

Université de Montréal

**Incidence et facteurs de risque d'hémorragie intracrânienne et
d'infarctus aigu du myocarde chez les personnes vivant avec le
virus d'immunodéficience humaine**

par

Madeleine Durand

Département de médecine sociale et préventive
Sciences biomédicales
Faculté de Médecine

Mémoire présenté à la Faculté de Médecine
en vue de l'obtention du grade de
Maîtrise en sciences biomédicales,
option recherche clinique

septembre 2011

© Madeleine Durand, 2011

Université de Montréal

Faculté des études supérieures et postdoctorales

Ce mémoire intitulé :

**Incidence et facteurs de risque d'hémorragie intracrânienne et
d'infarctus aigu du myocarde chez les personnes vivant avec le
virus d'immunodéficience humaine**

Présenté par :

Madeleine Durand

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Dre Diem Quyen Nguyen, Président-rapporteur

Dr Jacques LeLorier, Directeur de recherche

Dr Cécile Tremblay, Co-directrice de recherche

Dr François Madore, Membre du Jury

RÉSUMÉ

Objectif : Étudier le risque d'hémorragies intracrâniennes et d'infarctus du myocarde chez les patients vivant avec le VIH.

Méthode : J'ai réalisé deux études de cohorte au sein de la banque de données de la Régie de l'assurance maladie du Québec. J'ai défini la cohorte des patients VIH-positifs, y ai étudié l'incidence d'hémorragies intracrâniennes et d'infarctus du myocarde, et l'ai comparée à une cohorte VIH-négative de même âge et de même sexe. J'ai étudié l'association entre ces événements et l'exposition aux antirétroviraux au moyen d'études cas-témoin nichées dans la cohorte des patients VIH-positifs.

Résultats : Le VIH est associé à un risque plus élevé d'hémorragies intracrâniennes, particulièrement au stade SIDA. Les patients VIH-positif sont également plus à risque de subir un infarctus du myocarde, et certains antirétroviraux sont associés à un risque plus grand.

Conclusion : Les banques de données médico-administratives représentent un moyen valable d'étudier les comorbidités non-infectieuses chez les patients atteints du VIH.

Mots clé : Épidémiologie
VIH/SIDA
Antirétroviraux
Infarctus du myocarde
Hémorragie intracrânienne
ACV hémorragique
Banque de données medico-administratives

ABSTRACT

Objective: To study the risk of intracranial hemorrhage, acute myocardial infarction and their determinants in HIV-infected patients.

Methods: I conducted two matched cohort studies within the database of the *Régie de l'assurance maladie du Québec*. I identified the cohort of HIV-infected patients and compared the incidence of intracranial hemorrhage and myocardial infarction with that in an age and sex matched cohort of HIV-negative patients. To study the association between these events and exposure to antiretrovirals, I conducted two matched case-control studies nested in the HIV-positive cohort.

Results: HIV-infected patients had increased risk of developing intracranial hemorrhage, particularly if they had AIDS. They were also at greater risk of suffering from myocardial infarction. Exposure to some antiretroviral drugs was associated with greater risk of myocardial infarction.

Conclusion: Administrative health data can be used to study the non-infectious complications of HIV infection, but validation studies are needed to evaluate data quality.

Key words : Epidemiology

HIV/AIDS

Antiretrovirals

Myocardial infarction

Intracranial hemorrhage

Hemorrhagic stroke

Administrative health database

TABLE DES MATIÈRES

Résumé	iii
Abstract	iv
Liste des tableaux	vii
Liste des figures	viii
Listes des sigles et abréviations.....	ix
Remerciements	x
1. Introduction.....	11
2. Revue de littérature	17
2.1 Infection par le VIH et hémorragies intracrâniennes.....	17
2.1.1 Hypothèse de recherche et objectifs (HIC)	21
2.2 Infection par le VIH et maladie cardiovasculaire.....	22
2.2.1 Hypothèse de recherche et objectifs (IAM)	27
3. Méthodologie.....	28
3.1 Source des données.....	28
3.2 Devis d'étude	29
3.3 Identification de la population à l'étude.....	30
3.4 Définition des issues primaires	32
3.5 Population pour les études cas-témoin.....	33
3.6 Exposition d'intérêt dans les études cas-témoin.....	33
3.7 Choix et définitions des Co-variables	34
3.8 Analyse Statistique	39
3.9 Approbation éthique.....	42
4. Premier Article.....	43
4.1 Abstract.....	44
4.2 Introduction	46
4.3 Methods	48

4.4 Results	52
4.5 Discussion	61
5. Deuxième article	65
5.1 Abstract	66
5.2 Introduction	68
5.3 Methods	69
5.4 Results	74
5.5 Discussion	83
6. Discussion	89
6.1 Retour sur les résultats	89
6.2 Avantages de l'utilisation des données médico-administratives	91
6.3 Inconvénients de l'utilisation des données médico-administratives	93
6.4 Causalité des résultats	97
6.5 Futures avenues de recherche	98
7. Conclusion	100
Références	102
Annexe 1 – Liste des antirétroviraux étudiés	xi
Annexe 2 – Liste des codes CIM-9 et CIM-10 utilisés dans la définition des co-variables	xii
Annexe 3 – Approbation du comité d'éthique du CHUM	xvii
Annexe 4 – Approbation de la commission d'accès à l'information	xviii
Annexe 5 – Accord du <i>Journal of Acquired Immunodeficiency Syndrome</i> de reproduire un article publié	xxi
Annexe 6 – Accord des co-auteurs	xxiii
Annexe 7 – Accord de la direction de rédiger le mémoire par articles	xxv

LISTE DES TABLEAUX

TABLE 1 - DÉFINITION DES COVARIABLES	38
TABLE 2 - CHARACTERISTICS OF SUBJECTS IN HIV-POSITIVE AND HIV-NEGATIVE COHORTS	53
TABLE 3 – RATES AND CRUDE RATE RATIOS OF INTRACRANIAL HEMORRHAGE ACCORDING TO HIV STATUS AND COVARIATES.....	54
TABLE 4 - ADJUSTED HAZARD RATIO OF ICH ACCORDING TO HIV STATUS	56
TABLE 5- CRUDE AND ADJUSTED ODDS RATIOS OF ICH IN HIV POSITIVE SUBJECTS ACCORDING TO RISK FACTORS	59
TABLE 6 - BASELINE CHARACTERISTICS OF PATIENTS AND PREVALENCE OF COVARIATES DURING FOLLOW-UP (N=34734)	75
TABLE 7 - CRUDE AND ADJUSTED HAZARD RATIO OF AMI FOR EACH CO-VARIATES.....	76
TABLE 8 - ADJUSTED INCIDENCE OF ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION ACCORDING TO GENDER AND AIDS STATUS: SUBGROUP ANALYSIS.....	77
TABLE 9 - NUMBER OF ACUTE MYOCARDIAL INFARCTIONS, PERCENTAGE EXPOSED, CRUDE AND ADJUSTED ODDS RATIO ASSOCIATED WITH ANY EXPOSURE TO ANTIRETROVIRAL DRUGS IN 125 PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION AND 1084 MATCHED CONTROLS	80

LISTE DES FIGURES

FIGURE 1 - DIAGRAMME CAUSAL DE LA RELATION ENTRE VIH ET HÉMORRAGIE INTRACRÂNIENNE	36
FIGURE 2 - DIAGRAMME CAUSAL DE LA RELATION ENTRE VIH ET INFARCTUS DU MYOCARDE	37
FIGURE 3 - INCIDENCE OF ICH OVER TIME ACCORDING TO HIV SERO-STATUS	57
FIGURE 4 – TRENDS IN INCIDENCE OF ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION ACCORDING TO HIV SERO-STATUS	78

LISTES DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS

Abréviations françaises	Nom complet
ACV	Accident cérébro-vasculaire
CAI	Commission d'accès à l'information
CIM-9, CIM-10	Classification internationale des maladies, version 9 et 10
CHUM	Centre hospitalier de l'Université de Montréal
HIC	Hémorragie intracrânienne
IAM	Infarctus aigu du myocarde
IC95%	Intervalle de confiance à 95%
INNTI	inhibiteur non-nucléosidique de la transcriptase inverse
INTI	inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse
IP	inhibiteur de protéase
RAMQ	Régie de l'assurance-maladie du Québec
SIDA	Syndrome d'immunodéficience acquise
TAR	Thérapie anti-rétrovirale
VIH	Virus d'immunodéficience humaine

Abréviations anglaises	Nom complet
95%CI	95% confidence interval
AIDS	Acquired immunodeficiency syndrome
AMI	Acute myocardial infarction
DAD	Data collection on Adverse effects of Drugs
FDA	Food and Drug Administration
FHDH	French Hospital Database on HIV
HIV	Human immunodeficiency virus
ICD-9, ICD-10	International classification of Disease, 9 and 10th revision
ICH	Intracranial hemorrhage

REMERCIEMENTS

Je remercie les personnes et institutions suivantes, qui ont grandement facilité la rédaction de ce mémoire de maîtrise :

Dr Jacques LeLorier, pour son mentorat, sa supervision et son accueil au sein de son équipe de recherche.

Mme Carole Brabant, pour un soutien logistique soutenu et précieux.

Dr Cécile Tremblay, pour sa supervision et son appui continu.

Mme Odile Sheehy, pour son aide précieuse et sa participation à la planification et aux analyses statistiques des études présentées ici.

Dr François Madore, pour ses nombreux conseils et grande disponibilité.

Dr Robert Wistaff et tous les autres membres du Service de médecine interne de l'Hôtel-Dieu du CHUM, pour les nombreux accommodements d'horaires qui m'ont permis de libérer le temps nécessaire à cette maîtrise.

Dr Diem Quyen Nguyen, chef du Service de médecine interne du CHUM, pour son mentorat et appui continu.

Les Fonds de recherche en santé du Québec, pour le soutien financier accordé pour ma maîtrise.

1. INTRODUCTION

L'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) représente un défi de santé publique de taille. Au Canada seulement, on estime que près de 73 000 personnes vivaient avec le VIH en 2008. La prévalence du VIH augmente annuellement, puisque le nombre de nouvelles infections est supérieur au nombre de décès chez les personnes infectées¹. Le portrait de l'épidémie de VIH dans les pays développés (et de plus en plus ailleurs dans le monde) a complètement changé dans les dernières années. Avant la survenue de traitements efficaces, le VIH était une maladie mortelle à court ou moyen terme, le plus souvent par complications infectieuses. Depuis maintenant plus de 10 ans, l'avènement des traitements antirétroviraux a transformé cette maladie en condition chronique qui, si elle demande des soins médicaux soutenus et spécialisés, n'a plus à représenter une entrave au fonctionnement normal pour les patients qui en sont atteints. La chronicisation de cette infection amène de nouveaux défis à relever pour la santé des patients vivant avec VIH. Les maladies chroniques, dégénératives, néoplasiques et métaboliques sont devenues plus préoccupantes chez cette population.

Le présent mémoire rapporte les résultats de recherches portant sur deux conditions non infectieuses étudiées chez les patients VIH, soit les hémorragies intracrâniennes (HIC) et les infarctus aigus du myocarde (IAM). Avant de se plonger dans l'étude spécifique de ces deux conditions, cette section propose une brève introduction portant sur l'infection par le VIH, le syndrome

d'immunodéficience acquise (SIDA) et les principes de base de la thérapie antirétrovirale (TAR).

Le SIDA : L'histoire naturelle de l'infection par le VIH est liée au déclin progressif du système immunitaire. La cellule préférentiellement ciblée par le VIH est le lymphocyte CD4. Suite à l'infection par le VIH, le nombre de lymphocytes CD4 amorce un long déclin, et le taux de CD4 dans la circulation sanguine est le reflet de l'état du système immunitaire et de la progression de la maladie. Suite à l'infection, laquelle donne parfois des symptômes grippaux mais peut être asymptomatique, les individus affectés connaissent une longue période asymptomatique. Pendant cette période, bien qu'ils soient séropositifs pour le VIH, ils n'ont pas le SIDA.

Le SIDA est l'état d'immunosuppression profond causé par l'infection au VIH non traitée. Il survient chez l'humain une médiane de 8 ans suivant l'infection par le VIH (cette période varie beaucoup d'un individu à l'autre). En absence de traitement, le SIDA est mortel chez 100% des humains. Le diagnostic de SIDA est posé lorsqu'il y a présence de certaines infections dites opportunistes (qui n'arrivent que lorsque le système immunitaire est déficient) ou lorsque le niveau des lymphocytes CD4 est inférieur à 200 cellules/ml de sang².

La thérapie antirétrovirale (TAR): Actuellement, il n'existe pas de cure à l'infection par le VIH : un individu infecté le restera toute sa vie. Par contre, il

existe maintenant de nombreux traitements qui permettent de supprimer la réplication du virus et ainsi prévenir le déclin du système immunitaire : il s'agit de la TAR. Une fois débutée, la TAR doit être poursuivie indéfiniment, car les interruptions de traitement sont liées à une plus grande morbidité et mortalité³.

La TAR doit toujours être constituée d'au moins trois médicaments différents, provenant d'au moins deux classes médicamenteuses différentes. Si un seul médicament est utilisé, le VIH y développe rapidement une résistance⁴. Bien que le premier médicament (l'AZT, ou zidovudine) pour traiter l'infection au VIH ait été découvert en 1989, ce n'est qu'en 1996 que la thérapie antirétrovirale hautement efficace, composée de combinaisons médicamenteuses de plusieurs classes de médicaments aux mécanismes d'action différents, a réellement transformé l'évolution de l'infection par le VIH.

Il existe présentement 6 classes différentes d'antirétroviraux, mais seules 3 d'entre elles seront discutées ici, car elles constituent la majorité des médicaments antirétroviraux utilisés pendant la durée des études présentées ici. Il s'agit des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI), des inhibiteurs non-nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) et des inhibiteurs de protéase (IP). Habituellement, un traitement de première ligne contre le VIH est constitué de deux INTI différents, associés soit à un INNTI ou à un IP⁴. L'annexe 1 fait la liste des médicaments antirétroviraux étudiés dans chacune de ces trois classes.

La chronicisation de l'infection : Grâce à la TAR, les patients vivant avec le VIH peuvent maintenant aspirer à une espérance de vie prolongée. Une étude rapportent même que, chez certains sous-groupes de patients particulièrement bien contrôlés et avec de hauts niveaux de lymphocytes CD4, l'espérance de vie pourrait être normale⁵. Une autre étude, regroupant les données de 14 cohortes de patients infectés par le VIH suivis dans des pays développés, bien qu'elle confirme que la survie a grandement augmenté grâce à la TAR, suggère qu'elle ne rejoint toujours pas celle de la population générale. Malgré une grande hétérogénéité pour les différents sous-groupes, cette étude démontrait qu'un individu infecté à l'âge de 20 ans aurait une espérance de vie des deux-tiers de celle qu'il aurait pu atteindre s'il n'avait pas été infecté⁶.

Émergence de maladies chroniques et effets adverses du traitement. Cette augmentation de la survie représente une grande victoire dans la lutte contre le VIH/SIDA. Toutefois, la chronicisation du statut de l'infection au VIH amène de nouveaux défis pour les patients, les soignants et les scientifiques. Avant la TAR, on se préoccupait peu des maladies chroniques telles que l'hypertension, la dyslipidémie, la maladie cardiovasculaire ou le diabète chez ces patients. Les habitudes de vie néfastes comme le tabagisme attiraient peu l'attention. Actuellement, ces conditions deviennent de plus en plus préoccupantes pour les personnes vivant avec le VIH, chez qui les décès de cause liées au SIDA

(infections et néoplasies liées au SIDA) diminuent, mais les décès de causes non liées au SIDA (maladies cardiovasculaires ou néoplasiques) augmentent⁷⁻⁹.

Alors que la recherche dans le domaine du VIH a, par le passé, largement concentré ses efforts sur l'aspect infectieux et social de la maladie, il importe maintenant de considérer le VIH comme une maladie chronique, dont la prise en charge doit se faire à long terme. Dans les pays développés, où l'accès à la TAR n'est pas problématique, l'identification et la prévention des effets secondaires du traitement est une priorité. Pour les pays en voie de développement, où l'accès universel aux médicaments n'est malheureusement pas encore une réalité, il importe également d'identifier les régimes thérapeutiques les plus sécuritaires à long terme afin de concentrer les efforts d'accessibilité sur ceux-ci.

Pour faire face aux nouveaux défis posés par l'émergence des maladies chroniques, la recherche dans le domaine du VIH doit se diversifier. Si la recherche fondamentale sur la physiopathologie de l'infection ainsi que la recherche d'un vaccin est toujours d'une importance primordiale, il importe également d'allouer des ressources suffisantes à l'optimisation de la prise en charge des maladies chroniques. Dans ce mémoire, je présente deux exemples d'utilisation de banques de données médico-administratives pour étudier de potentielles complications de l'infection par le VIH.

Sujets de recherche : J'ai choisi deux domaines d'intérêt parmi les multiples maladies chroniques et effets aderses médicamenteux qui touchent les patients vivant avec le VIH. J'ai étudié le risque d'HIC liée à l'infection par le VIH et à son traitement, ainsi que le risque d'IAM associé au VIH et à la TAR. Le présent mémoire présente donc de façon tantôt simultanée, tantôt séquentielle, deux projets de recherche menés en parallèle pendant ma maîtrise.

La section suivante présente la revue de la littérature pour chacun de ces sujets, suivie des hypothèses de recherche et objectifs spécifiques pour chaque projet.

2. REVUE DE LITTÉRATURE

2.1 INFECTION PAR LE VIH ET HÉMORRAGIES INTRACRÂNIENNES

L'hémorragie intra-crânienne (HIC) non traumatique est la seconde cause la plus fréquente d'accident cérébrovasculaire (AVC), après l'ACV ischémique. Selon les études, de 10 à 30% des ACV sont hémorragiques¹⁰, touchant environ 65 000 personnes par années aux Etats-Unis¹¹.

Le pronostic d'une HIC est sombre : la mortalité atteint 42% à un mois et 62% à un an. Seuls environ 30% des patients touchés conservent une indépendance fonctionnelle à 3 mois¹⁰.

Les causes les plus fréquentes d'HIC primaire sont l'hypertension artérielle et l'angiopathie amyloïde. Il existe de nombreuses causes secondaires, dont les traumatismes, les coagulopathies, les lésions intracrâniennes, les malformations vasculaires, la prise de médication ou la consommation de drogues illicites¹⁰.

Hémorragie intracrânienne et VIH. Plusieurs cas isolés d'HIC ont été rapportés chez les patients infectés par le VIH, parfois liés à des infections opportunistes¹², des vasculopathies^{13, 14} ou des ruptures d'anévrisme^{12, 13}.

Avant l'arrivée de la TAR (1991 à 1998), une étude effectuée dans un centre de référence de neurologie aux États-Unis a rapporté un rapport de cotes de 25,9 IC95% [11,2-58,0] pour le risque d'hémorragie intracrânienne lié au SIDA. Toutefois, ces données ne s'appuyaient que sur un petit nombre (n=6) d'hémorragies intracrâniennes¹⁵.

Plus récemment, une étude de cohorte effectuée dans les banques de données de Medicaid et des vétérans aux États-Unis a confirmé l'incidence augmentée d'HIC chez la population infectée par le VIH, avec un ratio d'incidence ajusté d'HIC de 2,48 IC95% [1,53-4,02] pour les patients infectés par le VIH¹⁶. L'âge de plus de 50 ans, la race Noire ou Hispanique, la présence d'une maladie vasculaire, l'abus d'alcool et la présence d'une hépatopathie étaient associés à une augmentation de l'incidence d'HIC^{16, 17}. L'incidence d'HIC était de 4 cas par 10 000 patients/années chez les patients infectés par le VIH, contre 1 cas par 10 000 patients/années pour les patients non infectés par le VIH¹⁶.

Hémorragie intracrânienne et thérapie antirétrovirale :

Chez les patients hémophiles ou atteints de troubles de la coagulation sanguine, une augmentation des saignements en association avec les IP est bien décrite. De multiples cas et séries de cas ont été rapportés, faisant état de saignements articulaires, musculaires, muqueux et intracrâniens suite à l'introduction d'IP chez ces patients¹⁸⁻²². L'augmentation du risque de saignement ne semble pas limitée aux patients souffrant de trouble de la coagulation héréditaires: Racoosin a rapporté une série de 28 cas de

saignements suivant l'introduction d'un IP chez des patients sans diathèse hémorragique²³.

