

VIH et autres infections chroniques: complications vasculaires

Madeleine Durand, MD MSc FRCPC
CHUM / CRCHUM
24 novembre 2017



Conflits d'intérêts

Aucun

Plan de la présentation

- Le VIH comme modèle d'infection chronique
- Infection, immunité et maladie vasculaire : évidences biologiques
- Maladie vasculaire artérielle et VIH (et autres infections)
- Thrombo-embolies veineuse et VIH (et autres infections)
- Évidences probantes pour guider la pratique clinique
 - Prévention des maladies artérielles
 - Prévention des maladies veineuses

Épidémiologie du VIH au Canada:

www.catie.ca

- En 2014; 75 000 Canadien vivent avec le VIH.
 - 53% HARSAH
 - 19% UDIV
 - 31% contact hétérosexuels, 15% originaire de pays endémiques
 - < 1% attribuables aux transfusion ou transmission verticale
 - 9% premières Nations
 - 22% femmes
- La prévalence augmente
- Environ 1 personnes sur 5 vivant avec le VIH ignore son statut
- 26 000 décès au Canada depuis le début de l'épidémie



Canada's source for
HIV and hepatitis C
information



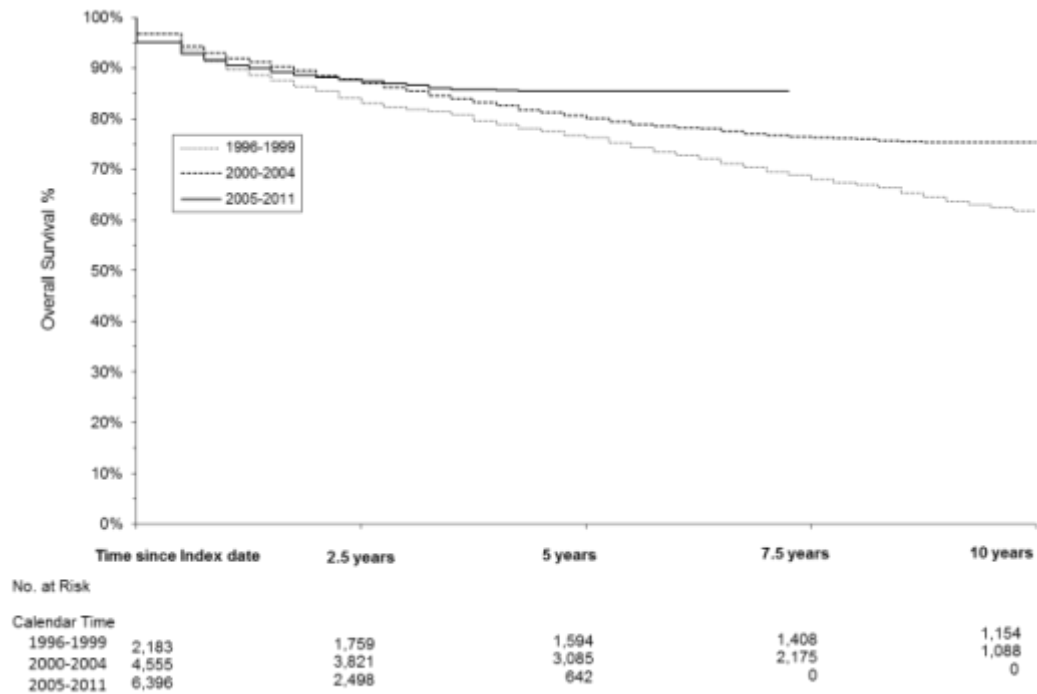
Université
de Montréal

Une épidémie vieillissante

The Aging of the HIV Epidemic in the US CDC Surveillance Data

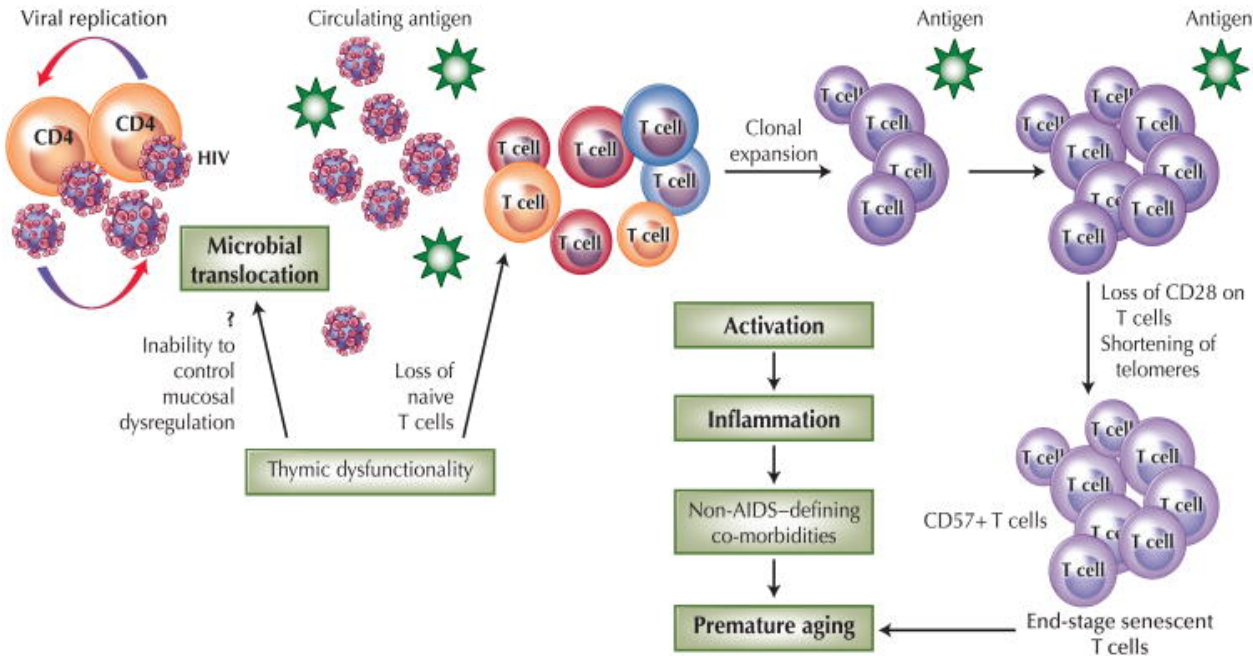


Cohorte RAMQ et VIH : Survie selon date index



Espérance de vie: VIH vs population générale

Vivre avec une infection chronique induit un vieillissement immunitaire prématuré



- Profil similaire associé à l'âge
- Profil similaire associé au CMV

Progressive decrease of $CD8^{\text{high}+} CD28^+ CD57^-$ cells with ageing
J. Merino et al. Clin Exp Immunol 1998; 112:48-51

Early Immune Senescence in HIV Disease

Seema Desai and Alan Landay *Curr HIV/AIDS Rep.* 2010 Feb; 7(1): 4-10.



