

Cohorte Aquitaine - ANRS CO3

Philippe Morlat
pour le Groupe d'Épidémiologie Clinique du Sida
en Aquitaine (GECSA)

ISPED

Institut de Santé Publique,
d'Épidémiologie et de
Développement



Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale

anRS



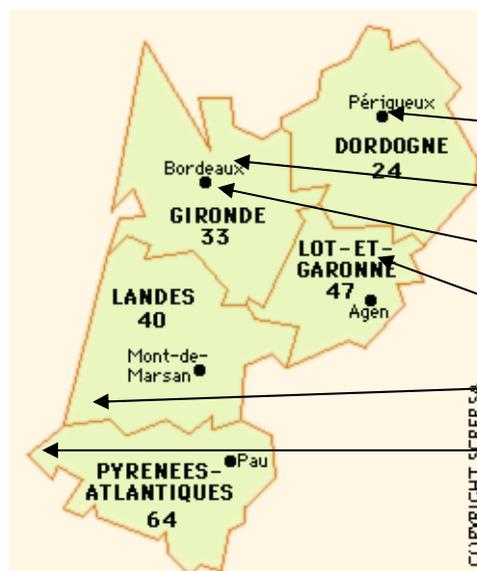
D:A:D

Journées Nationales d'Infectiologie, Bordeaux 2006

Historique

- 1987 **Système de surveillance hospitalier de l'infection VIH en Aquitaine**
GECSA-DMI 2 Organiser la collecte des informations, Améliorer la connaissance, Analyse médico-économique.
- 1990 **Cohorte Aquitaine** Comment mieux surveiller l'épidémie ? Mieux en prendre en charge les patients ? (recherche clinique multidisciplinaire)
- 1992 **Reconnaissance de l'ANRS – CO3 de l'AC7**

- 2006

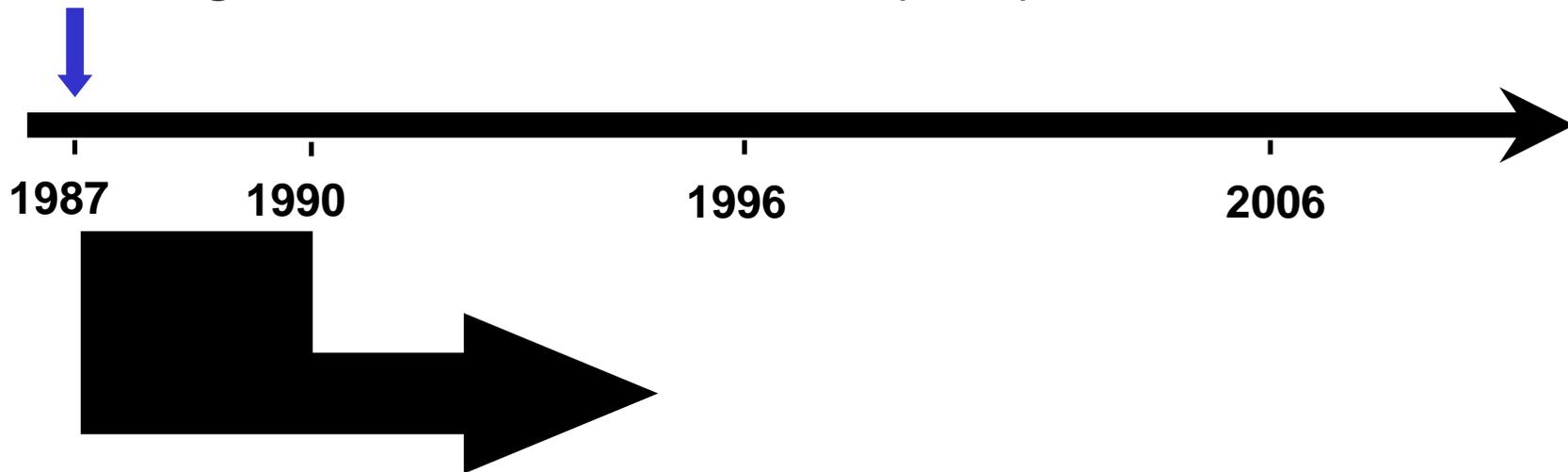


Hôpital	nbre services
Périgueux	1
Libourne	1
Bordeaux	8
Villeneuve/Lot	1
Dax	1
Mont de Marsan	1
Bayonne	1

