

Y. Poinsignon (1), F. Borsa-Lebas (2), A. De la Blanchardière (3), C. Michau (4), C. Beuscart (5), C. Arvieux (6), P. de Truchis (7)
(1) CHG, Vannes, (2) CHU, Rouen, (3) CHU, Caen, (4) CHG, Saint Nazaire, (5) CHG, Saint Brieuc, (6) CHU, Rennes, (7) CHU R Poincaré, Garches.



Contexte

Des lithiases rénales survenant sous atazanavir (ATV) ont déjà été fréquemment rapportées [1], jusqu'alors peu de lithiases vésiculaires [2, 3, 4]. De nombreuses lithiases rénales et quelques cas de lithiases vésiculaires sous indinavir, inhibiteur de protéase, métabolisé de façon identique (inhibiteur de l'UGT1A1) avaient été rapportés [5, 6].

Méthode

Après la survenue de cas index, les files actives des COREVIH de Bretagne, Haute & Basse-Normandie, Loire-Atlantique & Vendée ont été examinées afin de rechercher les cas de lithiases vésiculaires symptomatiques survenues chez des patients traités par ATV, de 2006 à 2012 [7].

Résultats

- 17 cas recensés : 14 hommes & 3 femmes, âge moyen 50 ans.
- Nadir lymphocytes TCD4 15 à 430/mm³, lymphocytes TCD4 actuels 250 à 1680/mm³, charge virale indétectable.
- Temps moyen sous ATV 4 ans, dose ATV 150 à 400 mg/jour, 3 patients recevaient ATV « déboosté », dosages disponibles dans l'index thérapeutique.
- 8 hépatites virale C, 1 une hépatite Delta, 4 Réponse Virologique Soutenue après traitement, 4 hépatites chroniques, 3 cirrhoses, 1 hépatocarcinome.
- 14 cholécystites, 1 angiocholite, 4 pancréatites dont 1 sévère. Hyperbilirubinémie modérée constante. 14 cholécystectomies, 3 sphinctérotomies endoscopiques, les deux techniques 2 fois, 1 patient traité par sphinctérotomie endoscopique seule.
- 14 spectrométries infrarouges obtenues, présence ATV 9 fois : concentration ATV 10 à 100%, moyenne 85%, pour 4 lithiases ATV = 100%. Pour 3 lithiases, ATV = 0% (bilirubinate de calcium alors prépondérant). Pour les 3 autres cas de cholécystectomie, pas d'analyse biochimique des calculs.
- ATV remplacé chez tous les patients : autre inhibiteur de protéase (fosamprénavir ou darunavir) boosté par le ritonavir (10 fois), inhibiteur intégrase (3 fois) ou inhibiteur non-nucléosidique transcriptase inverse (2 fois). Evolution favorable.

1 – Analyse morphologique

Calcul unique extrait par sphinctérotomie endoscopique



© A. Meskar, CHU Brest

Poids : 82 mg ; Dimensions : 7 x 5 x 5 mm

6 calculs extraits par cholécystectomies



© A. Meskar, CHU Brest

Composition : atazanavir 60% ; carapatite 15% ; protéines 15% ; bilirubinate de calcium 10%
Poids total : 1300 mg ;
Dimensions de chaque calcul : 8 x 7 x 6 mm

Aspect brunâtre des calculs composés d'atazanavir



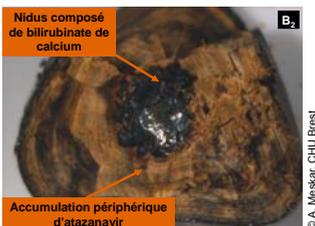
© H. Koenig, CHU Brest

Composition : atazanavir 100%
Poids : 615 mg ;
Dimensions du plus grand calcul : 8 x 8 x 7 mm

Spectrométries infra-rouges effectuées pour 14 patients. Les calculs étaient constitués de divers composants : bilirubinate de calcium, carapatite, cholestérol.
Présence ATV 11 fois : concentration ATV 10 à 100%, moyenne 85%, pour 4 lithiases ATV = 100%.

2 - Section

Examen de la tranche de section du calcul du patient B : nidus composé de carapatite et surface recouverte de bilirubinate de calcium, séparés par une épaisse couche d'ATV.



