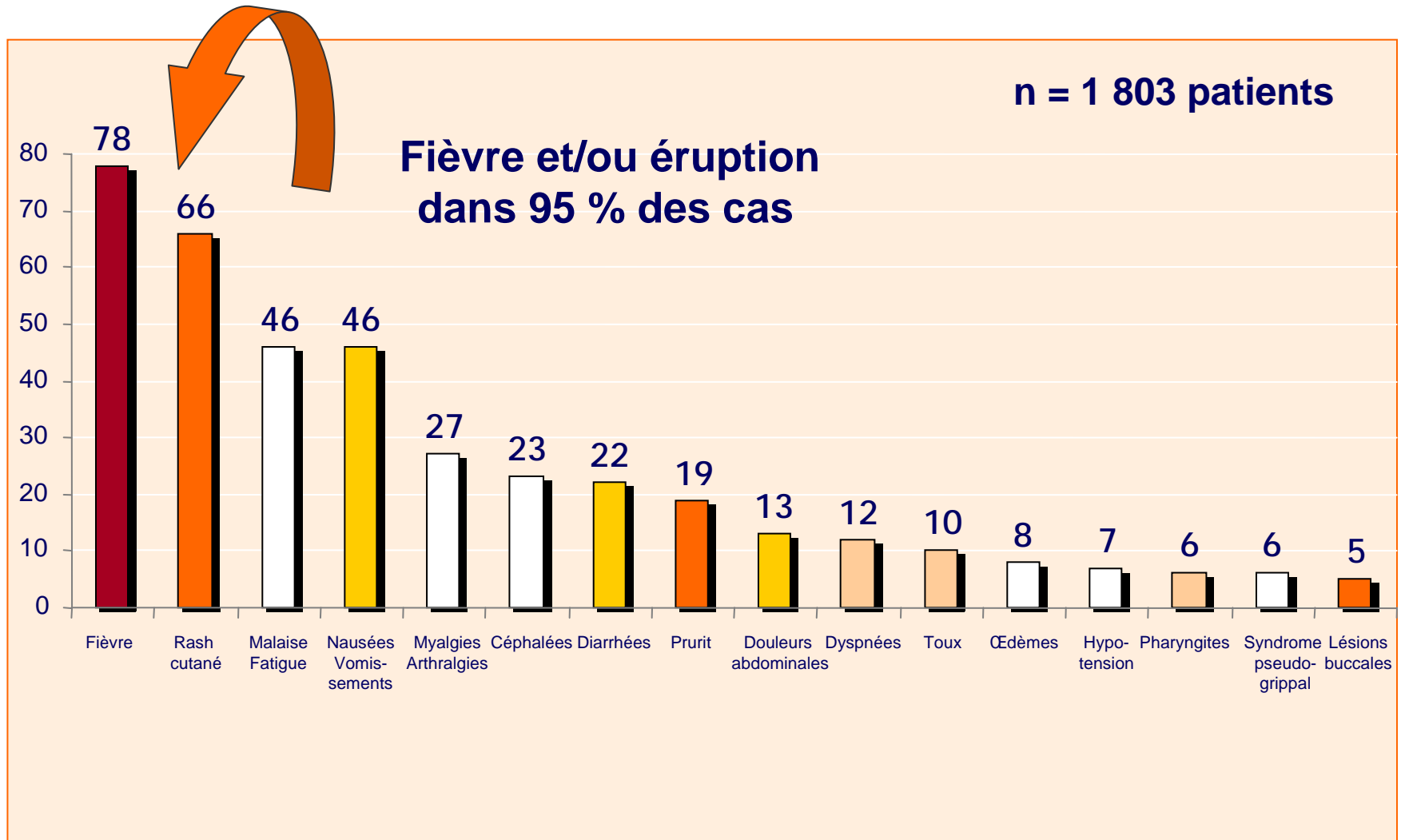


10 j après l'introduction  
du ZIAGEN

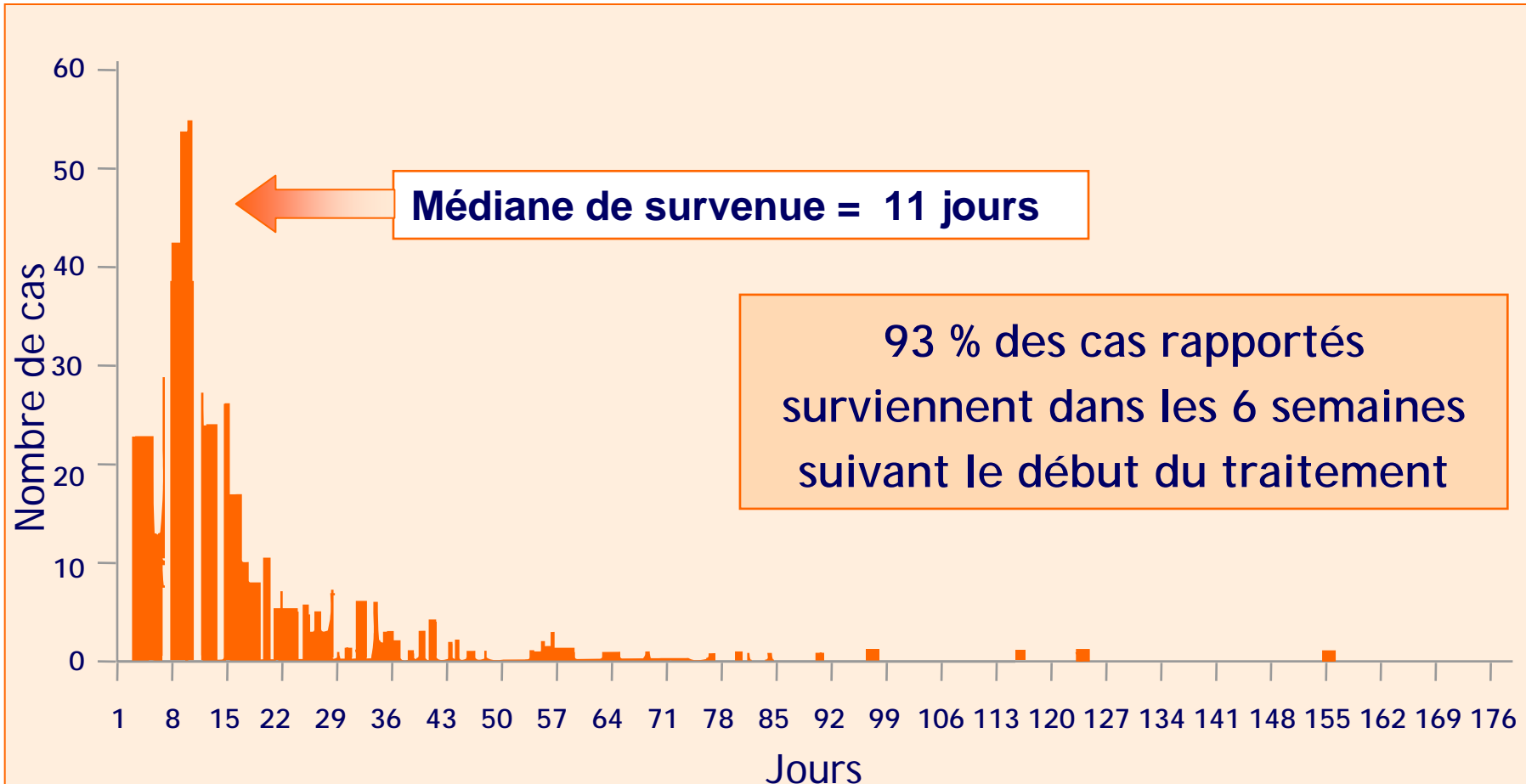
# HSR à l'ABACAVIR

- **Réaction :**
  - rare
  - indépendante de la dose et du schéma d'administration
  - survient dans environ 5 % des cas
  - aggravation progressive des symptômes si le traitement est poursuivi
  - disparition des symptômes en moins de 48 heures à l'arrêt de l'ABC
- **Le mécanisme est multifactoriel :**
  - **génétique**, immunologique, métabolique, ...

# Clinique



# Délai de survenue



Les symptômes apparaissent généralement au cours des 6 premières semaines de traitement mais peuvent survenir à n'importe quel moment du traitement

# Cohorte de Perth : ABACAVIR

## HSR et HLA B5701

Western Australian HIV cohort : 238 sujets exposés

Marqueurs MCH	Hypersensibilité, n (%)	Tolérant, n (%)	OR	Valeur prédictive positive, %	Valeur prédictive négative, %
HLA-B*5701	17 (94,4)	4 (1,7)	960,0	78,9	99,4
C4A6	14 (77,8)	7 (3,0)	111,5	72,2	98,3
HLA-DRB1*0701, HLA-DQ3	14 (77,8)	11 (4,8)	69,7	65,0	98,3
Hsp70-Hom M493T	17 (94,4)	51 (22,2)	59,7	25,4	98,3
HLA-B*5701, C4A6	14 (77,8)	0	1 485,0	100,0	98,4
HLA-B*5701, HLA- DRB1*0701, HLA-DQ3	14 (77,8)	0	1 485,0	100,0	98,4
HLA-B*5701, Hsp70-Hom M493T	17 (94,4)	1 (0,43)	3 893,0	93,8	99,5

