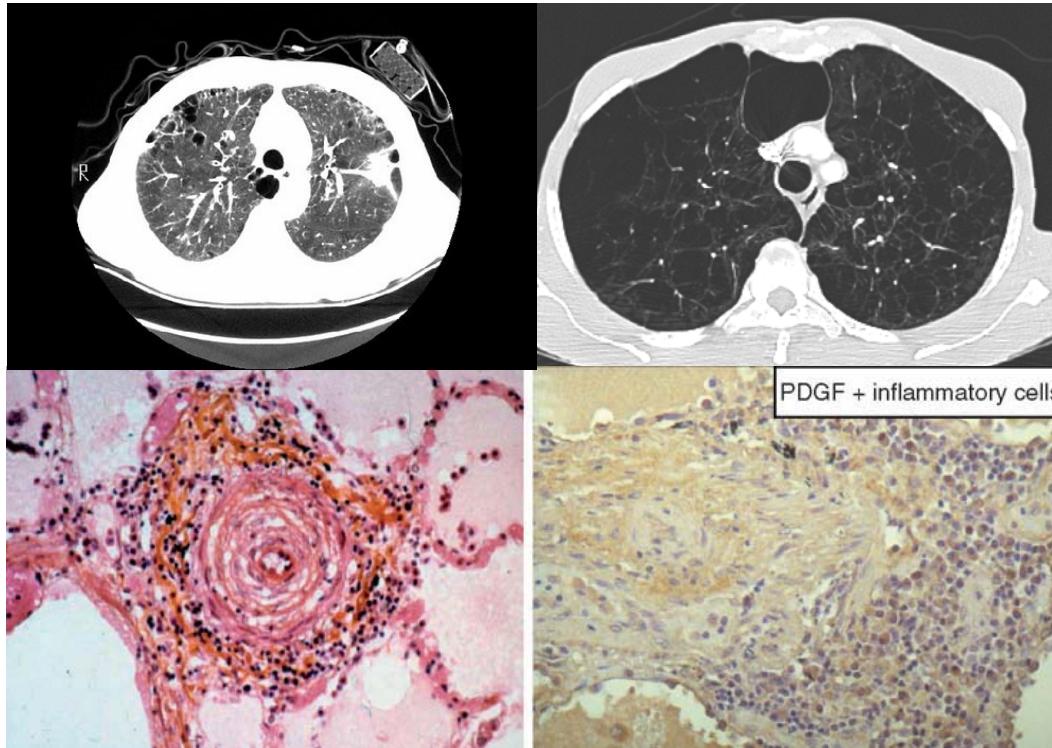


Manifestations Pulmonaires de l'infection VIH



80's





The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Volume 305:1425-1431

December 10, 1981

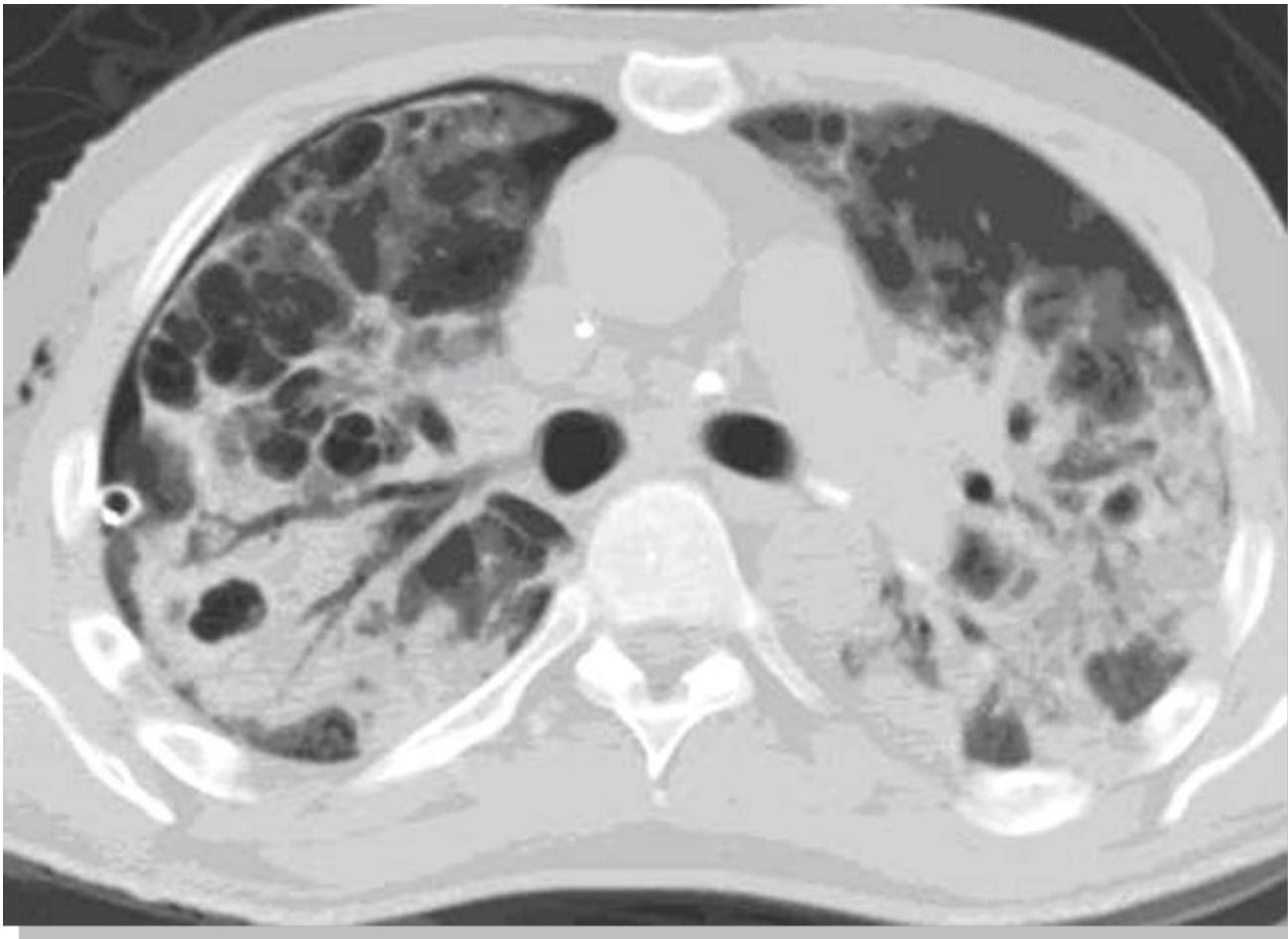
Number 24

[Next ▶](#)

Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: evidence of a new acquired cellular immunodeficiency

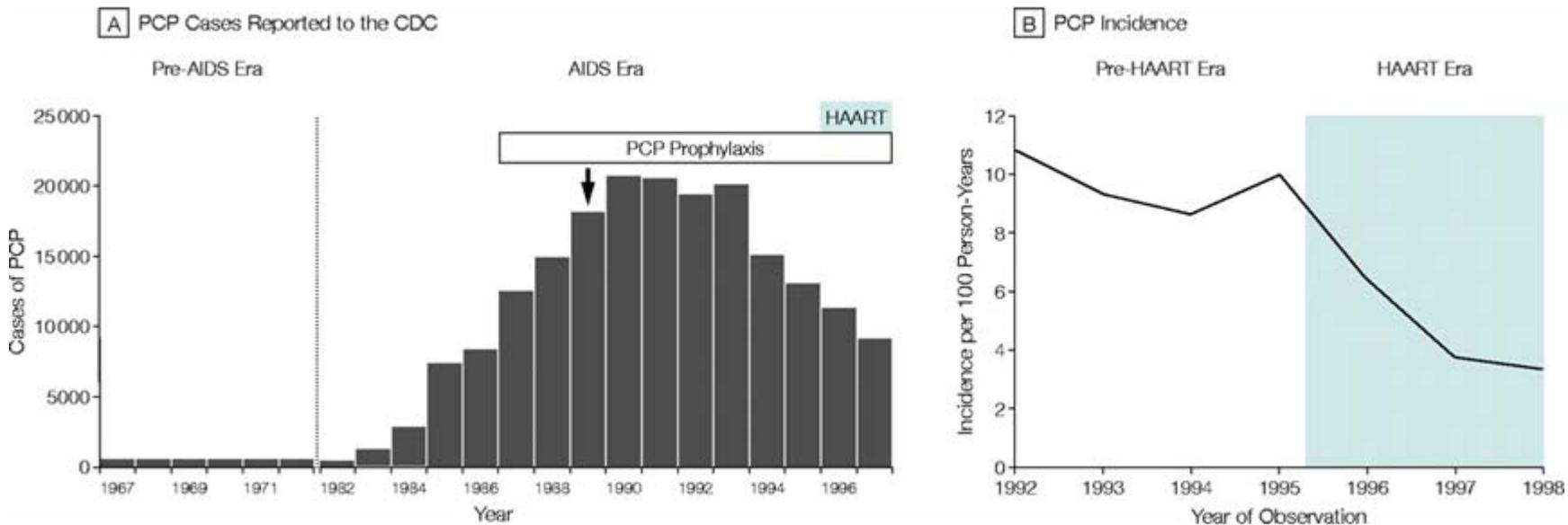
MS Gottlieb, R Schroff, HM Schanker, JD Weisman, PT Fan, RA Wolf, and A Saxon

