

Mise au point

Complications graves des traitements antirétroviraux

Severe complications of antiretroviral treatments

P. Leclercq^a, L. Roudière^b, J.-P. Viard^{b,*}

^a CISH, CHU de la Tronche, 38043 Grenoble cedex, France

^b Service des maladies infectieuses et tropicales, CHU Necker-Enfants-Malades, 149, rue de Sèvres, 75743 Paris cedex 15, France

Reçu et accepté le 7 février 2004

Résumé

Les trithérapies antirétrovirales ont entraîné une diminution spectaculaire de la morbidité liée à l'infection par le VIH. Cependant, de nouvelles préoccupations sont nées de la chronicisation sous traitement de très longue durée de la maladie. Il est donc important de connaître les complications à court, moyen et long terme des traitements antirétroviraux. On peut schématiquement distinguer les effets toxiques propres des molécules (réactions d'hypersensibilité, toxicité mitochondriale, effets sur la différenciation cellulaire, troubles du métabolisme glucido-lipidique) et les effets indirects des associations de médicaments antirétroviraux (syndromes de restauration immunitaire, syndrome lipodystrophique, accidents cardiovasculaires liés aux troubles métaboliques). Cette revue aborde les complications potentiellement graves de ces traitements.

© 2004 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Abstract

Highly active antiretroviral therapy regimens led to a dramatic decrease of morbidity and mortality in HIV-infected patients. However, as HIV infection becomes a chronic disease needing life-long treatment, new complications arise. It is important to know short-, mid- and long-term side effects of antiretroviral drugs. One can schematically distinguish between direct toxic effects of drugs (e.g. hypersensitivity reactions, mitochondrial toxicity, impairment of cell differentiation, abnormalities of glucid and lipid metabolism) from indirect effects of combined antiretroviral regimens (e.g. immune restoration syndromes, lipodystrophy, cardiovascular events). This review deals with potentially severe complications of antiretroviral drugs.

© 2004 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Antirétroviral ; VIH ; Complications

Keywords : Antiretroviral; HIV; Complications

Les traitements antirétroviraux (ARV) combinés dits « hautement actifs » (ou HAART pour « highly active antiretroviral therapy »), prescrits depuis 1996, ont bouleversé le pronostic de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Le contrôle de la réplication virale obtenu grâce à ces associations (le plus souvent des trithérapies) permet de maintenir ou de restaurer les fonctions immunitaires, appréciées par le compte des lymphocytes T CD4 circu-

lants. La diminution de la morbidité et des besoins d'hospitalisation témoigne de l'impact clinique de ces résultats biologiques [1], mais la transformation de l'infection à VIH en une maladie chronique sous traitement permanent pose des problèmes nouveaux, liés à la toxicité médicamenteuse. Ainsi, la toxicité mitochondriale des analogues nucléosidiques et les perturbations métaboliques observées sous trithérapie sont devenues des enjeux majeurs du suivi des patients traités. Cette revue est centrée sur les complications potentiellement graves des ARV, dont la connaissance peut être utile au réanimateur.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : jean-paul.viard@nck.ap-hop-paris.fr (J.-P. Viard).

1. Molécules antirétrovirales et principes d'association

1.1. Classes, molécules, cibles et modes d'action

Les ARV (Tableau 1) agissent sur trois cibles du cycle viral : l'entrée dans la cellule, la transcriptase inverse, enzyme virale qui permet de rétrotranscrire l'ARN viral en ADN avant son intégration dans le génome cellulaire, la protéase virale qui clive spécifiquement les protéines virales en fin de cycle répliatif. Il existe donc trois classes d'ARV : les inhibiteurs d'entrée (le seul à ce jour est le T20 ou Fuzéon®), les inhibiteurs de la transcriptase inverse, nucléosidiques (INTI) et non nucléosidiques (INNTI), et les inhibiteurs de la protéase (IP).

Les INTI subissent dans les cellules une triphosphorylation et deviennent à la fois substrats et inhibiteurs de la transcriptase inverse. Ils agissent en s'incorporant à l'ADN du virus, arrêtant ainsi le processus d'élongation. Les INNTI agissent sans nécessité de modification chimique, indépendamment de tout processus de phosphorylation. Ils inhibent la transcriptase inverse de façon non compétitive en se liant directement à l'enzyme et arrêtent son activité en perturbant le site catalytique. Les IP sont des analogues structuraux des sites de clivage, s'adaptant exactement, sans transformation, dans le site actif de l'enzyme. Ceci aboutit à la production de particules virales immatures, incapables d'initier de nouveaux cycles infectieux.

1.2. Combinaisons antirétrovirales

L'objectif du premier traitement ARV est de rendre la charge virale plasmatique indétectable. Cela suppose d'utiliser un traitement suffisamment puissant, associant au minimum trois molécules (Tableau 2) [2]. Actuellement, la plupart du temps, les IPy sont associés avec le ritonavir (RTV), afin d'améliorer leurs concentrations et d'en diminuer le nombre de comprimés. Il est évident que chez les patients en échec d'une ou plusieurs lignes de traitement ou ayant dû interrompre plusieurs médicaments pour toxicité, les combinaisons, très variées, s'éloignent de plus en plus des schémas simples des traitements de première ligne.

1.3. Interactions médicamenteuses

Les IP et les INNTI sont métabolisés par le cytochrome P450 hépatique (CYP450). Ces molécules sont en outre des inducteurs et/ou des inhibiteurs du CYP450. Ceci a pour conséquence de modifier les concentrations des ARV lorsqu'ils sont associés entre eux (principe de la coprescription du RTV avec d'autres IP) ou à d'autres molécules [3]. L'association avec des inducteurs du CYP450 (exemple : rifampicine) peut diminuer la concentration des ARV et donc réduire leur efficacité, avec un risque de reprise de la réplication virale et d'émergence de mutations de résistance. L'autre danger, plus immédiat, est, en cas d'association d'IP inhibiteurs du CYP450 avec des molécules métabolisées par

Tableau 1
Molécules antirétrovirales disponibles

Famille (abréviation courante)	Dénomination commune internationale (abréviation courante)	Nom commercial	Laboratoire
Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI)	zidovudine (AZT)	Rétrovir®	Glaxo-SmithKline
	didanosine (ddI)	Videx®	Bristol Myers-Squibb
	zalcitabine (ddC)	Hivid®	Roche
	lamivudine (3TC)	Epivir®	Glaxo-SmithKline
	stavudine (d4T)	Zérit®	Bristol Myers-Squibb
	abacavir (ABC)	Ziagen®	Glaxo-SmithKline
	zidovudine + lamivudine	Combivir®	Glaxo-SmithKline
	zidovudine + lamivudine + abacavir	Trizivir®	Glaxo-SmithKline
Inhibiteur nucléotidique de la transcriptase inverse (INTI)	ténofovir disoproxil fumarate (TDF)	Viréad®	Gilead Sciences
Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)	névirapine (NVP)	Viramune®	Boehringer Ingelheim
	efavirenz (EFV)	Sustiva®	Bristol Myers-Squibb
	delavirdine (DLV)	Rescriptor®	Agouron-Parke Davis-Warner Lambert
Inhibiteurs de la protéase (IP)	saquinavir (SQV)	Invirase® Fortovase®	Roche
	ritonavir (RTV)	Norvir®	Abbott
	indinavir (IDV)	Crixivan®	Merck Sharpe and Dohme-Chibret
	nelfinavir (NFV)	Viracept®	Roche
	amprénavir (APV)	Agénérase®	Vertex/Glaxo-SmithKline
	lopinavir-ritonavir (LPV/r)	Kalétra®	Abbott
	atazanavir (ATV)	Reyataz®	Bristol Myers-Squibb
Inhibiteur de fusion	enfuvirtide (T20)	Fuzéon®	Triméris/Roche