Les typages HLA-B\*5701, HLA-DRB1\*0701, HLA-DQ3, et C4A6 étaient effectués tels que décrits dans notre précédente étude (1). Les Hsp70-Hom M493T SNPs étaient typés et utilisés avec une combinaison d'un fragment de restriction de la longueur du polymorphisme et un séquence primer spécifique de la séquence de polymorphisme. Pour tous les marqueurs MCH, les valeurs de p corrigées sont < 0,0001. Les valeurs prédictives positives et négatives étaient calculées dans une cohorte rétrospective de patients exposés à l'abacavir (n = 200), pour exclure les facteurs potentiels confondants causés par l'exclusion active de l'utilisation de l'abacavir parmi ceux qui avaient le marqueur 57,1 AH dans la cohorte prospective.

# Génétique :

## *Hughes, Pharmacogenomics 2004*

Études	Mallal	CNA 30027 Blancs	CNA 30032 Blancs DRC	CNA30032 Blancs DSC	CNA 30032 Noirs DRC	CNA 30032 Noirs DSC	CNA 30032 Hispaniques DRC	CNA 30032 Hispaniques DSC
Nb cas	18	56	82	182	19	37	20	51
Nb contrôles	167	74	167	167	41	41	53	53
Sensibilité	78 %	57 %	60 %	48 %	16 %	8 %	20 %	22 %
Spécificité	98 %	99 %	96 %	96 %	98 %	98 %	100 %	100 %
VPP	78 %	69 %	43 %	37 %	21 %	12 %	100 %	100 %
VPN	98 %	98 %	98 %	97 %	97 %	96 %	95 %	95 %

VPN = probabilité de ne pas développer d'HSR  
lorsque le test HLA B5701 est négatif