PCP

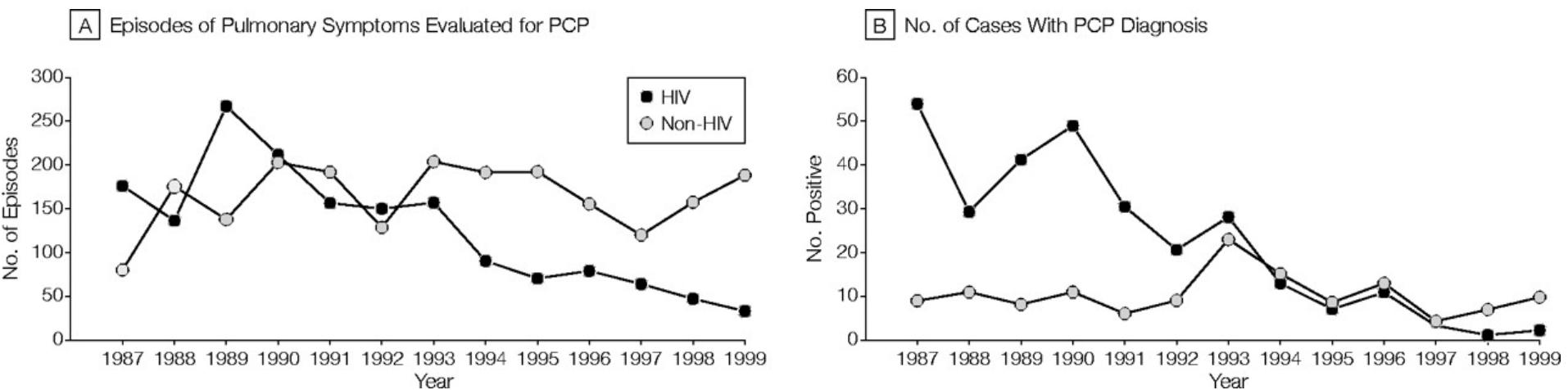




Incidence of *Pneumocystis carinii* Pneumonia (PCP): Impact of the Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) Epidemic and of Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART)

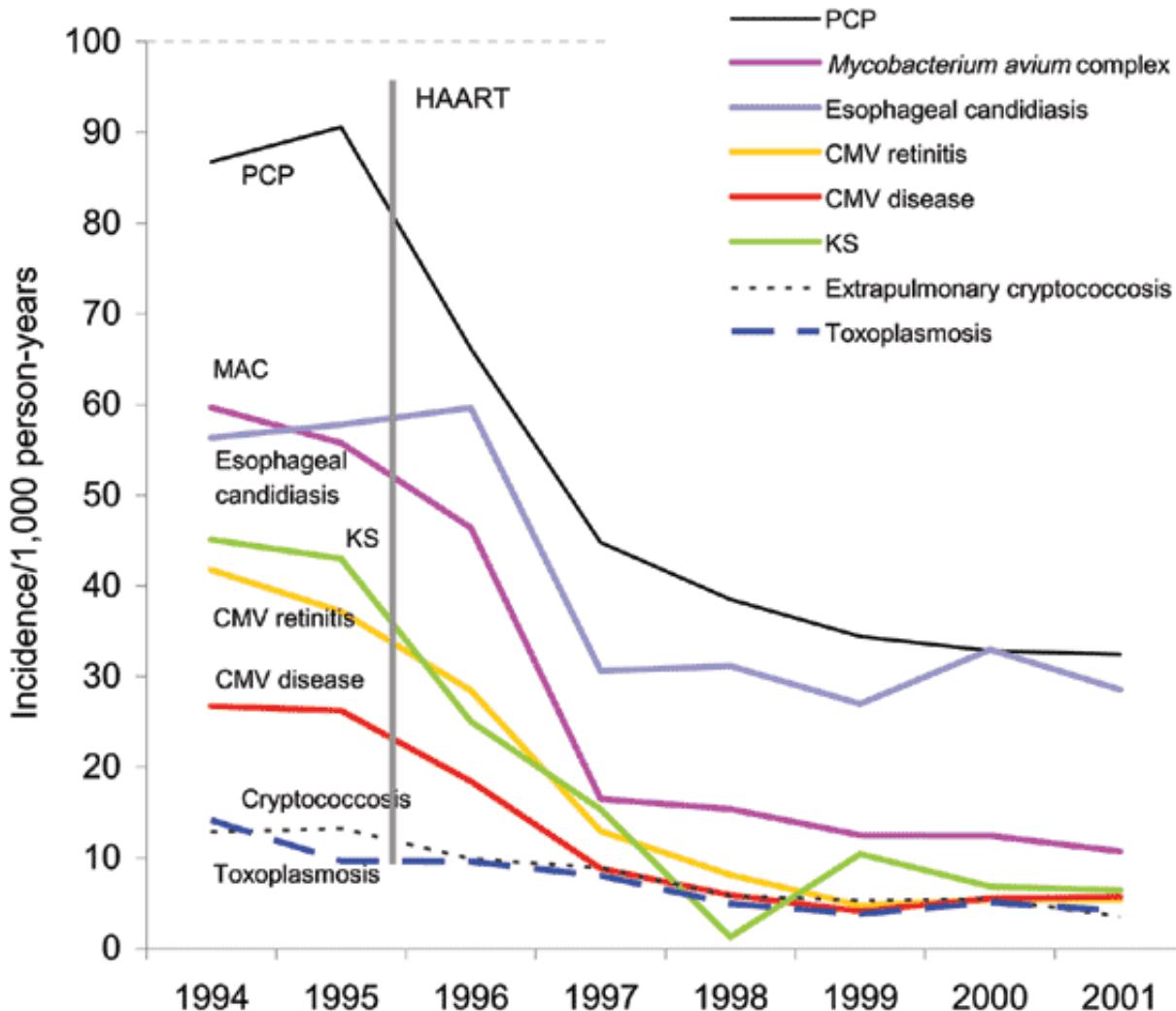


National Institutes of Health Experience in the Diagnosis of Pneumocystis carinii Pneumonia (PCP), 1987-1999



Kovacs, J. A. et al. JAMA 2001;286:2450-2460.

Effet du HAART sur les IO

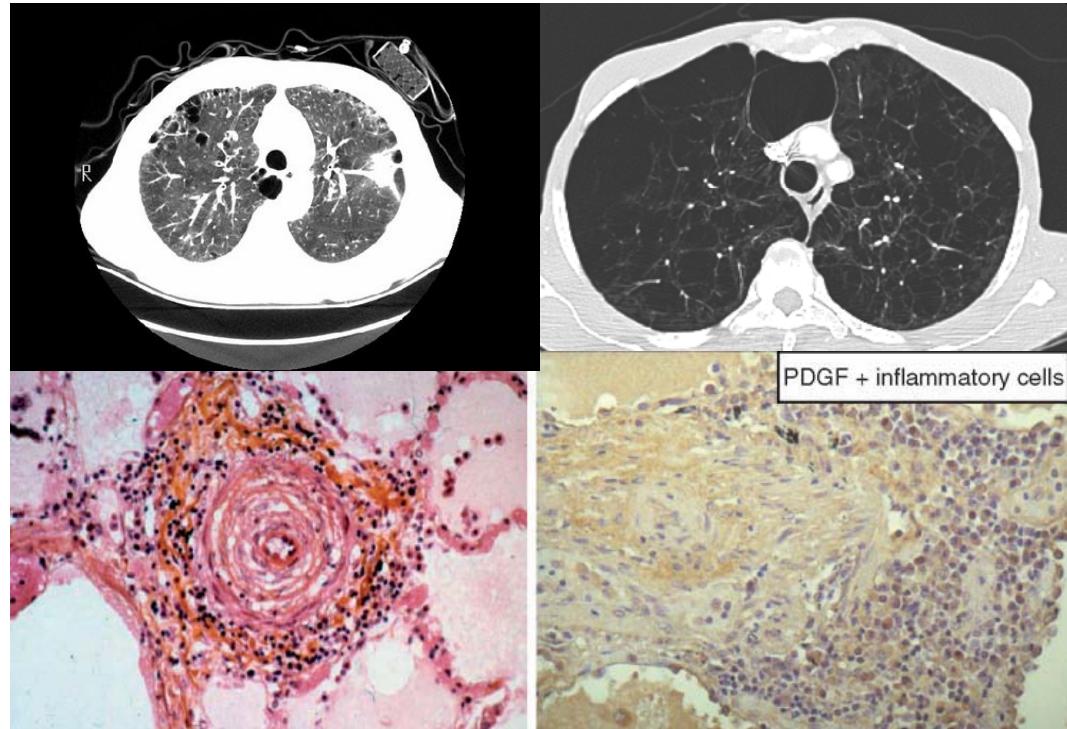


Complications Pulmonaires: IO

- Bacterial Pneumonia
 - *S pneumoniae*
 - *H influenza*
 - *P aeruginosa*
 - *S aureus*
- Mycobacteria
 - *M. tuberculosis*
 - *M. avium complex*
- Fungal
 - *P jiroveci*
 - *C neoformans*
 - *A fumigatus*
- Protozoal
 - *Strongyloides stercoralis*
 - *Toxoplasma gondii*
- Viral Infections
 - Cytomegalovirus
 - Adenovirus
 - *H simplex*

Complications Pulmonaires du HIV

- Malignancies
 - Kaposi sarcoma
 - HNL
 - Lung carcinoma
- Other disorders
 - Sinusitis
 - Bronchitis/Emphysema
 - LIP
 - NSIP
 - COP
 - Pulmonary hypertension
 - Immune reconstitution inflammatory syndrome



HTAP associée au HIV:

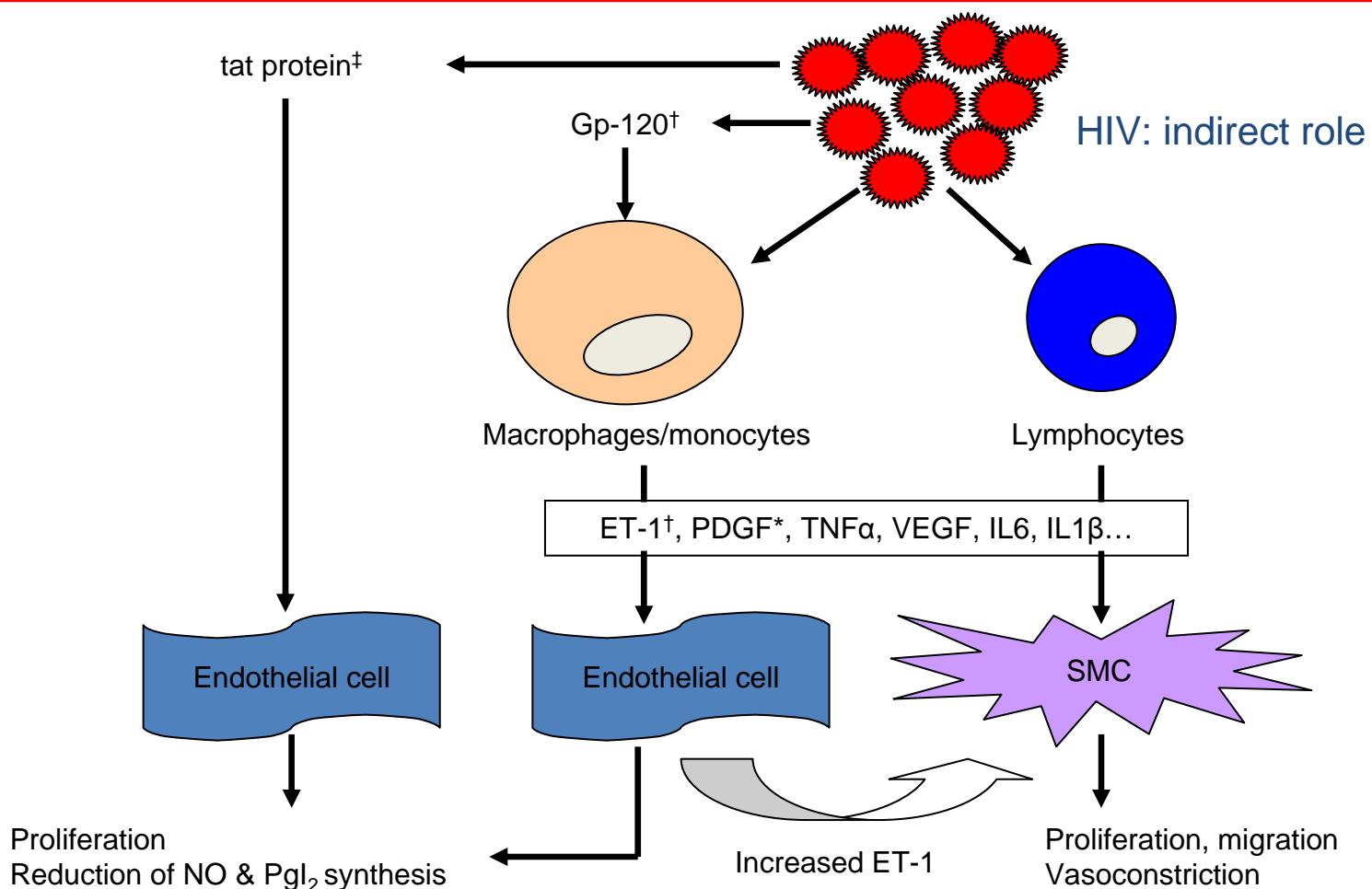
- 10% des HTAP du groupe 1
 - *Humbert M, AJRCCM 2006;173:1023-30*
- Prévalence dans la population VIH de 0.46%
 - *Sitbon O, AJRCCM 2008;177:108-13*
- Pas de corrélation entre le stade de l'infection et la prévalence de l'HTAP (!)
- Facteur de mauvais pronostic
 - HTAP responsable du décès dans 72% des cas
 - Survie à 1, 2, 3 ans = 73,60 et 47%
 - *Nunes H, AJRCCM 2003;167:1433-1439*

HTAP, Dana Point, 2008

- **1 -Pulmonary arterial hypertension (PAH)**
 - 1.1 Idiopathic PAH
 - 1.2 Heritable
 - 1.2.1 BMPR2
 - 1.2.2 ALK1, endoglin (with or without hereditary haemorrhagic telangiectasia)
 - 1.2.3 Unknown.
 - 1.3 Drugs and toxins induced
 - 1.4 Associated with (APAH):
 - 1.4.1 Connective tissue diseases
 - **1.4.2 HIV infection**
 - **1.4.3 Portal hypertension**
 - 1.4.4 Congenital heart disease
 - 1.4.5 Schistosomiasis
 - 1.4.6 Chronic haemolytic anaemia
 - 1.5 Persistent pulmonary hypertension of the newborn
- **1' Pulmonary veno-occlusive disease and/or pulmonary capillary haemangiomatosis**
- **2 - Pulmonary hypertension due to left heart disease**
 - 2.1 Systolic dysfunction
 - 2.2 Diastolic dysfunction
 - **2.3 Valvular disease**
- **3 - Pulmonary hypertension due to lung diseases and/or hypoxaemia**
 - **3.1 Chronic obstructive pulmonary disease**
 - **3.2 Interstitial lung disease**
 - **3.3 Other pulmonary diseases with mixed restrictive and obstructive pattern**
 - **3.4 Sleep-disordered breathing**
 - **3.5 Alveolar hypoventilation disorders**
 - 3.6 Chronic exposure to high altitude
 - 3.7 Developmental abnormalities
- **4 -Chronic thromboembolic pulmonary hypertension**
- **5. PH with unclear and/or multifactorial mechanisms**
 - 5.1 Haematological disorders: myeloproliferative disorders, splenectomy.
 - 5.2 Systemic disorders, sarcoidosis, pulmonary Langerhans cell histiocytosis, lymphangioleiomyomatosis, neurofibromatosis, vasculitis
 - 5.3 Metabolic disorders: glycogen storage disease, Gaucher disease, thyroid disorders
 - 5.4 Others: tumoral obstruction, fibrosing mediastinitis, chronic renal failure on dialysis



Physiopathologie: Rôle indirect du HIV



‡ Ensoli et al. Nature 1990; 345 : 84-86

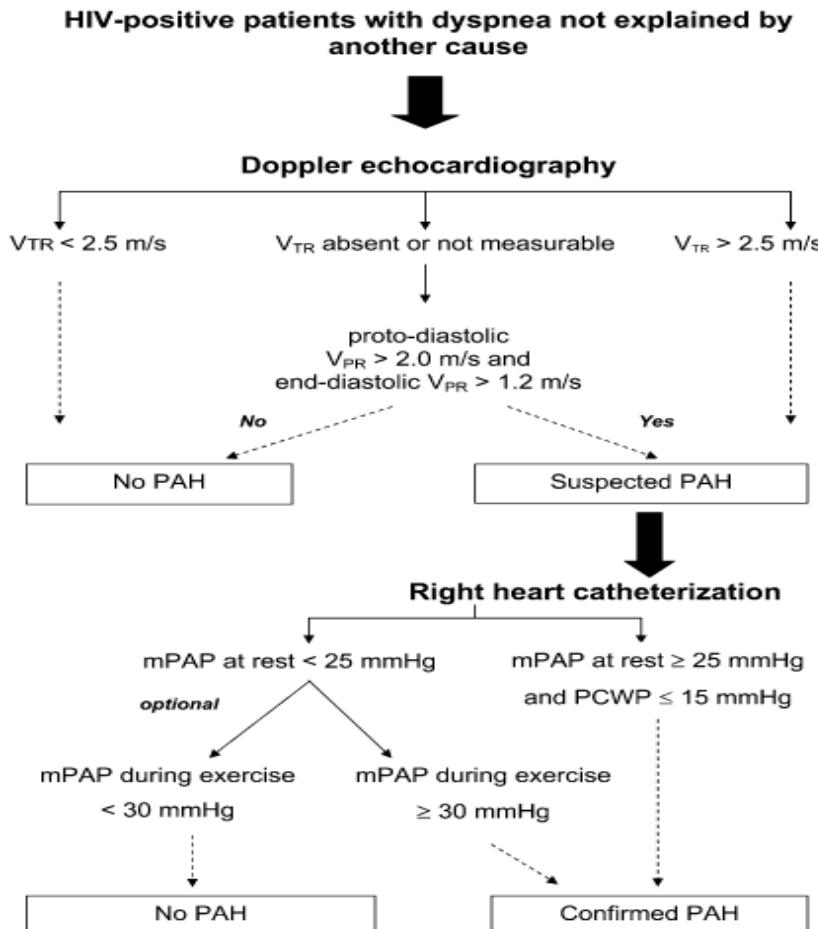
† Hofman et al. Blood 1993; 82 : 2774-2780

† Ehrenreich et al. J Immunol 1993; 150 : 4601-4609

* Humbert et al. Eur Respir J 1998; 11 : 554-559

Prevalence of HIV-related Pulmonary Arterial Hypertension in the Current Antiretroviral Therapy Era

Olivier Sitbon¹, Caroline Lascoux-Combe², Jean-François Delfraissy³, Patrick G. Yeni⁴, François Raffi⁵, Dominique De Zuttere⁶, Virginie Gressin⁷, Pierre Clerson⁸, Daniel Sereni², and Gérald Simonneau¹



- 7648 patients VIH + interrogés entre 2004-2005
- 739 avec dyspnée
- 247 dyspnée inexplicée et 30 patients connus pour PAH
- PAH suspectée par échocardiographie chez 18 patients
- PAH confirmée chez 5/18 par KTD
- Prévalence $30+5/7648=0.46\%$

Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension

The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT)

Statement	Class of recommendations	Level of evidence
Echocardiography is indicated in patients with unexplained dyspnoea to detect HIV-related cardiovascular complications.	I	C
In patients with PAH associated with HIV infection, the same treatment algorithm as in patients with IPAH should be considered, taking into consideration comorbidities and drug-drug interactions	IIa	C
Anticoagulation is not recommended in patients with increased risk of bleeding	III	C

