

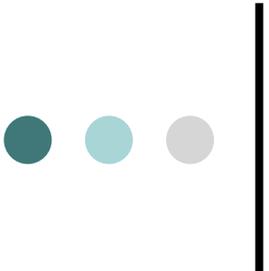


SEPT CAS DE LITHIASES BILIODIGESTIVES INDUITES PAR L'ATAZANAVIR

Y. Poinsignon¹, S. Rakotondravelo¹, F. Borsa Lebas², F. Giroux³, A. Meskar⁴, G. Hue⁵, H. Jantzem⁶, E. Polard⁷, N. Massy⁸, C. Arvieux⁹

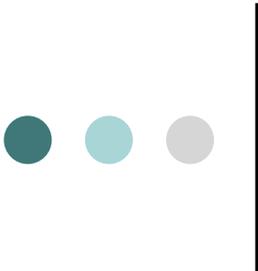
¹Centre Hospitalier Bretagne Atlantique, Médecine Interne, Vannes, ²Centre Hospitalier Universitaire, Maladies Infectieuses, Rouen, ³Centre Hospitalier Bretagne Atlantique, Biochimie, Vannes, ⁴Centre Hospitalier Universitaire, Biochimie, Brest, ⁵Centre Hospitalier Universitaire, Biochimie, Rouen, ⁶Centre Régional Pharmaco-Vigilance, Brest, ⁷Centre Régional Pharmaco-Vigilance, Rennes, ⁸Centre Régional Pharmaco-Vigilance, Rouen, ⁹Centre Hospitalier Universitaire Pontchaillou, Maladies Infectieuses/COREVIH Bretagne, Rennes, France.

Contact : yves.poinsignon@ch-bretagne-atlantique.fr



OBJECTIFS/METHODE

- De nombreux cas de lithiases rénales survenant sous atazanavir (ATV) ont déjà été rapportés, jusqu' alors pas de lithiases vésiculaires. Après la survenue de cas index, les files actives des hôpitaux de Vannes et de Rouen ont été examinées afin de rechercher les cas de **lithiases vésiculaires symptomatiques survenues chez des patients traités par atazanavir**, de 2008 à 2011 (en 2010 : 60 patients à Vannes, 260 à Rouen).



RESULTATS

- 14 cas ont été recensés. Parmi ceux-ci,
 - **7 cas présentaient une lithiase biliaire comportant de l'ATV.** Il s'agissait d'hommes, âgés en moyenne de 49 ans. Leurs lymphocytes TCD4 variaient de 248 à 1235/mm³. Leur charge virale était indétectable. Le temps moyen passé sous ATV était de 4 ans
 - 6 patients étaient sous ATV “boosté” par ritonavir, la dose d'ATV variait de 150 à 400 mg/jour. Les INTI associés étaient le plus souvent emtricitabine-ténofovir
 - 3 patients avaient une hépatite virale C, 1 un hépatocarcinome sur cirrhose
 - 2 patients développèrent une pancréatite. Une hyperbilirubinémie modérée était toujours présente.



RESULTATS

- Les calculs étaient extraits par **cholécystectomie 6 fois**, par **sphinctérotomie endoscopique 1 fois**
- Chaque calcul a fait l'objet d'une **analyse morphologique** et d'une étude par **spectrophotométrie infra-rouge** permettant de déterminer la composition du noyau et celle des couches externes, confirmant la présence d'atazanavir dans tous les cas. Les calculs étaient constitués de divers composants, **la concentration d'ATV variait de 10 à 100% (100% chez 3 patients)**. 1 autre patient a bénéficié d'une spectrophotométrie ne retrouvant pas d'ATV. Pour 6 autres cas plus anciens de cholécystectomies, l'analyse biochimique des calculs n'avait pas été effectuée
- L'ATV a été remplacé par un autre IP, un INNTI ou du raltégravir chez les 7 patients. L'évolution était alors favorable.

