

Cas clinique

Insuffisance surrénale aiguë chez un patient infecté par le virus d'immunodéficience humaine traité par atazanavir « boosté » par ritonavir et fluticasone. Description d'un cas avec syndrome de Cushing associé chez un patient hospitalisé pour découverte d'un diabète

Iatrogenic Cushing's syndrome, diabetes mellitus and secondary adrenal failure in a human immunodeficiency virus patient treated with ritonavir boosted atazanavir and fluticasone

C. Collet-Gaudillat^{a,*}, S. Roussin-Bretagne^b, V. Desforges-Bullet^a, G. Petit-Aubert^a,
J. Doll^b, J.-P. Beressi^a

^a Service d'endocrinologie-diabétologie, hôpital André-Mignot, centre hospitalier de Versailles, 177, rue de Versailles, 78157, Le-Chesnay cedex, France

^b Service de gastro-entérologie, hôpital André-Mignot, centre hospitalier de Versailles, 177, rue de Versailles, 78157, Le-Chesnay cedex, France

Disponible sur Internet le 5 mai 2009

Abstract

Ritonavir and atazanavir (ATZ) are protease inhibitors (PI) that inhibit the P450 3A4 cytochrome. They are used together to boost ATZ levels and reduce pill burden in human immunodeficiency virus infection, but association with medications metabolized by this cytochrome can cause serious adverse effects. Several cases of Cushing's syndrome have been reported when patients received inhaled therapy with fluticasone for asthma, sometimes complicated by secondary adrenal failure after stopping fluticasone. We report a case of Cushing's syndrome associated with onset of diabetes mellitus in a patient treated with boosted PI (ATZ and ritonavir) for HIV 2 (CD4 360/ml). Asthma was treated with inhaled fluticasone 1500 µg/day for several months that was stopped at admission. A few days later, typical secondary adrenal failure developed and was confirmed by dosage of cortisol and ACTH, both low. Hydrocortisone replacement treatment resulted in rapid improvement of symptoms. Diabetes was initially treated with insulin then sulfonylureas, but repeated hypoglycemia led to diet alone. Physicians should be aware of the potential danger of the association of "boosted" IP and some kind of inhaled corticotherapy.

© 2009 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Human immunodeficiency virus infection; Protease inhibitors; Secondary adrenal failure; Inhaled corticotherapy; Ritonavir, fluticasone, cytochrome P450

Résumé

Les effets secondaires métaboliques des antiprotéases (IP) sont nombreux. Nous rapportons un cas d'insuffisance surrénale aiguë (ISA) sous atazanavir (ATZ) associé à ritonavir donné à une « boost dose », chez un patient VIH 2 (CD4 : 360 par millimètre) et hospitalisé pour découverte de diabète non cétosique avec syndrome de Cushing clinique. Ce patient prenait également de la fluticasone 1500 µg/j en inhalation pour un asthme (arrêté à l'entrée). Une ISA a été recherchée devant une asthénie, une hyponatrémie, une hyperkaliémie et une tendance à l'hypoglycémie après mise sous insuline pour l'hyperglycémie initiale. Le cortisol plasmatique de base est retrouvé effondré inférieur à 27,6 nM/L et bas après corticotropine 250 mg : 167 nM/L (T60). L'ACTH est indétectable. Les anticorps anti-IA2, anti-GAD, anti-21hydroxylase, antihypophyse, anti-TPO, antithyroglobuline sont négatifs. La littérature rapporte plusieurs cas d'ISA et Cushing paradoxalement associés sous association IP « boostés » et fluticasone (mise en garde sur cette association dans le Vidal). ATZ et ritonavir sont des inhibiteurs puissants du cytochrome P450 3A4 et majorent les doses circulantes de nombreux traitements qu'il métabolise (fluticasone). N'étant plus métabolisé, les doses circulantes de corticoïde

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : ccollet@ch-versailles.fr (C. Collet-Gaudillat).

augmentent et mettent au repos l'axe corticotrope. Le diagnostic d'insuffisance surrénale doit être évoqué devant des symptômes cliniques évocateurs, l'association d'IP « boosté » par le ritonavir et l'arrêt de la fluticasone en dépit de l'existence paradoxale d'un syndrome de Cushing. © 2009 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Insuffisance surrénale ; Infection par le VIH ; Corticothérapie inhalée ; Antiprotéases ; Ritonavir, fluticasone, cytochrome P450