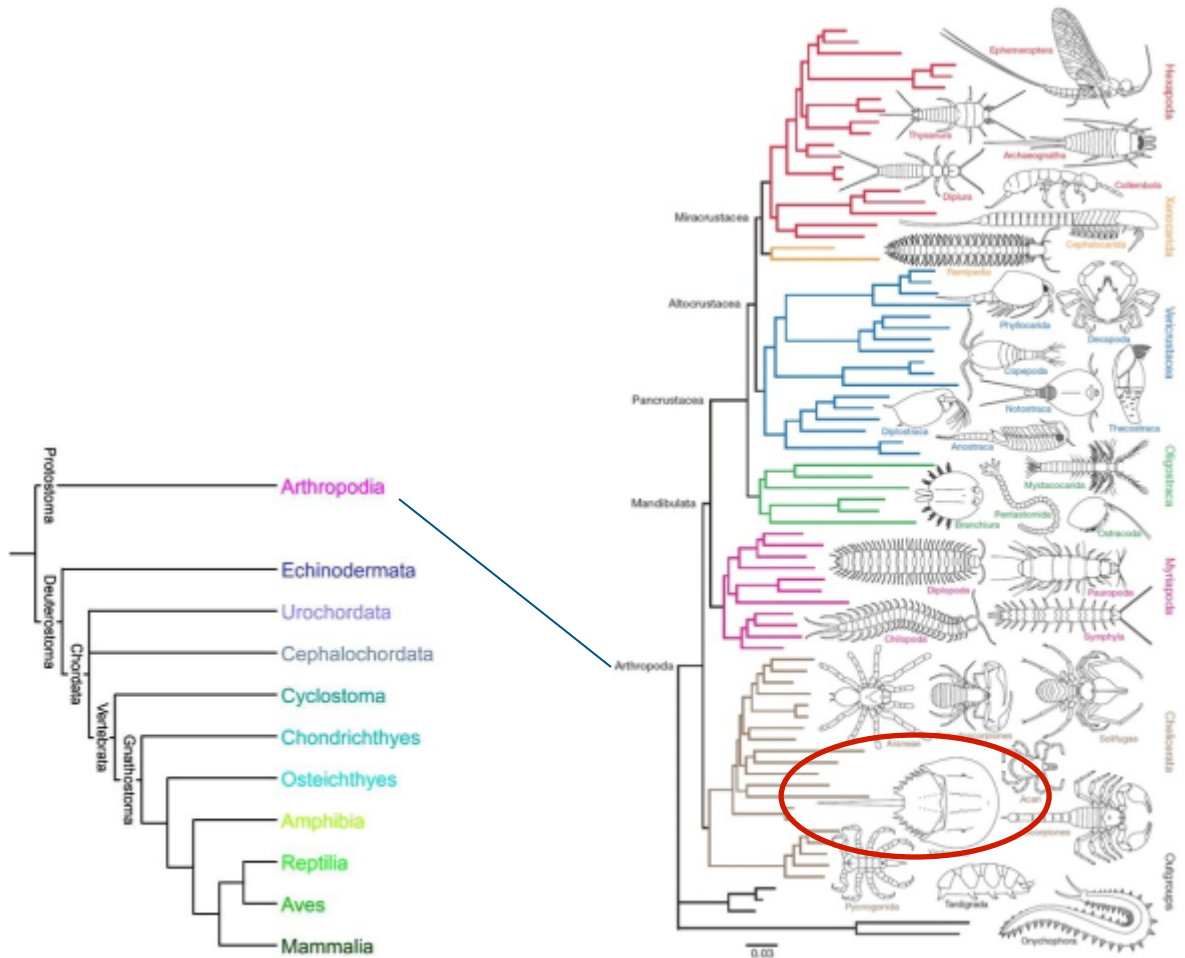
Systeme immunitaire et homéostasie vasculaire

Interface hémostasie/immunologie

- Exemples de stimulus infectieux (fulminants) affectant la coagulation
 - Choc septique
 - CIVD
 - PTT SHU
- Il y a une plausibilité biologique à ce qu'une infection virale chronique qui induit une activation à bas bruit du système immunitaire augmente la thrombose

