



Une cohorte multicentrique en
infectiologie: exemple de la
cohorte APROCO-COPILOTE
(ANRS CO8)

Vincent Le Moing

Maladie Infectieuses et Tropicales

CHU de Montpellier

mai 2006

Enquêtes d'observation

Définition: absence de contrôle de l'investigateur sur les interventions

- ⇒ inconvénient principal: biais de sélection: la différence observée peut-être due à des facteurs de confusion non mesurés
- ⇒ preuve de niveau II

Plusieurs types d'études prospectives, par ordre croissant de fiabilité des résultats:

- Registres: exhaustivité mais peu de données recueillies
- Files actives hospitalières: peu représentatives si monocentriques, pas de recueil standardisé
- Cohortes: le J0 est le même pour tout le monde, suivi standardisé

Les résultats des études d'observation qui ont modifié la prise en charge de l'infection par le VIH

- Impact clinique du traitement antirétroviral dit hautement actif
- Impact de la réponse immuno-virologique au traitement sur l'évolution clinique
- Efficacité moindre des IP non boostés
- Impact de l'observance sur la réponse aux traitements
- Toxicité à long terme des antirétroviraux: lipodystrophies et troubles métaboliques, complications hépatiques et cardio-vasculaires
- Rôle des analogues nucléosidiques (et tout particulièrement de la stavudine) dans la toxicité mitochondriale
- Morbidité émergente

Cohorte APROCO/COPILOTE (ANRS CO8)

Contexte - Objectifs

- 1995-1996: introduction large des inhibiteurs de protéase (IP) dont l'évaluation préalable avait été modeste (deux essais randomisés)
- Objectif initial (APROCO): pharmaco-épidémiologie (phase IV): épidémiologie descriptive et analytique de l'efficacité et de la tolérance des IP en pratique de routine.
- Objectif actuel (COPILOTE): poursuivre l'étude au-delà de 5 ans en privilégiant l'étude de la morbidité émergente et la collaboration inter-cohortes.

Cohorte APROCO/COPILOTE (ANRS CO8)

- **1281 pts infectés par le VIH inclus en 1997-1999
lors de l'initiation d'un traitement avec IP
47 centres cliniques en France**
- **Calendrier de suivi : M1, M4 puis tous les 4 mois:**
 - **CD4 et ARN VIH plasmatique**
 - **Changements de traitement**
 - **Déclaration de tous les événements graves , hospitalisations et décès secondairement validés par le comité de validation des événements**
 - **Plasmathèque (+ cellulothèque chez 243 patients naïfs): virologie, pharmacologie..**
- **Auto-questionnaires anonymes:**
 - **Inclusion, M36, A6: caractéristiques socio-économiques**
 - **suivi M1,M4 puis /8 mois puis/12 mois: observance, symptômes ressentis, qualité de vie**

APROCO : Rapport 2005

Déroulement - Valorisation

- **Suivi moyen : 6,2 ans soit 6889 patient-années**
- **Suivis dans COPILOTE: n = 709 (55,3%)**
- **Retour Autoquestionnaires 59 % à 6 ans**
- **Décès: 121 soit 1,8/100 patients-années**
- **Evts-SIDA: 191 soit 2,8 /100 patients-années**
- **Evénements indésirables graves: 1278 soit 18,6 /100 patients-années**
- **> 40 publications dans des journaux à comité de lecture**

APROCO – Score d'observance

- Basé sur plusieurs questions relatives à l'observance sur les 4 derniers jours et des questions supplémentaires sur les 4 dernières semaines
- Permet de distinguer 3 catégories de patients:
 - Les sujets « hautement observants » (100%)
 - Les sujets modérément observants (80 à 99.9%)
 - Les sujets non-observants (<80%)

Etude de la réponse immuno-virologique: principaux objectifs de la recherche

Dans la cohorte APROCO:

- **Etudier les facteurs associés à la réponse immuno-virologique au traitement par IP:**
 - en intégrant une mesure de l'observance au traitement
 - pour tenter de mieux définir les indications et les modalités du traitement

⇒ stratégies individualisées ?
- **Etudier les relations temporelles entre les 3 mesures de l'effet du traitement: virologique, immunologique et clinique**

⇒ contribuer à définir ou affiner des critères intermédiaires d'efficacité immuno-virologique des traitements

**Predictors of Virological Rebound
in a Cohort of HIV-Infected Patients
started on a Protease Inhibitor -
Containing Regimen**