Prevalence of HIV-related Pulmonary Arterial Hypertension in the Current Antiretroviral Therapy Era

Olivier Sitbon¹, Caroline Lascoux-Combe², Jean-François Delfraissy³, Patrick G. Yeni⁴, François Raffi⁵, Dominique De Zuttere⁶, Virginie Gressin⁷, Pierre Clerson⁸, Daniel Sereni², and Gérald Simonneau¹

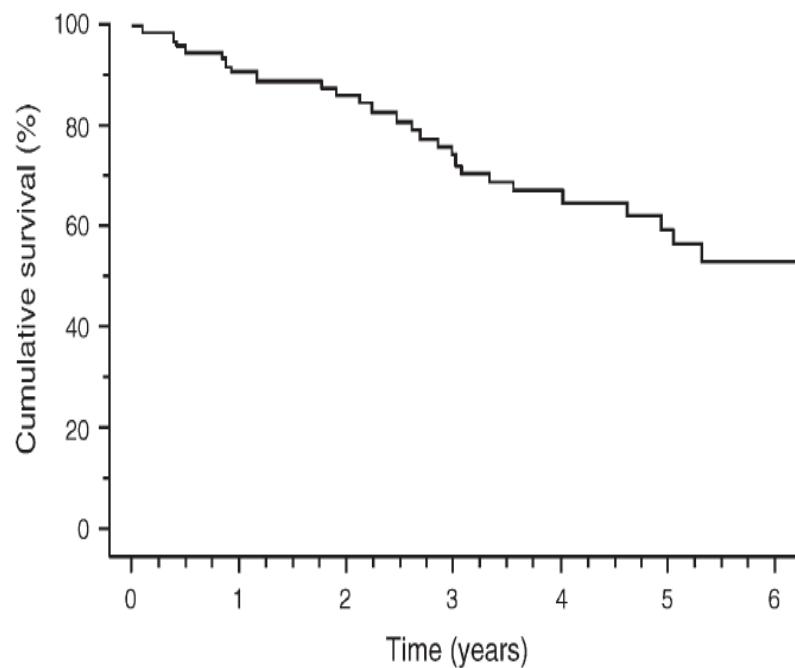
TABLE 4. COMPARISON OF HEMODYNAMIC DATA

Parameter	Known PAH (n = 30)	Newly Diagnosed PAH (n = 5)
Ppa, mm Hg	46 ± 13	30 ± 9
PCWP, mm Hg	7 ± 3	8 ± 4
PVR, Wood units	10 ± 4	4 ± 3
RAP, mm Hg	8 ± 6	4 ± 1
Cardiac index, L/min/m ²	3.0 ± 0.8	3.6 ± 0.8

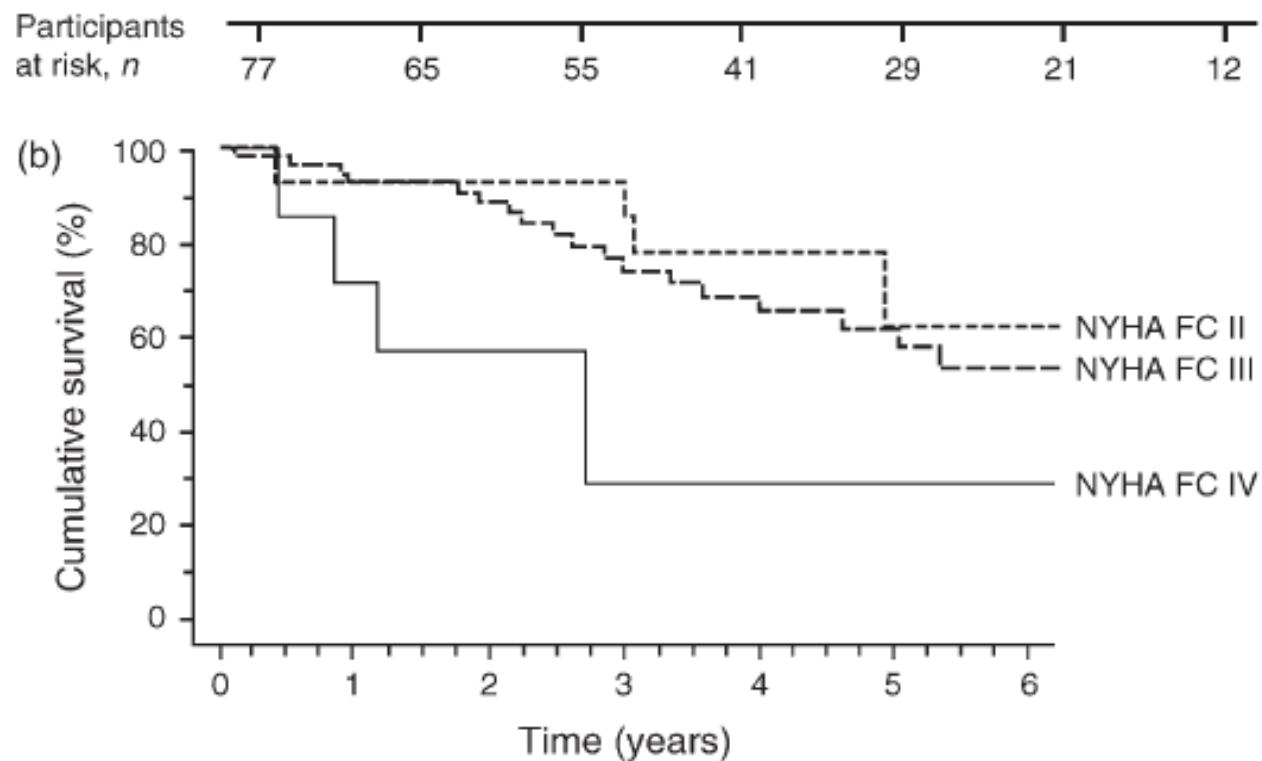
Definition of abbreviations: Ppa = mean pulmonary arterial pressure; PAH = pulmonary arterial hypertension; PCWP = pulmonary capillary wedge pressure; PVR = pulmonary vascular resistance; RAP = right atrial pressure.

HIV-associated pulmonary arterial hypertension: survival and prognostic factors in the modern therapeutic era

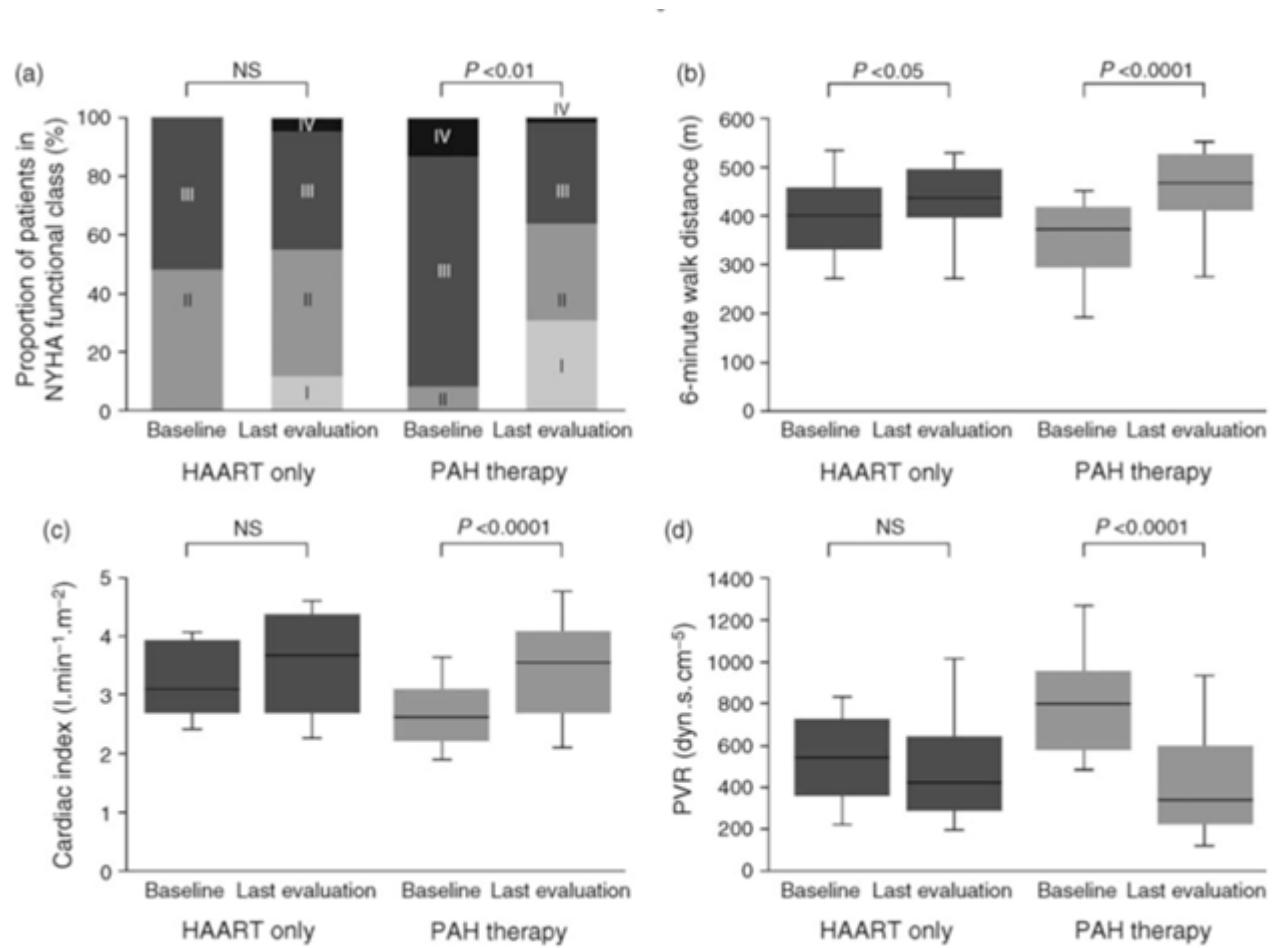
- Série rétrospective de 77 patients après 2000.
- 82% sous HAART, 100% au cours du suivi.
- CD4 à 300 (208-493).
- Survie 88% à 1 an et 72% à 3 ans.