# HLA\*B5701 and Abacavir Hypersensitivity: a comparison of two studies

Mallal *et al*, 2002\*

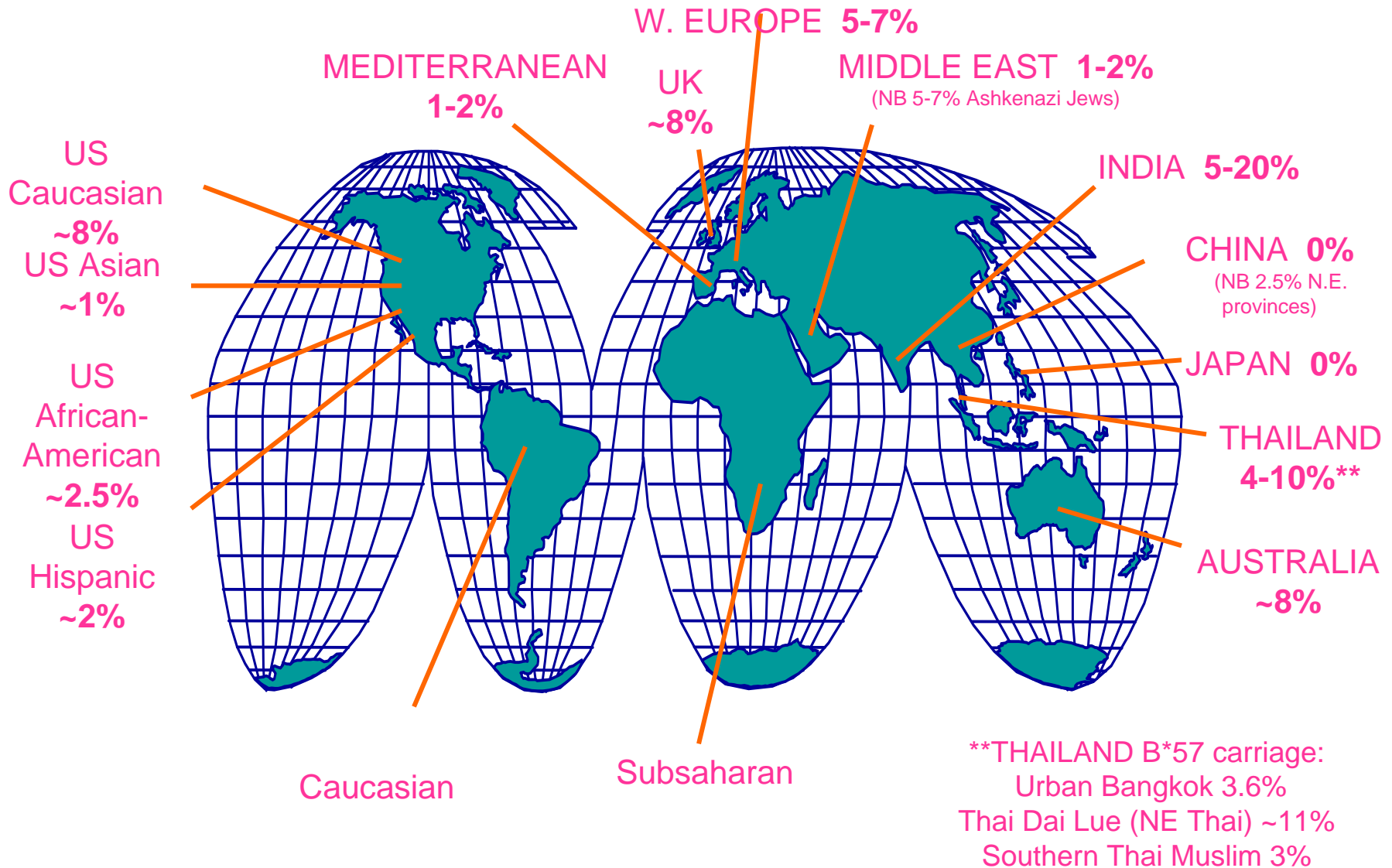
Hetherington *et al*, 2002#

	Pos	Neg		Pos	Neg	
Sensitive	14	4	Sens 78%	36	29	Sens 55%
Others	5	177	Spec 97%	8	649	Spec 99%
	<b>Pos PV</b>	<b>Neg PV</b>		<b>Pos PV</b>	<b>Neg PV</b>	
	<b>74%</b>	<b>98%</b>		<b>82%</b>	<b>96%</b>	

# *Caucasoids only*

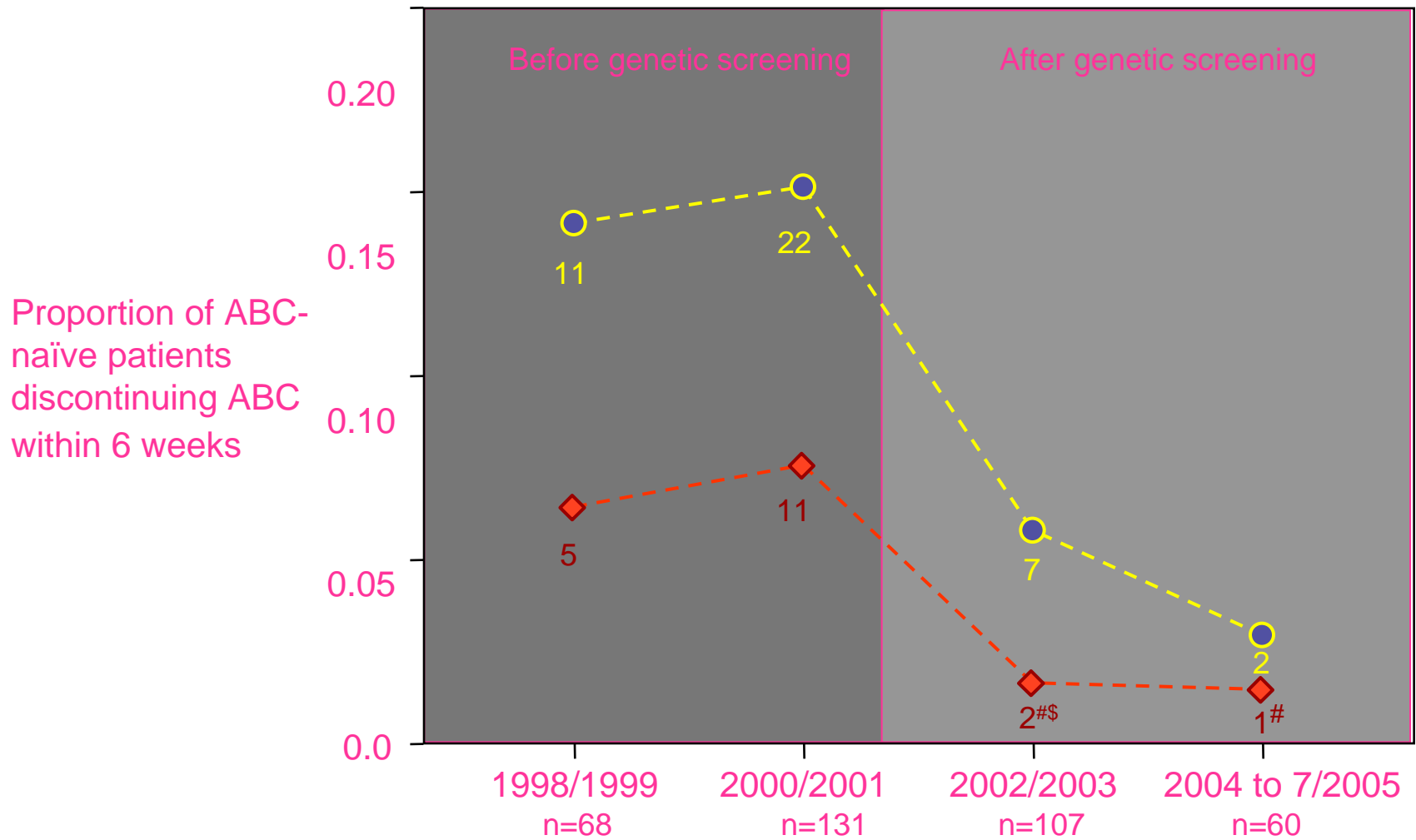
Observed sensitivity and specificity  
Assumed prevalence of ~9%

# HLA-B\*5701 carriage frequency





# Fall in Early Discontinuation of Abacavir after introduction of prospective genetic screening\*



○ Discontinuation for possible Abacavir-related symptoms, number of patients (including patients with definitive ABC-HSR)