Cohorte Aquitaine : Schéma

Eligibilité : VIH-1, Adulte, \geq deux contacts, Consentement éclairé

Date d'origine : 1er contact avec un service participant



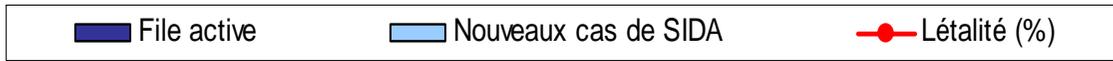
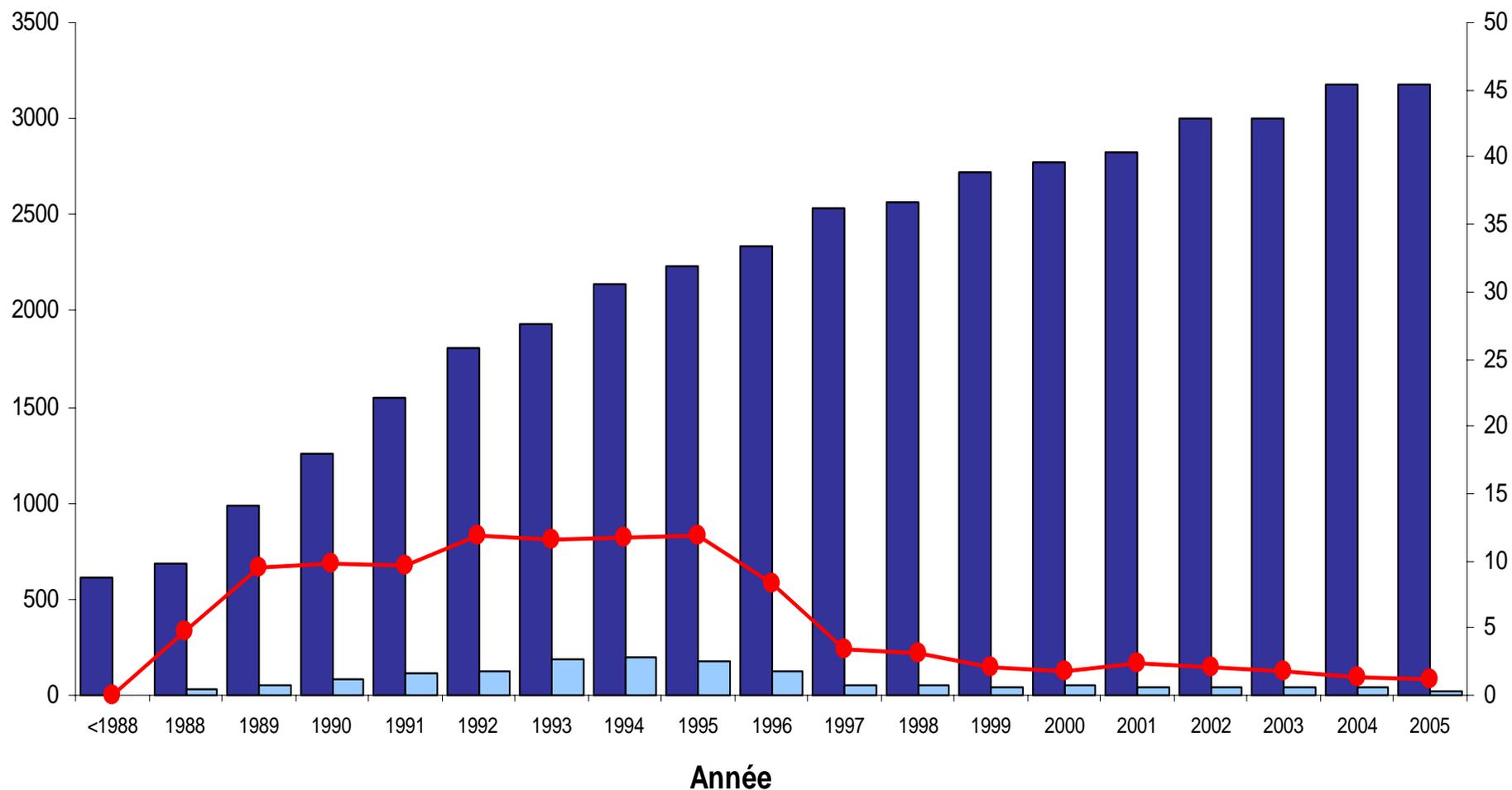
Cohorte ouverte, prévalente, inclusions consécutives

Recueil de données : clinique
immunologie, virologie
antécédents, tabac, alcool
thérapeutique

Systeme de surveillance 1985-2005

Effectif
(File active / Nouveaux SIDA)

Pourcentage
(Létalité)



Cohorte Aquitaine (données cumulées au 01/01/06)

- **Inclusions** 6 687 patients inclus,
dont 25,7 % femmes
- **Transmission** 37,9 % homosexuels/bisexuels
25,4 % toxicomanes
26,0 % hétérosexuels
5,4 % transfusés/hémophiles
5,1 % indéterminés
0,2 % autres
- **Stade sida** 1 239 (18,6 %) à l'inclusion
1 467 (21,9 %) nouveaux cas
- **Décès** 2 134 patients (31,9 %)
- **Suivi médian** 4,7 ans (après inclusion)
- **Perdus de vue** 7.3 %

Cohorte Aquitaine : Objectifs initiaux

- **Objectif principal**

Etude de l'histoire "naturelle" de l'infection VIH

- **Objectifs spécifiques**

- Analyse descriptive des groupes de transmission et leur évolution au cours du temps
- Facteurs pronostiques de la progression de l'infection
- Analyse médico-économique

Exemples de travaux « pré-Haart »

Groupes de transmission particuliers

(Contexte international dominé par les données des cohortes nord-américaines ++)

- *Transfusés*
- *Personnes âgées de plus de 60 ans*
- **Femmes** (environ 25 % de la Cohorte) :
 - **Epidémiologie descriptive** (*AIDS 92*):
modes de contamination IVDU puis hétérosexuelle, présentation clinique et évolution similaires aux hommes.
 - **de la grossesse sur l'infection VIH** (*Obst Gyn 95*):
étude «exposé-non exposé»
absence de rôle défavorable
 - **Prévalence et facteurs de risque des lésions cervicales** (*Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 98*):
étude « cas-témoin » VIH+VIH-
rôle du VIH (et du stade clinique), de l'HPV, du tabagisme, des autres IST. Intérêt du dépistage.

• **Transmission hétérosexuelle du VIH :**

- **Prise en considération** (*Lancet* 92):

Sous-estimation dans les statistiques officielles «SIDA»

Distinguo entre mode d'acquisition du VIH et modalité secondaire de transmission (rôle de la toxicomanie masculine pour la contamination féminine)

- **Surveillance et définition** (*Lancet* 95):

Proposition d'extension des critères de définition CDC afin de ne pas sous-estimer le phénomène et pouvoir mieux le prévenir

