

THESE
pour le
DIPLÔME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE
par
Solène MACE

Présentée et soutenue publiquement le 23 Mars 2006

**TESTS EPICUTANES ET PREDISPOSITIONS GENETIQUES
DANS L'EXPLORATION ET LA SURVENUE DES
TOXIDERMIES AUX ANTIRETROVIRAUX**

Président : Mr PINEAU Alain, Professeur de Toxicologie
Membres du jury : Mme MILPIED-HOMSI Brigitte, Praticien Hospitalier
(Service de dermatologie et CISH)
Mr RAFFI François, Professeur des Maladies Infectieuses
et Maladies Tropicales (Coordonnateur du CISH)
Mme Martine CHAUVELON, Pharmacien d'Officine

SOMMAIRE

Liste des abréviations -----	7
Introduction -----	9
<u>Partie I : Les toxidermies aux antirétroviraux</u> -----	10
I-Les antirétroviraux -----	11
<u>I-1 Les différentes classes d'antirétroviraux et leur mécanisme d'action</u> -----	11
I-1-1 Les inhibiteurs de la transcriptase inverse -----	11
I-1-2 Les Inhibiteurs de la protéase-----	12
I-1-3 Inhibiteur de fusion -----	13
I-2 Les multithérapies antirétrovirales -----	13
II-Les toxidermies -----	16
<u>II-1 Définition</u> -----	16
<u>II-2 Physiopathologie</u> -----	16
II-2-1 Les mécanismes non immunologiques -----	17
II-2-1-1 <i>Les toxidermies prévisibles par toxicité directe</i> -----	17
II-2-1-2 <i>Les toxidermies prévisibles par toxicité indirecte</i> -----	18
II-2-1-3 <i>Les réactions pseudoallergiques</i> -----	20
II-2-1-4 <i>Les réactions imprévisibles</i> -----	20
II-2-2 Les mécanismes immunologiques -----	21
II-2-2-1 <i>La classification de Gell et Coombs</i> -----	21
II-2-2-2 <i>Les données récentes sur la physiopathologie de ces toxidermies</i> -----	24
<u>II-3 Les principaux aspects cliniques des toxidermies aux antirétroviraux</u> -----	27
II-3-1 Les exanthèmes maculo-papuleux -----	27
II-3-2 Les syndromes de Lyell et de Stevens-Johnson-----	29
II-3-3 Le syndrome d'hypersensibilité-----	30
III-L'imputabilité médicamenteuse -----	32
<u>III-1 L'imputabilité intrinsèque</u> -----	32
III-1-1 Les critères chronologiques-----	32
III-1-2 Les critères sémiologiques-----	35
<u>III-2 L'imputabilité extrinsèque</u> -----	36
IV-La nature et l'incidence des toxidermies aux antirétroviraux -----	37
<u>IV-1 Les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse</u> -----	37
IV-1-1 Névirapine -----	37
IV-1-2 Efavirenz -----	40
IV-1-3 Délavirdine -----	42
<u>IV-2 Les inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques de la transcriptase inverse</u> ---	42
IV-2-1 Abacavir-----	42
IV-2-2 Zidovudine-----	44
IV-2-3 Zalcitabine -----	45
IV-2-4 Didanosine -----	45
IV-2-5 Lamivudine -----	45

IV-2-6 Stavudine-----	46
IV-2-7 Emtricitabine -----	46
IV-2-8 Ténofovir disoproxil-----	46
<u>IV-3 Les inhibiteurs de la protéase</u> -----	46
IV-3-1 Amprénavir -----	46
IV-3-2 Fosamprénavir-----	47
IV-3-3 Indinavir-----	47
IV-3-4 Lopinavir + ritonavir -----	47
IV-3-5 Nelfinavir -----	47
IV-3-6 Ritonavir -----	48
IV-3-7 Saquinavir-----	48
IV-3-8 Atazanavir -----	48
<u>IV-4 L'inhibiteur de fusion : Enfuvirtide</u> -----	48
V-Les patch-tests -----	49
<u>V-1 Définition</u> -----	49
<u>V-2 Intérêt</u> -----	49
<u>V-3 Optimisation des patch-tests</u> -----	49
<u>V-4 Particularités des résultats</u> -----	50
<u>V-5 Evaluation des patch-tests</u> -----	52
<u>V-6 Conclusion</u> -----	52

Partie II : Implication de la pharmacogénétique dans la survenue des toxidermies----- 53

I-Généralités : l'ensemble des facteurs de risque -----	54
II-La pharmacogénétique -----	57
<u>II-1 Apparition et définition</u> -----	57
<u>II-2 Présentation générale de la pharmacogénétique</u> -----	57
II-2-1 Le polymorphisme des enzymes de métabolisation et de détoxification des médicaments-----	57
II-2-2 Le polymorphisme des transporteurs des médicaments-----	59
II-2-3 Le polymorphisme des récepteurs des médicaments -----	60
II-2-4 Les polymorphismes annexes -----	61
III-Pharmacogénétique des réactions cutanées médicamenteuses graves -----	63
<u>III-1 Présence de cas familiaux</u> -----	63
<u>III-2 Facteurs génétiques généraux</u> -----	63
III-2-1 Le sexe -----	63
III-2-2 La race-----	64
<u>III-3 Le polymorphisme des enzymes de métabolisation et de détoxification à l'origine des toxidermies graves</u> -----	66
III-3-1 Réactions aux sulfamides -----	66
III-3-1-1 <i>Les principales voies de métabolisation</i> -----	66
III-3-1-2 <i>L'hypothèse toxique des réactions aux sulfamides</i> -----	67
III-3-2 Réactions aux anticonvulsivants -----	68

<u>III-4 Autres polymorphismes affectant l'évolution des médicaments dans l'organisme</u> -----	70
<u>III-5 Gènes contrôlant la réponse immunitaire</u> -----	70
III-5-1 Polymorphisme du complexe majeur d'histocompatibilité-----	70
III-5-2 Polymorphisme des cytokines pro-inflammatoires-----	74
<u>Partie III : Etude multicentrique « Patchwork 2 »</u> -----	77
I-Présentation des études « Patchwork 1 et 2 » -----	78
II-Objectifs de l'étude « Patchwork 2 » -----	79
III- Matériels et méthodes -----	80
<u>III-1 Les tests épicutanés</u> -----	80
<u>III-2 Recherche génétique</u> -----	81
IV-Présentation des patients -----	82
<u>IV-1 Les données générales concernant les patients</u> -----	83
IV-1-1 Les données démographiques-----	83
IV-1-2 Les antécédents-----	83
<u>IV-2 Les données générales concernant les toxidermies</u> -----	84
<u>IV-3 Les données concernant le statut immunitaire et virologique des patients</u> -----	84
<u>IV-4 Les données concernant le traitement antirétroviral testé</u> -----	86
V-Présentation des résultats de l'étude concernant les patch-tests -----	88
<u>V-1 Positivité globale des tests</u> -----	88
<u>V-2 Corrélation entre la réponse des tests et l'imputabilité clinique</u> -----	88
<u>V-3 Positivité des tests en fonction du médicament imputé</u> -----	88
<u>V-4 Positivité des tests en fonction du degré de sévérité de la toxidermie</u> -----	90
<u>V-5 Positivité des tests en fonction de la sémiologie de la toxidermie</u> -----	90
<u>V-6 Influence du véhicule sur la positivité des tests</u> -----	91
<u>V-7 Relation entre la réponse aux tests et le statut immunitaire des patients</u> -----	94
<u>V-8 Relation entre la réponse aux tests et le statut virologique des patients</u> -----	94
<u>V-9 Positivité des tests en fonction des antécédents</u> -----	95
V-9-1 Antécédents d'atopie-----	95
V-9-2 Antécédents d'allergies-----	95
V-9-3 Antécédents de toxidermies ou d'allergies médicamenteuses-----	95
V-9-4 Antécédents d'intolérance médicamenteuse et d'autres atteintes dermatologiques-----	95
<u>V-10 Les effets indésirables lors de la pose des patch-tests</u> -----	96
<u>V-11 Résultats des patch-tests dans le groupe II (Témoin)</u> -----	97
VI-Présentation des résultats de l'étude concernant l'analyse génétique -----	98
<u>VI-1 Les données des analyses génétiques</u> -----	98
<u>VI-2 Corrélation entre l'allèle HLA-B5701 et le risque de toxidermie à l'abacavir</u> -----	98
VII-Discussion -----	100

Conclusion -----	102
Bibliographie -----	104
Annexes -----	114
Annexes 1 à 4 : Tableaux récapitulatifs des antirétroviraux -----	115
Annexes 5 et 6 : Critères d'exclusion et d'inclusion des groupes I et II -----	122
Annexes 7 et 8 : Notes d'information aux patients des groupes I et II -----	124
Annexe 9 : Consentement de participation-----	126
Annexes 10 à 24 : Tableaux récapitulatifs des données de l'étude « Patchwork 2 »-----	127

LISTE DES ABREVIATIONS

A	Adultes
ABC	Abacavir
ADN	Acide désoxyribonucléique
AINS	Anti-inflammatoires non stéroïdiens
AMM	Autorisation de mise sur le marché
APV	Amprénavir
Arg	Arginine
ARN	Acide ribonucléique
ARV	Antirétroviral / Antirétroviraux
ATV	Atazanavir
AVK	Antivitamines K
AZT	Zidovudine
BCG	Bacille de Calmette-Guerin
BZD	Benzodiazépines
Cap	Capsules
CCPRB	Comité consultatif de protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales
CIC	Complexe immunitaire circulant
CPA	Cellules présentatrices d'antigènes
CMH	Complexe majeur d'histocompatibilité
Cpé	Comprimés
CPK	Créatine-phosphokinase
CSP	Code de la Santé Publique
CV	Charge virale
DCI	Dénomination commune internationale
ddC	Zalcitabine
ddI	Didanosine
DLV	Délavirdine
DRESS	Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms
E	Enfants
EDTA	Acide éthylène diamine tétra-acétique
EFV	Efavirenz
EMP	Exanthème maculo-papuleux
EPF	Erythème pigmenté fixe
FTC	Emtricitabine
Gln	Glutamine
Glu	Acide glutamique
Gly	Glycine
G6PH	Glucose 6 phosphate deshydrogénase
Hb	Hémoglobine
HLA	Human leucocyte antigen
ICDRG	International Contact Dermatitis Research Group
IDV	Indinavir
IEC	Inhibiteur de l'enzyme de conversion
IH	Insuffisance hépatique
INH	Isoniazide
INTI	Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse

INNTI	Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse
IP	Inhibiteurs de la protéase
IR	Insuffisance rénale
LES	Lupus érythémateux systémique
LPV	Lopinavir
NET	Nécrolyse épidermique toxique
NFS	Numération de formule sanguine
NFV	Nelfinavir
PEAG	Pustulose exanthématique aiguë généralisée
P-gp	Glycoprotéine P
PNN	Polynucléaires neutrophiles
RT	Reverse transcriptase ou transcriptase inverse
RTV	Ritonavir
S buv	Solution buvable
SC	Sous-cutané
SJS	Syndrome de Stevens-Johnson
SQV	Saquinavir
3TC	Lamivudine
TD	Troubles digestifs
TDF	Ténofovir disoproxil
TG	Triglycérides
TMP	Triméthoprime
TNF	Tumor necrosis factor
TPMT	Thiopurine S méthyltransférase
UGT1A1	Uridine diphosphate glucuronosyltransférase
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
VIH+	Désigne un patient infecté par le VIH
VLDL	Very light density lipoprotein
WT	Type sauvage

INTRODUCTION

L'infection VIH se développe depuis le début des années 80. Deux types de VIH ont été identifiés : le VIH1* et le VIH2**. La transmission du VIH2 est plus faible que celle du VIH1, que ce soit sexuelle ou materno-fœtale. En l'absence de traitement antirétroviral, le potentiel évolutif de l'infection par le VIH2 est plus lent que celui du VIH1, probablement en rapport avec une réplication virale moins importante.

De nombreux traitements efficaces sont aujourd'hui commercialisés permettant aux patients de stabiliser voire d'améliorer leur état et d'éviter l'entrée dans le stade sida.

Cependant malgré la grande efficacité des traitements antirétroviraux, ceux-ci engendrent de nombreux effets secondaires et parfois mettent en jeu le pronostic vital de l'individu. Parmi ces manifestations, nous étudierons plus particulièrement les effets secondaires cutanés.

Il reste difficile actuellement, d'établir l'implication des antirétroviraux dans la survenue d'une éruption cutanée, du fait qu'il n'existe aucun test biologique et épicutané médicamenteux validé pouvant confirmer cette relation.

Une étude pilote, monocentrique nantaise, réalisée en 2001 a permis une première estimation de l'intérêt des tests épicutanés suite à l'apparition de toxidermies aux antirétroviraux au cours de l'infection VIH.

Nous proposons dans un protocole multicentrique national, de confirmer cet intérêt en évaluant la valeur diagnostique de ces tests, en comparant une population toxidermique à une population témoin.

De plus, des données récentes sur une prédisposition génétique au développement des toxidermies chez le patient VIH (ex : la présence de l'allèle HLA-B5701 prédisposerait les patients VIH à développer une toxidermie à l'abacavir) nous font associer à cette étude la recherche de cet allèle dans les deux populations : toxidermique et témoin.

* Le VIH1 est le plus répandu dans le monde

** Le VIH2 est surtout retrouvé en Afrique occidentale (Guinée, Angola, Mozambique...)

PARTIE I

Les toxidermies aux antirétroviraux

I-Les antirétroviraux

I-1 Les différentes classes d'antirétroviraux et leur mécanisme d'action ^(1,2)

Actuellement les antirétroviraux commercialisés ont trois cibles différentes. Ils agissent sur l'un des deux enzymes suivants nécessaires à la réplication du VIH : la transcriptase inverse (RT) ou la protéase, à l'exception d'une molécule antirétrovirale commercialisée en 2003 qui inhibe la fusion du VIH avec la cellule hôte.

I-1-1 Les inhibiteurs de la transcriptase inverse

La RT est un enzyme réalisant la transformation de l'ARN viral en ADN complémentaire ce qui va permettre l'intégration de l'ADN viral au sein du génome de la cellule hôte. Trois groupes d'antirétroviraux vont avoir comme site d'action la RT, il s'agit des :

- INTI : Inhibiteurs Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse *(Cf annexe 1)*

Ces molécules, dérivées des nucléosides naturels, sont des prodrogues car pour être actives, elles doivent subir une triphosphorylation intracellulaire. Cette forme triphosphorylée leur permet d'entrer en compétition avec les nucléosides naturels. Celle-ci est alors incorporée dans la chaîne d'ADN proviral et engendre le blocage de son élongation. Les INTI agissent donc en tant que substrat et inhibiteur de la RT.

Leur efficacité a été démontrée sur le VIH1 et le VIH2.

Les INTI commercialisés sont :

- RETROVIR® : Zidovudine (AZT) (AMM : 1987)
- VIDEX® : Didanosine (ddI) (AMM : 1992)
- HIVID® : Zalcitabine (ddC) (AMM : 1994)
- EPIVIR® : Lamivudine (3TC) (AMM : 1996)
- ZERIT® : Stavudine (d4T) (AMM : 1996)
- ZIAGEN® : Abacavir (ABC) (AMM : 1999)
- EMTRIVA® : Emtricitabine (FTC) (AMM : 2004)

Les associations commercialisées sont:

- COMBIVIR® : Lamivudine + Zidovudine (AMM : 1998)
- TRIZIVIR® : Lamivudine + Zidovudine + Abacavir (AMM : 2001)
- KIVEXA® : Abacavir + Lamivudine (AMM : 2005)
- TRUVADA® : Emtricitabine + Ténofovir (non commercialisé)

- Inhibiteur nucléotidique de la transcriptase inverse (*Cf annexe 2*)

Il s'agit du VIREAD® (Ténofovir disoproxil, (TDF) AMM : 2001). Ce composé est absorbé et converti en Ténofovir, substance active correspondant à un analogue nucléosidique monophosphate autrement appelé nucléotide. Il subit une diphosphorylation, le transformant en métabolite actif : le ténofovir diphosphate. Celui-ci inhibe les polymérases virales par lésions compétitives directes avec le substrat désoxyribonucléotidique naturel et après incorporation de l'ADN au niveau de la terminaison de sa chaîne. Cet antirétroviral est indiqué chez les patients infectés par le VIH1.

- INNTI : Inhibiteurs Non Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse (*Cf annexe 3*)

Les INNTI ne nécessitent pas de triphosphorylation pour être actifs. Ils n'entrent donc pas en compétition avec la matrice génétique et les nucléosides triphosphorylés. Ils se lient directement sur le site catalytique de la RT et bloquent ainsi les activités ADN polymérase de l'enzyme. Le VIH2 est insensible à ce groupe d'antirétroviraux.

Les INNTI commercialisés sont : ●VIRAMUNE® : Névirapine (NVP) (AMM :1998)
●RESCRIPTOR® : Délavirdine (DLV) (AMM :1998)
●SUSTIVA® : Efavirenz (EFV) (AMM :1999)

I-1-2 Les Inhibiteurs de la protéase (IP) (*Cf annexe 4*)

La protéase est un enzyme clivant les précurseurs polypeptidiques viraux à l'origine des protéines virales nécessaires à la réplication du VIH. Les IP bloquent cette étape de clivage. Ils conduisent donc à la production de virions immatures non infectieux et à l'interruption du cycle viral.

Les IP commercialisés sont :

- NORVIR® : Ritonavir (RTV) (AMM : 1996)
- CRIVAN® : Indinavir (IDV) (AMM : 1996)
- VIRACEPT® : Nelfinavir (NFV) (AMM : 1998)
- KALETRA® : Ritonavir + Lopinavir (LPV/r) (AMM : 2001)
- INVIRASE® FORTOVASE® : Saquinavir (SQV)
(AMM : 1996/2000)
- AGENARASE® : Amprénavir (APV) (AMM : 2000)
- TELZIR® : Fosamprénavir (AMM : 2004)
- REYATAZ® : Atazanavir (ATV) (AMM : 2004)

I-1-3 Inhibiteur de fusion (IF) (Cf annexe 2)

Il existe aujourd'hui une seule molécule ayant ce mécanisme d'action. Le FUZEON® (Enfuvirtide, AMM : 2003) se lie spécifiquement à la glycoprotéine 41 dans le milieu extracellulaire du VIH-1 provoquant l'inhibition de son réarrangement structural. La fusion entre la membrane virale et la membrane de cellule cible ne peut se réaliser, l'entrée de l'ARN viral dans la cellule cible est alors impossible.

I-2 Les multithérapies antirétrovirales ⁽³⁾

L'objectif principal du traitement antirétroviral est de diminuer la mortalité et la morbidité grâce à une prévention et/ou une restauration du déficit immunitaire induit par l'infection VIH. Pour atteindre cet objectif et limiter l'apparition de résistance du VIH aux ARV, il est nécessaire d'associer plusieurs molécules antirétrovirales.

L'instauration d'un traitement antirétroviral est recommandée lorsque le taux de lymphocytes T CD4 est inférieur à 350/mm³ et s'impose avant que ce taux atteigne 200 lymphocytes T CD4/mm³. Cependant avant l'établissement de tout traitement, il est important d'aborder avec le patient certains points sur la maladie et son traitement dans le but d'optimiser l'adhésion du patient à la stratégie thérapeutique. Les points traités portent sur :

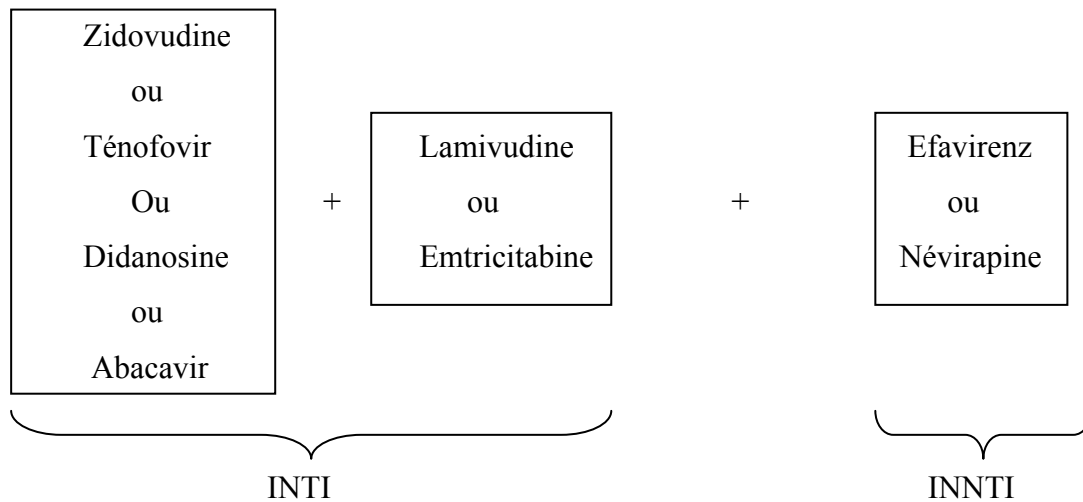
- le caractère chronique mais potentiellement fatal de l'infection à VIH ;
- les buts du traitement antirétroviral : rôle pronostic des CD4 et de la charge virale ;
- l'importance du 1^{er} traitement antirétroviral qui est associé aux meilleures chances de succès immuno-virologique ;
- la complexité des traitements et leurs effets secondaires ;

- la nécessité d'une bonne observance pour potentialiser l'efficacité des traitements et pour éviter l'émergence de résistance aux ARV .

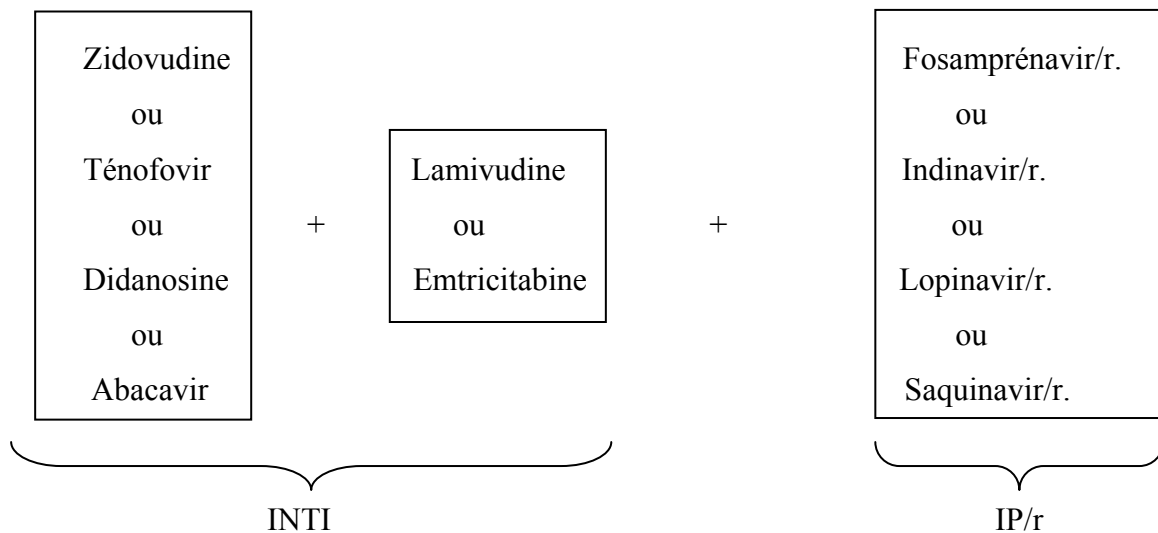
Lorsque le traitement est débuté, chaque antirétroviral est prescrit selon le schéma posologique optimal.

On recommande actuellement en 1^{ère} intention une trithérapie comportant soit :

⇒ 2 INTI + 1 INNTI



⇒ 2 INTI + 1 IP/Ritonavir



D'autres choix sont possibles :

2 INTI (voir ci dessus) + nelfinavir

Stavudine + lamivudine + (1 INTI ou 1 IP/r.) (voir ci dessus)

Zidovudine + didanosine + (1 INTI ou 1 IP/r.) (voir ci dessus)

3 INNTI : zidovudine + lamivudine + abacavir (Trizivir®)

Tableau 1. En revanche, il existe des schémas thérapeutiques à ne pas utiliser : ⁽³⁾

	Raison	Exception
Monothérapie	-Efficacité insuffisante avec les agents actuellement disponibles -Sélection rapide de virus résistants	
Bithérapie d'IN	-Efficacité insuffisante avec les agents actuellement disponibles -Sélection rapide de virus résistants	Patients en succès immuno-virologique sous un tel traitement en cours depuis plusieurs années
Trithérapie d'IN : -ABC + TDF + 3TC -TDF + ddI + 3TC -d4T + ddI + 3TC -d4T + ddI + ABC	-Efficacité insuffisante en première intention chez les patients naïfs -Sélection rapide des virus résistants	
Schéma incluant les associations : -d4T + ddI -d4T + ddC -ddI + ddC	-Rapport bénéfice/risque défavorable -Risque de toxicité grave	
Schéma incluant l'association : -AZT + d4T	Antagonisme	
Schéma incluant l'association : -3TC + FTC	-Pas de bénéfice attendu -Molécules ayant le même profil de résistance	
Efavirenz chez la femme enceinte	Tératogénéicité chez animal	
Efavirenz + névirapine	Pas de gain d'efficacité, synergie de toxicité	
Saquinavir hard-gel (Invirase®) ou soft-gel (Fortovase®) sans ritonavir additionnel	-Mauvaise absorption digestive -Efficacité insuffisante	
Ritonavir à dose pleine comme seul IP	Mauvaise tolérance	

On remarque donc qu'il existe de nombreuses possibilités thérapeutiques. Cependant en cas de résistance, il est recommandé si cela est possible de modifier l'ensemble des molécules de l'association initiale, en sachant qu'il existe des résistances croisées dans 80 à 90% des cas entre les IP et des résistances croisées entre les INNTI.

II-Les toxidermies

II-1 Définition^(4, 5)

Le terme de « toxidermie » est utilisé aujourd'hui pour désigner l'ensemble des effets secondaires dermatologiques lié à l'administration systémique d'un médicament, ce qui exclut les effets secondaires des topiques. Cela n'a pas été toujours le cas, les premières utilisations du mot toxidermie l'étaient au sens étymologique, du grec *toxicon* (poison) et *derma* (peau) c'est à dire dermatose d'origine toxique. Elles regroupaient alors un grand nombre de dermatoses d'origine médicamenteuse, mais aussi alimentaire ou d'éruptions « toxiques » d'origine indéterminée.

Ces manifestations sont les effets secondaires les plus notifiés aux centres de pharmacovigilance en France et dans le monde (environ 20% des notifications spontanées d'accidents médicamenteux). Ces effets cutanés compliquent 2 à 3% des traitements hospitaliers et correspondent à 1% des consultations et 5% des hospitalisations en dermatologie.

Les toxidermies peuvent se manifester sous de multiples formes cliniques comme le prurit, l'urticaire, l'angio-œdème, la photosensibilité médicamenteuse (phototoxicité, photoallergie), le purpura vasculaire, l'érythème pigmenté fixe, les exanthèmes maculopapuleux, le syndrome de Lyell, le syndrome de Stevens Johnson, le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse, la maladie sérique, la pustulose exanthématique aiguë généralisée et diverses autres manifestations cliniques.

II-2 Physiopathologie

Plusieurs mécanismes sont à l'origine de la grande variabilité de la sémiologie des réactions cutanées médicamenteuses mais aucun aspect sémiologique n'est spécifique d'une toxidermie, ni d'un mécanisme donné. Les toxidermies résultent d'un mécanisme immunologique (démonstré ou probable) ou d'un mécanisme non immunologique (encore appelé pharmacologique) prévisible ou imprévisible.

Notons que les accidents cutanés médicamenteux sont rarement immuno-allergiques. On estime que près de 80% de ceux-ci sont d'origine non immunologique, le plus souvent prévisibles, dose-dépendants, fonction de leur action pharmacologique.

II-2-1 Les mécanismes non immunologiques ^(6, 7, 8)

Les réactions résultant de ce mécanisme sont pour la plupart prévisibles car sont la conséquence de l'action pharmacologique du médicament. La survenue clinique est liée à plusieurs phénomènes différents :

II-2-1-1 Les toxidermies prévisibles par toxicité directe

• Le surdosage

Les effets sont directement liés à la dose totale présente dans l'organisme. Ce surdosage peut être absolu (erreur de prescription, de dispensation, d'administration ou suite à une prise excessive volontaire de la substance) ou dû à des variations individuelles d'absorption, de métabolisation (ex : posologie inadéquate chez un enfant, une personne âgée...), d'excrétion (ex : les insuffisants rénaux et hépatiques) ou dû à des interactions médicamenteuses.

• Les effets secondaires

Il s'agit des effets indésirables qui surviennent suite à la prise du médicament. Ces effets sont plus ou moins graves et plus ou moins fréquents. Ils sont expliqués par des mécanismes pharmacologiques annexes de l'action principale du médicament (ex : la majoration d'une hypoglycémie par les β bloquants liée au blocage de la stimulation sympathique, la sécheresse des muqueuses provoquée par les antihistaminiques de 1^{ère} génération due à leurs effets anticholinergiques).

• Les effets facultatifs

Ces effets sont des effets secondaires annexes qui peuvent ou non se manifester, tout dépend de la sensibilité de l'individu (ex : candidose buccale avec les antibiotiques par modification de la flore cutanéomuqueuse, œdème de Quincke avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion par inhibition de la synthèse des bradykinines).

• La toxicité cumulative

Cette toxicité résulte de la prise chronique à dose normale d'un médicament. L'excès du produit au niveau cutané peut entraîner une coloration des téguments soit par dépôts dans les

cellules phagocytaires ou les muqueuses (ex : les sels d'or, d'argent...) soit par liaison du produit ou un de ses métabolites à un composant cutané (ex : chlorpromazine).

● La toxicité retardée

Ce phénomène dose dépendant se manifeste plusieurs mois voire plusieurs années après l'utilisation du médicament (ex : arsenicisme chronique, hépatotoxicité au méthotrexate).

II-2-1-2 Les toxidermies prévisibles par toxicité indirecte

● Les interactions médicamenteuses

Ces interactions peuvent être à l'origine d'un surdosage ou d'un sous dosage d'un ou des médicament(s) associé(s) ce qui favorise la diminution ou l'augmentation du risque d'apparition d'effets indésirables. Il existe des mécanismes d'interaction variés :

- Les interactions médicamenteuses intestinales

Parfois suite à l'administration concomitante de deux médicaments, des phénomènes de compétition au niveau de l'absorption intestinale apparaissent. Il en résulte une diminution voire une inhibition de la substance co-administrée (ex : phénobarbital qui inhibe l'absorption de la griséofulvine).

- Les interactions au niveau des transporteurs ou des sites récepteurs

De nombreux médicaments sont liés de manière réversible à des protéines plasmatiques ou à des protéines du liquide extracellulaire. La fraction de substance fixée constitue un réservoir et la fraction libre est responsable de l'effet thérapeutique. Ainsi le déplacement de la substance de la protéine porteuse augmente l'activité du médicament, tandis que son déplacement du site récepteur la diminue (ex : les fibrates vont augmenter la fraction libre des AVK → augmentation du risque hémorragique).

- Les interactions enzymatiques

Un médicament peut être qualifié d'inducteur enzymatique s'il engendre la synthèse d'enzymes intervenant dans la dégradation médicamenteuse par les microsomes hépatiques. Le système le plus souvent en cause est le système du cytochrome P450. Le résultat est une diminution de l'efficacité du médicament associé (ex : les anticonvulsivants, les antituberculeux...)

A l'inverse, une molécule avec un effet inhibiteur enzymatique diminue la métabolisation de la substance associée. Il en résulte une augmentation de son efficacité (ex : les antifongiques azolés, la cimétidine, les inhibiteurs de la protéase...).

- Les modifications de l'excrétion du médicament

Il existe des phénomènes de compétition au niveau de l'élimination du médicament (ex : l'aspirine diminue la clairance rénale du méthotrexate).

• Les altérations métaboliques

Certains médicaments provoquent des altérations cutanées en modifiant l'état métabolique ou nutritionnel. La phénytoïne et le méthotrexate sont associés à un risque élevé d'apparition d'aphtes par interférence avec les mécanismes d'absorption et de métabolisation des folates. De même, le risque de xanthomes est important avec la prise d'isotrétinoïne car celle-ci augmente le taux de lipoprotéines de très basse densité (VLDL).

• Exacerbation d'une maladie

Plusieurs molécules génèrent l'aggravation ou la survenue de novo d'une dermatose, c'est le cas du lithium qui potentialise le développement d'une acné ou d'un psoriasis, des corticoïdes en particulier lors de leur décroissance qui favorisent la manifestation de poussées de psoriasis et des β bloquants qui en entraînant une diminution de l'AMPc intracellulaire, en stimulant la prolifération épidermique et en stimulant la libération de médiateurs de l'inflammation, sont inducteurs de lésions psoriasiformes.

• La réaction de Jarisch-Herxheimer

Cette réaction observée dans la syphilis, correspond à l'exacerbation locale des lésions cutanées d'origine infectieuse lors de l'instauration d'une antibiothérapie par les pénicillines. Elle est classiquement expliquée par la libération brutale de micro-organismes dans des tissus donnant des lésions inflammatoires par un mécanisme immunologique ou pharmacologique. Toutefois, il ne semble pas s'agir d'un phénomène allergique. Cliniquement, cette réaction se traduit par l'apparition d'une fièvre, de courbatures, d'adénopathies, d'arthralgies et d'une éruption maculeuse, urticarienne passagère ou vésiculeuse.

Ce type de manifestation a aussi été décrit dans les borrélioses cutanées avec la minocycline, dans l'onchocercose avec la griséofulvine etc.

• Réaction spécifique dans la mononucléose infectieuse

L'ampicilline est pratiquement toujours responsable d'une éruption morbilliforme quand elle est administrée à un patient souffrant de mononucléose infectieuse ou de leucémie lymphoïde. L'origine de cette réaction n'est pas complètement élucidée. Notons, qu'elle est moins fréquente avec l'amoxicilline.

II-2-1-3 Les réactions pseudoallergiques

Le terme de réaction pseudoallergique est utilisé quand les manifestations cliniques simulent une réaction immunologique mais dans laquelle aucun mécanisme immunologique de reconnaissance d'un antigène existe. Elles correspondent donc à la libération non spécifique de médiateurs ou à l'interférence avec des récepteurs de médiateurs impliqués dans les réactions allergiques.

Ex : les réactions anaphylactoïdes miment un mécanisme allergique d'hypersensibilité immédiate dépendant des IgE : l'anaphylaxie. Certains médicaments (opiacés, caféine, quinine, vancomycine, quinolones...) sont histaminolibérateurs par action directe sur les mastocytes. D'autres, comme les produits de contraste iodés sont capables d'activer le complément sans fabrication d'anticorps. Les fractions du complément activé (C3a, C5a) entraînent une dégranulation des mastocytes identiques à celle déclenchée par le pontage des IgE.

Des réactions pseudoanaphylactiques aux inhibiteurs de la cyclo-oxygénase (aspirine, AINS) apparaissent chez des patients ayant des troubles au niveau du métabolisme de l'acide arachidonique.

II-2-1-4 Les réactions imprévisibles

• L'intolérance

L'effet habituel du médicament se produit de manière exagérée avec une dose minime. Elle peut être secondaire à une excrétion ou à un métabolisme altéré (insuffisance hépatique ou rénale) ou consécutive à une modification de la vitesse de métabolisation des médicaments d'origine génétique.

• L'idiosyncrasie

Ce terme définit les effets inattendus (d'après la pharmacologie ou les modèles animaux), dont le mécanisme n'est pas immunologique. L'origine est souvent inconnue mais parfois due à des anomalies génétiques en particulier au niveau des voies de métabolisation du

médicament (déficit en G6PD, porphyries, glaucome cortisonique, l'hyperthermie de l'anesthésie...).

II-2-2 Les mécanismes immunologiques

Dans ce type de mécanisme, le système immunitaire du patient est sensibilisé à un médicament ou à une substance ayant un épitope commun avec le médicament (réaction croisée). L'organisme garde alors en mémoire cette activation immunologique. Lors de la réintroduction du médicament, il y aura le plus souvent récurrence des mêmes lésions mais d'apparition plus rapide et plus sévère avec une posologie moindre.

On regroupe donc ici, les toxidermies dont le mécanisme immunologique est soit prouvé, soit très vraisemblable. L'académie européenne d'allergologie propose de parler d'hypersensibilité médicamenteuse pour toute réaction ressemblant cliniquement à de l'allergie et dont le mécanisme n'a pas encore été analysé et d'allergie médicamenteuse ou d'hypersensibilité allergique lorsqu'un mécanisme immunologique a été démontré.

II-2-2-1 La classification de Gell et Coombs ^(6, 7, 9, 10, 11)

Cette classification constituée de quatre types de réactions d'hypersensibilité, demeure une référence classique en immunologie pour faciliter la compréhension des réactions immunitaires. Précisons que toutes ces réactions peuvent être induites par des médicaments.

Tableau 2. Réactions immunologiques décrites par Gell et Coombs : ^(6, 9)

Type	Dénomination	Effecteur / Mécanisme	Réaction clinique
I	Hypersensibilité immédiate ou anaphylaxie	IgE Mastocytes et basophiles	Choc anaphylactique Urticair/Angio-oedème Bronchospasme
II	Hypersensibilité par cytotoxicité	IgG, IgM Complément Phagocytose	Cytopénies et/ou néphrites Pemphigus (?)
III	Hypersensibilité par complexes immuns	Précipitines IgM, IgG Complément	Maladie sérique Fièvres Urticair Glomérulonéphrites Vascularites
IV	Hypersensibilité retardée	Lymphocytes T	Eczémas de contact, photoallergie <u>Pathogénie supposée</u> : érythème pigmenté fixe, exanthème maculo-papuleux, syndrome de Stevens-Johnson et de Lyell, éruptions lichénoïdes

• **Les réactions de type I** se déroulent en 2 grandes étapes :

_ *la 1^{ère} étape est dite préparante ou de sensibilisation.* Lorsque l'antigène pénètre dans l'organisme, il est soit directement immunogène soit nécessite une liaison préalable avec une protéine porteuse. On parle d'haptène. L'allergène est alors dégradé et un fragment le plus allergénique de la molécule initiale est présenté à la surface des cellules présentatrices d'antigène (CPA) via les molécules de la classe II du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH).

L'ensemble : épitope et molécule HLA II stimule la prolifération lymphocytaire B et T. Les lymphocytes T activés vont se différencier en lymphocytes T « helpers » (Th) ce qui va permettre l'apparition d'une sélection d'un clone LTh spécifique de l'antigène.

De leur côté, les lymphocytes B activés, se transforment en LB matures ou mémoires. Puis par une modification de leurs immunoglobulines (Ig) membranaires et intracytoplasmiques, ils évoluent en plasmocytes produisant des IgE.