Le substrat pathophysiologique de l'augmentation du risque de saignement demeure incertain. Les tests standards de coagulation sanguine (temps de thrombine, temps de prothrombine, fibrinogène, dosage des facteurs de coagulations et du facteur von Willebrand) ne sont pas affectés par les IP, et le remplacement des facteurs de coagulation ne renverse pas le risque augmenté de saignement²⁴. Par contre, la forte inhibition du cytochrome P450 par les IP pourrait mener à une altération du métabolisme des prostaglandines, une diminution de la production de thromboxane A₂ et par conséquent à une diminution de l'activation plaquettaire.^{23, 24} Cette hypothèse est renforcée par l'observation d'une fonction plaquettaire altérée chez des patients hémophiles suivant l'administration d'IP.^{25, 26} Toutefois, d'autres études similaires rapportent des fonctions plaquettaires normales suivant l'administration d'IP.^{21, 27}

Hémorragie intracrânienne et tipranavir : Le tipranavir est un IP qui a été approuvé par Santé Canada et le *Food and Drug Administration* (FDA) en 2005. Lors des études ayant mené à sa mise en marché, 13 cas d'HIC ont été rapportés chez 6 840 sujets exposés au médicament, soit un taux d'incidence de 26 par 10 000 personnes années²⁸⁻³¹. Ces résultats ont mené à l'introduction d'un *black box warning* par le FDA³² et un avertissement dans la monographie du produit par Santé Canada³³. Des anomalies de la fonction plaquettaire ont

également été démontrées en lien avec le tipranavir³⁴. Toutefois, le tipranavir, comme tout nouvel antirétroviral, a été prescrit de façon importante chez des patients ayant une maladie avancée, souvent au stade SIDA, chez qui les autres médicaments n'étaient plus efficaces. Ainsi, cette population était peut-être plus à risque d'hémorragies intracrâniennes de par leurs comorbidités, avant même l'introduction du tipranavir dans leur médication. Les études disponibles ne permettent pas de départager la part du risque associé au tipranavir de celles associées à d'autres facteurs.

2.1.1 HYPOTHÈSE DE RECHERCHE ET OBJECTIFS (HIC)

Hypothèse 1 : L'augmentation du risque d'HIC observé chez la population atteinte du VIH est principalement due à la présence de comorbidités et au SIDA.

Objectif spécifique 1 – Caractériser le risque d'HIC chez la population vivant avec le VIH

1a – Mesurer l'incidence d'HIC chez la population atteinte du VIH et la comparer à celle d'une population non atteinte du VIH de même âge et de même sexe.

1b – Identifier les facteurs associés à une augmentation de l'incidence d'HIC.

1c – Identifier le risque d'HIC associé à l'utilisation des trois principales classes de médicaments antirétroviraux (IP, INTI, INNTI).

1d – Identifier la fluctuation dans le temps de l'incidence d'HIC chez les patients vivant avec le VIH.

2.2 INFECTION PAR LE VIH ET MALADIE CARDIOVASCULAIRE

La maladie cardiovasculaire, presque inexistante chez les patients vivant avec le VIH avant l'avènement de la TAR, constitue aujourd'hui une préoccupation majeure pour ces patients et leurs soignants. Dans une étude répertoriant les causes de décès chez 6 945 patients atteints du VIH de 1996 à 2004 (702 décès) aux États-Unis, la proportion des décès non-attribuable au SIDA est passée de 13 à 42% pendant la durée de l'étude. La maladie cardiovasculaire était responsable de 10 à 25% des décès totaux, selon les années, et représentait la cause la plus fréquente de décès non relié au SIDA.⁸ La révision des certificats de décès de 1999 à 2004 pour 12 715 décès de patients VIH-positif de la région de New York a également démontré une augmentation des morts de cause non reliées au SIDA de 20 à 26%. La maladie cardiovasculaire était la seconde plus fréquente de ces causes (24% des décès non reliés au SIDA) après l'abus de substances, et devenait la cause la plus fréquente après l'âge de 55 ans.⁷

Maladie cardiovasculaire et facteurs de risque traditionnels : Les facteurs de risque traditionnels de la maladie cardiovasculaire sont importants pour les patients vivant avec le VIH. Le sexe masculin, le tabagisme, la sédentarité, l'hypertension artérielle et la dyslipidémie sont associés aux mêmes augmentations de risque que dans la population générale.³⁵ Toutefois, la

prévalence des facteurs de risque, en particulier le tabagisme et la dyslipidémie, semble plus élevée chez ces patients que dans la population générale, ce qui contribue à élever leur risque cardiovasculaire³⁶.

Maladie cardiovasculaire et infection au VIH : Il semble que l'état d'infection chronique par le VIH contribue en soit au risque cardiovasculaire. Dans une étude conçue pour évaluer des interruptions contrôlées de traitement dans le but de limiter la toxicité des antirétroviraux (étude SMART), on a démontré que les patients en arrêt de traitement, avec une réplication virale active, étaient à risque augmenté de complications cardiovasculaires³. Rose et al ont démontré que le virus lui-même diminue le fonctionnement des lipoprotéines de haute densité (HDL-cholestérol)³⁷. De plus, l'infection au VIH est liée à des taux élevés d'inflammation, lesquels peuvent engendrer une progression accélérée de l'athérosclérose³⁵.

Maladie cardiovasculaire et thérapie antirétrovirale : Il semble actuellement bien démontré que certains antirétroviraux augmentent le risque athérosclérotique. Toutefois, la multiplicité des régimes thérapeutiques ainsi que l'exposition simultanée à plusieurs médicaments, laquelle est la condition *sine qua non* d'un traitement efficace, rend l'analyse de l'effet individuel des médicaments difficile.

En 2003, les premières données issues de la cohorte *Data Collection of Adverse Events of Anti-HIV Drugs* (DAD), une cohorte prospective conçue pour

étudier la toxicité cardiovasculaire liées à la TAR, ont été publiées. On y démontrait une augmentation du risque cardiovasculaire associée à l'usage de TAR en général, avec un ratio d'incidence de 1,26 IC95% [1,12-1,41] par année d'exposition³⁸. Toutefois, il est à noter que la durée de la TAR est indissociable de la durée de l'infection par le VIH lui-même, ce qui rend l'interprétation des résultats plus difficile.

Maladie cardiovasculaire et IP : Par la suite, la cohorte DAD a analysé séparément les patients traités par IP. Ils ont démontré un risque cardiovasculaire augmenté après 6 ans d'utilisation d'IP, avec un ratio d'incidence de 1,16 IC95% [1,10-1,23] par année d'exposition, après ajustement pour tous les facteurs de risque traditionnels sauf les lipides. Après ajustement pour les lipides, le ratio d'incidence diminuait à 1,10 IC95% [1,04-1,18] par années d'exposition, ce qui suggère que l'effet des IP sur le risque coronarien est causé au moins en partie par l'altération du bilan lipidique. La TAR à base de NNRTI n'était pas associée à une augmentation du risque cardiaque.³⁹

Le lien entre les IP et la maladie coronarienne a été confirmé par une grande étude de cohorte Française (French Hospital Database on HIV, [FHDH])⁴⁰ ainsi que par une cohorte américaine⁴¹. Ces études s'accordent pour démontrer que c'est l'exposition cumulative aux inhibiteurs de protéase qui augmente le risque, lequel est largement dû à la perturbation du bilan lipidique, mais ne suffisent pas à départager le risque associé aux médicaments individuels. Jusqu'à

présent, il n'existe pas d'études randomisées contrôlées ayant comme issue primaire la survenue d'évènements cardiovasculaires.

Maladie cardiovasculaire et INTI : En 2008, la cohorte DAD a publié des données observationnelles selon lesquelles une exposition récente (dans les derniers 6 mois) à certains INTI (l'abacavir et la didanosine) augmentait le risque d'IAM. L'augmentation du risque avec l'abacavir était de 1,90 IC95% [1,47-2,45], $p=0,0001$ et avec la didanosine de 1,49 IC95% [1,14-1,95], $p=0,003$. Contrairement à ce qui avait été observé au préalable avec les IP, il n'y avait pas d'association avec l'exposition cumulative à ces médicaments.⁴² Alors que la didanosine est peu utilisée de nos jours, l'abacavir est un médicament relativement récent (approuvé par Santé Canada en 1999) et largement utilisé dans le traitement du VIH. Les résultats de la cohorte DAD ont donc créé énormément d'inquiétude et d'incertitudes au sein de la communauté médicale.

Contrairement aux IP, qui entraînent une augmentation de la maladie coronarienne via une altération des lipides, la physiopathologie qui sous-tendrait une potentielle toxicité cardiaque liée à l'abacavir est moins claire. Un taux augmenté de marqueurs inflammatoires et pro-thrombotiques a été rapporté chez les patients exposés à l'abacavir, ce qui pourrait indiquer que le mécanisme d'action en est un de déstabilisation de la plaque athérosclérotique et de thrombose⁴³⁻⁴⁵. Ces hypothèses impliquent que toute exposition, même assez courte, pourrait suffire à augmenter le risque coronarien.

Plusieurs études ont été menées pour confirmer ou infirmer les résultats de DAD. Les données issues des études cliniques randomisées sur l'abacavir ont été réexaminées. Dans une étude, on trouvait un risque augmenté d'IAM chez les patients exposés à l'abacavir (n=19 IAM au total)⁴⁶, alors que la mise en commun des données provenant de 52 essais cliniques menés par le manufacturier de l'abacavir, totalisant 27 cas d'IAM, n'a pas révélé d'augmentation de risque associé à l'abacavir⁴⁷.

De grandes études de cohorte rétrospectives ont aussi été menées pour éclaircir l'association entre abacavir, didanosine et IAM. L'association a été confirmée dans une étude Danoise effectuée au sein de banques de données administratives portant sur 2,952 patients infectés par le VIH, dont 67 ont subi un IAM. La prescription d'abacavir était associée à un risque ratio ajusté de 2,0 IC95% [1,10-3,64] d'hospitalisation pour IAM.⁴⁸ Une grande étude cas-témoins effectuée en France chez 289 cas d'IAM chez des patients VIH a démontré, quant à elle, une association entre l'exposition récente (moins de 6 mois) à l'abacavir, mais seulement chez les patients faisant un usage concomitant de cocaïne ou drogues intraveineuses⁴⁹. Finalement, une étude similaire, effectuée au sein de la banque de données des Vétérans (*Veterans Affairs*) aux États-Unis a trouvé qu'après ajustement pour l'insuffisance rénale, un facteur de risque coronarien majeur, l'abacavir n'était pas associé à la survenue d'IAM.⁵⁰

Le présent projet a été effectué de façon contemporaine à plusieurs des études citées ci-haut. Devant la controverse liée au risque coronarien associé à certains ARV, nous avons décidé d'utiliser les données québécoises disponibles dans la banque de données de la RAMQ pour étudier le risque d'IAM chez les patients vivant avec le VIH.

2.2.1 HYPOTHÈSE DE RECHERCHE ET OBJECTIFS (IAM)

Hypothèse 2 : Les patients atteints du VIH sont en général à plus haut risque d'IAM que les patients non atteints du VIH, et certains médicaments antirétroviraux augmentent ce risque.

Objectif spécifique 2 – Caractériser le risque d'IAM chez la population vivant avec le VIH

2a – Mesurer l'incidence d'IAM chez la population atteinte du VIH et la comparer à celle chez une population non atteinte du VIH de même âge et de même sexe.

2b – Identifier les facteurs associés à une augmentation du risque d'IAM chez la population VIH.

2c – Identifier si le sexe est un modificateur d'effet de l'association entre l'infection au VIH et l'IAM.

2d – Identifier lesquels des médicaments antirétroviraux sont associés avec une augmentation du risque d'IAM

3. MÉTHODOLOGIE

Les deux articles présentés dans ce mémoire partagent plusieurs éléments méthodologiques. C'est pourquoi j'en fais ici la description simultanée, en référant au besoin aux particularités de chaque projet.

3.1 SOURCE DES DONNÉES

J'ai effectué mon travail de maîtrise avec la banque de données de la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) et dans la banque de données MED-ECHO.

La banque de la RAMQ contient, pour tous les résidents du Québec, les codes de facturation pour tous les actes médicaux remboursables par le régime public d'assurance-maladie du Québec.

La banque contient également de l'information sur toutes les dispensations pharmaceutiques (nom du médicament, teneur, nombre de comprimés remis, voie d'administration et durée de la prescription) reçues par les adhérents au régime public d'assurance-médicament. Les adhérents à ce régime sont toutes les personnes âgées de 65 ans et plus, les assistés sociaux et les travailleurs

qui choisissent de souscrire au régime public. Cela représente environ 41% de la population du Québec.⁵¹

Une description complète des variables contenues dans la banque de la RAMQ est disponible⁵².

La banque de données MED-ECHO contient, pour tous les résidents de la province de Québec, les données provenant des résumés de départ pour chaque hospitalisation. Pour chaque hospitalisation, on y retrouve le diagnostic d'admission, les diagnostics concomitants, les procédures diagnostiques et thérapeutiques effectuées, ainsi que les dates d'admission et de congé et, s'il y a lieu, les dates de séjours dans les unités de soins intensifs. Les diagnostics sont indiqués par le médecin traitant, et codifiés par des archivistes selon la classification internationale des maladies version 9 (CIM-9) et 10 (CIM-10).

3.2 DEVIS D'ÉTUDE

Pour chacune des questions de recherche (HIC et IAM), deux devis ont été utilisés.

a) Une étude de cohorte rétrospective appariée

L'exposition d'intérêt y est l'infection par le VIH.

L'issue primaire y est, selon le cas, l'incidence d'HIC (article 1) ou d'IAM (article 2).

b) Une étude cas-témoin appariée, nichée dans la cohorte des patients VIH-positifs

Les cas sont les patients VIH-positifs ayant subi soit une HIC (article 1) ou un IAM (article 2). Les contrôles sont des patients VIH-positif n'ayant pas subi ces évènements, appariés pour l'âge, le sexe et la date index.

L'exposition d'intérêt est l'exposition aux différents antirétroviraux.

3.3 IDENTIFICATION DE LA POPULATION À L'ÉTUDE

Définition de la cohorte VIH-positive : La cohorte VIH-positive a été identifiée au sein de l'ensemble de la population contenue dans la banque de la RAMQ. Ont été inclus les patients satisfaisant les 4 critères suivants :

a) Présence d'un code diagnostic pour le VIH (codes CIM-9 042.0-044.9) ET utilisation d'une médication antirétrovirale spécifique au VIH

OU

Présence d'un code de sérologie spécifique au VIH (code 795.8)

b) Période du 1^{er} janvier 1985 au 31 décembre 2007

c) Souscription au régime public d'assurance médicament un minimum de 365 jours avant la date d'entrée dans la cohorte et un minimum de 90 jours après la date d'entrée

d) âge de plus de 20 ans à la date du premier code diagnostic pour le VIH.

La date d'entrée dans la cohorte est définie comme étant la date du premier code diagnostic pour le VIH. Les patients sont suivis jusqu'à la survenue d'une issue primaire, la mort, la fin de leur couverture d'assurance médicament ou le 31 décembre 2007.

Définition de la cohorte VIH-négative : Chaque patient de la cohorte VIH-positif a été apparié à jusqu'à 5 patients VIH-négatifs. Les patients VIH-négatifs ne devaient pas satisfaire le critère a) mentionné ci-haut et devaient satisfaire les critères b), c) et d). Les patients VIH-négatifs ont été appariés individuellement pour l'âge (plus ou moins 5 ans), le sexe et la date d'entrée. La date d'entrée pour les patients VIH-négatifs était définie comme étant celle du patient VIH-positif auquel ils sont appariés. Les patients sont suivis jusqu'à la survenue d'une issue primaire, la mort, la fin de leur couverture d'assurance médicament ou le 31 décembre 2007.

3.4 DÉFINITION DES ISSUES PRIMAIRES

Hémorragies intracrâniennes : Les HIC étaient définies dans la banque de données hospitalières Med-Echo, selon les codes CIM-9 et CIM-10 correspondants. (CIM-9: 430.x, 431.x, 432.x, CIM-10:160.x, 161.x, 162.x). Ces codes CIM-9 et CIM-10, provenant des résumés d'hospitalisation canadiens, ont de hautes valeurs prédictives positives pour l'identification des accidents cérébrovasculaires (CIM-9 97%, CIM-10 98%)⁵³. Les événements associés à des traumatismes ou des fractures multiples ont été exclus (CIM-9 800.x-804.x, 817.x, 827.x-828.x, 850.x-854.x, 870.x-873.9, 959.01, CIM-10 S01.x, S02.x, S066.x, S07.x, S09.x, T02.x). Les événements survenant pendant une hospitalisation dont le diagnostic d'admission était un accident cérébrovasculaire ischémique (CIM-9 433.x1, 434.x1, CIM-10 163.x) ont également été exclus, puisqu'ils représentent probablement des transformations hémorragiques d'ACV ischémiques. Les événements survenus avant la date d'entrée n'ont pas été inclus.

Infarctus aigu du myocarde : Le diagnostic d'IAM était défini dans la banque de données hospitalières Med-Echo, selon les codes CIM-9 et CIM-10 correspondant. (CIM-9 410.0-410.9x et CIM-10 I210-I213, I2140-I2149, I219-I221, I228-I229). Une étude a rapporté que les codes de diagnostic rapportés dans les résumés d'hospitalisation ont une sensibilité de 67%, une spécificité de

99.9%, une valeur prédictive positive de 94.7% et une valeur prédictive négative de 99.1%⁵⁴. Les infarctus survenus avant la date d'entrée n'ont pas été inclus.

3.5 POPULATION POUR LES ÉTUDES CAS-TÉMOIN

Les études cas-témoins ont été effectuées dans la cohorte des patients infectés par le VIH exclusivement. Chaque patient ayant eu une issue primaire a été défini comme cas, et la date de l'issue primaire a été définie comme date index. Pour chaque cas, jusqu'à 10 témoins n'ayant pas subi cette issue primaire jusqu'à la date index ont été sélectionnés aléatoirement parmi la cohorte VIH-positive. Les témoins sont été individuellement appariés pour l'âge (plus ou moins 10 ans), le sexe et la date index. La date index pour les témoins était définie comme étant la date index du cas auquel ils étaient appariés.

3.6 EXPOSITION D'INTÉRÊT DANS LES ÉTUDES CAS-TÉMOIN

Étude des HIC : L'exposition a été définie de façon binaire (0/1) pour chacune des trois classes principales d'antirétroviraux, soit les INTI, les INNTI et les IP. Les patients étaient considérés exposés s'ils avaient reçu une dispensation pour un médicament de la classe entre la date d'entrée et la date index.

Étude des IAM : Deux fenêtres d'exposition ont été définies de façon binaire (0/1) pour chacun des médicaments antirétroviraux. Les patients ont été

considérés comme exposés (*any exposure*) s'ils avaient reçu une dispensation pour un médicament de la classe entre la date d'entrée et la date index. Ils ont été considérés comme récemment exposés (*recent exposure*) s'ils avaient reçu une dispensation pour un médicament dans les six mois précédant la date index.

3.7 CHOIX ET DÉFINITIONS DES CO-VARIABLES

Facteurs confondants : Les variables ont été identifiées comme facteur confondant potentiels selon des diagrammes causaux (*Directed acyclic diagrams*). Pour être considérées facteur confondant potentiels, les variables devaient remplir les conditions suivantes dans les diagrammes causaux (construits au préalable et basés sur les connaissances cliniques) : (1) être associées au statut VIH (2) être associées au point d'aboutissement, soit HIC ou IAM et (3) ne pas être des variables médiatrices (*not be on the causal pathway*) entre le VIH et le point d'aboutissement. Les diagrammes causaux sont présentés à la figure 1 (HIC) et 2 (AMI). L'âge et le sexe n'ont pas été inclus dans les diagrammes, puisque les patients étaient appariés pour ces facteurs.

