

**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.

RAPPEL I

- Toxidermies : risque élevé chez les patients VIH+
- Rapportées avec les ANTIRETROVIRAUX : toutes les classes
 - INTI (5 %)
 - IP (10 - 20 %)
 - INNTI (30 %)
- Exanthème maculo-papuleux : forme la plus fréquente (75 %)
- Imputabilité complexe : « trithérapies »
- Contexte thérapeutique encore difficile

RAPPEL II

ETUDE PILOTE NANTAISE MENEÉE EN 2001 PATCHWORK I

- 20 patients VIH +
- Toxidermie à un ARV dans l'année précédente
- Patchtests aux ARV suspectés dans leur forme commerciale
 - 30 % vaseline et 30 % eau
 - préparations extemporanées à la PH
- Lecture aveugle - critères ICDRG

PATCHWORK I - RESULTATS

- Tests positifs 8/20 (40 %)
- Bonne corrélation avec l'imputabilité clinique
- Absence d'influence de la gravité de la toxidermie sur réponse aux tests
- Absence d'influence du statut immunitaire
- Influence de la molécule ARV sur réponse,
- Influence du véhicule : *eau > abacavir*
vas > nevirapine
- Excellente tolérance

MAIS

- Faiblesse de l'échantillon
- Caractère monocentrique
- **Absence de témoins**
- Reproductivité, spécificité



PATCHWORK II

ET PARALLELEMENT NOUVELLES DONNEES GENETIQUES

- Susceptibilité génétique à l'hypersensibilité à l'abacavir

Présence de l'allèle HLA-B*5701

Ref : - Hetherington S, et al. Genetic variation HLA-B region and hypersensitivity reactions to abacavir. *Lancet*. 2002; 359(9312): 1121-2

- Mallal S. 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; 359:727-32

Génétique Martin PNAS 2004; 101: 4180-5

- Western Australian HIV cohort : 238 sujets exposés

Table 2. MHC alleles observed within the abacavir-hypersensitive and -tolerant controls

| MHC marker | Hypersensitive, <i>n</i> (%) | Tolerant, <i>n</i> (%) | OR | Positive predictive value, % | Negative predictive value, % |
|---|---------------------------------|---------------------------|---------|---------------------------------|---------------------------------|
| <i>HLA-B*5701</i> | 17 (94.4) | 4 (1.7) | 960.0 | 78.9 | 99.4 |
| <i>C4A6</i> | 14 (77.8) | 7 (3.0) | 111.5 | 72.2 | 98.3 |
| <i>HLA-DRB1*0701, HLA-DQ3</i> | 14 (77.8) | 11 (4.8) | 69.7 | 65.0 | 98.3 |
| <i>Hsp70-Hom M493T</i> | 17 (94.4) | 51 (22.2) | 59.7 | 25.4 | 99.3 |
| <i>HLA-B*5701, C4A6</i> | 14 (77.8) | 0 | 1,485.0 | 100.0 | 98.4 |
| <i>HLA-B*5701, HLA-DRB1*0701, HLA-DQ3</i> | 14 (77.8) | 0 | 1,485.0 | 100.0 | 98.4 |
| <i>HLA-B*5701, Hsp70-Hom M493T</i> | 17 (94.4) | 1 (0.43) | 3,893.0 | 93.8 | 99.5 |

The *HLA-B*5701*, *HLA-DRB1*0701*, *HLA-DQ3*, and *C4A6* typing was performed as described in our previous study (1). The *Hsp70-Hom M493T* SNPs were typed by using a combination of restriction fragment-length polymorphism and sequence-specific primer polymorphism assays. For all MHC markers, corrected *P* values are <0.00001. Positive and negative predictive values were calculated within the retrospective abacavir-exposed cohort (*n* = 200), to exclude potential confounding caused by the active exclusion of abacavir use among those carrying 57.1 AH markers in the prospective cohort.

Génétique

Hetherington, Lancet 2002; 359: 1121-2

- Étude GSK: 200 sujets exposés

| | White | | Black | | Other | |
|------------------------|-------------|-----------|-----------|-----------|------------|-----------|
| | Patients | Controls | Patients | Controls | Patients | Controls |
| HLA-B57 | 36/65 (55%) | 2/80 (3%) | 2/9 (22%) | 1/18 (6%) | 1/10 (10%) | 1/15 (7%) |
| HLA-B*5701 | 36/65 (55%) | 1/80 (1%) | 0/9 | 0/18 | 1/10 (10%) | 0/15 |
| HLA-B*5701 and HLA-DR7 | 15/46 (33%) | 1/69 (1%) | NA | NA | 1/10 (10%) | NA |

NA=not applicable.