_ *La 2^{ème} étape est dite déclenchante.* La réintroduction de l'allergène spécifique dans l'organisme engendre la fixation de l'haptène sur deux ou plusieurs molécules d'IgE spécifiques fixées sur les récepteurs de type I des mastocytes et des polynucléaires basophiles. Cliniquement et chronologiquement, deux types de réactions apparaissent : l'une précoce (dans les 5 à 10 minutes après l'administration) est due principalement à la libération massive d'histamine dont le mécanisme d'action se situe au niveau des récepteurs H1 des vaisseaux et des bronches, l'autre plus tardive (environ 2h après la prise) liée à la libération de protéoglycanes acides, de protéases neutres, de médiateurs lipidiques (leucotriènes, prostaglandines...), de facteurs chimiotactiques et de cytokines. Cette réaction tardive s'intensifie par l'afflux de macrophages, d'éosinophiles et de lymphocytes activés par ces médiateurs, lesquels ayant comme effet sur les organes cibles : la vasodilatation (due à l'histamine), la bronchoconstriction (provoquée par les prostaglandines et les leucotriènes), la cytotoxicité (liée aux radicaux libres et molécules libérées par les éosinophiles) et l'inflammation cellulaire (pérennisée par les cytokines, les chimiokines et les molécules d'adhérence).

• **Les réactions de type II :**

Dans ces manifestations, des complexes immuns se forment entre le médicament (haptène) fixé le plus souvent à la surface de cellules sanguines et les anticorps de type IgG ou IgM. Le complément vient se fixer sur ce complexe et entraîne la lyse de la cellule cible.

Ex : la formation d'un purpura thrombocytopénique consécutif à la formation du complexe IgG-quinidine-plaquettes.

• Les réactions de type III :

Il se forme des complexes immuns circulants (CIC), haptène-Ig, de type IgG ou IgM dans les petits vaisseaux cutanés. Ces complexes favorisent l'activation du complément, celui-ci attire les polynucléaires lesquels libèrent des substances vasoactives permettant une vasodilatation et un passage extravasculaire des CIC et des polynucléaires. La production de radicaux libres oxygénés par les polynucléaires activés puis la sécrétion de protéases expliquent les dégâts tissulaires observés en clinique.

En faible excès d'antigènes, les CIC sont solubles et déterminent une vasculite leucocytoclasique ou une maladie sérique, alors qu'en fort excès d'anticorps, ils sont peu solubles et déterminent un phénomène d'Arthus (nécrose tissulaire localisée).

• Les réactions de type IV :

Cette hypersensibilité différée à médiation cellulaire, sans production d'anticorps, est induite par des substances externes (antigènes ou haptènes), qui après pénétration dans l'organisme vont sensibiliser des lymphocytes. Après réintroduction de ces substances, les lymphocytes sensibilisés vont être activés et vont provoquer une réaction immunitaire responsable de l'inflammation.

La modèle initial est celui de l'hypersensibilité tuberculique qui peut être induite par des antigènes microbiens en 48 à 72 heures après l'injection intradermique. Cette intradermo-réaction ainsi que le patch-test permettent d'effectuer un diagnostic en révélant une positivité à la tuberculine, par exemple, après vaccination par le BCG.

En pathologie allergique, l'hypersensibilité retardée se caractérise surtout par l'hypersensibilité de contact, qui engendre une réaction eczémateuse. L'expression clinique de l'allergie retardée est la dermite ou l'eczéma de contact.

Malgré l'importance de cette classification, celle-ci est considérée comme incomplète pour expliquer l'ensemble des réactions médicamenteuses puisqu'elle ne prend pas en compte leur très grande diversité clinique et occulte les particularités de leur mécanisme immunologique.

A part, les manifestations cliniques bien définies (*cf tableau 2*) des réactions de type I, II, et III, toutes les autres toxidermies (éruptions maculo-papuleuses, syndrome de Lyell et de Stevens-Johnson, syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse...) sont classées dans le type IV malgré leur grand polymorphisme. De ce fait, de nombreuses études tentent aujourd'hui d'expliquer la physiopathologie de ces différentes toxidermies.

II-2-2-2 Les données récentes sur la physiopathologie de ces toxidermies

-Réactions immunologiques via les lymphocytes T : ^(7, 12, 13, 14)

En se basant sur des analyses histologiques et immunohistologiques des lésions cutanées, ainsi que sur des clones et des lignées lymphocytaires issues de ces lésions, de nombreuses études ont permis de montrer que les lymphocytes T jouent un rôle fondamental au cours des mécanismes immuno-allergiques des toxidermies.

Leur caractérisation *ex vivo*, après leur stimulation par un antigène médicamenteux montre qu'ils sont en général de type CD4+ et la plupart du temps restreints à certains allèles HLA. De plus, dans la très grande majorité des cas, ils expriment le récepteur TCR $\alpha\beta$. Leur réponse face à un même allergène médicamenteux est hétérogène chez un même patient et d'un patient à l'autre selon le type de réactions : avec des clones à TCR $\alpha\beta$ différents, parfois de faible affinité et faible pouvoir de synthèse de cytokines et de présentation antigénique, parfois de forte affinité et produisant de grande quantité d'interleukine (IL5), d'éotaxine et d'IL4 dans les formes cliniques avec une hyperéosinophilie (éruptions maculo-papuleuses, syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse...), d'interféron γ dans les érythèmes pigmentés fixes et d'IL8 dans les pustuloses érythémateuses aiguës généralisées, et enfin, quelques clones T CD4 et CD8 de type Th1 mis en évidence (secrétant de l'interféron γ et peu ou pas d'IL4/IL5) dans les formes cliniques bulleuses comme le syndrome de Lyell et de Stevens-Johnson.

Plus précisément les différentes étapes conduisant à une toxidermie sont :

Les cellules de langherans fixent et présentent l'allergène médicamenteux à leur surface puis migrent dans les ganglions lymphatiques régionaux, c'est à ce stade que peuvent apparaître des interactions entre les cellules de langherans, les kératinocytes et les lymphocytes T (CD4 et CD8). Les kératinocytes activés expriment à leur surface les antigènes HLA-DR et des molécules d'adhésion dont l'expression est stimulée par la sécrétion d'interféron γ par les lymphocytes T. Celles-ci sont également exprimées par les lymphocytes (LFA-1) et les

cellules endothéliales (ELAM-1, VCAM-1). L'expression de toutes ces molécules d'adhésion, favorisent le phénomène de « homing » c'est à dire le passage dans la peau de cellules inflammatoires et de lymphocytes CD4 et CD8 exprimant des marqueurs de domiciliation cutanée (CLA : cutaneous lymphocyte-associated antigen, qui se lie aux E-sélectines situées à la surface des cellules endothéliales du derme). L'expression de ces marqueurs d'activation ne concerne les lymphocytes T qu'au cours de la phase aiguë de la réaction allergique. L'expression au niveau des lymphocytes CD8 est corrélée à la sévérité de la réaction clinique dans les réactions bulleuses et/ou avec cytolysé hépatique associée.

Des études ont confirmé le caractère cytotoxique des lymphocytes T CD4 et CD8 envers les kératinocytes, celui-ci étant médié par le système perforine/granzyme dans les éruptions maculo-papuleuses. Dans les manifestations bulleuses, les kératinocytes sont détruits par apoptose (mort programmée). Deux des trois voies conduisant à l'apoptose sont ici majoritaires :

- La voie d'activation du récepteur TNF par son ligand le TNF α
- La voie d'activation du récepteur Fas par Fas ligand : les kératinocytes des lésions expriment non seulement Fas (comme tout kératinocyte normal), mais également Fas-ligand, cette double expression permettant le « suicide collectif » des cellules épidermiques.

- Les différents mécanismes de reconnaissance des médicaments ^(12, 13, 15)

L'analyse des clones T spécifiques rencontrés dans les toxidermies a permis de confirmer la théorie existante et d'élaborer trois hypothèses :

La théorie de l'haptène :

La plupart des médicaments sont des molécules chimiques de petite taille qui ont besoin pour être reconnues par le système immunitaire de se fixer sur des groupements nucléophiles de protéines plus importantes comme les protéines solubles, les protéines fixées sur des cellules (récepteurs membranaires ou molécules d'adhésion) et les molécules du CMH. Après une transformation intracellulaire, la structure haptène-protéine, présentée à la surface de la cellule peut être reconnue en particulier par les immunoglobulines et les lymphocytes T. Ex : β lactamines.

L'hypothèse du métabolite réactif :

Beaucoup de médicaments ne sont pas réactifs chimiquement, c'est à dire qu'ils sont incapables de se fixer directement sur des protéines, d'en changer la structure et de devenir

immunogènes. C'est parfois au cours de leur métabolisme, qu'apparaissent des composés intermédiaires électrophiles dits métabolites réactifs, capables de se fixer sur des protéines et activer la réponse immunitaire.

Ex : le sulfaméthoxazole (pro-haptène), après plusieurs réactions de métabolisation, est transformé en un métabolite réactif le nitroso-sulfaméthoxazole.

L'hypothèse des liaisons non covalentes aux molécules du CMH :

Des données récentes suggèrent que les formes natives des médicaments, plus que les métabolites réactifs, sont les principaux antigènes chez l'homme, après fixation directe non covalente aux molécules du CMH. Ex : la lidocaïne, la carbamazépine, le sulfaméthoxazole (90% des clones T rencontrés dans le sang de patients ayant développé une réaction cutanée aux sulfamides réagissent uniquement au sulfaméthoxazole et pas à ses métabolites oxydés).

L'hypothèse « signal de danger » :

Cette hypothèse, renforce celle du métabolite réactif, en postulant que de nombreux médiateurs de l'inflammation, responsables ou résultant de dommages cellulaires augmenteraient la réponse immunitaire. Ces médiateurs peuvent activer les cellules dendritiques et augmenter l'expression de leurs molécules de co-stimulation, permettant alors une réponse complète aux antigènes. Ainsi, des métabolites réactifs induisant un stress cellulaire ou une lyse cellulaire par un processus de nécrose peuvent être à l'origine de ce signal endogène.

Si on adhère à cette hypothèse, les patients qui ont une production accrue de métabolites réactifs, ou une diminution de leur détoxification, pourraient développer des réactions plus importantes que le métabolite réactif ou la molécule mère. De plus, cette hypothèse peut être utilisée pour expliquer la survenue fréquente d'hypersensibilités médicamenteuses aux cours des infections virales (VIH, HHV6, EBV) par la présence lors de ces infections d'un taux élevé de cytokines et de marqueurs de surface qui pourraient potentialiser l'inflammation et la réponse immunitaire.

Conclusion :

D'après toutes les données développées précédemment, un tableau de synthèse ⁽⁹⁾, récapitulant les critères généraux de distinction entre les réactions immunoallergiques et celles non immunoallergiques peut être établi.

<u>Différences</u>	<u>Immunoallergique</u>	<u>Non immunoallergique</u>
Temps de sensibilisation	oui	non
Dose dépendant	non	oui
Dose nécessaire au déclenchement	minime	souvent importante
Tableau clinique	varié	stéréotypé
Effet cumulatif	non	Souvent nécessaire
Effet prévisible	jamais	souvent
Reproduction par médicaments pharmacologiquement similaires	non	souvent
Reproduction par médicaments chimiquement similaires	souvent	non obligatoire

II-3 Les principaux aspects cliniques des toxidermies aux antirétroviraux ⁽¹⁶⁾

Les toxidermies sont fréquentes chez les patients infectés par le VIH. Le risque d'apparition de formes cutanées graves chez ces patients est 1000 fois plus élevé que dans la population générale.

Dans le cas des toxidermies aux antirétroviraux, quatre formes cliniques sont majoritaires. Il s'agit de l'exanthème maculo-papuleux, du syndrome de Lyell, du syndrome de Stevens-Johnson et du syndrome d'hypersensibilité.

Notons que la sévérité du tableau clinique observé au cours d'une toxidermie varie en fonction des molécules ou des classes thérapeutiques utilisées.

II-3-1 Les exanthèmes maculo-papuleux ^(9, 17, 18, 19, 20)

L'exanthème maculo-papuleux est la forme clinique la plus commune des toxidermies aux antirétroviraux. Il se manifeste dans 75% des cas. Le délai de survenue est en moyenne de 10 jours (7 à 21 jours) après la première introduction du médicament et celui-ci est raccourci à 48H en cas de réintroduction de la molécule.

Cet exanthème peut se manifester sous différents aspects. Il peut tout d'abord s'agir d'exanthème constitué de macules et de papules érythémateuses de quelques millimètres à

quelques centimètres de diamètre, respectant des intervalles de peau saine. Il peut aussi s'agir d'éruptions au cours desquelles les lésions sont plus petites, plus pâles et moins papuleuses. Enfin, certaines éruptions se caractérisent par de vastes placards érythémateux confluents. Plus rarement, des éruptions à type de larges macules, d'érythèmes polycycliques ou giratoires, d'éruptions réticulées et des érythèmes en nappe peuvent se développer.

Cependant, même s'il n'existe aucune sémiologie spécifique de l'origine médicamenteuse d'un exanthème maculo-papuleux, certains signes sont plus fréquemment rencontrés. Ces éruptions médicamenteuses sont généralement symétriques et débutent préférentiellement sur le tronc. Elles peuvent être plus prononcées, au début de l'affection, aux endroits de manipulation ou de traumatismes. Le tronc et les extrémités sont le plus souvent envahis, le visage n'est généralement pas respecté et l'atteinte des plis n'est pas inhabituelle. Les paumes et les plantes peuvent être touchées, les zones de pression sont en partie épargnées et parfois l'éruption est généralisée. Enfin dans un certain nombre de cas, les lésions peuvent devenir purpuriques notamment au niveau des membres inférieurs. Toutes ces manifestations cutanées peuvent aussi s'accompagner d'atteintes muqueuses le plus souvent buccales (évanthème endobuccal, chéilite...) ou oculaires et de signes généraux comme la fièvre.

L'évolution de ce type de toxidermie est spontanément favorable en une à deux semaine(s), avec parfois une phase de fine desquamation résiduelle sans séquelle pigmentaire. La grande majorité des EMP sont bénins et n'imposent pas l'arrêt de la molécule antirétrovirale suspecte. Ce n'est qu'en cas de forme plus grave faisant craindre une évolution vers une forme plus sévère qu'il est indispensable de stopper le médicament.

Par conséquent, au cours de ce type de manifestation cutanée, le clinicien doit s'attarder sur deux étapes fondamentales :

- l'apparition de marqueurs de sévérité obligent le médecin à interrompre le traitement afin d'éviter l'évolution vers une toxidermie plus sévère. Ces marqueurs définis par *Djien et al* ⁽²⁰⁾ sont essentiellement cliniques : fièvre, adénopathies (≥ 1 cm) et atteinte de la surface cutanée à plus de 60%. L'hyperéosinophilie ($>500/\text{mm}^3$) même importante est un marqueur moins net. La présence d'un ou de plusieurs de ces marqueurs augmente le risque relatif d'apparition d'une atteinte viscérale sous jacente et/ou allonge la durée de l'éruption (>21 jours) et/ou la durée d'hospitalisation.

▪ l'importance du diagnostic différentiel

Il est nécessaire de faire la différence entre une éruption d'origine médicamenteuse et une éruption d'origine infectieuse de manière à ne pas réduire inutilement l'arsenal thérapeutique dont peut disposer les sujets VIH+. Certains signes orientent le diagnostic :

- la présence d'une splénomégalie, l'augmentation du taux sérique d'INF γ et/ou le jeune âge du patient sont en faveur d'une infection virale ^(17, 19)
- La présence d'une morsure de tique ou d'une escarre fait penser à une rickettsiose ⁽¹⁷⁾.
- La présence de signes méningés peuvent faire craindre la méningococcie...

II-3-2 Les syndromes de Lyell et de Stevens-Johnson ^(18, 21, 22)

Le syndrome de Lyell, aussi appelé nécrolyse épidermique toxique (NET) et le syndrome de Stevens-Johnson (SJS) font partie du même spectre clinique. Ils se distinguent l'un de l'autre par l'étendue de la surface cutanée décollée : inférieure à 10% pour le syndrome de Stevens-Johnson, supérieure à 30% pour le syndrome de Lyell et entre 10% et 30% le terme de syndrome de chevauchement SJS/NET est proposé. L'incidence du syndrome de Lyell est estimée à 0.4 à 1.2 cas par million de personnes et par an et celle du syndrome de Stevens-Johnson de 1 à 6 cas par million de personnes et par an ⁽²³⁾.

Ces deux atteintes dermatologiques, apparaissant entre le 7^e et 21^e jour après la prise médicamenteuse, sont marquées initialement par un syndrome pseudogrippal fébrile et une éruption maculo-papuleuse douloureuse, atteignant le visage et la partie supérieure du tronc. Puis, celle-ci s'étend rapidement en quelques heures à quelques jours (2 à 3 jours voire 1 semaine) à l'ensemble du tégument avec une prédominance sur le tronc et la racine des membres. A ce stade, la lésion cutanée élémentaire est dite en « pseudococarde » car elle est formée d'une macule à centre foncé avec des bords irréguliers et non oedémateux (à la différence de l'érythème polymorphe infectieux caractérisé par la présence de vrais cocardes).

Cette éruption est ensuite suivie d'un décollement épidermique réalisant de volumineuses phylctènes, rapidement rompues laissant le derme à nu : on parle d'aspect en « linge mouillé ». Le signe de Nickolsky (induction d'un décollement en peau apparemment saine après pression latérale modérée) est alors présent. La fièvre élevée est constante et toujours plus importante dans le syndrome de Lyell (>38°C) que dans celui de Stevens-Johnson. L'atteinte muqueuse (90% des cas), souvent précoce (précède de 1 à 3 jours l'apparition des

lésions cutanées dans 1/3 des cas) associe une stomatite érosive voire ulcéreuse et une chéilite hémorragique et douloureuse empêchant souvent toute alimentation. Puis, ces lésions peuvent évoluer vers le pharynx, les poumons et l'œsophage pouvant alors être à l'origine d'une détresse respiratoire. Les muqueuses anales, génitales et conjonctivales peuvent également être touchées. Notons que cette atteinte oculaire est fréquente et contribue à la gravité du syndrome par le risque important de kératites et de synéchies séquellaires.

Notons parfois que des atteintes rénales et hépatiques sont possibles ainsi qu'une atteinte hématologique avec neutropénie, thrombopénie mais sans éosinophilie.

Dans ces deux syndromes, les complications systémiques, hydroélectrolytiques et infectieuses sont celles des grands brûlés ce qui impose la même prise en charge que ce type de patient et l'arrêt définitif du médicament incriminé. La mortalité varie de 5% pour le syndrome de Stevens-Johnson, à 30% pour le syndrome de Lyell. La cicatrisation s'obtient en moyenne en 3 à 4 semaines avec parfois des séquelles pigmentaires mais le pronostic fonctionnel est surtout lié aux synéchies oculaires et génitales.

II-3-3 Le syndrome d'hypersensibilité ^(18, 19, 21, 24)

Ce syndrome d'hypersensibilité, encore appelé DRESS pour Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms, est une forme grave de toxidermie. Il survient en général dans les 2 à 6 semaines après l'introduction du médicament imputable, ce qui est beaucoup plus tardif que toutes les autres réactions médicamenteuses.

Ce syndrome se traduit par un exanthème maculo-papuleux (dans 87% des cas) débutant sur la partie supérieure du corps. Il s'étend en quelques jours réalisant une érythrodermie le plus souvent oedémateuse (œdème facial), infiltrée, quelques fois suintante et desquamative. De plus, des aspects vésiculeux, pustuleux et purpuriques sont parfois décrits. A cette éruption, s'ajoutent une altération de l'état général du patient, une fièvre élevée et prolongée (dans plus de 90% des cas), une polyadénopathie (dans 75% des cas), des arthralgies, des myalgies (dans 87% des cas), une hépatite cytolytique et/ou cholestatique (dans 51% des cas) pouvant engager le pronostic vital de l'individu, une atteinte pulmonaire interstitielle, une néphrite interstitielle (dans 11% des cas) et une atteinte neurologique. De plus, des atteintes cardiaques (myocardite) et de la thyroïde (thyroïdite) sont plus rares mais possibles.

Ce tableau est alourdi par des anomalies biologiques évocatrices du DRESS : observation d'une hyperleucocytose avec une hyperlymphocytose atypique, d'un syndrome mononucléosique, d'un syndrome inflammatoire biologique, d'une élévation des transaminases, des phosphatases alcalines et de la créatinine, d'une protéinurie et surtout d'une hyperéosinophilie $>1.5 \times 10^9$ dans 30% des cas. Cette hyperéosinophilie est concomitante à l'apparition des signes cutanés, ou retardée et sa décroissance est retardée par rapport à la guérison.

Le DRESS syndrome est difficile à établir puisqu'il n'existe pas de critères diagnostiques et c'est un faisceau d'arguments qui permet de l'évoquer. De plus, ce diagnostic est rendu plus difficile dans les 13% de cas où aucun signe cutané se manifeste ⁽²¹⁾.

La guérison est lente puisqu'elle peut se prolonger sur 3 à 8 semaines. La mortalité d'environ 10%, est expliquée par les complications hépatiques et polyviscérales . Cependant, l'évolution de ce syndrome d'hypersensibilité est habituellement spontanément favorable après l'arrêt du médicament. Sa réintroduction ne sera pas autorisée en raison du risque de décès important.

III-L'imputabilité médicamenteuse ^(25, 26, 27)

L'imputabilité désigne l'établissement d'un lien de causalité entre une manifestation clinique et un médicament. Cette démarche peu évidente ne peut se fonder sur la seule analyse sémiologique des lésions cutanées du fait qu'il n'existe aucun tableau clinique spécifique d'une cause médicamenteuse.

En France, la méthode d'imputabilité retenue est celle utilisée par les Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Cette méthode sépare clairement l'imputabilité intrinsèque et l'imputabilité extrinsèque.

III-1 L'imputabilité intrinsèque

L'imputabilité intrinsèque concerne exclusivement la possibilité d'une relation de cause à effet non obligatoirement exclusive, entre chaque médicament pris par un malade donné et la survenue d'un événement clinique ou paraclinique déterminé. Elle doit être établie de manière indépendante pour chaque médicament pris par le malade avant la survenue de l'événement et n'est pas influencée par le degré d'imputabilité des médicaments associés. Cette imputabilité repose sur sept critères répartis en deux groupes : les critères chronologiques et sémiologiques.

III-1-1 Les critères chronologiques

Ces critères, au nombre de trois, varient en fonction du type d'effets secondaires et de la nature du médicament. Ceux-ci sont les suivants :

-l'administration du médicament : il s'agit d'établir le délai entre l'administration du médicament et la survenue de l'effet inattendu ou toxique. Ce délai peut être considéré comme *très suggestif* lorsque celui-ci est cohérent (ex : un choc anaphylactique survenant immédiatement après une injection ou 15 à 20 minutes après la prise orale d'un médicament) ou *incompatible* de façon évidente lorsque le médicament a été administré après le début des troubles ou enfin il peut être qualifié de *compatible* lorsque des délais très larges sont présents. Ex : *tableaux 3 et 4* détaillant les différents délais pour chaque type de toxidermies.

Tableau 3. Accidents cutanés, médicamenteux : critères chronologiques en l'absence d'antécédent médicamenteux ⁽⁶⁾

Délai 1 ^{ère} prise médicamenteuse et début de l'éruption	<i>Très suggestif</i>	<i>Compatible</i>	<i>Incompatible</i>
Vasculite	7-21 j	autre	<0 j, >21 j après arrêt
Stevens-Johnson, Lyell	7-21 j	autre	<1 j, >21 j après arrêt
Exanthème maculo-papuleux	5-15 j	autre	<1 j, >15 j après arrêt
Urticaire à IgE	< délai d'apparition du pic sérique	(quelque soit le nombre de prise médicamenteuse)	
Photoallergie	aucun	autre	<5 j 1 ^{ère} prise <3 h si prise antérieure ou >21 j après arrêt
Erythème noueux	5-15 j	autre	<0 j >15 j après arrêt
Eruption lichénoïde	30-90 j	autre	<5 j >45 j après arrêt
Syndrome d'hypersensibilité	14-28 j	autre	<1 j, >21 j après arrêt

Tableau 4. Accidents cutanés médicamenteux : critères chronologiques avec antécédent médicamenteux ⁽⁶⁾

Délai 1 ^{ère} prise médicamenteuse et début de l'éruption	<i>Très suggestif</i>	<i>Compatible</i>	<i>Incompatible</i>
Vasculite	≤3 j	autre	>21 j après arrêt
Stevens-Johnson, Lyell	≤3 j	autre	>21 j après arrêt
Erythème pigmenté fixe	≤48 h	autre	>21 j
Exanthème Maculo-papuleux	<3 j	autre	>21 j après arrêt
Urticaire à IgE	< délai d'apparition du pic sérique	(quelque soit le nombre de prise médicamenteuse)	
Photoallergie	3-72 h	autre	<15 h
Erythème noueux	<3 j	autre	>15 j après arrêt
Eruption lichénoïde	<30 j	autre	>30 j après arrêt
Pustulose exanthématique aiguë généralisée	<48 h	autre	>21 j

-l'arrêt du médicament

L'évolution après l'arrêt du produit peut être :

- *suggestive* lorsque l'événement régresse après arrêt du médicament ou au contraire lorsque les effets secondaires s'aggravent avec la poursuite du traitement.
- *non concluante* lorsque la guérison est obtenue spontanément ou par un traitement symptomatique efficace ou lorsque l'évolution est inconnue.
- *non suggestive* en cas de persistance ou en cas d'aggravation des troubles malgré l'arrêt du médicament supposé responsable, ou encore en cas de guérison malgré la poursuite du traitement.

-la réadministration du médicament

Il existe trois possibilités :

- la réadministration est positive (R+) si l'événement récidive quand le médicament est réintroduit (ou bien si une lésion irréversible mais initialement partielle s'aggrave).
- la réadministration est négative (R-) si l'événement ne récidive pas lors de la reprise du médicament,
- ou parfois celle-ci est non réalisée ou n'est pas évaluable, elle est alors notée par R0.

La combinaison de ces trois critères : délai, arrêt et réintroduction permet d'aboutir selon une table de décision (*cf tableau 5*) à un score chronologique avec quatre résultats possibles (C₃ : chronologie vraisemblable, C₂ : plausible, C₁ : douteuse, C₀ : incompatible).

Tableau 5. Imputabilité chronologique ⁽²⁶⁾ :

Administration	Délai d'apparition						
	<i>Très suggestif</i>			<i>Compatible</i>			<i>Incompatible</i>
Réadministration du médicament	R ₊	R ₀	R ₋	R ₊	R ₀	R ₋	
<u>A l'arrêt du médicament :</u>							
-évolution suggestive	C ₃	C ₃	C ₁	C ₃	C ₂	C ₁	C ₀
-évolution non concluante	C ₃	C ₂	C ₁	C ₃	C ₁	C ₁	C ₀
-évolution non suggestive	C ₁	C ₁	C ₁	C ₁	C ₁	C ₁	C ₀

III-1-2 Les critères sémiologiques

Ces critères concernent :

- la sémiologie de l'accident (qui peut être évocatrice ou non du rôle du médicament),
- les facteurs favorisants éventuels,
- une autre cause non médicamenteuse possible
- et les examens complémentaires spécifiques fiables (notés L₊ si positifs, L₋ si négatifs et L₀ si ces tests sont non disponibles).

Le résultat de la combinaison de ces quatre critères permet d'aboutir selon une table de décision (*cf tableau 6*) à un score sémiologique avec seulement trois résultats possibles (S₃ : sémiologie vraisemblable, S₂ : sémiologie plausible et S₁ : sémiologie douteuse).

Tableau 6. Table de décision combinant les critères sémiologiques ⁽²⁶⁾

Sémiologie	Evocatrice du rôle de ce médicament			Autres éventualités sémiologiques		
Autre explication non médicamenteuse	Examen complémentaire spécifique fiable (L)					
	L ₊	L ₀	L ₋	L ₊	L ₀	L ₋
-Absente (après bilan approprié)	S ₃	S ₃	S ₁	S ₃	S ₂	S ₁
-Possible (non recherchée ou présente)	S ₃	S ₂	S ₁	S ₃	S ₁	S ₁

Les résultats des deux tables de décision servent d'entrée à une troisième (*cf tableau 7*) conduisant à un score global d'imputabilité intrinsèque avec cinq scores possibles (I₀ : exclu, I₁ : douteux, I₂ : plausible, I₃ : vraisemblable, I₄ : très vraisemblable).

Tableau 7 : Table de décision de l'imputabilité intrinsèque ⁽²⁶⁾

Chronologie	Sémiologie		
	S ₁	S ₂	S ₃
C ₀	I ₀	I ₀	I ₀
C ₁	I ₁	I ₁	I ₂
C ₂	I ₁	I ₂	I ₃
C ₃	I ₃	I ₃	I ₄

III-2 L'imputabilité extrinsèque

Cette imputabilité repose sur la connaissance d'accidents identiques attribués à un médicament donné, fondée sur les publications préalables ou sur l'accumulation des données dans les dossiers de pharmacovigilance. Quatre résultats sont possibles notés de B₀ à B₃. B₀ est attribué lorsque la réaction médicamenteuse obtenue n'a jamais fait l'objet d'une publication et B₃ pour qualifier un effet bien décrit dans au moins un des ouvrages couramment utilisés en pharmacovigilance.

Notons que cette démarche officielle d'imputabilité est le rôle du médecin ou pharmacien de pharmacovigilance et n'est pas envisageable au quotidien pour chaque praticien. En pratique, les questions que se pose le médecin face à une éventuelle toxidermie sont les suivantes :

L'éruption est-elle évocatrice d'une toxidermie ?

Le malade a-t-il des facteurs favorisants ?

Prend-il des médicaments ?

Quel(s) médicament(s) faut-il suspecter ?

Quelle attitude faut-il prendre vis à vis des traitements en cours ?

Quelle attitude faut-il adopter vis à vis des traitements ultérieurs ? (le problème des réactions croisées)

Faut-il faire une déclaration et auprès de qui ?

En répondant à toutes ces questions le médecin peut aboutir à l'éventualité d'une toxidermie et envisager un traitement et des conseils médicamenteux ultérieurs adéquats. De plus, celui-ci doit s'attarder tout particulièrement sur la dernière question puisque conformément à la loi corrigée de 1995 (article R5114-19 du CSP), tout professionnel de santé en France est tenu de rapporter chaque effet indésirable grave et/ou inattendu dont il a connaissance au Centre Régional de Pharmacovigilance ou au laboratoire pharmaceutique concerné qui est tenu de le communiquer à l'Agence du Médicament. Ainsi des effets secondaires rares ou retardés non dépistés dans les phases II, III, IV des essais cliniques pourront être notifiés et selon la gravité de l'effet, déclencher une alerte voire aboutir à la suspension ou suppression de la mise sur le marché du produit.

IV-La nature et l'incidence des toxidermies aux antirétroviraux

Chez les patients infectés par le VIH, le risque de toxidermie est plus élevé et concerne essentiellement les quatre formes cliniques développées précédemment. Avant l'apparition des antirétroviraux (ARV), le risque d'effets indésirables cutanés (principalement des exanthèmes médicamenteux) était le plus élevé avec le triméthoprime-sulfaméthoxazole, la sulfadiazine, l'association triméthoprime-dapsone et les aminopénicillines.

Aujourd'hui, les ARV sont devenus les principaux pourvoyeurs de toxidermies chez les patients infectés par le VIH. La classe d'ARV, la plus impliquée dans ces éruptions est celle des INNTI. Cependant des toxidermies ont également été observées avec certains INTI et inhibiteurs de la protéase.

IV-1 Les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)

IV-1-1 Névirapine (Viramune®)

Cet INNTI, caractérisé par son efficacité virologique et immunologique, est incorporé dans de nombreuses stratégies thérapeutiques en association avec d'autres ARV, qui sont essentiellement les INTI. Malgré ce pouvoir antirétroviral important, la NVP engendre de nombreux effets secondaires dont deux sont majoritaires, il s'agit des troubles hépatiques et des toxidermies.

Par leur fréquence, les éruptions cutanées à la NVP font l'objet de nombreuses études.

-*Barner et Myers* ⁽²⁸⁾, en comparant quatre essais cliniques ont établi que la fréquence des éruptions cutanées à la NVP était de 35% chez les 350 patients traités par de la NVP comparé à 19% chez les 308 patients témoins.

-Dans une autre étude réalisée sur 1374 patients traités par NVP, 9.1% ont développé une éruption cutanée ⁽²⁹⁾.

-Puis dans une étude randomisée en double aveugle évaluant l'efficacité d'une trithérapie à base de NVP, 15% des 32 patients traités par cet INNTI se sont plaints de manifestations dermatologiques ⁽³⁰⁾.

-Notons que dans d'autres essais, les éruptions cutanées sont beaucoup plus fréquentes et apparaissent dans 32% à 48% des cas ⁽³¹⁾.

On en déduit donc que les éruptions cutanées à la NVP et ce quelle que soit leur gravité se manifestent dans 9% à 48% des cas. Elles apparaissent en général dans les 4 à 6 semaines après l'instauration du traitement.

Les différentes formes cutanées :

- Les exanthèmes :

Les exanthèmes sont les toxidermies les plus fréquentes à la NVP. Les grandes études comparatives suivantes, montrent que la fréquence de survenue de ces exanthèmes varie de 9% à 24%.

-Dans une étude randomisée en double aveugle chez 398 patients, comparant une trithérapie par névirapine, zidovudine et didanosine à une bithérapie par zidovudine et didanosine, la fréquence des exanthèmes sévères était significativement plus élevée chez les patients recevant la trithérapie : 9% (17 patients) versus 2% (3 patients). 6 sur 17 patients ont présenté une éruption engageant le pronostic vital. La médiane de survenue de l'éruption se situait à 4 semaines. Ces 6 patients présentaient un exanthème maculo-papuleux diffus associé à une fièvre. Un syndrome de Stevens-Johnson était certain chez 1 patient et probable chez un autre ⁽³²⁾.

-Dans un autre essai randomisé de 151 patients ⁽³³⁾, 98 ont été traités avec de la NVP en association avec soit de la zidovudine soit avec de la zidovudine et de la didanosine. Un exanthème a été observé chez 22% des patients sous NVP et chez 6% des patients ne recevant pas cette molécule.

-Un essai ouvert multicentrique nantais (VIRGO) ⁽³⁴⁾ évaluant la tolérance et l'efficacité de l'association NVP + d4T + ddI chez 100 patients atteints du VIH, a montré l'apparition chez 24% des patients d'un rash maculo-papuleux le plus souvent prurigineux et urticariforme dans 2 cas. Dans cette étude, aucun syndrome de Stevens-Johnson ou de Lyell n'a été répertorié.

-Puis pour finir sur l'incidence de ces exanthèmes, dans une cohorte de 137 patients suivis dans la région aquitaine et recevant de la NVP, un exanthème maculo-papuleux est

observé chez 20% des patients, un prurit et/ou un urticaire aiguë chez 3% des patients, un syndrome de Stevens-Johnson et/ou un œdème de Quincke chez 0.7% des patients ⁽³⁵⁾.

Ces quatre études prouvent l'importance de la fréquence des exanthèmes associé à la NVP. Cependant celle-ci engendre d'autres formes de toxidermies moins fréquentes mais toutes aussi importantes par leur sévérité. Ces éruptions graves se manifestent dans 6 à 8% des cas. La NVP est devenue le médicament qui s'accompagne le plus fréquemment de syndrome de Stevens-Johnson et de syndrome de Lyell chez les patients porteurs du VIH.

- Les syndromes de Stevens-Johnson (SJS) et de Lyell (NET)

Ce risque a été évalué en Europe à 0.3% (sur 2800 patients ayant reçu de la NVP) ⁽²⁸⁾. Toutefois, d'autres études ont statué sur des taux légèrement plus élevés comme l'observation de *Cattelan et al* ⁽³⁶⁾ qui rapporte sur 1752 patients inclus dans 33 essais cliniques à la NVP, 0.5% de SJS ou de NET à cet INNTI. De même, dans une autre étude réalisée sur 245 patients traités par NVP, 1% des patients ont présenté ce même syndrome ⁽³⁷⁾.

Par conséquent, la NVP est à l'origine d'un syndrome de Stevens-Johnson ou d'un syndrome de Lyell dans 0.3% à 1% des cas.

- Le DRESS syndrome

Enfin, la NVP comme l'abacavir est un grand pourvoyeur de syndrome d'hypersensibilité. Les premiers cas ont été rapportés en 1998 ^(38, 39), et la plus grande série actuelle de DRESS syndrome à la NVP inclut 3 patients ⁽⁴⁰⁾. On note que depuis cette date, 7 cas ont été publiés ^(41, 42). Des études complémentaires s'avèrent nécessaires pour préciser la fréquence de ce syndrome à la NVP.

Les recommandations :

Devant la fréquence et la gravité potentielle de ces toxidermies, il est nécessaire de suivre certaines recommandations, afin de diminuer leur risque de survenue. Il s'agit de respecter lors de l'instauration d'un traitement par NVP, une phase d'induction pendant laquelle la molécule est administrée à la dose de 200mg 1 fois/jour pendant 14 jours puis passé cette période, celle-ci est prescrite à la posologie habituelle de 400mg en 2 prises/jour. Si le patient suspend son traitement pour une durée supérieure à 7 jours, celui-ci lors de sa reprise devra à nouveau respecter cette phase de 2 semaines.

Dans un but de minimiser ce risque de toxidermie, l'administration de la combinaison NVP + corticostéroïdes pendant la phase d'induction a été évaluée dans plusieurs études :

- *Pour certains, cette association médicamenteuse est favorable :*

Barreiro et al ⁽⁴³⁾ ont montré que l'incidence des éruptions cutanées passait de 18.7% à 9.2%, en utilisant de la prednisone ou des posologies croissantes de NVP (augmentation de la posologie de NVP de 100mg toutes les semaines jusqu'à obtenir une dose quotidienne de 400mg). *Kaspar R.* ⁽⁴⁴⁾ de son côté, obtient de meilleurs résultats : l'incidence cutanée décroît de 14% à 1.2%, en utilisant l'association prednisone/NVP.

- *Pour d'autres, cette association est défavorable :*

Dans l'étude de *Knobel et al* ⁽⁴⁵⁾, la fréquence des manifestations cutanées progresse de 5.6% à 17.9% lorsque de la prednisone est ajoutée à la prise de NVP. De même, les résultats publiés par *Rey et al* ⁽⁴⁶⁾ montrent que cette fréquence augmente de 9.5% à 30% sous prednisolone. Enfin, pour *Montaner et al* ⁽⁴⁷⁾, ce risque de toxidermie passe de 18% à 36% avec un traitement par prednisone.