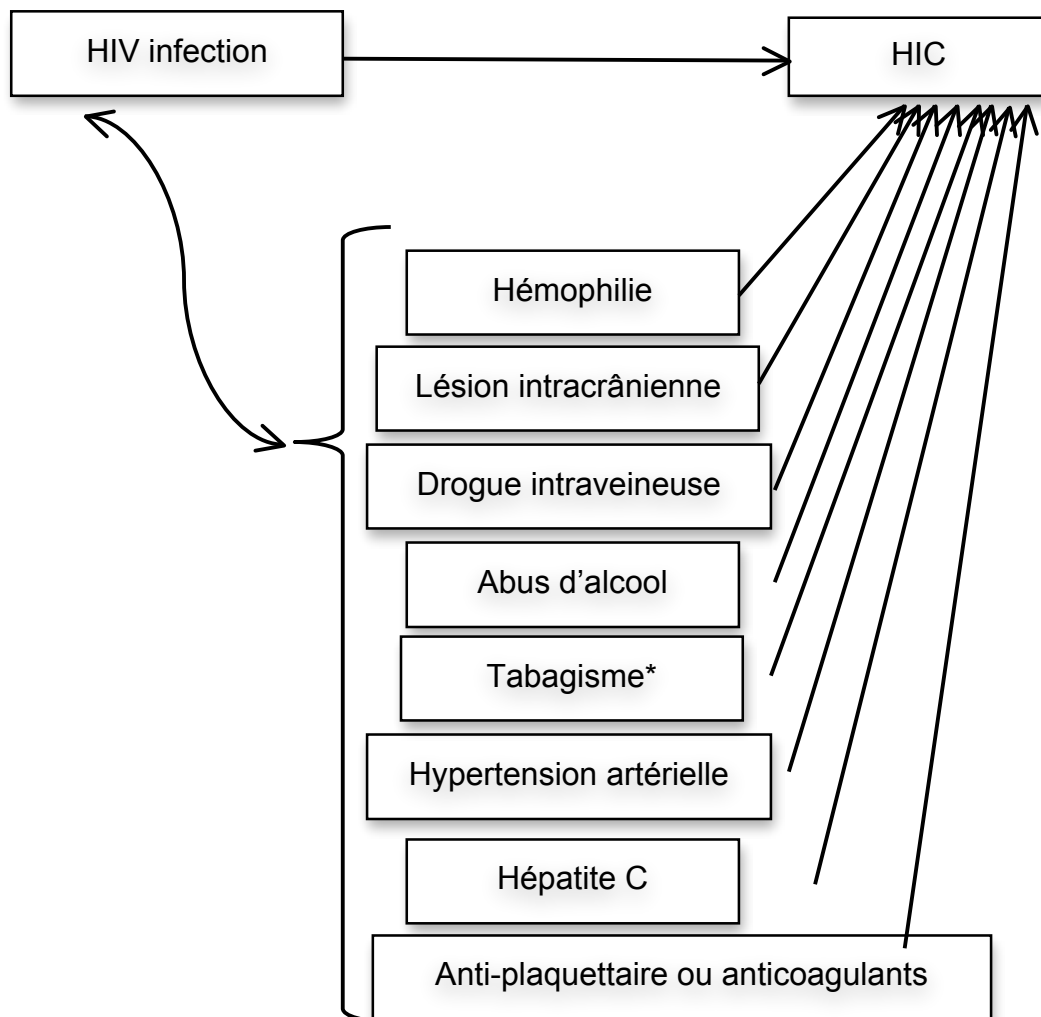
Modificateurs d'effet : Pour l'étude des HIC, le temps (*calendar time*) a été considéré comme modificateur d'effet potentiel de la relation entre l'infection par le VIH et le risque d'HIC. En effet, comme la période de l'étude s'étend de 1985

à 2007, il est probable que les patients dans la période pré-TAR étaient plus à risque d'HIC de par la plus haute prévalence du SIDA à cette époque.

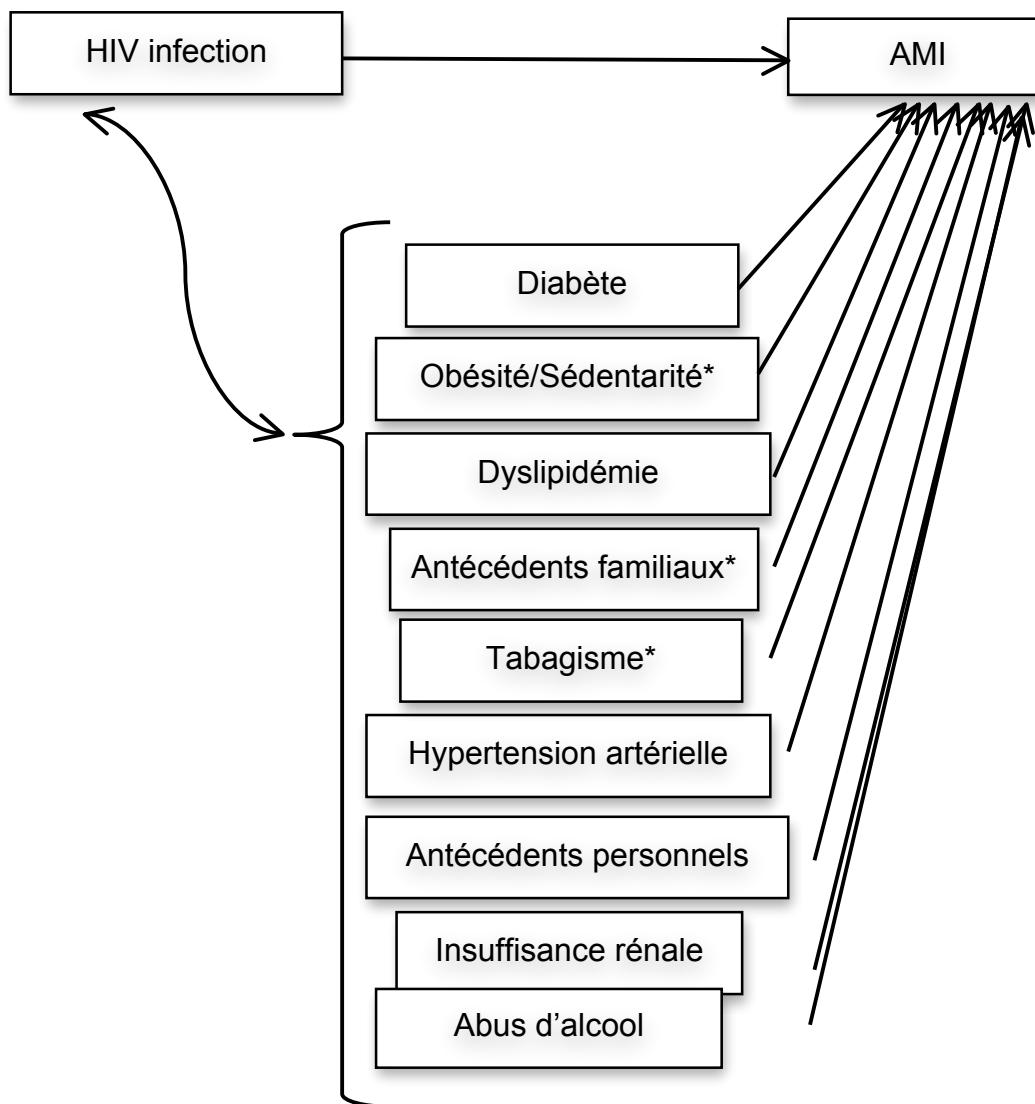
Pour l'étude des IAM, le temps a également été considéré comme modificateur d'effet potentiel, de même que le sexe (il est possible que le sexe féminin ne soit pas protecteur pour les maladies cardiovasculaires chez les patients vivant avec le VIH).

Pour les deux études, l'état clinique de l'infection par le VIH a été jugé important. Ainsi, la cohorte VIH-positif a été séparée en sous-groupe, selon la présence ou non de conditions définissant le SIDA. Des mesures d'effets distinctes pour ces sous-groupes ont été présentées.

Définition des co-variables : Le tableau 1 indique toutes les co-variables utilisées, ainsi que la façon dont elles ont été définies (source de données et système de codification utilisé, s'il y a lieu.) Pour certains des facteurs de risque cardio-vasculaires, l'utilisation de médicaments a été utilisée comme proxy pour établir la présence de la comorbidité. Par exemple, la dyslipidémie est définie comme l'utilisation d'un hypolipémiant. Il en va de même pour l'hypertension et le diabète. La liste des codes CIM utilisés est présentée à l'annexe 2. Les co-variables ont été définies entre la date d'entrée dans la cohorte et la survenue des issues primaires, sauf les antécédents de maladies cardio-vasculaires, lesquels ont été définis avant la date d'entrée dans la cohorte.



NB : la flèche courbe représente une association, bien qu'elle ne soit pas nécessairement causale. Les flèches droites supposent la causalité. Les lésions intracrâniennes exclues celles définissant le SIDA. * = non disponible



NB : la flèche courbe représente la présence d'une association, bien qu'elle ne soit pas nécessairement causale. Les flèches droites supposent la causalité.

*= non disponible dans la RAMO

TABLE 1 - DÉFINITION DES COVARIABLES

Variable	Base de données utilisée	Système de codes utilisés	Utilisation dans l'étude	
			1-HIC	2-IAM
Âge	RAMQ	n/a	X	X
Sexe	RAMQ	n/a	X	X
Présence d'une condition définissant le SIDA	Med-Echo	CIM-9/10	X	X
Hépatite C	Med-Echo/pharma	CIM-9/10	X	X
Abus d'alcool	Med-Echo	CIM-9/10	X	X
Abus de drogues	Med-Echo/pharma	CIM-9/10	X	X
Néoplasie ou infection intra-crânienne	Med-Echo	CIM-9/10	X	
Hémophilie ou coagulopathie	Med-Echo	CIM-9/10	X	
Antécédent de maladie cardiovasculaire	Med-Echo	CIM-9/10		X
Insuffisance rénale chronique ou hémodialyse	Med-Echo	CIM-9/10		X
Utilisation d'anti-plaquettaires ou anti-coagulants	RAMQ-pharma	Dénomination commune	X	X
Utilisation d'hypoglycémifiants oraux	RAMQ-pharma	Dénomination commune		X
Utilisation d'hypolipémiants	RAMQ-pharma	Dénomination commune		X
Utilisation d'anti-hypertenseurs	RAMQ-pharma	Dénomination commune	X	X

HIC : hémorragie intracrânienne, IAM : infarctus aigu du myocarde

3.8 ANALYSE STATISTIQUE

Les analyses ont été effectuées dans SAS version 9.1 et STATA version 11. Le seuil de signification statistique (alpha) a été fixé à $p=0.05$ et aucun ajustement n'a été fait pour la multiplicité des analyses.

Analyses descriptives : Les statistiques descriptives ont été obtenues en utilisant les moyennes pour les variables continues normalement distribuées, les médianes pour les variables continues non-normalement distribuées et les pourcentages pour les variables binaires et catégorielles. Le test de T de Student (variables continues normalement distribuées), le K-sample median test (variables continues non normalement distribuée) et le Chi-carré (variables catégorielles) ont été utilisés pour comparer les caractéristiques de base des patients.

Analyses pour études de cohorte :

Ces analyses ont été effectuées séparément pour les deux projets, mais selon une stratégie similaire.

Analyses univariées : Les taux d'incidence et les rapports d'incidence pour les HIC et les AMI ont été obtenus par des modèles de régression de Poisson, avec l'exposition au VIH comme variable indépendante (*exposure*) et la survenue d'HIC ou d'AMI comme variable dépendante (*outcome*). (L'analyse d'une cohorte matchée ne nécessite la prise en compte de l'appariement dans les modèles statistiques.⁵⁵) Un modèle univarié différent a été bâti pour étudier

l'association entre chacune des co-variables et l'incidence d'HIC et d'AMI. Les valeurs p ont été obtenues par des tests de *likelihood ratio*.

Analyses multivariées : Des modèles multivariés de régression de Poisson ont été bâtis en utilisant une approche ascendante conditionnelle : les variables confondantes potentielles (identifiées au moyen des diagrammes causaux) ont été entrées dans le modèle par ordre de la magnitude de leur association avec les issues primaires dans l'analyse multivariée. Les variables étaient gardées dans le modèle si elles étaient indépendamment associées avec l'évènement étudié (HIC ou AMI) ou si elles étaient jugées comme confondantes de l'association entre le VIH et l'évènement étudié. Une variable était jugée confondante si elle modifiait l'estimé du rapport d'incidence entre VIH et l'évènement par plus de 10%. Pour les variables qui présentaient une colinéarité importante (ex : abus d'alcool et utilisation de drogue illicite), seule la variable qui présentait la plus forte association à l'analyse univariée a été retenue dans le modèle multivarié. Les modèles finaux ne contenaient pas plus de 1 degré de liberté par tranche de 10 évènements.

Modificateurs d'effet : Les modificateurs d'effets ont été évalués en introduisant un terme d'interaction et en obtenant une valeur p pour le terme d'interaction au moyen d'un test de *likelihood ratio*. Pour l'étude des HIC, aucun test de modificateur d'effet n'a été effectué (voir section suivante pour analyse des tendances temporelles). Pour l'étude des AMI, un terme d'interaction pour le sexe ainsi que pour l'année (*calendar year*) a été introduit dans le modèle multivarié et testé par un test de *likelihood ratio*.

Analyses des tendances temporelles (*time trends*): Pour l'étude des HIC, un test de tendance a été effectué entre les taux d'incidence d'HIC par tranche de 5 ans (1990-1995, 1996-2000, 2001-2005 et 2005-2007) au moyen d'un modèle de Poisson et d'un test de *likelihood ratio*.

Statut de SIDA : L'exposition au VIH a été subdivisée en VIH sans condition définissant le SIDA et VIH avec SIDA. Les modèles uni et multivariés ont été répétés avec cette exposition à trois niveaux.

Analyse pour études cas-témoins :

Analyses univariés : Des modèles univariés de régression logistique conditionnelle ont été utilisés pour tenir compte du devis apparié. Pour l'étude des HIC, un modèle a été bâti pour l'exposition à la TAR, l'exposition à chacune des classes d'antirétroviraux (IP, INTI, INNTI) et pour chacune des co-variables à l'étude. Pour l'étude des AMI, un modèle a été bâti pour l'exposition à chacun des antirétroviraux individuellement (cf liste à l'annexe 1.) Les valeurs p ont été obtenues au moyen de tests de *likelihood ratio*.

Analyses multivariées : Pour chaque étude, des modèles de régression logistique conditionnelle multivariés ont été bâtis en suivant une approche ascendante conditionnelle. Pour l'étude des HIC, un modèle contenant l'exposition à chacune des trois classes d'antirétroviraux a été construit, puis les covariables ont été ajoutées par ordre de magnitude de leur association univariée avec les HIC, et ont été gardées dans le modèle seulement si elles confondaient l'association (modifiait le rapport de cotes par plus de 10%) ou

étaient indépendamment associées à la survenue d'HIC. L'abus d'alcool n'a pas été inclus dans le modèle final en raison d'une forte co-linéarité avec l'abus de substance. Pour l'étude des AMI, un modèle multivarié différent a été construit pour l'exposition à chacun des antirétroviraux. Les covariables ont été incluses dans les modèles suivant la stratégie décrite ci-haut. L'ajustement pour l'utilisation d'autres antirétroviraux a été faite par classe (IP, INNTI, INTI). Des modèles différents ont été construits pour l'exposition (*any exposure*) et l'exposition récente (*recent exposure*). Les valeurs p ont été obtenues au moyen de tests de *likelihood ratio*.

3.9 APPROBATION ÉTHIQUE

Ce projet a été approuvé par le comité d'éthique de la recherche du Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM) ainsi que par la Commission d'accès à l'information (CAI) (Annexes 3 et 4).

4. PREMIER ARTICLE

Titre: Increased risk of Intra-cranial hemorrhage in HIV infected individuals is mainly due to AIDS and comorbidities: a population-based study.

Auteurs: Madeline Durand, Odile Sheehy, Jean-Guy Baril, Jacques LeLorier, Cécile L Tremblay

Déclaration du rôle : J'ai participé à l'élaboration du devis de l'étude. J'ai rédigé la demande au comité d'éthique du CHUM ainsi qu'à la CAI, avec l'assistance d'Odile Sheehy.

Odile Sheehy a reçu les données de la RAMQ et défini la cohorte des patients atteints du VIH et la cohorte appariée des patients non atteints du VIH. Elle a également identifié les cas d'hémorragies intracrâniennes et les contrôles appariés.

J'ai fait les analyses statistiques : j'ai défini les variables d'ajustement et programmé les modèles statistiques pour l'analyse uni et multi-variée de la cohorte et du cas-témoins. J'ai fait la revue de littérature, les tableaux et figures et rédigé le manuscrit (avec l'aide d'Odile Sheehy pour la section méthode). J'ai préparé et soumis le manuscrit pour publication. Dr LeLorier, Cécile Tremblay et Jean-Guy Baril m'ont assistée pour le choix de devis de l'étude et ont revu et corrigé le manuscrit.

4.1 ABSTRACT

Objective: To study the association between HIV infection, antiretrovirals and risk of intracranial hemorrhage (ICH).

Methods: We performed a cohort and nested case-control study in the RAMQ database.

We selected all HIV-positive individuals from 1985 to 2007. Each HIV-positive subject was matched with four HIV-negative individuals. We used a Poisson regression model to calculate rates of ICH according to HIV status. We conducted a case-control study nested within the cohort of HIV-positive individuals to look at the effect of antiretrovirals. Cases were defined as ICH in an HIV-positive, and were matched to HIV-positive controls without ICH. Odds ratios for antiretroviral exposure were obtained using conditional logistic regression.

Results: There were 7,053 HIV-positive and 27,681 HIV-negative subjects available, representing 138,704 person-years. There were 49 incident ICH, 29 in HIV-positive and 20 in HIV-negative individuals. Adjusted hazard ratio for ICH in HIV-positive compared to HIV-negative was 3.28 95%CI [1.75-6.12]. The effect was reduced to 1.99 [0.92-4.31] in the absence of AIDS-defining conditions, and increased to 7.64 [3.78-15.43] in subjects with with AIDS-defining conditions. Hepatitis C infection, illicit drug or alcohol abuse, intracranial lesions and coagulopathy were all strongly associated with ICH (all p-values<0.001). In the

case-control study, 29 cases of ICH in HIV+ individuals were matched to 228 HIV+ controls. None of the antiretroviral classes were associated with increase OR of ICH.

Conclusions: Risk of ICH in HIV-positive individuals seems mostly associated with AIDS-defining conditions, other co-morbidities or lifestyle factors. No association was found between use of antiretrovirals and ICH.

4.2 INTRODUCTION

The clinical picture of human immunodeficiency virus (HIV) infection has changed greatly since the introduction of highly active antiretroviral therapy (HAART), and prolonged survival due to HAART has led to an increase in incidence of non-infectious complications. For many rarer but potentially severe clinical conditions, such as intra-cranial hemorrhage, uncertainty remains as to their association with HIV itself, its co-morbidities, antiretroviral therapy or the advent of end-stage disease and AIDS.

In a study of risk factors for stroke conducted between 1998 and 1991, AIDS was associated with ICH (odds ratios of 25.5 95%CI [11.2-58.0]) compared to HIV uninfected patients. These data were based on only 6 AIDS-exposed cases of ICH¹⁵. Several case reports have been published about different types of ICH in HIV-infected patients, including ruptured aneurysms^{56, 57}, aneurysmal arteriopathy¹³, spontaneous sub arachnoid hemorrhage⁵⁸, vasculitis¹⁴ and ICH secondary to cerebral toxoplasmosis¹².

It has also been suggested that anti-retroviral drugs might increase ICH risk. During clinical trials leading to FDA approval of the protease inhibitor drug tipranavir, 13 of 6,840 subjects enrolled in trials developed ICH, representing a worryingly high incidence rate of 26 per 10,000 person-years(py)²⁸⁻³². Impairment of platelet aggregation following administration of tipranavir was

demonstrated both in vivo and in vitro³⁴. Protease inhibitors have also been linked to increased bleeding risk in hemophiliac HIV-infected subjects^{20, 59, 60}.