◆ Abacavir hypersensitivity, number of patients

<sup>#</sup> 2 pts results not reviewed prior therapy

<sup>\$</sup> 1 pt with informed choice/incomplete haplotype

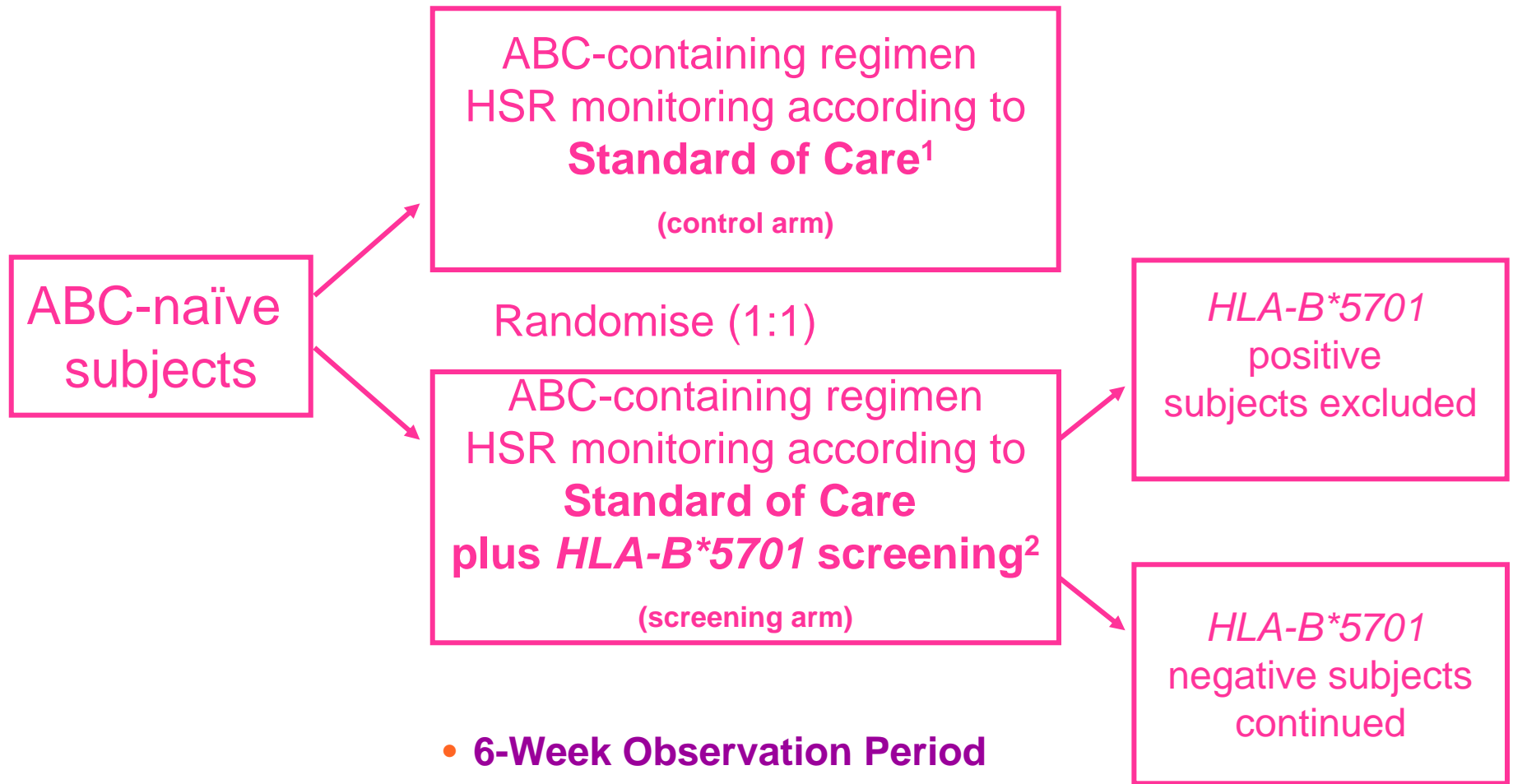
\*P<0.05



# **PREDICT-1: a novel randomised prospective study to determine the clinical utility of *HLA-B\*5701* screening to reduce abacavir hypersensitivity in HIV-1 infected subjects (study CNA106030)**

Mallal S, Phillips E, Carosi G, Molina J-M, Workman C, Tomažic J, Jägel-Guedes E, Rugina S, Kozyrev O, Flores Cid J, Hay P, Nolan D, Hughes S, Hughes A, Thorborn D & Benbow A *on behalf of the PREDICT-1 study team.*