La minute conciliation travail-famille





Limule de mer, infection et hémostasie



Limulus Amebocyte Lysate (LAL) Test

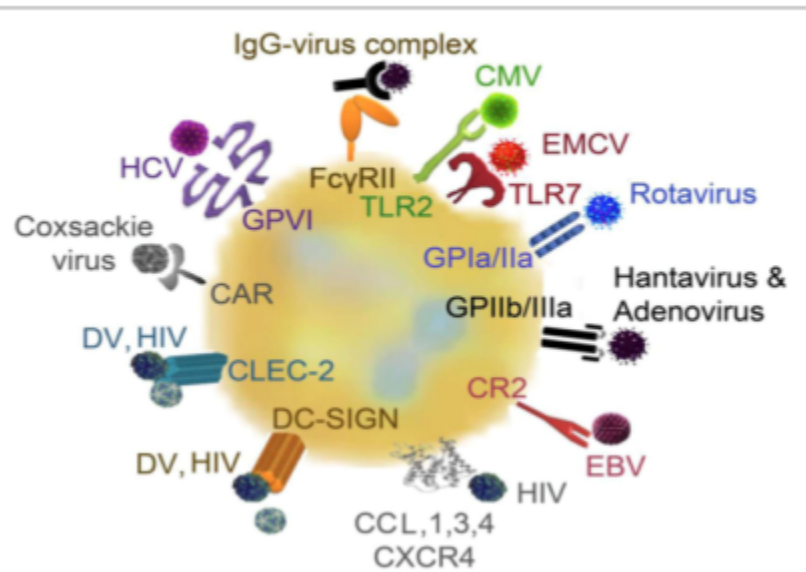
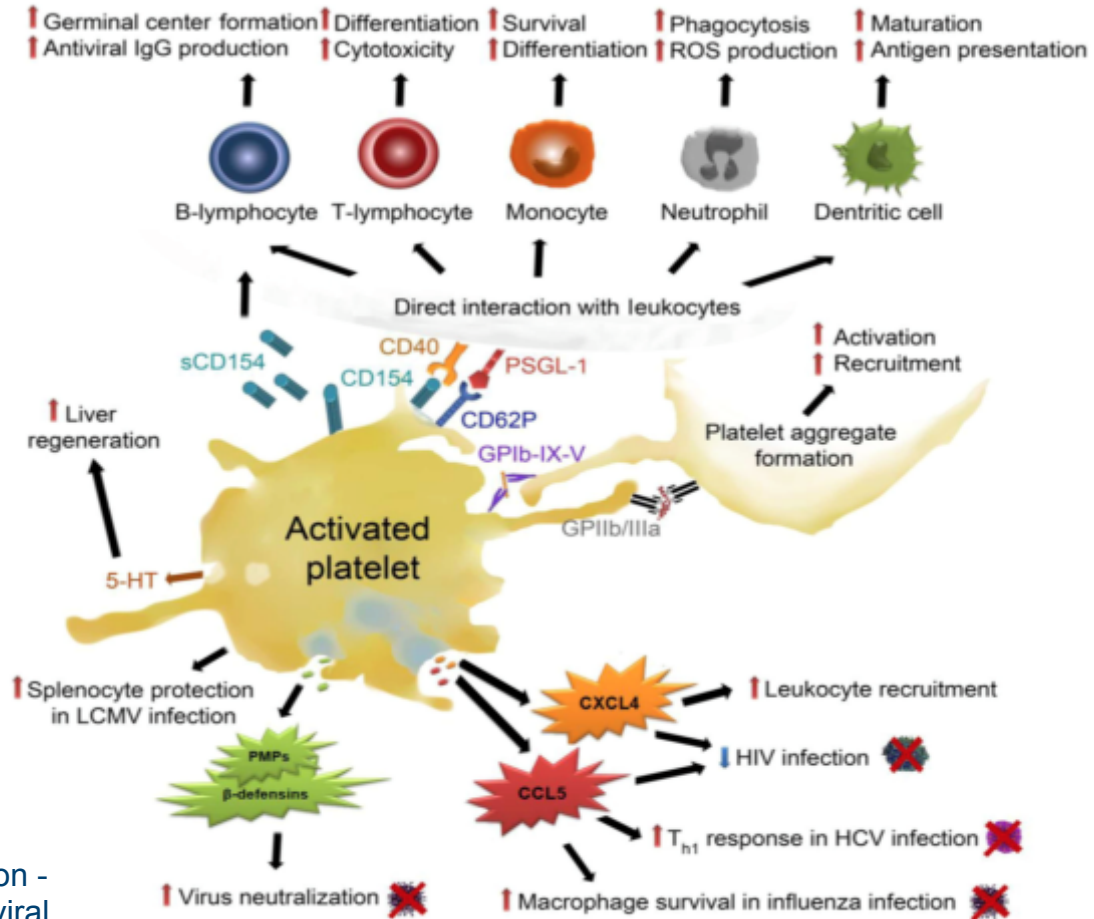


FIGURE 2 | Platelet receptors for viruses: platelets and viruses can directly interact via a plethora of surface receptors. CMV binds to platelets via TLR2, EMCV interacts via TLR7, rotavirus utilizes GPIa/IIa to bind to platelets and hantavirus and adenovirus interact with platelets via GPIIb/IIIa. EBV–platelet interaction occurs via CR2. HIV and DV bind to lectin receptors such as CLEC-2 and DC-SIGN. HIV further interacts with CXCR4 and CCL3 and CCL5. Platelets express the Coxsackie virus-specific receptor, CAR, and HCV interacts with platelets via GPVI. CAR, Coxsackie-adenovirus receptor; CLEC-2, C-type lectin domain family 2; CCL, chemokine (C–C motif) ligand; CMV, cytomegalovirus; CR, complement receptor; CXCR4, C–X–C chemokine receptor type 4; EBV, Epstein–Barr virus; EMCV, encephalomyocarditis virus; DC-SIGN, dendritic cell-specific intercellular adhesion molecule-3-grapping non-integrin; DV, Dengue virus; FcγRII, Fc receptor γ II; GP, glycoprotein; HCV, hepatitis virus C; HIV, human immunodeficient virus; IgG, immunoglobulin G; TLR, toll-like receptor;

Assinger A. Platelets and infection - an emerging role of platelets in viral infection. *Frontiers in immunology*. 2014;5:649.



Assinger A. Platelets and infection - an emerging role of platelets in viral infection. *Frontiers in immunology*. 2014;5:649.