Lately, the incidence of ICH was assessed in the Medicaid and Veterans databases in California^{17, 61}. The incidence rates in HIV-positive subjects varied from 7 to 40 per 10,000 py. Compared to an HIV negative cohort, HIV-positive individuals had an incidence ratio for ICH of 2.48 95%CI[1.53-4.02]. Older age, black or Hispanic race, high blood pressure, diabetes, coronary heart disease, alcohol abuse, liver disease and AIDS were associated with increased rates of ICH. No association was found with use of ARVs or the drug regimen used^{17, 61}.

We aimed to establish if exposure to HIV infection itself, HIV infection with AIDS-defining conditions, or exposure to the three main classes of antiretrovirals, were associated with an increased risk of ICH. We also sought to establish the existence of temporal trends in the rates of ICH in HIV infected individuals. Our research hypothesis was that the increased risk of ICH observed is due to advanced disease and AIDS, as well as to comorbidity such as hemophilia and substance abuse, rather than to HIV seropositivity *per se* or use of antiretroviral medication.

4.3 METHODS

Study design and data source: We designed a cohort study to assess the effect of HIV infection on ICH risk, and a nested case-control study to assess the effect of antiretrovirals on ICH risk. We used data from two administrative databases: the *Régie de l'assurance-maladie du Québec* (RAMQ), and the Med-Echo database. The RAMQ database provides information related to medical services for all residents of the province of Québec coded as ICD-9 codes. It also contains pharmaceutical information, including all prescriptions received, available for publicly insured Quebec residents only. Publicly insured population represents approximately 41% of Quebec residents⁵¹, which includes all senior (65 years or older), welfare recipients and their children, and all workers and their dependents who do not have access to a private drug plan insurance program. Demographic information on age, sex, date of death, and date of coverage by the drug plan are also available in the RAMQ databases. Only subjects with adequate public drug insurance coverage were studied.

The Med-Echo database records acute care hospitalization data for all Quebec residents and can be linked to the RAMQ database via a unique identifier. It contains the separation summary for each hospitalization episode. Data recorded in the RAMQ medication database and in the Med-Echo database have been formally compared to data in patient's charts and physical reviews and found to be comprehensive and valid^{62, 63}. RAMQ and Med-Echo databases have been used in the past for epidemiological research leading to scientific articles published in peer-reviewed medical journals⁶⁴⁻⁶⁸.

Cohort definition: HIV positive (HIV+) patients within the RAMQ database were identified as follows. Patients were included either if they had a positive serology for HIV (Québec-specific code 795.8), or if they had and HIV ICD-9 code (042.0-044.9) and were using ARVs (excluding lamivudine monotherapy) was included. The ARV criterion was added to ensure maximal specificity in HIV status definition, (even though this could lead to over-representation of treated patients.) These patients formed the HIV+ cohort. The selection of the HIV+ patients was between January 1st, 1985 and December 31st, 2007. The date of the first HIV diagnostic was defined as entry into the cohort, and patients were followed until they had and ICH or until end of follow-up. Subjects were excluded if they had inadequate coverage with drug insurance (defined as less than 6 months before and two months after entry date) or if they were younger than 20 years old. The exposure to HIV was subdivided according to the presence of AIDS-defining conditions at any time during their follow-up, using ICD-9 and ICD-10 codes in the Med-Echo database.

For each patient in the HIV+ cohort, up to 5 HIV negative (HIV-) patients were randomly selected, matched on age (within 5 years), sex, entry date and adequate period of pharmaceutical insurance coverage. HIV-negative patients had to have active pharmaceutical coverage at the time of entry date of their matched HIV-positive counterpart, and their entry date was defined as that of their matched HIV-positive counterpart. These patients formed the HIV- cohort.

Outcome definition: ICH was defined in the Med-Echo database using ICD-9 and ICD-10 codes (ICD-9: 430.x, 431.x and 432.x, ICD-10:160.x, 161.x, 162.x).

Events with concurrent codes for trauma or multiple fractures were excluded (ICD-9 codes 800.x-804.x, 817.x, 827.x-828.x, 850.x-854.x, 870.x-873.9 or 959.01, ICD-10 codes S01.x, S02.x, S066.x, S07.x, S09.x, T02.x). ICH secondary to cerebral ischemic stroke (if a code for stroke was mentioned as the principal diagnosis for the hospitalization episode [ICD-9 codes 433.x1, 434.x1, ICD-10 codes 163.x]) were excluded. ICD-9 and ICD-10 coding of ICH in Canadian discharge summaries were shown to be highly reliable (positive predictive value 97 and 98% for ICD-9 and ICD-10 codes, respectively)⁵³.

Nested case-control study: The case-control study was nested within the cohort of HIV-positive subjects. This design was chosen to remove the risk of immortal time bias^{69, 70} and because results of a nested case-control study are equivalent to result of a cohort (there is no risk of selection bias for the controls). All cases of ICH in HIV-positive subjects were considered as cases. They were matched for age (within 10 years), sex and time of follow-up with up to 10 HIV-positive subjects who did not suffer ICH up to the case's index date. The index date for the controls was established as the date of the ICH for their corresponding case. Exposure to antiretrovirals (ARV) was defined dichotomously (yes/no), as having received at least one ARV prescription between entry into the cohort and index date. The classes of ARV studied were the PIs (amprenavir, atazanavir, darunavir, fosamprenavir , indinavir , lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir and tipranavir); NRTIs (abacavir, didanosine, emtricitabine, lamivudine, stavudine, tenofovir, zalcitabine and zidovudine) and NNRTIs (delavirdine, efavirenz, and nevirapine). The reference group for all

analyses was subjects not exposed to the ARV class studied at any time between their entry date and their index date. Cumulative drug exposure was not studied.

Covariates: We adjusted for the presence of hepatitis C infection, illicit drug use, alcohol abuse, hemophilia or other coagulopathy and presence of an intracranial malignancy or infection. These conditions were defined using ICD-9 and ICD-10 codes in the Med-Echo database. We also adjusted for hypertension (defined as use of anti-hypertensive medication), use of anti-platelet, anticoagulation or thrombolytic drugs using pharmaceutical data.

Statistical analysis: Alpha was fixed at 0.05 and double-sided. We used uni and multivariate Poisson logistic regressions to model the rates and rate-ratios of ICH for HIV-positive individuals compared to HIV-negative individuals. The nested case-control study was analyzed using conditional logistic regression to model the odds ratio for ICH associated with exposure to the classes of antiretrovirals. Statistical analyses were performed using SAS release 9.1 and STATA 11.

Ethics: This study was approved by the CHUM Ethics Committee. Permission to use the data was obtained from the *Commission d'accès à l'information* (CAI).

4.4 RESULTS

Source population: 7494 individuals were identified as being HIV-positive in the RAMQ database. Of these, 441(5.9%) were excluded (174 had inadequate insurance coverage, and 267 were less than 20 years of age). The 7053 remaining subjects constituted the HIV-positive cohort, representing 36,144 patient-years of follow-up. They were matched to 27,681 HIV-negative patients, representing 102 560 patient-years, constituting the HIV-negative cohort.

Cohort characteristics: Baseline characteristics of subjects are presented in table 2. At baseline, the HIV-positive and HIV-negative cohorts were similar in terms of age (mean age 39.6 years) and gender (78% male). Subjects in the HIV-positive cohort were more likely to be infected with hepatitis C, to use illicit drugs or to abuse alcohol. AIDS-defining conditions were found in 31.2% of the HIV-positive cohort and in 0.8% of the HIV-negative cohort.

TABLE 2 - CHARACTERISTICS OF SUBJECTS IN HIV-POSITIVE AND HIV-NEGATIVE COHORTS

Variable	HIV+ cohort N = 7 053	HIV- Cohort N = 27 681	P-value
Age (years \pm SD)	39.5 \pm 10.7	39.6 \pm 10.4	0.44
Male Gender (N,%)	5,502 (78.0)	21,584 (78.0)	0.95
Person-years of follow-up	36,144	102,560	--
Presence of AIDS defining condition	2200 (31.2)	227 (0.8) ^b	<0.001
HCV infection	509 (7.1)	76 (0.2)	<0.001
Alcohol abuse	1,019 (14.4)	1,188 (4.3)	<0.001
Illicit drug use	1,426 (20.2)	648 (2.3)	<0.001
Intracranial neoplasms or infections ^a	137 (1.9)	61 (0.22)	0.08
Hemophilia or coagulopathy	201 (2.8)	139 (0.5)	< 0.001
Use of anti-hypertensive drugs	1,748 (24.8)	4,268 (15.4)	< 0.001
Use of antiplatelets or anticoagulants	1,161 (16.5)	2,813 (10.2)	<0.001
Use of antiretrovirals	5,377 (76.2)	0 (0)	--

^a excludes conditions listed as AIDS defining conditions

^b AIDS-defining conditions can arise due to other immunosuppressant processes, such as chemotherapy for malignancy

Cohort Study: Table 3 shows the number, rates and rate ratios of ICH. There were 30 ICH in the HIV-positive cohort, and 19 ICH in the HIV-negative cohort. The crude incidence rate ratio for ICH in the HIV-positive cohort was 4.48 95%CI [2.52-7.96]. The HIV-positive subjects who suffered from ICH were on average 6.9 95%CI [0.1-13.7] years younger than the HIV-negative subjects with ICH (mean ages 41.7 vs.48.6 years, p-value for difference in means=0.05). The covariates that were associated with higher rates of ICH were AIDS-defining conditions, older age, hepatitis C infection, illicit drug or alcohol abuse, intracranial infection or malignancy and coagulopathy.

TABLE 3 – RATES AND CRUDE RATE RATIOS OF INTRACRANIAL HEMORRHAGE ACCORDING TO HIV STATUS AND COVARIATES

Variable	Number of events n (person-years)	Rate of ICH per 1000 person-years [95%CI]	Crude rate ratio of ICH [95%CI]	p-value
HIV status				
negative	19 (102,560)	1.85 [1.18-2.90]	1.0 [--]	<0.001
positive	30 (36,144)	8.30 [5.80-11.87]	4.48 [2.52-7.96]	
HIV/AIDS status				
HIV negative	19 (102,560)	1.85 [1.18-2.90]	1.0 [--]	<0.001
HIV+ without AIDS	11 (25,440)	4.32 [2.39-7.81]	2.33 [1.11-4.90]	
HIV+ with AIDS	19 (10,670)	17.76 [11.33-27.84]	9.59 [5.08-18.10]	
Age				
<35	8 (41,381)	1.93 [0.97-3.87]	1.0 [--]	0.004
35-49	24 (73,973)	3.24 [2.17-4.84]	1.68 [0.75-3.74]	
>=50	17 (23,349)	7.28 [4.53-11.71]	3.77 [1.63-8.73]	
Gender				
Female	11 (30,418)	3.62 [2.00-6.53]	1.0 [--]	0.93
Male	38 (108,286)	3.51 [2.55-4.82]	0.97 [.050-1.90]	
Hepatitis C infection				
Absent	42 (135,575)	3.10 [2.29-4.19]	1.0 [--]	<0.001
Present	7 (3,129)	22.37 [10.67-46.93]	7.22 [3.24-16.08]	
Illicit drug use				
No	35 (128,203)	2.73 [1.96-3.80]	1.0 [--]	<0.001
Yes	14 (10,501)	13.33 [7.90-22.51]	4.88 [2.63-9.08]	
Alcohol abuse				
No	35 (126,995)	2.76 [1.98-3.84]	1.0 [--]	<0.001
Yes	14 (11,709)	11.96 [7.08-20.19]	4.34 [2.33-8.06]	
Intra-cranial malignancy or infection^a				
No	45 (137,540)	3.27 [2.44-4.38]	1.0 [--]	<0.001
Yes	4 (1,163)	34.38 [12.90-91.61]	10.51 [3.78-29.22]	

Haemophilia or coagulopathy				
No	43 (136,961)	3.14 [2.33-4.23]	1.0 [--]	<0.001
Yes	6 (1,743)	34.43 [15.47-76.63]	10.97 [4.67-25.72]	
Use of anti-hypertensive drugs				
No	33 (101,916)	3.24 [2.30-4.55]	1.0 [--]	0.34
Yes	16 (36,788)	4.35 [2.66-7.10]	1.34 [0.74-2.44]	
Use of anti-platelets, anticoagulants or thrombolysis				
No	38 (112,437)	3.37 [2.46-4.64]	1.0 [--]	0.54
Yes	11 (26,267)	4.18 [2.32-7.58]	1.24 [0.63-2.42]	

^aexcludes conditions listed as AIDS defining conditions

Table 4 shows the adjusted hazard ratios for ICH. After adjustment the variables associated with ICH in the univariate analysis, the hazard ratio decreased to 3.28 95%CI [1.75-6.12]. When HIV-positive subjects were analyzed according to the presence of AIDS defining conditions, the adjusted hazard ratio for ICH in subjects without AIDS-defining conditions decreased to 1.99, 95%CI [0.92-4.31]. Individuals with AIDS-defining conditions had a much higher hazard ratio for ICH: 7.64 95%CI [3.78-15.43].

There were no cases of ICH in the 32 subjects exposed to tipranavir.

TABLE 4 - ADJUSTED^a HAZARD RATIO OF ICH ACCORDING TO HIV STATUS

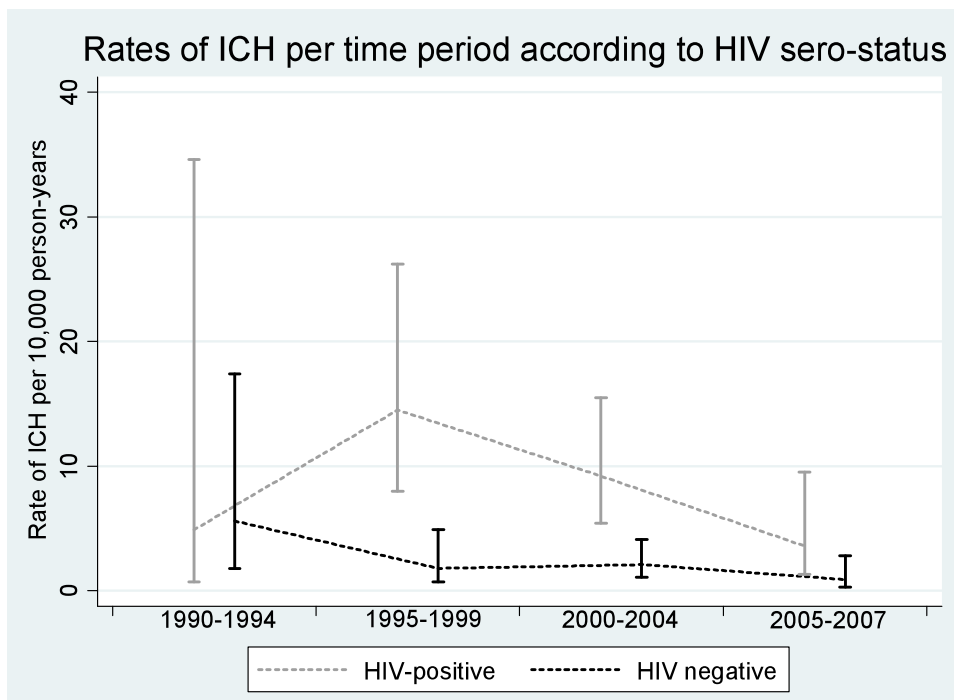
Variable	Crude Hazard Ratio for ICH [95%CI]	Adjusted Hazard Ratio for ICH [95%CI]	p-value
HIV status			
negative	1.0 [--]	1.0 [--]	<0.001
positive	4.48 [2.52-7.96]	3.28 [1.75-6.12] ^b	
HIV/AIDS status			
HIV negative	1.0 [--]	1.0 [--]	<0.001
HIV+ without AIDS	2.33 [1.11-4.90]	1.99 [0.92-4.31]	
HIV+ with AIDS	9.59 [5.08-18.10]	7.64 [3.78-15.43] ^c	

^a In the multivariate analysis, all covariates were tested into the models, and they were kept in the model only if they confounded the relationship between HIV infection and rates of ICH (if they modified the point estimate by 10% or more).

^b Adjusted for age, hepatitis C infection, illicit drug use, alcohol abuse, intracranial malignancy or infection and hemophilia

^c Adjusted for age, hepatitis C infection and illicit drug use (other covariates did not modify the point estimates by more than 10%)

Time trends: Figure 3 shows the number and rate of ICH per year according to HIV sero-status. There was a trend of decreasing rates of ICH in the HIV-positive cohort throughout the study period, with a rate ratio of 0.93 95%CI [0.86-1.01] for each additional 5-year time period from 1990-2007. (p-value for trend=0.07).



Number of ICH per time period

HIV+	1	11	14	4
HIV-	3	4	9	3

FIGURE 3 - INCIDENCE OF ICH OVER TIME ACCORDING TO HIV SERO-STATUS

Nested case Control Study: The 29 cases of ICH in HIV-positive subjects were matched to 228 HIV-positive individuals without ICH. Of those with ICH, 24 (82,8%) were exposed to ARV, compared to 177 (77.6%) of controls. Exposure to any ARV was associated with a crude odds ratio of 1.26 95%CI [0.37-4.31] for ICH. The odds ratio decreased after adjustment for confounders (1.14 95%CI [0.31-4.13]). None of the three classes of ARV was associated with an increased odds ratio for ICH. Crude and adjusted OR for the case-control study are presented in table 5.

TABLE 5- CRUDE AND ADJUSTED^a ODDS RATIOS OF ICH IN HIV POSITIVE SUBJECTS ACCORDING TO RISK FACTORS

Variable	Number exposed (n,%)	Crude odds ratio for ICH [95%CI]	p-value	Adjusted odds ratio for ICH [95%CI]	p-value
All					
Antiretrovirals					
cases	24 (83)	1.26 (0.37-4.31)	0.71	--	--
controls	177 (78)	1.0 [--]			
NNRTI					
cases	10 (34)	2.17 (0.81-5.78)	0.12	1.40 (0.41-4.76)	0.59
controls	48 (21)	1.0 [--]		1.0 [--]	
NRTI					
cases	24 (83)	1.30 (0.38-4.41)	0.67	1.25 (0.28-5.61)	0.77
controls	176 (77)	1.0 [--]		1.0 [--]	
PI					
cases	17 (59)	1.04 (0.42-2.54)	0.94	0.85 (0.23-3.11)	0.80
controls	127 (56)	1.0 [--]		1.0 [--]	
AIDS defining condition					
cases	18 (62)	3.56 (1.57-8.08)	0.001	3.43 (1.39-8.45)	0.007
controls	69 (31)	1.0 [--]		1.0 [--]	
Hepatitis C infection					
cases	7 (24)	3.70 (1.29-10.59)	0.02	--	--
controls	13 (6)	1.0 [--]			
Hemophilia or coagulopathy					
cases	4 (14)	10.59 (1.73-64.81)	0.01	9.63 (1.16-80.25)	0.006
controls	4(2)	1.0 [--]		1.0 [--]	
Substance abuse					
cases	10 (34)	3.56 (1.43-8.84)	0.008	4.04 (1.49-10.99)	0.04
controls	36 (16)	1.0 [--]		1.0 [--]	
Alcohol abuse			0.006	--	--

cases	10 (34)	3.98 (1.50-			
controls	28 (12)	10.55)			
		1.0 [--]			
Use of antiplatelet drug, anticoagulant or thrombolysis					
cases	5 (17)	2.62 (0.86-8.01)	0.10	--	--
controls	12 (5)	1.0 [--]			
Use of anti-hypertensive drugs					
cases	8 (28)	1.89 (0.67-5.22)	0.23	--	--
controls	31(14)	1.0 [--]			

^aAntiretrovirals kept in multivariable models for a priori hypothesis, other variables kept only if independently associated with ICH or confounders of the association between ARVs and ICH, alcohol excluded from multivariable model because of co-linearity with substance abuse

4.5 DISCUSSION

In this population-based cohort study, we found that the exposure to HIV infection was associated with higher rates of ICH (adjusted hazard ratio 3.28 95%CI [1.75-6.12]). Of particular interest is the fact that when the cohort of HIV-positive individuals was subdivided according to the presence of AIDS-defining conditions, only weak evidence remained of an association between HIV infection and ICH in subjects without AIDS-defining condition (adjusted hazard ratio 1.99 95%CI [0.92-4.31]). However, in patients who had AIDS-defining conditions, the adjusted hazard ratio for ICH was considerably higher (7.64 95%CI [3.78-15.43]). We also found that older age, hepatitis C infection, illicit drug use, alcohol abuse, hemophilia or other coagulopathies and the presence of an intra-cranial malignancy or infection were all strongly associated with ICH. Gender wasn't associated with ICH risk. Even though these results are based on small numbers, we found that incidence rates of ICH in HIV-infected patients decreased over time.