Tableau 2
Associations antirétrovirales recommandées en première intention [2]

Une de ces combinaisons d'INTI	+	Une de ces molécules (IP, INNTI ou INTI)
AZT + 3TC		NFV
AZT + ddI		IDV + RTV
d4T + 3TC		LPV/r
		SQV + RTV
		EFV
		NVP
		ABC

cette voie, l'augmentation de la concentration de ces médicaments et de leur toxicité (sildénafil, antiarythmiques, ergotamine et dihydroergotamine, benzodiazépines...) (Tableau 3). Le maniement conjoint des ARV et des antituberculeux est un exemple des difficultés rencontrées en pratique.

2. Toxicité cellulaire et métabolique des antirétroviraux

2.1. Inhibiteurs nucléosidiques et mitochondrie

2.1.1. Généralités

La toxicité mitochondriale des ARV est connue depuis l'introduction de l'AZT en 1986 et reste au centre des questions sur leur toxicité à long terme [4–8]. La présentation clinique des atteintes mitochondriales associées aux ARV est atypique, à la fois banale et mal reconnue ; or le pronostic dépend d'un diagnostic précoce. La toxicité mitochondriale peut s'exprimer sur un mode aigu, mettant en jeu à court terme le pronostic vital : c'est le tableau d'acidose lactique. Elle peut aussi se présenter sur un mode plus chronique avec une pathologie spécifique d'un ou de plusieurs organes (neuropathie, myopathie) ou, cas probablement le plus fréquent, sur un mode torpide avec diminution des capacités globales de l'individu, fatigabilité musculaire et sexuelle, aspect de vieillissement accéléré.

2.1.2. Physiopathologie de l'atteinte mitochondriale

Les INTI phosphorylés sont captés par l'ADN-polymérase virale mais ils peuvent aussi être captés par

l'ADN-polymérase- γ mitochondriale [5,6] qui, inhibée dans son fonctionnement, va produire un ADN mitochondrial insuffisant en quantité ou muté, responsable d'anomalies de production des protéines de la chaîne respiratoire. Ceci entraîne une diminution de la production d'ATP et des activités fonctionnelles de la cellule, une augmentation de la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS), avec des conséquences sur les membranes lipidiques et sur l'ADN mitochondrial lui-même, et une augmentation des signaux d'apoptose. Une autre anomalie est la perte de la régulation de l'ADN mitochondrial, traduite par l'absence de l'augmentation attendue de sa synthèse en réponse à la déplétion. Les IP semblent aussi posséder une toxicité mitochondriale directe par des mécanismes non encore élucidés.

Dans un premier temps, l'augmentation de la production de lactate est un phénomène adaptatif et l'élévation de sa concentration favorise même le métabolisme intermédiaire des cellules « stressées ». C'est probablement la persistance de la toxicité qui engendre les symptômes. Les tissus les plus concernés sont soit les tissus ayant un métabolisme énergétique intense, soit les tissus à faible capacité de renouvellement.

2.1.3. Incidence et facteurs de risque de l'atteinte mitochondriale

L'incidence de l'hyperlactatémie symptomatique, dans les études de cohortes de patients sous INTI est d'environ 0,5 à 1/100 patients-années, si on prend une valeur seuil de lactate à deux fois la valeur normale. L'incidence précise de l'acidose lactique n'est pas connue (de l'ordre de 1/1000). Le diagnostic à un stade précoce doit permettre d'éviter cette décompensation [4,7,8].

Le principal facteur de risque en est l'exposition aux INTI et le nombre d'INTI associés. In vitro, la hiérarchie des INTI pour une toxicité mitochondriale décroissante est la suivante : ddC>ddI>d4T>AZT>3TC, ABC, TDF. Cette hiérarchie dépend des possibilités d'intégration de l'INTI dans l'ADN mitochondrial, des possibilités d'excision secondaire de cet INTI, de sa pénétration dans la cellule et de sa phosphorylation vers une forme active [5,6].

L'association à l'hydroxyurée augmente la toxicité en favorisant la captation de l'INTI plutôt que celle de la base nucléique naturelle par l'ADN polymérase. L'association à

Tableau 3
Principales interactions médicamenteuses avec les ARV susceptibles de majorer le risque de toxicité des médicaments associés

Effet observé	Antirétroviraux	Médicaments associés	Conséquences pratiques
Ergotisme	RTV	dihydroergotamine ergotamine	Association contre-indiquée
Uvéite	IP	rifabutine	Précaution d'emploi
Troubles du rythme cardiaque (torsade de pointe)	IP	AntiH1 : astémizole, terféndine, cisapride	Association déconseillée
Sédation	IP (RTV+++)	Midazolam, priazolam, chlorazépatate, alprazolam, zolpidem	Réduction de la posologie des benzodiazépines
Toxicité hématologique	AZT	amphotéricine B, dapsone, ganciclovir, pyriméthamine, triméthoprime-sulfaméthoxazole	

la ribavirine peut agir « directement » sur la mitochondrie par compétition avec les nucléosides mais elle peut aussi provoquer une augmentation de la concentration intra-cellulaire de l'INTI et de sa toxicité [7]. L'interféron altère aussi, in vitro, le fonctionnement mitochondrial.

2.1.4. Diagnostic d'une atteinte mitochondriale

En présence d'une symptomatologie évocatrice d'atteinte mitochondriale, une lactatémie (contrôlée) supérieure à 2,5 mmol/l est un argument pour ce diagnostic mais ne permet pas d'en évaluer la gravité potentielle. Le rapport lactate/pyruvate est un meilleur reflet du potentiel redox de la cellule que la lactatémie (il doit être inférieur à 20) mais le dosage du pyruvate n'est pas fait en routine.

La biopsie du tissu suspect d'atteinte mitochondriale est l'examen de référence pour poser le diagnostic [9]. On peut biopsier le muscle ou le foie, à la recherche d'anomalies morphologiques (« red-ragged fibers » pour le muscle, stéato-hépatite pour le foie), pour quantifier l'ADN mitochondrial, mesurer spécifiquement les complexes de la chaîne respiratoire et le rendement de la phosphorylation oxydative du tissu. Il existe des faux négatifs car la région biopsiée peut être indemne d'anomalies alors que la région voisine est pathologique (notion d'hétéroplasmie).