HIV-associated pulmonary arterial hypertension: survival and prognostic factors in the modern therapeutic era



HIV-associated pulmonary arterial hypertension: survival and prognostic factors in the modern therapeutic era



HIV-associated pulmonary arterial hypertension: survival and prognostic factors in the modern therapeutic era

Bruno Degano^a, Mathilde Guillaume^b, Laurent Savale^a,
David Montani^a, Xavier Jaïs^a, Azzedine Yaici^a, Jérôme Le Pavec^a,
Marc Humbert^a, Gérald Simonneau^a and Olivier Sitbon^a

Variable	Hazard Ratio
HRF	2.77 (1.22-6.28)
NYHA IV	3.41 (1.16-10.06)
CD4<200	3.33 (1.39-7.14)
Index cardiaque <2.8l/min	2.65 (1.12-5.94)

HIV-HTAP: Particularités du traitement

- Pas d'études randomisées contrôlées
- Choix du ttt par analogie aux HTAP du gr. 1
- Cave: AC
- Cave: Sildenafil
 - interactions médicamenteuses
- Cave: Epoprosterenol
 - risque infectieux
- Bosentan?

Eur Respir J 2009; 33: 92–98
DOI: 10.1183/09031936.00094808
Copyright ©ERS Journals Ltd 2009



Long-term effects of bosentan in patients with HIV-associated pulmonary arterial hypertension

B. Degano*,†, A. Yaïci*, J. Le Pavec*, L. Savale*, X. Jaïs*, B. Camara#, M. Humbert*, G. Simonneau* and O. Sitbon*

Long-term effects of bosentan in patients with HIV-associated pulmonary arterial hypertension

TABLE 2 Exercise capacity, haemodynamics and HIV status on bosentan monotherapy

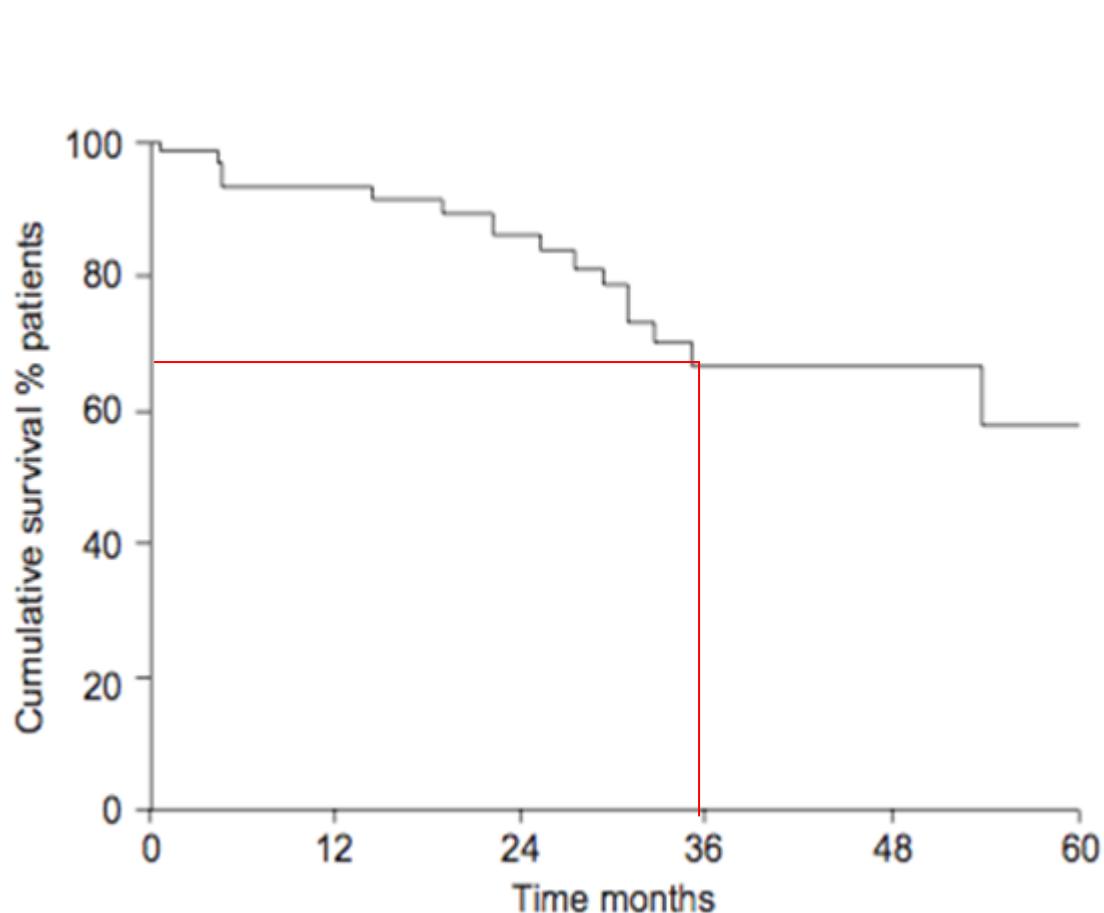
	Patients evaluated more than once		Patients evaluated at least three times		
	Baseline	4 months	Baseline	4 months	Last evaluation [#]
Patients n	56			38	
WHO FC I/II/III/IV n	0/4/45/7	9/36/11/0	0/2/34/2	6/25/7/0	11/18/9/0
6-min walk distance m	358±98	435±89 [*]	357±80	424±82 [*]	449±91
\bar{P}_{ra} mmHg	8±5	5±3 [*]	9±5	6±3 [*]	6±4 [*]
\bar{P}_{pa} mmHg	49±10	40±3 [*]	50±10	40±13 [*]	37±15 ^{*+}
Cardiac Index L·min⁻¹·m⁻²	2.9±0.7	3.5±0.8 [*]	2.8±0.6	3.5±0.7 [*]	3.6±0.9 [*]
PVR dyn·s·cm⁻⁵	737±328	476±302 [*]	769±355	470±285 [*]	444±356 ^{*+}
Sv,O₂ %	60±9	66±7 [*]	59±9	66±7 [*]	65±8 [*]
Viral load log₁₀·mm⁻³	2.2±2.3	2.0±2.1	2.3±2.4	2.0±1.9	1.2±1.5 ^{*+}
CD4⁺ cell count cells·mm⁻³	379±296	422±301	391±316	399±291	454±311 ^{*+}

Data are presented as mean±so, unless otherwise stated. WHO: World Health Organization; FC: functional class; \bar{P}_{ra} : mean right atrial pressure; \bar{P}_{pa} : mean pulmonary artery pressure; PVR: pulmonary vascular resistance; Sv,O_2 : mixed venous oxygen saturation. [#]: last evaluation performed 29±15 months after bosentan initiation (range 12–67 months); ^{*}: p<0.005 versus baseline; ^{*}: p<0.05 versus 4-month evaluation.

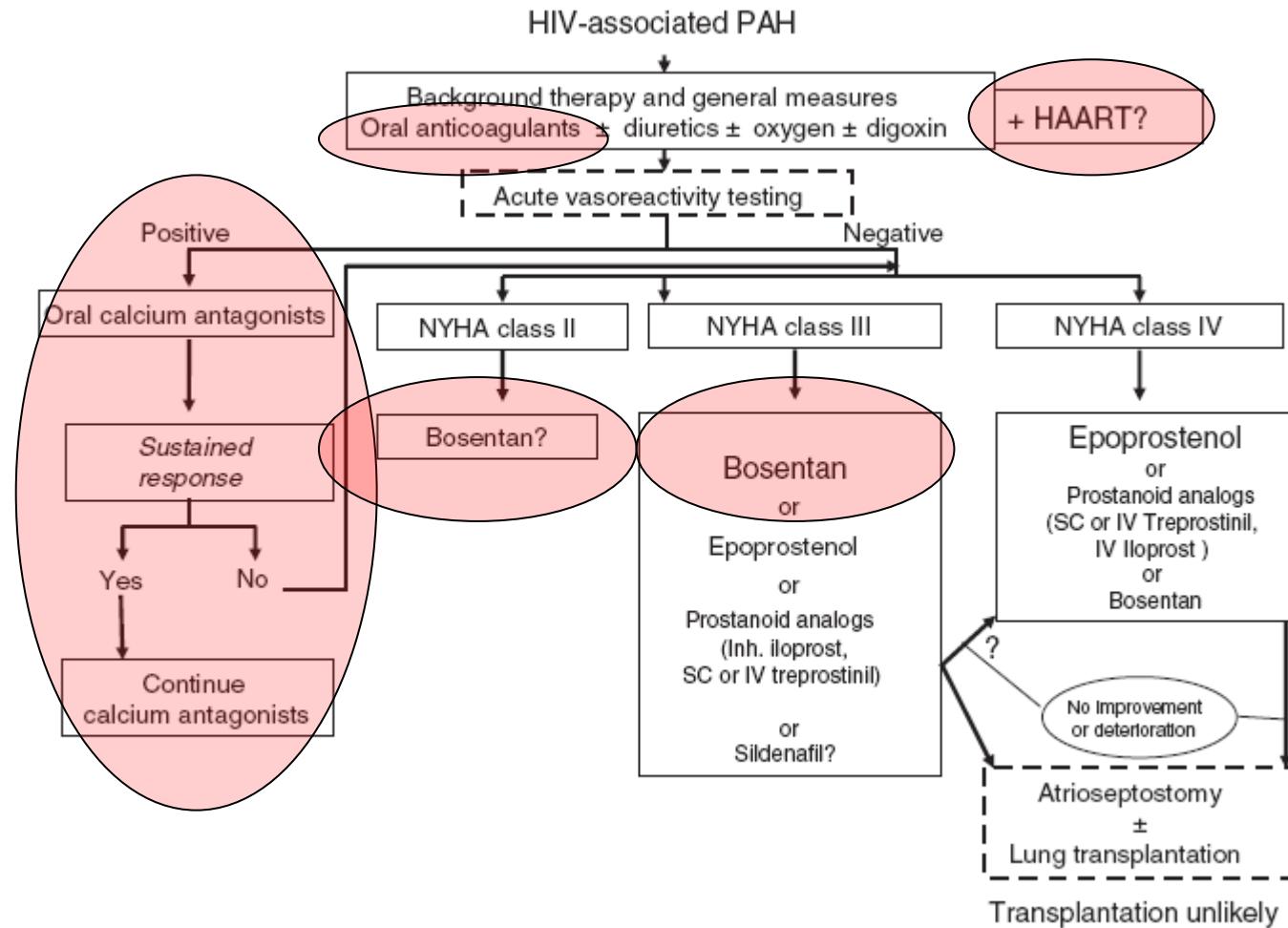
18 patients non évalués à long terme: n=11 non traités depuis plus d'un an, n=4 décès avec Bosentan monothérapie, n=1 avec addition de Sildenafil, n=2 perturbation des tests hépatiques