In the nested case-control study, cases of ICH in HIV-positive subjects were compared to HIV-positive subjects without ICH. No association was found between the exposure to any antiretroviral drug class and ICH. However, this part of our study was underpowered.

These results are consistent with existing literature. However, this study is the first to show that after accounting for other risk factors, only patients with AIDS defining conditions remained at increased risk of ICH.

The main strengths of our study are: (1) this study uses a large, population-based cohort, enabling us to have sufficient power to study the influence on HIV, AIDS and co-morbidities on ICH risk. (2) Another important strength is the availability of an HIV-negative cohort. (3) Co-variables were obtained to adjust for important confounders such as hepatitis C infection, alcohol and drug abuse, intra-cranial malignancy or infection, and hemophilia or coagulation disorders. (4) The nested nature of the case-control study removes the concern for selection bias, as both cases and controls were selected from the same population – the cohort of HIV-positive subjects. (5) There is no concern for recall bias in the nested case-control study, as exposure ascertainment was done in the same way for both cases and controls, using data that were collected before the advent of the outcome of interest.

Limitations of this study are those implicit in administrative database studies. Since the variables definitions are based on ICD-9 and ICD-10 codes, misclassification of exposure to HIV, outcomes and co-variables is a concern. Misclassification of exposure cannot be differential, as exposure to HIV is determined prior to the occurrence of ICH. We found that 0.8% of the HIV negative group had diagnostic codes for AIDS defining conditions. Although these conditions are not specific to HIV infection and can be due to immunosuppression due to other causes (corticosteroids, chemotherapy), there

is a possibility that some of these individuals had undiagnosed HIV infection. This misclassification would bias the estimates towards the null. Misclassification of outcome is also unlikely to be differential: ICH is a dramatic clinical event that will not be diagnosed differently according to HIV sero-status and discharge summary coding for ICH has been shown to be highly reliable. Moreover, at the time data were collected, there was no awareness among the medical community of a link between ICH and HIV. Therefore, the result of any misclassification would be to bias results towards the null.

For the assessment of covariates, reliance on ICD codes and on hospital data will lead to incomplete capture of the clinical conditions, and therefore to residual confounding. Hepatitis C infection, illicit drug use, alcohol abuse, presence of intra-cranial pathology and hemophilia were all more frequent in HIV-infected individuals, and were all associated with a greater risk of ICH. Their inclusion in the model attenuated the effect estimate towards 1.0. It is possible that if they had been more completely captured, the hazard ratio associated with HIV infection would have been even lower. Unfortunately, data on CD4 and viral load were unavailable in our database. The presence of AIDS-defining conditions was used as a proxy for advanced disease and immunosuppression, so we cannot differentiate the effect of AIDS defining conditions and that of low CD4 level or high viral load.

For the case-control study, the limited number of events limited the power to find any association with medication used. We considered exposure to medication as any exposure to drug classes. This is a limitation, as depending on the

mechanism of action of drug, cumulative or recent exposure might yield greater risk of intra-cranial hemorrhage. In absence of a pre-specified mechanism of action, we elected to study any exposure. We believe that lack of power would make measurements of multiple types of exposure futile.

Finally, the subjects not pharmaceutically insured with RAMQ were excluded from this study. This will not lead to bias, as they were excluded both from the HIV-positive and HIV-negative cohort. However, it makes the results of this study less generalizable.

In summary, the most interesting finding of our study is the fact that most of the risk associated with HIV for ICH is present in patients that have AIDS-defining conditions. After adjustment for risk factors such as substance abuse, hemophilia and hepatitis C infections, HIV infected subjects that never suffered from AIDS could even have the same risk of ICH as uninfected individuals, but this should be replicated in larger cohorts. This gradation of effect within the HIV-positive population according to AIDS status demonstrates the clinical heterogeneity of HIV infection and adds biological plausibility to our model. We also demonstrated that HIV-positive individuals had ICH at a much younger age than the HIV-negative population. Although we did not identify any increase in risk associated to the class of ARV used, this part of our study was underpowered.

5. DEUXIÈME ARTICLE

Titre: Association between HIV infection, antiretroviral therapy and risk of acute myocardial infarction: a cohort and nested case-control study using Québec's public health insurance database (RAMQ).

Auteurs: Madeline Durand, Odile Sheehy, Jean-Guy Baril, Jacques LeLorier, Cécile L Tremblay

Cet article a été publié dans le *Journal of Acquired Immunodeficiency journal*. 2011 Jul 1; Vol. 57 no.3, pp245-53.

Déclaration du rôle : J'ai participé à l'élaboration du devis de l'étude. J'ai rédigé la demande au comité d'éthique du CHUM ainsi qu'à la Commission d'accès à l'information, avec l'assistance d'Odile Sheehy.

Odile Sheehy a reçu les données de la RAMQ et défini la cohorte des patients atteints du VIH et la cohorte appariée des patients non atteints du VIH. Elle a également identifié les cas d'infarctus aigu du myocarde et a défini les contrôles appariés au cas.

J'ai fait les analyses statistiques : j'ai défini les variables d'ajustement et programmé les modèles statistiques pour l'analyse uni et multi-variée de la cohorte et du cas-témoin. J'ai fait la revue de littérature, les tableaux et figures et rédigé le manuscrit (avec l'aide d'Odile Sheehy pour la section méthode). J'ai préparé et soumis le manuscrit pour publication. Dr LeLorier, Cécile Tremblay et Jean-Guy Baril m'ont assistée pour le choix de devis de l'étude et ont revu et corrigé le manuscrit.

5.1 ABSTRACT

Background: Morbidity associated with cardiovascular disease is increasing in the HIV infected population. We aimed to study the impact of HIV and of antiretrovirals on acute myocardial infarction (AMI.)

Methods: We performed a cohort and a nested case-control study, using the dataset of the Régie de l'assurance maladie du Québec. HIV-positive patients were identified using ICD-9 diagnostic codes, and matched to HIV-negative patients. Within the HIV-positive cohort, cases of AMI were identified and matched to HIV-positive patients without AMI. The co-primary outcomes were the risk of AMI associated with HIV exposure in the cohort study, and that associated with exposure to antiretrovirals in the case-control study. Data were analysed using Poisson and conditional logistic regression.

Results: 7,053 HIV-positive patients were matched to 27,681 HIV-negative patients. Incidence rates of AMI in the HIV+ cohort was 3.88 95%CI [3.26-4.58] per 1000 patient-years, compared to 2.21 95%CI [1.93-2.52] per 1000 patient-years in the HIV- cohort. The adjusted incidence ratio of AMI for HIV-infected patients was 2.11 95%CI[1.69-2.63]. Among HIV+ patients, 125 AMI cases were matched with 1084 HIV+ patients. We found increased odds ratio [95%CI] of AMI associated with any exposure to abacavir 1.79[1.16-2.76], p=0.02,

efavirenz 1.83[1.21-2.76] $p=0.004$, lopinavir 1.98[1.24-3.16] $p=0.004$, and ritonavir 2.29[1.48-3.54] $p<0.001$.

Conclusions: HIV+ individuals were at higher risk of AMI than the general population, and several antiretrovirals were associated with an increased risk of AMI. Results should be interpreted with caution in absence of data on smoking and HIV clinical status.

5.2 INTRODUCTION

The clinical picture of human immunodeficiency virus (HIV) infection has changed greatly since the introduction of highly active antiretroviral therapy (HAART). From progression to a rapidly fatal disease, HIV infection has become a chronic condition. Metabolic and cardiovascular co-morbidities cause increasing concerns as the HIV positive (HIV+) population ages. Cardiovascular disease (CVD) is now recognized as an important cause of death in HIV+ subjects over 55 years of age^{9, 35, 71, 72}. HIV infection itself has been associated with an increased risk of CVD, possibly due to ongoing activation of the immune system³⁵. Some studies have shown an association between antiretroviral (ARVs) use and increased risk of CVD^{36, 38, 73-77}. Protease inhibitors (PIs) were the first class of ARVs shown to be associated with CVD risk^{39-41, 78, 79}. However, more recently, large cohort studies have reported conflicting results for the association of some nucleosidic reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) and CVD^{42, 43, 45, 47, 73, 80-85}. We sought to characterize the burden of cardiovascular disease amongst Quebec's HIV positive population compared to the HIV negative population, and to determine if the use of ARVs was associated with an increased risk of acute myocardial infarction (AMI) in HIV-infected population. We performed a cohort study and a nested case-control study using the routine dataset of the Régie de l'assurance-maladie du Québec.

5.3 METHODS

Study design and data source: We conducted a cohort study and a nested case-control study using data obtained from the linkage of two administrative databases: the *Régie de l'assurance-maladie du Québec* (RAMQ), and Med-Echo database. The RAMQ database provides information related to medical services and pharmaceutical services. The medical services information includes physician-based diagnostic codes according to the International Classification of Diseases, ninth revision (ICD-9)⁸⁶, therapeutic procedures, and types of institutions where the medical procedures were performed. The medical coverage is universal in Québec so medical services data is available for the entire population. The pharmaceutical information includes data on all prescriptions dispensed: prescribing physician, drug name, dosage, formulation, quantity dispensed, date, and duration of the dispensation. The pharmaceutical information is available for publicly insured Quebec residents only. Publicly insured population represents approximately 41% of Quebec residents⁵¹, which includes all senior (65 years or older), welfare recipients and their children, and all workers and their families who do not have access to a private drug plan insurance program. Demographic information on age, sex, date of death, and date of coverage by the drug plan are also available in the RAMQ databases. Only patients with adequate public drug insurance coverage were studied.

The Med-Echo database contains discharge summaries for all acute care hospitalizations. Patient records were linked across the databases of RAMQ and Med-Echo by use of unique health insurance numbers. Data recorded in the

RAMQ medication database and in the Med-Echo database have been formally compared to data in patient's charts and physical reviews and found to be comprehensive and valid^{62, 63}. RAMQ and Med-Echo databases have been used in the past for epidemiological research leading to scientific articles published in peer-reviewed medical journals⁶⁴⁻⁶⁸.

Ethics: This study was approved by the CHUM ethics committee. Permission to use the data was obtained from the Government of Quebec Ethics Committee, the *Commission d'accès à l'information* (CAI).

Study population: HIV positive (HIV+) patients within the RAMQ database were identified as follows. Patients were included either if they had a positive serology for HIV (Québec-specific code 795.8), or if they had and HIV ICD-9 code (042.0-044.9) and were using ARVs (excluding lamivudine monotherapy) was included. The ARV criterion was added to ensure maximal specificity in HIV status definition, (even though this could lead to over-representation of treated patients.) These patients formed the HIV+ cohort. The selection of the HIV+ patients was between January 1st, 1985 and December 31st, 2007. The date of the first HIV diagnostic was termed the "entry date". Exclusion criteria from the HIV+ cohort were inadequate coverage with drug insurance (defined as less than 6 months of coverage before and 2 months after entry date, or age younger than 20 years.) For each patient in the HIV+ cohort, up to 5 HIV negative (HIV-) patients were randomly selected, matched on age (within 5

years), sex, entry date and adequate period of pharmaceutical insurance coverage. HIV-negative patients had to have active pharmaceutical coverage at the time of entry date of their matched HIV-positive counterpart, and their entry date was defined as that of their matched HIV-positive counterpart. The matching on entry date was necessary to account for secular trends in incidence and treatment of cardiovascular disease. These patients formed the HIV- cohort.

Definition of outcome: Acute myocardial infarction (AMI) was identified by the Canadian Classification of Health Interventions CIM-9-QC codes (410.0-410.9x before March 2006 and CIM-10 codes: I210-I213, I2140-I2149, I219-I221 and I228-I229 after March 2006.) The diagnoses of AMI were retrieved from the hospitalisation database (Med-Echo). A previous study on diagnosis accuracy of AMI using hospital discharge summaries found a sensitivity of 62.1%, specificity of 99.9%, positive predictive value of 94.7 and negative predictive value of 99.1%⁵⁴. AMI occurring before HIV+ status was known were not considered. The date of AMI was termed the “index date”.

Nested case-control study within the HIV+ cohort: Cases were defined as HIV+ patients with a diagnostic code of AMI. Controls were selected within the HIV+ cohort amongst patients that did not have an AMI up to the case’s AMI date. Up to 10 controls were selected for each case, matched on age (within 5 years), sex, and entry date (controls had to be in active follow-up at the time of

their case's entry date). The control's index date was that of their corresponding case.

Definition of exposure: In the cohort study, the exposure of interest was HIV. In the case-control study, patients were considered exposed to ARV if they received at least one ARV dispensation between the entry date and the index date. The following ARV alone or in combination were considered; the protease inhibitors (PIs) (amprenavir, atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir (boosting or treatment doses), saquinavir and tipranavir); the nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) (abacavir, didanosine, emtricitabine, lamivudine, stavudine, tenofovir, zalcitabine and zidovudine); the non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) (delavirdine, efavirenz, and nevirapine). For each analysis, the reference group was composed of patients not exposed to the specific ARV studied at any time between their entry date and their index date. Recent exposure was defined as having received a dispensation in the 6 months prior to the index date, in keeping with previous studies⁴⁶.

Adjustment for confounders and effect modifiers: We adjusted the results for traditional risk factors by including in the multivariate model the use of cardiovascular-related drugs as markers for these risk factors. We adjusted for prior use of anti-hypertensive drugs, anti-diabetic drugs, lipid-lowering drugs, and antiplatelets or anticoagulation drugs. We also adjusted for prior history of

cardiovascular disease (myocardial infarction or stroke), chronic renal failure or hemodialysis, hepatitis C infection, illicit drug use and alcohol abuse. We looked at effect modification by sex and by calendar year.

Statistical analysis: Crude and adjusted rates, rate ratios and their 95%CI were modelled using univariate and multivariate Poisson regression models. Within the case-control study, odds ratios associated with exposure to each ARV were obtained using conditional logistic regression. Statistical analyses were performed using the SAS software (SAS Institute) release 9.1 and Stata version 11.

5.4 RESULTS

Cohort study: Amongst the RAMQ database, 7494 patients were identified as being HIV+. Of these, 441(5.9%) patients were excluded (174 had inadequate insurance coverage, and 267 were less than 20 years of age). The 7053 remaining patients constituted the HIV+ cohort, representing 35,851 patient-years of follow-up. They were matched to 27,681 HIV- patients, constituting the HIV- cohort. Table 6 shows the baseline characteristics and co-morbidities during follow-up of HIV+ and HIV- patients. In the HIV+ cohort, 78% were male and the median age was 37 years (range 22-72 years.), which was comparable to the HIV- cohort. Prior to their diagnosis of HIV+ (before entry date), the patients from the HIV+ cohort had comparable prevalence of hypertension, diabetes, dyslipidemia and use of antiplatelet drugs than their HIV- counterparts (data not shown). However, during their follow-up, they were more at risk of being treated for diabetes (7.1 vs 5.4%, $p<0.001$), hypertension (24.7 vs 17.1, $p<0.001$), dyslipidemia (15,6 vs 11,3%, $p<0.001$) or use antiplatelet drugs (14.2 vs 11.3%, $p<0.001$).

TABLE 6 - BASELINE CHARACTERISTICS OF PATIENTS AND PREVALENCE OF COVARIATES DURING FOLLOW-UP (N=34734)

	HIV positive cohort n=7053			p-value between cases and controls	HIV negative cohort n = 27681	p-value between HIV+ and HIV- cohorts
	Total n=7053	Cases n=125	Controls n=1084			
Age at entry date						
Mean \pm SD ^a	39.5 \pm 10.7	49.0 \pm 14.2	47.5 \pm 14.3	0.26	39.7 \pm 10.5	0.26
Median (min-max)	37 (22-72)	47 (22-67)	42 (22-72)		37 (22-72)	
Male gender n(%)	5502 (78.0)	91.2	92.2	0.68	21584 (78,0)	1,00
Any use of ARV drug n(%)	5374(76.2)	116 (92.8)	920 (84.9)	0.02	0 (0%)	NA
Time of follow-up (years)						
Total in patient-years	35 851	542	4 688	--	102 244	--
Median (IQR) per patient	4.2(1.7-7.4)	3.7 (1.6-6.5)	3.5 (1.6-6.8)	0.44	2.3 (0.9-5.4)	<0.001
Presence of AIDS defining condition	2191 (31.1)	39 (31.20)	272 (25.09)	0.14	223 (0.8)	<0.001
Hepatitis C infection^b	501 (7.1)	10 (8.0)	66 (6.09)	0.40	76 (0.3)	<0.001
Alcohol abuse^b	1014 (14.4)	14 (11.2)	170(15.7)	0.19	1170 (4.2)	<0.001
Illicit drug use^b	1422 (20.2)	21 (16.8)	177 (16.3)	0.89	642 (2.3)	<0.001
Past myocardial infarction or stroke^c	79 (1.1)	9 (7.2)	49 (4.5)	0.18	291(1.1)	0.62
Chronic renal failure or hemodialysis^b	131(1.9)	1 (0.87)	14 (1.3)	0.64	132(0.5)	<0.001
Anti-diabetes drug use^d n(%)	463(6.6)	19(15.2)	84(7.8)	0.005	1303(4.7)	<0.001
Anti-hypertensive drug use^d n(%)	1685(23.9)	60(48.0)	253(23.3)	< 0.001	4173(15.1)	<0.001
Lipid-lowering drug use^d n(%)	2686(38.1)	43(34.4)	207(19.1)	< 0.001	3463(12.3)	<0.001
Antiplatelet or warfarin use^dn(%)	1087(15.4)	53(42.4)	175(16.1)	< 0.001	2696(9.7)	<0.001

^a Age estimated using the middle of each 5-year age category from 20 to 85 years of age.

^b at any time before outcome or end of follow-up

^c At any time before entry date

^d At any time during follow-up

TABLE 7 - CRUDE AND ADJUSTED HAZARD RATIO OF AMI FOR EACH CO-VARIATES

Variable	Number of events/person-years	Crude HR [95% CI]	Adjusted HR [95% CI] ^a	P-value for adjusted HR
HIV				
		p<0.001		
Positive	137/35,787	1.72 [1.39-2.13]	2.11 [1.69-2.63]	<0.001
Negative	226/101,782	1.0 [-]	1.0 [-]	
Gender				
		p<0.001		
Male	329/107,200	2.74 [1.92-3.90]	2.27 [1.59-3.24]	<0.001
Female	34/30,369	1.0 [-]	1.0 [-]	
Age at entry date (years)				
		p<0.001		
< 35 yrs	23/41,309	1.0 [-]	1.0 [-]	<0.001
35-49 yrs	181/73734	4.43 [2.87-6.84]	4.15 [2.69-6.42]	
> 49 yrs	159/22,885	12.48 [8.06-19.32]	10.53 [6.73-16.48]	
Hepatitis C infection^b				
		p=0.50		
Yes	10/3,042	1.25 [0.67-2.34]	--	--
No	353/134,527	1.0 [-]		
Alcohol abuse^b				
		p=0.59		
Yes	33/11,421	1.10 [0.78-1.58]	--	--
No	330/126,147	1.0 [-]		
Illicit drug use^b				
		p=0.49		
Yes	24/10,389	0.87 [0.57-1.31]	--	--
No	339/127,180	1.0 [-]		
Past myocardial infarction or stroke^c				
		p<0.001		
Yes	36/1,428	10.50 [7.44-14.81]	5.52 [3.82-7.96]	<0.001
No	327/136,141	1.0 [-]	1.0 [-]	
Chronic renal failure or hemodialysis^b				
		p<0.001		
Yes	16/1,365	4.63 [2.81-7.65]	2.30 [1.38-3.83]	0.004
No	347/136,213	1.0 [-]	1.0 [-]	
Anti-diabetes drug use^d				
		p<0.001		
Yes	61/10,559	2.43 [1.85-3.20]	1.64 [1.22-2.22]	0.002
No	302/127,010	1.0 [-]	1.0 [-]	
Anti-hypertensive drug use^d				
		p<0.001		
Yes	171/34,998	2.61 [2.12-3.21]	--	
No	192/102,571	1.0 [-]		
Lipid-lowering drug use^d				
		p=0.01		
Yes	130/38,329	1.44 [1.17-1.79]	0.72 [0.56-0.91]	0.006
No	233/99,240	1.0 [-]	1.0 [-]	
Antiplatelet or warfarin use^d				
		p<0.001		
Yes	133/24,290	2.69 [2.18-3.34]	--	
No	230/113,279	1.0 [-]		

^aVariables were entered into the adjusted model if they were associated with the outcome (p<0.10) and were kept into the model if they were independent predictors of the outcome or confounders of the association between HIV infection and the outcome. All p-values are for likelihood ratio tests.