La mesure du rapport ADN mitochondrial/ADN nucléaire, dans les cellules sanguines et dans les organes biopsiés, pourrait être un marqueur de toxicité mitochondriale [10] mais les études et les méthodologies sont encore disparates.

2.2. Effets cellulaires et métaboliques des inhibiteurs de protéase

Les IP peuvent interférer avec la différenciation cellulaire in vitro. Le meilleur exemple est celui des préadipocytes, plusieurs études ayant mesuré les effets des IP sur leur différenciation, afin d'expliquer la lipodystrophie (lipoatrophie périphérique et lipohypertrophie viscérale) observée sous ARV. Il est établi que plusieurs IP inhibent la différenciation des préadipocytes murins, avec des anomalies de taille, de contenu lipidique et d'expression de facteurs de transcription (SREBP-1, PPAR γ , C/EBP α) et une séquestration périnucléaire de SREBP-1 associée à une altération de la maturation de la lamine A/C. Ces anomalies ont été retrouvées dans le tissu adipeux sous-cutané de patients infectés par le VIH, traités et lipoatrophiques [11]. Elles ne résument pas la physiopathologie de la lipodystrophie, certainement multifactorielle, mais affirment le potentiel toxique des IP sur la différenciation cellulaire. Il a aussi été montré que certains IP inhibent in vitro le protéasome, l'angiogenèse et peut-être la différenciation des ostéoblastes et ostéoclastes.

Par ailleurs, les études de cohorte de sujets traités, les tests chez le volontaire sain et chez l'animal montrent que les IP

induisent, à divers degrés, des perturbations du métabolisme lipidique (hypertriglycéridémie et hypercholestérolémie) et glucidique (insulinorésistance). Ces effets relèvent certainement de la toxicité adipocytaire des IP, mais restent mal expliqués. Enfin, certains IP provoquent in vitro la formation de cellules spumeuses, via la surexpression de CD36 par les macrophages, et induisent chez la souris la formation de plaques d'athérome, indépendamment de l'hyperlipidémie [12].

3. Complications graves des traitements antirétroviraux

3.1. Généralités sur les effets indésirables des antirétroviraux

Les complications des ARV relèvent de mécanismes variés, directs et indirects. La toxicité d'organe des molécules, liée par exemple à leurs effets mitochondriaux, doit être distinguée des complications secondaires à des perturbations elles-mêmes déclenchées par leur prise prolongée, comme les infarctus du myocarde liés à l'hyperlipidémie, à l'insulinorésistance et à l'athérogenèse accélérée, ou les exacerbations de pathologies infectieuses dues à la restauration immunitaire. Par ailleurs, il faut distinguer les effets indésirables à court, moyen et long terme : la durée du traitement par les ARV au moment de la survenue d'un symptôme pouvant faire évoquer un effet secondaire doit donc être prise en compte (Tableau 4).

3.2. Toxidermies

3.2.1. Exanthème maculopapuleux

L'exanthème maculopapuleux est la forme la plus fréquente de toxidermie chez les patients infectés par le VIH (75 % des cas) [13,14]. Le délai de survenue est en moyenne de dix jours (7 à 21) après la première introduction du médicament, plus court en cas de réintroduction. Il disparaît en général en moins de huit jours. Dans l'exanthème simple, l'atteinte muqueuse est absente ou discrète, réalisant un simple érythème endobuccal ou une chéilite, mais une atteinte plus sévère, érosive ou aphte, doit être recherchée systématiquement. On recherche également une atteinte conjonctivale et anogénitale, en général absente dans ces cas. Habituellement, le prurit est discret et la fièvre absente, mais tous les degrés d'exanthèmes maculopapuleux existent : des formes très discrètes dites bénignes aux formes plus aiguës, bruyantes qui doivent faire craindre une évolution sévère. Ainsi certains patients, se plaignent-ils de sensations de cuisson douloureuse, de brûlures, plutôt que d'un prurit. De même, une fièvre élevée, un malaise général, une fatigue excessive, des adénopathies sont des signes d'alerte.

Tableau 4

Cinétique d'apparition des principales complications des traitements antirétroviraux (ces complications reflètent souvent une toxicité de classe ; lorsqu'une molécule est particulièrement ou spécifiquement associée à une complication, elle est indiquée entre parenthèses)

Antirétroviraux	Complications précoces (quelques jours à quelques semaines)	Complications à moyen terme (quelques semaines à quelques mois)	Complications à long terme (quelques années)
INTI ^a	Cytopénie (AZT) Hypersensibilité (ABC) Tubulopathie (TDF)	Toxicité mitochondriale : Neuropathie (ddC, d4T, ddI) Myopathie (AZT) Hépatite (AZT, ddI) Pancréatite (ddC, d4T, ddI) Acidose lactique	Toxicité mitochondriale : Neuropathie (ddC, d4T, ddI) Myopathie (AZT) Hépatite (AZT, ddI) Pancréatite (ddC, d4T, ddI) Acidose lactique
INNTI ^b	Hypersensibilité (NVP, EFV) Hépatite (NVP, EFV) Vertiges (EFV) Troubles de l'humeur (EFV)	Syndrome dépressif (EFV) Hépatite (NVP, EFV)	
IP ^c	Troubles digestifs Hépatites Saignements chez l'hémophile Coliques néphrétiques (IDV)	Hyperlipidémie Insulinorésistance Néphropathie interstitielle (IDV) Coliques néphrétiques (IDV)	Coliques néphrétiques (IDV)
Traitements combinés		Syndromes de restauration immunitaire	Syndrome lipodystrophique Accidents cardiovasculaires

^a INTI : inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques de la transcriptase inverse.

^b INNTI : inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse.

^c IP : inhibiteurs de la protéase.

Ces formes d'exanthème ne s'accompagnent habituellement pas d'anomalies hématologiques, que l'on recherche néanmoins : l'éosinophilie oriente vers une origine toxique (et un taux élevé vers un syndrome d'hypersensibilité).

Ainsi, si la majorité des exanthèmes maculopapuleux sont bénins et n'obligent pas à l'arrêt du médicament responsable, certaines formes plus intenses doivent faire craindre l'évolution vers une forme sévère de toxidermie.