- ● ●

Patient Vannes 1 : préparation analyse infra-rouge



Patient Vannes 1 : compte rendu spectrophotométrie



GRUPE HOSPITALIER MEYER-ENFANTS MALADES
 Laboratoire Central de Biochimie A - Pr. B. LACOUR
 149, Rue de Bérnie-75743 PARIS CEDEX 15 - Tél.01.44.49.57.18

COPIECATA

Paris, le 18/04/

**COMPTE-RENDU D'ANALYSE MORPHOLOGIQUE
 ET INFRAROUGE DE CALCUL BILIAIRE**

NOM: **Préce:**

Date de naissance: /83

Médecin prescripteur: Dr. DOS SANTOS Service: INFECTIOLOGIE
 Prélèvement reçu le 25/11/09 Réf.n° 59740/3668

N0.d'enregistrement: 0455 Examen adressé par:
 Laboratoire de Biochimie
 C.H.U. PONTCHAILLON
 Rue Henri Le Guillou
 35033 RENNES CEDEX

Origine du prélèvement: vésicule biliaire
 Mode d'élisation: endoscopie (2009)
 Nombre d'éléments: 1 - fragments Dimensions (en mm): 5x3x2,5

ANALYSE MORPHOLOGIQUE

-Forme : irrégulière
 -SURFACE: bosselée et craquelée
 Couleur brun noir
 -Dureté.: faible, calcul friable
 -SECTION: sans organisation décelable, homogène.
 Couleur jaunâtre à brun rouille
 -NOYAU.: sans noyau décelable
 Couleur brun rouille

TYPES MORPHOLOGIQUE:

TYPE SUPERFICIEL.....: PIGMENTAIRE
 TYPE DE LA SECTION...: -Couches périphériques: PIGMENTAIRE
 -Couches moyennes.....: PIGMENTAIRE
 -Couches profondes.....: PIGMENTAIRE
 TYPE DU NOYAU.....: PIGMENTAIRE

ANALYSE PAR SPECTROPHOTOMETRIE INFRAROUGE:

-Couches externes.....: BC>ATE>BN+un peu CHOL et PROT
 -Couches moyennes.....: BC>ATE>BN+un peu CHOL et PROT
 -Couches profondes.....: BC>BN>CHOL+ATE+un peu PROT
 -Noyau ou masse centrale.: BC>BN>CHOL+un peu ATE et PROT

COMPOSITION QUANTITATIVE GLOBALE:

-Bilirubinate neutre: 45 %
 de calcium (BC).....: 25 %
 -Atazanavir (ATE).....: 15 %
 -Bilirubinate acide de Ca (BN).....: 10 %
 -Cholestérol (CHOL).....: 5 %
 -Protéines (PROT).....: 5 %