Long-term effects of bosentan in patients with HIV-associated pulmonary arterial hypertension

15 décès
n=4 RHF
n=6 sepsis
n=1 HIV
n=2 HDH
n=2 cause inconnue



HIV-HTAP: Traitement en 2009



HIV-HTAP: take home...

- HTAP-HIV association forte mais reste une maladie rare
- Rôle du dépistage en cas de dyspnée (AJRCCM 2008) pour améliorer probablement le pronostic (NYHA II vs III-IV)
- Rôle du HAART controversé (ECS 2009)
- Traitements spécifiques efficaces, y compris à long terme (ERJ 2009)

Syndrome obstructif et HIV

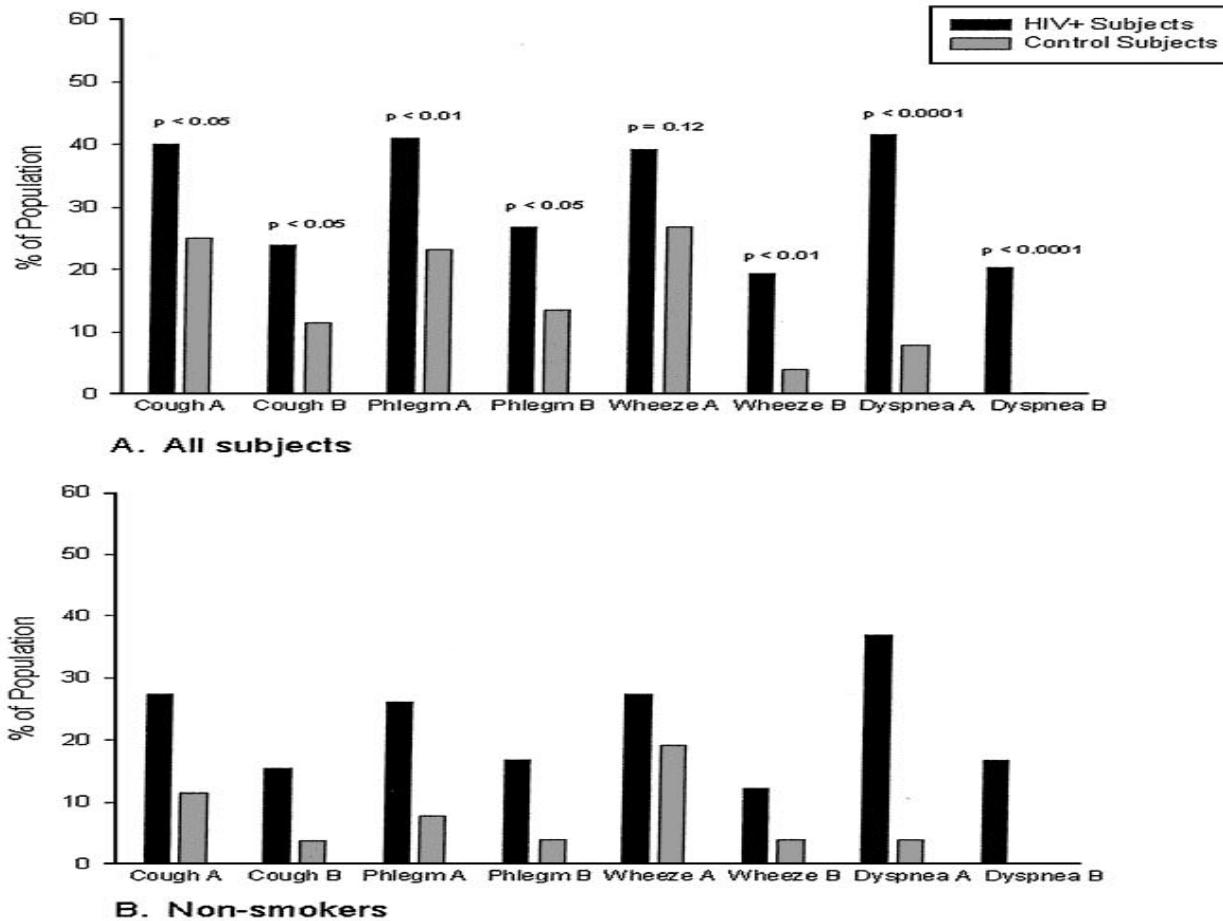


- SDF, 40 ans, VIH+
- Tabac 25 UPA
- BMI 17
- Pas de déficit
Alpha1-AT

Syn. Obstructif et HIV: le scénario...

- Diminution des complications pulmonaires infectieuses par prophylaxie pneumocystose et HAART
- pourtant
- les plaintes respiratoires persistent ...

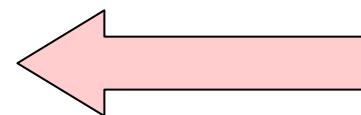
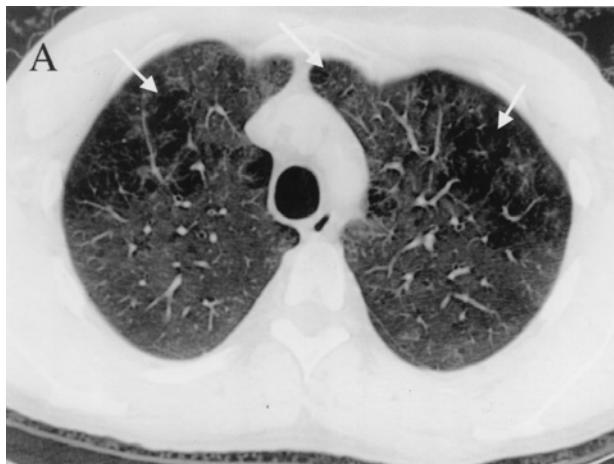
Les symptômes



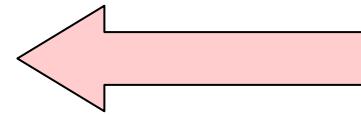
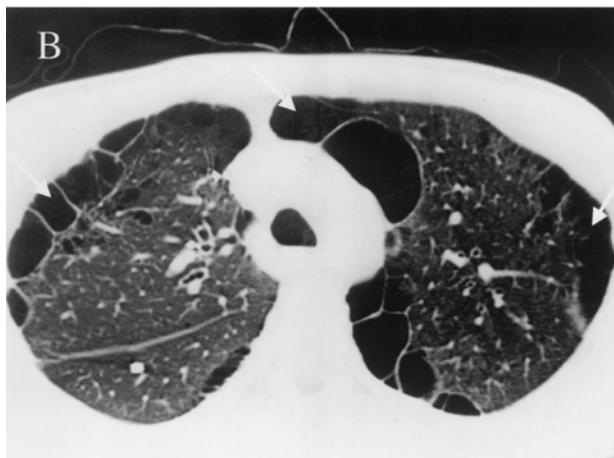
327 HIV+, 50% fumeurs, 12 PA
52 HIV-, 50% fumeurs, 17 PA

Diaz PT, Chest 2003, 123:1977-82

Le Scanner thoracique



16 UPA



9 UPA

Kuhlman JE, Radiology 1989;173:23-6



Increased COPD Among HIV-Positive Compared to HIV-Negative Veterans*

*Kristina Crothers, MD; Adeel A. Butt, MD, MS; Cynthia L. Gibert, MD;
Maria C. Rodriguez-Barradas, MD; Stephen Crystal, PhD; and
Amy C. Justice, MD, PhD; for the Veterans Aging Cohort 5 Project Team*

- Association COPD-HIV à l'ère du HAART?
- Prospective, 1014 HIV+ et 713 HIV-
- HIV facteur de risque indépendant après ajustement pour l'âge, race, UPA, drogues IV
- HIV confère un risque additionnel de 50-60% d'être atteint d'une BPCO

Physiopathologie HIV-COPD

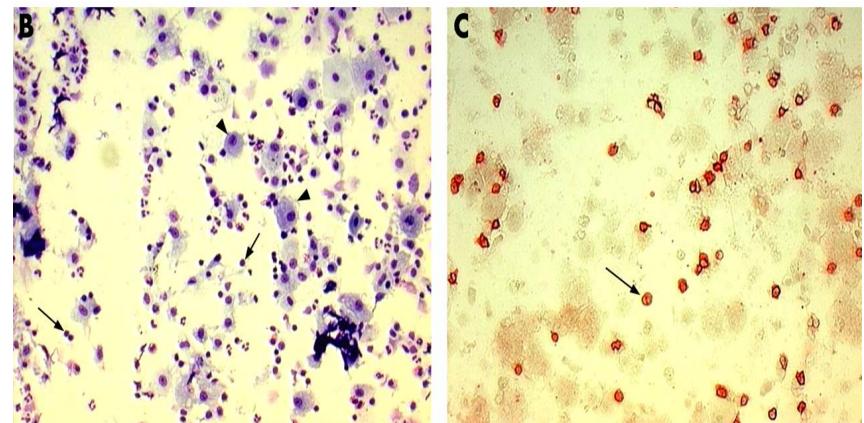
- Inflammation
- Dysfonction endothéliale et apoptose
 - Tat et VEGF-R
- Stress oxydatif:
 - la voie du glutathion
 - Tat et superoxide dismutase
- Dénutrition/wasting

Physiopathologie COPD-HIV: Inflammation

- Modèle traditionnel: Fumée de cigarette → Inflammation. Déséquilibre protéases-anti protéases → destruction du parenchyme.
(modèle du déficit en alpha1-AT)
- CD8+ (Th1) dans le poumon du COPD sévère
(infections chroniques virales, ...)
- CD8+ → INFgamma → activation macrophagique.