Contexte post-HAART

Histoire naturelle  Histoire sous traitement

Chronicité de l'infection

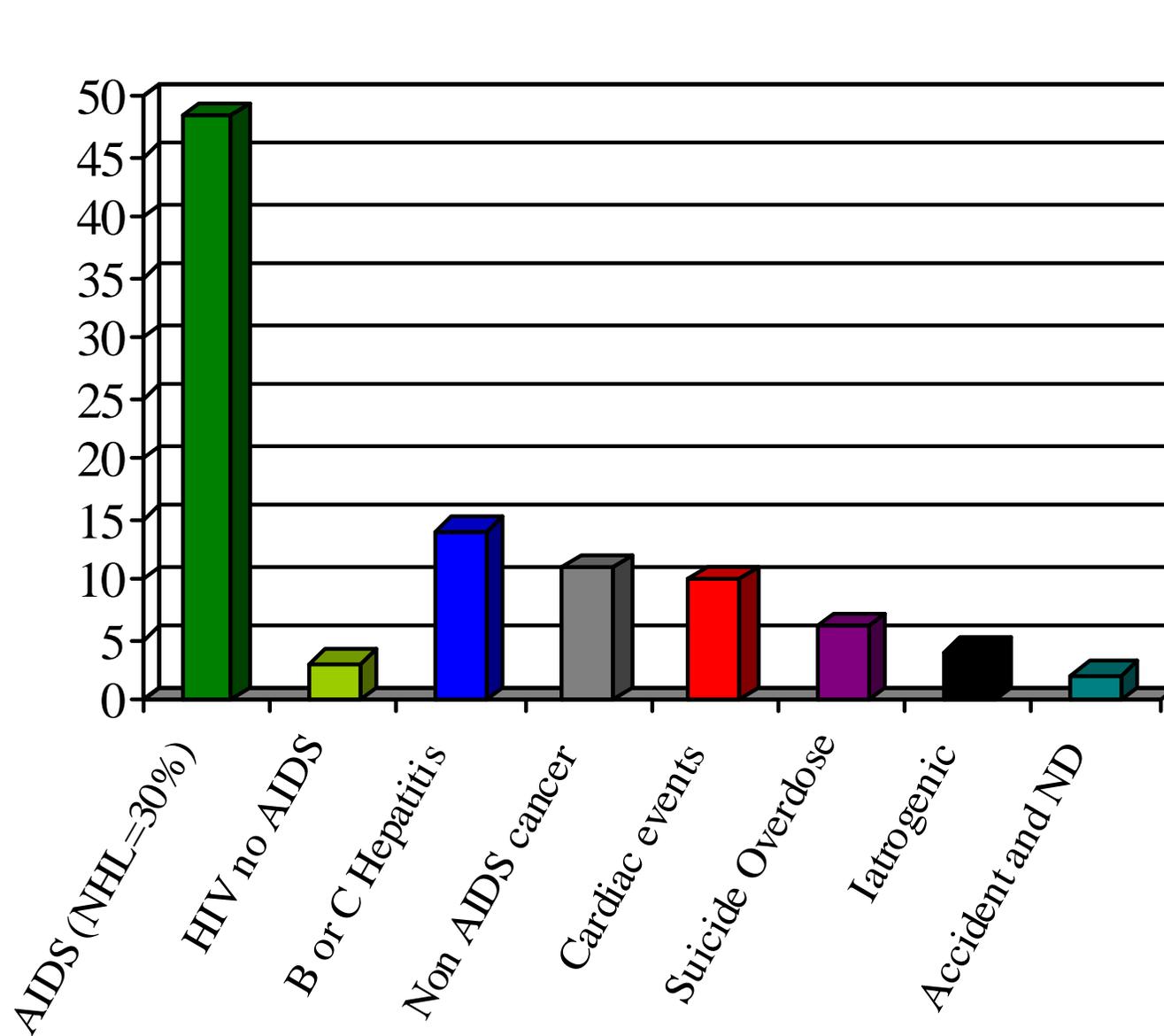
- Moindre fréquence des événements liés au VIH
- Pathologies émergentes
- Complications iatrogènes

Cohorte Aquitaine (au 01/01/06)

- **File active année 2005**

- Effectif 3 173 patients
- Thérapeutiques antirétrovirales
 - pas de traitement 489 (15,4 %)
 - bithérapie 173 (5,5 %)
 - trithérapie 2 281 (71,9 %)
 - 56,9 % avec antiprotéase
 - 33,7 % avec NNRTI
 - quadrithérapie 194 (6,1 %)
 - 75,8 % avec antiprotéase
 - 27,8 % avec NNRTI
 - ≥ 5 antirétroviraux 18 (0,6 %)
 - 53,6 % avec antiprotéase
 - 38,9 % avec NNRTI
- ARN VIH Médiane : < 50 copies/ml (EIQ : < 50 - 1 144)
- CD4+ Médiane : 472/mm³ (EIQ : 325 - 648)

Causes de décès en 98-99 (*HIV Med 2002*)



Dyslipidémies *(J Acquir Immune Defic Syndr 2000)*

- Incidence importante sous IP avec majoration du profil athérogène
- Dyslipidémies non associées aux modifications immuno-virologiques

→ effet propre des IP

→ surveillance systématique

→ prise en charge thérapeutique
(algorithme décisionnel)

Traitement des dyslipidémies (*HIV Med 2004*)

- Baisse significative des TG sous fibrates à des niveaux équivalents au sujet non VIH (32%)
- Baisse significative du CT (12%) sous fibrates surtout chez les patients sous IP
- Baisse du CT sous statines (surtout chez les patients sous IP) mais efficacité moindre (12%) comparativement aux sujets non VIH.
- Bonne tolérance biologique des fibrates et statines

Association FDR cardio-vasculaires / épaisseur intima-Média

(Ann Med 2002)

Table 6. Univariate and multivariate regression analysis of inverse value of common carotid artery intima-media thickness (IMT) in HIV-1 infected patients. Aquitaine Cohort, France, 1999.