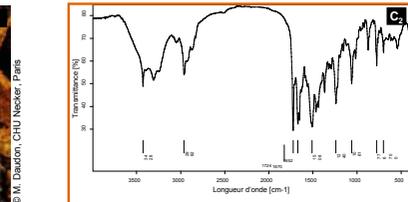
© A. Meskar, CHU Brest

Contact :

Dr Yves Poinsignon
Médecine Interne & maladies infectieuses - Centre Hospitalier Bretagne Atlantique
BP 70555 - 56017 Vannes Cedex
yves.poinsignon@ch-bretagne-atlantique.fr

3 - Spectrométrie infra-rouge

Broyat des calculs préparé pour spectrométrie infra-rouge



© H. Koenig, CHU Brest

Chaque calcul est alors broyé pour la spectrométrie infra-rouge. Le spectre obtenu est comparé avec le tracé de référence des composés usuels de lithiase biliaire et le spectre de l'ATV. Le spectre du patient C présente 100% d'homologie avec les pics caractéristiques de l'ATV.

4 – Pourquoi 5 des patients n'ont pas d'ATV dans leurs calculs ?

3 patients ont des calculs noirâtres plus petits, seulement constitués de bilirubinate de calcium, sans ATV. Ces cas suggèrent une lithiase pigmentaire, analogue aux lithiases vésiculaires observées dans les hyperbilirubinémies chroniques (thalassémie, drépanocytose, maladie de Minkowski-Chauffard, par ex.). Ces 5 patients présentaient des coliques hépatiques transitoires et récurrentes.



© A. Meskar, Brest, University Hospital

Composition : bilirubinate de calcium acide 80% ; bilirubinate de calcium neutre 20%.
Poids total : 53 mg ;
Dimensions du plus grand calcul : 3 x 2 x 1 mm

Conclusion

L'atazanavir est une cause possible de lithiases biliaires compliquées. Ces effets secondaires n'avaient pas été décrits pendant les essais cliniques ou durant les premières années de commercialisation. Les cliniciens comme les patients doivent être informés de cet effet secondaire paraissant émergent. Une douleur abdominale sous ATV doit faire évoquer une lithiase biliaire symptomatique. La spectrométrie infra-rouge du calcul, aisément accessible en France, devrait être effectuée systématiquement. Les cas analogues doivent être notifiés aux Centres Régionaux de Pharmacovigilance. La balance bénéfice/risque de chaque combinaison antirétrovirale doit être régulièrement réévaluée. Une étude du polymorphisme de l'UGT1A1*28 est en cours [8].



Recensement des cas en France au 31/12/2012

Bibliographie

1. Rockwood N et al. Ritonavir-boosted atazanavir exposure is associated with an increased rate of renal stones compared with efavirenz, ritonavir-boosted lopinavir and ritonavir-boosted darunavir. *AIDS* 2011; 25: 1671-3.
2. Jacques AC et al. Atazanavir-associated choledocholithiasis leading to acute hepatitis in an HIV-infected adult. *Ann Pharmacother* 2010; 44: 202-6.
3. Courbon E et al. Unexpected atazanavir-associated biliarylithiasis in an HIV-infected patient. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67: 250-1.
4. Rakotondravelo S et al. Complicated atazanavir-associated cholelithiasis: a report of 14 cases. *Clin Infect Dis* 2012; 55: 1270-2.
5. Verdon R et al. Indinavir-induced cholelithiasis in a patient infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 2002; 35: e57-9.
6. Siveke JT et al. Cholelithiasis possibly induced by protease inhibitors in 3 patients. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 1498-1500.
7. Estepa L, Daudon M. Contribution of Fourier transform infrared spectroscopy to the identification of urinary stones and kidney crystal deposits. *Biospectroscopy* 1997; 3:347-69.
8. Park WB et al. Genetic factors influencing severe atazanavir-associated hyperbilirubinemia in a population with low UDP-glucuronosyltransferase 1A1*28 allele frequency. *Clin Infect Dis* 2010; 51:101-6.

Remerciements

aux patients (qui ont tous donné leur consentement à cette étude), aux Techniciennes d'Etude Clinique des COREVIH Ile de France Ouest, Haute-Normandie & Bretagne, sans lesquels ce travail n'aurait pas été possible, au Dr. Soloniaina Rakotondravelo qui a assuré le recueil des données pour les cas bretons de lithiases urinaires et biliodigestives sous ATV, aux équipes soignantes et médico-chirurgicales ayant pris en charge les patients, aux biochimistes, aux pharmaciens des CRPV, aux pharmacologues, à Vanessa Guilbaud pour la conception graphique.