^bat any time before outcome or end of follow-up

^cAt any time before entry date

^dAt any time during follow-up

Among the HIV+ cohort, 139 AMI cases occurred, representing an incidence of 3.88 95%CI [3.26-4.58] per 1000 person-years (/1000py). Among the HIV- cohort, 226 MI cases occurred, representing an incidence rate of 2.21/1000py 95%CI [1.93-2.52] . Crude and adjusted hazard ratio for AMI according to HIV status are presented in table 7. HIV infection was associated with a crude hazard ratio of AMI of 1.72 95%CI [1.39-2.13] and an adjusted hazard ratio of 2.11 95%CI [1.69-2.63]. Table 8 presents genders-specific hazards ratio for AMI associated with HIV infection. Although the effect of HIV was greater in females (3.77 95%CI [1.79-7.96], vs. 2.04 [1.62-2.57] in males), the difference in effect size was not statistically significant (p=0.17). The presence of an AIDS defining condition did not modify the risk of AMI associated with HIV infection (table 8.).

TABLE 8 - ADJUSTED^a INCIDENCE OF ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION ACCORDING TO GENDER AND AIDS STATUS: SUBGROUP ANALYSIS

Gender		Adjusted ^b HR [95% CI] ^a	P-value for effect of HIV	p-value for difference between subgroups
Males	HIV positive	2.04 [1.62-2.57]	<0.001	0.17
	HIV-negative	1.0 [--]		
Females	HIV-positive	3.77 [1.79-7.96]	<0.001	
	HIV-negative	1.0 [--]		
AIDS status				
HIV –uninfected		1.0 [--]	<0.001	0.84
HIV infected without AIDS defining disease		2.09 [1.64-2.66]		
HIV-infected with an AIDS defining disease		2.17 [1.54-3.07]		

^a Variables were entered into the model if they were independently associated with the outcome (p<0.10) and were kept into the model if they were independently associated with the outcome or were confounders of the relationship between HIV and outcome. P-values are for likelihood ratio tests.

^b Adjusted for age, past cardiovascular events, renal failure, prior use of anti-diabetic or hypolipemic drugs.

Time trend analysis: There was a significant interaction with calendar year and the hazard ratio of AMI associated with HIV infection, even after adjustment for age, gender, diabetes, dyslipidaemia, renal failure and past cardiovascular events (p for interaction 0.001). Figure 4 shows the incidence rate of AMI according to calendar year in HIV-positive versus negative individuals. AMI incidence was stable in the HIV-negative cohort throughout the study period, but increased steadily in the HIV-infected cohort (crude HR 1.08 95%CI[1.03-1.13] per year) The increase became non-significant when adjusted for age and the other factors mentioned above. (adjusted HR 1.05 95% CI[1.00-1.10] per year).

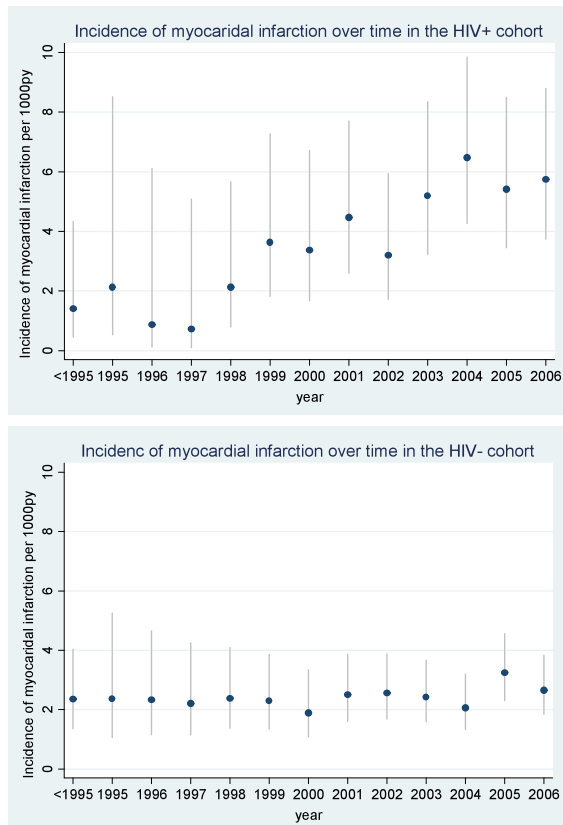


FIGURE 4 – TRENDS IN INCIDENCE OF ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION ACCORDING TO HIV SERO-STATUS

Case-control study: The 139 cases of AMI in HIV+ patients were considered as cases for the nested case-control study. Of these, 14 were excluded (12 could not be matched with at least one control and 2 had HIV diagnosis and AMI on the same day.) The 125 remaining cases were matched to 1084 HIV+ controls who did not have AMIs during follow-up. Table 6 shows the basic characteristics of patients included in the case-control study. Of the 12 cases that could not be matched, 6(50%) were females. Their median age was 72 years, which differed from the median age of the included 125 cases (47 years) (p-value for difference in age 0.001, p-value for difference in sex < 0.001). The first AMI in an HIV+ patient occurred in 1989, and 92% of the events took place in the last 10 years (1997-2007).

Table 9 shows the results of the case control study. The drugs that were associated with an increased risk of AMI for any exposure were abacavir (OR 1.79 95%CI[1.16-2.76]), lopinavir (OR 1.98 95%CI[1.24-3.16]), ritonavir (either as treatment or boosting doses) (OR 2.29 95%CI[1.48-3.54]) and efavirenz 1.83 95%CI[1.21-2.76]). Results for the current exposure were similar for abacavir, lopinavir and ritonavir, but efavirenz was no longer associated with increased risk, and delavirdine was, but with a very wide confidence interval.

TABLE 9 - NUMBER OF ACUTE MYOCARDIAL INFARCTIONS, PERCENTAGE EXPOSED, CRUDE AND ADJUSTED^a ODDS RATIO ASSOCIATED WITH ANY EXPOSURE TO ANTIRETROVIRAL DRUGS IN 125 PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION AND 1084 MATCHED CONTROLS

	Number exposed (n,%)	Crude OR [95%CI] for any exposure	Adjusted OR for any exposure	Adjusted OR for recent exposure
Nucleosidic reverse transcriptase inhibitors				
Abacavir		p<0.001	p=0.008	p=0.02
cases	45 (36.0)	2.10 [1.39-3.20]	1.79 [1.16-2.76]	1.72 [1.10-2.71]
controls	251 (23.15)	1.0 [--]	1.0 [--]	1.0 [--]
Didanosine		p=0.005	p=0.08	p=0.14
cases	36 (28.8)	1.97 [1.25-3.10]	1.55 [0.95-2.52]	1.54 [0.86-2.78]
controls	207 (19.1)	1.0 [--]	1.0 [--]	1.0 [--]
Emtricitabine		p=0.96	p=0.99	p=0.99
cases	1 (0.8)	1.06 [0.013-8.97]	0.99 [0.10-9.60]	0.99 [0.10-9.60]
controls	9 (0.8)	1.0 [--]	1.0 [--]	1.0 [--]
Lamivudine		p=0.008	p=0.44	p=0.16
cases	111 (88.8)	2.37 [1.19-4.80]	1.38 [0.61-3.12]	1.46 [0.86-2.50]
controls	897 (82.8)	1.0 [--]	1.0 [--]	1.0 [--]
Tenofovir		p=0.33	p=0.69	p=0.99
cases	9 (7.2)	1.51 [0.67-3.42]	1.19 [0.51-2.74]	1.00 [0.42-2.40]
controls	61 (5.63)	1.0 [--]	1.0 [--]	1.0 [--]
Stavudine		p=0.005	p=0.18	p=0.17
cases	76 (60.8)	1.86 [1.20-2.88]	1.41 [0.86-2.32]	1.37 [0.88-2.15]
controls	556 (51.3)	1.0 [--]	1.0 [--]	1.0 [--]
Zalcitabine		p=0.04	p=0.44	p=0.59
cases	9 (7.2)	2.43 [1.12-5.29]	1.39 [0.60-3.21]	1.65 [0.27-10.04]
controls	34 (3.1)	1.0 [--]	1.0 [--]	1.0 [--]
Zidovudine		p=0.22	p=0.74	p=0.09
cases	81 (64.8)	1.30 [0.85-1.98]	1.07 [0.70-1.66]	0.70 [0.46-1.05]
controls	656 (60.5)	1.0 [--]	1.0 [--]	1.0 [--]

Protease inhibitors				
Atazanavir				
cases	7 (5.6)	p=0.77 1.14 [0.48-2.70]	p=0.96 1.02 [0.42-2.46]	p=0.56 1.31 [0.54-3.20]
controls	61 (5.6)	1.0 [--]	1.0 [--]	1.0 [--]
Fos/amprenavir				
cases	4 (3.2)	p=0.30 1.84 [0.63-5.41]	p=0.34 1.71 [0.57-5.15]	p=0.59 1.42 [0.41-4.94]
controls	22 (2.0)	1.0 [--]	1.0 [--]	1.0 [--]
Indinavir				
cases	54 (43.2)	p=0.23 1.29 [0.85-2.0]	p=0.26 1.29 [0.82-2.02]	p=0.15 1.53 [0.86-2.73]
controls	425 (39.2)	1.0 [--]	1.0 [--]	1.0 [--]
Lopinavir				
cases	41 (32.8)	p=0.001 2.18 [1.37-3.45]	p=0.004 1.98 [1.24-3.16]	p=0.02 1.82 [1.12-2.97]
controls	239 (22.05)	1.0 [--]	1.0 [--]	1.0 [--]
Nelfinavir				
cases	33 (26.4)	p=0.95 1.02 [0.65-1.58]	p=0.95 1.02 [0.65-1.58]	p=0.60 0.85 [0.46-1.57]
controls	300 (28.7)	1.0 [--]	1.0 [--]	1.0 [--]
Ritonavir^b				
cases	63 (50.4)	p<0.001 2.19 [1.44-3.32]	p<0.01 2.29 [1.48-3.54]	p=0.003 1.93 [1.24-3.00]
controls	401 (37.0)	1.0 [--]	1.0 [--]	1.0 [--]
Saquinavir				
cases	28 (22.4)	p=0.99 1.00 [0.61-1.65]	p=0.88 1.04 [0.62-1.74]	p=0.34 1.45 [0.68-3.09]
controls	246 (22.7)	1.0 [--]	1.0 [--]	1.0 [--]
Non-nucleosidic reverse transcriptase inhibitors				
Delavirdine				
cases	6 (4.8)	p=0.16 2.05 [0.81-5.20]	p=0.11 2.21 [0.83-5.93]	p=0.04 4.02 [1.05-15.34]
controls	28 (2.6)	1.0 [--]	1.0 [--]	1.0 [--]
Efavirenz				
cases	49 (39.2)	p=0.004 1.83 [1.21-2.76]	p=0.004 1.83 [1.21-2.76]	p=0.47 1.19 [0.74-1.91]
controls	305 (28.1)	1.0 [--]	1.0 [--]	1.0 [--]
Nevirapine				
cases	32 (25.6)	p=0.06 1.56 [0.99-2.46]	p=0.14 1.41 [0.89-2.25]	p=0.95 1.02 [0.58-1.80]
controls	205 (18.9)	1.0 [--]	1.0 [--]	1.0 [--]

^a in the adjusted model, all covariates listed in table 1 were entered into the model if they were associated with the outcome in the univariate analysis (p-value<0,20) and were kept into the model if they were confounders of the association between the individual drug and outcome. A different model was fitted for each drug exposure. Adjustment for use of other drugs was made by drug class . Models for NRTIs were adjusted for use of PI and NNRTI, Models for PIs were adjusted for use of NNRTI and models for NNRTI were adjusted for use of PIs. NRTIs could not be adjusted for in the models for PI and NNRTI as all patients were exposed to NRTIs.

^b patients were considered exposed to ritonavir if they received boosting doses, or ritonavir alone

Sensitivity analysis: We performed a post-hoc analysis to assess whether these medications were more often prescribed to patients with high cardiovascular risk. We assessed the use of anti-hypertensive, lipid-lowering, anti-diabetic and anti-platelet drugs amongst the patients receiving drugs associated with increased AMI risk. There was no difference between the groups in these markers of higher cardiovascular risk (data not shown).

5.5 DISCUSSION

In this population-based, cohort study, we found an increased incidence of AMI in HIV+ individuals, with an adjusted incidence ratio of 2.11 95%CI [1.69-2.63]. This is consistent with other studies that have evaluated this risk. Klein et al reported an increase in admission for coronary heart disease for HIV-infected vs HIV-uninfected of 6.5 vs. 3.8/1000 patient/years⁸⁷. A higher risk of coronary artery disease admission was found in younger HIV-infected compared to age matched HIV-uninfected patients⁸⁸. In a study that used a Massachusetts administrative database containing 3851 HIV-infected patients and over 1 million HIV-negative controls, Triant et al found a mean incidence rate of AMI of 11.13 vs 6.98 per 1000 person/years, respectively⁷¹. These rates are slightly higher than ours (3.88 vs. 2.21 per 1000 person/years) but these differences can be explained by the use of different populations and case definitions. We also found an increasing incidence of AMI in HIV-positive patients for each calendar year throughout the study while incidence remained stable in HIV-negative patients, illustrating the growing public health concern of cardiovascular diseases in HIV-infected individuals.

The main strength of the cohort study are its size, long follow-up over time, and the presence of an HIV-negative comparator group.

However, there are some significant weaknesses. In the cohort study, the exposure to HIV was determined using administrative codes, so there could be some exposure misclassification. However, as the outcomes were ascertained after the exposure to HIV, this cannot be differential according to outcome

status, so any bias will be towards the null, leading to an underestimation of the effect of HIV on rate ratios of AMI. Another potential source of bias is that sudden cardiac death was not taken into account. This could lead to bias if rates of sudden cardiac death were different in regards to HIV infection or to exposure to specific medications. However, no data from previous literature suggest that sudden cardiac death is differential in those populations.

The outcomes of AMI were ascertained using a hospitalisation database and routine codes, so some misclassification of outcome status is possible as well. However, myocardial infarction is a diagnosis with firmly established diagnostic criteria. It is unlikely that, faced with a clinical syndrome compatible with AMI, a physician would diagnose AMI differently between HIV+ and HIV- patients. Therefore, any misclassification of outcome would only attenuate the effect found. Sudden cardiac death was not included, which decreases the power of our study by decreasing the number of events. Yet we have not reason to believe that this will lead to bias, as the proportion of AMI presenting as sudden cardiac death should not differ between groups.

Even though our findings are consistent with previous literature that HIV infection and its treatment are associated with increased rates of AMI, this type of study cannot be interpreted as causal. Concerns remain about the presence of confounders that could not be captured, in particular smoking, family history of CAD, creatinine, viral load and CD4 levels. It is known that HIV-infected

individuals smoke more than HIV-negative individuals. Therefore, in the cohort study, tobacco might be responsible for part of the association seen.

In our case-control study, we found that, among NRTIs, abacavir, was associated with increased odds ratios for AMI with either any or current exposure. Among the PIs, lopinavir and ritonavir were also associated with increased OR of AMI. Our findings for the NRTIs and PIs are somewhat consistent with previous literature. The Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (DAD) study is the largest prospective cohort study to look at the association between cardiovascular risk and ARV. They reported an association between recent exposure to abacavir and an increased risk of AMI.^{42, 89} They also found a positive association between lopinavir/ritonavir and an increased risk of AMI³⁹. The French Hospital Database study found an association between recent exposure to abacavir and an increased risk of MI (odds ratios [ORs], 2.01; 95%CI [1.11-3.64]). They also found an association with protease inhibitors, particularly lopinavir/ritonavir⁹⁰.

It has been hypothesised recently that some of the cardiovascular risk associated with abacavir was due to preferential prescriptions of abacavir over tenofovir in patients with renal failure⁸¹. This is not likely to be the case in our study, since tenofovir was not reimbursed by Quebec's insurance program up to 2007, and therefore was not easily available for our patients.

More surprisingly, we also found increased risks of AMI with any exposure to the NNRTI drug efavirenz, as well as with recent use of delavirdine, which has

not previously been associated with adverse cardiac outcomes. Although efavirenz is known to have a small lipid effect, no other biological mechanism can be offered at this time to explain this finding. However, there might have been some confounding by indication. Since the adverse metabolic effects of PIs have been known for some time, it is possible that the population prescribed NNRTI in the province of Québec were those perceived by their physicians as having higher cardio-vascular risk, and that this has been incompletely accounted for in the adjusted measures (and even though it was not apparent in our sensitivity analysis).

The major strengths of our case-controls study come from its nested nature, which removes the possibility of recall bias. Also, the exposure to medication was ascertained using comprehensive data on drug dispensations and is exempt of bias. This is superior to simple prescription data, as patients must co-pay for each of their medications, increasing the probability that patients take the medication they are dispensed. Therefore, misclassification of exposure to ARVs is unlikely. Exposure to medication prior to follow-up in the case-control study, however, would not have been captured by our definition of exposure. We do not believe this would have led to bias, as we were interested in exposure during the follow-up time and not cumulative, lifelong exposure.

Limitations of the case-control study include the use of multiple models, which increase the risk of type 1 error. Limited power is also an issue for some of the

drugs studied. Lack of data on some important confounders, as in the cohort part of our study, is a limitation of the case-control study (discussed above).

The choice of exposure chosen for the case-control study can also be debated. We defined exposure as any or recent exposure to medication and AMI, which does not take into account cumulative drug doses. This was done because, contrary to protease inhibitors, the mechanism underlying a potential increased risk for other ARVs is unknown. If risk is mediated through interference with coagulation, or through plaque destabilization or increase in inflammation, cumulative exposure might not be necessary to increase risk.

Finally, our database only contains pharmaceutical information on 41% of Québec's population, which limits the generalizability of the findings, but does not diminish the internal validity of our study.

In summary, our study found an increased risk of AMI in HIV+ compared to HIV- individuals and increasing rates of AMI over time in our HIV+ population. We also found that any and recent exposure to some ARVs was associated with increased AMI risk. However, the level of increased risk is minimal compared to traditional risk factors such as smoking, family history, hypertension, diabetes, and dyslipidaemia. Although our study has shown an association between various individual drugs and an increased risk of AMI, causality cannot be established with this type of study. Given limitation about data on confounders, these data should be interpreted with caution and in the light of other data

existing on the subject. Meta-analysis of existing observational data, as well as long term randomized-controlled trials that focus on cardiovascular morbidity and mortality in HIV infected patients are needed to guide therapeutic choices in these patients.

6. DISCUSSION

Les articles présentés dans ce mémoire représentent les premières études effectuées au sein des banques de données administratives de la RAMQ portant sur les personnes vivant avec le VIH. Les sections discussion des articles reprennent les points forts et faibles des devis d'études sélectionnés, qui ne seront pas repris en détail ici. Après un bref rappel des résultats obtenus dans les deux études, je voudrais plutôt faire ici la synthèse des avantages et des limites que présentent les bases de données médico-administratives, en particulier celles de la RAMQ, dans l'étude des multiples aspects de l'infection par le VIH.