La majorité des études publiées actuellement concluent sur l'inefficacité d'une corticothérapie de courte durée à réduire le risque d'accidents cutanés. De plus, à cela s'ajoute la possibilité que ce traitement pourrait augmenter l'incidence de ces toxidermies.

Il est donc nécessaire pour diminuer ce risque de toxidermie de respecter la phase d'induction préconisée par le laboratoire fabricant et de réaliser un suivi régulier du patient ⁽⁴⁸⁾ c'est à dire d'être attentif aux prodromes d'un accident cutané sévère et proposer l'arrêt du médicament lorsque l'éruption est associée aux signes suivants : fièvre, myalgie, arthralgie, œdème, urticaire, angio-œdème, bulles ou vésicules, atteinte muqueuse ou cytolysé hépatique. En revanche, si une éruption cutanée modérée apparaît pendant les deux premières semaines de traitement, la posologie quotidienne de NVP ne devra pas être augmentée et cela jusqu'à la disparition de l'éruption.

IV-1-2 Efavirenz (Sustiva®)

C'est autre INNTI est un peu moins utilisé que la NVP. Fin 1999, 15% des traitements antirétroviraux incluaient la NVP contre 10% pour EFV ⁽⁴⁹⁾.

Les formes cutanées fréquentes :

- Les exanthèmes maculo-papuleux

La survenue de toxidermie à l'EFV a été estimée à 32% chez des patients conjointement traités par l'indinavir ⁽⁵⁰⁾ et dans une autre étude comparative ⁽⁵¹⁾ 34% des patients traités par EFV (associé à de l'indinavir ou à de la lamivudine plus de la zidovudine) ont présenté une éruption cutanée. La plupart de ces éruptions était de type maculo-papuleux avec une incidence de 16% chez 148 patients traités par l'association efavirenz + indinavir. Dans une étude ouverte ⁽⁵²⁾ de trithérapie réalisée sur 57 enfants traités par de l'EFV, ce taux s'élevait à 30%.

Les formes cutanées plus rares :

Même si les exanthèmes maculo-papuleux constituent la forme majoritaire de ces éruptions cutanées, l'EFV est aussi associé à des manifestations dermatologiques sévères. Dans les essais cliniques ⁽⁵³⁾ du produit, l'incidence des érythèmes polymorphes et du syndrome de Stevens-Johnson est d'environ 0.1%.

De plus l'EFV peut être à l'origine d'un syndrome d'hypersensibilité. Actuellement un seul cas ⁽⁵⁴⁾ de DRESS syndrome chez une femme africaine de 44 ans a fait l'objet d'une publication.

Chez la plupart des patients toutes ces éruptions disparaissent au bout d'un mois malgré parfois la poursuite du traitement. Il est possible, dans certains cas de réadministrer l'EFV après une interruption du traitement pour cause d'éruption. Dans ce cas, il est recommandé d'utiliser des corticostéroïdes et/ou des antihistaminiques.

On remarque que l'EFV et la NVP sont des grands pourvoyeurs de toxidermies. Ils appartiennent à la même classe thérapeutique mais leur structure moléculaire est bien différente. Cela, explique que la survenue d'une toxidermie à la NVP ne signifie pas nécessairement que le risque soit croisé avec l'EFV. Dans une étude espagnole ⁽⁵⁵⁾, seulement 1 patient sur 8 ayant auparavant présenté une toxidermie à la NVP, a développé un exanthème

à l'EFV. Cette étude nous indique que ce risque de réaction croisée entre l'EFV et la NVP est de 13%.

Certains cliniciens, après l'obtention de résultats concluants sur 2 cas ⁽⁵⁶⁾, préconisent pour augmenter la tolérance à l'EFV après un épisode de toxidermie à la NVP, d'administrer celui-ci avec des corticostéroïdes.

IV-1-3 Délavirdine (Rescriptor®) ⁽⁵³⁾

Cet antirétroviral est aujourd'hui rarement utilisé, sa fiche d'information relate qu'il est responsable dans 18% des cas d'une éruption modérée et dans 3.6% des cas d'une éruption cutanée sévère.

Ces éruptions sont essentiellement maculo-papuleuses. Elles surviennent dans les trois premières semaines de traitement et disparaissent en 3 à 14 jours. Plus rarement, d'autres formes cliniques peuvent se manifester comme un urticaire, un angio-œdème, un érythème polymorphe, un syndrome de Stevens-Johnson ou un prurit.

Si l'éruption est sévère, il sera nécessaire d'arrêter le traitement.

IV-2 Les inhibiteurs nucléosidiques (INTI) et nucléotidiques de la transcriptase inverse

Les INTI ne sont pas de grand pourvoyeurs de toxidermies à l'exception de l'abacavir.

IV-2-1 Abacavir (Ziagen®)

L'ABC, mis sur le marché en 1999, se différencie des premiers INTI par une moindre toxicité mitochondriale, une bonne tolérance clinique et biologique, mais aussi par le risque de survenue d'un syndrome d'hypersensibilité.

-Le syndrome d'hypersensibilité :

Ce syndrome constitue l'effet indésirable majeur et le plus sévère à l'ABC. Il se manifeste en général, aussi bien chez les adultes que chez les enfants, dans 3% à 7% des cas, comme le confirme les études suivantes. Sur 30595 patients inclus dans les essais cliniques 4.3% (1802 patients) ont développé cette réaction ⁽⁵⁷⁾. Dans une autre étude prospective ⁽⁵⁸⁾, la fréquence d'hypersensibilité à l'ABC était estimée à 7% en cas d'association à la zidovudine et à la lamivudine. Puis, dans un protocole ⁽⁵⁹⁾ réalisé sur 191 patients, 5.2% d'entre eux ont

manifesté ce syndrome. Précisons que 90% des syndromes d'hypersensibilité à l'ABC surviennent dans les 6 semaines après le début du traitement.

Les premiers symptômes qui apparaissent suite à la première prise d'ABC sont la fièvre, un rash de type maculo-papuleux ou urticarien, un malaise associé à de la fatigue et des troubles gastro-intestinaux à titre de nausées et de vomissements. Plus rarement, sont rapportés : des myalgies, des arthralgies, des maux de tête, des diarrhées, un prurit et des symptômes respiratoires mimant une pneumonie comme la dyspnée, la toux et la pharyngite.

La fièvre et/ou le rash sont présents dans 92% des cas de réaction d'hypersensibilité et dans 66% des cas ces deux symptômes s'expriment. En revanche, le rash est inexistant dans 34% des cas ⁽⁵⁷⁾.

Lorsque le médicament est réadministé après une période d'arrêt, les symptômes observés sont proches des précédents auxquels s'ajoutent d'autres manifestations plus graves comme une hypotension (dans 5% des cas), un œdème (dans 11% des cas), une tachycardie (dans 12% des cas) et une détresse respiratoire (dans 5% des cas). L'aggravation de ces quatre derniers symptômes conduit au décès de l'individu ce qui explique un taux de mortalité de 0.03%.

Ce syndrome d'hypersensibilité à l'ABC est à bien séparer des réactions cutanées décrites avec les INNTI, il existe essentiellement 3 différences :

- la 1^{ère} est basée sur l'irrégularité de la présence d'un rash dans les réactions à l'ABC alors que ceux-ci sont pratiquement toujours présents sous NVP.
- La 2nde traite de la gravité des toxidermies : la sévérité des réactions à l'ABC est liée à la présence de symptômes systémiques (hypotension...) tandis que dans la majorité des éruptions aux INNTI, celle-ci est due aux conséquences du détachement de l'épiderme.
- Et la 3^{ème} sur le fait qu'il est possible de continuer un traitement par NVP même si un rash léger apparaît tandis que sous ABC, la rapidité d'évolution des symptômes systémiques impose l'interruption immédiate du traitement.

Les formes cutanées plus rares :

L'ABC peut être à l'origine d'autres formes de toxidermies comme le syndrome de Stevens-Johnson. Actuellement, dans la littérature on ne retrouve qu'un seul cas attribué à l'ABC ⁽⁶⁰⁾. Il s'agit d'un patient chez lequel les symptômes (décollement de l'épiderme estimé à 5% de la

surface cutanée) sont apparus 13 jours après sa mise sous traitement et ceux-ci se sont améliorés après l'arrêt du médicament. Puis, l'ABC peut être très rarement associé à l'apparition d'un érythème polymorphe.

Les recommandations :

Lorsqu'un syndrome d'hypersensibilité à l'ABC est diagnostiqué, il est nécessaire de cesser immédiatement le traitement permettant ainsi une guérison en quelques jours voire quelques semaines. Pour pouvoir déceler ce type de réaction le plus précocement possible, les patients devront être étroitement surveillés tous les 15 jours pendant les 2 premiers mois de traitement.

Puis si le traitement par Ziagen® a été interrompu, quelle qu'en soit la raison, et qu'une reprise de traitement est envisagée, le motif de l'arrêt doit être clairement établi afin d'identifier si le patient avait présenté une réaction d'hypersensibilité ou un de ses symptômes auparavant.

- Si le patient a des antécédents de ce type de syndrome, la réutilisation chez celui-ci de tout médicament comportant de l'ABC est formellement interdite.
- A l'inverse, si le patient n'a jamais présenté un de ces symptômes, une réadministration de la molécule pourra être envisagée avec précaution. Cependant, précisons que plusieurs études, dont celle de *Loeliger et al* ⁽⁶¹⁾ et celle de *El Sahli* ⁽⁶²⁾ rapportent des réactions d'hypersensibilité, lors de la reprise d'ABC, survenues chez des patients n'ayant par le passé jamais présenté un seul des symptômes de ce syndrome.

Enfin, il n'est pas recommandé, selon une étude française réalisée sur 191 patients ⁽⁵⁹⁾ ayant été exposé à l'ABC, de prescrire celui-ci en première intention chez un patient naïf atteint par le VIH-1. En effet, dans ce protocole 30% des sujets manifestant un syndrome d'hypersensibilité à l'ABC n'avaient pas d'antécédents de traitement antirétroviral contre seulement 9.9% des 181 patients n'ayant pas développé cette toxidermie. De plus, l'ABC est déconseillé en cas d'antécédents d'allergie à la NVP puisque dans ce cas le risque de survenue d'un syndrome d'hypersensibilité augmente de 22.3% (30% versus 7.7%).

IV-2-2 Zidovudine (Rétrovir®)

Il est possible qu'un patient développe une toxidermie suite à la prise d'AZT. Ce phénomène est cependant peu fréquent puisque les effets secondaires principaux de cet INTI sont les troubles hématologiques (anémie, leucopénie, neutropénie).

Lors des essais cliniques, un prurit survenait dans 0.1% à 1 % des cas et un urticaire s'observait dans 0.01% à 0.1% des cas.

Depuis ces essais, seulement quelques autres manifestations cutanées associées à l'AZT ont été rapportées. Il s'agit :

- d'un cas d'érythrodermie qui s'est manifesté chez un homme de 37 ans au bout de 5 jours après l'introduction du médicament ⁽⁶³⁾.
- d'un cas d'urticaire localisé sur le visage, les bras et l'abdomen décrit par *McKinley et al* ⁽⁶⁴⁾.
- d'un cas d'éruption maculo-papuleuse et d'un cas d'érythème vésiculeux non prurigineux décrit par *Carr et al* ⁽⁶⁵⁾.
- d'un cas de vasculite leucocytoclasique décrit par *Lee et Torres* ⁽⁶⁶⁾
- d'un cas mortel de syndrome de Lyell décrit par *Murri et al* ⁽⁶⁷⁾.
- Et d'un cas probable de syndrome de Stevens-Johnson chez un patient recevant de l'AZT associé à une immunothérapie (AS-101) ⁽⁶⁸⁾.

Ces différentes notifications montrent bien l'implication de l'AZT dans la survenue de toxidermies. Toutefois celles-ci restent exceptionnelles.

IV-2-3 Zalcitabine (Hivid®) ⁽⁵³⁾

La ddC peut aussi être à l'origine de toxidermies. Dans un essai où celle-ci était administrée en monothérapie, une éruption cutanée se manifestait dans 15.6% des cas et un prurit dans 9.4% des cas. D'autres études ont permis d'évaluer la fréquence de survenue de toxidermies plus rares. Ainsi une éruption érythémato-papuleuse, un urticaire surviennent dans 0.1% à 1% des cas et une éruption bulleuse apparaît en général dans 0.01% à 0.1% des cas.

De plus, deux cas de syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ⁽⁶⁹⁾ ont été rapportés au cours de notifications de pharmacovigilance.

IV-2-4 Didanosine (Videx®)

Cette molécule est rarement associée à des manifestations dermatologiques. Les essais cliniques ⁽⁵³⁾ indiquent qu'elle peut provoquer l'apparition de rashes ($\geq 2\%$) le plus souvent de type maculo-papuleux ou morbilliforme. Notons qu'un cas de vaculite leucocytoclasique ⁽⁷⁰⁾ et un cas de syndrome de Stevens-Johnson ⁽⁷¹⁾ ont été rapportés à la ddi.

IV-2-5 Lamivudine (Epivir®) ⁽⁵³⁾

Le 3TC est associé à la survenue de toxidermies dans 1% à 10% des cas. Il s'agit le plus souvent d'exanthèmes mais des cas de prurit, d'angio-œdème et d'urticaire ont été rapportés. Des formes sévères comme l'érythème polymorphe ou le syndrome de Stevens-Johnson ou de Lyell peuvent apparaître chez 0.01% des patients.

IV-2-6 Stavudine (Zérit®) ⁽⁵³⁾

Au cours du traitement par d4T, des troubles de la peau et du tissu sous-cutané ont été observés. Le prurit et le rash sont rencontrés dans 1% à 10% des cas et l'urticaire survient chez 0.1% à 1% des patients.

IV-2-7 Emtricitabine (Emtriva®)

Dans trois études, réalisées au total sur 1593 patients recevant ce médicament, les éruptions cutanées à titre de prurits, d'urticaires, d'éruptions maculo-papuleuses, de pustuloses, d'éruptions vésiculo-bulleuses se sont manifestées chez 1% à 10% des patients ⁽⁵³⁾.

IV-2-8 Ténofovir disoproxil (Viréad®)

Le Viread®, caractérisé par sa bonne tolérance est exceptionnellement associé à des toxidermies. Il est surtout connu pour son risque de néphrotoxicité.

IV-3 Les inhibiteurs de la protéase (IP)

IV-3-1 Amprénavir (Agénérase®)

Les effets principaux de cette molécule sont les troubles gastro-intestinaux et les rashes. Au cours de 4 études : 2 études randomisées réalisées sur 368 adultes et 2 études de phase II et III réalisées sur 268 enfants, recevant de l'APV ⁽⁷²⁾, une éruption cutanée survenait chez plus de 10% des patients. Plus précisément, un rash apparaissait chez environ 20% des adultes et des enfants traités par APV. En général, ces éruptions étaient érythémateuses ou maculo-

populaires, avec ou sans prurit et d'intensité légère à modérée (environ 67% des cas). Elles se manifestaient dans les deux premières semaines de traitement et persistaient environ 10 jours. La plupart des rashes n'imposait pas l'arrêt du traitement (seulement 3% d'interruption de traitement)

Des éruptions cutanées sévères ou pouvant mettre en jeu le pronostic vital, dont le syndrome de Stevens-Johnson, ont également été rapportées avec l'APV lors des essais cliniques dans 0.01% à 0.1% des cas ⁽⁵³⁾.

IV-3-2 Fosamprénavir (Telzir®) ⁽⁵³⁾

Les essais cliniques réalisés sur 755 patients ainsi que deux autres études pivotales de phase III ont permis d'étudier la tolérance du fosamprénavir en association avec de faibles doses de ritonavir. Le profil de tolérance a été similaire dans toutes les études : les éruptions maculo-papuleuses ou érythémateuses avec ou sans prurit se manifestaient très fréquemment ($\geq 10\%$) tandis que des toxidermies plus sévères (comme le syndrome de Stevens-Johnson) apparaissaient chez moins de 1% des patients.

IV-3-3 Indinavir (Crixivan®)

Des études réalisées à l'échelle internationale sur 2000 patients traités par IDV associé à d'autres antirétroviraux comme : AZT, ddI, d4T et/ou 3TC, indiquent qu'une sécheresse cutanée survient dans 16.2% des cas, un rash se manifeste chez 19.1% des patients et un prurit se développe dans 5% à 10% des cas ⁽⁵³⁾.

Depuis sa mise sur le marché, d'autres effets indésirables dermatologiques ont été observés avec l'IDV tels que des érythèmes polymorphes, un cas de syndrome de Stevens-Johnson ⁽⁷³⁾, un cas de vasculite d'hypersensibilité ⁽⁷⁴⁾, des hyperpigmentations, des urticaires et des réactions anaphylactoïdes. Ces effets secondaires proviennent de cas spontanés dont les incidences ne peuvent être déterminées.

IV-3-4 Lopinavir + ritonavir (Kalétra®) ⁽⁵³⁾

Des effets indésirables touchant la peau ont été observés lors de traitement par Kalétra®. Les rashes, fréquemment rencontrés, se manifestent dans 1% à 10% des cas alors que les autres formes cutanées plus rares apparaissent chez 0.1% à 1% des patients. Il s'agit d'eczémas, de sécheresses cutanées, de dermatites exfoliantes, d'éruptions maculo-papuleuses, de prurits, de décolorations cutanées, d'ulcérations cutanées et d'œdèmes faciaux. Notons que chez les enfants de plus de 2 ans, le profil de tolérance est similaire à celui observé chez les adultes.

IV-3-5 Nelfinavir (Viracept®)

Le Viracept® est associé à peu d'effets secondaires cutanés. Depuis sa commercialisation, des cas de réactions d'hypersensibilité ont été rapportés comportant : bronchospasme, prurit, urticaire, fièvre, œdème facial et/ou rash maculo-papuleux (3% à 5% des cas) ⁽⁷⁵⁾ ou bulleux.

IV-3-6 Ritonavir (Norvir®) ⁽⁵³⁾

L'érythème, l'exanthème maculo-papuleux et le prurit sont les formes cutanées qui apparaissent le plus fréquemment avec le ritonavir (1% à 10% des cas). Des réactions allergiques comme une urticaire, un œdème de Quincke ainsi que de rares cas de réactions anaphylactiques et de syndromes de Stevens-Johnson peuvent aussi être imputés au ritonavir.

IV-3-7 Saquinavir (Fortovase®, Invirase®)

Les événements indésirables dermatologiques rapportés avec le saquinavir sont : le rash (1% à 10%), le prurit (1% à 10%), et des réactions sévères comme les éruptions bulleuses (<2%) et l'érythème polymorphe (1 cas notifié à ce jour) ⁽⁷⁶⁾.

IV-3-8 Atazanavir (Reyataz®) ⁽⁵³⁾

Le Reyataz® peut être associé à différents troubles cutanés d'intensité modérée à sévère. Ces formes cliniques sont représentées par le rash (1% à 10%), le prurit (0.1% à 1%), l'urticaire (0.1% à 1%), l'eczéma (0.01% à 0.1%) et les éruptions vésiculo-bulleuses (0.01% à 0.1%).

IV-4 L'inhibiteur de fusion : Enfuvirtide (FUZEON®)

Le Fuzéon® est responsable de quelques manifestations dermatologiques à titre de sécheresse cutanées (1% à 10%) (essentiellement dans la phase de restauration immunitaire), d'eczéma séborrhéique (1% à 10%), d'érythème (1% à 10%), d'acné (1% à 10%) et de verrues ⁽⁵³⁾.

EN RESUME : Grâce à toutes ces données, on peut établir un tableau récapitulatif des principales toxidermies engendrées par les différentes classes d'ARV.

INNTI	NVP, DLV, EFV	Exanthèmes maculo-papuleux, syndromes de Stevens-Johnson et de Lyell, DRESS syndrome
INTI	ABC, AZT, ddC, ddI, 3TC, d4T, FTC	Exanthèmes maculo-papuleux, syndrome d'hypersensibilité
IP	APV, fosamprénavir, IDV, LPV, RTV, NFV, ATV, SQV	Exanthèmes maculo-papuleux

V-Les patch-tests ^(77, 78, 79)

V-1 Définition

Les patch-tests encore appelés tests épicutanés visent à reproduire « un eczéma expérimental » à l'endroit de la peau où l'allergène suspecté est appliqué. Cette lésion cutanée est le résultat dans la majorité des cas d'une réaction d'hypersensibilité retardée à médiation cellulaire mais parfois une réaction d'hypersensibilité immédiate peut être à l'origine de ce phénomène.

Ces tests sont classiquement utilisés pour préciser l'étiologie d'une dermatite de contact, ils sont également un apport considérable dans le diagnostic de certains types de lésions « eczématiformes » parfois évocatrices d'allergie, lupus-like, érythème polymorphe-like, dermatite séborrhéique-like... Grâce à la technique des patch-tests, le rôle incontestable des pneumallergènes (poussières de maison, pollens, acariens, phanères) comme facteurs environnementaux aggravant la dermatite atopique, a pu être confirmé

V-2 Intérêt

Un des problèmes majeurs, dans la prise en charge des patients ayant développé une toxidermie est de déterminer le médicament responsable de l'éruption cutanée. Chez ces patients, la réalisation de tests épicutanés médicamenteux avec le ou les médicament(s) suspecté(s) semble être un moyen d'investigation étiologique, de réalisation aisée et avec moins de risques que d'autres tests cutanés (prick tests et injections intra-dermiques), mais dont la méthodologie reste à codifier pour établir leur spécificité et leur sensibilité dans l'exploration des toxidermies.

V-3 Optimisation des patch-tests

Il est nécessaire de respecter les précautions suivantes dans la réalisation et la pose des patch-tests de manière à obtenir des résultats satisfaisants.

Ces précautions sont :

-Il est conseillé que la pose de ces patchs se fasse dans les six mois après la survenue de la toxidermie.

-Ces tests doivent être fabriqués avec des concentrations suffisantes en médicament de façon à ce que l'obtention de résultats positifs soit possible . Les médicaments à tester sont dilués à 30% dans la vaseline, l'eau ou l'alcool. Cette concentration maximale retenue aboutit à un mélange homogène. Cependant, pour certaine molécule à tester comme l'aciclovir, la carbamazépine ou la pseudoéphédrine, cette concentration peut entraîner une récurrence de la toxidermie. Des dilutions plus faibles seront donc utilisées (1% à 10%).

-Chaque dilution est préparée pour un seul patient et ne doit pas être conservée plus de 24H. Il est important de préciser le nom de la forme médicamenteuse testée (sel, base...).

-Pour éviter la récurrence de toxidermies sévères comme : DRESS syndrome, SJS, NET, urticaire généralisé, angio-œdème, choc anaphylactique (...), les patch-tests devront être préparés en utilisant de faibles concentrations médicamenteuses : 0.1%. Et si les tests restent négatifs à cette concentration, celle-ci pourra être augmentée à 1% puis à 10%.

-La lecture des tests épicutanés doit se faire au bon moment :

→ pour les réactions d'hypersensibilité immédiate, essentiellement rencontrées avec les antibiotiques (β lactamines, gentamycine, néomycine, bacitracine) et plus récemment avec le diclofénac, ou chez les patients ayant développé une urticaire ou un choc anaphylactique, la lecture se fera dans les 20 min après la pose des tests.

→ pour les réactions d'hypersensibilité retardée la lecture se fera à la 48^{ème} et 96^{ème} heures voire au 7^{ème} jour si les patchs sont négatifs.

-Les patchs sont en général placés sur le dos du patient mais dans certains cas d'antécédents d'érythèmes pigmentés fixes, de NET ⁽⁸⁰⁾ ou de rashes maculo-papuleux ⁽⁸¹⁾, les patchs paraissent être plus sensibles s'ils sont posés sur la zone où a débuté la toxidermie ou sur celle où l'éruption était la plus importante.

V-4 Particularités des résultats

-Nature de la toxidermie

Les résultats des tests épicutanés dépendent du type clinique de toxidermie, en particulier ils semblent plus sensibles lorsque celle-ci relève initialement d'un mécanisme d'hypersensibilité

retardée cellulaire T comme les exanthèmes maculo-papuleux, la pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), les érythrodermies et les eczémas généralisés.

En revanche, ces tests paraissent de moindre intérêt pour l'exploration des érythèmes polymorphes, des SJS, des NET ou des urticaires.

-Nature du médicament imputable

Les résultats des patch-tests semblent aussi dépendre de la nature du médicament en cause dans la survenue de la toxidermie. Ces tests épicutanés paraissent utiles pour déterminer l'implication de certaines molécules comme les β lactamines, en particulier l'amoxicilline et les céphalosporines, la carbamazépine, le tétrazépam, la pristinamycine, les dérivés hépariniques, la pseudoéphédrine, les corticoïdes, le diltiazem, le méprobamate, le cotrimoxazole, le paracétamol et de nombreuses autres molécules.

-Existence de faux négatifs et de faux positifs

Les tests épicutanés peuvent avoir des résultats faussement négatifs pour différentes raisons parmi lesquelles il faut retenir :

- 1- des tests réalisés avec des médicaments qui ne pénètrent pas dans l'épiderme ;
- 2- une concentration choisie trop faible pour induire une réaction positive ;
- 3- l'excipient choisi pour diluer le médicament peut ne pas faciliter, voire empêcher la pénétration cutanée. Dans cette situation, il paraît nécessaire de refaire les tests avec le médicament dilué dans d'autres excipients ;
- 4- la molécule responsable de la toxidermie peut ne pas être le médicament sous sa forme native mais un de ses métabolites réactifs ;
- 5- les lectures tardives ne sont pas réalisées à 96 heures, voire à une semaine.

Les patch-tests peuvent aussi être à l'origine de résultats faussement positifs lorsque le médicament est testé sous sa forme commercialisée. La positivité du test peut être liée, à la présence d'un excipient ou d'un conservateur particulier contenu dans la spécialité, auquel l'individu a été préalablement sensibilisé. L'idéal est donc de pouvoir d'emblée tester séparément tous les composants du médicament. Notons que les tests épicutanés paraissent spécifiques lorsqu'ils sont comparés à des témoins négatifs, il s'avère donc indispensable de rapporter toute observation de test épicutané médicamenteux positif avec une série de témoins négatifs.

V-5 Evaluation des patch-tests

Très peu d'études portant sur de grandes séries de patients ayant présenté une toxidermie permettent d'évaluer la sensibilité et la spécificité de ces tests. La sensibilité de ces tests est considérée comme moyenne.

-*Romano et al*⁽⁸²⁾ ainsi que *Bruynzeel et al*⁽⁸³⁾ ont obtenu des tests épicutanés positifs pour les β lactamines chez 17% à 35% des patients suspects d'allergie à la pénicilline. Dans d'autres séries comportant des toxidermies avec différentes classes de médicaments, le pourcentage de positivité est de 31.5%⁽⁸⁴⁾, 39.7%⁽⁸⁵⁾, 43%⁽⁸⁶⁾ et 50%⁽⁸⁷⁾.

D'autres études ont été menées pour déterminer la valeur de ces tests dans l'exploration des toxidermies aux ARV :

-dans une étude réalisée par *Phillips et al*⁽⁸⁸⁾, les 7 patients inclus ayant un antécédent de syndrome d'hypersensibilité à l'abacavir (dans les 4 mois pour 6 patients et dans les 33 mois pour 1 patient précédent la pose des patches) ont tous présenté des tests épicutanés positifs à cette molécule à partir de la 24^{ème} ou de la 48^{ème} heure.

-Dans une étude nantaise⁽⁸⁹⁾, réalisée sur 20 patients VIH + ayant un antécédent de toxidermie à un ARV, la positivité globale des tests épicutanés était de 40%. De plus ces patch-tests confirmaient l'imputabilité clinique dans 35% des cas. Les investigateurs de cette étude ont donc conclu que ces résultats étaient du même ordre que ceux obtenus au cours de l'exploration de toxidermies à d'autres médicaments que les ARV et réalisés dans la population générale.

V-6 Conclusion

Devant l'importance du risque de survenue de toxidermies suite à l'utilisation de certains ARV, les tests épicutanés médicamenteux semblent représenter une technique intéressante dans leur exploration. Cependant seules des études prospectives pratiquées chez des patients VIH+, ayant présenté un accident médicamenteux parfaitement défini dans sa sémiologie dermatologique avec une imputabilité très probable à un seul ARV, permettra à l'avenir de déterminer la sensibilité et la spécificité de ces patch-tests aux ARV.

PARTIE II

Implication de la pharmacogénétique dans la survenue des toxidermies

I-Généralités : l'ensemble des facteurs de risque

Tous les traitements médicamenteux actuels peuvent être à l'origine d'effets secondaires plus ou moins graves selon la molécule administrée. On constate que les toxidermies sont les effets indésirables les plus fréquents ⁽⁹⁰⁾. Devant l'importance et la gravité potentielle de ces réactions cutanées, il est indispensable de s'attarder sur les facteurs de risque pouvant favoriser la survenue de celles-ci, de manière à pouvoir diminuer leur incidence. Depuis quelques années, certains facteurs ont été mis en évidence et semblent jouer un rôle prépondérant. Il s'agit tout d'abord de :

- L'âge

Celui-ci constitue un facteur de risque plus ou moins important selon la nature de la toxidermie et du médicament utilisé. *Heckbert et al* ⁽⁹¹⁾ ont observé que des tableaux de maladie sérique au Céfaclor® étaient plus fréquents chez les enfants. De même, le jeune âge constitue un facteur de risque dans l'apparition des syndromes d'hypersensibilité à la lamotrigine en raison d'un taux de cytochrome P450 plus élevé chez les enfants que chez les adultes ⁽⁹²⁾.

En revanche, pour le syndrome de Lyell aucune tranche d'âge n'est épargnée mais l'incidence est plus élevée chez le sujet âgé, probablement du fait d'une consommation médicamenteuse plus importante dans cette population. Une étude rétrospective récente portant sur 77 patients âgés de plus de 65 ans a montré que l'incidence de NET chez ces patients était 2.7 fois plus élevée que dans la population plus jeune ⁽²²⁾.

Globalement, la fréquence des toxidermies chez les enfants reste encore mal connue, faute d'étude épidémiologique, mais semble toutefois moins fréquente que chez les adultes.

- Les maladies traitées

Les facteurs infectieux sont une cause normale de prescription médicamenteuse. Dans certains cas, ils jouent un rôle de cofacteurs de toxidermies. C'est ainsi qu'à la phase aiguë de la mononucléose infectieuse, les taux d'exanthèmes aux pénicillines (en particulier l'ampicilline) atteignent 90% voire parfois 100%. Dans une étude menée sur 38 patients atteints de mononucléose infectieuse, les 13 patients traités par de l'ampicilline ont tous

développé une toxidermie ⁽⁹³⁾. Notons qu'après la guérison de l'infection, le risque de réaction cutanée médicamenteuse redevient le même que dans la population générale.

Ce phénomène est également observé au cours des infections à cytomégalovirus traitées par de l'ampicilline et lors des leucémies lymphoïdes chroniques et des leucémies non lymphocytaires ⁽⁵⁾.

- L'infection par le virus de l'immunodéficience humaine

Les patients infectés par le VIH présentent une incidence plus élevée de réactions cutanées aux médicaments. En effet, *Coopman et al* ⁽⁹⁴⁾ observaient que 43% des 684 patients VIH inclus dans l'étude présentaient une éruption cutanée à l'association sulfaméthoxazole-triméthoprimine (Bactrim®) et les résultats étaient du même ordre avec les aminopénicillines alors que l'incidence dans la population générale était 10 fois moins importante.

De plus, d'autres études ont démontré que le taux d'accidents cutanés chez des patients VIH+ traités par des sulfamides pour une pneumopathie à *Pneumocystis carinii*, était beaucoup plus élevé (près de 50% des cas) que chez des sujets traités par les mêmes médicaments, aux mêmes doses et pour la même indication après un immunodéficit thérapeutique (transplantation...) ^(95, 96, 97). L'infection VIH favorise donc les réactions cutanées médicamenteuses indépendamment de l'immunodéficit qu'elle induit. Ce risque de toxidermie semble être multiplié par 4 à 30 selon les médicaments employés, au cours de l'infection VIH ⁽⁵⁾.

- Le taux de lymphocytes T CD4

Un déficit immunitaire paraît favoriser les toxidermies à certains médicaments. En effet pour *Patel et Benfield* ⁽⁹⁸⁾ un nombre de lymphocytes T CD4 inférieur à 100/mm³ pourrait être un facteur prédisposant d'un exanthème à la névirapine. De même, un nombre de lymphocytes T CD4 inférieur à 200/mm³ potentialiserait le risque de rashes à l'amoxicilline. En revanche dans une étude réalisée par *Carr et al* ⁽⁹⁹⁾, un nombre de lymphocytes T CD4 inférieur à 25/mm³ semblerait diminuer le risque de réactions d'hypersensibilité au Bactrim®. Le taux de lymphocytes T CD4, paraît donc jouer un rôle dans la survenue d'une toxidermie.

- Les antécédents de toxidermies

Dans une étude rétrospective ayant évalué 436 patients traités par des INNTI, un des facteurs prédictifs d'une toxidermie était un antécédent d'intolérance cutanée à un sulfamide (28% versus 5.1%) ⁽¹⁰⁰⁾. Puis, dans une seconde étude menée par *Chirouze et al* ⁽⁵⁹⁾ sur les 10

patients ayant présenté un syndrome d'hypersensibilité à l'abacavir, 30% avaient un antécédent d'allergie à la névirapine contre 7.7% des 181 patients n'ayant pas développé ce syndrome. De plus dans cette dernière étude l'absence d'antériorité de traitement antirétroviral apparaissait comme étant un facteur de risque dans la survenue de ce syndrome d'hypersensibilité à l'abacavir.

- Autres facteurs

Puis, précisons qu'il existe d'autres facteurs de risque concernant essentiellement la prise des médicaments comme :

- *le facteur dose*

Ex : les réactions d'hypersensibilité au Bactrim® apparaissent chez environ 25% des sujets VIH+ traités par cette spécialité à dose prophylactique et ce taux passe à 50% voire 80% au cours des traitements à doses curatives ⁽¹⁰¹⁾. De même, il est observé que si un patient, débutant un traitement par NVP ne respecte pas une phase de 14 jours pendant laquelle la posologie est diminuée de moitié, celui-ci s'expose à un risque élevé de toxidermie. Puis, *Milonakis et al* ⁽¹⁰²⁾ ont observé qu'un patient ayant reçu une dose anormalement élevée de lamotrigine (2700mg 4 fois/J pendant 5J) a développé un syndrome d'hypersensibilité 5 jours seulement après le début de son traitement. Tous ces exemples confirment le rôle essentiel du facteur dose dans l'apparition de réactions cutanées médicamenteuses.

- *les interactions médicamenteuses* (inhibiteurs et inducteurs enzymatiques...)
- *la durée du traitement* (Cf partie I : les mécanismes non immunologiques)

Enfin, depuis les années 1950, des facteurs génétiques se sont ajoutés à l'ensemble de ces facteurs de risque. La mise en évidence d'un polymorphisme génétique a permis de comprendre les variations individuelles dans la façon de métaboliser et d'éliminer les médicaments. Il existe aujourd'hui, de nombreuses situations cliniques où ce polymorphisme explique des différences dans l'efficacité ou les effets secondaires des médicaments.

II-La pharmacogénétique

II-1 Apparition et définition

Voilà plusieurs années, des scientifiques observaient que des individus réagissaient différemment suite à l'administration d'un même médicament. Cette diversité touchait aussi bien l'efficacité que les effets secondaires liés à la prise du traitement.

Les premières observations montraient que des personnes déficientes en butyrylcholinestérase avaient un risque accru de paralysie musculaire par accumulation de succinylcholine (molécule ayant des propriétés myorelaxantes) dans l'organisme ⁽¹⁰³⁾. De même, il était constaté que les sujets acétyleurs lents développaient plus facilement une polynévrite toxique à l'isoniazide ⁽¹⁰⁴⁾.

C'est ainsi que le concept de pharmacogénétique est apparu. Ce terme représente l'étude du polymorphisme génétique à l'origine des variabilités interindividuelles dans la réponse aux médicaments ⁽¹⁰⁵⁾. Ces polymorphismes génétiques résultent généralement de la modification d'un seul nucléotide au sein d'un gène codant pour une protéine. Il peut s'agir de l'insertion ou de la délétion d'un nucléotide ou encore de la répétition d'oligonucléotides au sein de cette zone. Il apparaît donc certain via toutes ces possibilités que des variants génétiques modifient la réponse aux traitements. Notons qu'ils affectent essentiellement les enzymes de métabolisation, les transporteurs et les cibles des médicaments.

II-2 Présentation générale de la pharmacogénétique

Nous allons à l'aide de différents exemples présenter les principaux polymorphismes auxquels s'intéresse la pharmacogénétique de manière à mettre l'accent sur son étendue et l'importance de son utilisation dans les thérapeutiques futures.

II-2-1 Le polymorphisme des enzymes de métabolisation et de détoxification des médicaments

Il existe plus de 30 familles d'enzymes de métabolisation des médicaments et pratiquement toutes sont associées à des variants génétiques ⁽¹⁰⁶⁾. Ceux-ci peuvent toucher l'ensemble des

réactions de métabolisation qu'elles soient de phase I (oxydation, réduction, hydrolyse...) ou de phase II (acétylation, glucuronidation, sulfatation, méthylation...).

Le polymorphisme de ces enzymes affecte tout d'abord l'efficacité des médicaments :

Cela est par exemple confirmé chez des patients traités par du nelfinavir et porteurs d'un certain génotype codant pour le CYP 2C19. Des études ont statué que les génotypes G/A et A/A en position 681 codant pour ce cytochrome étaient associés à des concentrations plasmatiques plus importantes en NFV que le génotype G/G⁽¹⁰⁷⁾.

A la différence du NFV, l'efavirenz est essentiellement métabolisé par le CYP 2B6. *Haas et al*⁽¹⁰⁸⁾ montraient que les individus porteurs du génotype T/T en position 516, plus fréquent chez les noirs (20%) que chez les blancs (3%), avaient des concentrations plasmatiques en EFV plus élevées que les sujets ayant un autre génotype.

La variabilité des enzymes de métabolisation est aussi à l'origine de l'apparition de certains effets secondaires :

Dans l'étude décrite précédemment⁽¹⁰⁸⁾ le génotype T/T en diminuant l'activité du CYP 2B6, potentialisait la toxicité engendrée par l'EFV au niveau du système nerveux central (insomnie, dépression sévère, comportement agressif, accès maniaque...).

Ce phénomène est aussi constaté avec l'azathioprine. Cet immunosuppresseur est métabolisé par S méthylation par un enzyme : la thiopurine S méthyltransférase (TPMT) en un métabolite inactif. Plusieurs mutations génétiques ont été rattachées à cet enzyme aboutissant à 3 niveaux d'activité différents. Les individus qui synthétisent une TPMT ayant une activité plus faible que la normale, produisent une quantité plus importante de métabolites actifs toxiques : les 6 thioguanine nucléotides. L'accumulation de ces métabolites dans l'organisme expose ces patients à une toxicité hématologique (myélosuppression) sévère voire fatale⁽¹⁰⁹⁾.