3.2.2. Syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell

Les syndromes de Stevens-Johnson et de Lyell (nécrolyse épidermique toxique) font partie du même spectre clinique. Caractérisés par l'intensité des lésions muqueuses et le décollement cutané, ils se différencient par le pourcentage de surface cutanée décollée (< 10 % dans le syndrome de Stevens-Johnson et > 30 % dans le syndrome de Lyell) [15,16]. L'atteinte cutanée débute par un érythème maculopapuleux confluent, aigu, douloureux, d'extension rapide en quelques heures à quelques jours, suivi d'un décollement épidermique réalisant de volumineuses phlyctènes, rapidement rompues laissant le derme à nu (aspect classique en « bas plissé » ou « linge mouillé »). Le signe de Nikolsky est présent. La fièvre élevée est constante. L'atteinte muqueuse, souvent précoce, réalise rapidement une stomatite érosive, voire ulcéreuse, et une chéilite hémorragique et douloureuse empêchant l'alimentation. L'atteinte conjonctivale, fréquente, contribue à la gravité par le risque important de kératite et de synéchies séquellaires. Les muqueuses anales et génitales sont également touchées avec un risque de séquelles, notamment chez l'enfant. L'atteinte bronchique peut être à l'origine d'une détresse respiratoire aiguë.

Les complications systémiques, hydroélectrolytiques, infectieuses, sont celles des grands brûlés et imposent la prise

en charge de ces patients dans une unité spécialisée de soins intensifs. Le pronostic est fonction de l'étendue du décollement et n'est pas différent de celui observé en dehors de l'infection par le VIH. La mortalité varie de 5 % pour le syndrome de Stevens-Johnson, à 30 % pour le Lyell. La cicatrisation cutanée s'obtient en moyenne en trois semaines parfois avec des séquelles pigmentaires, mais le pronostic fonctionnel est surtout lié aux séquelles muqueuses (essentiellement oculaires).

3.2.3. Le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse

Le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse est une forme grave de toxidermie associant une éruption cutanée sévère, des atteintes viscérales grevant le pronostic vital dans 10 % des cas et des anomalies biologiques [15]. La liste des médicaments inducteurs ne cesse de s'allonger et certains ARV comme la NVP, l'EFV, l'ABC et la ddC, sont venus s'y ajouter (Tableau 5).

L'éruption est un exanthème maculopapuleux débutant à la partie supérieure du corps, s'étendant en quelques jours pour réaliser une érythrodermie volontiers œdémateuse

Tableau 5
Antirétroviraux et toxidermies

Classe	Molécules	Type de toxidermie
INTI ^a	AZT, ddI, d4T, 3TC, ABC, ddC	Exanthèmes simples Hypersensibilité (ABC+++)
INNTI ^b	NVP	Exanthèmes simples, Stevens-Johnson, Lyell,
	EFV	Hypersensibilité (NVP+++)
IP ^c	IDV, RTV, NFV, SQV	Exanthèmes simples

^a INTI : inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse.

^b INNTI : inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse.

^c IP : inhibiteurs de la protéase.

(œdème facial souvent intense), infiltrée, parfois suintante et desquamative, mais des aspects vésiculeux, pustuleux et purpuriques sont décrits. Il faut souligner que l'atteinte cutanée est inconstante : elle est observée chez un peu plus de la moitié des patients.

À l'éruption, s'associent une fièvre élevée et prolongée dans plus de 90 % des cas, des arthralgies, des myalgies, une polyadénopathie, une hépatite cytolitique dans la moitié des cas (parfois sévère avec des formes fulminantes), une atteinte pulmonaire interstitielle, une néphropathie interstitielle (dans environ 10 % des cas). D'autres localisations, cardiaques, thyroïdiennes, sont possibles.

Des anomalies hématologiques sont évocatrices du syndrome d'hypersensibilité : hyperleucocytose, plus rarement leucopénie, hyperéosinophilie (dans 30 % des cas, à l'origine d'atteintes tissulaires toxiques), hyperlymphocytose atypique et syndrome mononucléosique.

Le délai de survenue est de deux à six semaines, plus long que celui habituellement signalé dans les exanthèmes simples. L'évolution est également plus prolongée, sur trois à huit semaines en moyenne, malgré l'arrêt du médicament.

La prise en charge n'est pas parfaitement codifiée : une corticothérapie générale est souvent proposée, avec des résultats symptomatiques immédiats mais souvent temporaires, des rechutes étant souvent observées à la décroissance de la posologie. La réintroduction du médicament incriminé ne sera pas autorisée. La réintroduction de l'ABC dans ce contexte a été responsable de décès.

3.3. Complications hématologiques

3.3.1. Cytopénies

Plusieurs INTI exercent un effet myélosuppresseur. Le plus fréquemment mis en cause est l'AZT qui entraîne très souvent une anémie macrocytaire et une leuconéutropénie, le plus souvent modérées. Cependant, en début de traitement, une érythroblastopénie peut survenir chez environ 5 % des patients. Une surveillance précoce est donc nécessaire pour éviter de découvrir tardivement une anémie extrêmement profonde, éventuellement source de complications (une observation rapportée de « foie de choc » dans ce contexte) [17].

3.3.2. Saignement chez les hémophiles

Les IP ont été incriminés dans l'exacerbation des phénomènes hémorragiques chez l'hémophile [18]. Sans qu'il soit possible d'en préciser l'incidence, quelques dizaines de cas rapportés ont montré l'augmentation de la fréquence des accidents hémorragiques et de la consommation de facteurs de coagulation chez des hémophiles infectés par le VIH commençant un traitement antirétroviral comportant un IP. Certains cas ont été particulièrement graves (saignements intra-abdominaux et cérébraux), mais il est rapporté que

l'arrêt des IP permet un retour à l'état antérieur. Il est possible que des anomalies de l'agrégation plaquettaire soient en cause.

3.4. Complications neuromusculaires

3.4.1. Myopathie

La myopathie due à l'AZT a été la première pathologie rapportée à la toxicité mitochondriale des INTI. Il s'agit d'une myopathie proximale associant initialement fatigabilité et douleurs musculaires (spontanées ou provoquées lors de la palpation), puis amyotrophie et déficit moteur. Sont évocatrices une élévation des CPK, inconstante en l'absence d'exercice musculaire intense et, en anatomopathologie, la présence de fibres rouges en lambeaux (« ragged red fibers ») et une prolifération de mitochondries anormales. Cette myopathie est devenue moins fréquente, probablement en raison de la diminution de la posologie journalière de l'AZT.

3.4.2. Neuropathies périphériques

Les molécules les plus concernées sont la ddC, la d4T et la dDI ; les études de ces INTI sur lignées de cellules nerveuses ont confirmé leur toxicité mitochondriale.

Il s'agit d'une neuropathie axonale, sensitivomotrice, ascendante, le plus souvent symétrique [19]. Le patient se plaint de dysesthésies des orteils ou de la plante des pieds ; l'examen neurologique objective un trouble de la sensibilité au diapason puis de la sensibilité épicrotine. Il n'y a pas initialement de déficit moteur associé. L'EMG confirme la neuropathie périphérique. Les facteurs de risque sont l'âge, les traitements neurotoxiques associés, le diabète et l'immunodépression.

En l'absence de modification thérapeutique, cette symptomatologie sera ascendante et fortement invalidante (douleurs). L'arrêt des INTI incriminés s'accompagne d'une stabilisation de la symptomatologie, voire d'une régression des troubles.