Infections virales chroniques et Maladie Artérielle

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

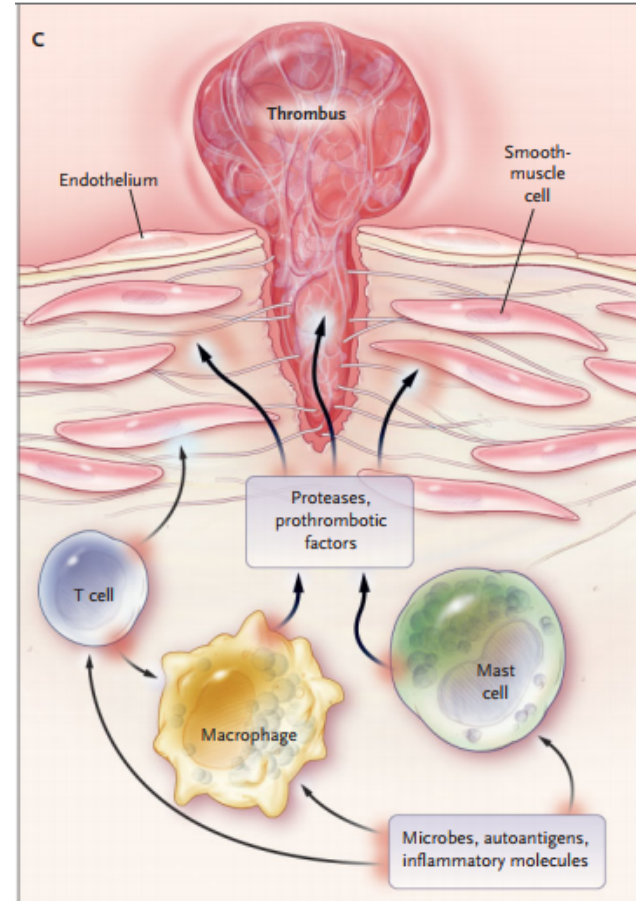
REVIEW ARTICLE

MECHANISMS OF DISEASE

Inflammation, Atherosclerosis, and Coronary Artery Disease

Göran K. Hansson, M.D., Ph.D.

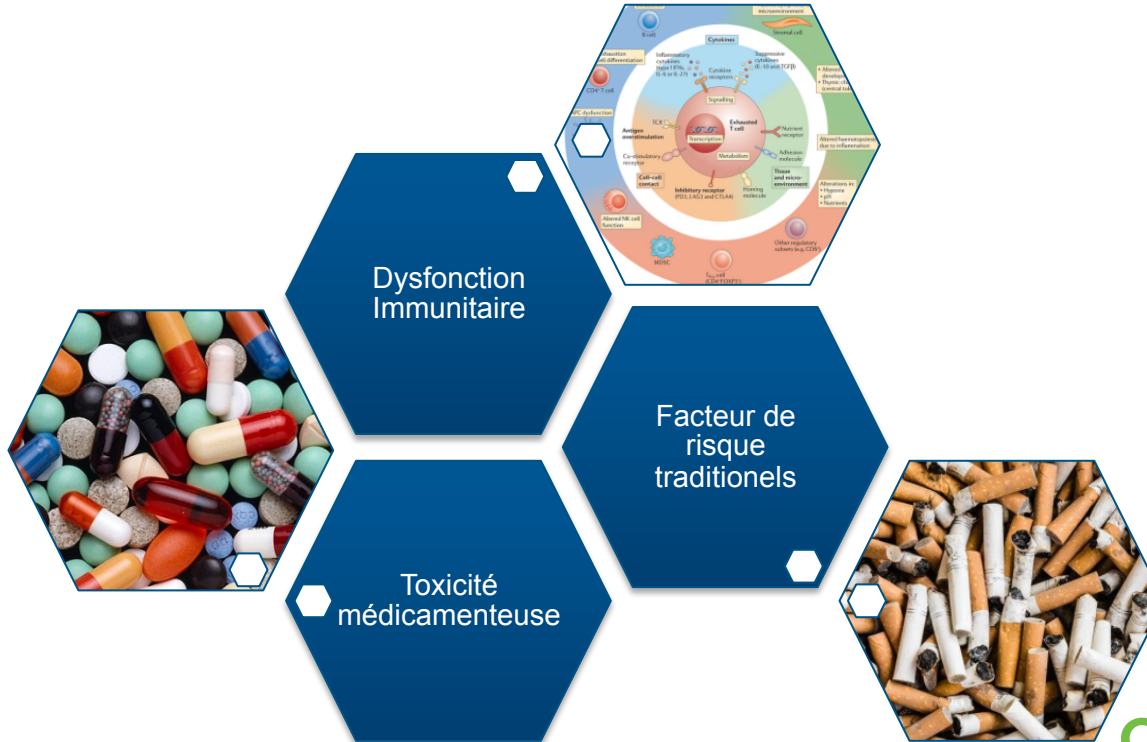
N ENGL J MED 352;16 WWW.NEJM.ORG APRIL 21, 2005



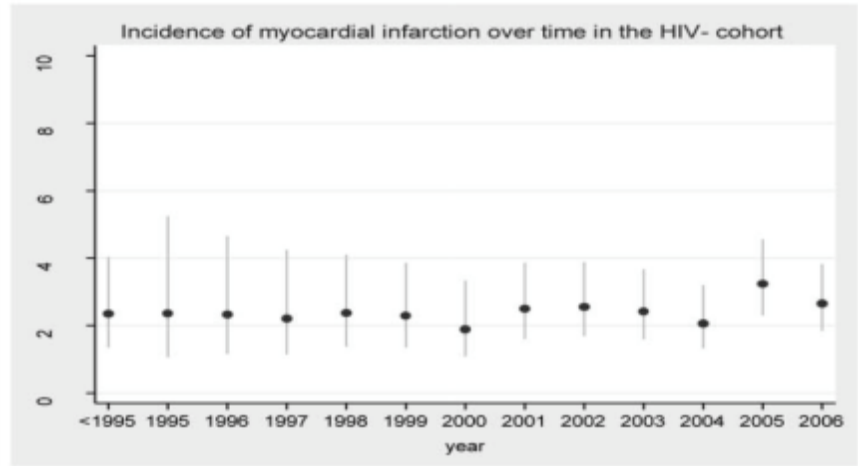
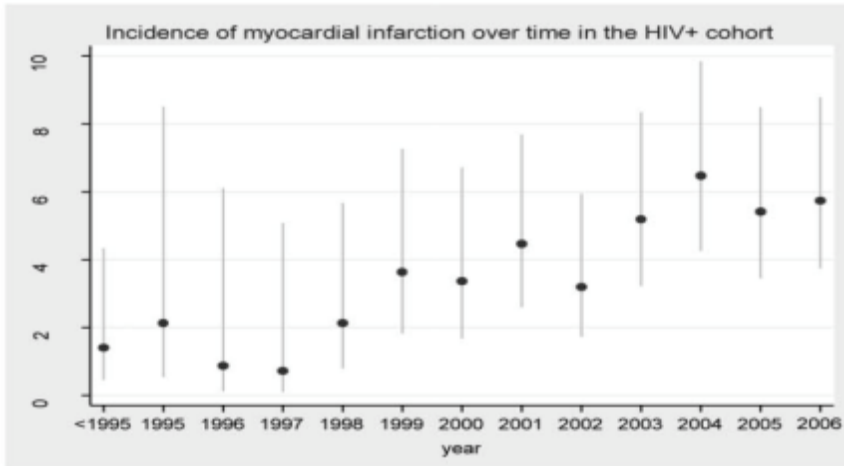
CRCHUM