# Double-Blind Study Design

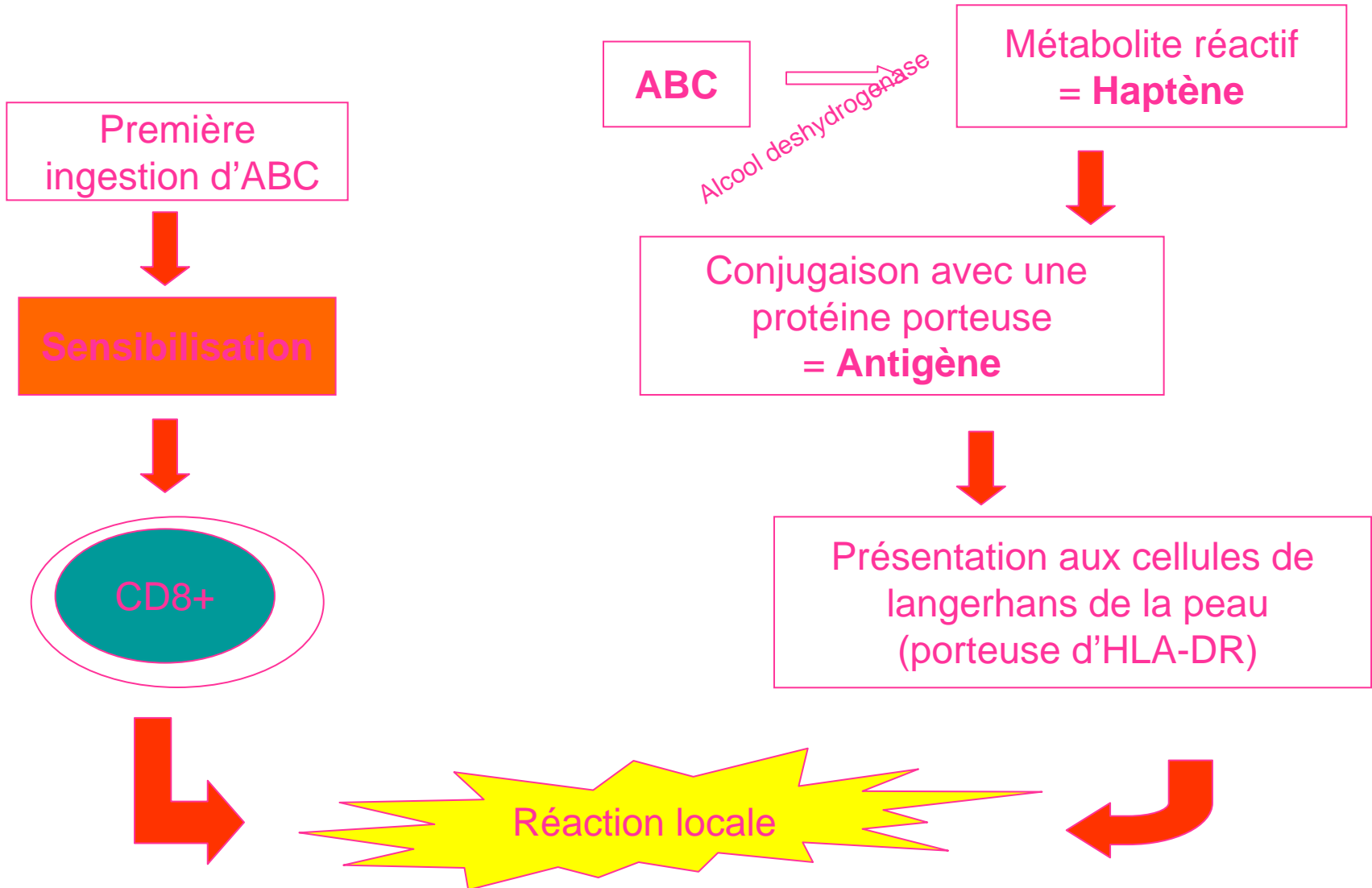


1. retrospective high resolution typing
2. prospective high resolution typing

# Test épicutanés dans PREDICT-1

- Les patch tests étaient un aspect critique de l'étude car les résultats de ces derniers faisaient partie intégrante du critère principal d'évaluation
- Deux types de patients ont été testés
  - Patients tolérants à l'abacavir (n=100)
  - Patients ayant fait une réaction d'hypersensibilité à l'abacavir, 6 semaines après l'HSR
- Trois visites étaient prévues (0hr, 24hr, 48 hr)
- Des photographies numériques ont été interprétées par un comité indépendant d'experts dermatologistes.

# Rationnel pour des patchtests: *exemple de l'abacavir*



# Patch testing procedure

Visit 1  
(baseline)

Visit 2

Visit 3

Receive patch testing kit

Patch preparation  
Patch application



0

24-hour reading



1

48-hour reading



2

Send photographs and relevant section of CRF to central evaluation committee

Day





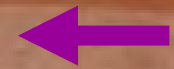
**Étiquetage des flacons: en aveugle de la concentrations d'abacavir  
(placebo, 1%,10%, vaseline seule)**