3.4.3. Syndromes de Guillain-Barré

Une symptomatologie de type syndrome de Guillain-Barré peut se rencontrer au cours de la primo-infection par le VIH, au stade sida, mais aussi dans le cadre d'une toxicité médicamenteuse par dysfonction mitochondriale. Dans ce dernier cas on a décrit un tableau de fatigue musculaire très intense, d'évolution rapidement progressive, évoluant vers la détresse respiratoire. Ce tableau est associé dans la moitié des cas à une acidose lactique ou à une hyperlactatémie sévère. Il peut s'aggraver alors même que les INTI ont été arrêtés depuis plusieurs jours [20].

3.4.4. Système nerveux central

Certains ARV, du fait de leur excellente pénétration dans le système nerveux central, ont un profil de toxicité neurolo-

gique particulier. Ainsi l'EFV peut provoquer, en début de traitement, des vertiges, des sensations ébrieuses, une activité onirique intense et des troubles de l'humeur (irritabilité ou syndrome dépressif). Les troubles de l'humeur sont rares mais ont pu être à l'origine de tentatives de suicide.

3.5. Complications cardiovasculaires

3.5.1. Complications cardiovasculaires liées à l'athérome

Depuis 1998, des infarctus du myocarde ont été rapportés chez des patients sous HAART et des études, parfois contradictoires, ont tenté de chiffrer un éventuel sur-risque coronarien, qu'il semble raisonnable d'admettre pour les patients exposés plus de deux ans aux ARV et en particulier aux IP [21,22]. Ces patients présentent en fait de multiples facteurs de risque cardiovasculaire : bilan lipidique perturbé avec diminution du HDL-cholestérol (inhérente à l'infection VIH) et augmentation du LDL-cholestérol (liée aux traitements antirétroviraux), hypertriglycéridémie (par activation cytokinique chez les patients les plus évolués, ou associée aux traitements antirétroviraux), toxicité mitochondriale augmentant la dangerosité des LDL en favorisant leur oxydation, insulino-résistance, obésité tronculaire, rôle propre de l'infection à VIH et de la restauration immunitaire (les lymphocytes CD4 participant à la constitution de l'athérome) et tabagisme plus fréquent que dans la population générale (> 50 % des patients séropositifs).

La plus grande fréquence des accidents coronariens aigus par rapport aux angors stables est en relation avec une installation rapide de cet athérome (plaques riches en lipides sur une chape fibreuse peu épaisse). En amont de ces accidents coronariens aigus, on retrouve souvent une hypertension artérielle, une anomalie de la réactivité vasculaire, une dysfonction endothéliale et une augmentation de l'épaisseur intima-media carotidienne.

3.5.2. Myocardiopathies

L'incidence des cardiomyopathies dilatées est de 15 cas pour 1000 patients infectés en l'absence de multithérapies d'ARV. Elles sont liées à la multiplication virale du VIH (réactions cytokiniques in situ dans le myocarde) ; à la présence d'infections opportunistes associées (mycobactéries, toxoplasmose, cytomégalovirus) ; à une toxicité médicamenteuse (dont la toxicité mitochondriale des INTI) [23] ; à une carence nutritionnelle (sélénium, vitamine B1, carnitine) chez les patients évolués dans la maladie sida ou dénutris.

Le diagnostic est porté par l'échographie qui permet en outre de mesurer l'évolutivité. L'histoire de la maladie VIH orientera le diagnostic étiologique : contrôle ou non de la multiplication virale, compte des lymphocytes CD4 à la recherche d'une immunodépression (< 200 CD4/mm³), thérapeutiques toxiques pour la mitochondrie. La biopsie endo-

myocardique n'est contributive que dans la moitié des cas mais peut permettre de différencier une atteinte liée au VIH d'une atteinte par germe opportuniste ou d'une atteinte médicamenteuse.

3.6. Complications rénales

Deux médicaments ont un profil de toxicité rénale particulier : l'IDV et le TDF. Les associations de médicaments néphrotoxiques doivent être particulièrement surveillées.

L'IDV peut précipiter dans les voies urinaires et provoquer leur obstruction, responsable de coliques néphrétiques [24]. Celles-ci réagissent favorablement au traitement habituel et la dissolution des calculs est favorisée par l'acidification des urines. Il peut être nécessaire d'interrompre le traitement par l'IDV. L'IDV peut également entraîner des microcalcifications intratubulaires et des néphropathies tubulo-interstitielles, avec élévation de la créatininémie, leucocyturie, habituellement sans protéinurie. Ces symptômes régressent très généralement, encore qu'une insuffisance rénale modérée puisse persister, à l'arrêt du produit. Le RTV a également été incriminé dans la survenue de néphropathies interstitielles.

La toxicité rénale du TDF [25] prend la forme d'une tubulopathie avec syndrome de Fanconi, hypophosphorémie, protéinurie parfois importante et altération parfois sévère de la fonction rénale. Des cas de diabète insipide rénal ont aussi été rapportés. L'arrêt du médicament permet en général la récupération progressive de la fonction rénale.

3.7. Hépatites médicamenteuses

Les ARV sont susceptibles d'entraîner une élévation des transaminases et une hépatite clinique [26]. Les IP, en particulier le RTV, et les INTI, surtout la NVP, sont les produits le plus souvent mis en cause. Les facteurs influençant l'hépatotoxicité des ARV sont acquis ou génétiques. Les facteurs acquis sont principalement l'âge, la modulation hormonale, l'état nutritionnel, l'existence d'un alcoolisme chronique ou d'une hépatite virale chronique et l'induction enzymatique. Les facteurs génétiques ont bien été identifiés pour certains types d'hépatites médicamenteuses et rendant compte du polymorphisme génétique des métabolismes impliqués.

3.7.1. Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse

Ces molécules sont peu ou non métabolisées par le foie. Des hépatites ont été décrites, en particulier avec l'AZT, la d4T, la ddI, la ddC. Des hépatites fulminantes ont été rapportées dans un tableau d'acidose lactique avec histologiquement une stéatose microvacuolaire [27] : ces formes graves sont liées à une cytopathie mitochondriale [28] (cf. §3.10.2). Ces hépatites peuvent être de diagnostic difficile du fait

d'une augmentation modérée des transaminases mais d'autres manifestations digestives, respiratoires, ou une atteinte pancréatique peuvent éveiller l'attention. Au moindre doute un dosage du lactate doit être réalisé, la molécule interrompue et, en cas de besoin, le traitement symptomatique entrepris en réanimation.