Université
de Montréal

VIH et maladie vasculaire artérielle

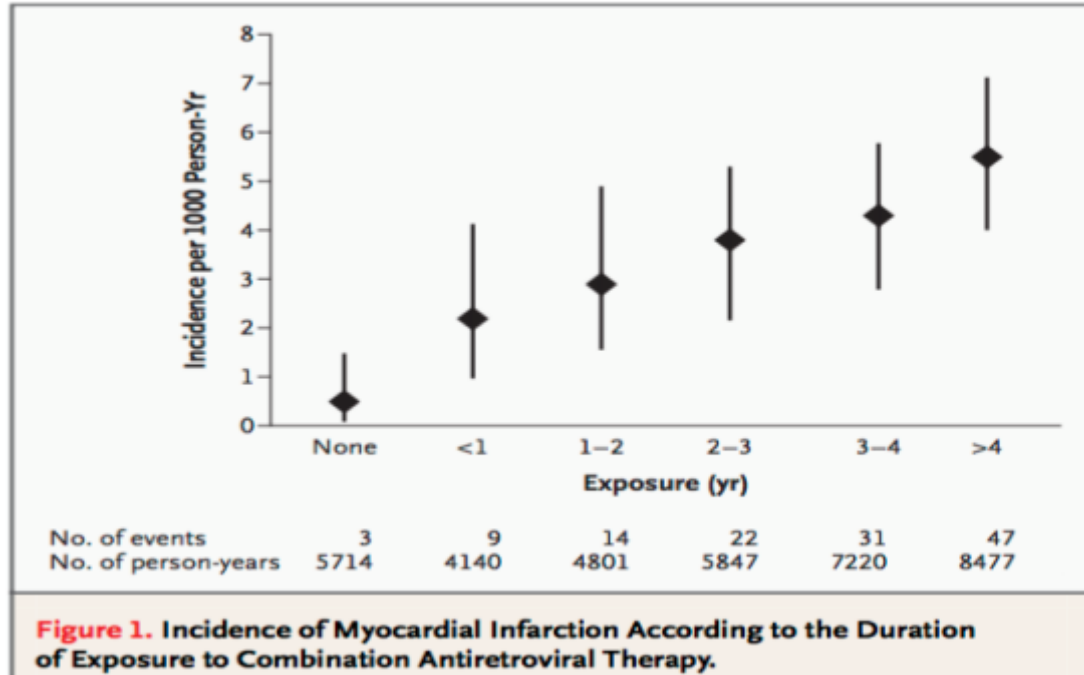


Cohorte RAMQ VIH: incidence des IAM en fonction du temps



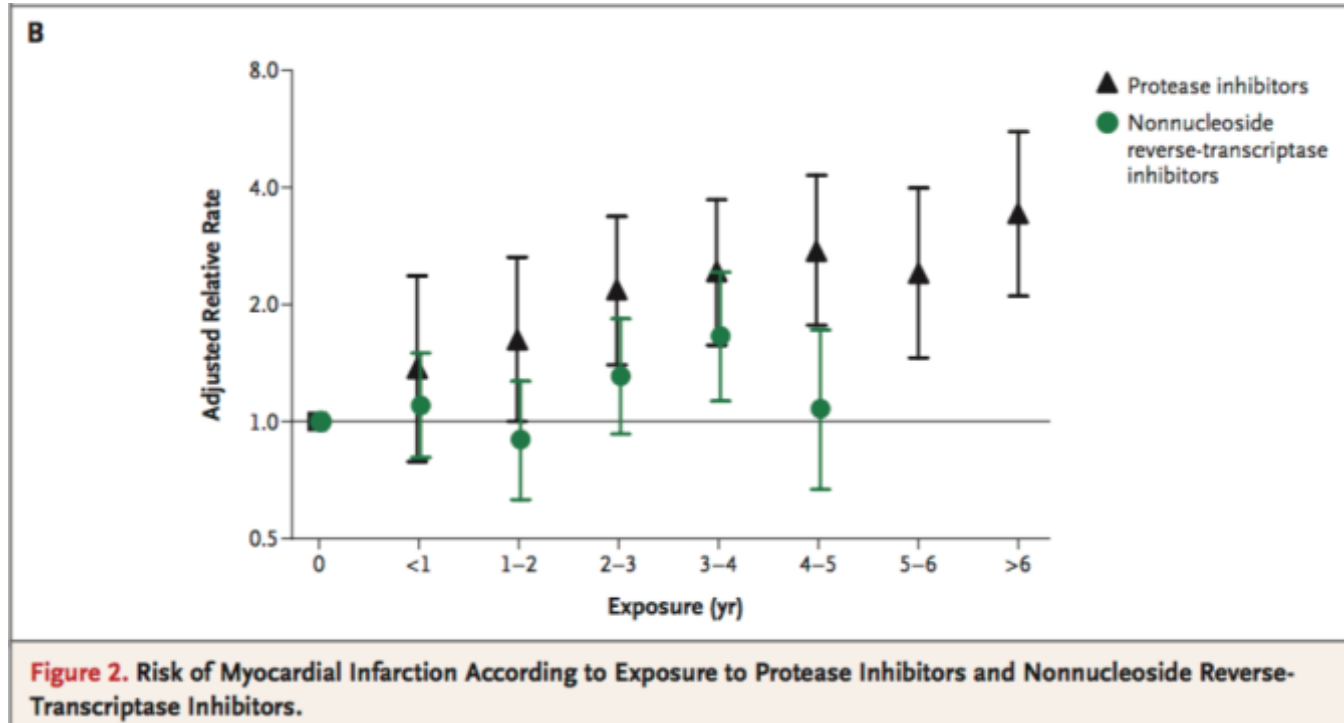
Durand et al
Association Between HIV Infection, ART, and Risk of AMI
J Acquir Immune Defic Syndr • Volume 57, Number 3, July 1, 2011