Variables	Univariate analysis		Multivariate analysis		
	β^{\ddagger}	p value	β^{\ddagger}	95%CI	P value
Women (versus Men)	-0.116	10^{-4}	-0.055	-0.114;0.003	0.06
Age (for 10 years older)	-0.121	10^{-4}	-0.097	-0.127;-0.067	10^{-4}
Body Mass Index (for 5 kg/m ² higher)	-0.135	10^{-4}	-0.106	-0.148;-0.065	10^{-4}
Waist-to-Hip Ratio (for 1 unit higher)	-0.784	10^{-4}	-0.060	-0.400;0.276	0.72
Smoking habits (for 1 pack-year higher)	-0.003	0.002	-0.003	-0.005;-0.001	0.003
Alcohol consumption:		0.01			0.38
usually	-0.051		-0.035	-0.100;0.030	
rarely	0.040		0.007	-0.047;0.062	
never	ref		ref		
Systolic Blood Pressure (for 10 mmHg higher)	-0.038	10^{-4}	-0.006	-0.024;0.013	0.57
Total cholesterol (for 1 unit higher)	-0.029	0.002	-0.010	-0.030;0.009	0.31
Homocysteine (for 1 unit higher)	-0.010	10^{-3}	-0.003	-0.008;0.003	0.32
Glucose disorders [†] (versus No)	-0.070	0.01	0.017	-0.039;0.073	0.54
Antiretroviral treatment:		0.02			0.49
HAART with PI	-0.08		-0.033	-0.094;0.029	
HAART with NNRTI	-0.05		-0.037	-0.103;0.029	
No HAART	ref		ref		
Lipodystrophy (versus No)	-0.06	0.01	-0.003	-0.055;0.048	0.88

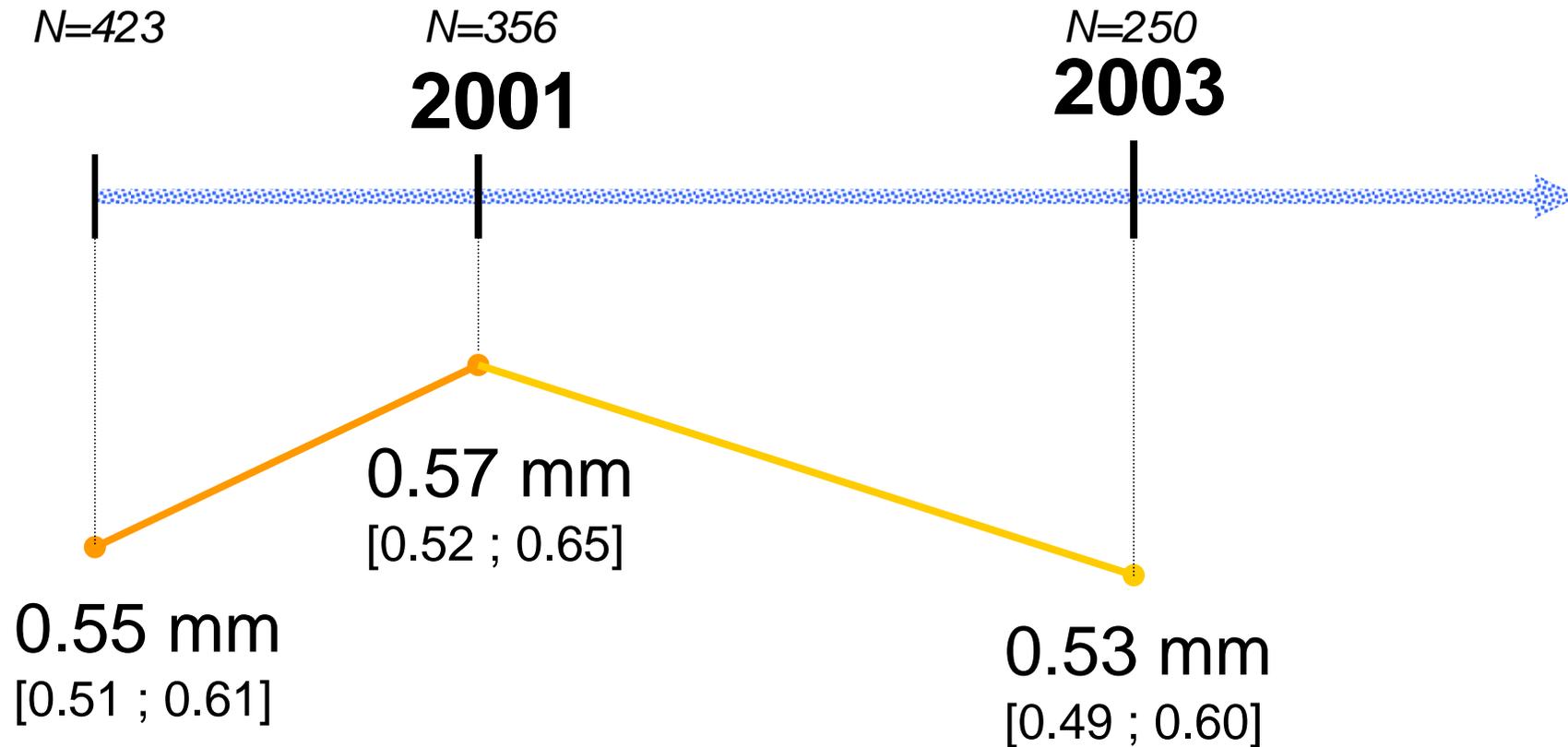
* 95% CI: 95% Confidence interval † See definition in Methods

HAART Highly Active Antiretroviral Therapy, PI Protease Inhibitor, NNRTI Non Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor.