M. SAUDOU

- ● ● | Patient Vannes 2: analyse morphologique loupe binoculaire



cliché A. Meskar, CHU Brest

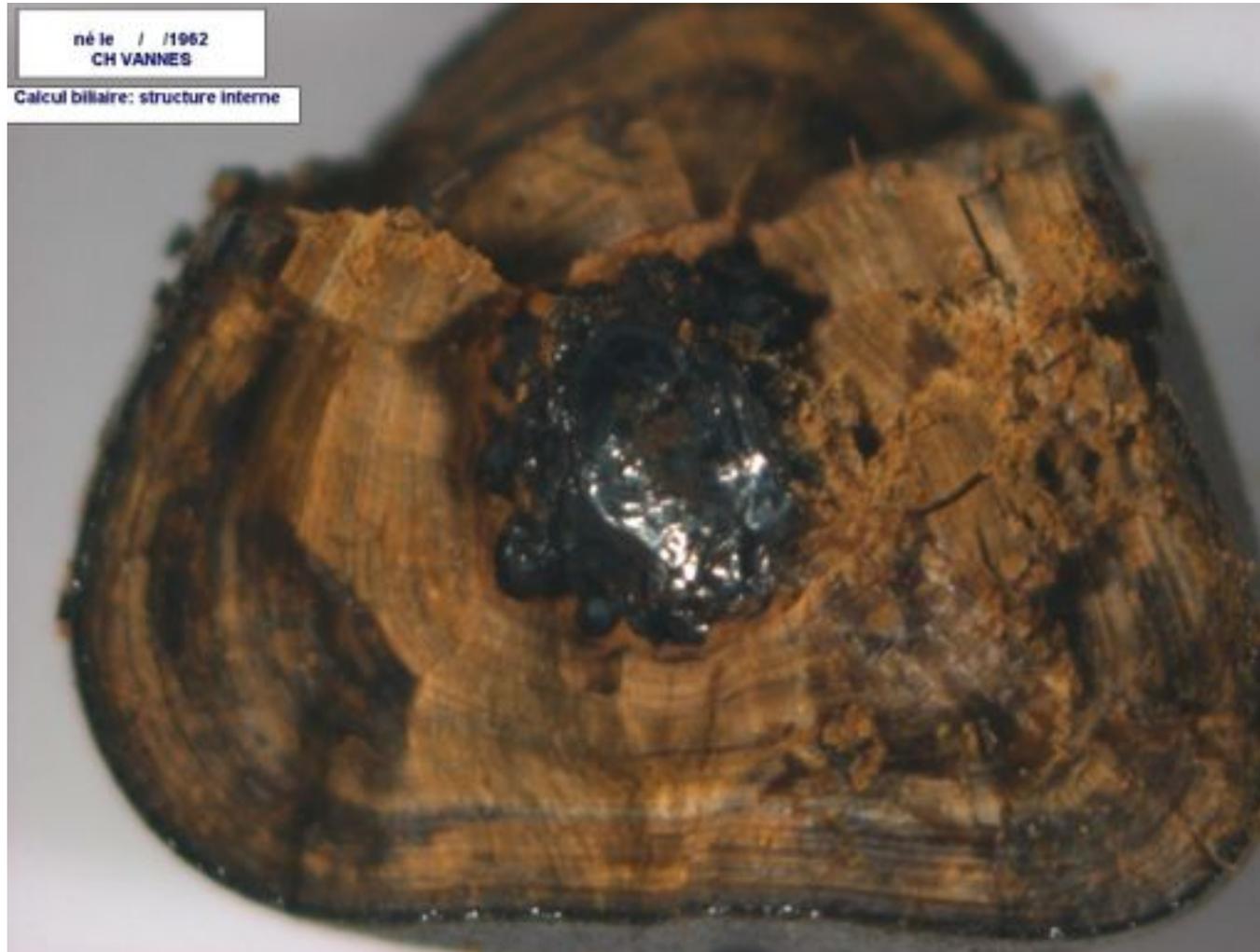
Patient Vannes 3 : analyse morphologique loupe binoculaire