Toxicité médicamenteuses



N ENGL J MED 349:21 WWW.NEJM.ORG NOVEMBER 20, 2003

Cohorte D:A:D



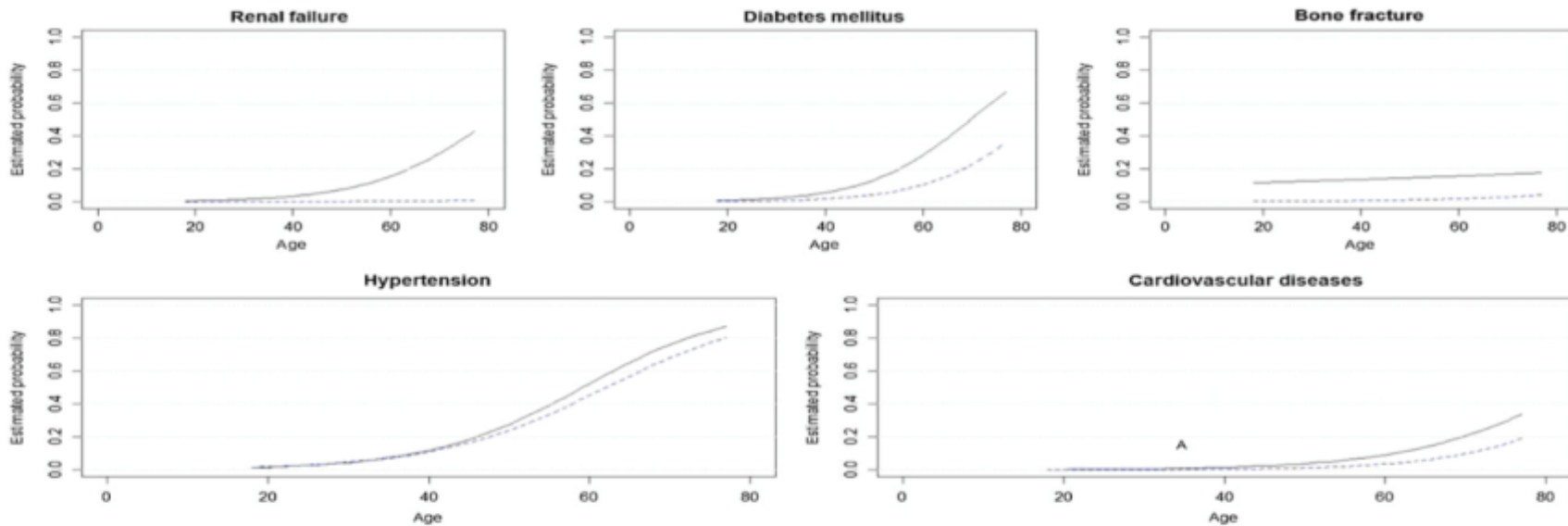


Figure 1. Comparative risk of hypertension, diabetes mellitus, renal failure, cardiovascular disease, and fracture, by age, among patients versus control subjects.

Guaraldi G, Orlando G, Zona S, et al. Premature age-related comorbidities among HIV-infected persons compared with the general population. *Clin Infect Dis*. 2011;53:1120–1126.

Autres viroses chroniques

Research Letters

Association between hepatitis C virus seropositivity, carotid-artery plaque, and intima-media thickening

Dr Nobukazu Ishizaka, MD, Yuko Ishizaka, MD, Eiko Takahashi, MD, Ei-ichi Tooda, RMS, Hideki Hashimoto, DrPH, Prof Ryozo Nagai, MD, Minoru Yamakado, MD

Published: 12 January 2002

ORIGINAL RESEARCH



Arterial Stiffness Is Associated With Cytomegalovirus-Specific Senescent CD8⁺ T Cells

Hee Tae Yu, MD, PhD;* Jong-Chan Youn, MD, PhD;* Jong Hoon Kim, MD, PhD; Yeon-Jae Seong, MD, PhD; Su-Hyung Park, PhD; Hyeon Chang Kim, MD, PhD; Won-Woo Lee, DVM, PhD; Sungha Park, MD, PhD; Eui-Cheol Shin, MD, PhD

J Am Heart Assoc. 2017

DOI: 10.1111/j.1468-1293.2009.00815.x

HIV Medicine (2010), 11, 462–468

No claim to original US government works

ORIGINAL RESEARCH

Hepatitis C virus coinfection and the risk of cardiovascular disease among HIV-infected patients

R Bedimo,^{1,2} A O Westfall,³ M Mugavero,⁴ H Drechsler,^{1,2} N Khanna^{1,2} and M Saag⁴

¹Department of Medicine, VA North Texas Health Care System, Dallas, TX, USA, ²Department of Medicine, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, TX, USA, ³School of Public Health, University of Alabama at Birmingham, Birmingham, AL, USA and ⁴Department of Medicine, University of Alabama at Birmingham, Birmingham, AL, USA

CRCHUM

Université
de Montréal



Infections virales chroniques et Thrombo-embolies veineuses

GENETIC RISK FACTORS:

AT Deficiency

Protein C Deficiency

Protein S Deficiency

Factor V Leiden

Factor II G20210A

HIV-RELATED

HYPERCOAGULABLE STATE:

Protein S deficiency

Protein C deficiency

AT deficiency

Antiphospholipid syndrome

Tissue factor

Homocysteine

Microparticles

ENDOTHELIAL DYSFUNCTIONS:

P-selectin

sTM, TFPI

v-WF

PAI-1, tPA

VIRAL RISK FACTORS:

CD4+ < 200

Detectable Viral Load

ACQUIRED TRADITIONAL

RISK FACTORS:

Advancing Age

Obesity (BMI >30)