Inflammation CD8+

- Alvéolite lymphocytaire
- LBA « classique » du patient VIH

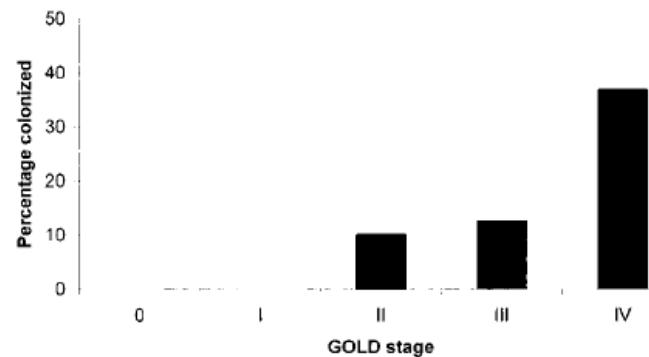


Antigènes « candidats » pour une réponse CD8-Th1 dans COPD-HIV

- HIV
- Virus respiratoires avec infections à répétition
- *Pneumocystis*
- Tuberculose

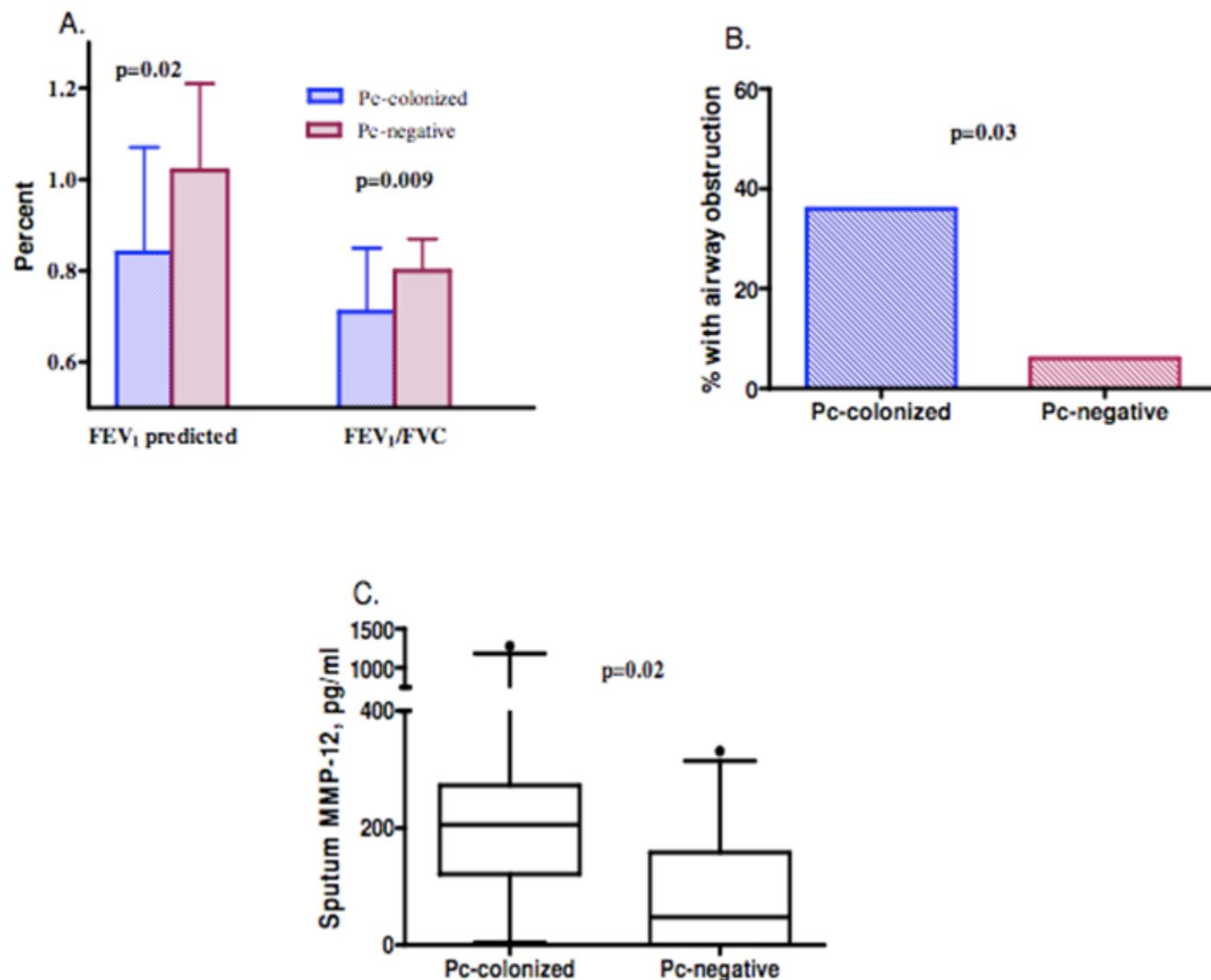
Pneumocystis-COPD

- 42/91 (46%) HIV colonisés par pneumocystis.
Le risque augmente avec le tabagisme et n'est pas associé au HAART, au taux de CD4, à la prophylaxie
 - *Morris A, AIDS 2004;18:793*
- Pneumocystis chez COPD non-HIV:
 - *Morris A, AJRCCM 2004;170-408*



Airway obstruction is increased in Pneumocystis–colonized HIV-infected outpatients

- 42 patients HIV+ consécutifs
- 80% avec HAART
- Exclusion des patients :
 - dyspnée
 - toux
 - expectoration aigue
 - astmatiques
 - ATCD Pneumocystose
- Méthode: PCR Pneumocystis dans expectorations, spirométrie et MMP