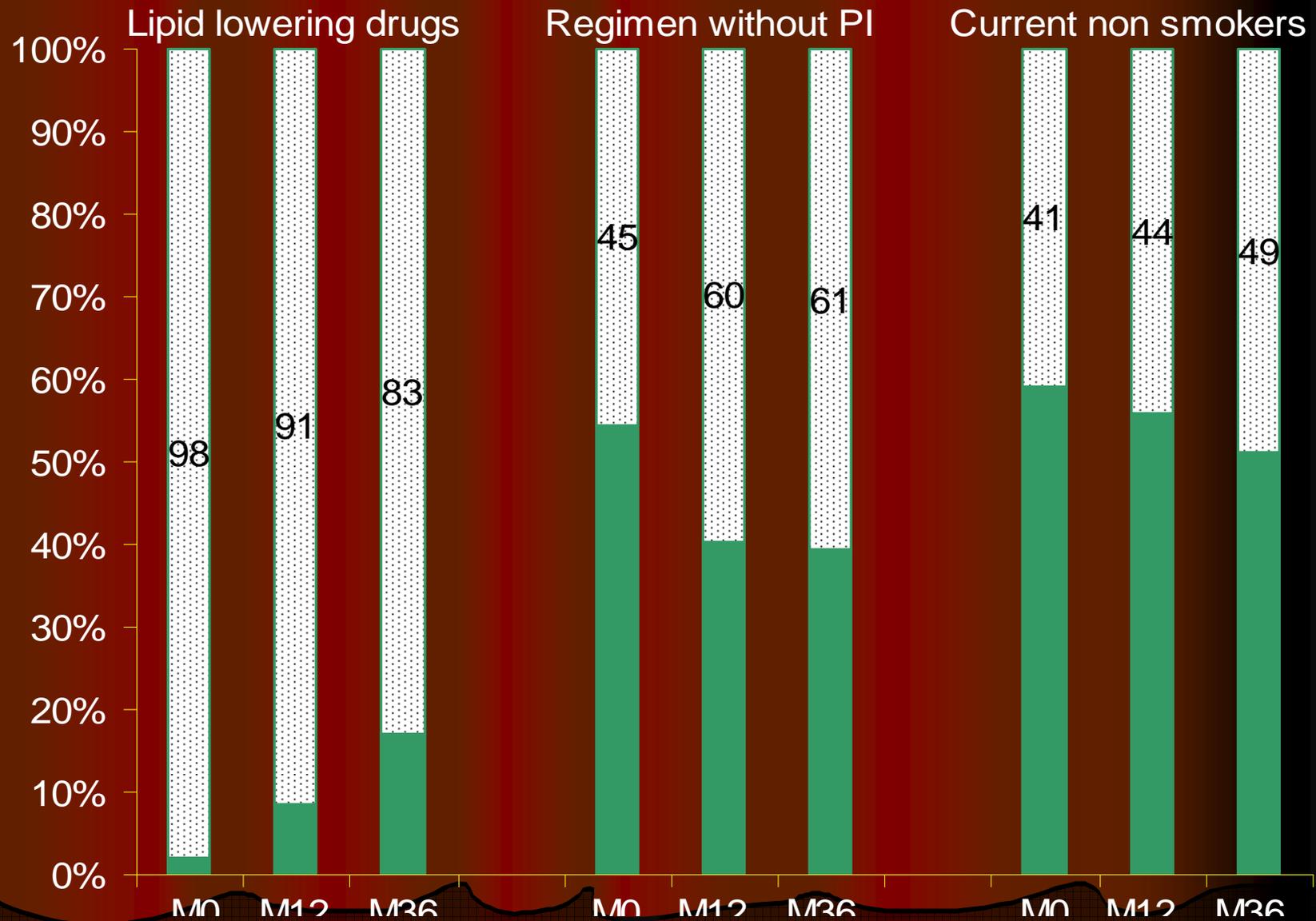
‡ Regression coefficient (negative coefficient means higher IMT).

ETUDE SUPRA

(*AIDS 2005;19:729-31*)



Resultats SUPRA M36



(AIDS 2005;19:729-31)

ETUDE TISSOS (IAS 2005, CROI 2006)

- Ostéopénie : 267 patients (54,3%)
 - 55,6% chez les hommes ; 50,7% chez les femmes
- Osteoporose : 125 patients (25,4%)
 - 31,5% chez les hommes ; 9,6% chez les femmes

		Normal T-score>-1 (n=100)	Ostéopénie -2,5<=T-score<=-1 (n=267)	Ostéoporose T-score>-2,5 (n=125)
Corps entier	Hommes	0,8[0,4; 1,3]	-0,5[-1,0; 0,1]	-1,8[-2,6; -1,2]
	Femmes	0,6[0,2; 1,3]	-0,6[-1,1; 0,1]	-2,0[-2,7; -1,7]
Col fémoral	Hommes	-0,5[-0,7; 0,0]	-1,9[-2,3; -1,5]	-3,0[-3,3; -2,7]
	Femmes	-0,1[-0,6; 0,3]	-1,4[-1,8; -1,0]	-2,3[-2,9; -2,0]
Rachis lombaire	Hommes	0,5[0,0; 1,1]	-0,7[-1,2; -0,1]	-1,6[-2,4; -1,1]
	Femmes	0,5[0,0; 1,1]	-0,9[-1,6; -0,2]	-2,6[-2,8; -2,0]

Facteurs associés à la survenue d'une ostéopénie /
ostéoporose chez les hommes-

Résultats préliminaires en cours d'analyse

	Osteopenie (n=191)		Osteoporose (n=107)	
	OR [95%CI]	<i>p-value</i>	OR [95%CI]	<i>p-value</i>
Age (par 10 ans)	1,34 [0,91; 1,96]	0,14	2,14 [1,40; 3,26]	5.10 ⁻⁴
Mode de contamination				
homosexualité	1,00	0,10	1,00	5.10 ⁻⁴
hétérosexualité	0,50 [0,21; 1,17]		0,33 [0,12; 0,90]	
toxicomanie IV	0,46 [0,17; 1,26]		0,46 [0,15; 1,39]	
autre	0,29 [0,10; 0,87]		0,12 [0,04; 0,44]	
Indice de masse corporelle < 20,6 Kg/m ²	2,49 [0,74; 8,41]	0,14	14,68 [4,20; 51,29]	< 10 ⁻⁴
Charge virale < 500 copies/ml	2,06 [1,01; 4,18]	0,05	3,19 [1,40; 7,29]	6.10 ⁻³