Previous Thrombosis

Cigarette Smoking

Hypertension

Immobilization

Injecting Drug Use

Pregnancy

OPPORTUNISTIC INFECTIONS :

Cytomegalovirus

Tuberculosis

Pneumocystis jirovecii

IATROGENIC:

Indwelling catheters

Surgery

Protease inhibitors

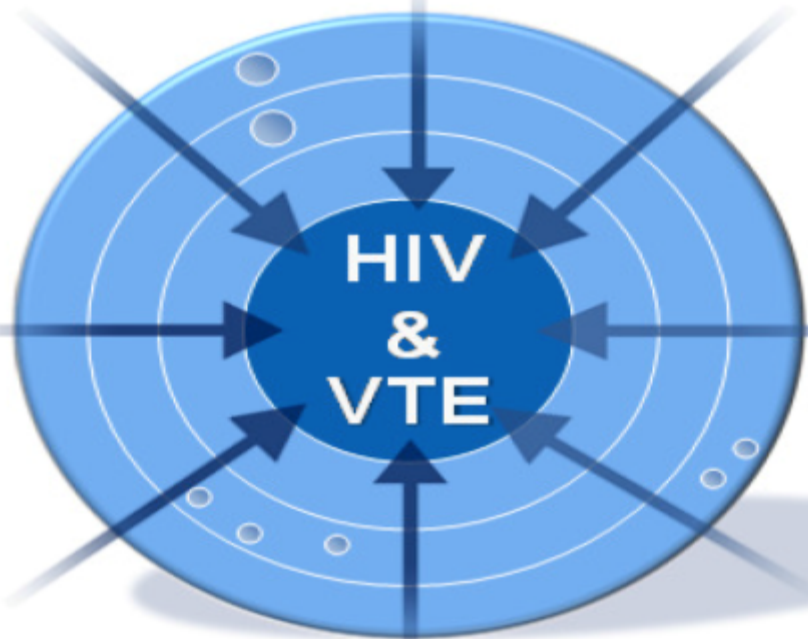
Megestrol Acetate

HIV-RELATED MALIGNANCIES:

Kaposi Sarcoma

Non-Hodgkin Lymphoma

Solid Tumors



Évidence épidémiologique

- Une étude de cohorte Danoise

Rasmussen, L.D., et al., *HIV and risk of venous thromboembolism: a Danish nationwide population-based cohort study*. HIV Med, 2011. **12**(4): p. 202-10.

- 4333 pts VIH+ / 43330 VIH- appariés âge et sexe (95-2008)
- Stratifié selon UDIV
- 148 TEV (56 UDIV/92 non UDIV)
- IRR ajustés (limité aux non UDIV)
 - thromboses provoquées 5.51 [3.29-9.23]
 - Thromboses non provoquées 3.42 [2.58-4.54]

Traitement antirétroviral combiné

- SMART
 - Lors des interruption de tx, les facteurs anticoagulant diminuait (AT) et augmentation de facteurs pro-coagulants (FVIII)
 - Suggère que les ARV joueraient un rôle pour diminuer le risque de thrombose, via la suppression de la réplication virale

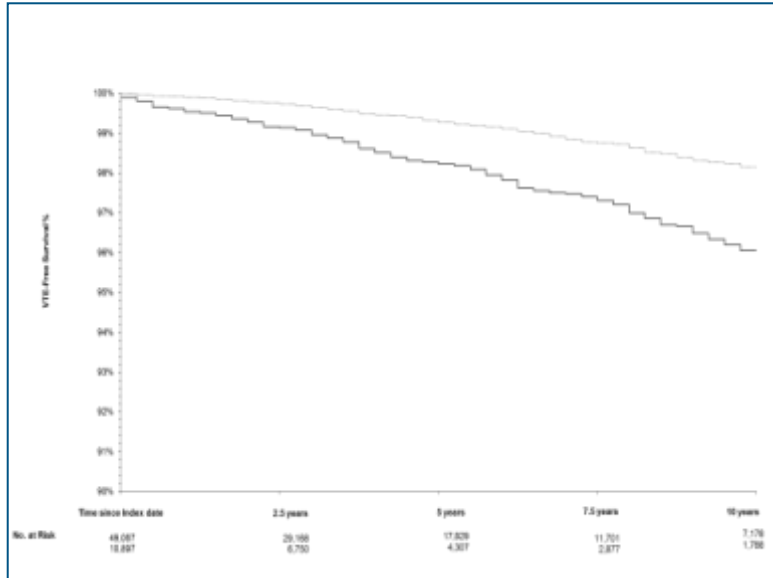
Baker JV, Brummel-Ziedins K, Neuhaus J, Duprez D, Cummins N, Dalmau D, et al. HIV Replication Alters the Composition of Extrinsic Pathway Coagulation Factors and Increases Thrombin Generation. *J Am Heart Assoc.* 2013; 2(4):e000264.

Étude pilote CHUM

- Étude transversale (Dre Sylvie Berthoumieux)
- Identification de toutes les TEV sur 10 ans chez pts VIH (n=64)
- Appariés à TEV chez pts non VIH (sélectionnés au hasard dans les mêmes années calendaire, n=124)

	VIH+	VIH -	p
Sexe Masculin	94%	44%	<0.001
Age moyen	45	62	<0,001
TEV idiopathique	47%	27%	0,005