Enfin une hyperbilirubinémie apparaît chez 6 à 25%⁽¹¹⁰⁾ des patients et chez 20 à 48%⁽¹¹¹⁾ des patients traités respectivement par de l'indinavir et de l'atazanavir. Cet effet indésirable est à la fois favorisé par l'action inhibitrice enzymatique de ces 2 IP sur l'UGT1A1 (Uridine diphosphate Glucuronosyltransférase 1A1) et par un variant génétique de cet enzyme réalisant la glucuronidation de la bilirubine. Les sujets homozygotes pour le génotype 7/7 (présence dans la région promotrice du gène codant pour l'UGT1A1 de la séquence : 7(A(TA)₇TAA)) ont un risque accru d'hyperbilirubinémie par diminution de 50% de l'activité de cet enzyme.

Cela a été vérifié au cours des essais cliniques ⁽¹¹¹⁾ chez 353 patients traités par atazanavir et porteurs de ce génotype.

L'ensemble de ces exemples confirme bien l'implication des enzymes de métabolisation dans la variabilité des réponses aux médicaments.

II-2-2 Le polymorphisme des transporteurs des médicaments

Le polymorphisme des transporteurs exerce une action sur l'efficacité des traitements :

Il existe de nombreuses protéines de transport mais nous allons nous attarder sur les transporteurs membranaires et plus précisément sur le polymorphisme génétique de la glycoprotéine P (P-gp) puisque actuellement celle-ci est la mieux documentée. Cette glycoprotéine, appartenant à la superfamille des transporteurs ABC (ATP Binding Cassette), a d'abord été détectée dans les cellules tumorales puis dans plusieurs tissus sains au niveau des organes excréteurs (intestin, foie, pancréas, reins, cerveau, testicules, glandes surrénales et placenta). En raison de ces localisations stratégiques, ce transporteur a pour fonction de limiter l'absorption des xénobiotiques par le tractus intestinal, de promouvoir leur efflux dans l'urine et dans la bile et de jouer un rôle protecteur pour le cerveau et le fœtus.

De nombreuses études ont évoqué l'existence de variants génétiques affectant le gène MDR1 codant pour cette P-gp dont un concerne la modification d'une cytosine (C) par une thymine (T) en position 3435 sur l'exon 26. *Hoffmeyer et al* ⁽¹¹²⁾ observaient que le génotype 3435 TT était associé à une diminution de l'expression de la P-gp au niveau des entérocytes et par conséquent augmentait la biodisponibilité de la digoxine. Cependant, dans une étude menée par *Kim et al* ⁽¹¹³⁾ ce même génotype augmentait l'expression de la P-gp et diminuait la concentration plasmatique en fexofénadine (Telfast®). Paradoxalement, *Fellay et al* ⁽¹¹⁴⁾ montraient que ce génotype était associé à une faible expression de la P-gp et à une diminution de la concentration plasmatique en EFV et NFV. Ces dernières données donnent lieu à 2 hypothèses :

-1^{ère} : la faible expression de la P-gp pourrait être compenser par la surexpression d'un autre transporteur qui conduirait à une diminution de la concentration plasmatique des médicaments.

-2^{ème} : la P-gp et le CYP3A intestinal fonctionneraient ensemble pour limiter l'absorption des xénobiotiques. Ainsi si l'expression de l'un est diminuée, l'autre compense la variation.

D'autre part, dans cette dernière étude, l'augmentation du nombre de CD4 à 6 mois était plus forte pour le génotype TT (257 cellules/ μ l) que pour le génotype CT (165 cellules/ μ l) ou pour le génotype CC (121 cellules/ μ l). Ainsi, la P-gp paraît jouer un rôle important dans l'accès des ARV aux compartiments cellulaires. Son polymorphisme pourrait être un indicateur du rétablissement immunitaire lors de l'infection VIH.

Le polymorphisme des transporteurs peut aussi influencer sur l'apparition ou non d'effets secondaires :

Dans une étude récente ⁽¹⁰⁷⁾, les porteurs du génotype 3435 CT ou TT développaient significativement moins d'hépatotoxicité à la névirapine comparé aux patients porteurs du génotype 3435 CC retrouvé plus fréquemment dans la population noire (78.4%) que dans la population blanche (26%) ⁽¹¹⁵⁾.

Précisons que ce variant génétique n'est qu'un exemple. D'autres polymorphismes ont été identifiés pour ce même gène : MDR1 (ex : variant G2677T sur l'exon 21) et pour diverses autres gènes codant pour différents transporteurs (ex : MRP4).

II-2-3 Le polymorphisme des récepteurs des médicaments

Ce type de polymorphisme modifie l'efficacité des traitements :

Les récepteurs β_2 adrénergiques situés sur les muscles lisses respiratoires et de l'utérus illustrent bien ce polymorphisme. En effet, ces récepteurs sont codés par un gène (ADRB2) possédant plusieurs variants génétiques dont deux correspondent au changement d'un acide nucléique en position 46 ou 79 engendrant respectivement l'incorporation d'une glycine (gly) à la place d'une arginine (arg) en position 16 ou d'un acide glutamique (glu) à la place d'une glutamine (gln) en position 27. Ces mutations génétiques sont plus ou moins fréquentes selon les races. D'après *Ligett* ⁽¹¹⁶⁾, l'allèle gly 16 apparaît majoritairement chez les Blancs (61% versus 50% des Noirs et 40% des Asiatiques) et l'allèle glu 27 prédomine chez les Asiatiques (80% versus 73% des Noirs et 57% des Blancs).

Ligett montrait aussi que ces mutations sont à l'origine d'une modification de l'expression des récepteurs. Ainsi, une gly en position 16 provoque une "down regulation" des récepteurs β_2 adrénergiques plus importante que celle observée lors de la présence d'une arg à cette même position. Cet effet expose donc les sujets asthmatiques (présentant une gly en position 16) à une crise grave. En revanche, le glu en position 27 est associé à une absence de "down regulation" ce qui majore la réponse au traitement. De plus, *Palmer et al* ⁽¹¹⁷⁾ ont noté que le

génotype arg/arg en position 16 augmentait la réponse au traitement mais celle-ci diminuait lorsque les β_2 agonistes étaient administrés régulièrement. Cette diminution n'apparaissait pas avec le génotype gly/gly (position 16) même après des prises répétées.

Le polymorphisme des cibles médicamenteuses peut également affecter les effets secondaires des traitements :

En effet, l'apparition d'une toux suite à la prise d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) serait génétiquement prédéterminée. Il s'agit d'un polymorphisme constaté en position 58 thymine/cytosine localisé au niveau de la région promotrice du gène codant pour les récepteurs β_2 des bradykinines. Dans une étude japonaise ⁽¹¹⁸⁾, la présence du génotype TT ou de l'allèle T était significativement plus élevée chez les sujets présentant une toux aux IEC que chez les patients dépourvus de toux sous IEC ou hypertendus mais non traités. Ce génotype était majoritairement retrouvé chez les femmes.

Ces 2 exemples illustrent la diversité génétique des cibles médicamenteuses conduisant selon les individus à des résultats thérapeutiques différents.

II-2-4 Les polymorphismes annexes

Avec les progrès réalisés ces dernières années sur la génétique, on peut aux 3 polymorphismes décrits précédemment en adjoindre quelques autres plus récents décrits ci-dessous.

Le polymorphisme des paramètres inflammatoires et immunitaires

- Les récepteurs des chimiokines

Certains de ces récepteurs comme CCR5 et CXCR4 facilitent la fusion entre le VIH et la cellule hôte. Un variant génétique a par exemple été identifié dans la région promotrice du gène codant pour le corécepteur CCR5. Il s'agit d'une délétion d'une paire de bases en position 32 : $\Delta 32$. Selon quelques auteurs ^(119, 120), les individus homozygotes $\Delta 32/\Delta 32$ seraient plus résistants au VIH-1 et la progression de l'infection se ferait plus lentement chez ceux porteurs du génotype wt/ $\Delta 32$ en favorisant plus facilement la baisse de la charge virale et l'augmentation du taux de CD4. Cependant, actuellement les données de la littérature sur les effets de ce polymorphisme génétique sont controversées ⁽¹¹¹⁾.

-Le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH ou HLA)⁽⁷⁾

L'association entre certains types HLA et l'apparition d'effets indésirables suite à la prise d'un médicament a été rapportée à plusieurs reprises en particulier avec la D-pénicillamine. Pour cette molécule, les phénotypes HLA-DR3 et HLA-B8 sont associés à la toxicité rénale, HLA-DR3 et DR2 à l'atteinte hématologique, HLA-A1 et DR4 à la thrombocytopenie. De même l'asthme induit à l'aspirine est lié au HLA-DQw2.

-Les cytokines pro-inflammatoires

Prenons l'exemple du polymorphisme génétique touchant le TNF α . Celui-ci est connu en partie pour être impliqué dans le métabolisme, la différenciation et l'apoptose des adipocytes. Une modification d'un nucléotide à la position 238 au niveau de la région promotrice de son gène aboutit à l'existence de trois génotypes différents : TNF α -238 GG, GA et AA. Dans une étude cas témoins⁽¹²¹⁾, la présence de l'allèle A (génotype GA ou AA) prédisposait les patients VIH+ à développer une lipodystrophie aux ARV. Par la suite, ce résultat a été confirmé dans une étude australienne⁽¹²²⁾.

Enfin, il est nécessaire d'ajouter à cette liste le sexe et la race qui sont des facteurs génétiques comme on l'a vu dans les exemples précédents qui peuvent influencer la réponse aux médicaments et favoriser l'apparition de certains effets secondaires comme les toxidermies aux ARV.

III-Pharmacogénétique des réactions cutanées médicamenteuses graves

III-1 Présence de cas familiaux

Les réactions cutanées médicamenteuses graves sont rares mais ont un impact important en pharmacovigilance du fait de leur morbidité lourde. Face au développement de la pharmacogénétique, des études ont été mises en place pour déterminer si l'apparition de certaines toxidermies était corrélée à la présence de facteurs génétiques particuliers. Cette idée a été confortée par l'observation de cas familiaux.

En effet, *Mac Gregor et Rustin* ⁽¹²³⁾ ont décrit 2 cas d'érythème polymorphe à la terbinafine (Lamisil®) chez une femme et son fils. L'observation de *Fischer et Shigeoka* ⁽¹²⁴⁾ portait sur l'apparition fréquente d'un syndrome de Stevens-Johnson au sein d'une même famille. Des jumelles, leur mère et leur grand-père maternel ont présenté ce syndrome suite à la prise respective de Pédiazole® (sulfafurazole + érythromycine), d'érythromycine et d'un sulfamide. De même, *Johnson-Reagan et Bahna* ⁽¹²⁵⁾ ont noté la survenue de 2 SJS et d'un érythème polymorphe suite à l'administration de thiabendazole chez 3 des 5 enfants d'une même famille. De leur côté, *Gennis et al* ⁽¹²⁶⁾ ont remarqué que 3 sœurs avaient des antécédents de syndrome d'hypersensibilité à la phénytoïne.

Etant donné la faible incidence de ces réactions cutanées graves (ex : SJS, 1 à 6 cas par million de personnes et par an), l'observation de tous ces cas familiaux prouve qu'une coïncidence est peu probable. Cela suggère donc l'existence de facteurs génétiques à l'origine des toxidermies.

III-2 Facteurs génétiques généraux

III-2-1 Le sexe

En étudiant les données de la littérature, le sexe semble intervenir en tant que facteur de risque dans la survenue de nombreuses toxidermies.

Cette constatation concerne entre autre la NET et le SJS. Ces deux réactions cutanées graves s'avèrent, au sein d'une population non infectée par le VIH, plus fréquentes chez les femmes. Une étude rétrospective ⁽¹²⁷⁾ menée sur 87 patients avec des antécédents de NET montrait une prédominance féminine (63.2% versus 36.8% des hommes) soit un sexe ratio de 0,6. Dans

une autre étude ⁽¹²⁸⁾ plus récente réalisée sur six années, la conclusion était identique : sur les 23 patients ayant présenté un SJS ou une NET, 73.9% étaient des femmes et seulement 26% des hommes. En revanche, dans une population infectée par le VIH, le risque de NET est majoritaire chez les hommes comme l'a montré une série de 90 cas de NET entre 1985 et 1991 où le sexe ratio était de 4 hommes pour 1 femme ⁽¹²⁹⁾. Il est cependant nécessaire de moduler cette dernière affirmation car souvent une majorité d'hommes sont inclus dans les études.

Puis le sexe paraît intervenir dans l'apparition de lupus érythémateux systémique (LES) induit par la prise de certains médicaments. *Batchelor et al* ⁽¹³⁰⁾ montraient que sur les 26 patients ayant développé un LES à l'hydralazine, 80.8% étaient des femmes.

Cette tendance est aussi observée dans les toxidermies aux ARV et plus précisément avec les INNTI. Le sexe féminin a été identifié dans quatre études, toutes rétrospectives, comme un facteur de risque de toxidermie à la névirapine.

-Dans une étude multicentrique américaine ⁽¹³¹⁾, 9% des femmes et 1% des hommes présentaient une toxidermie à la NVP, conduisant respectivement 13% et 3% d'entre eux à l'arrêt du traitement.

-Dans un autre protocole, les mêmes auteurs montraient qu'un rash à la NVP apparaissait chez 50% des femmes contre 8.7% des hommes ⁽¹³¹⁾.

-Dans une étude multicentrique italienne ⁽¹³²⁾, une éruption cutanée à la NVP était constatée chez 40 des 147 femmes incluses dans l'étude (soit 27%) contre seulement 22 des 182 hommes (soit 8%).

-Enfin, dans une étude britannique ⁽¹³³⁾ portant sur 337 patients traités par des INNTI, 14.6% des femmes manifestaient une toxidermie à l'EFV ou à la NVP (versus 3% des hommes).

Le sexe qu'il soit masculin ou féminin apparaît donc comme être un facteur prépondérant et indépendant de tout autre facteur dans l'apparition de certaines toxidermies.

III-2-2 La race

La race est un second facteur génétique qu'il est nécessaire d'évoquer puisque celui-ci est à l'origine de nombreuses disparités entre les individus. En effet, il semble établi que l'incidence du syndrome d'hypersensibilité, induit par certains médicaments comme les

anticonvulsivants aromatiques ⁽²¹⁾ et la minocycline, est plus forte chez les sujets à peau noire (Africains, Antillais, Afro-américains) que chez les sujets à peau blanche. A l'inverse, ces patients à peau noire ont un risque diminué de réactions aux sulfamides au cours de l'infection VIH ⁽⁹⁰⁾.

Concernant les toxidermies bulleuses : le SJS semble plus fréquent chez les patients asiatiques avec 8 cas/million de personnes/an contre 2 à 3 cas/million de personnes/an chez les Caucasiens ⁽¹³⁴⁾. Ce syndrome est lié à l'administration de carbamazépine dans 25 à 33% des cas chez les Asiatiques contre 5% à 6% des cas chez les Caucasiens.

Ce facteur "race" influence aussi les toxidermies aux ARV. Il était observé dans une étude rétrospective ⁽¹⁰⁰⁾ que le risque de toxidermie à un INNTI était une origine hispanique (20% versus 9.6% chez les Blancs et 6.4% chez les Noirs). Dans une autre étude ⁽¹³⁵⁾, le risque d'éruption cutanée à la NVP semblait plus élevé chez les patients asiatiques. Parmi 8 patients chinois traités par NVP, 5 (soit 62.5%) développaient une toxidermie nécessitant l'arrêt du traitement. Cette observation était vérifiée par *Bersoff-Matcha et al* ⁽¹³¹⁾, sur les 31 patients inclus dans l'étude, 11 patients manifestaient une toxidermie à la NVP dont 10 étaient asiatiques (soit 38.5% des Chinois inclus). Puis dans une dernière étude ⁽¹³³⁾, la race noire ne constituait pas un facteur de risque de toxidermie à cet ARV.

De plus l'origine ethnique semble avoir une importance sur le risque de survenue d'un syndrome d'hypersensibilité à l'abacavir (ABC). La peau noire serait un facteur protecteur de cette toxidermie comparé aux sujets à peau blanche. Ainsi dans une étude menée sur 5332 patients ^(136, 137), les sujets à peau noire développaient rarement un syndrome d'hypersensibilité à l'ABC (3%) soit un risque diminué approximativement de 40% par rapport aux autres ethnies.

La race protège donc les individus ou les prédispose à un type de toxidermie. Ainsi, les Asiatiques développent plus facilement une toxidermie à la NVP et sont plus sujets à un SJS à la carbamazépine tandis qu'un DRESS syndrome et en particulier celui à l'ABC est plus fréquemment rencontré chez les sujets à peau blanche.

III-3 Le polymorphisme des enzymes de métabolisation et de détoxification à l'origine des toxidermies graves

III-3-1 Réactions aux sulfamides

Les propriétés anti-infectieuses des sulfamides sont connues depuis les années 1930. Ces molécules sont aujourd'hui beaucoup utilisées chez les patients infectés par le VIH en traitement préventif ou curatif des maladies opportunistes. A côté de leur grande efficacité, les sulfamides sont fréquemment responsables de réactions d'hypersensibilité. Dans la population non VIH ⁽¹⁰¹⁾, ce risque est d'environ 3 à 6%, il passe à plus de 25% pour les sujets infectés par le VIH traités à faibles doses de triméthoprime-sulfaméthoxazole (Bactrim®) pour une prévention primaire de pneumocystose pulmonaire, et à 50% voire 80% au cours de traitement à doses curatives. Ce pourcentage est identique avec la sulfadiazine (Adiazine®) dans le traitement des toxoplasmoses.

Les réactions d'intolérance aux sulfamides sont le plus souvent de type retardé et surviennent en moyenne entre le 8^{ème} et le 12^{ème} jours après le début du traitement. Elles se manifestent par une fièvre, une éruption cutanée érythémato-papuleuse, avec ou non atteinte des muqueuses voire décollement bulleux généralisé type syndrome de Lyell, une leuconéutropénie, une thrombopénie, une cytolyse et/ou une cholestase hépatique et une élévation de la créatininémie.

De nombreuses recherches ont été réalisées sur ces réactions dans le but d'en déterminer leur physiopathologie. Certains auteurs évoquent un mécanisme toxique en prenant comme support le métabolisme hépatique des sulfamides qui repose sur 2 voies : la voie de la N-acétyltransférase et la voie du cytochrome P450 2C9.

III-3-1-1 Les principales voies de métabolisation

La N-acétylation est la voie de métabolisation préférentielle des sulfamides. Elle conduit par l'intermédiaire de la N4-acétyltransférase hépatique à la production de métabolites N-acétylés non toxiques (50% à 70%). L'acétylation ⁽¹³⁸⁾ est une voie génétiquement déterminée sur le mode autosomique dominant, ainsi il existe des sujets "acétyleurs lents" homozygotes pour le gène récessif et des sujets "acétyleurs rapides" homozygotes ou hétérozygotes pour le gène sauvage. La 2^{ème} voie de métabolisation est celle du cytochrome P450 2C9 qui engendre la production de dérivés : hydroxylamine et nitroso toxiques. Ces métabolites réactifs sont

ensuite détoxifiés en présence du glutathion sous l'action d'un enzyme : la glutathion S transférase.

III-3-1-2 L'hypothèse toxique des réactions aux sulfamides

En se basant sur ces 2 voies de métabolisation, les patients "acétyleurs lents" traités par des sulfamides auraient une augmentation relative du métabolisme oxydatif par le cytochrome P450 2C9 avec une production accrue d'hydroxylamine et de dérivé nitroso. Ces dérivés fortement réactifs sont capables de toxicité directe et/ou de se comporter comme des haptènes induisant une réponse immunitaire. Les malades souffrant de réaction d'hypersensibilité auraient en outre une anomalie de la détoxification de ces métabolites par un déficit (acquis) en glutathion et/ou un dysfonctionnement (génétique ou acquis) de la glutathion S transférase. La nécessité de combiner plusieurs anomalies expliquerait la rareté de ces réactions graves.

Cette idée que le phénotype acétyleur lent soit un facteur de risque dans l'apparition des toxidermies est née d'une 1^{ère} observation : *Shear et al* ⁽¹³⁹⁾ montraient que sur 6 malades souffrant d'une hypersensibilité aux sulfamides, tous avaient un phénotype d'acétylation lente. Ceci a ensuite été confirmé sur des séries un peu plus larges. Dans une étude ⁽¹⁴⁰⁾ comportant 21 patients avec des antécédents de réactions cutanées aux sulfamides, 19 portaient le phénotype acétyleur lent soit 90%. De même, l'étude de *Wolkenstein et al* ⁽¹⁴¹⁾ sur 18 patients immunocompétents retrouvait chez 17 (soit 94%) un génotype d'acétylation lente. L'étude de *Carr et al* ⁽¹⁴²⁾ sur 28 malades infectés par le VIH semblait confirmer cette hypothèse avec 94% d'acétyleurs lents dans les réactions au sulfaméthoxazole.

De plus, il est apparu que chez ces malades atteints de sida la prévalence du phénotype d'acétylation lente était très supérieure aux 55% attendus dans la population générale et qu'elle était proche de 70% ⁽¹⁴³⁾. Ce taux élevé peut être expliqué en partie par l'acquisition possible du phénotype acétyleur lent au cours de l'infection VIH. En effet, *O'Neil et al* obtenaient 18 divergences entre le phénotype et le génotype d'acétylation : ils notaient que chez ces 18 individus, 50% portant le génotype acétyleur rapide et le phénotype acétyleur lent étaient au stade sida contre seulement 14% porteurs du génotype et phénotype acétyleur rapide ⁽¹⁴²⁾. Ces résultats montrent que dans la population VIH, l'expression du gène codant pour la N-acétyltransférase de type 2 gouvernant l'apparition du phénotype acétyleur lent dépendrait du stade de l'infection VIH auquel s'associent d'autres facteurs comme la dénutrition, la multiplicité des traitements, les infections...

Puis des études ont confirmé au moyen de tests de lymphocytotoxicité ⁽¹⁴⁴⁾ que le développement de toxidermies aux sulfamides était aussi lié à des troubles de la détoxification des métabolites réactifs dû à un déficit en glutathion ou glutathion S transférase.

Cependant malgré toutes ces affirmations, trois études cas-témoins récentes dont deux comportaient plus de 100 malades n'ont pas confirmé qu'un génotype d'acétylation lente soit un facteur de risque de toxidermie ^(145, 146). Les deux plus récentes de ces études ^(146, 147) n'ont également trouvé ni déficit en glutathion, ni anomalie génotypique des glutathion S transférases.

Il apparaît également que si les métabolites oxydés réactifs du sulfaméthoxazole sont effectivement des haptènes capables d'induire une réponse immunitaire chez l'animal de laboratoire, chez l'homme plus de 90% des clones de lymphocytes T dirigés contre les sulfamides reconnaissent uniquement le sulfaméthoxazole et moins de 10% ses métabolites réactifs ⁽¹⁴⁸⁾. L'ensemble de ces données remet donc sérieusement en cause la responsabilité essentielle des métabolites réactifs dans l'induction des réactions aux sulfamides. D'autres études seront donc nécessaire pour confirmer ou réfuter l'implication de facteurs génétiques dans ce type de toxidermie.

III-3-2 Réactions aux anticonvulsivants

Les anticonvulsivants et en particulier ceux possédant une structure aromatique (phénobarbital, phénytoïne et carbamazépine) sont de grands pourvoyeurs de syndrome d'hypersensibilité mais des cas à la lamotrigine (anticonvulsivant non aromatique) ont aussi été rapportés. L'incidence de ces toxidermies est estimée entre 1/1000 et 1/10000 expositions dans la population globale mais la véritable incidence est inconnue du fait de présentations variables, de la diversité des lésions cliniques et biologiques, du manque de critères diagnostiques stricts et donc de l'impossibilité de repérer tous les cas ⁽¹⁴⁹⁾.

Plusieurs théories tentent aujourd'hui d'expliquer le mécanisme de survenue de ces éruptions graves dont une repose sur l'existence d'un polymorphisme génétique. Il s'agit de la théorie immunotoxicologique avançant le rôle de métabolites réactifs. Le phénobarbital, la phénytoïne et la carbamazépine ont une voie commune de métabolisation hépatique. Ils sont tous oxydés par le cytochrome P450 en un métabolite arène oxyde commun, lui-même détoxifié par l'époxyde hydrolase en métabolites non toxiques. Ceci explique la possibilité de

réaction croisée entre ces molécules. Certains patients déficients en cet enzyme vont présenter un syndrome d'hypersensibilité : le déficit enzymatique en époxyde hydrolase entraînerait une accumulation d'arènes oxydes, perturbant le fonctionnement puis la mort cellulaires, permettant la formation d'antigènes entraînant des réponses immunes à médiation cellulaire et humorale.

Shear et Spielberg ⁽¹⁵⁰⁾, dans une étude in vitro ont montré qu'il existe bien une incapacité des lymphocytes à détoxifier les métabolites des anticonvulsivants aromatiques chez les patients atteints de syndrome d'hypersensibilité (3.6% à 9.9% de lymphocytes tués) et de leur famille (5.6% de lymphocytes tués) comparé aux témoins où la détoxification était normale (0.1 à 0.6% de lymphocytes tués). De même, dans un autre protocole ⁽¹⁴⁴⁾, les auteurs observaient à l'aide d'un test identique que le taux de lymphocytotoxicité était positif chez les patients (>20%) et considéré comme négatif (<10%) chez les témoins. Le déficit en époxyde hydrolase était aussi vérifié chez les sujets ayant manifesté une toxidermie aux anticonvulsivants dans une étude menée par *Yoo et al* ⁽¹⁵¹⁾.

Puis, récemment un variant du cytochrome P450 2C9 semblait prédisposer les individus à un syndrome d'hypersensibilité aux hydantoïnes. En effet, 30% des patients ayant eu ce type de toxidermie possédaient l'allèle CYP450 2C9 3* (contre 0% des sujets tolérants et 0.6% des volontaires sains) ⁽¹⁵²⁾.

Les polymorphismes génétiques affectant les enzymes de métabolisation (CYP 450) et de détoxification (époxyde hydrolase) paraissent donc jouer un rôle dans le déclenchement des réactions cutanées médicamenteuses graves aux anticonvulsivants mais cela reste encore à confirmer. Depuis quelques années, le phénotype acétyleur lent et la théorie des métabolites réactifs ⁽¹⁵³⁾ ont aussi été évoqués dans les lupus érythémateux systémiques induits à l'hydralazine et au procainamide responsables respectivement de ce phénomène toxique dans 5 à 8% des cas et 20% des cas. Face à l'importance de ces caractères génétiques, ceux-ci devraient être recherchés plus régulièrement afin de tenter d'expliquer et par suite de limiter le développement de certaines toxidermies.

III-4 Autres polymorphismes affectant l'évolution des médicaments dans l'organisme⁽¹⁴⁸⁾

Comme nous l'avons évoqué précédemment dans la présentation de la pharmacogénétique, les gènes qui codent pour les protéines porteuses des médicaments, les récepteurs à ces médicaments et la chaîne de transduction des signaux à partir de ces récepteurs peuvent modifier l'efficacité de ces médicaments et moduler les risques d'effets secondaires. Cependant, jusqu'à ce jour, ce type de polymorphisme n'a pas encore été étudié chez les malades souffrant de réactions médicamenteuses cutanées sévères voire mortelles.

III-5 Gènes contrôlant la réponse immunitaire

III-5-1 Polymorphisme du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH ou HLA)

Il a été établi que pour plusieurs médicaments (bêtalactamines, sulfaméthoxazole, phénobarbital, carbamazépine) que la réponse immunitaire était initiée par une liaison entre médicament (ou métabolite actif) et molécules du CMH. Il s'agit parfois d'une liaison covalente comme le modèle hapténique classique. C'est en particulier le cas des pénicillines, mais plus souvent, il s'agit d'une liaison non covalente, comme cela a été démontré pour le sulfaméthoxazole, la lidocaïne et le phénobarbital. Il semble que cette liaison puisse se faire avec plusieurs molécules (de classe II du CMH pour la stimulation de lymphocytes CD4) mais pas avec toutes. Il est donc envisageable que le génotype via le phénotype du CMH gouverne la possibilité ou l'impossibilité de développer une réponse immunitaire à un médicament.

Depuis une vingtaine d'années, de nombreuses études ont suggéré l'existence d'associations entre réactions cutanées aux médicaments et phénotype du CMH.

-Les premières études publiées

Ce fut tout d'abord le cas pour les toxidermies bulleuses, *Roujeau et al*⁽¹⁵⁴⁾ suggéraient l'existence d'une relation entre le phénotype HLA-B12 et le risque de développer un syndrome de Lyell puisque ce phénotype était retrouvé chez 50% des 44 patients ayant manifesté cette éruption (versus 25.7% des témoins). Cette étude précisait une association forte entre la survenue d'une NET aux sulfamides et la présence de l'haplotype HLA-A29,

B12 et DR7 tandis qu'un SJS aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) était sensiblement lié aux phénotypes HLA-A2 et B12.

D'autres auteurs trouvaient que le phénotype HLA-B59 était plus souvent identifié chez des patients manifestant un SJS avec de graves lésions oculaires ⁽¹⁵⁵⁾. Puis des éruptions cutanées sévères (SJS, NET, DRESS syndrome) induites par l'allopurinol semblaient plus courantes chez les patients porteurs des phénotypes HLA-Aw33, B17 et Bw58 ⁽¹⁵⁶⁾.

D'autres associations ont été évoquées avec le groupe HLA. En effet, dans une étude menée par *Pellicano et al* ⁽¹⁵⁷⁾, l'apparition d'un érythème pigmenté fixe (EPF) suite à la prise d'un ou plusieurs médicaments (AINS et/ou sulfamides) était favorisée par la présence des phénotypes HLA-B22 et Cw1, respectivement retrouvés chez 77.8% et 41.6% des patients ayant des antécédents d'EPF versus 3.7% pour chacun de ces deux phénotypes dans la population témoin. La survenue d'une réaction anaphylactique aux AINS était aussi fortement associée au phénotype HLA-DR11 ⁽¹⁵⁸⁾.

Enfin, quelques études ont noté l'existence d'une relation entre certains phénotypes HLA et le développement de maladies cutanées auto-immunes induites par des médicaments. La mise en commun des résultats de quatre études (7 patients au total) ⁽¹⁵⁹⁾ a permis d'établir que 71% des sujets manifestant un pemphigus à la D-pénicillamine étaient porteurs du phénotype HLA-B15 contre seulement 6% des témoins. Une association entre les phénotypes HLA-A11 et B15 et l'apparition d'un lupus érythémateux systémique (LES) induit par cette molécule était aussi observée par d'autres auteurs ⁽¹⁶⁰⁾. D'autre part, l'expression des phénotypes HLA-Bw35 ⁽¹⁶¹⁾ ou B7 ⁽¹⁶²⁾ ou DR3 ⁽¹⁶³⁾ chez des individus traités par des sels d'or, les prédisposait au développement d'une toxidermie. En revanche la présence du phénotype HLA-DR4 était un facteur protecteur. Toutefois, dans un autre protocole ce phénotype HLA-DR4 était plus fréquemment rencontré chez des patients manifestant un LES à l'hydralazine ⁽¹³⁰⁾.

Malgré toutes ces études, la plupart d'entre elles ont été réalisées sur trop peu de malades. Ainsi, aucune de ces associations (toxidermie-phénotype HLA) n'a pu avoir une valeur prédictive suffisante pour que la recherche de ces phénotypes soit utilisée en clinique avant l'instauration d'un traitement.

-Les études plus récentes

Cependant ces dernières années, des protocoles menés sur un plus grand nombre de patients, donc statistiquement plus significatifs, ont relancé l'idée que certains phénotypes HLA pouvaient prédisposer les individus porteurs à développer certaines toxidermies.

• CMH et sulfamides

C'est le cas d'une étude turque ⁽¹⁶⁴⁾ comparant 67 patients atteints d'EPF (dont 42 au sulfaméthoxazole) à 2378 sujets témoins, dans laquelle une association significative entre l'haplotype HLA-A30, B12 et Cw6 et l'EPF au sulfaméthoxazole était retrouvée.

• CMH et anticonvulsivants/antigoutteux

Récemment *Chung et al* ont publié deux études :

-la première réalisée sur 238 patients asiatiques ⁽¹³⁴⁾ indiquait que le phénotype HLA-B1502 apparaissait chez 100% des sujets avec un antécédent de NET ou de SJS à la carbamazépine (versus 3% des sujets tolérants et 8.6% des volontaires sains). Cette relation est cependant moins vraie dans la population caucasienne puisque cet allèle est porté par seulement 1 à 2% des individus comparé à 8% chez les Asiatiques.

-La deuxième étude incluant 279 individus asiatiques ⁽¹⁶⁵⁾ montrait que le phénotype HLA-B5801 s'exprimait chez 100% des patients avec un antécédent de toxidermie à l'allopurinol (versus 15% des sujets tolérants et 20% des volontaires sains). Ces résultats confirment en partie les données publiées par *Chan et Tan* ⁽¹⁵⁶⁾ en 1989 sur l'existence d'une relation entre le phénotype HLA-B58 et l'apparition d'une toxidermie à l'allopurinol chez des sujets asiatiques. Notons que cet allèle est aussi présent dans d'autres populations : chez 7% des Africains, 2% à 7% des Caucasiens et 8% des Indiens, ce qui laisse prévoir une association du même type chez ces individus. De plus, les auteurs évoquent dans cette étude la présence de quelques témoins tolérants exprimant cet allèle ce qui suggère que celui-ci est nécessaire mais pas suffisant pour développer une toxidermie à l'allopurinol. L'existence de cofacteurs serait à prendre en compte (comme l'insuffisance rénale, les infections virales, le polymorphisme des molécules de costimulation lors de l'interaction antigène-cellule hôte) dans ce type d'éruption grave.

• CMH et antirétroviraux

Puis à ces trois études s'ajoutent trois publications importantes confirmant le même lien entre CMH et le syndrome d'hypersensibilité à l'abacavir.

Deux équipes différentes ont comparé les gènes du CMH chez des patients ayant souffert d'hypersensibilité à l'ABC (cas) et chez des patients l'ayant parfaitement toléré (témoins). Les deux équipes ont montré une association très forte avec un antigène de classe I : HLA-B5701, retrouvé chez 46% ⁽¹⁶⁶⁾ et 78% ⁽¹⁶⁷⁾ des cas respectivement contre 4% et 2% des témoins. *Mallal et al* ^(166, 147) observaient que l'association concernait en fait tout un haplotype du CMH (HLA B-5701, HLA-DR7 et HLA-DQ3) suggérant que le locus gouvernant l'hypersensibilité à l'ABC se situait dans une région du chromosome 6 située entre un gène de la fraction C4 du complément et HLA-C. Dans cette étude ⁽¹⁶⁷⁾ la présence cumulée de ces marqueurs génétiques, rencontrée chez 72% des cas et 0% des témoins avait une valeur prédictive positive de 100% et une valeur prédictive négative de 97%.

Dans une autre étude australienne ⁽¹⁶⁸⁾, l'association précédente était confirmée car l'haplotype : HLA B-5701, HLA-DR7 et HLA-DQ3 était porté par 77.8% des cas et 0% des témoins. Sa valeur prédictive positive était donc de 100% et sa valeur prédictive négative de 98.4%. De plus, dans ce protocole un variant du gène Hsp70-hom noté Hsp70-hom M493T (incorporation en position 493 d'une thréonine à la place d'une méthionine) semblait intervenir étroitement avec le gène codant pour l'allèle HLA-B5701 dans la survenue d'un syndrome d'hypersensibilité à l'ABC. En effet, le phénotype HLA-B5701 était détecté chez 94.4% des cas et 1.7% des témoins alors que l'haplotype : HLA-B5701, Hsp-70hom M493T était présent chez 94.4% des cas et seulement 0.43% des témoins. La présence du phénotype HLA-B5701 ou de l'haplotype : HLA-B5701, Hsp-70hom M493T avait respectivement une valeur prédictive positive de 78,5% et 93,8% et une valeur prédictive négative de 99,4% et 99,5%. Ces résultats confirment bien l'existence d'une association forte entre les deux haplotypes évoqués et le risque de survenue d'un syndrome d'hypersensibilité à l'ABC. Cependant la présence de l'haplotype : HLA-B5701, Hsp-70hom M493T a été détectée chez 1 patient tolérant ce qui suggère l'existence d'autres déterminants impliqués dans l'étiologie de ce syndrome.

Puis, dans une étude rétrospective élaborée dans 12 pays différents portant sur 125 cas et 265 témoins, *Hugues et al* ⁽¹⁶⁹⁾ ont étudié l'association : facteur race-phénotype HLA-B5701. Les résultats ont montré que la présence du phénotype HLA-B5701 avait une valeur prédictive positive de 43% chez les Blancs, 21% chez les Noirs et 100% chez les Hispaniques et respectivement des valeurs prédictives négatives de 98%, 97% et 95%. Ces données prouvent que l'expression de ce phénotype est moins importante dans certaines populations. En effet il

est fréquemment retrouvé chez les Caucasiens (5 à 7% des Européens occidentaux, 8% des Australiens, et 8% des Blancs américains) et chez certaines populations asiatiques (5 à 20% des Indiens, 4 à 10% des Thaïlandais). En revanche, son expression est plus faible chez les sujets de race noire ⁽¹⁷⁰⁾ (<1% des Noirs de l'Afrique subsaharienne, 2.5% des Noirs américains). Ce phénotype HLA-B5701 n'a donc une valeur prédictive positive dans la prévention du syndrome d'hypersensibilité à l'ABC essentiellement chez les Caucasiens et les Hispaniques. Notons que les Africains sont plus souvent porteurs des phénotypes HLA-B5702 (2% des Zulus) ou HLA-B5703 (4%) ou HLA-B58 (10%) contre respectivement 0%, 4 à 8% et 1% des Caucasiens ⁽¹⁷¹⁾.

Enfin, une étude publiée en 2005 ⁽¹⁷²⁾ s'est intéressée aux réactions d'hypersensibilité à la névirapine (association de troubles hépatiques et/ou à de la fièvre et/ou à une éruption cutanée). Ces réactions seraient favorisées par la combinaison de deux facteurs : la présence du phénotype HLA-DRB1*0101 et un taux de CD4 \geq 25%. Les auteurs ont constaté que 40% des individus présentant ces deux facteurs développaient cette toxidermie (versus 6.3% et 3% des patients n'ayant respectivement qu'un seul ou aucun des deux facteurs).