6.1 RETOUR SUR LES RÉSULTATS :

Dans ces deux articles, j'ai étudié une cohorte de patients atteints du VIH, et l'ai comparée à une cohorte d'individu non atteints du VIH appariés pour l'âge et le sexe. Les résultats individuels des deux études ont été discutés dans leurs articles respectifs. Rappelons qu'on a trouvé chez les patients VIH une incidence augmentée d'hémorragies intracrâniennes, laquelle était surtout expliquée par la présence de comorbidités (co-infection hépatite C, utilisation de drogue intraveineuse, problème de consommation d'alcool, hémophilie) et par le niveau d'avancement de la maladie (stade SIDA). Les HIC n'étaient pas plus fréquentes suite à l'exposition à une classe ou une autre des antirétroviraux.

Pour ce qui est des IAM, on trouve également dans cette cohorte un risque accru d'infarctus chez les patients atteints du VIH. L'étude individuelle de l'exposition aux antirétroviraux révèle que certains antirétroviraux, dont l'abacavir, l'efavirenz, le ritonavir et le lopinavir sont associés à une augmentation du risque d'infarctus. Bien que les associations avec l'abacavir (un INTI), le lopinavir et le ritonavir (des IP) soient concordantes avec la littérature, celle retrouvée avec l'efavirenz (un INNTI) n'est pas supportée par la littérature.

Les résultats communs à ces deux études méritent ici une discussion supplémentaire. Lors de l'étude de la cohorte des patients VIH+, il est frappant de constater qu'au même âge, ils souffrent de davantage de comorbidités. Ainsi, on observe chez les patient VIH+ des taux supérieurs de diabète (6,6 vs 4,7%), hypertension (23,9 vs 15,1%), dyslipidémie (38,1 vs 12,3%) et utilisation d'antiplaquettaires ou d'anticoagulants (15,4 vs 9,7%) (toutes les valeurs p sont <0,001). Ces résultats confirment la nécessité d'un suivi global des patients atteints par le VIH dans une perspective de maladie chronique, par des équipes habilitées à prendre en charge ces conditions dans le contexte particulier de l'infection par le VIH. On note également chez les patients vivant avec le VIH une plus grande prévalence de co-infection par le virus de l'hépatite C (7,1 vs 0,3%), d'abus d'alcool (14,4 vs 4,2%) et d'utilisation de drogues illicites (20,2 vs 2,3%) (toutes les valeurs p sont <0,001). Bien que fort imprécise et probablement largement sous-estimée, puisqu'obtenue par le biais de résumés

d'hospitalisation, la prévalence de ces comorbidités doit être prise en compte dans le suivi des patients vivant avec le VIH.

6.2 AVANTAGES DE L'UTILISATION DES DONNÉES MÉDICO-ADMINISTRATIVES

Les données administratives fournies par la RAMQ offrent des avantages certains pour la recherche épidémiologique en général, et l'étude des affections chroniques chez les patients infectés par le VIH en particulier.

Nombre de patients disponibles : D'abord, ces banques de données permettent d'étudier un grand nombre de patients et ce, à des coûts beaucoup plus abordables et dans des délais beaucoup plus courts que ne le permettraient des études de cohortes conventionnelles. Ceci permet d'étudier les événements rares avec une puissance statistique acceptable.

Informations disponibles : La richesse des informations contenues dans les banques RAMQ est considérable. En plus des informations sociodémographiques de base, on y retrouve les informations sur les services médicaux fournis à l'ensemble de la population (tirées de la facturation à l'acte de tous les médecins de la province). Le couplage de la RAMQ avec la banque MED-ECHO rend également disponible les résumés d'hospitalisation de toutes les hospitalisations en soins aigus au Québec (remplis par le médecin traitant au congé de l'hôpital). De plus, l'information sur tous les médicaments sur

ordonnance dispensés par un pharmacien aux adhérents au régime d'assurance-médicament gouvernemental sont disponibles.

Données validées : Plusieurs études ont déjà été effectuées grâce aux données de la RAMQ (et d'autres banques de données similaires), et plusieurs diagnostics y ont déjà été validés, permettant une plus grande confiance dans les résultats de recherche qui en découlent. Pour les études présentées ici, le diagnostic d'infarctus aigu du myocarde a été validé dans une banque de données au fonctionnement similaire à celui de la RAMQ, et a démontré des valeurs prédictives positive et négative de 94.7 et 99.1%⁵⁴. Le diagnostic d'hémorragie intracrânienne basé sur les codes CIM des résumés d'hospitalisation canadiens a également été validé et a démontré des valeurs prédictives positive et négative de 97 and 98%, respectivement.⁵³

Limitation du biais de sélection : Sous réserve d'une couverture pharmaceutique incomplète pour les services pharmaceutiques, (voire section ci-dessous intitulée couverture pharmaceutique), les banque de données de la RAMQ contiennent des informations sur toute la population du Québec. Ceci permet d'inclure les patients suivis en région éloignées, lesquels sont souvent exclus des études menées sur le terrain. En utilisant des devis d'études nichées dans les cohortes définies au sein de la population complète de la RAMQ, on peut éviter le biais de sélection, un inconvénient fréquent des études observationnelles. Par exemple, les études cas-témoins présentées ici, nichées dans la cohorte des patients infectés par le VIH, sont exemptes de biais de sélection.

6.3 INCONVÉNIENTS DE L'UTILISATION DES DONNÉES MÉDICO-ADMINISTRATIVES

La facilité d'accès à un nombre considérable de données n'est pas sans inconvénients. Ces données ont été cumulées à des fins administratives et non de recherche, aussi sont-elles parfois inadéquates ou insuffisantes pour répondre à certaines questions de recherche.

Données non disponibles : L'absence de certaines données cruciales représente probablement le plus grand inconvénient des banques médico-administratives. L'usage du tabac, par exemple, n'est pas disponible dans les données de la RAMQ, tout comme la taille, le poids, la consommation d'alcool ou le statut socio-économique. Ces variables sont souvent des facteurs de confusion importants, mais il est impossible d'ajuster les résultats pour des différences potentielles dans la prévalence de ces facteurs de risque.

Dans l'étude des IAM, l'incidence augmentée chez les patients vivant avec le VIH est certainement partiellement due à une prévalence plus élevée de tabagisme chez ces patients, mais les données disponibles ne nous permettent pas d'ajuster pour ce facteur. La confusion résiduelle due au non-ajustement pour les variables qui ne sont pas capturées dans la banque de données est donc un inconvénient majeur de l'utilisation de ces données pour la recherche épidémiologique.

En ce qui a trait à la recherche portant sur l'infection par le VIH, l'absence de données importantes sur le statut immunitaire (niveau de lymphocytes CD4, charge virale) représente également une limitation importante des banques de la RAMQ. Dans les études présentées ici, j'ai tenté de stratifier la sévérité de l'infection en identifiant la présence de maladies définissant le SIDA. Cette approche, beaucoup moins précise que l'obtention du décompte des CD4, n'a pas encore été validée. La disponibilité d'un estimé de la sensibilité et spécificité des codes CIM pour capturer les événements définissant le SIDA m'aurait permis une meilleure confiance dans les résultats obtenus.

Imprécision diagnostique: Les banques de données administratives utilisent le système de classification internationale des maladies (CIM) pour coder les diagnostics, aussi bien pour les services médicaux que pour les résumés d'hospitalisation. La précision des diagnostics est donc tributaire de celle du système de codage, laquelle est limitée. La modification du système de codage avec le temps (passage de la 9^e à la 10^e révision des codes CIM dans MED-ECHO en 2006) peut aussi influencer les résultats si les catégories de diagnostic sont modifiées. Dans les études présentées ici, la codification des issues primaires (HIC et IAM) n'a pas été significativement modifiée entre les versions 9 et 10 des codes CIM.

Toutefois, certains codes des conditions définissant le SIDA ont été considérablement modifiés entre les deux versions. Ainsi, comme on peut le constater à l'annexe 2, la cryptococcose, l'isosporose et la strongyloïdose, pour lesquelles aucun code CIM-9 n'existait, sont présentes dans la classification

CIM-10. À l'inverse, la perte de poids associée au SIDA (*AIDS wasting*) avait un code CIM-9 spécifique, mais n'est plus présente dans les codes CIM-10.

Les codes diagnostiques utilisés ont tous un certain degré d'imprécision (sensibilité et spécificité de moins de 100%), ce qui introduit une *misclassification* des statuts d'exposition et des issues primaires. Ces erreurs de mesure peuvent mener à un biais d'information. En général, la *misclassification* est non-différentielle (la même dans les deux groupes d'exposition) et entraînera une perte de puissance statistique sans risquer de biaiser les résultats⁹¹. Par exemple, si la définition utilisée pour l'infarctus a une sensibilité de 90% et une spécificité de 95%, mais que cela est identique quel que soit le statut VIH, les résultats ne seront pas biaisés. Si, par contre, la définition de l'infarctus est plus sensible chez les patients VIH-positifs que chez les patients VIH-négatifs, cela peut biaiser les résultats, avec une direction du biais imprévisible.

Dans les études présentées ici, il est improbable que le statut VIH influence la précision des codes diagnostiques pour les issues primaires, soit l'IAM ou l'HIC, puisqu'il s'agit d'évènements cliniques symptomatiques et sévères, qui seront diagnostiqués peu importe le séro-statut VIH. Par contre, la définition de certaines variables de confusion utilisées dans ces études pourrait présenter une *misclassification* différentielle. Par exemple, il est plus probable qu'un patient atteint du VIH soit testé pour dépister une co-infection par l'hépatite C. La sensibilité des codes ICD-9 et ICD-10 pour identifier l'hépatite C dans la banque de données MED-ECHO, conséquemment, est peut-être supérieure

chez les patients infectés par le VIH que dans la population générale. Il en va de même pour les comorbidités liées à l'alcoolisme ou l'injection de drogues intraveineuses. Il est difficile de prévoir l'impact de ces misclassifications différentielles sur les résultats, puisque la direction du biais peut être vers, ou à l'opposé, de l'hypothèse nulle.

Absence de validation pour certaines variables : Pour permettre d'apprécier l'ampleur des problèmes notés ci-haut dus à l'imprécision des mesures d'exposition, des issues primaires et des variables de confusion, il est important de disposer d'études de validation. Ces études comparent les résultats des banques de données à des révisions des dossiers des patients afin d'estimer la sensibilité et spécificité des définitions basées sur les codes CIM. Malheureusement, plusieurs des variables utilisées dans les études présentées ici n'ont pas été validées. C'est le cas, entre autre, de notre définition de l'infection par le VIH, des conditions définissant le SIDA, de la co-infection par l'hépatite C, des co-morbidités liées à l'abus d'alcool, de l'utilisation de drogues intraveineuses et de l'insuffisance rénale chronique ou l'hémodialyse. Ces variables n'ayant pas été validées, on ne peut estimer le degré d'imprécision diagnostique qui s'y rattache.

Couverture pharmaceutique : Seuls les patients adhérents à l'assurance-médicament gouvernementale sont inclus dans la banque de données pharmaceutique de la RAMQ. Cela représente tous les québécois de 65 ans et plus, tous les prestataires d'assurance sociale et, depuis 2001, les adhérents au régime gouvernemental d'assurance médicament⁵². En tout, cela représente

41% de la population du Québec⁵¹. On ne peut donc pas généraliser les résultats aux autres québécois. Les patients non-adhérents au régime public d'assurance-médicament ont plus de chance d'être des travailleurs actifs ayant accès à une assurance-médicament privée. Toutefois, en général, cela n'affectera pas la validité interne des études, puisque tous les patients compris dans l'étude ont les mêmes caractéristiques. Dans le cas précis de l'infection par le VIH, toutefois, il est possible que les patients atteints par l'infection aient plus de chance d'être assurés par le gouvernement, en raison du coût très élevé des antirétroviraux et du refus des compagnies d'assurance privées d'assurer ces patients. Si tel est le cas, l'exclusion dans nos études des patients sans assurance pharmaceutique pourrait apporter un biais de sélection : les patients VIH assurés ne sont peut-être pas comparables aux patients non-VIH assurés. Il n'existe malheureusement pas de données disponibles sur les taux d'assurances gouvernementales chez les patients VIH comparés aux patients non-VIH.

6.4 CAUSALITÉ DES RÉSULTATS

Pour les raisons décrites ci-haut, il est difficile de considérer les associations observées comme étant causales. La présence de facteurs de confusion non disponibles (tels que le tabac ou les antécédents familiaux) ainsi que de confusion résiduelle (due à l'ajustement incomplet pour des variables imparfaitement capturées telles que l'hépatite C, la consommation d'alcool et de

drogues illicites) rend impossible une interprétation causale des taux augmentés d'hémorragies intracrâniennes ou d'infarctus du myocarde, ainsi que les associations entre certains antirétroviraux et les infarctus.

La possibilité de biais de sélection (les patients VIH-positifs adhérents au régime public d'assurance médicament peuvent avoir des caractéristiques différentes que les adhérents non-VIH) ou d'information (la précision des algorithmes pour définir les covariables est peut-être différente entre VIH-positifs et VIH-négatifs) demeure présente.

Ajoutons à ceci que les comparaisons multiples effectuées, surtout dans l'analyse individuelle des antirétroviraux en lien avec l'IAM, augmentent les chances d'erreur de type 1 (considérer une association comme étant statistiquement significative alors qu'elle est simplement due à la chance).

Pour toutes ces raisons, il est rare que les résultats obtenus à l'aide l'étude observationnelles puissent être considérés comme représentant des associations causales, et les résultats doivent être interprétés avec prudence.

6.5 FUTURES AVENUES DE RECHERCHE

Si l'étalon d'or de la recherche en santé, et la seule façon d'établir la causalité, demeure l'essai clinique randomisé contrôlé, il n'en demeure pas moins que les bases de données médico-administratives sont un outil épidémiologique important. L'étude portant sur les hémorragies intracrâniennes aurait

difficilement pu être réalisée autrement, tant l'évènement d'intérêt est rare. L'étude sur les infarctus du myocarde, elle aussi, aurait nécessité un suivi trop long et trop coûteux pour être réalisée prospectivement.

Toutefois, si l'utilisation des banques de données est nécessaire pour certaines questions de recherche, il est important d'en optimiser l'utilisation afin d'en obtenir les meilleurs résultats possibles. Pour ce faire, dans le domaine du VIH, plusieurs diagnostics essentiels doivent être validés afin d'avoir une meilleure idée de la qualité des données disponibles. Il serait également souhaitable d'étudier les caractéristiques des individus qui adhèrent au programme d'assurance gouvernemental ou non, afin de voir s'ils sont comparables.

7. CONCLUSION

Dans ce mémoire, j'ai présenté deux études similaires, portant sur la survenue de complications non-infectieuses chez des patients atteints par le VIH. Ces études ont été effectuées au sein des banques de données médico-administratives de la RAMQ.

Malgré leurs limites évidentes, les banques de données médico-administratives représentent un outil précieux pour la recherche en santé, et sont intéressantes pour la caractérisation des co-morbicomorbidités chroniques liées à l'infection par le VIH.

Toutefois, des études de validation des variables importantes pour l'étude du VIH doivent être effectuées afin d'optimiser l'outil que sont les banques de données de la RAMQ. Suite aux travaux présentés ici, j'ai obtenu un couplage entre la banque de la RAMQ et une banque de données cliniques contenant des données sur les patients infectés par le VIH suivis au Centre hospitalier de l'Université de Montréal. Cette banque de données locale, bien que plus petite que celle de la RAMQ, contient des informations beaucoup plus détaillées sur les habitudes de vie, l'état immunitaire et les comorbidités liées au VIH. Ceci me permettra de valider les algorithmes développés dans ce projet de maîtrise pour identifier au sein de la RAMQ l'infection par l'hépatite C, l'abus d'alcool, l'utilisation de drogues illicites et le statut de SIDA.

L'âge moyen de la population infectée par le VIH augmente progressivement dans les pays industrialisés, et les nouvelles interrogations portant sur les complications, les interactions médicamenteuses et les maladies chroniques associées à cette infection sont fréquentes. Dans le futur, la disponibilité d'un outil de recherche validé sera un atout précieux pour nous permettre de répondre aux questions émergentes dans des délais raisonnables, et avec une puissance statistique satisfaisante.

RÉFÉRENCES

1. AIDS in Canada. Canadian Fondation for AIDS research, 2010. (Accessed 25-01-2011, 2011, at http://www.canfar.com/en_CA/p/about-aids/aids-in-canada.)
2. World Health Organization. WHO case definitions for AIDS surveillance in adults and adolescents. *Weekly Epidemiological Record* 1994;69:273-80.
3. El-Sadr WM, Lundgren JD, Neaton JD, et al. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med* 2006;355:2283-96.
4. Baril J-G, et al. La thérapie antirétrovirale pour les adultes infectés par le VIH : guide pour les professionnels de la santé du Québec. In. 1st edition ed. Montréal: Santé et services sociaux Québec; 2010.
5. Lewden C, Chene G, Morlat P, et al. HIV-infected adults with a CD4 cell count greater than 500 cells/mm³ on long-term combination antiretroviral therapy reach same mortality rates as the general population. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007;46:72-7.
6. Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies. *Lancet* 2008;372:293-9.
7. Sackoff JE, Hanna DB, Pfeiffer MR, Torian LV. Causes of death among persons with AIDS in the era of highly active antiretroviral therapy: New York City. *Ann Intern Med* 2006;145:397-406.
8. Palella FJ, Jr., Baker RK, Moorman AC, et al. Mortality in the highly active antiretroviral therapy era: changing causes of death and disease in the HIV outpatient study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;43:27-34.
9. Lewden C, May T, Rosenthal E, et al. Changes in causes of death among adults infected by HIV between 2000 and 2005: The "Mortalite 2000 and 2005" surveys (ANRS EN19 and Mortavic). *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008;48:590-8.
10. Ferro JM. Update on intracerebral haemorrhage. *J Neurol* 2006;253:985-99.
11. Towfighi A, Greenberg SM, Rosand J. Treatment and prevention of primary intracerebral hemorrhage. *Semin Neurol* 2005;25:445-52.

12. Berlit P, Popescu O, Weng Y, Malessa R. Disseminated cerebral hemorrhages as unusual manifestation of toxoplasmic encephalitis in AIDS. *J Neurol Sci* 1996;143:187-9.
13. Ake JA, Erickson JC, Lowry KJ. Cerebral aneurysmal arteriopathy associated with HIV infection in an adult. *Clin Infect Dis* 2006;43:e46-50.
14. Bane A, Annessley-Williams D, Sweeney E, Brett F. Cerebral vasculitis and haemorrhage in a HIV positive intravenous drug abuser. *Ir Med J* 1999;92:340.
15. Cole JW, Pinto AN, Hebel JR, et al. Acquired immunodeficiency syndrome and the risk of stroke. *Stroke* 2004;35:51-6.
16. Justice AC, Zingmond DS, Gordon KS, et al. Drug toxicity, HIV progression, or comorbidity of aging: does tipranavir use increase the risk of intracranial hemorrhage? *Clin Infect Dis* 2008;47:1226-30.
17. Fultz S, Zingmond D, Gordon K. Evaluation of Intracranial Hemorrhage in 49,610 HIV-Infected Veterans and California Medicaid Recipients (abstract 819). In: 14th CROI, Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections Los Angeles; 2007.
18. Chalazonitis AN, Nomikou E, Condilis N, et al. Intracranial hemorrhage in a HIV patient. Case report and review of the literature. *Ann Ital Chir* 2007;78:237-41.
19. Hagerty SL, Ascher DP. Spontaneous bleeding associated with the use of the protease inhibitor ritonavir in a hemophiliac patient with human immunodeficiency virus infection. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:929-30.
20. Hollmig KA, Beck SB, Doll DC. Severe bleeding complications in HIV-positive haemophiliac patients treated with protease inhibitors. *Eur J Med Res* 2001;6:112-4.
21. Stanworth SJ, Bolton MJ, Hay CR, Shiach CR. Increased bleeding in HIV-positive haemophiliacs treated with antiretroviral protease inhibitors. *Haemophilia* 1998;4:109-14.
22. Wilde JT, Lee CA, Collins P, Giangrande PL, Winter M, Shiach CR. Increased bleeding associated with protease inhibitor therapy in HIV-positive patients with bleeding disorders. *Br J Haematol* 1999;107:556-9.
23. Racoosin JA, Kessler CM. Bleeding episodes in HIV-positive patients taking HIV protease inhibitors: a case series. *Haemophilia* 1999;5:266-9.
24. Wilde JT. Protease inhibitor therapy and bleeding. *Haemophilia* 2000;6:487-90.
25. Pollmann H, Richter H, Jurgens H. Platelet dysfunction as the cause of spontaneous bleeding in two haemophilic patients taking HIV protease inhibitors. *Thromb Haemost* 1998;79:1213-4.