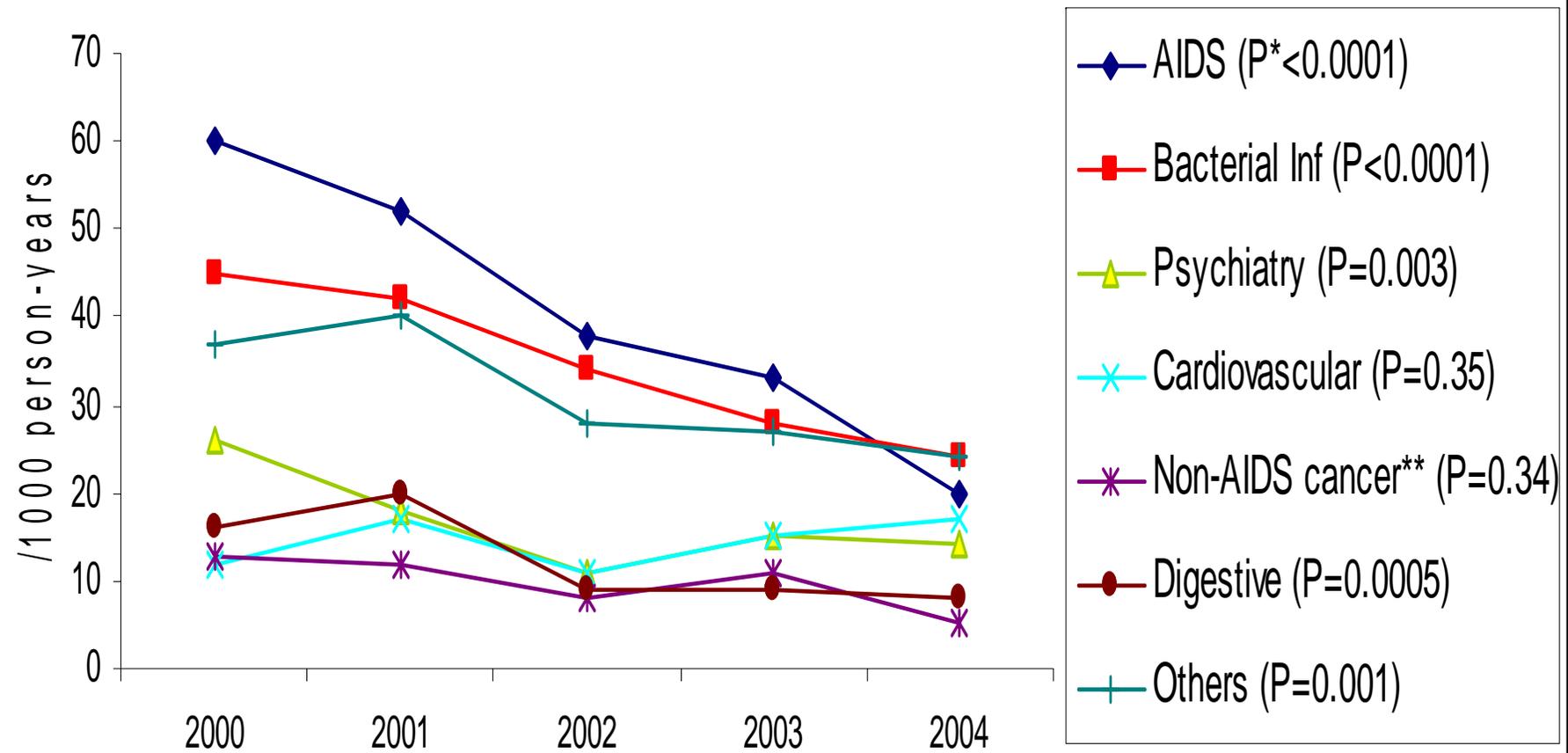
Elévation des transaminases et survie

995 patients mis sous traitement antiretroviral dit hautement actif, Cohorte Aquitaine, 1996-1999 (AIDS 2002)

	RR*	IC 95%	p
VHC (VHC+ vs VHC-)	1,24	0,78 ; 1,97	0,37
ASAT (≥ 200 versus < 200 UI/l)	2,30	1,32 ; 4,03	0,004
période ($<$ vs \geq 01/03/97)	1,96	0,60 ; 6,37	0,26
SIDA (vs non SIDA)	1,67	1,03 ; 2,68	0,04
CD4+ (pour 50/mm ³ en moins)	1,33	1,17 ; 1,51	0,0001
Hb (pour 1g/dl en moins)	1,20	0,75 ; 1,92	0,003
plaq. (pour 10 000/mm ³ en moins)	1,04	1,01 ; 1,07	0,02

* Ajusté sur : âge, groupe de transmission, lymphocyte CD8+, neutro., élévation des ALAT, intensification ARV

Incidence rate of severe morbid events. Aquitaine Cohort 2000-2004.



*Test for trend assume linear decrease of incidence across calendar year

**Test for trend excluding 2004; Test for trend including 2004: P=0.01

(TORONTO 2006)