3.7.2. Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse

Ces molécules sont métabolisées par le CYP450 3A4, dont la NVP et l'EFV sont inducteurs. Ces molécules, en particulier la NVP, sont responsables d'hépatites aiguës [29]. Ces hépatites sont très probablement immuno-allergiques, car souvent associées à des manifestations d'hypersensibilité. Il est d'ailleurs recommandé une surveillance étroite des transaminases tous les 15 jours durant les deux premiers mois d'un traitement comportant de la NVP. En cas d'augmentation des transaminases < 5 N, on poursuit la surveillance. Si les transaminases sont > 5 N, le médicament sera interrompu et éventuellement repris après normalisation du bilan hépatique. En cas d'augmentation des transaminases, associée à des signes d'hypersensibilité et/ou d'atteinte hépatique clinique (asthénie, troubles digestifs, ictère), le traitement sera définitivement arrêté du fait du risque d'atteintes hépatiques graves voire fatales.

Une attention toute particulière doit être portée aux patients co-infectés par les virus des hépatites B et C [29].

3.7.3. Inhibiteurs de protéase

Les IP sont métabolisés par le CYP450. Tous les IP peuvent être responsables d'hépatites aiguës, mais le RTV serait le plus hépatotoxique. Plusieurs études montrent que ces hépatites aiguës sont plus fréquentes en cas de co-infection par les virus hépatotropes B et C : elles pourraient être liées à la restauration immunitaire [29], mais aussi à la toxicité des molécules accrue par l'hépatopathie sous-jacente.

3.8. Complications pancréatiques

3.8.1. Pancréatites médicamenteuses

Le pancréas est un organe très dépendant du métabolisme oxydatif et par conséquent représente une cible de la toxicité mitochondriale [30]. L'expression clinique est celle d'une pancréatite diffuse qui se voyait surtout avec l'utilisation de la ddI (plus fréquemment en association avec l'hydroxyurée). Ces pancréatites sont curieusement devenues plus rares à l'ère des multithérapies. Les facteurs de risque sont l'âge, un index de masse corporelle bas et l'immunodépression.

3.8.2. Pancréas et hypertriglycéridémie

L'hypertriglycéridémie est présente chez les patients évolués au plan viro-immunologique (cytokines) et/ou chez les

patients sous multithérapie d'ARV [31]. Une hypertriglycéridémie supérieure à 10 g/l se voit essentiellement chez les patients sous IP, en particulier sous RTV et LPV. Elle est due à une diminution de la clairance périphérique des triglycérides : il existe donc le plus souvent des chylomicrons même après 12 heures de jeûne et la triglycéridémie peut brutalement dépasser 50 g/l lors d'une alcoolisation ou d'un repas riche en graisses. De manière étonnante, ces grandes hypertriglycéridémies ne semblent pas associées à une augmentation de la fréquence des pancréatites aiguës.

Pour mémoire, les patients VIH présentent un risque accru d'ostéonécrose (têtes fémorales et humérales) dans la pathogénie duquel on retient le traitement éventuel par corticoïdes, le tabagisme et l'hypertriglycéridémie.

3.9. Diabète

Les IP (en particulier l'IDV) entraînent une insulino-résistance, par des mécanismes directs (démontrés sur les préadipocytes en culture) et indirects (anomalies de répartition du tissu adipeux, hypertriglycéridémie). La conséquence peut en être une hyperinsulinémie à glycémie normale, une intolérance au glucose ou un diabète franc. Des études de cohorte de sujets sous IP indiquent une prévalence du diabète de l'ordre de 6 à 10 % après cinq ans [31]. Ces diabètes peuvent décompenser brutalement [32]. Le traitement par biguanides n'est pas toujours suffisant (il existe un risque au moins théorique d'acidose lactique en association avec les INTI). Le recours à l'insuline peut être nécessaire et les fortes doses requises témoignent bien de l'insulino-résistance. L'arrêt du traitement antirétroviral doit se discuter dans ce cas. La place des thiazolidine-diones dans ce contexte n'est pas encore établie.

3.10. Acidose lactique

3.10.1. Facteurs de risque

L'acidose lactique est une complication rare mais extrêmement sévère des traitements comportant des INTI. Elle a été décrite dès 1990 avec des monothérapies par AZT. Des facteurs de risques de l'évolution vers l'acidose lactique ont pu être identifiés tels que l'âge, le sexe féminin, la surcharge pondérale, la grossesse en particulier durant le dernier trimestre. Dans les cas rapportés, la décompensation survient environ au bout d'un an d'exposition aux INTI, et peut être provoquée par un phénomène intercurrent : infection aiguë, altération des fonctions hépatiques.

3.10.2. Présentation clinique

Le tableau clinique de l'acidose lactique est celui d'une altération majeure de l'état général, dyspnée, vomissements, douleurs abdominales, puis défaillance rénale, cardiaque et hépatique [33,34]. Les patients sont le plus souvent lipoatro-

phiques (perte du tissu adipeux périphérique du visage, des fesses et des membres). Il existe une hyperlactatémie (> 5 mmol/l) et une acidose métabolique. Les LDH sont le plus souvent augmentées, les CPK normales et les transaminases élevées dans un tiers des cas. Une stéatose hépatique macro- et microvacuolaire, le plus souvent massive (80 % des hépatocytes), est fréquemment retrouvée lorsque la biopsie hépatique est réalisée [34]. La stéatose microvacuolaire est associée à une défaillance hépatique rapide. Les signes avant-coureurs de l'acidose lactique sont un amaigrissement brutal inexpliqué et la majoration d'une dyspnée et d'une fatigabilité musculaire. L'amaigrissement est rapide, de plusieurs kilos en quelques semaines, non expliqué par une diarrhée ou une infection opportuniste. Toute perte de poids inexpliquée chez un patient sous HAART doit faire évoquer le diagnostic même si le patient est encore en surpoids : les patients obèses semblent même présenter un sur-risque d'atteinte mitochondriale et surtout un risque majeur de stéatose hépatique. Le dysfonctionnement mitochondrial, quel qu'en soit le mécanisme, inhibe en effet la β -oxydation qui est la seule voie d'utilisation à des fins énergétiques du stock d'énergie lipidique : l'inhibition de la β -oxydation limite cette possibilité et provoque l'accumulation de triglycérides dans les tissus et particulièrement dans le foie. Ceci induit une stéatose macrovacuolaire, d'évolution progressive. S'il existe parallèlement une augmentation de la production de ROS, s'installera une stéato-hépatite avec des lésions micro et macrovacuolaires : ces lésions peuvent s'aggraver rapidement et aboutir à la défaillance hépatique, comme dans le cas de la fialuridine [35]. L'altération de la chaîne respiratoire mitochondriale induisant l'augmentation de la production de ROS, on comprend que l'atteinte hépatique d'origine mitochondriale soit un mécanisme central dans la toxicité à long terme des HAART.