Ces dernières études et en particulier celles concernant le syndrome d'hypersensibilité à l'ABC ont toutes confirmé la même association avec l'haplotype HLA-B5701, DR7 et DQ3. Ces résultats identiques affirment que le polymorphisme affectant le complexe majeur d'histocompatibilité joue un rôle certain dans l'induction des réactions immunitaires et par suite dans la genèse des toxidermies. Cependant pour que cette association soit retenue, il est nécessaire de réaliser des études prospectives dans lesquelles cet haplotype sera déterminé avant la mise sous traitement, de manière à observer si le fait de trouver cet haplotype et dans ce cas ne pas prescrire l'abacavir ou suivre le patient rigoureusement, diminue le risque de syndrome d'hypersensibilité à l'ABC. Précisons que les autres associations entre le groupe HLA et le sulfaméthoxazole, la carbamazépine, l'allopurinol et la névirapine doivent faire l'objet d'autres publications pour que celles-ci soient retenues et utilisées en thérapeutique.

III-5-2 Polymorphisme des cytokines pro-inflammatoires

Les gènes contrôlant la production de cytokines et capables de moduler la réponse immunitaire subissent parfois des mutations. Ces modifications de la séquence de nucléotides aboutissent à l'apparition de variants génétiques. Il semble que ces variants, en particulier ceux affectant le TNF α soient impliqués dans la survenue de certaines toxidermies. En effet,

deux variants génétiques du TNF α , notés TNF α 308A (ou encore TNF2) et TNF α 238A résultant de l'incorporation d'une adénine à la place d'une guanine en position 308 et 238 dans la région promotrice de ce gène, paraissent prédisposer les individus à développer respectivement un syndrome d'hypersensibilité à la carbamazépine ou à l'ABC.

Dans un protocole réalisé sur 373 patients ⁽¹⁷³⁾, l'allèle TNF α 308A était beaucoup plus présent chez les sujets avec un antécédent de syndrome d'hypersensibilité sévère à la carbamazépine (32.6% versus 16.6% des témoins). De plus, cet allèle semblait étroitement lié aux gènes codant pour HLA-DR3 et HLA-DQ2 puisque l'haplotype TNF2-DR3-DQ2 était retrouvé chez 41% des patients ayant fait une toxidermie grave à la carbamazépine contre seulement 18% des témoins.

Une constatation similaire était observée dans une autre cohorte ⁽¹⁶⁶⁾ mais concernant les éruptions cutanées graves à l'ABC. L'allèle TNF α 238A apparaissait chez 43% des individus ayant manifesté un syndrome d'hypersensibilité grave à l'ABC contre 7 % des témoins. De même que précédemment, cet allèle s'avérait fortement associé à l'allèle HLA-B5701. Dans cette étude, 92% des 25 patients qui avaient au moins une copie de TNF α 238A étaient porteurs de l'allèle HLA-B5701 et 82% des 28 sujets porteurs de ce dernier allèle, possédait l'allèle TNF α 238A.

Les individus porteurs de l'haplotype TNF2-DR3-DQ2 ou de la combinaison allélique : TNF α 238A et HLA-B5701 auraient une augmentation de la production et de la sécrétion de TNF α lors des réactions immunitaires ce qui amplifierait celles-ci et prédisposerait ces patients à des réactions d'hypersensibilité graves voire mortelles comme celles observées avec la carbamazépine et l'ABC ^(168, 173).

CONCLUSION :

Tous ces résultats, nous montrent le rôle de la pharmacogénétique dans la variabilité interindividuelle des réponses aux médicaments. Ces données précieuses fournies par la biologie moléculaire pourraient être utilisées une fois validées pour adapter les traitements des patients. En effet, de plus en plus nombreux sont les médecins et les industriels du médicament qui pensent que dans un futur proche la prescription de chaque médicament se fera "à la carte" en fonction des données génétiques de chaque patient tant pour augmenter l'efficacité que pour diminuer les risques d'effets secondaires. Cela est par exemple le cas

pour l'azathioprine : selon le niveau d'activité enzymatique de la TPMT, évaluable en routine sur les globules rouges, on contre-indiquera l'Imurel® ou on en prescrira des doses faibles ou des doses fortes. Compte tenu de la sévérité de quelques toxidermies (avec par exemple la névirapine, le sulfaméthoxazole, l'abacavir, la carbamazépine...), cette technique pourrait être utilisée pour limiter leur apparition. Il est donc nécessaire de confirmer ou d'approfondir certaines associations pour en déterminer leurs valeurs prédictives exactes (positive et négative) et de préciser leur expression dans les différentes populations de manière à pouvoir les utiliser en clinique.

PARTIE III

PATCHWORK 2 :

Etude multicentrique des tests cutanés médicamenteux dans l'exploration des toxidermies aux antirétroviraux chez les patients infectés par le VIH.

I-Présentation des études « Patchwork 1 et 2 »

Les toxidermies aux antirétroviraux sont un des effets limitant dans la prescription de ces molécules au cours de l'infection VIH. Elles posent entre autre le problème de l'imputabilité médicamenteuse, étape primordiale dans le diagnostic étiologique et donc dans l'avenir thérapeutique du patient. Il est par conséquent nécessaire, de développer des tests paracliniques visant à confirmer l'agent causal d'une toxidermie. Il existe à ce jour, aucun test in vitro faisant l'unanimité dans l'exploration des toxidermies. Par contre, certaines équipes ont récemment suggéré l'intérêt des tests épicutanés dans l'exploration des toxidermies aux antirétroviraux. Il s'agit par exemple, de l'étude pilote nantaise : « Patchwork 1 », conduite sur 20 patients VIH+ de janvier à juin 2001, qui a permis une première estimation de l'intérêt des patch-tests dans l'exploration de ce type de toxidermie.

Dans cette étude, le taux de positivité des tests était de 40%, l'intensité de la toxidermie ainsi que le statut immunitaire au moment des tests ne paraissaient pas influencer la réponse aux patch-tests, alors que certaines molécules ARV comme l'abacavir et l'efavirenz semblaient mieux répondre à cette technique. Certaines données faisaient proposer comme véhicule préférentiel, l'eau pour l'abacavir, la vaseline pour la névirapine et il était indifférent pour les autres ARV. De plus, aucun effet secondaire sévère notamment de réactivation importante de toxidermie n'a été notifié, ce qui confirme la bonne tolérance de ces tests.

Ces résultats intéressants ont incité cette équipe nantaise à réaliser une seconde étude nommée « Patchwork 2 ». A la différence de la première, celle-ci est multicentrique et est réalisée sur un plus grand nombre de patients (84 inclusions). Elle incorpore aussi un groupe de témoins constitué de patients ayant pris ou prenant le médicament antirétroviral et n'ayant pas présenté de toxidermie.

De plus, cette équipe a jugé intéressant de coupler à cette étude la recherche d'une prédisposition génétique au développement de toxidermies chez le patient VIH+, en s'attardant sur la nature du groupage HLA chez les patients et les témoins.

II-Objectifs de l'étude « Patchwork 2 »

L'objectif principal de cette seconde étude était d'établir la valeur diagnostique des tests épicutanés médicamenteux dans le bilan des toxidermies aux ARV chez des patients infectés par le VIH, en évaluant la concordance des résultats avec l'imputabilité clinique et en vérifiant la négativité des tests chez des patients « témoins » exposés aux ARV sans avoir présenté de toxidermie.

Les objectifs secondaires étaient tout d'abord d'évaluer l'influence sur la réponse aux tests de la sémiologie de la toxidermie, de la molécule antirétrovirale, du statut immunitaire et virologique du patient au moment des tests. Puis, cette étude avait pour objectif de vérifier l'existence de facteurs génétiques prédisposants, notamment l'allèle HLA-B5701 chez les patients toxidermiques en comparaison avec les témoins.

Il est important de préciser que le protocole de cet essai clinique a obtenu l'approbation du CCPRB (Comité consultatif de protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales) des Pays de la Loire n°2 et les patients sélectionnés, selon les critères d'inclusion et d'exclusion (*Cf annexes 5 et 6*) ont librement accepté de participer à cette étude après avoir lu et signé une note d'information concernant celle-ci. (*Cf annexes 7, 8 et 9*)

III-Matériels et méthodes

III-1 Les tests épicutanés

La pose des patch-tests a été réalisée qu'à partir de la 6^{ème} semaine après la disparition de la toxidermie (Groupe I), ou sans délai pour les patients « témoins » (Groupe II).

Ces tests ont été préparés à partir des médicaments suspects sous leur forme commercialisée (et s'il s'agissait d'une association d'ARV, chaque principe actif a aussi été testé séparément). Ainsi, les comprimés ont été réduits en poudre au mortier puis dilués à 30% dans l'eau d'une part et dans la vaseline d'autre part. Le contenu des capsules ou des gélules a été dilué à l'identique tandis que les médicaments commercialisés en solution ont été uniquement dilués à 30% dans l'eau.

Chaque préparation a été réalisée extemporanément et pour un seul patient puis conservée dans une seringue stérile et étiquetée. Lors de la pose des tests, une goutte de chacune de ces préparations a été appliquée dans la cupule d'aluminium fixée sur l'adhésif de Finn Chamber.

Au cours de la mise en place des patch-tests sur le dos du patient, chaque médicament s'est vu attribuer un numéro et un emplacement aléatoire, variable pour chaque patient afin de permettre une lecture en aveugle (la pose des tests est effectuée par un investigateur différent du lecteur). Le patient a ensuite été gardé 3 heures en consultation ou en hospitalisation de jour pour surveillance.

La lecture des tests épicutanés a été faite à 48 ou 72 heures (selon les habitudes locales) et à J5. Les critères de positivité retenus sont ceux définis par l'ICDRG :

- 0 Test négatif
- IR Test irritatif avec érythème
- + Test positif avec érythème et papule
- ++ Test positif avec érythème, papules et vésicules
- +++ Test positif avec érythème, confluence de vésicules ou bulles

Les tests considérés comme positifs sont ceux dont la cotation soit à J3, soit à J5 était supérieure ou égale à +. Et les tests inférieurs à +, c'est à dire 0 ou IR, étaient considérés comme négatifs.

Pour compléter la lecture, des photographies des tests positifs pouvaient être effectuées.

III-2 Recherche génétique

La recherche de l'allèle B*5701 par typage du locus HLA-B, selon une technique de biologie moléculaire (PCR-SSO ou SSP), était réalisée sur un prélèvement sanguin de 20ml EDTA.

Ces tests étaient effectués pour les cas patients et les témoins dans chaque centre.

Le même prélèvement sanguin a servi à l'établissement d'une DNAtèque dont l'exploitation a été exclusivement réservée à l'étude.

IV-Présentation des patients

Cette étude multicentrique française, dont l'inclusion des patients s'est déroulée de novembre 2003 à janvier 2005, a été réalisée dans 13 centres et sur les 91 patients VIH+ sélectionnés seulement 84 ont pu être inclus dans l'étude. En effet, sur les 7 patients exclus, 6 ne se sont pas présentés pour la pose des tests et l'analyse génétique et pour 1 patient le délai entre la date d'inclusion et la pose des tests était supérieur à 2 mois.

A la différence de « Patchwork 1 », ce protocole comprend 2 groupes : le groupe I constitué de 37 patients ayant développé une toxidermie à un ARV (celle-ci devait dater de plus de 6 semaines et de moins de 6 ans), et le groupe II constitué de 47 patients VIH + traités mais sans antécédent de toxidermie aux ARV depuis 6mois (témoins).

Précisons que pour cette étude, chaque patient s'est vu attribuer un code à 4 chiffres, les 2 premiers correspondant au numéro de centre :

- | | | |
|----------------------|--------------------------|--------------------------|
| - 01 : Nantes | - 06 : Henri Mondor | - 12 : Lyon (Hôtel Dieu) |
| - 02 : Bordeaux | - 07 : Toulouse | - 13 : Angers |
| - 03 : Tours | - 08 : Marseille | - 14 : Rennes |
| - 04 : Nancy | - 10 : Foch | |
| - 05 :Lyon (Herriot) | - 11 : Pitié-Salpêtrière | |

Et les 2 derniers correspondant à l'ordre d'inclusion du patient dans le groupe I ou le groupe II :

- les patients du groupe I numérotés de 01 à 05
- les patients du groupe II numérotés de 06 à 15

et pour tous les patients supplémentaires quelque soit leur groupe ceux-ci ont été numérotés à partir du n°16.

De manière à simplifier cette codification dans le rapport suivant, nous avons numéroté les patients de 1 à 84 et établi un tableau de correspondance par rapport à leur code initial.

(Cf annexe 10)

IV-1 Les données générales concernant les patients

IV-1-1 Les données démographiques (Cf annexe 10)

- Le groupe I

Les 37 patients de ce groupe étaient âgés de 25 à 66 ans lors de la survenue de la toxidermie (âge médian : 42 ans). Le sexe ratio est de 27 hommes (73,0%) et 10 femmes (27,0%) et on compte dans ce premier groupe 31 Caucasiens (83,8%), 3 patients de race noire (8,1%), aucun Asiatique (0%) et 3 d'une autre race (8,1%).

- Le groupe II

Lors de l'inclusion de ces 47 autres patients, ceux-ci étaient âgés de 26 à 71 ans (âge médian : 44 ans). Le sexe ratio est de 35 hommes (74,5%) et 12 femmes (25,5%). Parmi ces témoins, 39 sont de race caucasienne (83,0%), 5 sont de race noire (10,6%), aucun n'est asiatique (0%) et 3 sont d'une autre race (6,4%).

IV-1-2 Les antécédents

- Le groupe I

Sur les 37 patients inclus dans ce groupe, 6 (soit 16,2%) avaient des antécédents d'atopie personnelle et/ou familiale. 11 (soit 29,7%) avaient des antécédents d'allergie. Notons que 14 patients (soit 37,8%) avaient déjà connu par le passé un épisode d'allergie médicamenteuse ou de toxidermie dont principalement 7 aux pénicillines, 6 au Bactrim® et 4 aux ARV. On note aussi, la présence de 11 patients (soit 29,7%) ayant eu un historique d'intolérance médicamenteuse qui s'associait le plus fréquemment à la prise d'ARV (7 sur 11 patients). Enfin 18 patients (soit 48,6%) avaient déjà développé d'autres troubles dermatologiques annexes. Il s'agissait principalement d'affections comme l'herpès, la lipodystrophie, la dermite séborrhéique et la maladie de Kaposi. (Cf annexe 11)

- Le groupe II

Parmi les 47 patients témoins, 6 d'entre eux (soit 12,8%) avaient des antécédents d'atopie personnelle et/ou familiale et 10 (soit 21,3%) avaient des antécédents d'allergie. De plus, 9 témoins (soit 19,1%) avaient déjà manifesté des antécédents d'allergies médicamenteuses ou de toxidermies dont essentiellement 3 aux pénicillines, 3 au Bactrim®, 2 aux ARV et 1 au Taxotère®. A cela, s'ajoutaient des antécédents d'intolérances médicamenteuses pour 10 des 47 patients (soit 21,3%) dont 9 aux ARV. Enfin, 23 témoins (soit 48,9%) avaient

préalablement présenté des troubles dermatologiques annexes le plus fréquemment à titre de lipodystrophie, molluscum contagiosum et de candidoses à localisation variée. (*Cf annexe 12*)

IV-2 Les données générales concernant les toxidermies

Sur les 37 patients du groupe I, 28 (soit 75,7%) ont développé une toxidermie sévère, c'est à dire que les signes cutanés s'accompagnaient de signes généraux comme la fièvre, les myalgies, les arthralgies, les nausées/vomissements, la cytolysé hépatique...Et 9 patients (soit 24,3%) n'ont présenté qu'une éruption cutanée.

Parmi l'ensemble des manifestations cutanées, un exanthème maculo-papuleux est apparu chez 28 patients (soit 75,7%), un urticaire chez 4 patients (soit 10,8%), un syndrome de Stevens-Johnson chez 2 patients (soit 5,4%), une érythrodermie chez 6 patients (soit 16,2%), un syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse chez 2 patients (soit 5,4%) et un érythème polymorphe chez 1 patient (soit 2,7%).

Ces valeurs montrent bien que certains patients ont développé plusieurs formes cliniques comme par exemple le patient n°15 qui a présenté un urticaire, un exanthème maculo-papuleux et une érythrodermie. (*Cf annexe 13*)

En étudiant ces toxidermies, on a observé que leur délai d'apparition, après qu'un ou plusieurs médicament(s) ARV ai(en)t été administré(s), variait de 1 à 92 jours (délai moyen de 22,8 jours). Leur durée d'évolution se situait entre 2 à 49 jours avec une moyenne de 15,9 jours et celles-ci disparaissaient en moyenne 9,9 jours après l'arrêt du ou des médicament(s) incriminé(s).

IV-3 Les données concernant le statut immunitaire et virologique des patients

- Le groupe I

Lors de l'apparition de la toxidermie, 26 des 37 patients de ce groupe (soit 70,3%) avaient une infection VIH asymptomatique (stade CDC : A), 4 (soit 10,8%) une infection symptomatique (stade CDC : B) et 7 (soit 18,9%) étaient au stade sida (stade CDC : C).

Le taux médian de lymphocytes T CD4 était de 21,3% (ou 314 cellules/mm³) et le taux moyen était de 21,1% (ou 389,2 cellules/mm³).

La médiane de la charge virale (CV) s'élevait à 3,7 log₁₀ (ou 8591 copies/ml) et sa moyenne à 3,1 log₁₀ (ou 76096 copies/ml). (Cf annexe 14)

Lors de la pose des tests épicutanés, 25 patients (soit 67,6%) présentaient une infection VIH asymptomatique. Pour 5 autres patients (soit 13,5%), celle-ci était symptomatique et 7 patients (soit 18,9%) se trouvaient au stade sida.

Le taux médian de lymphocytes T CD4 était de 24,2% (ou 410 cellules/mm³) et leur taux moyen était de 23,6% (ou 424,9 cellules/mm³).

Concernant la CV, 22 patients (soit 59,5%) étaient considérés comme indétectables et par suite 15 comme détectables (soit 40,5%). En tenant compte des résultats de ces 37 patients, la CV médiane et la CV moyenne étaient respectivement de 0 log₁₀ (ou 0 copies/ml) et de 1.32 log₁₀ (ou 15766 copies/ml) (Cf annexe 15)

- Le groupe II

Dans ce groupe de 47 témoins, 32 (soit 68,1%) avaient une infection VIH asymptomatique, 4 (soit 8,5%) une infection symptomatique et 11 (soit 23,4%) étaient au stade sida.

Le taux médian de lymphocytes T CD4 était de 25% (ou 483 cellules/mm³) et le taux moyen était de 27,7% (ou 539 cellules/mm³).

Pour le dosage de la charge virale, 35 (soit 74,5%) étaient indétectables (versus 12 (soit 25,5%) étaient détectables). La CV médiane de ce groupe était de 0 log₁₀ (ou 0 copies/ml) et la CV moyenne s'élevait à 1 log₁₀ (soit 4888 copies/ml). (Cf annexe 15)

CONCLUSION :

En se basant sur les données recueillies à l'inclusion (sexe, race, charge virale, antécédents personnels ou familiaux à l'exception des allergies médicamenteuses ou des toxidermies), on constate qu'il n'y a significativement pas de différence entre les 2 groupes.

En revanche, une différence existe pour le nombre de lymphocytes T CD4 : en moyenne, ils étaient plus nombreux dans le groupe témoin (539 cellules/mm³) que dans le groupe toxidermie (424,9 cellules/mm³).

IV-4 Les données concernant le traitement antirétroviral testé

- Le groupe I

Lors de la survenue de la toxidermie étudiée, la majorité des patients (7 sur 37) était à la 3^{ème} ligne de traitement (c'est à dire une 3^{ème} association différente d'ARV). Un nombre identique de patients (6x3) était au stade de la 6^{ème}, 4^{ème} et 1^{ère} ligne de traitement. 4 était en 2^{ème} ligne, 2 en 5^{ème} ligne, et 5 patients respectivement en 9^{ème}, 10^{ème}, 18^{ème}, 14^{ème} 23^{ème} et 14^{ème} ligne de traitement. Et pour un patient, cette information n'était pas précisée. (Cf annexe 16)

Au cours de cette étude, le traitement antirétroviral de chacun de ces 37 patients, pris au moment de la toxidermie a été testé. Les médicaments qui étaient imputés cliniquement sont les suivants (Imputabilité A : douteuse, B : possible, **C : probable, D : certaine**) :

Ziagen®	Imputé directement 8 fois (2D ; 3C ; 2B ; 1A) et indirectement* 6 fois (2D ; 2C ; 1B ; 1A)
Viramune®	imputé 16 fois (9D ; 5C ; 2A)
Sustiva®	imputé 11 fois (1D ; 5C ; 3B ; 2A)
Trizivir®	imputé 6 fois (2D ; 2C ; 1B ; 1A)
Agénérase®	imputé 4 fois (2C ; 2A)
Reyataz®	imputé 2 fois (1D ; 1C)
Epivir®	imputé directement 7 fois (1D ; 1B ; 5A) et indirectement** 15 fois (2D ; 2C , 2B, 9A)
Rétrovir®	indirectement** 15 fois (2D ; 2C , 2B, 9A)
Viréad®	imputé 8 fois (1C ; 2B ; 5A)
Telzir®	imputé 2 fois (1C ; 1B)
Norvir®	imputé directement 7 fois (1B ; 6A) et indirectement*** 8 fois (1B, 7A)
Kalétra®	imputé 9 fois (1B ; 8A)
Fuzéon®	imputé 2 fois (1D ; 1A)

* Imputabilité indirecte du Ziagen® lorsque le Trizivir® est imputé

** Imputabilité indirecte de l'Epivir® et du Rétrovir® lorsque le Combivir® ou le Trizivir® sont imputés

*** Imputabilité indirecte du Norvir® lorsque le Kaletra® est imputé

Combivir®	imputé 9 fois (1B ; 8A)
Invirase®	Imputé 2 fois (2A)
Zérit®	Imputé 4 fois (4A)
Videx®	Imputé 5 fois (5A)
Viracept®	Imputé 1 fois (1A)

- Le groupe II

Le traitement que l'on a testé pour ces patients était celui qu'ils prenaient au moment de leur inclusion dans l'étude. Comme pour le groupe I, la forme commercialisée de chaque médicament a été testée, de plus si cette forme correspondait à une association d'ARV, chacune des molécules de l'association a été testée séparément en plus de la spécialité de départ. Nous avons établi la liste suivante indiquant le nombre de tests témoins (eau et vaseline) associé à chaque médicament antirétroviral : (*Cf annexe 17*)

-Ziagen®	22T	(2x11)	-Epivir®	72T	(2x36)	-Zérit®	8T	(2x4)
-Viramune®	24T	(2x12)	-Viréad®	10T	(2x5)	-Videx®	28T	(2x14)
-Sustiva®	16T	(2x8)	-Telzir®	2T	(2x1)	-Viracept®	16T	(2x8)
-Trizivir®	8T	(2x4)	-Norvir®	18T	(2x9)	-Rétrovir®	46T	(2x23)
-Invirase®	6T	(2x3)	-Kalétra®	18T	(2x9)	-Crixivan®	4T	(2x2)
-Reyataz®	4T	(2x2)	-Combivir®	20T	(2x10)	-Vaseline	39T	

Ce tableau nous montre que 322 patch-tests aux ARV ont été préparés et posés ce qui correspond à une valeur de 161 témoins. Ainsi on remarque en moyenne que chaque molécule ARV possède 10 témoins.

V-Présentation des résultats de l'étude concernant les patch-tests

V-1 Positivité globale des tests

Les tests épicutanés se sont révélés positifs chez 6 patients sur 36 . On ne comptabilise pas le patient 37 car le traitement qui a été testé ne correspond pas à celui qu'il prenait lors de la survenue de sa toxidermie. On obtient donc un total de 36 patients, ce qui représente un taux de positivité globale de 16,7%. Parmi ces résultats positifs, 1 avait des tests très pertinents, cotés ++ (patient 3) et les 5 autres avaient des résultats cotés + (patients 4, 6, 24, 26, 31).

(Cf annexes 18 et 19)

V-2 Corrélation entre la réponse des tests et l'imputabilité clinique

Tous les patch-tests confirment l'imputabilité établie par le clinicien chez les 6 patients présentant des résultats positifs puisque tous les médicaments testés au cours de la toxidermie ont été imputés à des degrés variables. Pour 5 d'entre eux, ces tests ont confirmé une imputabilité certaine (patients 6, 24, 26) ou une imputabilité probable (patients 3 et 31). Et pour le patient 4, ses résultats positifs ont confirmé l'imputabilité possible à l'Epivir® et l'imputabilité douteuse au Norvir®. *(Cf annexe 18)*

V-3 Positivité des tests en fonction du médicament imputé

Voici le détail pour chacun des médicaments : *(Cf annexes 18 et 19)*

- TRIZIVIR®

Cette spécialité a été imputée 6 fois : 2D (patients 16 et 34), 2C (patients 3 et 10), 1B (patient 4) et 1A (patient 24). Notons que chez 3 de ces 6 patients les patch-tests au Trizivir® n'ont pas été effectués (patients 4, 16 et 24) et que seulement 1 patient (n°3) a présenté des tests positifs cotés ++ à cette spécialité où l'imputabilité était certaine. On en déduit que ces tests confirment le diagnostic dans 1 cas sur 3 soit **une sensibilité des patch-tests au Trizivir® de 33,3% à J3 et J5.**

- VIRAMUNE®

Cet ARV a été imputé 16 fois : 9D (patients 6, 14, 18, 23, 24, 26, 33, 35 et 36), 5C (patients 5, 21, 22, 28 et 30), et 2A (patients 1 et 7). Sachant que tous les tests épicutanés à la Viramune® ont été réalisés et que 3 patients : 6, 24 et 26, ont développé des tests positifs cotés + à ce médicament, on en déduit que ces patch-tests confirment le diagnostic chez 3 patients sur 16 soit **une sensibilité des tests épicutanés à la Viramune® de 18,75% à J3 et J5.**

- ZIAGEN®

Cette molécule a été imputée directement 8 fois : 2D (patients 20 et 37), 3C (patients 1, 15 et 31), 2B (patients 19 et 27) et 1A (patient 26), et indirectement 6 fois : 2D (patients 16 et 34), 2C (patients 3 et 10), 1B (patient 4) et 1A (patient 24). Précisons que les patch-tests au Ziagen® du patient 37 n'ont pas été préparés et posés, la base des résultats se fera donc sur 13 patients. Lors de la lecture des tests, les patients 3 et 31 possédaient des résultats positifs cotés respectivement ++ et + au Ziagen® ce qui vérifiait les imputabilités considérées comme certaine et probable. Ces données montrent que ces tests confirment le diagnostic dans 2 cas sur 13 soit **une sensibilité des tests épicutanés au Ziagen® de 15,4% à J3 et J5.**

- NORVIR®

Cet IP a été imputé directement 7 fois : 1B (patient 10) et 6A (patients 4, 7, 12, 15, 21 et 32), et indirectement 9 fois : 1B (patient 11) et 8A (patients 2, 5, 9, 13, 19, 31, 32 et 37). On remarque que le patient 32 apparaît 2 fois ce qui indique que le Norvir® est globalement imputé 15 fois. De plus, chez les patients 2, 5, 9, 11, 19 et 31 les patch-tests à cet ARV ont été oubliés. Notons qu'un seul patient (n°4) a manifesté des résultats positifs cotés + au Norvir® confirmant son imputabilité douteuse. Avec toutes ces données, on remarque que ces tests vérifient le diagnostic dans 1 cas sur 9 soit **une sensibilité des patch-tests au Norvir® de 11,1% à J3 seulement.**

- RETROVIR®

Cet INTI a été imputé indirectement 15 fois : 2D (patients 16 et 34), 2C (patients 3 et 10), 2B (patients 4 et 27) et 9A (patients 1, 6, 22, 23, 24, 29, 30, 35 et 36). Chez les patients 22 et 23 les tests au Rétrovir® n'ont pas été effectués et lors de la lecture des patch-tests, seul le patient 3 présentait des résultats cotés + au Rétrovir® confirmant son imputabilité probable. Ces tests affirment donc le diagnostic chez 1 patient sur 13 soit **une sensibilité de ces tests au Rétrovir® de 7,7% à J5 seulement.**

- EPIVIR®

Cette spécialité a été imputée directement 7 fois : 1D (patient 25), 1B (patient 8), 5A (patients 14, 17, 18, 28, 37), et indirectement 15 fois : 2D (patients 16 et 34), 2C (patients 3 et 10), 2B (patients 4 et 27) et 9A (patients 1, 6, 22, 23, 24, 29, 30, 35 et 36). Les tests à l'Epivir® se sont positivés chez le patient 4 où ils étaient cotés + confirmant l'imputabilité possible. Ajoutons qu'une déviation de protocole était observée chez les patients 22 et 23 puisque ceux-ci n'ont pas été testés à cet ARV. Ces patch-tests vérifient le diagnostic dans 1 cas sur 20 soit **une sensibilité des tests épicutanés à l'Epivir® de 5% à J3 seulement.**

Notons que pour tous les autres antirétroviraux testés (Combivir®, Viread®, Sustiva®, Agénérase®, Invirase®, Kaletra®, Reyataz®, Telzir®, Videx®, Viracept®, Zérit® et Fuzéon®), aucun test s'est révélé positif par conséquent la sensibilité des patch-tests à ces spécialités est de 0% c'est à dire que la capacité de ces tests à identifier les toxidermies imputées à ces ARV est nulle.

V-4 Positivité des tests en fonction du degré de sévérité de la toxidermie

On observe des patch-tests positifs chez 5 des 28 patients qui ont présenté une toxidermie sévère (soit 17,9%) (patients 3, 6, 24, 26 et 31).

Et les patch-tests sont positifs chez 1 des 9 patients ayant développé une toxidermie peu sévère (soit 11,1%) (patient 4). (*Cf annexes 13 et 18*)

V-5 Positivité des tests en fonction de la sémiologie de la toxidermie

Sur les 28 patients ayant manifesté un exanthème maculo-papuleux, 5 ont eu des patch-tests positifs (soit 17,9%), à savoir : (*Cf annexes 13 et 18*)

-le patient 3 :

Trizivir® imputé C, confirmé par patch-tests ++

-le patient 4 :

Epivir® imputé B, confirmé par patch-tests +

Norvir® imputé A, confirmé par patch-test+

-le patient 6 :

Viramune® imputé D, confirmé par patch-test +

-le patient 24 :

Viramune® imputé D, confirmé par patch-test +

-le patient 31

Ziagen® imputé C, confirmé par patch-test +

De plus, sur les 6 patients ayant développé une érythrodermie, un patient (patient 26) a eu des résultats positifs aux tests (soit 16.7%). Chez ce patient la Viramune® était imputée D et cela a été confirmé par des patch-tests cotés +.

Notons que tous les patch-tests, des patients ayant présenté un urticaire (patients 12, 13, 15 et 20), un syndrome de Stevens-Johnson (patients 19 et 36) et un érythème polymorphe (patient 14), se sont révélés négatifs.

On remarque donc que ces résultats sont en accord avec les données de la littérature. *Barbaud A.*^(78, 79), précise en se basant sur plusieurs études que les patch-tests sont très utiles pour déterminer l'imputabilité médicamenteuse d'une toxidermie à caractère d'exanthème maculopapuleux, d'eczéma généralisé, de pustulose exanthématique aiguë généralisée, d'érythrodermie et même de DRESS syndrome. En revanche, ils semblent être de moindre intérêt dans l'exploration des toxidermies comme les syndromes de Stevens-Johnson et de Lyell, les érythèmes polymorphes et les urticaires.

V-6 Influence du véhicule sur la positivité des tests

(Cf annexe 20)

Chaque médicament a été testé à la fois dans l'eau et dans la vaseline. Pour chacun d'entre eux, on a essayé de déterminer le véhicule préférentiel, c'est à dire le véhicule avec lequel on observe le plus de tests positifs ou les tests les plus pertinents.

Voici les résultats :

-Avec l'**EPIVIR®**, on a obtenu 1 test positif :

Patient 4	Dans l'eau	J3 :0	J5 :0
	Dans la vaseline	J3 :+	J5 :0

Conclusion: L'Epivir® semble donner de meilleurs résultats avec la vaseline, cependant cette information reste à prouver sur un plus grand nombre de patients.

-Avec le **RETROVIR®**, on a obtenu 1 test positif :

Patient 3	Dans l'eau	J3 :0	J5 :+
	Dans la vaseline	J3 :0	J5 :0

Conclusion: L'eau paraît être le véhicule préférentiel du Rétrovir®, cependant il est difficile de conclure sur 1 seul cas.

-Avec le **ZIAGEN®**, on a obtenu 2 tests positifs :

Patient 3	Dans l'eau	J3 :++	J5 :++
	Dans la vaseline	J3 :++	J5 :++
Patient 31	Dans l'eau	J3 :+	J5 :+
	Dans la vaseline	J3 :+	J5 :+

Conclusion: Le véhicule, que ce soit l'eau ou la vaseline, ne semble pas influencer la réponse aux tests lorsqu'ils sont préparés avec du Ziagen® puisque les résultats obtenus sont identiques dans les deux excipients.

-Avec le **TRIZIVIR®**, on a obtenu 1 test positif :

Patient 3	Dans l'eau	J3 :+++	J5 :++
	Dans la vaseline	J3 :++	J5 :++

Conclusion : Les résultats des tests épicutanés au Trizivir® ne paraissent pas dépendre de la nature du véhicule utilisé car ceux-ci sont quasi similaires dans l'eau et la vaseline.

-Avec la **VIRAMUNE®**, on a obtenu 3 tests positifs :

Patient 6	Dans l'eau	J3 :0	J5 :+
	Dans la vaseline	J3 :0	J5 :0
Patient 24	Dans l'eau	J3 :+	J5 :+
	Dans la vaseline	J3 :IR	J5 :IR
Patient 26	Dans l'eau	J3 :+	J5 :0
	Dans la vaseline	J3 :+	J5 :0

Conclusion : Les tests à la Viramune® semblent un peu plus sensibles lorsqu'ils sont réalisés avec de l'eau, cependant cette différence est peu significative puisqu'on observe un test coté + dans la vaseline.

-Avec le **SUSTIVA®**, on a obtenu 1 test positif chez le patient 42 appartenant au groupe II :

Patient 42	Dans l'eau	J3 :+	J5 :+
	Dans la vaseline	J3 :0	J5 :0

Conclusion : Le véhicule préférentiel du Sustiva® paraît être l'eau. Il semble cependant nécessaire que ces données soient vérifiées dans d'autres études puisqu'on ne peut se baser ici que sur les résultats du patient témoin.

Avec le **NORVIR®**, on a obtenu 1 test positif :

Patient 4	Dans l'eau	J3 :0	J5 :0
	Dans la vaseline	J3 :+	J5 :0

Conclusion : La vaseline semble être le véhicule préférentiel du Norvir®.

V-7 Relation entre la réponse aux tests et le statut immunitaire des patients

(Cf annexes 15 et 18)

Lors de la pose des tests, le taux moyen de lymphocytes T CD4 et le nombre moyen de lymphocytes T CD4/mm³ chez les patients ayant présenté des patch-tests positifs étaient respectivement de 24,5% et de 402,3 cellules/mm³.

Chez les patients du même groupe mais étant associés à des tests épicutanés négatifs, ces valeurs étaient de 24,5% et de 429,3 cellules/mm³.

On remarque que les différences du taux moyen de lymphocytes T CD4 ($\Delta=0\%$) et du nombre moyen de CD4/mm³ ($\Delta=27$ cellules/mm³) sont non significatives. Il ne semble donc pas y avoir de corrélation entre la réponse aux tests et le statut immunitaire des patients.

V-8 Relation entre la réponse aux tests et le statut virologique des patients

(Cf annexes 15 et 18)

Lors de la pose des tests, 5 sur les 6 patients (soit 83,3%) ayant présenté des patch-tests positifs avaient une charge virale indétectable (pour 2 patients CV<200 copies/ml, pour 2 patients CV<50 copies/ml et pour 1 patient CV<20 copies/ml). Par conséquent seulement 1 patient (soit 16,7%) avait une CV détectable à 8325 copies/ml soit 3,92 log₁₀. La CV moyenne de ces 6 patients s'élevait à 1387,5 copies/ml (ou 0,65 log₁₀) et la CV médiane à 0 copies/ml (0 log₁₀)

Sur les 31 autres patients de ce même groupe associés à des tests négatifs, 17 étaient indétectables (soit 54,8%) et 14 avaient une charge virale détectable (soit 45,2%). Dans ce sous-groupe la CV moyenne était de 18549,4 copies/ml (ou 1,47 log₁₀) et la CV médiane de 0 copies/ml (0 log₁₀)

On en déduit avec ces données que les résultats des patch-tests semblent dépendre du statut virologique du patient. En effet ils paraissent plus sensibles lorsque la charge virale des patients est faible voire indétectable.

V-9 Positivité des tests en fonction des antécédents

V-9-1 Antécédents d'atopie *(Cf annexes 11 et 18)*

Sur les 6 patients du groupe I qui présentaient des antécédents d'atopie personnelle et/ou familiale, 2 (patients 3 et 26) ont développé des patch-tests positifs (soit 33.3%).

Même si le terrain atopique ne paraît pas être en cause dans la prédisposition au développement d'une toxidermie, la peau atopique semble influencer le résultat des patch-tests. En effet, à travers une peau lésée, la pénétration des allergènes est plus importante.

V-9-2 Antécédents d'allergies *(Cf annexes 11 et 18)*

Parmi les 11 patients ayant des antécédents d'allergies, 3 ont été associés à des tests positifs (soit 27,3%) (patients 3, 26 et 31). Pour 2 de ces 3 patients, il s'agissait d'allergie médicamenteuse (patient 26 au Bactrim® et patient 31 au paracétamol).

V-9-3 Antécédents de toxidermies ou d'allergies médicamenteuses

(Cf annexes 11 et 18)

Parmi les 14 patients du groupe I ayant déjà développé une toxidermie ou une allergie médicamenteuse, 3 d'entre eux (soit 21,4%) ont eu des résultats positifs aux tests (patient 24 : toxidermie au Bactrim® et patient 26 : toxidermie au Sustiva® et patient 31 : allergie au paracétamol).

V-9-4 Antécédents d'intolérances médicamenteuses et d'autres atteintes dermatologiques *(Cf annexes 11 et 18)*

Sur 11 des 37 patients ayant présenté une ou des intolérance(s) médicamenteuse(s) par le passé, seulement 1 patient a eu des patch-tests positifs (soit 9%) (patient 26 intolérance au Bactrim®).

Puis, parmi les 18 patients du 1^{er} groupe ayant développé d'autres troubles dermatologiques, 1 patient a présenté des tests épicutanés positifs (soit 5,6%) (patient 4 : un herpès anal).

Conclusion : D'après tous ces résultats, les différents antécédents mentionnés ci-dessus ne semblent pas influencer la réponse aux tests.