Table 2: Frequencies of HLA-B57, HLA-B*5701, and combination of HLA-B*5701 and HLA-DR7

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 commerciales
 - préparations à la pharmacie hosp. de chaque centre
 - dilution 30 % eau et 30 % vaseline
 - lecture aveugle - critères ICDRG

ANALYSE GENETIQUE

⇒ recherche de l'allèle HLA-B*5701 ds
population Toxidermie et la population
Témoin
+ DNA thèque

PATCHWORK II - RESULTATS

■ 91 inclusions, **84 analysables**

- Toxidermies = 37 p.
- Témoins = 47 p.

■ **Données démographiques**

| | Témoins | Toxidermies | |
|-----------------------|-----------------|----------------|------------|
| Sexe F | 12 (25,5 %) | 10 (27,0 %) | $p = 1$ |
| M | 35 (74,5 %) | 27 (73,0 %) | |
| Race Caucasien | 39 (83,0 %) | 31 (83,8%) | $p = 1$ |
| Noir | 5 (10,6 %) | 3 (8,1 %) | |
| Asiatique | 0 | 0 | |
| Autre | 3 (6,4 %) | 3 (8,1 %) | |
| Age Min - Max | 26 - 72 | 26 - 67 | $p = 0,97$ |
| Moy \pm ET | 45.3 \pm 10.3 | 45.4 \pm 9.0 | |

■ **ATCD Toxidermies**

21,6 % Toxidermies $p = 0,0192$
4,3 % Témoins

STADE CDC

| | Témoins | Toxiderm. | Total | |
|-----------------|---------|-----------|--------|----|
| SIDA | 23,4 % | 18,9 % | 21,4 % | |
| Sympt. Mineurs | 8,5 % | 13,5 % | 10,7 % | ns |
| Asymptomatiques | 68,1 % | 67,6 % | 67,9 % | |

STADE BIOLOGIQUE

| | Témoins | Toxiderm. | Total | |
|---|---------|-----------|-------|------------|
| CD4 (ϕ /mm ³) mediane | 483 | 410 | 445 | $p=0,0342$ |
| Charge virale (log ₁₀ cp/ml) | 1 | 1,32 | 1,13 | ns |

GRUPE TOXIDERMIES

- Type
 - EMP = 28 (76%)
 - Erythrodermie = 6
 - DRESS = 2
 - EP, SSJ = 3
- Sévérité (grade 3 et 4)
28 / 37 = 76 %
- Délai de survenue: 1 à 92 jours = 23 j moy.
- Durée évolution: 2 à 49 jours = 16 j moy.
- Durée évolution après arrêt ARV = 10 jours