26. Alvarez M, Canales M, Villar A. Thrombopathy secondary to indinavir therapy in haemophilic patients with HIV infection. *Haemophilia* 1998;4:276.
27. Ginsburg C, Salmon-Ceron D, Vassilief D, et al. Unusual occurrence of spontaneous haematomas in three asymptomatic HIV-infected haemophilia patients a few days after the onset of ritonavir treatment. *AIDS* 1997;11:388-9.
28. Gathe JC, Jr., Pierone G, Piliero P, et al. Efficacy and safety of three doses of tipranavir boosted with ritonavir in treatment-experienced HIV type-1 infected patients. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2007;23:216-23.
29. Chrysos G, Gerakari S, Stasini F, Kokkoris S, Kourousis D, Velegraki A. Intracranial haemorrhage possibly related to Tipranavir in an HIV-1 patient with cryptococcal meningitis. *J Infect* 2008;57:85-7.
30. Chan-Tack KM, Struble KA, Birnkrant DB. Intracranial hemorrhage and liver-associated deaths associated with tipranavir/ritonavir: review of cases from the FDA's Adverse Event Reporting System. *AIDS Patient Care STDS* 2008;22:843-50.
31. Intracranial hemorrhage with Aptivu. *AIDS Patient Care STDS* 2006;20:889.
32. Ryan CT. New black box warning for ritonavir-boosted tipranavir. *AIDS Clin Care* 2006;18:72.
33. Boehringer Ingelheim Ltd. Aptivus (tipranavir) - product monography. In. Burlington: Boehringer Ingelheim; 2011:1-61.
34. Graff J, von Hentig N, Kuczka K, et al. Significant effects of tipranavir on platelet aggregation and thromboxane B2 formation in vitro and in vivo. *J Antimicrob Chemother* 2008;61:394-9.
35. Currier JS. Update on Cardiovascular Complications in HIV Infection. *Top HIV Med* 2009;17:98-103.
36. Friis-Moller N, Weber R, Reiss P, et al. Cardiovascular disease risk factors in HIV patients--association with antiretroviral therapy. Results from the DAD study. *AIDS* 2003;17:1179-93.
37. Rose H, Hoy J, Woolley I, et al. HIV infection and high density lipoprotein metabolism. *Atherosclerosis* 2008;199:79-86.
38. Friis-Moller N, Sabin CA, Weber R, et al. Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;349:1993-2003.

39. Friis-Moller N, Reiss P, Sabin CA, et al. Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2007;356:1723-35.
40. Mary-Krause M, Cotte L, Simon A, Partisani M, Costagliola D. Increased risk of myocardial infarction with duration of protease inhibitor therapy in HIV-infected men. *AIDS* 2003;17:2479-86.
41. Iloeje UH, Yuan Y, L'Italien G, et al. Protease inhibitor exposure and increased risk of cardiovascular disease in HIV-infected patients. *HIV Med* 2005;6:37-44.
42. Sabin CA, Worm SW, Weber R, et al. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study: a multi-cohort collaboration. *Lancet* 2008;371:1417-26.
43. Hsue PY, Hunt PW, Wu Y, et al. Association of abacavir and impaired endothelial function in treated and suppressed HIV-infected patients. *AIDS* 2009;23:2021-7.
44. Jong E, Meijers JC, van Gorp EC, Spek CA, Mulder JW. Markers of inflammation and coagulation indicate a prothrombotic state in HIV-infected patients with long-term use of antiretroviral therapy with or without abacavir. *AIDS Res Ther* 2010;7:9.
45. Hammond E, McKinnon E, Mallal S, Nolan D. Longitudinal evaluation of cardiovascular disease-associated biomarkers in relation to abacavir therapy. *AIDS* 2008;22:2540-3.
46. Strategies for Management of Anti-Retroviral Therapy I, Groups DADS. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients. *AIDS* 2008;22:F17-24.
47. Brothers CH, Hernandez JE, Cutrell AG, et al. Risk of myocardial infarction and abacavir therapy: no increased risk across 52 GlaxoSmithKline-sponsored clinical trials in adult subjects. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009;51:20-8.
48. Obel N, Farkas DK, Kronborg G, et al. Abacavir and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients on highly active antiretroviral therapy: a population-based nationwide cohort study. *HIV Med* 2010;11:130-6.
49. Lang S, Mary-Krause M, Cotte L, et al. Impact of individual antiretroviral drugs on the risk of myocardial infarction in human immunodeficiency virus-infected patients: a case-control study nested within the French Hospital Database on HIV ANRS cohort CO4. *Arch Intern Med* 2010;170:1228-38.

50. Bedimo RJ, Westfall AO, Drechsler H, Vidiella G, Tebas P. Abacavir use and risk of acute myocardial infarction and cerebrovascular events in the highly active antiretroviral therapy era. *Clin Infect Dis* 2011;53:84-91.
51. Statistiques annuelles. 2008. (Accessed March 2010, at https://www.prod.ramq.gouv.qc.ca/IST/CD/CDF_DifsnInfoStats/CDF1_CnsullInfoStatsCNC_iut/DifsnInfoStats.aspx?LANGUE=fr-CA.)
52. Moride Y, Metge CJ. Data Sources to Support Research on Real World Drug Safety & Effectiveness in Canada: An Environmental Scan & Evaluation of Existing Data Elements. Montréal; 2010 January 2010.
53. Kokotailo RA, Hill MD. Coding of stroke and stroke risk factors using international classification of diseases, revisions 9 and 10. *Stroke* 2005;36:1776-81.
54. Quan H, Parsons GA, Ghali WA. Validity of information on comorbidity derived from ICD-9-CCM administrative data. *Med Care* 2002;40:675-85.
55. Cummings P, McKnight B. Analysis of matched cohort data. *The Stata Journal* 2004;4:274-81.
56. Maniker AH, Hunt CD. Cerebral aneurysm in the HIV patient: a report of six cases. *Surg Neurol* 1996;46:49-54.
57. Miyamoto S, Hara T, Tabei Y, Honma H, Kondo T, Oka S. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage in a patient with human immunodeficiency virus type 1 infection. Case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2006;46:348-52.
58. Silvestrini M, Floris R, Tagliati M, Stanzione P, Sancesario G. Spontaneous subarachnoid hemorrhage in an HIV patient. *Ital J Neurol Sci* 1990;11:493-5.
59. Helal A. HIV protease inhibitors and increased bleeding in hemophilia? *CMAJ* 1997;156:90, 4-5.
60. Kodoth S, Bakshi S, Scimeca P, Black K, Pahwa S. Possible linkage of amprenavir with intracranial bleeding in an HIV-infected hemophiliac. *AIDS Patient Care STDS* 2001;15:347-52.
61. Justice AC, Zingmond DS, Gordon KS, et al. Drug toxicity, HIV progression, or comorbidity of aging: does tipranavir use increase the risk of intracranial hemorrhage? *Clin Infect Dis* 2008;47:1226-30.
62. Tamblyn R, Lavoie G, Petrella L, Monette J. The use of prescription claims databases in pharmacoepidemiological research: the accuracy and comprehensiveness of the prescription claims database in Quebec. *J Clin Epidemiol* 1995;48:999-1009.

63. Tamblyn R, Reid T, Mayo N, McLeod P, Churchill-Smith M. Using medical services claims to assess injuries in the elderly: sensitivity of diagnostic and procedure codes for injury ascertainment. *J Clin Epidemiol* 2000;53:183-94.
64. Avorn J, Monette J, Lacour A, et al. Persistence of use of lipid-lowering medications: a cross-national study. *JAMA* 1998;279:1458-62.
65. Garbe E, LeLorier J, Boivin JF, Suissa S. Inhaled and nasal glucocorticoids and the risks of ocular hypertension or open-angle glaucoma. *JAMA* 1997;277:722-7.
66. Garbe E, LeLorier J, Boivin JF, Suissa S. Risk of ocular hypertension or open-angle glaucoma in elderly patients on oral glucocorticoids. *Lancet* 1997;350:979-82.
67. Garbe E, Suissa S, LeLorier J. Association of inhaled corticosteroid use with cataract extraction in elderly patients. *JAMA* 1998;280:539-43.
68. Rahme E, Pettitt D, LeLorier J. Determinants and sequelae associated with utilization of acetaminophen versus traditional nonsteroidal antiinflammatory drugs in an elderly population. *Arthritis Rheum* 2002;46:3046-54.
69. Suissa S. Immortal Time Bias in Pharmacoepidemiology. *American Journal of Epidemiology* 2008;167:492-9.
70. Glesby MJ, Hoover DR. Survivor treatment selection bias in observational studies: examples from the AIDS literature. *Ann Intern Med* 1996;124:999-1005.
71. Triant VA, Lee H, Hadigan C, Grinspoon SK. Increased acute myocardial infarction rates and cardiovascular risk factors among patients with human immunodeficiency virus disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2506-12.
72. Causes of death in HIV-1-infected patients treated with antiretroviral therapy, 1996-2006: collaborative analysis of 13 HIV cohort studies. *Clin Infect Dis*;50:1387-96.
73. Belloso WH. Predictive factors of serious vascular events in HIV patients in LATINA (LATInamerican Network on AIDS) In: Presented at the 5th International AIDS Society meeting. Cape Town: CICAL; 2009.
74. Bergersen BM. Cardiovascular risk in patients with HIV Infection: impact of antiretroviral therapy. *Drugs* 2006;66:1971-87.
75. Law MG, Friis-Moller N, El-Sadr WM, et al. The use of the Framingham equation to predict myocardial infarctions in HIV-infected patients: comparison with observed events in the D:A:D Study. *HIV Med* 2006;7:218-30.

76. Mehta N, Reilly M. Atherosclerotic cardiovascular disease risk in the HAART-treated HIV-1 population. *HIV Clin Trials* 2005;6:5-24.
77. Rickerts V, Brodt H, Staszewski S, Stille W. Incidence of myocardial infarctions in HIV-infected patients between 1983 and 1998: the Frankfurt HIV-cohort study. *Eur J Med Res* 2000;5:329-33.
78. Henry K, Melroe H, Huebsch J, et al. Severe premature coronary artery disease with protease inhibitors. *Lancet* 1998;351:1328.
79. Vittecoq D, Escaut L, Monsuez JJ. Vascular complications associated with use of HIV protease inhibitors. *Lancet* 1998;351:1959.
80. Strategies for Management of Anti-Retroviral Therapy/INSIGHT, DAD Study Groups. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients. *AIDS* 2008;22:F17-24.
81. Bedimo R. Abacavir use and risk of acute myocardial infarction and cerebrovascular disease in the HAART era. In: Presented at the 5th International AIDS Society meeting. Cape Town: VA; 2009.
82. Constance B, H Ribaldo, E Zheng, et al. No Association of Abacavir Use with Risk of Myocardial Infarction or Severe Cardiovascular Disease Events: Results from ACTG A5001. In: Presented at the 16th conference of retroviruses and opportunistic infections. Montreal: Univ of California, San Diego Sch of Med; 2009.
83. Cutrell A, Brothers C, Yeo J, Hernandez J, Lapierre D. Abacavir and the potential risk of myocardial infarction. *Lancet* 2008;371:1413.
84. Lang S, Mary-Krause M, Cotte M, et al. Impact of Specific NRTI and PI Exposure on the Risk of Myocardial Infarction: A Case-Control Study Nested within FHDH ANRS CO4. In: Presented at the 16th conference of retroviruses and opportunistic infections. Montreal: INSERM U943; 2009.
85. Lundgren J, P Reiss, S Worm, et al. Risk of Myocardial Infarction with Exposure to Specific ARV from the PI, NNRTI, and NRTI Drug Classes: The D:A:D Study. In: Presented at the 16th conference of retroviruses and opportunistic infections. Montreal: D:A:D Study Group; 2009.
86. World Health Organization. International Classification of Disease. Geneva; 1997.

87. Klein D, Hurley LB, Quesenberry CP, Jr., Sidney S. Do protease inhibitors increase the risk for coronary heart disease in patients with HIV-1 infection? *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;30:471-7.
88. Currier JS, Taylor A, Boyd F, et al. Coronary Heart Disease in HIV-Infected Individuals. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 2003;33:506-12.
89. Worm SW, Sabin C, Weber R, et al. Risk of myocardial infarction in patients with HIV infection exposed to specific individual antiretroviral drugs from the 3 major drug classes: the data collection on adverse events of anti-HIV drugs (D:A:D) study. *J Infect Dis* 2009;201:318-30.
90. Lang S, Mary-Krause M, Cotte L, et al. Impact of individual antiretroviral drugs on the risk of myocardial infarction in human immunodeficiency virus-infected patients: a case-control study nested within the French Hospital Database on HIV ANRS cohort CO4. *Arch Intern Med* 2010;170:1228-38.
91. Szklo M, Nieto FJ. *Epidemiology, Beyond the Basics*. second edition ed. Sudbury, Massachusetts: Jones and Barlett Publishers; 2007.

ANNEXE 1 – LISTE DES ANTIRÉTROVIRAUX ÉTUDIÉS

Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI)

Abacavir
Didanosine
Emtricitabine
Lamivudine
Tenofovir
Stavudine
Zalcitabine
Zidovudine

Inhibiteurs non-nucélosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)

Delavirdine
Efavirenz
Nevirapine

Inhibiteurs de protéase (IP)

Atazanavir
Fos/amprenavir
Indinavir
Lopinavir
Nelfinavir
Ritonavir
Saquinavir

ANNEXE 2 – LISTE DES CODES CIM-9 ET CIM-10 UTILISÉS DANS LA DÉFINITION DES CO-VARIABLES

Conditions définissant le SIDA	CIM-9	CIM-10
Neoplasies		
Lymphome non-Hodgkinien	2020 2022 2027 2028 2029	C820 C821 C822 C827 C829 C830 C831 C832 C833 C834 C835 C836 C837 C838 C839 C840 C841 C844 C845 C851 C857 C859
Sarcome de Kaposi	1760 1761 1762 1763 1764 1765 1768 1769 05889	C460 C461 C462 C463 C467 C4670 C4671 C4678 C468 C469
Cancer invasif du col de l'utérus	1800 1801 1808 1809	C530 C531 C538 C5389
Infections		
Candidose oesophagienne, trachéale, bronchiale ou pulmonaire	1120 1124 1125 1129 1128 11281 1283 11284 11285 11289	B370 B371 B375 B376 B377 B3780 B3781 B3782 B3788 B379 J172
Coccidioidomycose extrapulmonaire	1141 1142 1143 1149	B383 B384 B387 388 B389 (G021)
Cryptococcose, extrapulmonaire	3210 1175	B451 B452 B453 B457 B458 B459
Cryptosporidioses avec diarrhée pour > 1 mois	Not coded	A072
CMV autre que hépatique, splénique ou ganglionnaire	0785	B250 J171 B252 K871 B258 B259
Herpes simplex mucocutané, bronchique, pulmonaire ou eosophagien	Not coded	B002 B005 B007 B008 B009
Histoplasmoses, extrapulmonaire	1150 1151 1159	B393 B394 B395 B399
Isosporoses avec diarrhée pour > 1 mois	Not coded	A073
Mycobacterium avium ou M. kansasii, disséminé	0312	A312
Mycobacterium tuberculosis, pulmonaire ou	0100 0101 0108 0109 0110 0111	A190 A191 A192 A198 A199 A180 A181

disséminé	0112 0113 0114 0115 0116 0117 0118 0119 0120 0121 0122 0123 0128 0130 0131 0132 0133 0134 0135 0136 0138 0139 0140 0148 0150 0151 0152 0155 0156 0157 0158 0159 0160 0161 0162 0163 0164 0165 0166 0167 0169 0180 0188 0189	A182 A183 A184 A185 A186 A187 A188 A170 A171 A178 A179 A160 A161 A1610 A1611 A162 A1620 A1621 A163 A164 A165 A167 A168 A169 A1690 A1691 A150 A1500 A1501 A151 A1520 A1521 A153 A1530 A1531 A154 A155 A156 A157 A158 A159 A1590 A1591
Nocardiose	0390 0391 0392 0398 0399	A430 A431 A438 A439
Pneumonie à P jiroveci	1363	B59 (J173)
Pneumonie bactérienne récurrente	Not coded	Not coded
Leucoencéphalopathie progressive multifocale	0463	A812
Septicémie à salmonelle non typhi, récurrente	Not coded	Not coded
Strongyloidoses extraintestinale	Not coded	B781 B787 B789
Toxoplasmoses d'un organe interne	1300 1301 1302 1303 1304 1305 1307 1308 1309	B580 B581 B582 B583 B588 B589 J173
Autres		
Démence associée au VIH	Not coded	F024
Perte de poids (wasting) associée au VIH	7994	Not coded

Hépatite C	CIM-9	CIM-10
Infection par Hépatite C	5714 5732 0706 0709 070	B171 B182 B189 B190 B199
Code de dénomination commune		
Traitements spécifiques	47476 47520 45444 45506 46849 47211 47314 47406 47445 46535 47321	

Abus de substances	CIM-9	CIM-10
Drogues illicites	3040 3041 3042 3046 3047	F110 F111 F112 F113 F114 F115

	3048 3049 3054 3055 3056	F116 F117 F118 F119 F130 F131
	3057 3059	F132 F133 F134 F135 F136 F137
		F138 F139 F140 F141 F142 F143
		F144 F145 F146 F147 F148 F149
		F192 R782 R781 R784 T405 T403
		T404 T406 T402 T401 T400 X62
		Y12 Z8641
Alcool	3050 V113 V791 3030 3031	F100 F101 F102 F103 F104 F105
	3032 3033 3039 3050 2914	F106 F107 F108 Z714 F192 K700
	2910 2911 2912 2913 2915	K701 K702 K703 K704 K709 R780
	2918 2919 2918 29181 29182	G312 G621 G721 I426 K292 K852
	29189 5712 5711 5713 3317	K860 T510 T519 Y911 Y912 Y913
		Y919 Z502 Z714 Z721 Z8640

Code de denomination commune

Méthadone (incluse dans la definition de drogues illicites)	45373
-------------------------------------------------------------	-------

Néoplasie ou infections intra-crâniennes	CIM-9					CIM-10					
Néoplasies	2250	2251	2252	2253	2258	D330	D331	D332	D333	D337	
	2259	1910	1911	19111	19114	D339	D320	D329	C700	C701	
	1912	19121	1913	19130	1914	C709	C710	C711	C712	C713	
	1915	19158	1916	19161	1917	C714	C715	C716	C717	C718	
	1918	19188	1919	19190	1920	C719	C720	C721	C723	C724	
	1921	1922	1923	1925	1929	C725	C726	C728	C729	C793	
	1983										
Infections	0130	0133	0138	0139	3240	A17	A170	A178	G060	A066	A870
	3241	3249	0065	320	3200	A871	A872	A878	A879	G00	G000
	3201	3202	3203	3207	3208	G001	G002	G003	G008	G009	

	3209	32081	32082	32089	321	G020	G028	G020	G030	G031	
	3211	3212	3213	3214	3218	G032	G038	G039	G040	G042	
	322	3220	3221	3222	3229	323	G048	G049	G050	G051	G058
	3230	3231	3232	3234	32301	G060	G061	G062	G07	I680	I681
	32302	32341	32342	3239	324	I682	I675				
Vaculite ou vasculopathie IC	4374	7375				M321	I677				

Hémophilie	CIM-9	CIM-10
Hémophilie	2860 2861 2862 2863 2864 2865 2866 2867 2868 2869 V0830 V08302 7132	D66 D67 D680 D681 D682 D683 D684 D6880 D6881 D6888 D689 D698 D68
Insuffisance rénale	CIM-9	CIM-10
Insuffisance rénale chronique	5851 5852 5853 5854 5855 5859 403 4030 4031 4039	I120 N19 N188
Hémodialyse	5856	N18.0