V-10 Les effets indésirables lors de la pose des patch-tests

(Cf annexe 21)

Les patch-tests ont généralement été bien tolérés dans les 2 groupes puisque aucune réaction indésirable n'a été observée chez 33 des 37 patients du groupe I (soit 89.2%) et chez les 47 patients du groupe II (soit 100%). Il faut cependant noter l'apparition d'effets secondaires chez 4 patients (soit 10.8%) du groupe I mais tous étaient de grade léger ou modéré.

Les observations ont été les suivantes :

-Patient 1 :

érythème léger aux adhésifs (seulement à J3)

-Patient 3 :

prurit (lèvres, yeux et nez), gêne respiratoire et céphalées d'intensité modérée (apparition à J1 et disparition à J5)

-Patient 6 :

léger prurit dans le dos (seulement à J3)

-Patient 31 :

diarrhées, asthénie, nausées, myalgies, céphalées, toux et aphtes de grade léger, et une fièvre de grade modéré (l'ensemble des symptômes présent seulement à J5)

Notons que l'imputabilité des patch-tests dans la survenue de ces effets indésirables a été considérée comme probable chez les patients 1 et 6, et possible chez les patients 3 et 31. Ces manifestations cliniques se sont corrigées spontanément.

Il est important de préciser que 3 des 4 patients précédents (soit 75%) avaient développé une toxidermie à l'ABC (patients 1, 3 et 31). De plus, 2 d'entre eux ont présenté des tests épicutanés cotés + et ++ au Ziagen®. Les individus ayant manifesté une toxidermie à l'ABC paraissent donc moins bien tolérés ces tests.

V-11 Résultats des patch-tests dans le groupe II (Témoin)

(Cf annexe 17)

La majorité des patch-tests réalisée avec le traitement que prenaient les patients au moment de l'inclusion, ont été négatifs. Parmi les 47 témoins, 46 ont présenté des tests négatifs (soit 97,9%) et 1 seul patient (n°42) (soit 2,1%) a développé une réelle positivité aux tests cotée + selon les critères définis par l'ICDRG.

Les résultats obtenus sont les suivants :

-Patient 42 :

Les patch-tests au Sustiva® coté + dans l'eau à J3 et J5

Cependant on remarque que ce patient témoin, possède des antécédents d'atopie personnelle à titre d'asthme et d'eczéma ce qui pourrait expliquer en partie le résultat positif des tests.

(Cf annexe 12)

Conclusion :

Précisons qu'au moment de l'inclusion des patients du groupe II, 8 d'entre eux étaient traités par Sustiva®. Tous ces patients ont été testés à ce médicament et 7 ont présenté des patch-tests négatifs à cet ARV. On en déduit donc que la spécificité de ces tests au Sustiva® est de 87,5%. Puis comme aucun autre patient témoin n'a développé des résultats positifs, on en conclut que la spécificité des tests épicutanés à tous les autres ARV testés est de 100%.

VI-Présentation des résultats de l'étude concernant l'analyse génétique

VI-1 Les données des analyses génétiques

(Cf annexes 22 et 23)

Tous les patients inclus dans l'étude « Patchwork 2 », devaient en plus de la pose des tests épicutanés subir un prélèvement sanguin destiné à réaliser une analyse génétique de leur groupage HLA.

Pour 3 de ces 84 patients, nous ne disposons d'aucune analyse génétique faute d'absence de prélèvement (patients 8, 9 et 10).

Parmi les 81 analyses génétiques, 9 patients ont présenté l'allèle HLA-B5701 (soit 11.1%). 7 patients appartenaient au groupe I (Toxidermie) (patients 3, 20, 22, 25, 31, 32 et 37) soit 20,6% et 2 patients au groupe II (Témoin) (patients 56 et 62) soit 4,3%. En comparant ces deux dernières données, on note qu'il y a significativement plus de patients porteurs de cet allèle dans le groupe toxidermie que dans le groupe témoin.

VI-2 Corrélation entre l'allèle HLA-B5701 et le risque de toxidermie à l'abacavir

(Cf annexe 24)

Pour les 7 patients du groupe I, la survenue de la toxidermie était imputée de manière :

- probable au Trizivir® (et indirectement probable au Ziagen®) chez le patient 3,
- certaine au Ziagen® respectivement chez les patients 20 et 37,
- probable au Ziagen® chez le patient 31,
- certaine à l'Epivir® chez le patient 25,
- probable à la Viramune® chez le patient 22,
- probable à l'Agénérase® et possible au Viréad® chez le patient 32.

D'après l'ensemble de ces résultats, on remarque que la majorité des patients (4 sur les 7 patients du groupe I) (soit 57.1%) présentant l'allèle HLA-B5701, a développé une toxidermie au Ziagen®.

Ajoutons que sur les 37 patients du groupe I, 9 ont développé une toxidermie à l'abacavir dans laquelle son imputabilité était considérée comme probable ou certaine (patients 1, 3, 10, 15, 16, 20, 31, 34 et 37). Avec les données ci-dessus, on observe que 4 de ces 9 patients sont porteurs de l'allèle HLA-B5701 (soit 44,4%).

D'après ces résultats, la présence de l'allèle HLA-B5701 chez des individus VIH+ apparaît comme un facteur génétique prédisposant à la survenue de toxidermie suite à la prise d'abacavir.

Puis en consultant, les historiques thérapeutiques des 2 patients du groupe II et des 3 autres patients du groupe I présentant l'allèle HLA-B5701, on note que chez 4 de ces 5 patients, le Ziagen® n'a jamais été administré (patients 22, 32, 56 et 62). Chez le patient 25, l'abacavir avait déjà été administré sous forme de Trizivir® sans l'apparition d'aucun effet secondaire.

Ainsi, en se basant sur la conclusion précédente, les patients 22, 32, 56 et 62 auraient un risque plus important que les patients traités par abacavir mais ne présentant pas l'allèle HLA-B5701, de développer une toxidermie à cet ARV.

VII-Discussion

Au cours de cette étude, la positivité globale (imputabilité clinique confirmée) des patch-tests aux ARV est de 16,7%. Ce résultat est peu différent de ceux notifiés au cours de l'exploration de toxidermies avec d'autres classes de médicaments et chez des sujets non infectés par le virus du sida. En effet, *Romano et al* ⁽⁸²⁾ et *Barbaud* ⁽⁸⁶⁾ obtenaient respectivement dans leurs études un taux de 17% et 50%. Cependant, ce résultat est plus faible que les données (35% : 7 patients sur 20) obtenues dans l'étude « Patchwork 1 » ⁽⁸⁹⁾.

Dans ce protocole, les tests épicutanés positifs ont été comparés à un groupe de 47 témoins. Un seul de ces 47 patients a développé un test réellement positif selon les critères définis par l'ICDRG. Toutefois, il s'est avéré que ce patient avait des antécédents d'atopie personnelle, ce qui pourrait remettre en question la réelle positivité de ses tests. On en déduit donc qu'avec ces 46 témoins négatifs (soit 320 patch-tests négatifs), les tests épicutanés positifs de cette étude paraissent spécifiques.

Il apparaît aussi lors de cette étude que l'exanthème maculo-papuleux soit un tableau clinique de toxidermie sensible à la technique des patch-tests, avec une positivité de 17,9%. Ce pourcentage est un peu plus faible mais reste en accord avec celui retrouvé dans l'étude menée par *A. Barbaud* en 2000 ⁽⁸⁶⁾, où elle obtenait un taux de 54% (car parmi les 6 patients de notre étude ayant présenté des patch-tests positifs, 5 avaient manifesté un EMP au cours de leur toxidermie). En revanche, la technique présente apparemment moins d'intérêt dans l'exploration des urticaires, des syndromes de Stevens-Johnson et de Lyell et des érythèmes polymorphes puisque le taux de positivité obtenu pour chacun de ces tableaux cliniques est de 0%. Notons que ces résultats ne sont pas spécifiques aux ARV puisqu'ils confirment les observations d'études réalisées avec d'autres médicaments.

Puis, on a pu mettre en évidence que certaines molécules antirétrovirales telles que l'abacavir et la névirapine répondent mieux que d'autres à ces tests épicutanés puisque c'est avec celles-ci qu'on a obtenu le maximum de réponses positives cotées + et ++.

En analysant les résultats des patch-tests positifs au Ziagen® et au Trizivir®, ceux-ci ne semblent pas dépendre du véhicule utilisé, contrairement à la Viramune® et au Sustiva® où

l'eau paraît être leur véhicule préférentiel. Pour les autres molécules, le véhicule est indéterminable étant donné le faible nombre de réponses positives obtenues. Précisons que ces résultats diffèrent de ceux déduits dans l'étude « Patchwork 1 » où le véhicule préférentiel du Ziagen® semblait être l'eau et la vaseline celui de la Viramune® et il était indifférent pour le Sustiva®. Devant ces données divergentes, nous ne pouvons conclure sur l'existence ou non d'un véhicule préférentiel pour chaque molécule antirétrovirale. L'explication pourrait provenir de la non utilisation de principes actifs purs lors de la réalisation de ces patch-tests, la préparation de ces tests reste donc encore « artisanale ».

Il est aussi intéressant de constater que la réponse aux patch-tests ne semblent pas être influencée par le statut immunitaire du patient. En effet, les patients du groupe I ayant eu des patch-tests négatifs n'étaient pas plus immunodéprimés que ceux qui ont eu des tests positifs. En revanche de façon surprenante, une charge virale faible paraît augmenter la sensibilité aux tests. En effet, 83,3% des patients du groupe I ayant présenté des tests épicutanés positifs, avaient une charge virale indétectable contre 54,8% des patients du même groupe étant associés à des résultats négatifs.

Il est important de préciser que globalement les patch-tests sont bien tolérés puisque aucun effet secondaire n'est apparu chez 89,2% des patients du groupe I et chez 100% des témoins. Seulement 4 patients ont manifesté des effets indésirables tous de grade léger ou modéré. Il s'agissait pour la plupart de patients ayant développé une toxidermie à l'abacavir, ces patch-tests seraient donc moins bien tolérés chez les individus avec un antécédent de syndrome d'hypersensibilité à cet ARV.

Enfin, les données de l'analyse génétique montrent que la présence de l'allèle HLA-B5701 chez un sujet VIH le prédispose à la survenue d'une toxidermie suite à la prise d'abacavir. Dans notre étude, 57,1% des patients présentant cet allèle et appartenant au groupe I, ont développé une toxidermie à cet ARV. Et 44,4% des patients ayant un antécédent de toxidermie à l'abacavir (imputabilité certaine ou probable) étaient porteurs de l'allèle HLA-B5701 (versus 4,3% des témoins). Ces résultats sont en accord avec les données d'*Hetherington*⁽¹⁶⁶⁾ et *Mallal*⁽¹⁶⁷⁾ qui retrouvaient respectivement cet allèle chez 46% et 78% des cas (versus 4% et 2% des témoins).

CONCLUSION

Les traitements médicamenteux sont caractérisés par leur efficacité et les effets secondaires qu'ils peuvent engendrer ; certaines spécialités sont par exemple à l'origine d'une toxicité cutanée. En effet, aujourd'hui de nombreuses molécules comme : les sulfamides, les AINS, les anticonvulsivants, les bêta-lactamines (...) et plus récemment les ARV, sont considérées comme de grands pourvoyeurs de toxidermies.

Les atteintes cutanées liées à la prise d'ARV sont majoritairement représentées par les EMP qui se manifestent dans 75% des cas. Ces éruptions sont le plus souvent bénignes et régressent spontanément. Cependant, parfois des manifestations plus graves pouvant engager le pronostic vital peuvent apparaître comme le syndrome de Stevens-Johnson, le syndrome de Lyell et le DRESS syndrome.

Devant l'importance de ces toxidermies, les tests épicutanés médicamenteux semblent représenter une technique intéressante dans leur exploration. L'étude pilote monocentrique « Patchwork 1 » réalisée sur 20 patients et le protocole multicentrique « Patchwork 2 » portant sur 84 patients dont 47 témoins, ont démontré la faisabilité et l'intérêt de la réalisation de patch-tests aux ARV. La deuxième étude a essentiellement mis en évidence la grande spécificité de ces tests et a confirmé leur bonne tolérance. Ces tests pourraient donc dans l'avenir être utilisés en routine pour confirmer l'implication de molécules antirétrovirales dans la survenue de certaines toxidermies (ex : syndrome d'hypersensibilité à l'ABC). Ainsi cette technique limiterait le risque de complications sévères aux ARV.

Puis ces dernières années, quelques études ont évoqué le rôle de facteurs génétique (ex : la race, le sexe, le polymorphisme des enzymes de métabolisation et de détoxification, le groupe HLA) dans la survenue de toxidermies. Concernant les toxidermies aux ARV, 4 études ont montré qu'il existait chez les Caucasiens une association forte avec un antigène de classe I du CMH : HLA-B5701. En effet, les patients VIH+ de race caucasienne et porteurs de cet allèle auraient plus de risque de développer un syndrome d'hypersensibilité à l'abacavir. Précisons que cette association a aussi été confirmée dans l'étude « Patchwork 2 ». Un screening génétique des patients avant la prescription d'abacavir paraît donc intéressant pour orienter

leur traitement antirétroviral et leur surveillance thérapeutique. Toutefois, pour que cette association soit retenue et utilisée en clinique, il est nécessaire que des études prospectives comme celle mise en place par les laboratoires GSK qui débutera en mai 2006, soient réalisées afin de vérifier si la recherche du phénotype HLA-B5701 avant l'administration d'ABC, diminue significativement l'incidence de syndrome d'hypersensibilité à cet ARV.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) Dictionnaire Vidal édition 2005.
- (2) Delfraissy JF. Stratégie d'utilisation des antirétroviraux par le VIH. Dans : VIH. Girard PM, Pialoux G, Katlama CH. Edition Doin , 2001 : 373-380.
- (3) Delfraissy JF. Quand et comment débiter un traitement antirétroviral. Dans : Prise en charge thérapeutique des personnes infectées par le VIH - Rapport 2004. Edition Médecine Sciences Flammarion, 2004 ; 4 : 43-58.
- (4) De Vencay P et Bonnetblanc JM. Toxidermies : aux origines du concept. Ann. Dermatol. Vénérolog. 2002 ; 129 : 767-769.
- (5) Pitche P et al. Toxidermies. Dans : Encycl. Méd. Chir. Editions scientifiques et médicales Elsevier SAS, 2001 ; 2-0710, 9p.
- (6) Vaillant L et al. Physiopathologie des toxidermies. Ann. Dermatol. Vénérolog. 1998 ; 125 : 807-815.
- (7) Breathnach SM et Hintner H. Classifications et mécanismes des réactions médicamenteuses. Dans : Réactions cutanées médicamenteuses. Edition Arnette, 1993 ; 2 : 14-38.
- (8) Kanny G et al. Réactions d'hypersensibilité médicamenteuses. Dans : Encycl. Méd. Chir. Editions scientifiques et médicales Elsevier SAS, 2001 ; 2-0050, 4p.
- (9) Vaillant L. Les manifestations cutanées de l'allergie médicamenteuse. Dans : Immuno-Dermatologie. Doutré MS. Edition Ellipses Paris, 1994 ; 12 : 113-128.
- (10) Bernard D. L'allergie et ses mécanismes : Généralités sur le concept et la physiopathologie. Dans : Mieux comprendre les maladies allergiques (Annales de l'Institut Pasteur). Edition Elsevier SAS, 2003 : 11-26.
- (11) Guez S et Cabanieu G. Les mécanismes physiopathologiques de l'hypersensibilité immédiate. Dans : Immuno-Dermatologie. Doutré MS. Edition Ellipses Paris, 1994 ; 3 : 25-33.
- (12) Poszepczynska-Guigné E et al. Mécanismes immunologiques des réactions cutanées aux médicaments. Ann. Dermatol. Vénérolog. 2004 ; 131 : 177-183.
- (13) Demoly P. Immunopathologie des allergies médicamenteuses. Dans : Mieux comprendre les maladies allergiques (Annales de l'Institut Pasteur). Allam JP et les autres. Edition Elsevier SAS, 2003 : 162-170.
- (14) Roujeau JC. Nécrolyse épidermique : les avancées physiopathologiques. Ann. Dermatol. Vénérolog. 2000 ; 127 : 546-547.
- (15) Pirmohamed M et al. The danger hypothesis – potential role in idiosyncratic drug reactions. Toxicology. 2002 ; 181: 55-63.
- (16) Caumes E et al. Toxidermies et infections par le VIH. Med. Infect. 1995 ; 25 : 488-489.
- (17) Aractingi S et Roujeau JC. Diagnostic d'une éruption maculo-papuleuse. Ann. Dermatol. Vénérolog. 1992 ; 119 : 307-311.
- (18) Leclerc P et al. Complications graves des traitements antirétroviraux. Réanimation. 2004 ; 13 : 238-243.

- (19) Barbaud A. Toxidermies immunoallergiques chez l'immunocompérent. Dans : *Encycl. Méd. Chir. Editions scientifiques et médicales Elsevier SAS*, 2003 ; 98-478-A-10, 7p.
- (20) Djien V et al. Sémiologie et marqueurs de sévérité des toxidermies érythémateuses. *Ann. Dermatol. Vénérolog.* 1999 ; 126 :247-250.
- (21) Roujeau JC et Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N. Engl. Med.* 1994 ; 331: 1272-1285.
- (22) Wetterwald E et al. Syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique toxique). Dans : *Encycl. Méd. Chir. Editions scientifiques et médicales Elsevier SAS- Dermatologie*, 2001 ; 98-270-A-10, 13p.
- (23) Bocquet H et Roujeau JC. Les réactions cutanées sévères induites par les médicaments. *Rev. Fr. Allergol.* 1997 ; 37 (5) : 651-659.
- (24) Sparsa A et al. Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse en pratique interniste: pièges diagnostique et thérapeutique, huit observations. *Rev. Med. Interne.* 2000 ; 21: 1052-1059.
- (25) Bégaud B et al. Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments. *Thérapie.* 1985 ; 40 : 111-118.
- (26) Bonnetblanc JM. Toxidermies. Dans *Thérapeutique dermatologique*. Dubertret L. Edition *Medecine Sciences Flammarion*, 2001 :802-805.
- (27) Bachot N et Roujeau JC. Imputabilité médicamenteuse en pratique dermatologique quotidienne. *Ann. Dermatol. Vénérolog.* 2000 ; 127 : 542-545.
- (28) Barner A et Myers M. Nevirapine and rashes. *The Lancet.* 1998 ; 351: 1133.
- (29) Murphy RL. Defining the toxicity profile of nevirapine and other antiretroviral drugs. *JAIDS (Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes)*. 2003 ; 34: S15-S20.
- (30) Florida M et al. A randomized, double-blind trial on the use of a triple combination including nevirapine, a nonnucleoside reverse transcriptase HIV inhibitor, in antiretroviral-naïve patients with advanced disease. *JAIDS.* 1999 ; 20: 11-19.
- (31) Dodi F et al. Stevens-Johnson syndrome in HIV patients treated with nevirapine : two cases reports. *AIDS.* 2002 ; 16 (8): 1197-1198.
- (32) D'Aquila RT et al. Nevirapine, zidovudine, and didanosine compared with zidovudine and didanosine in patients with HIV-1 infection. *Annals of Internal Medicine.* 1996 ; 124 (12): 1019-1030.
- (33) Montaner JSG et al. A randomized, double-blind trial comparing combinations of nevirapine, didanosine, and zidovudine for HIV- infected patients; the INCAS trial. *JAMA.* 1998 ; 279 : 930-937.
- (34) Milpied-Homsi B et al. Toxicité cutanée de la névirapine utilisée dans le traitement de 100 patients infectés par le VIH. *Ann. Dermatol. Vénérolog.* 1999 ; 126 : 2S21.
- (35) Bonnet F et al. A cohort study of nevirapine tolerance in clinical practice : French Aquitaine cohort, 1997-1999. *Clinical Infectious Diseases.* 2002 ; 35: 1231-1237.
- (36) Cattelan AM et al. Toxic epidermal necolysis induced by nevirapine therapy: description of two cases and review of the litterature. *Journal of Infection.* 2001 ; 43: 246-254.
- (37) Warren KJ et al. Nevirapine-associated Stevens-Johnson syndrome. *The Lancet.* 1998 ; 351: 567.

- (38) Leitze Z et al. Nevirapine induced hepatitis treated with corticosteroids? AIDS. 1998 ; 12 (9): 1115-1117.
- (39) Bourezane Y et al. DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) syndrome associated with nevirapine therapy. Clinical Infectious Disease. 1998 ; 27: 1321-1322.
- (40) Sissoko D et al. Manifestations cutanées, hépatiques et hématologiques liées à la névirapine : DRESS syndrome ? La Presse Médicale. 2000 ; 29 (19) : 1041-1042.
- (41) Sibaud V et al. Syndrome d'hypersensibilité à la névirapine. Thérapie. 2000 ; 55 :320-322.
- (42) Alonso Claudio G. et al. DRESS syndrome associated with nevirapine therapy. Arch. Intern. Med. 2001 ; 161 (12) : 2501-2502.
- (43) Barriro P et al. Prevention of nevirapine associated exanthema using slow dose escalation and/or corticosteroids. AIDS. 2000 ; 14 : 2153-2157.
- (44) Kaspar R et al. Prednisone during the induction phase of nevirapine therapy appears to reduce the incidence of nevirapine associated rash (abstract I-64a). Presented at the 38th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC). American Society for Microbiology, San Diego, California, U.S.A., September 24-27, 1998.
- (45) Knobel H et al. Failure of a short term prednisone regimen to prevent nevirapine associated rash: a double-blind placebo controlled trial: The GESIDA 09/99 Study. JAIDS. 2001 ; 28: 14-18.
- (46) Rey D et al. Prednisolone does not prevent the occurrence of nevirapine-induced rashes. AIDS. 1999 ; 13 : 2307.
- (47) Montaner J et al. The effects of a short course of prednisone on the incidence of rash associated with nevirapine (abstract WePpB1378). Proceedings of the XIII International Conference on AIDS. Durba, South of Africa, July 9-14, 2000.
- (48) Bourezane Y et al. Toxidermies à la névirapine chez des patients VIH+ : l'expérience bisontine. Ann. Dermatol. Vénéreol. 1998 ; 125 (suppl 3) : 3S16-3S17.
- (49) Fagot JP et al. Nevirapine and the risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. AIDS. 2001 ; 15 (14) : 1843-1848.
- (50) Havlir DV et Lange JMA. New antiretrovirals and new combinations. AIDS. 1998 ; 12 (suppl A) : S165- S174.
- (51) Staszewski S et al. Efavirenz plus zidovudine and lamivudine, efavirenz plus indinavir, and indinavir plus zidovudine and lamivudine in the treatment of HIV-1 infection in adults. The New England of Medicine. 1999 ; 341 (25) : 1865-1873.
- (52) Starr SE et al. Combination therapy with efavirenz, nelfinavir, and nucleoside reverse transcriptase inhibitors in children infected with human immunodeficiency virus type 1. The New England of Medicine. 1999 ; 341 (25) : 1874-1881.
- (53) WWW.thériaque.org/
- (54) Bossi P et al. Hypersensitivity syndrome associated with efavirenz therapy. Clinical Infectious Diseases. 2000 ; 30 : 227-228.
- (55) Soriano V et al. Is there cross toxicity between nevirapine and efavirenz in subjects developing rash? AIDS. 2000 ; 14 (11) : 1672-1673.

- (56) Podzamczar D et al. Efavirenz associated with corticosteroids in patients with previous severe hypersensitivity reaction due to nevirapine. *AIDS*. 2000 ; 14 :331-332.
- (57) Hetherington S et al. Hypersensitivity reactions during therapy with the nucleoside reverse transcriptase inhibitor abacavir. *Clinical Therapeutics*. 2001 ; 23 (10) : 1603-1614.
- (58) Wit F et al. Prednisolone does not prevent hypersensitivity reactions in antiretroviral drugs regimens containing abacavir with or without nevirapine. *AIDS*. 2001 ; 15 (18) : 2423-2429.
- (59) Chirouze C et al. Facteurs de risque de syndrome d'hypersensibilité à l'abacavir en pratique clinique de routine. *Pathologie Biologie*. 2004 ; 52 : 529-533.
- (60) Bossi P et al. Stevens-Johnson syndrome associated with abacavir therapy. *Clinical Infectious Diseases*. 2002 ; 35 : 902.
- (61) Loeliger E et al. The abacavir hypersensitivity reaction and interruptions in therapy. *AIDS*. 2001 ; 15: 1323-1328.
- (62) El Sahli HM et al. Development of abacavir hypersensitivity reaction after rechallenge in a previously asymptomatic patient. *AIDS*. 2004 ; 18 (2) : 359-360.
- (63) Duque S et al. Zidovudine related erythroderma and successful desensitization : a case report. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1996 ; 98 (1) : 234-235.
- (64) Mc Kinley GF et al. Urticarial reaction to zidovudine. *Lancet*. 1990 : 336-384.
- (65) Carr A et al. Allergy and desensitization to zidovudine in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1993 ; 91 : 683-685.
- (66) Lee MH et Torres R. Zidovudine induced leukocytoclastic vasculitis (abstract). *Proceedings of the sixth International Conference on AIDS*. San Fransisco, 1990 : 2026.
- (67) Murri R et al. Fatal toxic epidermolysis induced by zidovudine. *Clinical Infectious Diseases*. 1996 ; 23 : 640-641.
- (68) Rotunda A et al. Severe cutaneous reactions associated with the use of human immunodeficiency virus medications. *Acta. Derm. Venereol.* 2003 ; 83 : 1-9.
- (69) Tancrede-Bohin E. et al. Hypersensitivity syndrome associated with zalcitabine therapy. *The Lancet*. 1996 ; 347 : 971.
- (70) Herranz P et al. Cutaneous vasculitis associated with didanosine. *The Lancet*. 1994 ; 344 : 680.
- (71) Parneix-Spake A et al. Didanosine as probable cause of Stevens-Johnson syndrome. *The Lancet*. 1992 ; 340 : 857-858.
- (72) Pedneault L. et al. Safety profile and tolerability of amprenavir in the treatment of adult and pediatric patients with HIV infection. *Clinical Therapeutics*. 2000 ; 22 (12): 1378-1394.
- (73) Teira R et al. Stevens-Johnson syndrome caused by indinavir. *Scan. J. Infect. Dis.* 1998 ; 30 : 634-635.
- (74) Rachline A et al. Leucocytoclastic vasculitis and indinavir. *British J. of Derm.* 2000 ; 143 : 1112-1113.
- (75) Demoly P et al. Nelfinavir induced urticaria and successful desensitization. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1998 ; 102 (5) : 875-876.

- (76) Garat H et al. Erythème polymorphe au saquinavir. *Ann. Dermatol. Venereol.* 1998 ; 125 : 42-43.
- (77) Pons-Guiraud A. Les tests cutanés en dermato-allergologie. Dans : *Immuno-Dermatologie*. Doure MS. Edition Ellipses Paris, 1994 ; 7 : 64-74.
- (78) Barbaud A. Drug patch testing in systemic cutaneous drug allergy. *Toxicology*. 2005 ; 209 : 209-216.
- (79) Barbaud A. Tests épicutanés médicamenteux dans les toxidermies. *Rev. Fr. Allergol.* 1998 ; 38 (4) : 374-378.
- (80) Klein CE et al. Patch testing in an unusual case of toxic epidermal necrolysis. *Contact Dermatitis*. 1995 ; 33 : 448-449.
- (81) Barbaud A et al. Drug patch testing : the usefulness in testing on the most previously affected site in a systemic cutaneous adverse drug reaction to tetrazepam. *Contact Dermatitis*. 2001 ; 44 : 259-260.
- (82) Romano A et al. Repeated patch testing in delayed hypersensitivity to beta-lactam antibiotics. *Contact Dermatitis*. 1993 ; 28 : 190.
- (83) Bruynzeel DP et al. Penicillin allergy and the relevance of epicutaneous tests. *Dermatologica*. 1985 ; 171 : 429-434.
- (84) Osawa J et al. Evaluation of skin test reactions in patients with non-immediate type drug eruptions. *J. Dermatol.* 1990 ; 17 : 235-239.
- (85) Quirino AP et al. Valor dos testes epicutaneos no estudo das toxidermias. Congrès latin des allergies cutanées. Coimbra, le 30 octobre 1997 : pp25-30.
- (86) Barbaud A et al. The use of skin testing in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. *Br. J. Dermatol.* 1998 ; 139 : 49-58.
- (87) Barbaud A et al. Tests cutanés dans l'exploration des toxidermies supposées de mécanisme immuno-allergique. *Bull. Acad. Natl. Med.* 2000 ; 184 : 47-63.
- (88) Phillips EJ et al. Utility of patch testing in patients hypersensitivity syndromes associated with abacavir. *AIDS*. 2002 ; 16 (16) : 2223-2225.
- (89) Le Bihan C. Exploration des toxidermies aux antirétroviraux par la technique des patch-tests (Etude nantaise « Patchwork » chez des patients infectés par le VIH. Thèse pharmaceutique soutenue le 19 novembre 2002 à Nantes.
- (90) Buffard V et Roujeau JC. Réactions médicamenteuses cutanées : nouveautés pharmacogénétiques. *Archives de pédiatrie*. 2004 ; 11 : 489-492.
- (91) Heckbert SR et al. Serum sickness in children after antibiotic exposure: estimates of occurrence and morbidity in a health maintenance organization population. *Am. J. Epidemiol.* 1990 ; 132 : 336-342.
- (92) Anderson GD. Children versus adults: pharmacokinetic and adverse-effect differences. *Epilepsia*. 2002 ; 43 (suppl. 3) : 53-59.
- (93) Patel BM. Skin rash with infectious mononucleosis and ampicillin. *Pediatrics*. 1967 ; 40 : 910-911.
- (94) Coopman SA et al. Cutaneous disease and drug reactions in HIV infection. *N. Engl. J. Med.* 1993 ; 328 (23) : 1670-1674.

- (95) Battegay M et al. Rash with amoxicillin-clavulanate therapy in HIV-infected patients (letter). *Lancet*. 1989 ; 2 : 1100.
- (96) Lazarou J et al. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients : a meta-analysis of prospectives studies. *JAMA*. 1998 ; 279 : 1200-1205.
- (97) Jung AC and Paawl AJ. Management of adverse reactions to trimethoprim sulfamethoxazole in human immunodeficiency virus infected patients. *Arch. Intern. Med*. 1994 ; 154 : 2401-2406.
- (98) Patel SS et Benfield P. Nevirapine. *Clin. Immunother*. 1996 ; 6 : 307-317.
- (99) Carr A et al. Clinical and laboratory markers of hypersensitivity to trimethoprim-sulfamethoxazole in patients with *Pneumocystis carinii* pneumonia and aids. *Journal of Infectious diseases*. 1993 ; 167 : 180-185.
- (100) Derisi M et al. Sulfa-associated rash and race are risk factors for non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) associated rash in program and abstract of the 7th conference on retroviruses and opportunistic infections; San Francisco, january 30-february 2, 2000 (abstract 61).
- (101) Mathelier-Fusade P et Leynadier F. Intolérance aux sulfamides chez les sujets infectés par le VIH (Origine toxique et allergique). *La Presse Médicale*. 1993 ; 22 (29) : 1363-1365.
- (102) Milonakis E et al. Lamotrigine overdose presenting as anticonvulsivant hypersensitivity syndrome. *Ann. Pharmacother*. 1999 ; 33 : 557-559.
- (103) Weinshilboum R. Inheritance and drug response. *N. Engl. J. Med*. 2003 ; 348 (6) : 529-537.
- (104) Evans DAP et al. Genetic control of isoniazid metabolism in man. *British Medical Journal*. 1960 ; 2 : 485-491.
- (105) Stephenson J. Scientists find some genes a bad omen for anti-HIV drug. *JAMA*. 2002 ; 287 (13) : 1637.
- (106) Evans WE et al. Pharmacogenomics-Drug disposition, drug targets, and side effects. *N. Engl. J. Med*. 2003 ; 348 (6) : 538-459.
- (107) Haas DW. Perspective-Will pharcogenomic discoveries improve HIV therapeutics? *International AIDS Society-USA*. 2005 ; 13 (3) : 90-95.
- (108) Haas DW et al. Pharmacogenetics of efavirenz and central nervous side effects: an adult AIDS clinical trials study. *AIDS*. 2004 ; 18 (18) : 2391-2400.
- (109) Black AJ et al. Thiopurine methyltransferase genotype predicts therapy limiting severe toxicity from azathioprine. *Ann. Int. Med*. 1998 ; 129 (9) : 716-718.
- (110) Zucker SD et al. Mechanism of indinavir induced hyperbilirubinemia. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2001 ; 98 (22) : 12671-12676.
- (111) Quirk E et al. The pharmacogenetics of antiretroviral therapy: a review of studies to date. *Clinical Infectious Diseases*. 2004 ; 39 : 98-106.
- (112) Hoffmeyer S et al. Functional polymorphism of the human multidrug-resistance gene: multiple sequence variations and correlation of one with P-glycoprotein expression and activity in vivo. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2000 ; 97 : 3473-3478.

- (113) Kim RB et al. Identification of functionally variant MDR1 alleles among European Americans and African Americans. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2001 ; 70 : 189-199.
- (114) Fellay J et al. response to antiretroviral treatment in HIV-1 infected individuals with allelic variants of the multidrug resistance transporter 1: a pharmacogenetic study. *Lancet.* 2002 ; 359 : 30-36.
- (115) Schaeffeler E et al. Frequency of C3435T polymorphism of MDR1 gene in African people. *Lancet.* 2001 ; 358 : 383-384.
- (116) Ligett SB. β_2 -adrenergic receptor pharmacogenetics. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000 ; 161 : S197-S201.
- (117) Palmer et al. Pharmacogenetics of asthma. . *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002 ; 165 : 861-866.
- (118) Mukae S et al. Bradykinin β_2 receptor gene polymorphism is associated with angiotensin converting enzyme inhibitor related cough. *Hypertension.* 2000 ; 36 : 127-131.
- (119) Valdez H et al. Association of the CCR5 Δ 32 mutation with improved response to antiretroviral therapy. *JAMA.* 1999 ; 282 (8):734.
- (120) Guerin S et al. CCR5 Δ 32 deletion and response to highly active antiretroviral therapy in HIV-1 infected patients. *AIDS.* 2000 ; 14 : 2788-2790.
- (121) Maher B et al. TNF α promoter region gene polymorphisms in HIV positive patients with lipodystrophy. *AIDS.* 2002 ; 16 (15) : 2013-2018.
- (122) Nolan D et al. Tumour necrosis factor alpha gene 238G/A promoter polymorphism associated with a more rapid onset of lipodystrophy. *AIDS.* 2003 ; 17 (1) : 121-123.
- (123) McGregor JM et Rustin MHA. Terbinafine and erythema multiforme. *Br. J. Dermatol.* 1994 ; 131 : 587-588.
- (124) Fischer PR et Shigeoka AO. Familial occurrence of Stevens-Johnson syndrome. *Am. J. Dis. Child.* 1983 ; 137 : 914-916.
- (125) Johnson-Reagan L et Bahna SL. Severe drug rashes in three siblings simultaneously. *Allergy.* 2003 ; 25 : 445-447.
- (126) Gennis MA et al. Familial occurrence of hypersensitivity to phenytoin. *Am. J. Med.* 1991 ; 91 : 631-634.
- (127) Revuz J et al. Toxic epidermal necrolysis. *Arch. Dermatol.* 1987 ; 123 : 1160-1165.
- (128) Khoo AKM et Foo CL. Toxic epidermal necrolysis in a burns centre: a 6 year review. *Burns.* 1996 ; 22 (4) : 275-278.
- (129) Correia O et al. Evolving pattern of drug induced toxic epidermal necrolysis. *Dermatology.* 1993 ; 186 : 32-37.
- (130) Batchelor JR et al. Hydralazine induced systemic lupus erythematosus: influence of HLA-DR and sex on susceptibility. *Lancet.* 1980 ; 1 : 1107-1109.
- (131) Bersoff-Matcha S et al. Sex differences in nevirapine rash. *Clinical Infectious Diseases.* 2001 ; 33.: 2096-2098.
- (132) Antinori A et al. Female sex and the use of anti-allergic agents increase the risk of developing cutaneous rash associated with nevirapine therapy. *AIDS.* 2001 ; 15 (12) : 1579-1581.

- (133) Mazhude C et al. Female sex but not ethnicity is a strong predictor of a non nucleoside reverse inhibitor induced rash. *AIDS*. 2002 ; 16 (11) : 1566-1568.
- (134) Chung WH et al. A marker for Stevens Johnson syndrome. *Nature*. 2004 ; 428 : 486.
- (135) Ho TTY et al. High incidence of nevirapine associated rash in HIV infected chinese. *AIDS*. 1998 ; 12 (15) : 2082-2083.
- (136) Symonds W et al. Risk factor analysis of hypersensitivity reactions to abacavir. *Clinical Therapeutics*. 2002 ; 24 (4) : 565-573.
- (137) Hewitt RG. Abacavir hypersensitivity reaction. *Clinical Infectious Diseases*. 2002 ; 34.: 1137-1142.
- (138) Furet Y et al. Pertinence clinique du polymorphisme génétique de la N-acétyltransférase de type 2 (NAT2). *Thérapie*. 2002 ; 57 (5) : 427-431.
- (139) Shear NH et al. Differences in metabolism of sulfonamides predisposing to idiosyncratic toxicity. *Annals of Internal Medicine*. 1986 ; 105 (2) : 179-183.
- (140) Rieder MJ et al. Prominence of slow acetylator phenotype among patients with sulfonamide hypersensitivity reactions. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1991 ; 49 (1) : 13-17.
- (141) Wolkenstein P et al. A slow acetylator genotype is a risk factor for sulphonamide induced toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Pharmacogenetics*. 1995 ; 5 :255-258.
- (142) Carr A et al. Acetylation phenotype and cutaneous hypersensitivity to trimethoprim-sulphamethoxazole in HIV infected patients. *AIDS*. 1994 ; 8 (3) : 333-337.
- (143) O'Neil W et al. N-Acetylation among HIV positive patients and patients with AIDS: When is fast, fast and slow, slow? *Clin. Pharmacol. Ther.* 1997 ; 62 (3) : 261-271.
- (144) Wolkenstein P et al. Metabolic predisposition to cutaneous drug reactions. *Arch. Dermatol.* 1995 ; 131: 544-551.
- (145) Deloménie C et al. N-acetylation genotype and risk of severe reactions to sulphonamides in AIDS patients. *Br. J. Clin. Pharmac.* 1994 ; 38 : 581-582.
- (146) Wolkenstein P et al. Association analysis of drug metabolizing enzyme gene polymorphisms in AIDS patients with cutaneous reactions to sulfonamides. *Journal of Investigative dermatology*. 2005 ; 5 : 1080-1082.
- (147) Pirmohamed M et al. Association analysis of drug metabolizing enzyme gene polymorphisms in HIV positive patients with co-trimoxazole hypersensitivity. *Pharmacogenetics*. 2000 ; 10 (8) : 705-713.
- (148) Roujeau JC. Pharmacogénétique des réactions médicamenteuses cutanées graves. *Rev. Fr. Allergol. Immunol. Clin.* 2003 ; 43 : 211-215.
- (149) Veyrac G et al. Caractéristiques du syndrome d'hypersensibilité à la lamotrigine : revue à partir d'un cas observé au CRPV à Nantes. *Thérapie*. 2000 ; 57 (3) : 289-296.
- (150) Shear NH et Spielberg SP. Anticonvulsivant hypersensitivity syndrome. *J. Clin. Invest.* 1988 ; 82 : 1826-1832.
- (151) Yoo JH et al. Anticonvulsivant hypersensitivity syndrome with an epoxide hydrolase defect. *Br. J. Dermatol.* 1999 ; 140 : 181-193.