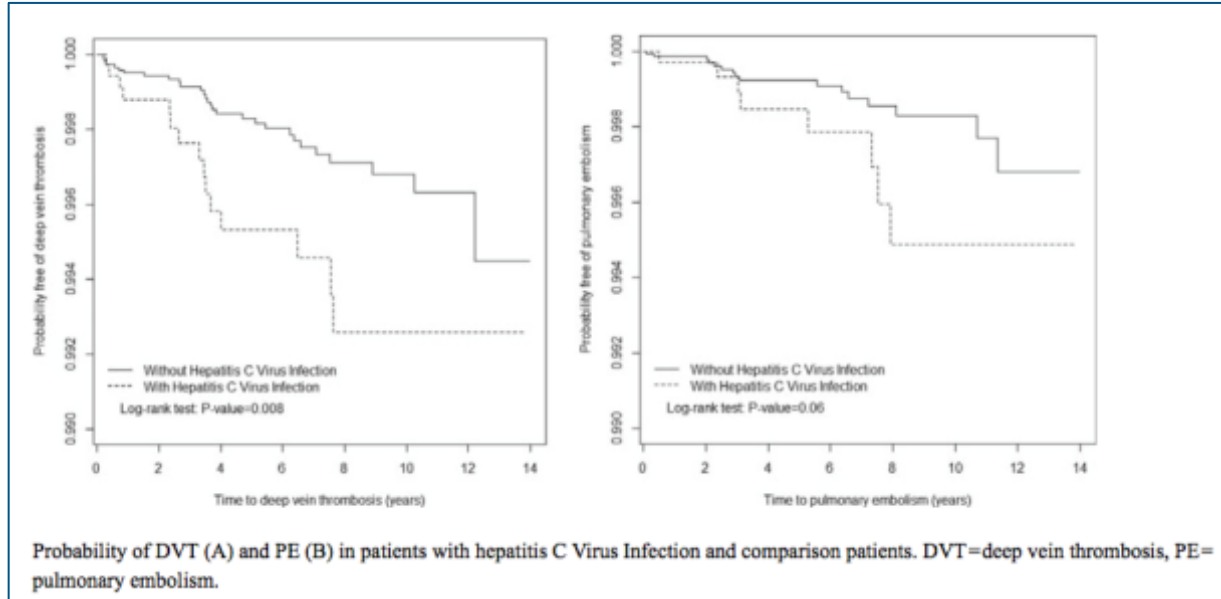
Cohorte RAMQ: Courbes de survie



Incidence des TEV chez les pts VIH est de 4,30, contre 1,74 par 1000 PA chez les pts non-VIH

IRRa 2,43 [2,08-2,86]

Hépatite C et thromboses veineuse



Hepatitis C Virus Infection Associated With an Increased Risk of Deep Vein Thrombosis

A Population-Based Cohort Study

Chun-Cheng Wang, MD, Chiz-Tzung Chang, MD, PhD, Cheng-Li Lin, MS, I-Ching Lin, MD, MS, PhD, and Chia-Hung Kao, MD

Medicine (Baltimore). 2015 Sep; 94(38): e1585.



Infections et risque vasculaire

Une fois convaincus...
Que faire?

Conduite clinique

- Peu (pas) de données probantes pour appuyer des recommandations spécifiques aux patients vivant avec des infections chroniques
- Traiter l'infection est bénéfique
- Consensus d'experts pour reconnaître et traiter agressivement les FR traditionnels de MCV

Not found



Q hiv



[Evidence-Based Medicine]

 CHEST

Antithrombotic Therapy for VTE Disease CHEST Guideline and Expert Panel Report



*Clive Kearon, MD, PhD; Elie A. Akl, MD, MPH, PhD; Joseph Ornelas, PhD; Allen Blaivas, DO, FCCP;
David Jimenez, MD, PhD, FCCP; Henri Bounameaux, MD; Menno Huisman, MD, PhD;
Christopher S. King, MD, FCCP; Timothy A. Morris, MD, FCCP; Namita Sood, MD, FCCP;
Scott M. Stevens, MD; Janine R. E. Vintch, MD, FCCP; Philip Wells, MD; Scott C. Waller, MD;
and COL Lisa Moores, MD, FCCP*



CHEST

Supplement

ANTITHROMBOTIC THERAPY AND PREVENTION OF THROMBOSIS, 9TH ED: ACCP GUIDELINES

Executive Summary

Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines

*Gordon H. Guyatt, MD, FCCP; Elie A. Akl, MD, PhD, MPH; Mark Crowther, MD;
David D. Cutterman, MD, FCCP; Holger J. Schünemann, MD, PhD, FCCP; for the American
College of Chest Physicians Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis Panel **



Université 
de Montréal

- VIH 40 ans et plus, sous ARV x 6 mois, risque MCV à 10 ans de moins de 15%
- RDM 1: 1 Pitavastatin 4 mg vs Placebo
- Outcome primaire: temps à l'évènement d'un outcome composé cardiovasculaire
 - atherosclerotic or other CVD death, nonfatal myocardial infarction, unstable angina hospitalization, coronary or peripheral arterial revascularization, nonfatal stroke or transient ischemic attack, urgent peripheral arterial disease ischemic event
- Résultats avril 2020




STUDY PROTOCOL

Open Access

The Canadian HIV and aging cohort study - determinants of increased risk of cardio- vascular diseases in HIV-infected individuals: rationale and study protocol



Madeleine Durand^{1*} , Carl Chartrand-Lefebvre², Jean-Guy Baril³, Sylvie Trottier³, Benoit Trottier³, Marianne Harris⁴, Sharon Walmsley⁵, Brian Conway⁵, Alexander Wong⁶, Jean-Pierre Routy⁷, Colin Kovacs⁸, Paul A. MacPherson⁹, Kenneth Marc Monteith⁹, Samer Mansour⁹, George Thanassoulis¹⁰, Michal Abrahamowicz¹¹, Zhitong Zhu¹¹, Christos Tsoukas¹², Petronela Ancuta¹³, Nicole Bernard¹⁴, Cécile L. Tremblay¹³ and For the investigators of the Canadian HIV and Aging Cohort Study

Conclusion

- Relations étroites entre système immunitaires et maintien de l'homéostasie vasculaire artérielle et veineuse
- Dysfonctions immunes induite par les infections virales chroniques font pencher vers
 - Thrombose
 - Athérogénicité
- Facteurs de risque traditionnels de maladies vasculaires sont plus prévalents chez certaines populations atteintes de viroses chroniques
- Les traitements complexes combinés ont des effets adverses cardiovasculaires
- Réelles évidences épidémiologiques de risque artériel et veineux augmenté en présence de virose chroniques
- Peu encore d'évidences probantes sur la prise en charge du risque cardiovasculaire lié à l'infection virale chronique

Merci beaucoup!

Symposium VIH et Vieillesse
13 avril 2018, CRCHUM, Montréal

Madeleine.Durand@gmail.com