# Visit 1 - Patches applied

10096



Subject number

18/1/06



Date

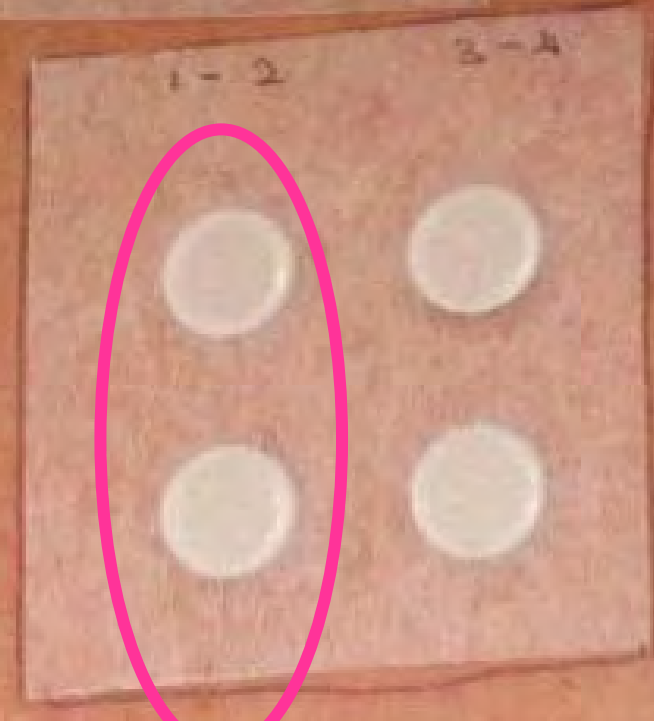
10:30 AM



Time

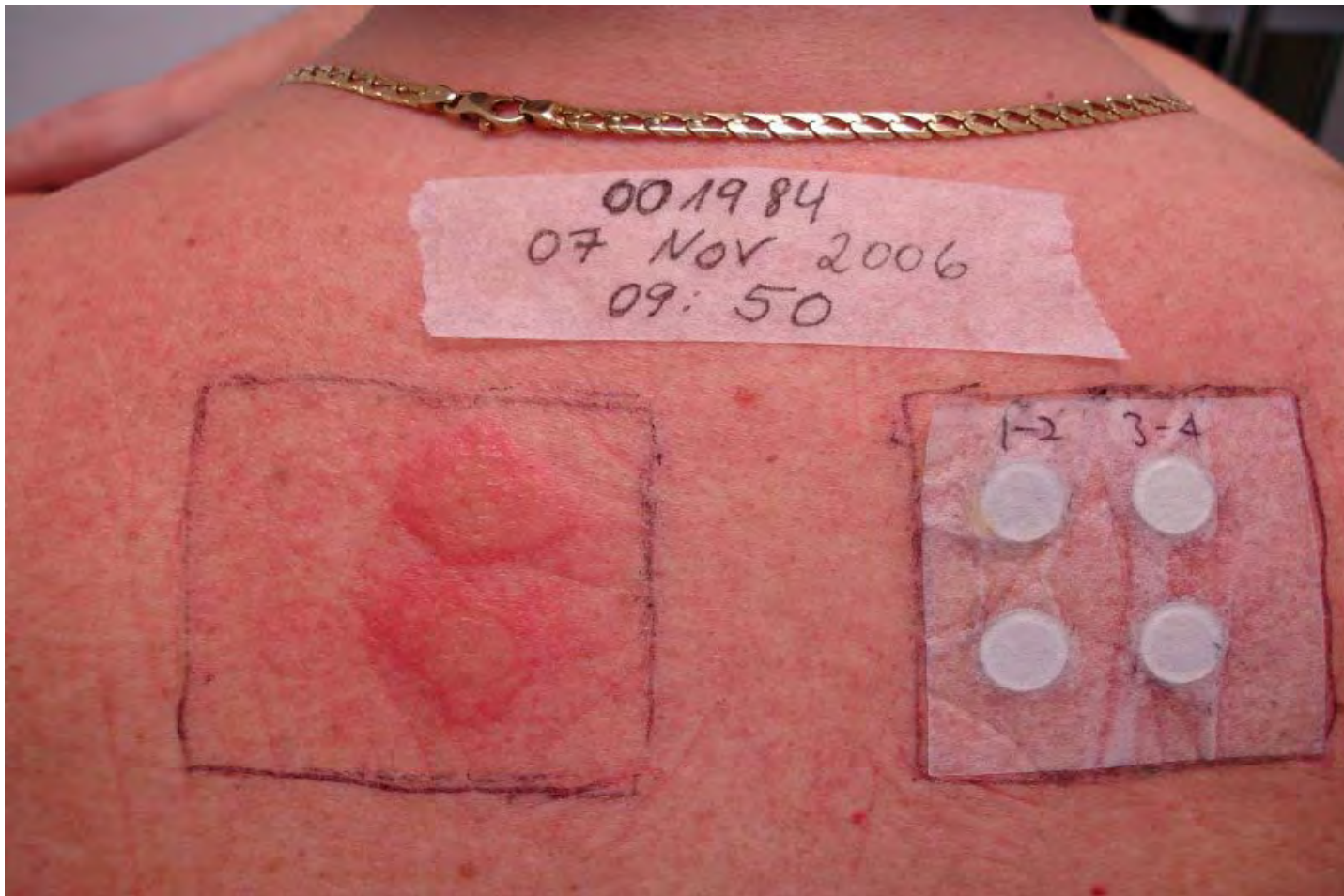


Control



Control

# Exemple Patch test Positif (2)



# Exemple Patch test Positif (3)



# Exemple Patch test Positif ++(1bis)

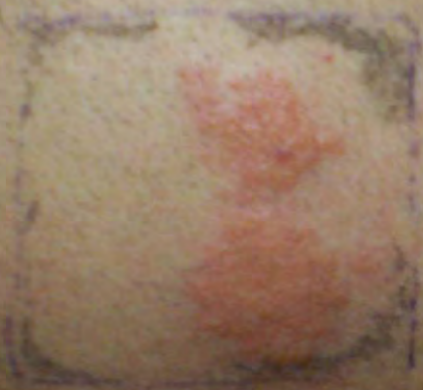


# Exemple Patch test Positif ++(2bis)



INFECTION  
BASURA

000082  
10/12/06  
1425





# Critères d'évaluation secondaires

## Spécificité du Patch Test en fonction du diagnostic clinique d'HSR

	Sujets ayant toléré ABC avec un Patch Test N=100
Patch Test Positif	0
Patch Test Négatif	100
Total	100

Spécificité:  $100/100 = 100\%$       95% CI (96.4%, 100%)

Tous les sujets ayant toléré ABC avaient un test HLA-B\*5701 négatif



# Association between HLA-B\*5701 Status and Patch Test Results

## Control Arm, HSR Subjects

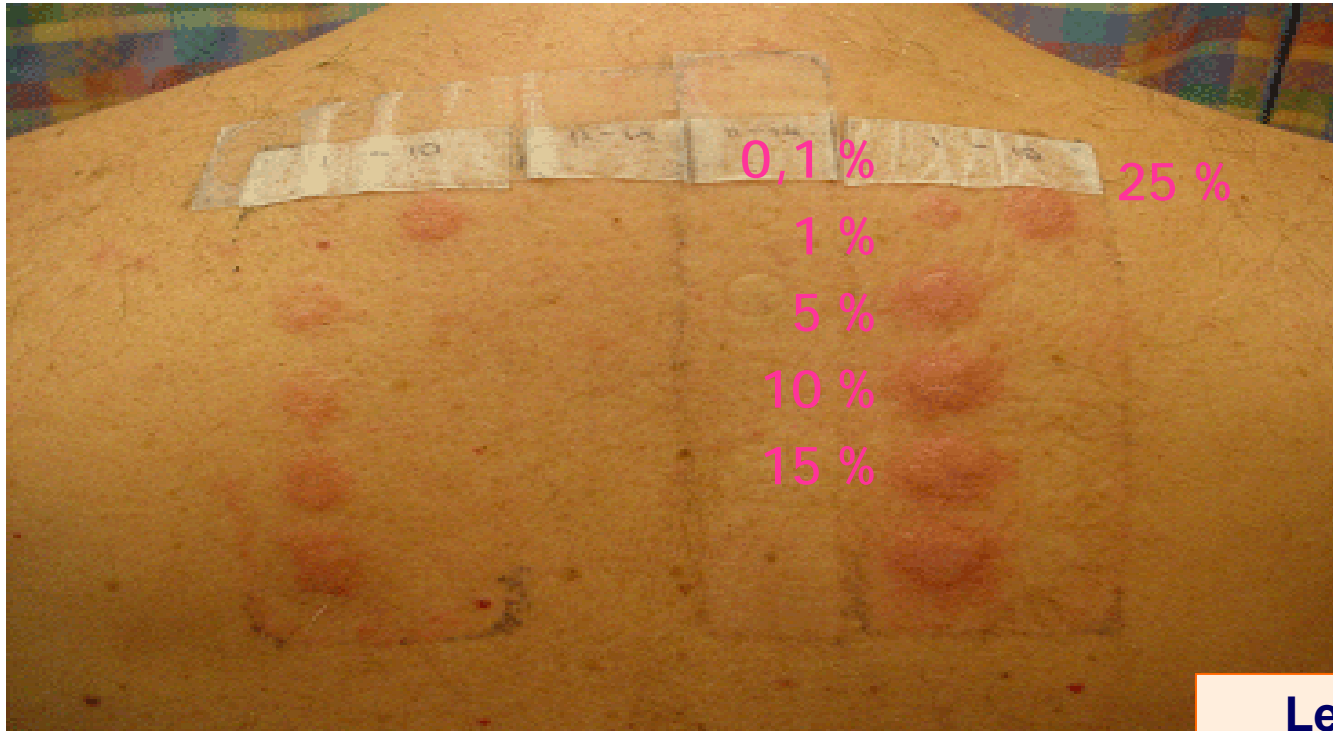
	Positive Patch Test	Negative Patch Test	Total
HLA-B*5701 Positive	23	6	29
HLA-B*5701 Negative	0	32	32
Total	23	38	61