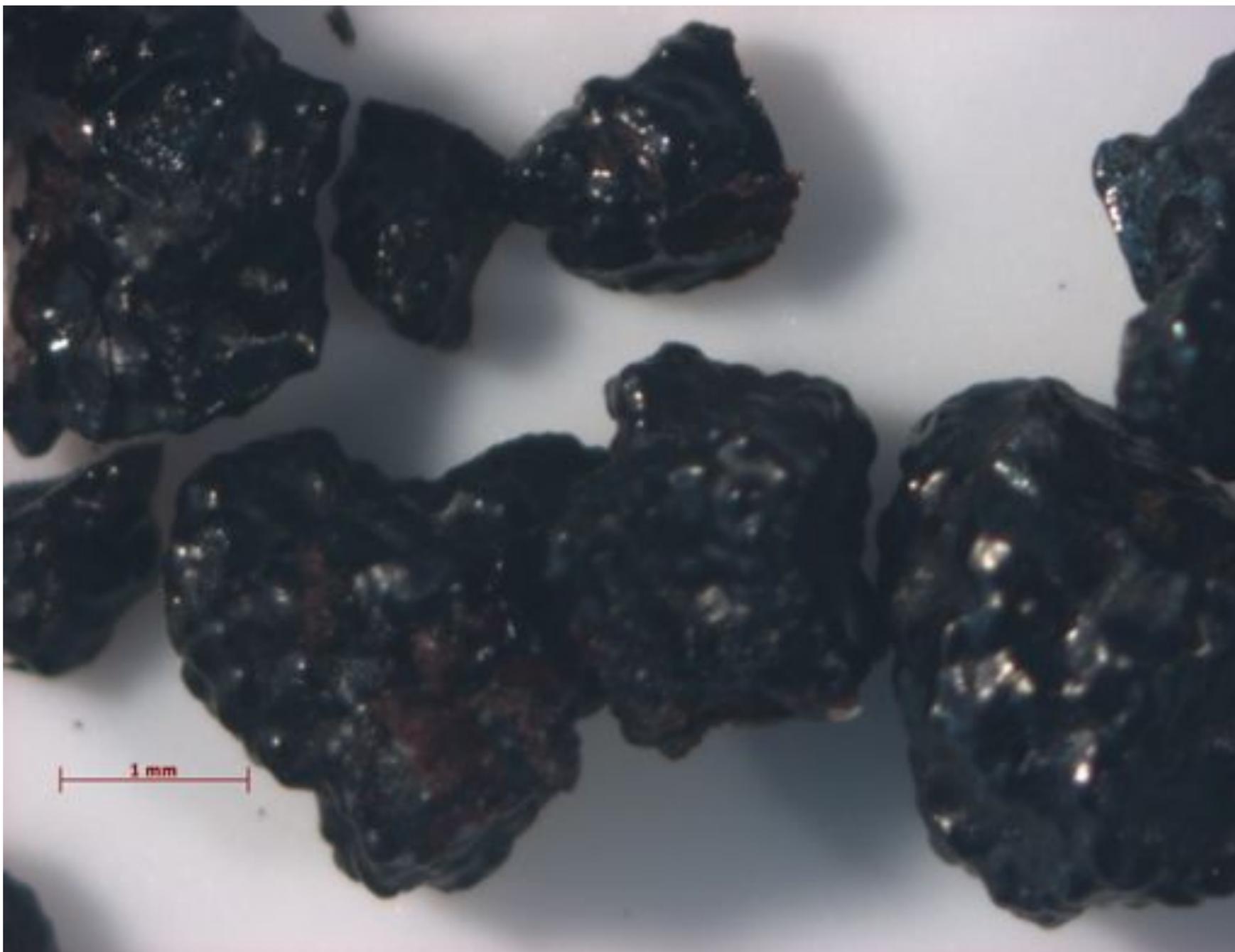
cliché A. Meskar, CHU Brest



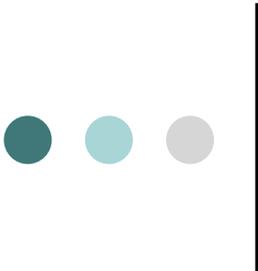
Patient Vannes 3 : section



cliché A. Meskar, CHU Brest



AFRAVIH - 6^{ème} conférence francophone VIH/SIDA - Genève - Du 25 au 28 mars 2012



Conclusion

- L'ATV est une cause possible de lithiases biliaires à l'origine de cholécystite, d'angiocholite ou de pancréatite. Cet effet secondaire n'avait pas été décrit pendant les essais cliniques ou durant les premières années de commercialisation. Peut-être lié à l'inhibition de l'UGT1A1 (métabolisme identique à celui de l>IDV), cet effet secondaire paraît «émergent». La prise en charge multidisciplinaire est plus lourde que celle des coliques néphrétiques précédemment connues.
- Toute douleur abdominale sous ATV devrait faire évoquer une lithiase biliaire. La responsabilité de l'ATV ne peut être établie que par spectrophotométrie du calcul. Les cas analogues doivent être notifiés aux **Centre Régionaux de Pharmacovigilance**. L'utilisation aux long cours des antirétroviraux, chez des patients plus âgés et expérimentés, exposent ceux-ci à des effets secondaires nouveaux imposant de réévaluer la balance bénéfice/risque de chacune des combinaisons antirétrovirales.



Remerciements

***Ce travail n'aurait pas été possible
sans la mobilisation des TEC des
COREVIH Bretagne & Haute
Normandie***