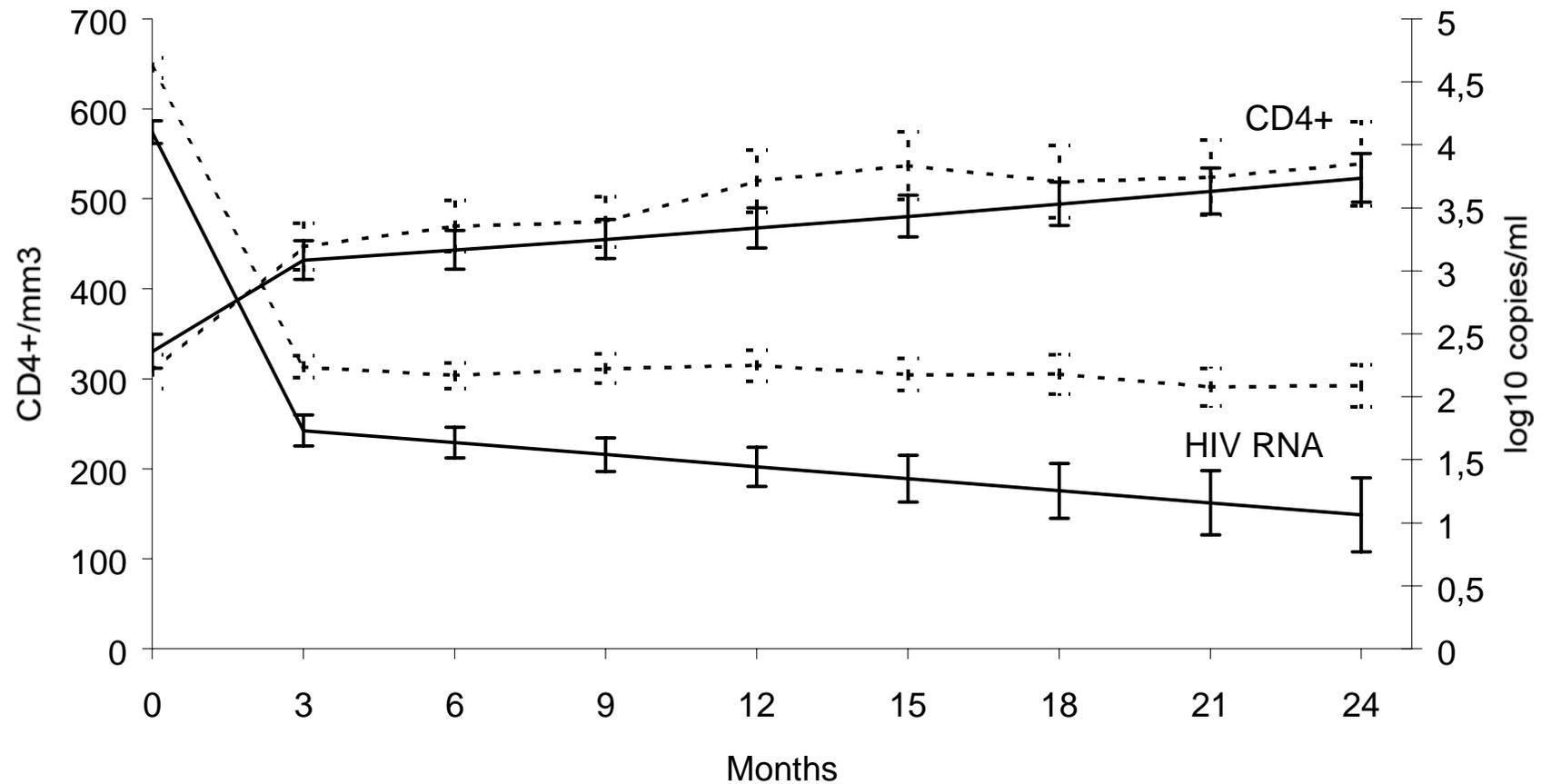
Morbidité 2000-2004

- 80% des évènements ne classent pas SIDA :
rôle des co-infections virales, de la consommation d'alcool et de tabac
- 37% des évènements si $CD4 < 200/mm^3$
35% des évènements si $200 < CD4 < 500/mm^3$
19% des évènements si $CD4 > 500/mm^3$
rôle de l'immunodépression même modérée
- Taux d'évènements cardio-vasculaires et cancers non-SIDA stable dans le temps, plus élevé chez personnes âgées:
rôle de l'âge

AUTRES THEMATIQUES

- CO-INFECTIONS VIRUS B, C
 - Statut vaccinal VHB des patients de la cohorte (*IAS 2003*)
 - Faible prévalence du DNA VHB chez porteurs d'anticorps antiHbc isolés (*CID 2005*)
- IATROGENIE
 - Acidose lactique : intérêt de surveiller la fonction rénale (*CID 2004*)
 - Hyperlactatémies (*Antivir Chemother 2005*)
- VALEUR PREDICTIVE DES MUTATIONS DE RESISTANCE SUR LA REPONSE VIROLOGIQUE
 - Lopinavir (B.M) Fos-amprenavir (I.P)
- DETERMINANTS DE LA PROGRESSION
 - Intérêt des % de CD4 et du Rapport CD4/CD8 (*HIV Med 2005*)
- LYMPHOMES
 - Amélioration de la survie sous Haart (*Cancer 2000*)
 - Etude cas-témoins en faveur d' une association entre survenue de LMNH et ARN-VIH non contrôlé ; possible effet protecteur des anti-herpes ? (*CID 2006*)