Specificity:	32/38 = 84.2%	95% CI (68.7%, 94.0%)
Sensitivity:	23/23 = 100%	95% CI (85.2%, 100.0%)
PPV:	23/29 = 79.3%	95% CI (60.3%, 92.0%)
NPV:	32/32 = 100%	95% CI (89.1%, 100.0%)

# Tests cutanés à l'ABACAVIR : intérêt diagnostique - Experience initiale\* (Toronto)

- **Groupe 1** : 10 patients ayant présenté une hypersensibilité probable à l'abacavir
- **Groupe 2** : 10 patients contrôles tolérants à l'abacavir (pas d'HSR)
- **Résultats** :
  - tous les patients du groupe 1 ont un test positif versus aucun dans le groupe contrôle à 24 et 48 heures et pour toutes les concentrations testées
  - la réaction au test est restée locale avec absence de signes systémiques
  - la biopsie de la zone cutanée testée montre une réponse lymphocytaire T importante d'aspect histopathologique identique à celle de la réaction cutanée initiale (infiltrat CD8).
  - **Corrélation avec la présence d'HLA B5701**

# Tests cutanés à l'ABACAVIR (L'expérience de Toronto)

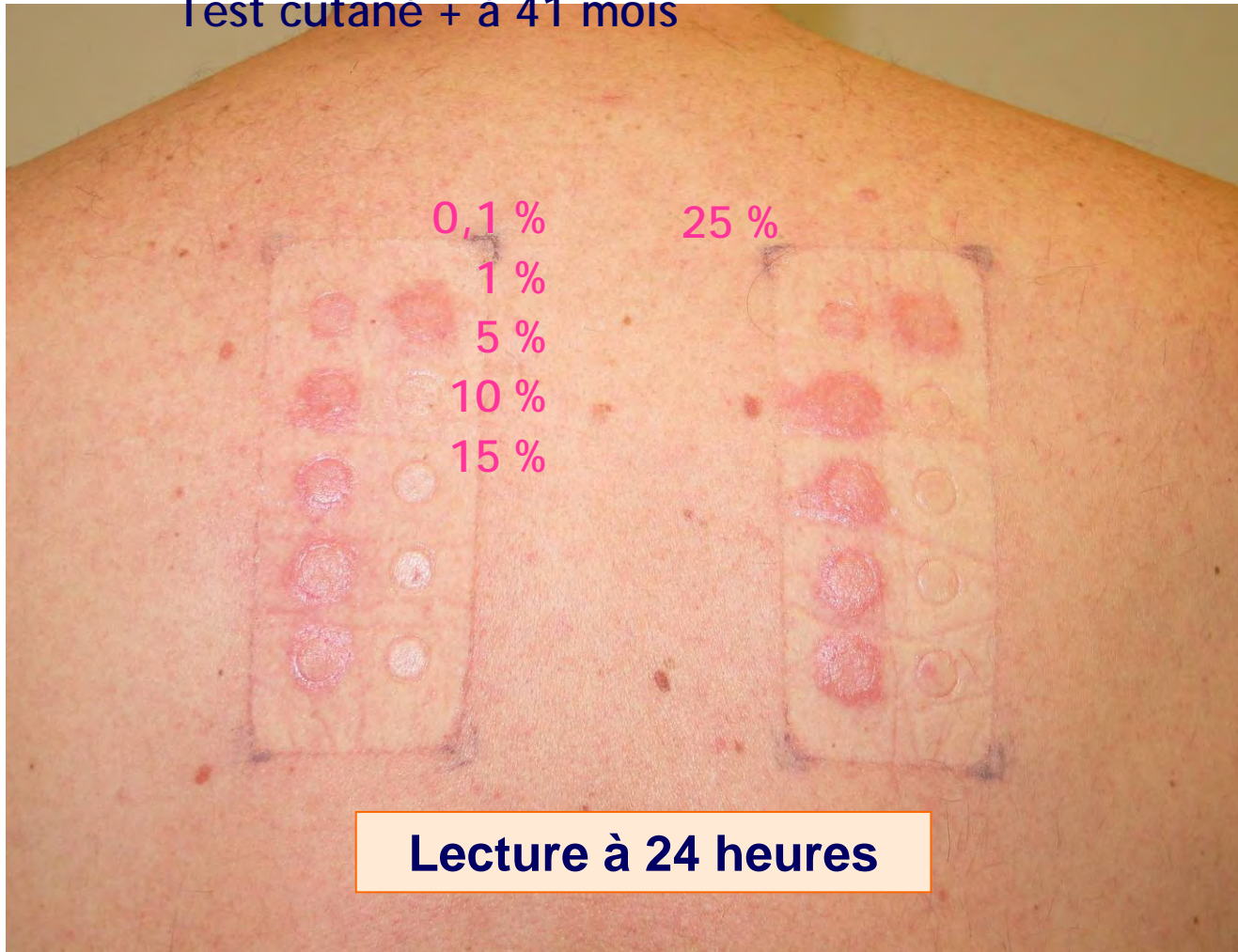


**Lecture et retrait  
des patchs à 48 heures**

Application sur la peau avec et sans occlusion  
d'une concentration diluée non irritante d'ABC  
dans un véhicule de type vaseline