- (152) Lee AY et al. Genetic polymorphism of cytochrome P450 in diphenylhydantoin induced cutaneous adverse drug reactions. 2004 ; 60 : 155-159.
- (153) Rubin RL. Drug induced lupus. Toxicology. 2005 ; 209 : 135-147.
- (154) Roujeau JC et al. Genetic Susceptibility to toxic epidermal necrolysis. Arch. Dermatol. 1987 ; 123 : 1171-1173.
- (155) Shirato S. et al. Stevens-Johnson syndrome induced by methazolamide treatment. Arch. Ophthalmol. 1997 ; 115 (4) : 550-553.
- (156) Chan SH et Tan T. HLA and allopurinol drug eruption. Dermatologica. 1989 ; 179 : 32-33.
- (157) Pellicano R et al. Genetic susceptibility to fixed drug eruption : evidence for a link with HLA-B22. J. Am. Acad. Derm. 1994 ; 30 (1) : 52-54.
- (158) Quiralte J et al. Association of HLA-DR11 with the anaphylactoid reaction caused by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. 1999 ; 103 (4) : 685-689.
- (159) Zone J et al. Penicillamine induced pemphigus. JAMA. 1982. 247 (19) : 2705-2707.
- (160) Chalmers A et al. Systemic erythematosus during penicillamine therapy for rheumatoid arthritis. Annals of Internal Medicine. 1982 ; 97 (5) : 659-663.
- (161) Nüsslein HG et al. Association of HLA-Bw35 with mucocutaneous lesions in rheumatoid arthritis patients undergoing sodium aurothiomalate therapy. Arthritis Rheum. 1984 ; 27 (7) : 833-836.
- (162) Scherak O et al. HLA antigens and toxicity to gold and penicillamine in rheumatoid arthritis. J. Rheumatol. 1984 ; 11 (5) : 610-614.
- (163) Bensen WG et al. . HLA antigens and toxic reactions to sodium aurothiomalate in patients with rheumatoid arthritis. J. Rheumatol. 1984 ; 11 (4) : 358-361.
- (164) Ozkaya-Bayazit E et al. Fixed drug eruption induced by trimetoprim-sulfamethoxazole : evidence for a link to HLA-A30 B13 Cw6 haplotype. J. Am. Acad. Derm. 2001 ; 45 : 712-717.
- (165) Hung SL et al. HLA-B5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse caused by allopurinol. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2005 ; 102 (11) : 4134-4139.
- (166) Hetherington S et al. Genetic variations in HLA-B region and hypersensitivity reactions to abacavir. Lancet. 2002 ; 359 : 1121-1122.
- (167) Mallal S et al. Association between presence of HLA-B5701, HLA-DR7 et HLA-DQ3 and hypersensitivity to HIV-1 reverse-transcriptase inhibitor abacavir. Lancet. 2002 ; 359 : 727-732.
- (168) Martin AN et al. Predisposition to abacavir hypersensitivity conferred by HLA-B5701 and a haplotypic Hsp70-hom variant. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2004 ; 101 (12) : 4180-4185.
- (169) Hugues AR et al. Association of genetic variations in HLA-B region with hypersensitivity to abacavir in some, but not all, populations. Pharmacogenomics. 2004 ; 5 (2) : 203-211.
- (170) Nolan D et al. Pharmacogenetics: a practical role in predicting antiretroviral drug toxicity. J. HIV Ther. 2003 ; 8 (2) : 36-41
- (171) WWW.AlleleFrequencies.net

(172) Martin AN et al. Predisposition to Nevirapine hypersensitivity associated with HLA-DRB1*0101 and abrogated by low CD4 T-cell counts. *AIDS*. 2005 ; 19 (1) : 97-99.

(173) Pirmohamed M et al. TNF α promoter region gene polymorphisms in carbamazepine hypersensitive patients. *Neurology*. 2001 ; 56 : 890-896.

ANNEXES

Annexe 1 :

Tableau récapitulatif des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse

Spécialités DCI	Mode d'administration et posologies (voie orale)	Principaux effets indésirables	Précautions d'emploi	Contre-indications	Interactions médicamenteuses majeures
Rétrovir® (Zidovudine)	A prendre pendant ou en dehors des repas A: 500 à 600mg/J (en 2 à 3 prises) E: 3mois à 12 ans 360mg à 480mg/m ² en 3 à 4 prises/J	-Anémie, neutropénie, leucopénie -myalgies, céphalées, nausées, asthénie -Acidose lactique	- <u>Surveillance</u> : NFS, CPK	-Hypersensibilité au médicament -Hb<7.5g/dl -PNN<750/mm ³ -Allaitement	-Stavudine, ribavirine, TMP -M. inhibiteurs de la glucuroconjugaison (morphine, aspirine...) -M. néphro et myélotoxiques (dapsonne, ganciclovir...) -M. inducteurs enzymatiques et diminuant la clairance de l'AZT
Ziagen® (Abacavir)	A prendre pendant ou en dehors des repas A: 300mg 2 fois/J E: 3mois à 12 ans 8mg/kg 2 fois/j	-Syndrome d'hypersensibilité -TD, céphalées -Fatigue -Acidose lactique	-IH, IR -Grossesse - <u>Surveillance</u> : NFS, transaminases, CPK, créatininémie	-Hypersensibilité au médicament -Allaitement -IH sévère -Intolérance héréditaire au fructose pour la S buv	Pas d'interaction majeure
Videx® (Didanosine)	A prendre à jeun (30min à 2h avant un repas selon la forme) en 2 prises/J A: ≥60kg 400mg/J <60kg 250mg/J E:240mg/m ² /J	-Pancréatites -Neuropathies périphériques -Hyperuricémie, TD -↑ des transaminases -Acidose lactique	-IR, IH -Grossesse - <u>Surveillance</u> : amylasémie, NFS, transaminases, fonction rénale	-Hypersensibilité au médicament -Phénylcétonurie (pour la forme « comprimé ») -Allaitement	-Ganciclovir, -Pentamidine, ddC (pancréatotoxicité) -M. neurotoxiques (INH...) -Pansements et modificateurs du PH gastrique
Hivid® (Zalcitabine)	En 3 prises/J, pendant ou en dehors des repas A: ≥40kg 2,25mg/J <40kg 1,125mg/J	-Neuropathies périphériques -Pancréatites -Acidose lactique -Ulcérations buccales, œsophagiennes	-IR, IH -Enfants<13 ans -Grossesse - <u>Surveillance</u> : NFS, amylique, bilan biochimique, TG, glycémie	-Hypersensibilité au médicament -Allaitement -Neuropathies périphériques	-M. neurotoxiques (daphnie, INH, cispadan, physoïde...), pancréatotoxiques (pentamidine, didanosine) ou diminuant son élimination rénale (aminosides, foscarnet, amphotéricine B)

Annexe 1 (Suite 1) :

Spécialités DCI	Mode d'administration et posologies (voie orale)	Principaux effets indésirables	Précautions d'emploi	Contre-indications	Interactions médicamenteuses majeures
Epivir® (Lamivudine)	Au cours ou en dehors du repas <u>A et E >12 ans :</u> 150mg 2 fois/J ou 300mg en 1 prise/J <u>E:3 mois à 12 ans</u> 4mg/kg 2 fois/J	-Céphalées, malaise, asthénie, insomnie, toux -Eruptions cutanées -Pancréatites -Acidose lactique	-IR -Grossesse et enfants <3mois <u>-Surveillance :</u> NFS, transaminases, amylasémie	-Hypersensibilité au médicament -Allaitement	-Pentamidine, ddC (risque de pancréatite) -M. neurotoxiques -TMP
Zérit® (Stavudine)	1h avant les repas ou au cours d'un repas léger <u>A et E >12 ans :</u> ≥60kg 40mg 2 fois/J <60kg 30mg 2 fois/J	-Neuropathies périphériques -↑ des transaminases -Pancréatites -Acidose lactique	-IR -Grossesse et enfants <12 ans <u>-Surveillance :</u> NFS, transaminases, amylasémie	-Hypersensibilité au médicament -Allaitement	-Zidovudine, ddc, doxorubicine, ribavirine -M. neurotoxiques et pancréatotoxiques (pentamidine, thalidomide)
Emtriva® (Emtricitabine)	A prendre au cours ou en dehors des repas en 1 prise <u>A et E 33≥kg :</u> (gélules) 200mg/J <u>E>4 mois :</u> (S buv) 6mg/kg/J (max 240mg/J)	-TD -↑ des transaminases, glycémie, TG, CPK, lipase, amylase -Céphalées, vertiges, insomnie, asthénies, troubles des rêves -Eruptions cutanées -Acidose lactique	<u>-Surveillance :</u> NFS, amylasémie, TG, transaminases, glycémie	-Hypersensibilité au médicament -Allaitement -Grossesse	-M. éliminés par sécrétion tubulaire active
Associations : Trizivir® Combivir® Kivexa®	A prendre au cours ou en dehors des repas : <u>A et E >12 ans :</u> Trizivir® (1 cpé :300mg ABC+150mg 3TC + 300mg AZT) 1cpé 2 fois/j (autres info, cf ABC, 3TC et AZT) Combivir® (1cpé :150mg 3TC + 300mg AZT) 1 cpé 2 fois/J (autres info, cf 3TC et AZT) Kivexa® (1cpé : 600mg ABC + 300mg 3TC) 1 cpé/J (autres info, cf ABC et 3TC)				

Annexe 2 :**Inhibiteur nucléotidique de la transcriptase inverse**

Spécialités DCI	Mode d'administration et posologies (voie orale)	Principaux effets indésirables	Précautions d'emploi	Contre-indications	Interactions médicamenteuses majeures
Viread® (Ténofovir disoproxil)	A prendre au cours d'un repas A: 245mg/J en 1 prise	-Hypophosphorémie -TD -Vertiges -Toxicité rénale	-Grossesse et allaitement déconseillés <u>-Surveillance :</u> phosphorémie et créatininémie	-Hypersensibilité au médicament -IR sévère	-M. éliminés par même transporteur rénal (cidofovir...) -M. néphrotoxiques (amphotéricine B, foscarnet, aminosides, ganciclovir, pentamidine, vancomycine...)

Inhibiteur de fusion

Spécialités DCI	Mode d'administration et posologies (voie orale)	Principaux effets indésirables	Précautions d'emploi	Contre-indications	Interactions médicamenteuses majeures
Fuzéon® (Enfuvirtide)	<u>A et E ≥ 16ans :</u> 90mg 2 fois/J en injection SC <u>E de ≥6ans :</u> 27mg à 90mg 2 fois/J en injection SC (selon le poids de l'enfant.)	-Réactions au site d'injection (douleurs, érythèmes, indurations) -Neuropathies périphériques -Perte de poids, ↓appétit -Lymphadénopathie -Pneumonies, sinusites -↑ TG, CPK, glycémie -Calculs rénaux	-IH, IR <u>-Surveillance :</u> fonctions rénale et hépatique, bilan lipidique, glycémie, CPK	-Hypersensibilité au médicament -Grossesse et allaitement	Pas d'interaction majeure

Annexe 3 :

Tableau récapitulatif des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse

Spécialités DCI	Mode d'administration et posologies (voie orale)	Principaux effets indésirables	Précautions d'emploi	Contre-indications	Interactions médicamenteuses majeures
Viramune® (Névirapine)	A prendre à jeun ou au cours d'un repas Forme cpé : A: 200mg/J pendant 14J puis 200mg 2 fois/J <u>E de 8 à 16 ans:</u> 4mg/kg/j pendant 14J puis 4mg/kg 2 fois/J Forme S buv : <u>E de 2 mois à 8 ans :</u> 4mg/kg/j pendant 14J puis 7mg/kg 2 fois/J	-Eruptions cutanées -Hépatite -Fièvre -Nausées -↑ des transaminases -Acidose lactique	-IR, IH -Grossesse <u>-Surveillance :</u> bilans cutané et hépatique, TG, glycémie, cholestérol	-Hypersensibilité au médicament -Allaitement	-Contraceptifs oraux -Kétoconazole -SQV, IDV, APV -Rifampicine -Inducteurs et inhibiteurs du CYP 3A -Méthadone et opioïdes -Ciclosporine et tacrolimus
Sustiva® (Efavirenz)	En 1 prise par jour au coucher avec ou sans nourriture <u>A et E ≥40 kg :</u> 600mg/J <u>E de 13 à 40 kg :</u> 200 à 400 mg/J selon le poids de l'enfant	-Troubles psychiques (somnolence, vertiges, dépression...) -Eruptions cutanées -↑ des transaminases -Troubles lipidiques	-IR, IH -Conducteurs de machine <u>-Surveillance :</u> (idem NVP)	-Hypersensibilité au médicament -Grossesse et allaitement -IH sévère	(idem NVP)
Rescriptor® (Délavirdine)	Pendant ou au cours d'un repas <u>A:</u> 400mg 3 fois/J	-Eruptions cutanées -Fièvre, céphalées, TD -↑ des transaminases, bilirubine -↓ de l'appétit -Anémie, neutropénie	-IR, IH <u>-Surveillance :</u> (idem NVP)	-Hypersensibilité au médicament -Grossesse et allaitement -IH sévère	-Rifampicine, rifabutine -Kétoconazole, astémizole -Cisapride -Statines (atorvastatine, simvastatine)

Annexe 4 :

Tableau récapitulatif des inhibiteurs de la protéase

Spécialités DCI	Mode d'administration et posologies (voie orale)	Principaux effets indésirables	Précautions d'emploi	Contre-indications	Interactions médicamenteuses majeures
Norvir® (Ritonavir)	A prendre au milieu des repas <u>A et E >12 ans :</u> 600mg 2 fois/J <u>E ≥2 ans:</u> 350mg/m ² 2 fois J	-TD -Neuropathies périphériques sensibles -Paresthésies -Lipodystrophie -↑ des transaminases, TG, CPK, glycémie, cholestérol -hématomes chez hémophiles (HH)	-IH -Grossesse -Enfants <2 ans <u>-Surveillance :</u> TG, fonction hépatique, CPK, transaminases, glycémie	-Hypersensibilité au médicament -Allaitement -IH sévère	-Inducteurs de torsade de pointe -Statines, neuroleptiques -Antituberculeux, BZD -Millepertuis -Contraceptifs oraux -Dérivés de l'ergot de seigle -Halofantrine
Crixivan® (Indinavir)	A prendre à jeun 1h avant ou 2h après un repas (avec de l'eau) <u>A:</u> 800mg 3 fois/J <u>E de 4 à 17 ans :</u> 500mg/m ² 3 fois/J	-Lithiase urinaire, IR -Hyperbilirubinémie -anémie hémolytique -lipodystrophie, HH -↑ TG, glycémie, cholestérol	-Apport hydrique suffisant -IR, IH -Grossesse <u>-Surveillance :</u> fonctions hépatique et rénale, TG, cholestérol, CPK, glycémie	-Hypersensibilité au médicament -Allaitement -IH sévère	(Idem RTV)
Viracept® (Nelfinavir)	A prendre au milieu des repas <u>A et E >13 ans :</u> 1250mg 2 fois/J ou 750mg 3 fois/J <u>E de 2 à 13 ans :</u> 25 à 30mg/kg 3 fois/J	-Diarrhées, nausées -Eruptions cutanées -Neutropénie -lipodystrophie -↑ CPK, transaminases, TG, cholestérol - HH	-IR, IH -Grossesse -Enfants < 2 ans <u>-Surveillance :</u> (idem IDV), transaminases, taux de PNN	-(Idem RTV) -Phénylcétonurie (aspartam dans la poudre orale)	(Idem RTV)

Annexe 4 (Suite 1) :

Spécialités DCI	Mode d'administration et posologies (voie orale)	Principaux effets indésirables	Précautions d'emploi	Contre-indications	Interactions médicamenteuses majeures
Kaletra® (Ritonavir (r) +Lopinavir (l))	A prendre au milieu des repas en 2 prises par jour <u>A et E >12 ans :</u> 400mg (l)+100mg (r) /J <u>E ≥2 ans :</u> (S buv) 230mg (l)+57.5mg (r)/m ² /J	-TD (surtout diarrhées) -Neuropathies périphériques sensibles -Paresthésies -Vertiges, somnolence, asthénie, anxiété -↑ des transaminases, TG, CPK, glycémie -Lipodystrophie -hématomes chez hémophiles (HH)	-IH -Grossesse -Enfants <2 ans <u>-Surveillance :</u> TG, fonction hépatique, CPK, transaminases	-Hypersensibilité au médicament -Allaitement -IH sévère	-Inducteurs de torsade de pointe -Statines, neuroleptiques -Antituberculeux, BZD -Millepertuis -Contraceptifs oraux -Dérivés de l'ergot de seigle -Halofantrine
Fortovase® (f), Invirase®(i) (Saquinavir)	A prendre au milieu du repas ou dans les 2 heures qui suivent <u>A et E >16 ans :</u> (f) 1200mg 3 fois/J (i) 600mg 3 fois/J	Bonne tolérance -TD, myalgies -Céphalées, fatigue -Lipodystrophie -↑ des transaminases, TG, glycémie -HH	-Grossesse -Enfants ≤16 ans <u>-Surveillance :</u> TG, fonction hépatique, CPK, transaminases	-Hypersensibilité au médicament -Allaitement -IH sévère -Diarrhées chroniques, signes de malabsorption intestinale	-Inducteurs enzymatiques -Inducteurs de torsade de pointe -Statines -Neuroleptiques (pimozide) -NVP -Halofantrine
Agénérase® (Amprénavir)	A prendre à jeun ou au cours d'un repas <u>A et E >12 ans (>50kg) :</u> 1200mg 2 fois/J (caps) <u>E de 4 à 12 ans :</u> 20mg/kg 2 fois/J (caps) 17mg/kg 2 fois/j (S buv)	-TD -Eruptions cutanées -Troubles de l'humeur, dépression, fatigue -↑ des transaminases, TG, glycémie, cholestérol, CPK -Lipodystrophie -HH	-IH -Grossesse -Allaitement <u>-Surveillance :</u> fonctions rénale et hépatique, NFS, bilan lipidique, glycémie	-Hypersensibilité au médicament	(Idem RTV)

Annexe 4 (Suite 2) :

Spécialités DCI	Mode d'administration et posologies (voie orale)	Principaux effets indésirables	Précautions d'emploi	Contre-indications	Interactions médicamenteuses majeures
Telzir® (Fosamprenavir)	A prendre au milieu ou en dehors des repas (excepté pour la S buv toujours à prendre en dehors du repas) <u>A ≥18 ans :</u> 700mg 2 fois/J	-TD (surtout diarrhées) -Céphalées -Eruptions cutanées -Vertiges, fatigue -↑ des transaminases, TG, CPK, glycémie, cholestérol -Lipodystrophie -HH	-IH - <u>Surveillance :</u> TG, fonction hépatique, CPK, transaminases, glycémie, cholestérol	-Hypersensibilité au médicament ou à l'APV -Grossesse et allaitement -IH sévère	-M. à marge thérapeutique étroite métabolisés par les CYP 3A4 ou CYP 2D6 -Rifampicine -Millepertuis
Reyataz® (Atazanavir)	A prendre au milieu du repas <u>A:</u> 300mg/J en 1 prise	-TD -Lipodystrophie -Maux de tête, insomnie -Ictère -Rash, HH -↑ des transaminases, TG, cholestérol, bilirubine, glycémie	IH légère - <u>Surveillance :</u> fonction hépatique, cholestérol, TG, transaminases, glycémie	-Hypersensibilité au médicament -IH modérée ou sévère -Grossesse et allaitement	-Si ATV associé au RTV ne pas administrer des M. métabolisés par le CYP 3A4 -Antiacides, inhibiteurs de la pompe à protons -Rifampicine, rifabutine -Millepertuis, contraceptifs oraux, certaines statines, warfarine, kétoconazole, clarythromycine, ciclosporine, tacrolimus, bépridil...

Annexe 5 :

Annexe 6 :

Annexe 7 :

Annexe 8 :

Annexe 9 :

Annexe 10 :
Données démographiques concernant le
Groupe I (Toxidermie)

Patient gpe 1	Age*(ans)	Sexe	Race
1 (01-01)	32	M	C
2 (01-02)	66	M	C
3 (01-03)	56	F	C
4 (01-04)	38	F	C
5 (01-05)	44	F	C
6 (01-18)	25	F	N
7 (01-19)	51	M	C
8 (02-01)	50	M	C
9 (02-02)	40	M	C
10 (02-03)	66	M	C
11 (03-01)	45	M	C
12 (03-02)	47	M	C
13 (03-03)	37	M	C
14 (03-04)	44	M	C
15 (04-01)	39	M	C
16 (05-01)	55	M	C
17 (05-02)	37	M	C
18 (05-03)	43	M	C
19 (05-05)	37	M	C
20 (05-16)	39	M	C
21 (05-17)	38	M	C
22 (06-01)	42	F	C
23 (06-03)	34	F	N
24 (07-01)	51	M	C
25 (07-02)	36	F	C
26 (07-03)	37	M	C
27 (07-04)	28	F	A
28 (08-01)	48	M	C
29 (10-01)	42	M	N
30 (10-02)	39	M	A
31 (12-01)	50	M	C
32 (12-02)	54	F	C
33 (12-04)	42	M	C
34 (14-01)	35	M	C
35 (14-02)	52	F	C
36 (14-03)	43	M	A
37 (14-04)	40	M	C

Age* : lors de la toxidermie

Age** : lors de l'inclusion

Sexe : F (féminin), M (masculin)

Race : C (Caucasien), N (Noir), A (Autre)

Données démographiques concernant le
groupe II (Témoin)

Patient gpe 2	Age**(ans)	Sexe	Race
38 (01-06)	39	F	A
39 (01-07)	46	F	C
40 (01-08)	45	M	C
41 (01-09)	43	M	C
42 (01-10)	39	M	C
43 (01-11)	45	M	C
44 (01-12)	43	M	C
45 (01-13)	36	F	N
46 (01-14)	35	M	C
47 (01-15)	54	M	C
48 (01-20)	62	M	C
49 (03-06)	40	M	C
50 (03-09)	60	M	C
51 (04-06)	29	M	C
52 (04-07)	37	M	A
53 (04-08)	26	F	N
54 (05-06)	37	M	C
55 (05-07)	50	M	C
56 (05-08)	62	M	C
57 (05-09)	71	F	C
58 (05-10)	55	F	C
59 (05-12)	60	M	C
60 (05-13)	44	M	C
61 (06-06)	45	M	C
62 (06-07)	49	M	N
63 (07-06)	31	M	C
64 (07-07)	70	M	C
65 (07-08)	52	M	C
66 (07-09)	45	F	C
67 (07-10)	46	M	C
68 (07-11)	37	M	C
69 (07-12)	43	M	C
70 (07-13)	34	M	C
71 (07-14)	44	M	C
72 (07-15)	61	M	C
73 (07-16)	53	M	C
74 (08-06)	43	M	C
75 (08-07)	51	M	C
76 (10-01)	43	F	A
77 (10-07)	45	M	C
78 (10-08)	30	F	N
79 (13-06)	43	M	C
80 (13-07)	40	M	C
81 (14-06)	31	F	N
82 (14-07)	44	F	C
83 (14-08)	39	M	C
84 (14-09)	36	F	C

Annexe 11 :**Antécédents du groupe I (Toxidermie)**

Patient	Antécédents					
	Atopie personnelle	Atopie familiale	Allergie(s)	Toxidermies autres que celle étudiée	Autres intolérances médicamenteuses	Autres troubles dermatologiques
1	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
2	Ø	Ø	Bactrim® (08/2003)	Ø	Ø	Kaposi
3	Rhinite, Asthme	Ø	Fraises, pollens	Ø	Ø	Ø
4	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Herpès anal
5	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
6	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
7	Ø	Ø	Ø	Ø	Crixivan® et Norvir® (hyperlipémie)	Couperose
8	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Dermite séborrhéique et lipodystrophie
9	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Herpès génital
10	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Lipodystrophie
11	Ø	Ø	Ø	Ø	Crixivan® (pyélonéphrite, lithiase), Bactrim®	Ø
12	Ø	Ø	Bristopen ?	Ø	Ø	Ø
13	Ø	Asthme	Ø	Pénicilline ? (1994)	Ø	Gale, condylome, dermite séborrhéique, Papillon kératosique et herpès
14	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Lipodystrophie et kératite herpétique
15	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Kaposi, psoriasis, acné et candidose (buccale)
16	Ø	Ø	Josacine® (Juin 2003) Pénicilline ?	Ø	Combivir®, Viréad® (asthénie, toxicité mitochondriale, douleurs musculaires et articulaires)	Ø
17	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Molluscum contagiosum et herpès anal
18	Ø	Ø	Augmentin® (1995)	Ø	Ø	Ø
19	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
20	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Lipoatropie du visage

Annexe 11 (Suite) :

Antécédents du groupe I

Patient	Antécédents					
	Atopie personnelle	Atopie familiale	Allergie(s)	Toxidermies autres que celle étudiée	Autres intolérances médicamenteuses	Autres troubles dermatologiques
21	Ø	Ø	Ø	Viramune® (1998)	Glifanan® (1983)	Syphilis, herpès génital et eczéma
22	Ø	Ø	Bactrim® Pénicilline	Ø	Zérit® (neuropathie)	Ø
23	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
24	Ø	Ø	Ø	Bactrim® (03/2000)	Ø	Ø
25	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
26	Ø	Rhinite Asthme	Bactrim® (petite enfance)	Sustiva® (08/2000)	Bactrim®	Ø
27	Dermatite atopique	Eczéma	Ø	Bactrim® (1990)	Ø	Prurigo
28	Ø	Rhinite	Clamoxyl® (11/1997) Prozac® (06/2002)	Sustiva® (03/1998) Agénérase® (08/2001)	Ansatipine® (hépatite)	Kaposi, herpès génital, gale, molluscum contagiosum et lipodystrophie
29	Ø	Ø	Ø	Ø	Nivaquine® (vertiges)	Ø
30	Ø	Ø	Ø	Ø	Combivir®, Videx® (hyperlactatémie) Sustiva®	Ø
31	Ø	Ø	Paracétamol Paraffine	Ø	Ø	Ø
32	Ø	Ø	Viracept® (11/1997) Viramune® (12/1998)	Augmentin® Zérit®+ Epivir® (10/2001)	Fungizone® (1986)	Ø
33	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Granulome annulaire, dermatite séborrhéique, eczéma, syphilis
34	Ø	Ø	Ø	Ø	Sustiva® (troubles neurologiques et psychologiques), AZT+3TC (érythroblastopénie)	Acné, psoriasis et dermatite séborrhéique
35	Asthme	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
36	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Herpès labial
37	Ø	Ø	Bactrim®	Ø	Ø	Condylomatose et syphilis

Annexe 12 :**Antécédents du groupe II (Témoïn)**

Patient	Antécédents					
	Atopie personnelle	Atopie familiale	Allergie(s)	Toxidermies autres que celle étudiée	Autres intolérances médicamenteuses	Autres troubles dermatologiques
38	∅	∅	∅	∅	Azadose® (toxicité gastro-intestinale), Crixivan® (alopécie, sécheresse des muqueuses)	∅
39	∅	∅	∅	∅	∅	Psoriasis et onychomycoses
40	∅	∅	∅	∅	Crixivan® (coliques néphrétiques)	Syphilis
41	∅	∅	∅	∅	∅	∅
42	Asthme, eczéma	oui	∅	∅	∅	∅
43	∅	∅	∅	∅	∅	Lipoatrophie
44	∅	∅	Bactrim® (04/1994), Rétrovir® (04/1994)	∅	∅	∅
45	Oui	Asthme	Pollens ∅	∅	∅	Lipodystrophie
46	∅	∅	∅	∅	Kalétra® (hyperlipémie)	∅
47	∅	∅	∅	∅	∅	Eruption prurigineuse (origine inconnue)
48	∅	∅	∅	∅	∅	∅
49	∅	∅	∅	∅	∅	Kaposi, lipodystrophie
50	∅	∅	Bactrim® (02/1996)	∅	∅	Molluscum contagiosum, lipoatrophie (visage) et syphilis
51	∅	∅	Pénicillines	∅	∅	∅
52	Asthme	∅	∅	∅	∅	Candidose (buccale)
53	∅	∅	∅	∅	∅	∅
54	∅	∅	∅	∅	∅	∅
55	∅	∅	Iode	∅	∅	∅
56	∅	∅	∅	∅	∅	∅
57	∅	∅	∅	∅	Rétrovir® (mycardiopathie), Viramune® (hépatite), Ziagen® (dyspnée)	∅
58	∅	∅	∅	Augmentin® (01/1995)	∅	Zona
59	∅	∅	∅	∅	∅	Molluscum contagiosum

Annexe 12 (Suite):**Antécédents du groupe II (Témoin)**

Patient	Antécédents					
	Atopie personnelle	Atopie familiale	Allergie(s)	Toxidermies autres que celle étudiée	Autres intolérances médicamenteuses	Autres troubles dermatologiques
60	∅	∅	∅	∅	Sustiva® (trouble de la mémoire)	Candidoses (buccales), molluscum contagiosum
61	∅	∅	Amoxicilline Iode	∅	Zérit® (neuropathie périphérique) Hivid® (hépatite)	Psoriasis, syphilis, zona
62	∅	∅	Poussière, pollens	∅	∅	Lipodystrophie
63	∅	∅	∅	∅	∅	∅
64	∅	∅	∅	∅	∅	∅
65	∅	∅	∅	∅	∅	∅
66	∅	∅	∅	∅	∅	∅
67	∅	∅	∅	∅	∅	Syphilis
68	∅	∅	∅	∅	Nifluril® (brûlures gastriques)	∅
69	∅	∅	∅	∅	∅	∅
70	∅	∅	∅	∅	∅	∅
71	∅	∅	∅	∅	∅	Herpès labial, candidose (des ongles et de la peau), lipodystrophie
72	∅	∅	Bactrim® (1997)	∅	∅	∅
73	∅	∅	∅	∅	∅	Dermite séborrhéique
74	∅	Rhinite	∅	Sustiva® (01/1999)	∅	Verrues, candidose (oesophagienne)
75	∅	∅	∅	∅	∅	Lipoatrophie, herpès
76	Rhinite, conjonctivite	∅	Pollens, acariens, chats	∅	∅	Acné
77	∅	∅	∅	∅	Combivir® (troubles digestifs)	Dermite séborrhéique
78	Rhinite	∅	Acariens	∅	∅	∅
79	∅	∅	∅	∅	∅	Fissures anales, Condylomes anaux
80	∅	∅	∅	∅	∅	∅
81	∅	∅	∅	Taxotère® (02/2003)	Kalétra® (pancréatite)	Kaposi et alopecie
82	∅	∅	∅	∅	Combivir® (érythroblastopénie)	∅
83	∅	∅	∅	∅	∅	Candidose (buccale)
84	∅	∅	∅	∅	∅	∅

Annexe 13 :**Sémiologie, délai d'apparition et durée de la toxidermie**

Patient	Signes cutanés	Signes généraux	Délai (jours)	Durée (jours)
1	EMP Piqueté purpurique, voile au palais	Fièvre, arthralgies, myalgies, céphalées, asthénie	17	2
2	Erythrodermie	Fièvre, asthénie, anorexie, dyspnée d'effort, amaigrissement	15	25
3	EMP	Fièvre, oppression thoracique, angoisse	12	7
4	EMP	Ø	12	6
5	EMP	Cytolyse hépatique	12	3
6	EMP, prurit	Fièvre, asthénie, nausées, vomissements, cytolysse hépatique	11	21
7	EMP	Ø	15	11
8	EMP	Ø	14	17
9	EMP	Asthénie	10	19
10	EMP	Céphalées	22	7
11	EMP, prurit simple	Fièvre	3	39
12	Urticaire	Ø	11	18
13	Urticaire	Ø	15	49
14	Erythème polymorphe, Folliculite non prurigineuse	Ø	18	20
15	Urticaire, EMP, prurit simple, érythrodermie, œdème (mains et poignets)	Fièvre, arthralgies, asthénie, céphalées	12	9
16	EMP, prurit simple	Fièvre, asthénie	11	23
17	EMP, érythrodermie, prurit simple	Fièvre, asthénie, insomnie, frissons	5	16
18	EMP, prurit simple	Ø	24	5
19	EMP, signe de Nickolsky, gingivostomatite, érosions (scrotales, méats et cuisses) : SJS	Fièvre, asthénie, augmentation des gammaGT, transaminases, de la CRP et du fibrinogène	42	18
20	Urticaire, prurit (syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse)	Fièvre, nausées, vomissements, douleurs abdominales, courbatures, insomnie	90	23
21	EMP	Ø	88	6
22	EMP	Fièvre, arthralgies, asthénie, nausées, vomissements, cytolysse hépatique	26	9
23	EMP	Dysphagie, fièvre	28	27
24	EMP, eczéma	Fièvre	82	42
25	EMP	Fièvre	1	6
26	Erythrodermie	Fièvre, asthénie, arthralgies	17	19
27	EMP (syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse)	Arthralgies, myalgies	≤24	39
28	EMP, ulcération buccale	Asthénie	14	14
29	EMP	Fièvre	11	14
30	Erythrodermie	Fièvre	9	7
31	EMP	Fièvre, arthralgies, diarrhées	21	4
32	EMP	Fièvre	10	11
33	EMP	Ø	92	7
34	EMP	Fièvre, arthralgies, asthénie, nausées, vomissements	8	7
35	Erythrodermie	Fièvre, arthralgies, asthénie	15	2
36	SJS	Fièvre, asthénie	15	18
37	EMP	Fièvre, toux sèche, asthénie, nausées, vomissements	11	17

EMP : Exanthème maculo-papuleux
SJS : Syndrome de Stevens-Johnson

Ø : Aucun signe général

Annexe 14 :**Le stade CDC, le statut immunitaire et virologique, des patients du groupe I, lors de la toxidermie.**

Patient	Stade CDC	CD4		Charge virale (CV)		Seuil d'indélectabilité de la CV (selon la technique utilisée) -en nombre de copies / ml
		-en nombre de cellules / mm ³	-en %	-en nombre de copies / ml	-en log ₁₀	
1	B	593	25%	2000	3.3 log ₁₀	200
2	C	118	9%	>750000	>5.8 log ₁₀	200
3	A	348	27%	99500	5 log ₁₀	200
4	C	332	20%	110000	5 log ₁₀	200
5	A	241	18%	59100	4.8 log ₁₀	200
6	A	421	28.7%	Indélectable	Indélectable	50
7	A	381	32%	Indélectable	Indélectable	200
8	A	721	30%	8591	NP	50
9	A	324	22.8%	Indélectable	Indélectable	50
10	C	225	22%	15132	NP	50
11	A	154	13.6%	169960	5.2 log ₁₀	50
12	B	268	27.1%	194348	5.3 log ₁₀	50
13	A	218	12.8%	90790	5 log ₁₀	50
14	A	369	20%	Indélectable	Indélectable	50
15	C	435	26%	187637	5.3 log ₁₀	25
16	A	1127	28%	Indélectable	Indélectable	20
17	A	84	13%	394000	5.6 log ₁₀	20
18	A	839	51%	1858	3.27 log ₁₀	200
19	A	700	NP	1350	NP	NP
20	A	785	30%	Indélectable	Indélectable	200
21	A	303	13%	40074	NP	NP
22	A	246	7%	45096	4.7 log ₁₀	50
23	A	182	8%	8407	3.9 log ₁₀	50
24	A	237	23%	2175	3.34 log ₁₀	20
25	A	546.7	20.5%	20	1.3 log ₁₀	20
26	A	314	14%	33	1.52 log ₁₀	20
27	A	358	18%	54700	4.7 log ₁₀	20
28	C	241	11.3%	305000	5.48 log ₁₀	400
29	A	220	22.7%	80400	NP	20
30	A	861	31%	Indélectable	Indélectable	20
31	A	234	17%	19046	4.3 log ₁₀	50
32	A	238	14%	3465	3.54 log ₁₀	50
33	A	534	23%	9530	3.98 log ₁₀	50
34	B	288	10%	160000	5.2 log ₁₀	400
35	C	189	27%	Indélectable	Indélectable	50
36	B	574	37%	Indélectable	Indélectable	50
37	C	153	9%	3333	3.52 log ₁₀	200

Stade CDC: A (asymptomatique), B (symptomatique) et C (sida)

NP : Non précisé

Annexe 15 : Le stade CDC, le statut immunitaire et virologique des patients du groupe I (Toxidermie) et du groupe II (Témoin), lors de la pose des patch-tests.