Evolution concomitante ARN VIH et CD4+



Thiébaud et al. JAIDS 2003

Number of measures at each time point

CD4+	551	395	339	299	276	238	190	174	154
HIV RNA	551	306	274	256	252	217	177	158	136

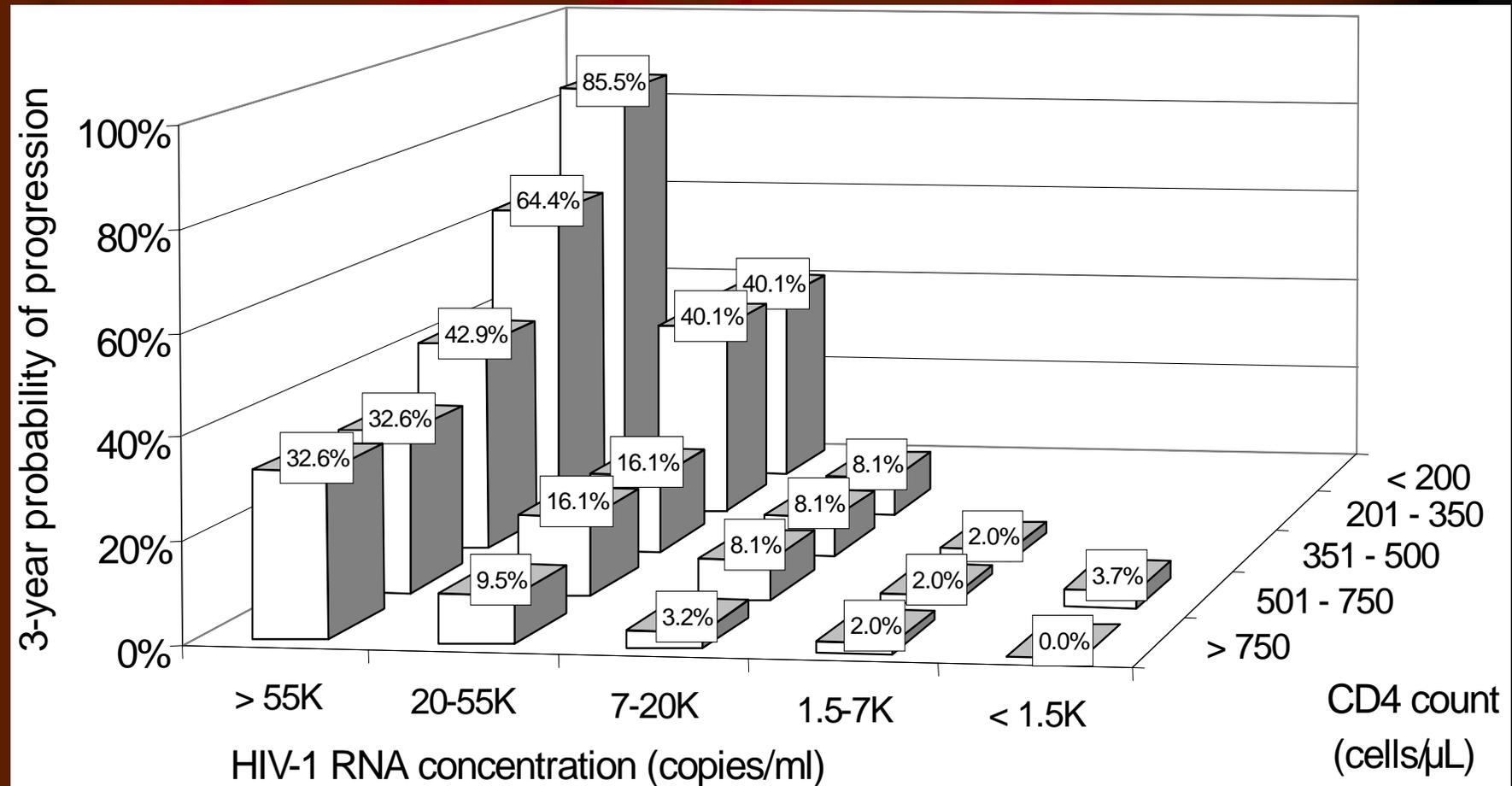
Collaborations actives

- Nationales
 - CASE (+ APROCO, SEROCO), MORTALITE 2000/2005, HepaVIH
 - DMI-2, COPANA, InVS
- Internationales
 - Étude européenne de séroconvertisseurs pour le VIH (Collaborative Group on AIDS Incubation and HIV Survival, Cohorte **CASCADE**) - centre coordinateur : Londres (K. Porter)
 - Collaboration internationale sur la surveillance des effets indésirables cardio-vasculaires des antirétroviraux : Projet **D.A.D.** - centre coordinateur : Copenhague (J. Lundgren)
 - Collaboration internationale sur le rôle prédictif de la charge virale et des lymphocytes CD4 chez les patients infectés par le VIH traités par HAART : **ART Collaboration** - centre coordinateur : Bristol (M. Egger)
 - HAART Nucleoside Collaboration sur le rebond virologique après exposition aux analogues nucléosidiques - centre coordinateur : Londres (A. Phillips)
 - HBV Collaborative study – Milan (A. D'Arminio Monforte)
 - **EUROSIDA** - centre coordinateur : Copenhague (J. Lundgren)

Progression clinique en fonction des CD4+ et de la charge virale à la mise sous traitement antirétroviral chez 12574 patients naïfs de traitement.

ART Cohort Collaboration. Lancet 2002;360:119-29.

(et Lancet 2003;362:676-686.)



Et maintenant ?

- **Biothèque** (mise en place en 2006)

Recherches envisagées sur les marqueurs du risque cardiovasculaire, les co-infections par les virus des hépatites, les marqueurs de tolérance et les aspects virologiques, immunologiques et pharmacologiques.

- Infection par le VIH et **vieillesse**

- Étude du vieillissement cognitif (collaboration JF Dartigues / Paquid)
- Étude de la locomotricité (capacités posturales, marche, équilibre, force musculaire)

- Étude de l'efficacité d'une **aide au sevrage tabagique** (Projet Interactiv)

- **Physiopathologie** de la stéatose hépatique, l'ostéopénie

Conclusion

- Cohorte des deux sexes, multi-risque
- Représentative de la pratique clinique
- Ancienneté du suivi et qualité des données
- Groupe multidisciplinaire (épidémiocliniciens-biologistes ++); réactivité forte aux interrogations des cliniciens.
- Intégration à une plate-forme de recherche très active
- Collaborations nationales et internationales
- Rôle de veille épidémiologique
- Adaptation aux nouvelles questions de recherche épidémiologique et clinique

Composition du GECSA

- **Coordonnateur** : F. Dabis.
- **Epidémiologie, Méthodologie** : **G. Chêne**, F. Dabis, **S. Lawson-Ayayi**, C. Lewden, **R. Thiébaud**.
- **Infectiologie, Médecine interne** : **M. Bonarek**, F. Bonnal, **F. Bonnet**, N. Bernard, O. Caubet, L. Caunègre, J. Ceccaldi, C. De La Taille, S. De Witte, **M. Dupon**, H. Dutronc, S. Farbos, T. Galpérine, K. Lacombe, D. Lacoste, S. Lafarie, P. Loste, D. Malvy, **P. Mercié**, P. Morlat, D. Neau, A. Ochoa, JL. Pellegrin, JM. Ragnaud, S. Tchamgoué, J.F. Viallard.
- **Immunologie** : P. Blanco, JF. Moreau.
- **Virologie** : H. Fleury, ME. Lafon, B. Masquelier, I. Pellegrin
- **Recueil et Traitement des données** : E. Balestre, MJ. Blaizeau, M. Decoin, S. Delveaux, S. Geffard, C. Hannapier, S. Labarrère, V. Lavignolle-Aurillac, B. Uwamaliya-Nziyumvira
- **Informatique** : G. Palmer, D. Touchard.