# Tests cutanés à l'ABACAVIR : Durée de la réaction immunitaire

Test cutané + à 41 mois

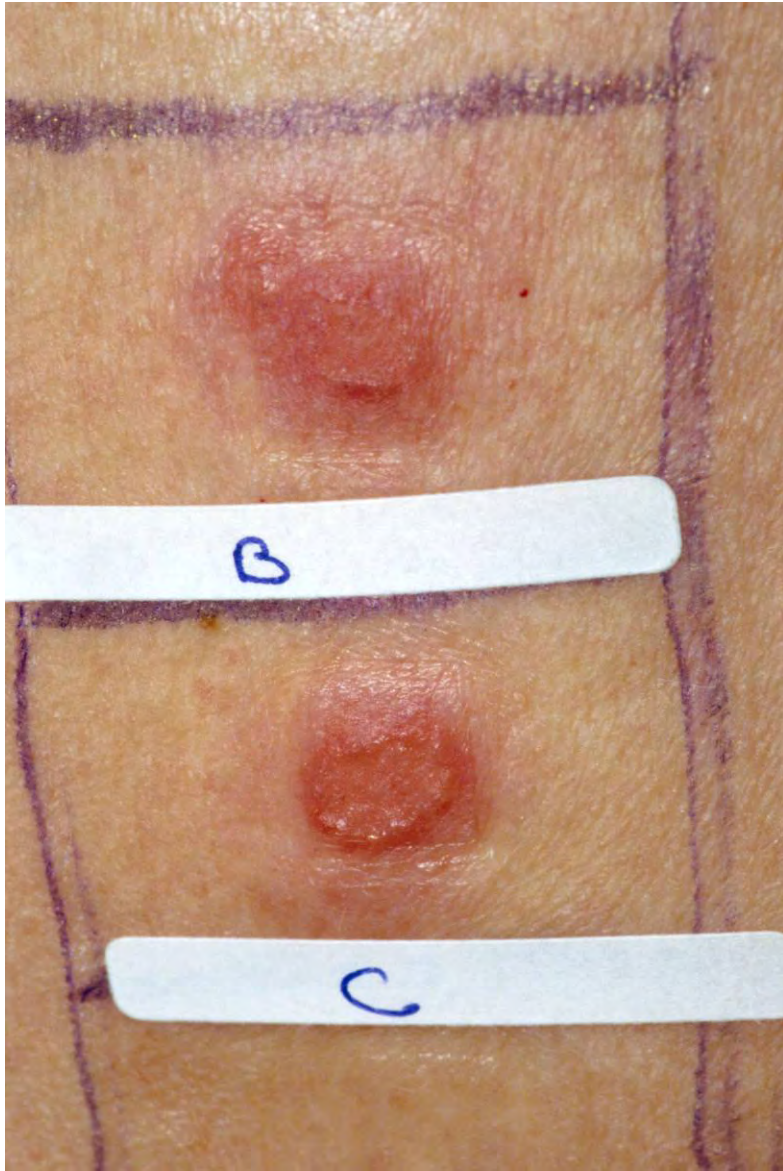


**7/10 patients** de la première étude (*AIDS 2002*) **restent positifs au test cutané en moyenne 2 ans** après l'épisode initial d'HSR (7 mois à 42 mois)

**ETUDE MULTICENTRIQUE DES TESTS  
CUTANES MEDICAMENTEUX DANS  
L'EXPLORATION DES TOXIDERMIES AUX  
ANTIRETROVIRAUX CHEZ LES PATIENTS  
INFECTES PAR LE VIH**

**PATCHWORK II**

**Milpied-Homsy B, Lefebvre A, Carbonnel E, Aquilina C,  
Adamski H, Machet L, Guinnepain MT, Barbaud A, Assie  
H, Doutre S, Skowron H, Avenel M, Castelain M.**



# PATCHWORK II

- Multicentrique, nationale, 11 centres
- Groupe toxidermie : 50 pts  
Groupe témoin : 100 pts  
Durée essai 8 mois
- Matériel et méthodes
  - **patchtests** au moins 6 sem. après disparition toxidermie, sans délai pour témoins
  - avec médicaments ds formes commercialisées
  - préparations à la pharmacie hosp. de chaque centre  
dilution 30 % eau et 30 % vaseline
  - lecture aveugle - critères ICDRG

# PATCHTESTS - RESULTATS

## Groupe témoins

- 161 tests (réalisés en double vas et eau)

(Epivir 36, Retrovir 23, Videx 14, Viramune 12, Ziagen 11, Combivir 10, Norvir 9, Kaletra 9, Sustiva 8, Viracept 8, Viread

5,

Trizivir 4, Invirase 3, Reyataz 2, Crixivan 2, Telzir 1)

Tous négatifs (*sauf 1 « irritatif » avec Sustiva*)

Excellente spécificité



# PATCHTESTS - RESULTATS

## Groupe toxidermies

- 37 patients testés : 9 patients positifs = 19 %
- Confirmation de l'imputabilité certaine / probable
- Sensibilité (positivité / imputabilité)
  - Trizivir (ABC) = 1/3 = 33 %
  - Ziagen (ABC) = 2/6 = 33 %
  - Viramune = 3/14 = 21,4 %
  - Sustiva = 0/6 = 0 %

# ANALYSE GENETIQUE - RESULTATS

- 81 pts prélevés
- 9 patients B\*5701 positifs

Témoins

2 /47 (4,3 %)

Toxidermies

7/34 (20,6 %)

$p = 0,031$

- **Corrélation avec l'hypersensibilité à l'abacavir**

2 témoins B\*57 positifs : jamais reçu d'ABC

7 toxidermies B\*57 positifs :

- ABC imputé 4/7 (57%) [patch positif 3/3]
- autres ARV imputés 3/7 : Eпивir, Viramune, Agenerase  
(1 patient B57 + a déjà reçu ABC : sans réaction)

# CONCLUSION DE CETTE ETUDE

- Le test épicutané est un procédé spécifique et sensible pour confirmer ou infirmer rétrospectivement un diagnostic d'HSR à l'abacavir: outil d'imputabilité
- La réalisation du test doit être fait par un expert dermato-allergologue impliqué dans les toxidermies
- Validation du test génétique HLA B57 01

# Conduite à tenir

Imputabilité médicamenteuse

Poursuite ou non du traitement

Alternatives thérapeutiques

## *Signes de gravité*

VIGILANCE, SURVEILLANCE RAPPROCHÉE  
SI ARRÊT, JAMAIS DE RÉINTRODUCTION\*

protocoles de réintroduction progressive : désensibilisation

# Signes de gravité

## 1- Signes cutanés

EMP étendu  
douloureux  
infiltré, œdémateux  
desquamatif, suintant  
décollements cutanés  
Atteinte muqueuse (conjonctivale, buccale...)

## 2- Signes généraux

Fièvre  
adénopathies  
malaise général  
nausées, vomissements  
myalgies, arthralgies

## 3- Signes biologiques

hyperéosinophilie, granulopénie  
transaminases hépatiques  
créatinémie

# Que retenir des Patchtests en cas de toxidermies au cours du VIH

- Tests: outil d'imputabilité
- Excellente tolérance
- Spécifique et sensible(pas de faux positifs)
- Réponse indépendante du statut immunitaire

*A review of drug patch testing and implications for HIV clinicians  
Neil H. Shear, Brigitte Milpied, Derk P. Bruynzeel ,Elisabeth Phillips  
AIDS,2008,22:999-1007*

# Conclusion: Toxidermies

- Grande Vigilance
- Parfois "prise de risque"
- Collaboration infectiologue/dermatologue
- Préserver l'avenir thérapeutique
- Modèle pour une meilleure compréhension des toxidermies en général