Groupe	Patient	Stade CDC	CD4		Charge virale (CV)		Seuil d'indélectabilité de la CV (selon la technique utilisée) -en nombre de copies/ml
			-en nombre de cellules/mm ³	-en %	-en nombre de copies/ml	-en log ₁₀	
1	1	B	446	23%	Indélectable	Indélectable	200
1	2	C	410	19%	563	2,75 log ₁₀	200
1	3	A	501	35%	Indélectable	Indélectable	200
1	4	C	481	26%	Indélectable	Indélectable	200
1	5	A	431	21%	659	2.8 log ₁₀	200
1	6	A	359	25%	Indélectable	Indélectable	50
1	7	A	445	34%	Indélectable	Indélectable	200
1	8	A	678	36%	8591	NP	50
1	9	A	432	30.5%	Indélectable	Indélectable	50
1	10	C	225	22%	15132	NP	50
1	11	A	292	14.1%	Indélectable	Indélectable	50
1	12	B	209	23.1%	11770	4.1 log	50
1	13	A	445	29.7%	Indélectable	Indélectable	50
1	14	A	367	24.2%	Indélectable	Indélectable	50
1	15	C	354	29%	12182	4.1 log ₁₀	25
1	16	A	926	28%	Indélectable	Indélectable	20
1	17	A	278	14%	Indélectable	Indélectable	20
1	18	A	889	49%	Indélectable	Indélectable	20
1	19	A	714	33%	10024	NP	20
1	20	A	738	36%	Indélectable	Indélectable	20
1	21	A	190	13%	53563	NP	NP
1	22	A	275	9%	45096	4.7 log ₁₀	50
1	23	B	204	9%	Indélectable	Indélectable	50
1	24	A	299	17%	8325	3.92 log ₁₀	20
1	25	A	586.7	19.4%	Indélectable	Indélectable	20
1	26	A	407	17%	Indélectable	Indélectable	20
1	27	A	491	21%	Indélectable	Indélectable	20
1	28	C	286	10.8%	276000	5.44 log ₁₀	400
1	29	A	420	33.1%	Indélectable	Indélectable	20
1	30	A	680	27.4	622	2.79 log ₁₀	20
1	31	A	367	27%	Indélectable	Indélectable	50
1	32	A	163	10%	10750	4.03 log ₁₀	50
1	33	A	587	28%	Indélectable	Indélectable	50
1	34	B	406	17%	Indélectable	Indélectable	50
1	35	C	173	27%	Indélectable	Indélectable	50
1	36	B	505	35%	7080	3.85 log ₁₀	50
1	37	C	63	2%	123000	5.09 log ₁₀	400
2	38	C	809	31%	Indélectable	Indélectable	200
2	39	B	156*	24%	Indélectable	Indélectable	200
2	40	A	744	44%	Indélectable	Indélectable	200
2	41	C	225	14%	Indélectable	Indélectable	200
2	42	A	1008	25%	Indélectable	Indélectable	200

Annexe 15 (Suite) :

Groupe	Patients	Stade CDC	CD4		Charge virale (CV)		Seuil d'indéteabilité de la CV (selon la technique utilisée) -en nombre de copies / ml
			-en nombre de cellules / mm ³	-en %	-en nombre de copies / ml	-en log ₁₀	
2	43	A	419	23%	Indéteable	Indéteable	200
2	44	C	668	17%	Indéteable	Indéteable	200
2	45	A	572	26%	Indéteable	Indéteable	200
2	46	A	483	23%	Indéteable	Indéteable	200
2	47	A	840	38%	Indéteable	Indéteable	200
2	48	A	361	26%	Indéteable	Indéteable	200
2	49	C	380	33.3%	Indéteable	Indéteable	50
2	50	A	378	28.6%	Indéteable	Indéteable	50
2	51	A	316	14%	19633	4.3 log ₁₀	25
2	52	B	424	12%	Indéteable	Indéteable	25
2	53	A	214	20%	Indéteable	Indéteable	25
2	54	A	665	38%	8160	3.91 log ₁₀	20
2	55	A	639	58%	Indéteable	Indéteable	20
2	56	A	734	39%	Indéteable	Indéteable	20
2	57	A	488	34%	Indéteable	Indéteable	20
2	58	A	765	31%	Indéteable	Indéteable	50
2	59	A	446	24%	Indéteable	Indéteable	20
2	60	C	271	23%	1072	3.03 log ₁₀	50
2	61	C	129*	17%	Indéteable	Indéteable	50
2	62	C	552	28%	Indéteable	Indéteable	50
2	63	A	676	38%	1700	3.24 log ₁₀	20
2	64	A	905	43%	Indéteable	Indéteable	20
2	65	A	505	25%	Indéteable	Indéteable	20
2	66	A	442	23%	Indéteable	Indéteable	20
2	67	A	314	15%	Indéteable	Indéteable	20
2	68	A	1244	42%	748	2.9 log ₁₀	40
2	69	A	576	38%	Indéteable	Indéteable	40
2	70	A	957	40%	Indéteable	Indéteable	40
2	71	A	967	39%	Indéteable	Indéteable	40
2	72	A	171*	5%	2640	3.42 log ₁₀	40
2	73	A	468	21%	8690	3.94 log ₁₀	40
2	74	C	458	22.7%	Indéteable	Indéteable	50
2	75	B	490	35.7%	3100	3.49 log ₁₀	400
2	76	A	480	25.6%	Indéteable	Indéteable	20
2	77	C	440	23.3%	Indéteable	Indéteable	20
2	78	A	410	24.4%	Indéteable	Indéteable	20
2	79	B	335	19.7%	441	2.64 log ₁₀	50
2	80	A	787	31.5%	Indéteable	Indéteable	50
2	81	C	414	21%	9530	3.98 log ₁₀	400
2	82	A	325	23%	124000	5.09 log ₁₀	400
2	83	C	490	21%	49700	4.69 log	400
2	84	A	792	34%	Indéteable	Indéteable	50

* déviation de protocole car CD4<200 cellules/mm³

NP : Non précisé

Annexe 16 :

- **Nombre de lignes de traitement lors de la toxidermie,**
- **Traitement ARV** avec le(s) dernier(s) médicament(s) introduit(s) juste avant la toxidermie,
- **Imputabilité clinique** : A (douteuse), B (possible), C (probable), D (certaine),
- **Arrêt des médicament(s) ARV** dans les jours qui ont suivi l'apparition de la toxidermie, si aucun médicament n'a été arrêté, on utilisera le symbole Ø.

Patient	Nb lignes de traitement	Traitement ARV lors de la toxidermie et son imputabilité clinique	Arrêt d'un ou plusieurs ARV (délai en jours)
1	6 ^{ème}	Ziagen® (C), Viramune® (A), Combivir® (A)	Ziagen® (2 ^{ème} j) Viramune® (2 ^{ème} j)
2	1 ^{ère}	Sustiva® (D), Kalétra® (A)	Sustiva® (1 ^{er} j)
3	1 ^{ère}	Trizivir® (C)	Trizivir® (1 ^{er} j)
4	5 ^{ème}	Sustiva® (C), Agénérase® (C), Trizivir® (B), Norvir® (A)	Ø
5	4 ^{ème}	Viramune® (C), Invirase® (A), Kalétra® (A)	Viramune® (2 ^{ème} j)
6	2 ^{ème}	Viramune® (D), Combivir® (A)	Viramune® (17 ^{ème} j)
7	4 ^{ème}	Reyataz® (C), Viramune® (A), Norvir® (A)	Ø
8	3 ^{ème}	Sustiva® (B), Epivir® (B), Viréad® (B)	Epivir® (1 ^{er} j) Sustiva® (1 ^{er} j) Viréad® (1 ^{er} j)
9	9 ^{ème}	Reyataz® (D), Kalétra® (A), Agénérase® (A)	Reyataz® (2 ^{ème} j)
10	10 ^{ème}	Trizivir® (C), Telzir® (B), Norvir® (B)	Trizivir® (8 ^{ème} j) Telzir® (8 ^{ème} j) Norvir® (8 ^{ème} j)
11	1 ^{ère}	Sustiva® (C), Kalétra® (B)	Sustiva® (11 ^{ème} j) Kalétra® (11 ^{ème} j)
12	6 ^{ème}	Sustiva (B), Invirase (A), Norvir (A)	Sustiva® (1 ^{er} j) Invirase® (1 ^{er} j) Norvir® (1 ^{er} j))
13	1 ^{ère}	Sustiva® (B), Kalétra® (A)	Ø
14	3 ^{ème}	Viramune® (D), Zérit® (A), Epivir® (A)	Zérit® (NP)
15	14 ^{ème}	Fuzéon® (D), Ziagen® (C), Agénérase® (A), Norvir® (A)	Fuzéon® (quelques jours)
16	6 ^{ème}	Trizivir® (D)	Trizivir® (3 ^{ème} j)
17	3 ^{ème}	Sustiva® (C), Videx® (A), Epivir® (A)	Sustiva® (11 ^{ème} j) Videx® (12 ^{ème} j) Epivir® (12 ^{ème} j)
18	2 ^{ème}	Viramune® (D), Sustiva® (C), Zérit® (A), Epivir® (A)	Viramune® (4 ^{ème} j) Sustiva® (1 ^{er} j)
19	2 ^{ème}	Viréad® (C), Ziagen® (B), Kalétra® (A)	Viréad® (4 ^{ème} j) Ziagen® (4 ^{ème} j) Kalétra® (4 ^{ème} j)
20	6 ^{ème}	Ziagen® (D), Zérit® (A), Videx® (A)	Ziagen® (1 ^{er} j)

Annexe 16 (Suite) :

Patient	Nb lignes de traitement	Traitement ARV lors de la toxidermie et son imputabilité clinique.	Arrêt d'un ou plusieurs ARV (délai en jours)
21	NP	Telzir® (C), Viramune® (C), Viréad® (A), Norvir® (A), Videx® (A)	Telzir® (2 ^{ème} j) Videx® (2 ^{ème} j) Norvir® (2 ^{ème} j) Viréad® (2 ^{ème} j) Viramune® (NP)
22	4 ^{ème}	Viramune® (C), Combivir® (A)	Viramune® (3 ^{ème} j) Combivir® (3 ^{ème} j)
23	3 ^{ème}	Viramune® (D), Combivir® (A)	Viramune® (8 ^{ème} j)
24	4 ^{ème}	Viramune® (D), Trizivir® (A)	Viramune® (38 ^{ème} j)
25	3 ^{ème}	Epivir® (D), Videx® (A), Viréad® (A)	Epivir® (7 ^{ème} j)
26	4 ^{ème}	Viramune® (D), Ziagen® (A), Viréad® (A)	Viramune® (10 ^{ème} j)
27	4 ^{ème}	Ziagen® (B), Combivir® (B)	Ziagen® (41 ^{ème} j) Combivir® (41 ^{ème} j)
28	23 ^{ème}	Viramune® (C), Epivir® (A), Viréad® (A), Fuzéon® (A)	Viramune® (6 ^{ème} j)
29	1 ^{ère}	Sustiva® (C), Combivir® (A)	Sustiva® (3 ^{ème} j)
30	3 ^{ème}	Viramune® (C), Combivir® (A)	Viramune® (4 ^{ème} j)
31	6 ^{ème}	Ziagen® (C), Viréad® (A), Kalétra® (A)	Ziagen® (3 ^{ème} j) Kalétra® (3 ^{ème} j)
32	18 ^{ème}	Agénérase® (C), Viréad® (B), Kalétra® (A), Norvir® (A)	Agénérase® (3 ^{ème} j) Viréad® (3 ^{ème} j) Kalétra® (3 ^{ème} j)
33	6 ^{ème}	Viramine® (D), Zérit® (A), Viracept® (A)	Viramune® (2 ^{ème} j)
34	1 ^{ère}	Trizivir® (D), Sustiva® (A)	Trizivir® (4 ^{ème} j)
35	2 ^{ème}	Viramune® (D), Combivir® (A)	Viramune® (1 ^{er} j)
36	3 ^{ème}	Viramune® (D), Combivir® (A)	Viramune® (4 ^{ème} j) Combivir® (4 ^{ème} j)
37	5 ^{ème}	Ziagen® (D), Kalétra® (A), Zérit® (A), Videx® (A), Sustiva® (A), Epivir® (A)	Ziagen® (1 ^{er} j)

NP : Non précisé

Annexe 17 :

Groupe II (Témoin)

- nombre de lignes de traitement lors de la pose des tests
- Traitement antirétroviral lors de la pose des tests
- Résultats des tests épicutanés (en utilisant les critères de positivité définis par l'ICDRG).
On utilise le symbole Ø lorsque tous les tests sont négatifs
- Conclusion

Patient	Nb de lignes de traitement (lors de la pose des tests)	Traitement (lors de la pose des tests)	Résultats des tests			Conclusion	
			médts	J3	J5		
38	2 ^{ème}	Combivir® / Kalétra®	Ø			- (les tests au Norvir® n'ont pas été réalisés)	
39	7 ^{ème}	Epivir® / Zérit® / Invirase® / Norvir®	Ø			-	
40	2 ^{ème}	Combivir® / Viracept®	Ø			-	
41	2 ^{ème}	Combivir® / Viramune®	Ø			-	
42	5 ^{ème}	Combivir® / Sustiva®	sustiva®	eau	+	+	Sustiva® +
43	5 ^{ème}	Trizivir® / Viramune®	Ø			-	
44	7 ^{ème}	Invirase® / Kalétra® / Ziagen® / Viréad®	Ø			- (les tests au Norvir® n'ont pas été réalisés)	
45	4 ^{ème}	Combivir® / Viramune®	Ø			-	
46	2 ^{ème}	Combivir® / Sustiva®	Ø			-	
47	5 ^{ème}	Zérit® / Videx® / Viramune®	Ø			-	
48	1 ^{ère}	Trizivir®	Ø			-	
49	1 ^{ère}	Combivir® / Kalétra®	Ø			- (les tests au Norvir® n'ont pas été réalisés)	
50	8 ^{ème}	Kalétra® / Zérit® / Videx®	Ø			-	
51	2 ^{ème}	Trizivir®	Ø			- (les tests au Ziagen®, Epivir® et Rétrovir® ainsi que le témoin vaseline n'ont pas été réalisés)	
52	6 ^{ème}	Videx® / Epivir® / Kalétra®	Ø			- (le témoin vaseline et les tests au Norvir® n'ont pas été réalisés)	
53	3 ^{ème}	Epivir® / Videx® / Viramune®	Ø			- (le témoin vaseline n'a pas été réalisé)	
54	8 ^{ème}	Viread® / Viracept® / Videx®	Ø			- (le témoin vaseline et les tests au Viread® n'ont pas été réalisés)	

Annexe 17 (Suite 1) :

Patient	Nb de lignes de traitement (lors de la pose des tests)	Traitement (lors de la pose des tests)	Résultats des tests			Conclusion
			méd	J3	J5	
55	6 ^{ème}	Trizivir®	Ø			- (Les tests au Trizivir® et le témoin vaseline n'ont pas été réalisés)
56	5 ^{ème}	Reyataz® / Norvir® / Viréad® / Videx®	Ø			-
57	7 ^{ème}	Kaletra® / Viracept®	Ø			- (le témoin vaseline et les tests au Norvir® n'ont pas été réalisés)
58	6 ^{ème}	Videx® / Ziagen® / Sustiva®	Ø			-
59	3 ^{ème}	Combivir® / Viracept®	Ø			-
60	12 ^{ème}	Viréad® / Epivi® / Kalétra®	Ø			- (le témoin vaseline et les tests au Norvir® n'ont pas été réalisés)
61	11 ^{ème}	Sustiva® / Videx® / Kalétra®	Ø			- (les tests au Norvir®, Videx® et Kalétra® n'ont pas été réalisés)
62	4 ^{ème}	Sustiva® / Combivir®	Ø			-
63	3 ^{ème}	Combivir® / Viramune®	Ø			- (les tests au Combivir® n'ont pas été réalisés)
64	3 ^{ème}	Trizivir®	Ø			- (les tests au Trizivir® n'ont pas été réalisés)
65	6 ^{ème}	Combivir® / Viramune®	Ø			- (les tests au Combivir® n'ont pas été réalisés)
66	3 ^{ème}	Viréad® / Videx® / Kalétra®	Ø			-
67	4 ^{ème}	Combivir® / Viramune®	Ø			- (les tests au Combivir® n'ont pas été réalisés)
68	5 ^{ème}	Zérit® / Epivi® / Norvir® / Crixivan®	Ø			-
69	1 ^{ère}	Combivir® / Viracept®	Ø			- (les tests au Combivir® n'ont pas été réalisés)
70	2 ^{ème}	Trizivir®	Ø			- (les tests au Trizivir® n'ont pas été réalisés)
71	3 ^{ème}	Trizivir®	Ø			- (les tests au Trizivir® n'ont pas été réalisés)

Annexe 17 (Suite 2) :

Patient	Nb de lignes de traitement (lors de la pose des tests)	Traitement (lors de la pose des tests)	Résultats des tests			Conclusion
			méd	J3	J5	
72	6 ^{ème}	Epivir® / Norvir® / Crixivan® / Rétrovir®	Ø			-
73	1 ^{ère}	Combivir® / Viracept®	Ø			-
74	10 ^{ème}	Viracept® / Viramune®	Ø			-
75	11 ^{ème}	Epivir® / Norvir® / Ziagen® / Telzir®	Ø			- (le témoin vaseline n'a pas été réalisé)
76	6 ^{ème}	Videx® / Epivir® / Sustiva®	Ø			-
77	4 ^{ème}	Videx® / Epivir® / Sustiva®	Ø			-
78	2 ^{ème}	Combivir® / Viramune®	Ø			-
79	10 ^{ème}	Trizivir®	Ø			-
80	4 ^{ème}	Epivir® / Ziagen® / Sustiva®	Ø			-
81	3 ^{ème}	Reyataz® / Norvir® / Epivir® / Videx®	Ø			-
82	2 ^{ème}	Epivir® / Videx® / Viramune®	Ø			-
83	NP	Epivir® / Invirase® / Norvir® / Kalétra® / Viréad® / Videx® / Viracept®	Ø			-
84	1 ^{ère}	Epivir® / Videx® / Viramune®	Ø			-
74	10 ^{ème}	Viracept® / Viramune®	Ø			- (le témoin vaseline n'a pas été réalisé)

NP : Non précisé

Annexe 18 :

Pour le groupe 1 (Toxidermie) :

- **Résultat global des tests**
- **Médicaments ayant donné des tests positifs** (avec leur intensité) (Ø : aucun test positif)
- **Imputabilité clinique** (A : douteuse, B : possible, C : probable, D : certaine)
- **Corrélation entre l'imputabilité clinique et les résultats des tests**

Patient	Résultat global des tests	Médicaments ayant donné des tests positifs	Imputabilité clinique	Corrélation
1	Négatif	Ø	Ziagen® (C), Viramune®(A), Combivir® (A)	Non
2	Négatif	Ø	Sustiva® (D), Kalétra® (A)	Non (Norvir® non testé)
3	Positif	Trizivir® ++ Ziagen® ++ Rétrovir® +	Trizivir® (C)	Oui : Trizivir® Ziagen®,Rétrovir® (car présents dans le Trizivir®)
4	Positif	Epivir® + Norvir® +	Sustiva® (C), Agénérase® (C), Trizivir® (B), Norvir® (A)	Oui : Epivir® (car la lamivudine présente dans le Trizivir) Norvir® (Trizivir® non testé)
5	Négatif	Ø	Viramune® (C), Invirase® (A), Kalétra® (A)	Non (Norvir® non testé)
6	Positif	Viramune® +	Viramune® (D), Combivir® (A)	Oui : Viramune®
7	Négatif	Ø	Reyataz® (C), Viramune® (A), Norvir® (A)	Non
8	Négatif	Ø	Sustiva® (B), Epivir® (B), Viréad® (B)	Non
9	Négatif	Ø	Reyataz® (D), Kalétra® (A), Agénérase® (A)	Non (Norvir® non testé)
10	Négatif	Ø	Trizivir® (C), Telzir® (B), Norvir® (B)	Non
11	Positif	Ø	Sustiva® (C), Kalétra® (B)	Non (Norvir® non testé)
12	Négatif	Ø	Sustiva® (B), Invirase® (A), Norvir® (A)	Non
13	Négatif	Ø	Sustiva® (B), Kalétra® (A)	Non
14	Négatif	Ø	Viramune® (D), Zérit® (A), Epivir® (A)	Non (Zérit® non testé)
15	Négatif	Ø	Fuzéon® (D), Ziagen® (C), Agénérase® (A), Norvir® (A)	Non
16	Négatif	Ø	Trizivir® (D)	Non (Trizivir® non testé)
17	Négatif	Ø	Sustiva® (C), Videx® (A), Epivir® (A)	Non (témoin vaseline non testé)
18	Négatif	Ø	Viramune® (D), Sustiva (C), Zérit® (A), Epivir® (A)	Non (témoin vaseline non testé)

Annexe 18 (Suite) :

Patient	Résultat global des tests	Médicaments ayant donné des tests positifs	Imputabilité clinique	Corrélation
19	Négatif	∅	Viread® (C), Ziagen® (B), Kalétra® (A)	Non (témoin vaseline et Norvir® non testés)
20	Négatif	∅	Ziagen® (D), Zérit® (A), Videx® (A)	Non
21	Négatif	∅	Telzir® (C), Viramune® (C), Viréad® (A), Norvir® (A), Videx® (A)	Non
22	Négatif	∅	Viramune® (C), Combivir® (A)	Non (Combivir®, Rétrovir® et Epivir® non testés)
23	Négatif	∅	Viramune® (D), Combivir® (A)	Non (Combivir®, Rétrovir® et Epivir® non testés)
24	Positif	Viramune® +	Viramune® (D), Trizivir® (A)	Oui : Viramune® (tests au Trizivir® et témoin vaseline non réalisés)
25	Négatif	∅	Epivir® (D), Videx® (A), Viréad® (A)	Non
26	Positif	Viramune® +	Viramune® (D), Ziagen® (A), Viréad® (A)	Oui : Viramune®
27	Négatif	∅	Ziagen® (B), Combivir® (B)	Non (Combivir® non testé)
28	Négatif	∅	Viramune® (C), Epivir®(A), Viréad® (A), Fuzéon® (A)	Non (témoin vaseline non testé)
29	Positif	∅	Sustiva® (C), Combivir® (A)	Non (tests au Combivir non réalisés)
30	Négatif	∅	Viramune® (C), Combivir® (A)	Non
31	Positif	Ziagen® +	Ziagen® (C), Viréad® (A), Kalétra® (A)	Oui : Ziagen® (Norvir® non testé)
32	Négatif	∅	Agénérase® (C), Viréad® (B), Kalétra® (A), Norvir® (A)	Non
33	Négatif	∅	Viramine® (D), Zérit® (A), Viracept® (A)	Non
34	Négatif	∅	Trizivir® (D), Sustiva® (A)	Non
35	Négatif	∅	Viramune® (D), Combivir® (A)	Non
36	Négatif	∅	Viramune® (D), Combivir® (A)	Non
37	Ininterprétable	Ininterprétable	Ziagen® (D), Kalétra® (A), Zérit® (A), Videx® (A), Sustiva® (A), Epivir® (A)	Ininterprétable (tests au Ziagen®, Zérit®, Videx® et Sustiva® pas réalisés)

∅ : Aucun médicament n'a donné de tests positifs

Annexe 19 :

Groupe I (Toxidermie)

Résultats détaillés des tests épicutanés pour chaque patient selon le véhicule et l'intensité

Patient 1		Ziagen	Viramune	Rétrovir	Epivir	Combivir	Témoin
Véhicule	eau	0	0	0	0	0	
	vaseline	0	IR/0	0	0	IR/0	IR/0
Conclusion		-	-	-	-	-	-

Patient 2		Sustiva	Kalétra	Témoin
Véhicule	eau	0	0	
	vaseline	IR/0	IR/0	IR/0
Conclusion		-	-	-

DP : les patch-tests au Norvir® n'ont pas été réalisés

Patient 3		Trizivir	Ziagen	Rétrovir	Epivir	Témoin
Véhicule	eau	+++ / +++	++ / +++	0 / +	0 / IR	
	vaseline	++ / +++	++ / +++	0	0	0
Conclusion		++	++	+	-	-

Patient 4		Sustiva	Agénérase	Ziagen	Epivir	Rétrovir	Norvir	Témoin
Véhicule	eau	IR/0	0	0	0	0	0	
	vaseline	0	0	IR/0	+ / 0	0	+ / 0	0
Conclusion		-	-	-	+	-	+	-

DP : les patch-tests au Trizivir® n'ont pas été réalisés

Patient 5		Viramune	Invirase	Kalétra	Témoin
Véhicule	eau	0	0	0	
	vaseline	IR/0	0	0	IR/0
Conclusion		-	-	-	-

DP : les patch-tests au Norvir® n'ont pas été réalisés

Patient 6		Viramune	Combivir	Rétrovir	Epivir	témoin
Véhicule	eau	0 / +	0	0	0	
	vaseline	0	0	0	0	0
Conclusion		+	-	-	-	-

Patient 7		Reyataz	Viramune	Norvir	Témoin
Véhicule	eau	0	0	0	
	vaseline	0	0	0	0
Conclusion		-	-	-	-

Patient 8		Sustiva	Viréad	Epivir	Témoin
Véhicule	eau	0	0	0	
	vaseline	0	0	0	0
Conclusion		-	-	-	-

Patient 9		Reyataz	Kalétra	Agénérase	Témoin
Véhicule	eau	0	0	0	
	vaseline	0	0	0	0
Conclusion		-	-	-	-

DP : Les patch-tests au Norvir® n'ont pas été réalisés

Annexe 19 (Suite 1) :

Patient 10		Trizivir	Ziagen	Epivir	Rétrovir	Telzir	Norvir	Témoin
Véhicule	eau	0	0	0	0	0	0	
	vaseline	0	0	0	0	0	0	0
Conclusion		-	-	-	-	-	-	-

Patient 11		Sustiva	Kalétra	Témoin
Véhicule	eau	IR/IR	0	
	vaseline	IR/IR	IR/0	IR/0
Conclusion		-	-	-

DP : Les patch-tests au Norvir® n'ont pas été réalisés

Patient 12		Sustiva	Invirase	Norvir	Témoin
Véhicule	eau	0	0	0	
	vaseline	0	0	0	0
Conclusion		-	-	-	-

Patient 13		Sustiva	Kalétra	Norvir	Témoin
Véhicule	eau	0	0	0	
	vaseline	0	0	0	0
Conclusion		-	-	-	-

Patient 14		Viramune	Epivir	Ziagen	Témoin
Véhicule	eau	0	0	0	
	vaseline	0	0	0	0
Conclusion		-	-	-	-

DP : Le Zérit® n'a pas été testé car le patient a changé de groupe en cours d'étude

Patient 15		Fuzéon	Ziagen	Agénérase	Norvir	Témoin
Véhicule	eau	0	0	0	0	
	vaseline	0	0	0	0	0
Conclusion		-	-	-	-	-

Patient 16		Ziagen	Rétrovir	Epivir	Témoin
Véhicule	eau	0	0	0	
	vaseline	0	0	0	0
Conclusion		-	-	-	-

DP : Les patch-tests au Trizivir® n'ont pas été réalisés

Patient 17		Sustiva	Videx	Epivir
Véhicule	eau	0	0	0
	vaseline	0	0	0
Conclusion		-	-	-

DP : Le témoin vaseline n'a pas été testé

Patient 18		Viramune	Epivir	Zérit	Sustiva
Véhicule	eau	0	0	0	0
	vaseline	0	0	0	0
Conclusion		-	-	-	-

DP : Le témoin vaseline n'a pas été testé

Patient 19		Viréad	Ziagen	Kalétra
Véhicule	eau	0	0	0
	vaseline	0	0	0
Conclusion		-	-	-

DP : Les patch-tests au Norvir® et le témoin vaseline n'ont pas été réalisés

Annexe 19 (suite 2) :

Patient 20		Ziagen	Zérit	Videx	Témoin
Véhicule	eau	0	0	0	
	vaseline	0	0	0	0
Conclusion		-	-	-	-

Patient 21		Telzir	Videx	Norvir	Viread	Viramune	Témoin
Véhicule	eau	0	0	0	0	0	
	vaseline	0	0	0	0	0	0
Conclusion		-	-	-	-	-	-

Patient 22		Viramune	Témoin
Véhicule	eau	0	
	vaseline	0	0
Conclusion		-	-

DP : les patch-tests au Combivir®, Rétrovir® et Epivir® n'ont pas été réalisés

Patient 23		Viramune	Témoin
Véhicule	eau	0	
	vaseline	0	0
Conclusion		-	-

DP : les patch-tests au Combivir®, Rétrovir® et Epivir® n'ont pas été réalisés

Patient 24		Viramune	Ziagen	Rétrovir	Epivir
Véhicule	eau	+/+	0	0	0
	vaseline	IR/IR	0	0	0
Conclusion		+	-	-	-

DP : les patch-tests au Trizivir® et le témoin vaseline n'ont pas été réalisés

Patient 25		Epivir	Viréad	Videx	Témoin
Véhicule	eau	0	0	0	
	vaseline	0	0	0	0
Conclusion		-	-	-	-

Patient 26		Viramune	Ziagen	Viréad	Témoin
Véhicule	eau	+/0	0	0	
	vaseline	+/0	0	0	0
Conclusion		+	-	-	-

Patient 27		Ziagen	Rétrovir	Epivir	Témoin
Véhicule	eau	0	0	0	
	vaseline	0	0	0	0
Conclusion		-	-	-	-

DP : les patch-tests au Combivir® n'ont pas été réalisés

Patient 28		Viramune	Epivir	Viréad	Fuzéon
Véhicule	eau	0	0	0	0
	vaseline	0	0	0	0
Conclusion		-	-	-	-

DP : le témoin vaseline n'a pas été réalisé

Patient 29		Sustiva	Combivir	Rétrovir	Epivir	Témoin
Véhicule	eau	0	0	IR/0	0	
	vaseline	0	0	IR/0	0	0
Conclusion		-	-	-	-	-

Annexe 19 (suite 3) :

Patient 30		Viramune	Combivir	Rétrovir	Epivir	Témoin
Véhicule	eau	0	0	0	IR/0	
	vaseline	0	0	0	0	0
Conclusion		-	-	-	-	-

Patient 31		Ziagen	Viréad	Kalétra	Témoin
Véhicule	eau	+/+	0	0	
	vaseline	+/+	0	0	0
Conclusion		+	-	-	-

DP : les patch-tests au Norvir® n'ont pas été réalisés

Patient 32		Agénérase	Viréad	Kalétra	Norvir	Témoin
Véhicule	eau	0	0	0	0	
	vaseline	0	0	0	0	0
Conclusion		-	-	-	-	-

Patient 33		Viramune	Viracept	Zérit	Témoin
Véhicule	eau	0	0	0	
	vaseline	0	0	0	0
Conclusion		-	-	-	-

Patient 34		Trizivir	Ziagen	Rétrovir	Epivir	Sustiva	Témoin
Véhicule	eau	0	0	0	0	0	
	vaseline	0	0	0	0	0	0
Conclusion		-	-	-	-	-	-

Patient 35		Viramune	Combivir	Epivir	Rétrovir	Témoin
Véhicule	eau	0	0	0	0	
	vaseline	0	0	0	0	0
Conclusion		-	-	-	-	-

Patient 36		Viramune	Combivir	Rétrovir	Epivir	Témoin
Véhicule	eau	0	0	0	0	
	vaseline	0	0	0	0	0
Conclusion		-	-	-	-	-

Patient 37		Kalétra	Epivir	Norvir	Témoin
Véhicule	eau	0	0	0	
	vaseline	0	0	0	0
Conclusion		-	-	-	-

DP : les patch-tests au Ziagen®, Zérit®, Videx® et Sustiva® n'ont pas été réalisés

Annexe 20 :

Résultats détaillés des tests positifs (selon les critères définis par l'ICDRG) selon le médicament testé et selon le véhicule utilisé (eau ou vaseline).

Patient		4
Epivir	Eau	0
	vaseline	+/0

Patient		3
Rétrovir	Eau	0/+
	vaseline	0

Patient		3	31
Ziagen	Eau	+++/>+++	+/+
	vaseline	+++/>+++	+/+

Patient		3
Trizivir	Eau	+++/>+++
	vaseline	+++/>+++

Patient		6	24	26
Viramune	Eau	0/+	+/+	+/>0
	vaseline	0	IR/IR	+/>0

Patient		42
Sustiva	Eau	+/+
	vaseline	0

Patient		4
Norvir	Eau	0
	vaseline	+/>0

Annexe 21 :

Tableau récapitulatif des patients ayant présenté des effets secondaires suite à la pose des patch-tests.

Patient	Effets secondaires						
	Nature	Grade	Présence	Imputabilité	Action	Médts imputés	Résultats des tests
1	-Erythème aux adhésifs	1 = léger	Seulement à J3	Probable	Aucune	Ziagen® (C), Viramune®(A), Combivir® (A)	-
3	-Gêne respiratoire -Céphalées -Prurit (lèvres, yeux et nez)	2 = modéré 2 = modéré 2 = modéré	Apparition à J1 et disparition à J5	Possible	Aucune	Trizivir® (C)	Trizivir® ++ Ziagen® ++ Rétrovir® +
6	-Prurit dans le dos	1 = léger	Seulement à J3	Probable	Aucune	Viramune® D), Combivir® (A)	Viramune® +
31	-Diarrhées -Asthénie -Fièvre -Nausées -Myalgies -Céphalées -Toux -Apthes	1 = léger 1 = léger 2 = modéré 1 = léger 1 = léger 1 = léger 1 = léger 1 = léger	L'ensemble des symptômes présent seulement à J5	Possible	Aucune	Ziagen® (C), Viréad® (A), Kalétra® (A)	Ziagen® +

Annexe 22 :

Résultats du groupage HLA chez les patients du groupe I (Toxidermie)

Patient	HLA B57 ?	Autres allèles
1	N	B44, B51
2	N	B08, B18
3	Oui	B35
4	N	B40, B44
5	N	B44, B15
6	N	B15, B45
7	N	B14, B35
8	Ø	Ø
9	Ø	Ø
10	Ø	Ø
11	N	A29, A32, B44
12	N	A2, B44
13	N	A2, A11, B27, B44
14	N	A02, A26, B07, B55
15	N	A01, A24, B07, B27
16	N	B07, B51
17	N	B07, B4901
18	N	B27, B44
19	N	B51, B73
20	Oui	B07
21	N	B53, B45
22	Oui	B51, A02
23	N	A30, B08, B42
24	N	A1, A3, B08, B35
25	Oui	A01, B24, B45
26	N	A33, A68, B39, B65
27	N	A02, A03, B61, B70
28	N	B35, B39
29	N	B4201, B44
30	N	B07, B40
31	Oui	B08
32	Oui	B18
33	N	B13, B49
34	N	B08, B44
35	N	A24, B07, B35
36	N	B45, B51
37	Oui	B35

Ø : Ce symbole signifie que l'analyse génétique n'a pas été réalisée

Annexe 23 :**Résultats du groupage HLA chez les patients du groupe II (Témoins)**

Patient	HLA B57 ?	Autres allèles
38	N	B35, B50
39	N	B13, B35
40	N	B07
41	N	B35, B52
42	N	B14, B51
43	N	B08, B44
44	N	B15, B27
45	N	B52, B58
46	N	B44, B40
47	N	B14, B35
48	N	B37, B44
49	N	A24, B50, B62
50	N	A68, B27, B60
51	N	A02, A33, B18
52	N	A01, A32, B27, B49
53	N	A23, A30, B15, B45
54	N	B44
55	N	B07, B1501
56	Oui	B08
57	N	B07, B27
58	N	B18, B35
59	N	B07, B51
60	N	B51, B55
61	N	A02, B27, B31, B51
62	Oui	A36, A74, B14, B57
63	N	A24, B07, B62
64	N	A02, A26, B18, B27
65	N	A28, A29, B14, B35
66	N	A02, A24, B35, B62
67	N	A24, A29, B44, B60

68	N	A28, A32, B07, B53
69	N	A11, A31, B14, B55
70	N	A30, B07, B18
71	N	A24, A29, B44, B62
72	N	A02, A31, B27, B51
73	N	A02, A32, B07, B38
74	N	A02, A29, B44, B58
75	N	A26, A69, B39, B55
76	N	B07, B5601
77	N	B07, B35
78	N	B44, B5301
79	N	B35, B44
80	N	B49
81	N	B18, B42
82	N	B07, B35
83	N	B08
84	N	B35, B44

Annexe 24:

Récapitulatif de tous les patients du groupe I et II présentant l'allèle HLA-B5701 :

- **Traitement antirétroviral** lors de la survenue de la toxidermie (Groupe I) ou lors de la pose des tests épicutanés (groupe II)
- **La ou les molécules imputée(s)** (s'il s'agit d'un patient du groupe I)
- **L'existence d'une corrélation entre l'abacavir et le groupe HLA-B5701.**

Patient	Groupe	Traitement ARV (lors de la toxidermie ou lors de la pose des tests)	Molécule(s) imputée(s)	Corrélation
3	1	Trizivir®	Trizivir® (C)	-
20	1	Ziagen®, Zérit®, Videx®	Ziagen® (D), Zérit® (A), Videx® (A)	Oui
22	1	Viramune®, Combivir®	Viramune®(C), Combivir® (A)	-
25	1	Epivir®, Viréad®, Videx®	Epivir® (D), Viread® (A), Videx® (A)	-
31	1	Ziagen®, Viréad®, Kalétra®	Ziagen® (C), Viréad® (A), Kalétra® (A)	Oui
32	1	Agénérase®, Viréad®, Norvir®, Kalétra®	Agénérase® (C), Viréad® (B), Norvir® (A), Kalétra® (A)	-
37	1	Ziagen®, Kalétra®, Zérit®, Videx®, Sustiva®, Epivir®	Ziagen® (D), Kalétra® (A), Zérit® (A), Videx® (A), Sustiva® (A), Epivir® (A)	Oui
56	2	Reyataz®, Norvir®, Viréad®, Videx®	Ø	Ø
62	2	Combivir®, Sustiva®	Ø	Ø

Nom – Prénom : MACE Solène

Titre de la thèse :

Tests épicutanés et prédispositions génétiques dans l'exploration et la survenue des toxidermies aux antirétroviraux

Résumé de la thèse :

Les antirétroviraux sont considérés, depuis quelques années, comme de grands pourvoyeurs de toxidermies. Il est nécessaire, face à la survenue de ces effets secondaires engageant parfois le pronostic vital, de déterminer la molécule antirétrovirale responsable. Les tests épicutanés médicamenteux semblent représenter une technique intéressante dans l'exploration de ce type de toxidermie. En effet, l'étude multicentrique « Patchwork 2 » a montré la faisabilité et l'intérêt (grande spécificité) de ces tests dans leur exploration. Ces patch-tests ont permis de confirmer l'imputabilité clinique dans 16,7% des cas. Toutefois, ces résultats sont plus faibles mais restent en accord avec l'étude pilote monocentrique nantaise « Patchwork 1 » où ce taux était de 35%. De plus, des caractères génétiques comme : la race, le sexe, le polymorphisme des enzymes de métabolisation et de détoxification, le groupe HLA..., paraissent prédisposer certains individus à développer des toxidermies aux antirétroviraux. Notamment, les patients caucasiens porteurs du phénotype HLA-B5701 développeraient plus facilement un syndrome d'hypersensibilité à l'abacavir. Ce résultat était retrouvé dans des études menées par Hetherington et Mallal, et confirmé dans notre étude « Patchwork 2 »

MOTS CLES

Toxidermie — Antirétroviraux — Tests épicutanés — Pharmacogénétique — CMH

JURY

**PRESIDENT : Mr Alain PINEAU, Professeur de toxicologie
Faculté de Pharmacie de Nantes**

**ASSESEURS : Mme Brigitte MILPIED-HOMSI, Praticien Hospitalier
Service de dermatologie et CISIH, CHU Nantes
Mr RAFFI François, Professeur des Maladies Infectieuses et Maladies
Tropicales (Coordonnateur du CISIH)
Mme Martine CHAUVELON, Pharmacien d'Officine
14 Rue des mimosas 44370 Petit Mars**

**Adresse de l'auteur : Solène MACE
La Noë Frais
44850 Saint Mars du Désert**