3.10.3. Principes de prise en charge

La prise en charge des acidoses lactiques doit se faire en unité de soins intensifs car la dégradation clinique est le plus souvent très brutale. Elle comporte la gestion de la défaillance multiviscérale et celle de l'acidose lactique elle-même. Dans ce contexte, la production de lactate est dépendante d'un dysfonctionnement mitochondrial et il ne faut surtout pas corriger brutalement l'acidose : celle-ci protège la cellule en inhibant la glycolyse et donc en limitant la production de pyruvate. La correction progressive de l'acidose se fera par élimination pulmonaire et il faut maintenir une épuration pulmonaire du CO_2 la plus efficace possible (nécessité le plus souvent d'une assistance respiratoire tout en évitant l'hyperoxie) ; l'épuration extrarénale est aussi une possibilité en utilisant des bains bicarbonatés. On recherchera et on traitera un éventuel élément déclenchant de la décompensation (sepsis, toxicité hépatique surajoutée).

La mortalité reste d'environ 50 % malgré la réanimation.

3.11. Grossesse et traitements antirétroviraux

On soupçonne une augmentation de la fréquence des tableaux d'éclampsie chez les femmes enceintes traitées par ARV.

Une atteinte mitochondriale a été mise en évidence chez des enfants exposés in utero (que le traitement de la mère soit curatif ou prophylactique de la transmission mère-enfant). L'expression clinique peut être celle d'une atteinte neurologique ou bien s'exprimer seulement sur le mode d'une hyperlactatémie persistante à distance de l'exposition aux INTI. La présentation clinique chez le nourrisson est plus proche des maladies mitochondriales génétiques (atteinte cérébrale et myocardique).

3.12. Complications liées à la restauration immunitaire

Dans certains cas, l'ascension des cellules T CD4 sous trithérapie efficace peut être à l'origine d'une véritable pathologie de la restauration immunitaire [36].

On a décrit l'exacerbation paradoxale de pathologies infectieuses préexistantes, principalement dues à des agents intracellulaires, dans les premiers mois de restauration de la réponse immune cellulaire spécifique et inflammatoire. Des cas d'aggravation (extension ou apparition de lésions d'organes) d'infections par le bacille tuberculeux, les mycobactéries atypiques, le cytomégalovirus, le cryptocoque, ont été rapportés. Dans le même ordre d'idées, la restauration immunitaire peut être à l'origine d'une dégradation de la situation hépatique (majoration de la cytolyse, voire insuffisance hépatocellulaire), chez des patients co-infectés par le VIH et un virus hépatotrope, principalement le VHC, non traités pour leur hépatite chronique.

Par ailleurs, la restauration immunitaire a été rendue responsable de pathologies auto-immunes : syndromes ressemblant à la sclérose en plaques, thyroïdite de Hashimoto et surtout maladie de Basedow [37].

Notons enfin que les essais du T20 rapportent une augmentation de l'incidence des pneumopathies, présumées infectieuses mais pas toujours documentées au plan microbiologique [38].

4. Principes de prévention et attitude par rapport aux antirétroviraux

4.1. Généralités

Un patient sous ARV doit faire l'objet d'une surveillance clinicobiologique attentive et d'une éducation portant sur les modalités de prise des médicaments et leur toxicité attendue. Ces recommandations sont particulièrement importantes à la mise en route d'un traitement, pour réagir rapidement face aux signes annonçant par exemple une réaction d'hypersensibilité.

4.2. Toxicité mitochondriale

La meilleure prévention de la toxicité mitochondriale associée aux HAART serait bien sûr... de ne pas y recourir. Comme l'efficacité virologique ne peut souffrir de failles, une des solutions est le concept du traitement « retardé » jusqu'à une indication formelle (niveau d'immunodépression). L'autre concept en cours d'investigation est d'exposer le patient à des phases plus courtes de traitements pour permettre une « réparation mitochondriale », mais il n'y a actuellement aucune preuve indiquant une moindre toxicité mitochondriale au cours des traitements dits séquentiels. La prévention de la toxicité mitochondriale par la supplémentation en anti-oxydants ne repose pas sur des preuves établies mais semble logique chez les patients ayant certainement un déficit vitaminique et/ou en anti-oxydants : patients au stade sida, cachectiques ou souffrant d'une malabsorption, grands alcooliques.

Si le contexte est évocateur, il faut rechercher une acidose métabolique. La présence d'une lactatémie supérieure à 5 mmol/l, d'une acidose, de signes cliniques de gravité (dyspnée, amaigrissement rapide, signes neurologiques), d'un contexte particulier (femme enceinte, insuffisance hépatique préalable ou infection aigüe concomitante) impose l'hospitalisation et l'arrêt des ARV. Après normalisation clinique et biologique, la réintroduction des ARV, selon un autre schéma, peut être envisagée.

La toxicité mitochondriale est a priori due aux INTI. Devant une atteinte viscérale, il faut arrêter le traitement le plus souvent incriminé (par exemple : ddC, ddI ou d4T pour les neuropathies, AZT pour les myopathies) et choisir une alternative dans la même classe. Dans le cas d'une atteinte plus générale, comme l'hyperlactatémie symptomatique [22], on peut « switcher » à l'intérieur de la famille des INTI en privilégiant ceux réputés les moins toxiques pour la mitochondrie (3TC, TDF, ABC), ou interrompre les ARV. L'amélioration clinique doit être nette dans les premières semaines, même si la lactatémie peut mettre un peu plus longtemps à revenir à des valeurs basales.

4.3. Anomalies du métabolisme glucidolipidique

La question est de savoir si d'une part les anomalies induites par les ARV doivent être traitées pour corriger le sur-risque cardiovasculaire qui semble apparaître dans les études observationnelles, et d'autre part si les traitements « classiques » sont efficaces dans ce contexte physiopathologique particulier. Quelques études contrôlées démontrent ainsi un effet certes statistiquement significatif, mais souvent quantitativement et qualitativement décevant, des hypolipémiants. Le changement des ARV (éviction des IP ou de l'EFV) ou leur interruption peuvent être discutés.

5. Conclusion

Quel que soit le problème rencontré, une modification ou un arrêt des ARV peut être la solution. Les changements d'ARV ne se conçoivent qu'à efficacité équivalente, ce qui peut poser problème en cas d'antériorité thérapeutique. En cas d'interruption du traitement, il convient, si possible, d'arrêter tous les ARV en même temps pour éviter l'apparition de virus résistants, mais la longue demi-vie plasmatique des INNTI justifie des précautions particulières (idéalement, arrêt une semaine avant celui des INTI et des IP si la situation le permet). Ces décisions seront donc prises en se guidant précisément sur les antécédents thérapeutiques et la documentation antérieure de résistances génotypiques aux différentes molécules.