1. Introduction

Les effets secondaires métaboliques des antiprotéases (IP) sont nombreux et assez bien décrits. Les effets endocrinologiques le sont moins. Les traitements antirétroviraux modernes comprennent aujourd'hui plusieurs classes médicamenteuses. Les premiers étaient les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) comme la stavudine, lamivudine ou la zidovudine. Ils agissent en inhibant la transformation de l'ARN viral en ADN proviral. Les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) ont le même mode d'action, ce sont par exemple l'efavirenz, la névirapine. Il existe aussi des inhibiteurs de l'intégrase (empêchant l'intégration du matériel génétique du virus à celui de la cellule infectée) et prochainement des inhibiteurs de fusion (empêchant la fusion du virus et de la cellule). Les inhibiteurs des protéases (IP) s'opposent à la maturation des éléments futurs du virus et sont devenus une part indispensable des thérapies antirétrovirales. Le ritonavir, un IP, s'avère, qui plus est, un inhibiteur puissant du cytochrome P450 3A4, comme l'atazanavir (ATZ, autre IP), auquel il est de plus en plus souvent associé. Il est très utilisé à faibles doses pour son effet potentialisateur sur les autres IP. En effet, l'association de faibles (« boosting ») doses de ritonavir aux autres IP entraîne une élévation significative des aires sous la courbe du second IP, ce qui est avantageux en termes d'efficacité et d'observance (réduisant le nombre de prises par jour chez des patients polymédicamentés). Cet effet favorable du ritonavir, basé sur son action sur le cytochrome P450, peut

cependant se révéler un inconvénient majeur, ce cytochrome étant impliqué dans le métabolisme de nombreux autres médicaments. C'est notamment le cas chez les patients traités par les corticoïdes inhalés. Le propionate de fluticasone subit normalement une clairance hépatique importante par le P450 3A4. Son passage systémique, en cas d'association aux IP, est donc fortement augmenté, même pour de faibles doses (200 µg/j de fluticasone associé à 200 mg/j de ritonavir entraîne chez un volontaire sain une élévation significative de l'aire sous la courbe du fluticasone et une baisse de 86 % en sept jours du cortisol endogène). Il en résulte un syndrome de Cushing clinique avec insuffisance corticotrope et paradoxalement à l'arrêt du fluticasone, un risque d'insuffisance surrénale aiguë (ISA). Cette association est donc déconseillée dans le Vidal, mais reste mal connue des prescripteurs, bien que le premier cas ait été publié dès 1999 [1].

2. Cas clinique

Un patient de 59 ans, infecté par le VIH 2 diagnostiqué en 1990, originaire de Côte-d'Ivoire, est hospitalisé pour asthénie profonde, tremblements et déshydratation extracellulaire. Ses antécédents comportent également un asthme allergique et une HTA. Son traitement antirétroviral comprend ATZ 300 mg/j associé à du ritonavir en « boost dose » à 100 mg/j. Le patient est aussi traité par lamivudine (300 mg/j) et zidovudine (600 mg/j). Ce dernier a été introduit trois mois avant l'hospitalisation, le traitement précédent étant le lopinavir, arrêté pour mauvaise

Tableau 1
Évolution des paramètres biologiques.
Lab results.

Paramètres/ dates	20 février 2008	3 mars 2008	4 mars 2008	13 mars 2008	19 mars 2008
Natrémie (mmol/l)	137	131		130	139
Kaliémie (mmol/l)	3,9	5,3		3,8	3,6
Glycémie (g/l)	1,85				
HbA1c (%)	8,1				
CO ₂ total (mmol/l)	27	21		26	25
Urée (mmol/l)	9,9	15,4		11,1	12,3
Créatininémie (µmol/l)	103	120		112	97
Albuminémie (g/l)	27				
TSHus (mcU/ml)	0,38	0,04	0,04	1,37	
T4 libre (pmol/l) (11–28)		9,3	9,8	14,4	
T3 libre (pmol/l) (2,8–7)			<1,5	3,5	
Cortisol 8 heures (nmol/l) (250–650)		<27,6			
Cortisol T60 (nmol/l) après corticotropine		167			
ACTH (ng/l)(10,3–48,3)			<5,0		
Prolactinémie (ng/ml) (4–12)			15,3		
FSH			4,0		
LH (mU/ml) (2–10)			5,0		
Testostéronémie totale (nmol/l) (9,9–27,8)			7,2		
Testostérone libre (pmol/l) (41,6–138,6)			13,5		
IGF1 (ng/ml) (81–267)			72		

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3253023>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3253023>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)