GROUPE TOXIDERMIES IMPUTABILITE CLINIQUE

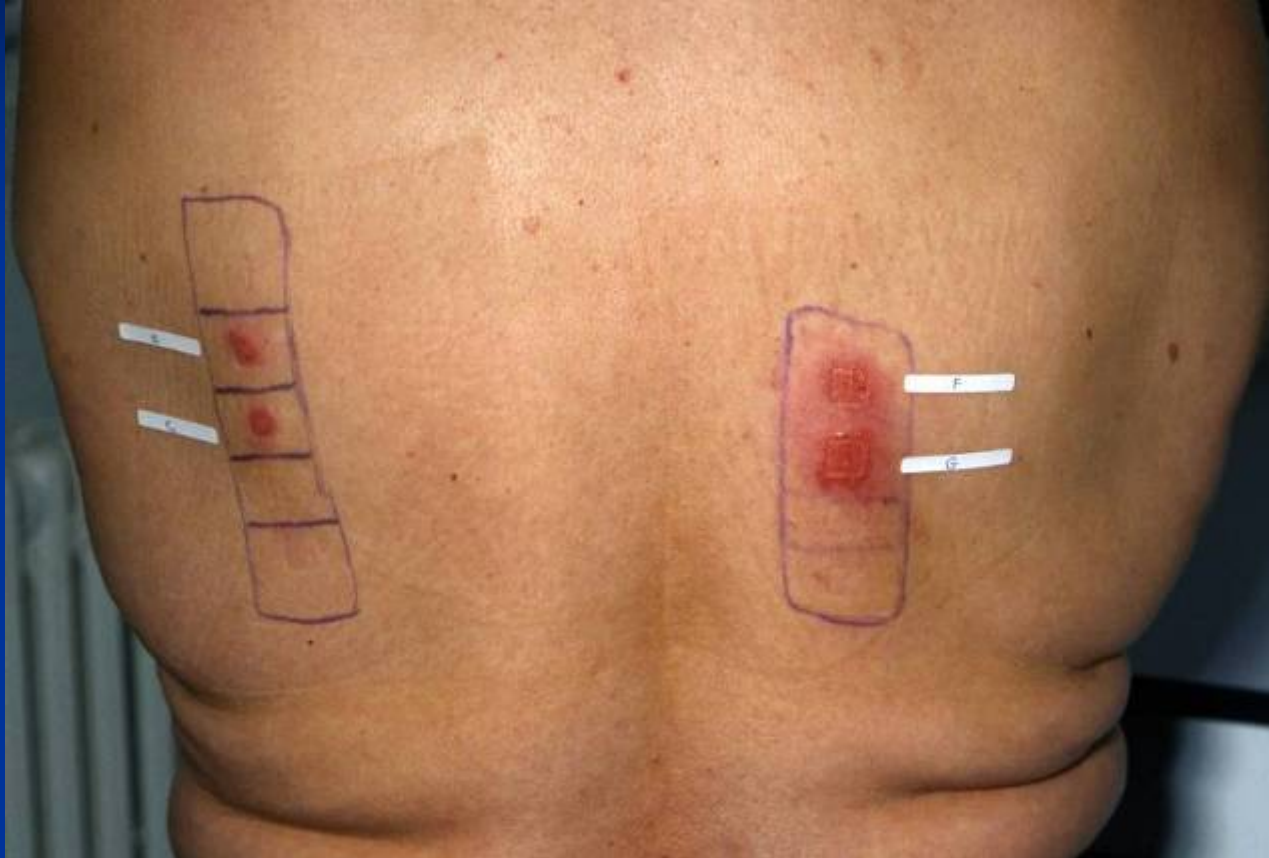
PRINCIPAUX ANTIRETROVIRAUX IMPUTES
(imputabilité certaine et probable)

| | | |
|-----|--------------------|----|
| NVP | Viramune | 14 |
| ABC | Ziagen et Trizivir | 9 |
| EFV | Sustiva | 6 |
| APV | Agenerase | 2 |
| ATZ | Reyataz | 2 |
| TDF | Viread | 1 |
| T20 | Fuzeon | 1 |
| 3TC | Epivir | 1 |

PATCHTESTS - RESULTATS

Groupe toxidermies

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







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, Zerit 5, Trizivir 4, Invirase 3, Reyataz 2, Crixivan 2, Telzir 1)

Tous négatifs (sauf 1 « irritatif » avec Sustiva)

Excellente spécificité

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*5701 positifs : jamais reçu d'ABC

7 toxidermies B*5701 positifs :

- ABC imputé 4/7 (57%) [patch positif 3/3]
- autres ARV imputés 3/7 : Epivir, Viramune, Agenerase
(1 patient B5701 + a déjà reçu ABC : sans réaction)

ANALYSE GENETIQUE - RESULTATS

- **Autres allèles du locus B** : pas de différence notable entre témoins et toxidermiques

Trop faible échantillon.

- (DNA thèque - Etudes en cours)

CONCLUSION I

Tests épicutanés aux ARV

- Sensibilité inférieure à celle retrouvée
 - dans l'étude pilote
 - données des tests épicutanés médicamenteux dans la population générale
 - Sensibilité variable selon les ARV (*)
- Excellente spécificité
- Problèmes de standardisation en rapport avec technique « artisanale » (*disposer du principe actif et concentration fixe*)
- Excellente tolérance

* *Phillips EJ. Et al. Utility of patchtesting in patients with hypersensitivity syndromes associated with abacavir. AIDS 2002; 16:2223-5*

CONCLUSION II

Analyse génétique

- Confirmation du lien entre l'allèle B*5701 et l'hypersensibilité à l'abacavir dans un échantillon de population française.
- Poursuite études génétiques (DNA - thèque)

Remerciements aux services d'infectiologie et pharmacies hospitalières

- Nantes
- Lyon Ed.Herriot
- Toulouse
- Rennes
- Paris(Foch)
- Lyon Hotel Dieu
- Tours
- Marseille
- Nancy
- Angers
- Bordeaux
- Creteil