Références

- [1] Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1998;338:853–60.
- [2] Delfraissy JF. Prise en charge des personnes infectées par le VIH. Paris: Flammarion; 2002.
- [3] Dariosecq JM, Girard PM. Antirétroviraux. Memento thérapeutique. Paris: Doin; 2003.
- [4] Gerard Y, Maulin L, Yazdanpanah Y, et al. Symptomatic hyperlactatemia: an emerging complication of antiretroviral therapy. *aids* 2000;14:2723–30.
- [5] Johnson AA, Ray AS, Hanes J, et al. Toxicity of antiviral nucleoside analogs and the human mitochondrial ADN polymerase. *J Biol Chem* 2001;276(44):40847–57.
- [6] Lim SE, Copeland WC. Differential incorporation and removal of antiviral deoxynucleotides by human ADN polymerase gamma. *J Biol Chem* 2001;276(26):23616–23.
- [7] Moyle GJ, Debasis D, Mandalia S, et al. Hyperlactatemia and lactic acidosis during antiretroviral therapy: relevance, reproductibility and possible risk factors. *AIDS* 2002;16:1341–9.
- [8] John M, Moore CB, James IR, et al. Chronic hyperlactatemia in HIV-infected patients taking antiretroviral therapy. *AIDS* 2001;15:717–23.
- [9] De la Asuncion JG, del Olmo ML, Sastre J, et al. AZT treatment induces molecular and ultrastructural oxidative damage to muscle mitochondria. Prevention by antioxidant vitamins. *J Clin Invest* 1998;102:4–9.
- [10] McComsey G, Tan DJ, Lederman M, Wilson E, Wong LJ. Analysis of the mitochondrial ADN genome in the peripheral blood leukocytes of HIV-infected patients with or without lipotrophy. *AIDS* 2002;16:513–8.
- [11] Bastard JP, Caron M, Vidal H, et al. Association between altered expression of adipogenic factor SREBP1 in lipotrophic adipose tissue from HIV-1-infected patients and abnormal adipocyte differentiation and insulin resistance. *Lancet* 2002;359:1026–31.
- [12] Dressman J, Kincer J, Matveev SV, et al. HIV protease inhibitors promote atherosclerotic lesion formation independent of dyslipidemia by increasing CD36-dependent cholesteryl ester accumulation in macrophages. *J Clin Invest* 2003;111:389–97.
- [13] Caumes E, Bocquet H, Gentilini M. Toxidermies et infection par le VIH. *Med Mal Infect* 1995;25:488–99.

- [14] Coopman SA, Johnson RA, Platt R, Stern RS. Cutaneous disease and drug reactions in HIV infection. *N Engl J Med* 1993;328:1670–4.
- [15] Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med* 1994;331:1272–8.
- [16] Saiag P, Caumes E, Chosidow O, Revuz J, Roujeau JC. Drug-induced toxic epidermal necrolysis (Lyell syndrome) in patients infected with the human immunodeficiency virus. *J Am Acad Dermatol* 1992;26:567–74.
- [17] Karras A, Rabian C, Zylberberg H, et al. Severe anoxic hepatic necrosis in an HIV-1—HCV coinfecting patient starting antiretroviral triple combination therapy with zidovudine, lamivudine and indinavir. *AIDS* 1998;12:827–9.
- [18] Hollmig KA, Beck SB, Doll DC. Severe bleeding complications in HIV-positive haemophilic patients treated with protease inhibitors. *Eur J Med Res* 2001;6:112–4.
- [19] Moyle GJ, Sadler M. Peripheral neuropathy with nucleoside antiretrovirals: risk factors, incidence and management. *Drug Saf* 1998;19:481–94.
- [20] Simpson D, Estanislao L, Marcus K, et al. HIV-associated neuromuscular weakness syndrome. 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston Abstract 87. 2003.
- [21] Escaut L, Monsuez JJ, Chironi G, et al. Coronary heart disease in HIV-infected patients. *Intensive Care Med* 2003;29:969–73.
- [22] Barbaro G. Cardiovascular manifestations of HIV-infection. *Circulation* 2002;106:1420–5.
- [23] Frerichs FCP, Dingemans KP, Brinkman K. Cardiomyopathy with mitochondrial damage associated with nucleoside reverse-transcriptase inhibitors. *N Engl J Med* 2002;347:1895–6.
- [24] Kopp JB, Miller KD, Mican JAM, et al. Crystalluria and urinary tract abnormalities associated with indinavir. *Ann Intern Med* 1997;127:119–25.
- [25] Karras A, Lafaurie M, Furco A, et al. Tenofovir-related nephrotoxicity in human immunodeficiency virus-infected patients: three cases of renal failure, Fanconi syndrome, and nephrogenic diabetes insipidus. *Clin Infect Dis* 2003;36:1070–3.
- [26] Orenstein R, et al. Treatment-associated hepatitis. *The AIDS Reader* 1999;9:339–46.
- [27] Stein DS. A new syndrome of hepatomegaly with severe steatosis in HIV seropositive patients. *AIDS Clin Care* 1994;6:17–21.
- [28] Brinkman K, ter Hofstede HJM, Burger DM, Smeitink JAM, Koopmans PP. Adverse effects of reverse transcriptase inhibitors: mitochondrial toxicity as common pathway. *AIDS* 1998;12:1735–44.
- [29] Sulkowski MS, Thomas DL, Chaisson RE, Moore RD. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with HIV and the role of hepatitis B or C infection. *JAMA* 2000;283:74–80.
- [30] Frippiat F, Derue G, Heller F, Honore P, Moreau M, Vandercam B. Acute pancreatitis associated with severe lactic acidosis in HIV-infected patients receiving triple therapy. *J Antimicrob Chemother* 2000;45:411–2.
- [31] Saves M, Raffi F, Capeau J, et al. Factors related to lipodystrophy and metabolic alterations in patients with HIV-infection receiving HAART. *Clin Infect Dis* 2002;34:1396–405.
- [32] Besson C, Jubault V, Viard JP, Pialoux G. Ketoacidosis associated with protease inhibitor therapy. *AIDS* 1998;12:1399–400.
- [33] Falco V, Rodriguez D, Ribera E, et al. Severe nucleoside associated lactic acidosis in HIV-infected patients: report of 12 cases and review of the literature. *Clin Infect Dis* 2002;34:838–46.
- [34] Carr A, Miller J, Law M, Cooper D. A syndrome of lipodystrophy, lactic acidemia and liver dysfunction associated with HIV nucleoside therapy: contribution to protease inhibitor-related lipodystrophy syndrome. *AIDS* 2000;14:F25–32.
- [35] Mc Kenzie R, Fried MW, Sallie R, et al. Hepatic failure and lactic acidosis due to fialuridine (FIAU), an investigational nucleoside analogue for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 1995;333:1099–105.
- [36] Gea-Banacloche JC, Lane HC. Immune reconstitution in HIV infection. *AIDS* 1999;13(suppl A):S25–38.
- [37] Jubault V, Penfornis A, Schillo F, et al. Sequential occurrence of thyroid autoantibodies and Graves' disease after immune restoration in severely immunocompromised HIV-1-infected patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4254–7.
- [38] Lalezari JP, Henry K, O'Hearn M, et al. Enfuvirtide, an HIV-1 fusion inhibitor, for drug-resistant HIV infection in North and South America. *N Engl J Med* 2003;348:2175–82.