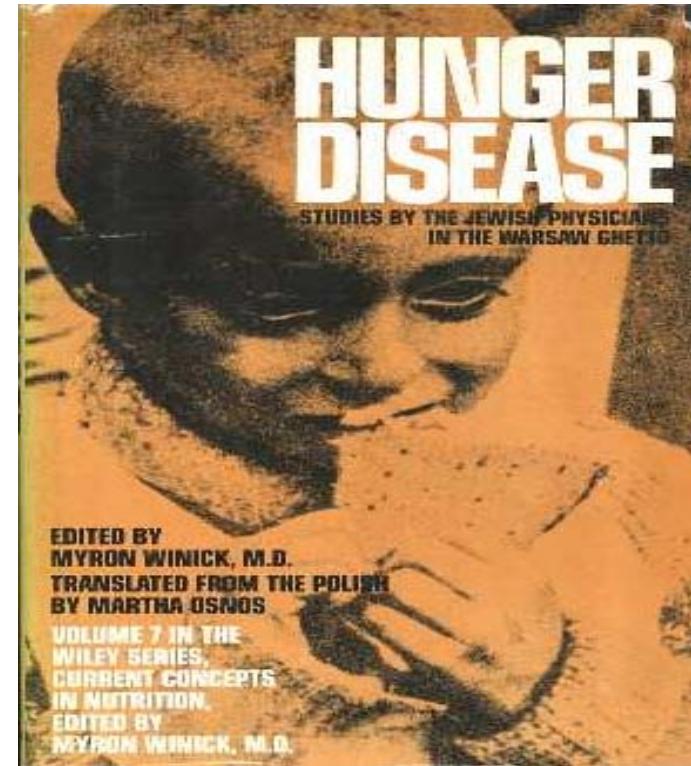


Wasting syndrome du HIV et BPCO

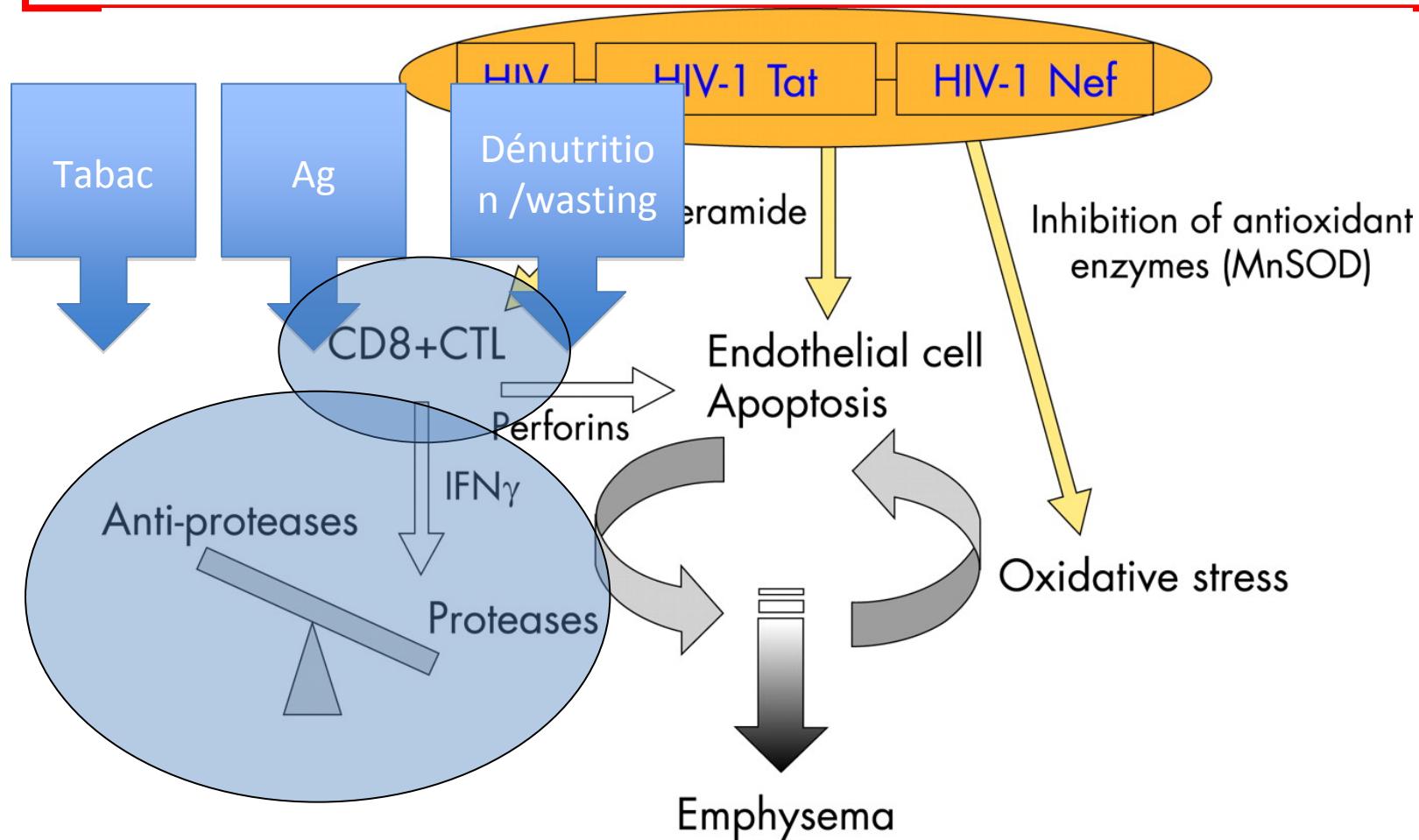
- ↓ BMI corrélée avec ↓ DLCO
 - *Diaz PT, Increased susceptibility to pulmonary emphysema among HIV seropositive smokers, Ann Intern Med 2000;132:369-72*
- Dénutrition → alvéolite lymphocytaire cytotoxique
 - *Massaro D, Hunger disease and pulmonary alveoli. Am J Respir Crit Care Med 2004;170:723-4*

Wasting et BPCO

- Varsovie, 1940
- Etudes Clinico-pathologiques secrètes
- « diet was 800 calories per day, body temperature about 35C, chest percussion tympanitic, chest X-rays showed hyperlucent lungs, O₂ consumption was diminished by 40%. Histologically, « emphysema » was diagnosed in 13.5% of cases examined »



La BPCO au cours de l'infection VIH en 2009



BPCO-HIV: prise en charge

- Prudence avec stéroïdes inhalés!
- Prudence avec stéroïdes systémiques!
- Vaccinations
- Arrêt du tabac
 - *Vidrine DJ, AIDS 2006;20(2):253-260*
- Réhabilitation précoce
 - atteinte extra-respiratoire plus importante chez les patients HIV

BPCO-VIH: take home

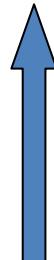
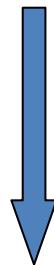
- « emerging clinical problem »
- Poumon VIH: siège d'une alvéolite cytotoxique CD8+
- Rôle de pneumocystis
- Aucune recommandation spécifique de prise en charge

NSCLC-HIV



NSCLC-HIV

- AIDS defining cancers:
 - Kaposi
 - NHL
 - Cervical cancer
(HHV8, EBV, HPV)
- Non-AIDS defining cancers:
 - Hodgkin
 - Lung
 - Liver
 - Anal



NSCLC-HIV: rôle de l'immunosuppression

- Incidence augmentée du NCSLC
 - Tabac
 - Immunosuppression:
RR 2.72 (CI 95%:1.91-3.87)
RR 2.2 (CD4 350-499)
RR 3.4 (CD4 200-349)
RR 4.8 (CD4 100-199)
Etc...
- Pas d'effet
 - Sexe
 - Ethnie

Table 1 The relative risk of HIV-related lung cancer

	SIR for lung cancer	95% CI
Frisch <i>et al.</i> [7]	4.5	4.2-3.5
Newnham <i>et al.</i> [16]	2.2	1.7-3.0
Dal Maso <i>et al.</i> [17]	2.4	1.5-3.6
Clifford <i>et al.</i> [18]	3.2	1.7-5.3
Engels <i>et al.</i> [19]	2.6	2.1-3.1
Grulich <i>et al.</i> [3*]	2.7	1.9-3.9

Parker MS, Chest 1998;113:154-161
Grulich AE, Lancet 2007;370:59-67
Guiguet M, LancetOncol 2009, epub ahead of print

NSCLC-HIV: ce qu'on en pense...

- Maladie plus agressive
 - survie moyenne 4 mois
- Patients plus jeunes : 45 ans vs 62 ans
- Présentation à un stade plus avancé (IIIb/IV) chez 75 à 90% des patients
- Co-morbidités plus importantes
 - Tb, PCP, HBV, HCV...
- Mauvais pronostic

Mortalité NSCLC-HIV

Table 4 Comparison of survival rates in HIV+ and HIV indeterminate patients with lung cancer

Survival	Karp ^{10*} HIV+/HIV?	Sridhar ⁴² HIV+/HIV?	Vyzula ^{5†} HIV+/HIV?	Tirelli ⁴ HIV+/HIV?	Alshafie ⁶¹ HIV+/HIV?	Lavole ⁴⁵ HIV+/HIV?	Powles ^{32‡} HIV+/HIV-
Median (months)	1/5	3/10	8/12.5	5/10	4/7	9/11	4/4
% alive at 1 year	-	0/32	10/50	10/48	0/20	15/41	11/22
% alive at 2 years	-	0/0	0/18	0/25	0/8	2/12	-
p value	<0.01	0.002	0.0035	0.0001	<0.003	0.01	0.55

*Stage IV only compared.

†Males only analysed.

‡Stages IIIB/IV only.

Effect of highly active antiretroviral therapy on survival of HIV infected patients with non-small-cell lung cancer

Armelle Lavolé^{a,*}, Christos Chouaid^b, Laurence Baudrin^c, Marie Wislez^a, Gilles Raguin^d,
Gilles Pialoux^e, Pierre-Marie Girard^d, Bernard Milleron^a, Jacques Cadranel^a

- Tous les patients avec NSCLC et HIV dans deux centres entre 1996-2007
- Dossier médical: caractéristiques démographiques, tabagisme, histologie, PS, perte de poids, TNM, ttt, CD4, virémie HIV, HAART
- 49 patients identifiés

Données démographiques

- 86% hommes
- Age 46 (34-70)
- 100% de tabagisme, 31 UPA
- 71% avec PS ≤ 1 (Restricted in physically strenuous activity but ambulatory and able to carry out work of a light or sedentary nature, e.g., light house work, office work)
- 84% stades III-IV et 16% stades I-II
- AdénoCa 67%
- Séropositivité HIV diagnostiquée au même moment que NSCLC dans 16.5% des cas
- CD4 à 350/mm³

Traitements

Table 4

Treatment of the 49 patients with NSCLC-HIV+.

Treatment	No.	%
Cancer therapy	43	88
Stage I-II	8	
Laser	1	
Surgery	7	
Stage III-IV	37	
Surgery alone	3	
Surgery and chemotherapy	2	
Chemotherapy and radiotherapy	5	
Chemotherapy alone	27	
Best supportive care	6	12

Résultats 2

- Survie moyenne 8.3 mois (1-65)
 - 1 an: 33.5%, 2 ans: 17%, 3 ans: 7%
- Meilleur pronostic:

Table 6

Hazards ratios and 95%CI assessing mortality of HIV infected NSCLC patients ($n=49$) (multivariate analysis).

Covariates	Hazards ratio	95%CI	p-Value
PS			
≤1	0.2	0.09-0.45	0.0001
>1	1		
Stage of disease			
I-II	0.15	0.04-0.54	0.003
III-IV	1		
HAART			
Yes	0.4	0.2-0.9	0.027
No	1		

Conclusion

- HAART améliore le pronostic
 - Diminution des IO?
 - Meilleure réponse à la chimiothérapie?
- Chimiothérapie et HAART peuvent être administrés ensemble
 - Toxicité hématologique et neuropathies périphériques (didanosine, stavudine, taxanes, cisplatine)
 - CYP avec surdosage en chimiothérapie
- → Continuer ou introduire HAART dans la prise en charge d'un NSCLC

Take home: HIV et Poumon en 2009

- Le HAART est responsable d'une modification des complications pulmonaires chez le patient HIV.
- HTAP: une dyspnée inexpliquée = une échographie cardiaque
- BPCO: Pas de défaitisme face au tabac chez le patient HIV
- NSCLC: Introduire ou poursuivre HAART au cours de la chimiothérapie