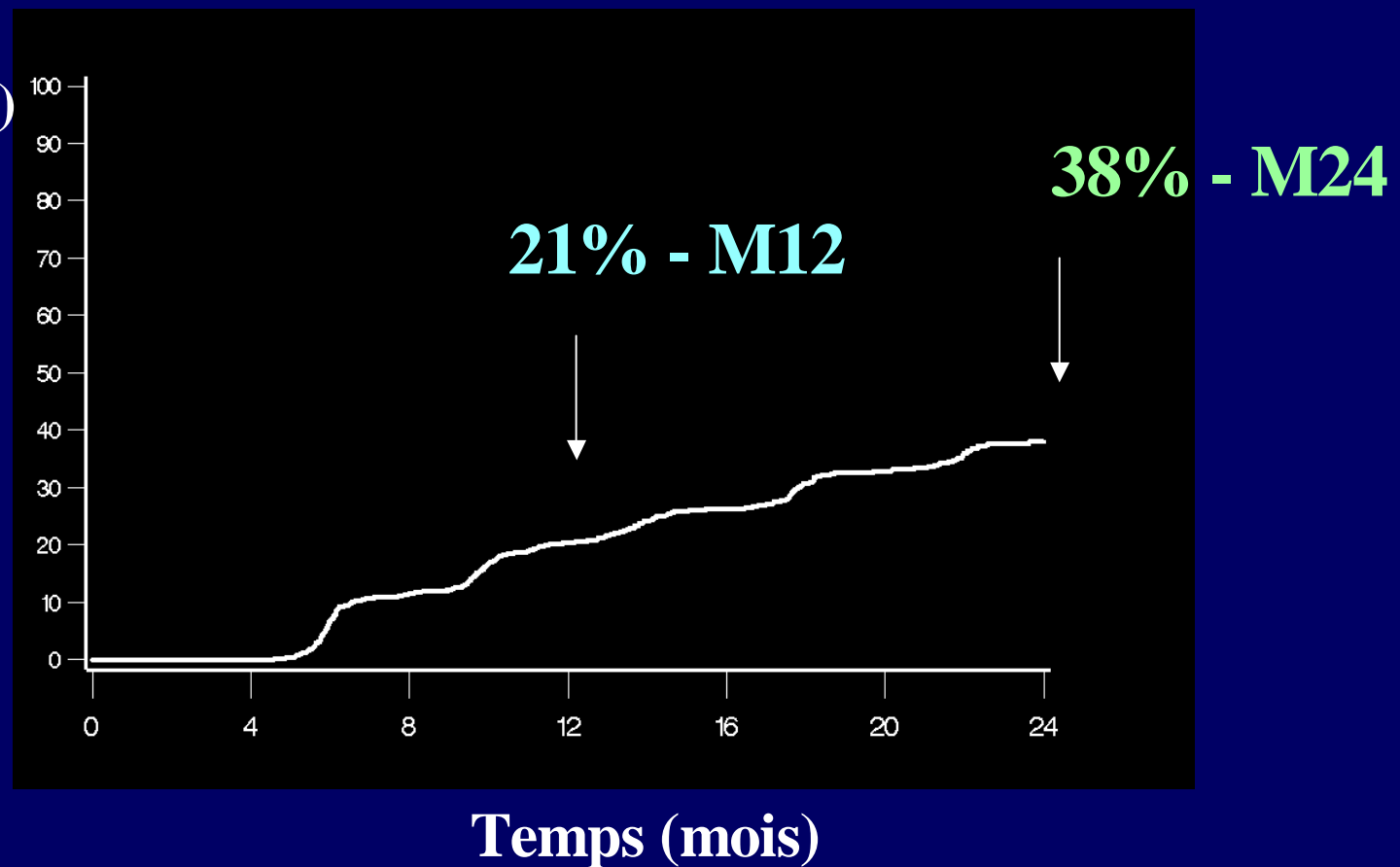
**V. LE MOING, G. CHENE, M. P. CARRIERI, A. ALLIOUM,
F. BRUN-VEZINET, J-C. IMBERT, J-P. DE JAUREGUIBERRY,
F. RAFFI, C. LEPORT and the APROCO STUDY GROUP.**

AIDS 2002, 16: 21-9.

REBOND virologique (*au moins une CV > 500 c./ml*)
830 (74%) patients
en réponse VIROLOGIQUE à M4

n = 263 (32%) suivi médian : 20 mois

Probabilité
de rebond (%)



Analyse multivariée

	RR [IC 95%]	p
Age (/10 ans en moins)	<u>1,4</u> [1,2-1,6]	< 0,0001
CD4 à J0 (< 500 vs ≥ 500/mm³)	<u>2,3</u> [1,5-3,5]	< 0,001
CV à J0 (/log₁₀ copies/ml en plus)	<u>1,4</u> [1,2-1,6]	< 0,001
Pré-traités vs naïfs	<u>2,4</u> [1,7-3,3]	< 0,0001
IP à J0 (vs indinavir)		
Saquinavir	1,3 [0,8-2,0]	0,33
Ritonavir	0,8 [0,5-1,1]	0,16
Nelfinavir	<u>1,4</u> [1,0-1,9]	0,07
Association	0,6 [0,3-1,2]	0,16
Modification de l'IP à M4		
Interruption vs pas de modification	<u>1,7</u> [1,0-2,8]	0,04
Changement d'IP vs pas de modification	0,9 [0,6-1,4]	0,65
Adhérence à M4		
Basse vs haute ou modérée	<u>2,1</u> [1,4-3,2]	< 0,001
Indéterminée vs autre ou modérée	1,3 [0,9-1,8]	0,19

Discussion

- **Confirmation du rôle de l'observance.**
Elle doit être évaluée et accompagnée chez tous les patients y compris ceux ayant une réponse virologique
- **La phase initiale (= d'attaque) du traitement est cruciale**
- **Identification d'autres facteurs de risque d'échec virologique probablement non liés à l'observance:**
 - **CV initiale élevée, traitement antérieur => nécessité de stratégies plus puissantes ?**
 - **CD4 initiaux $< 500/\text{mm}^3$ => argument en faveur d'une initiation précoce du traitement ?**
 - **Age jeune**
 - **Nelfinavir: ce résultat a contribué à l'abandon progressif des IP non boostés**

**Predictors of Long-Term Increase of CD4+
Cell Counts in Human Immunodeficiency
Virus-infected Patients Initiating a
Protease Inhibitor-Containing Regimen.**

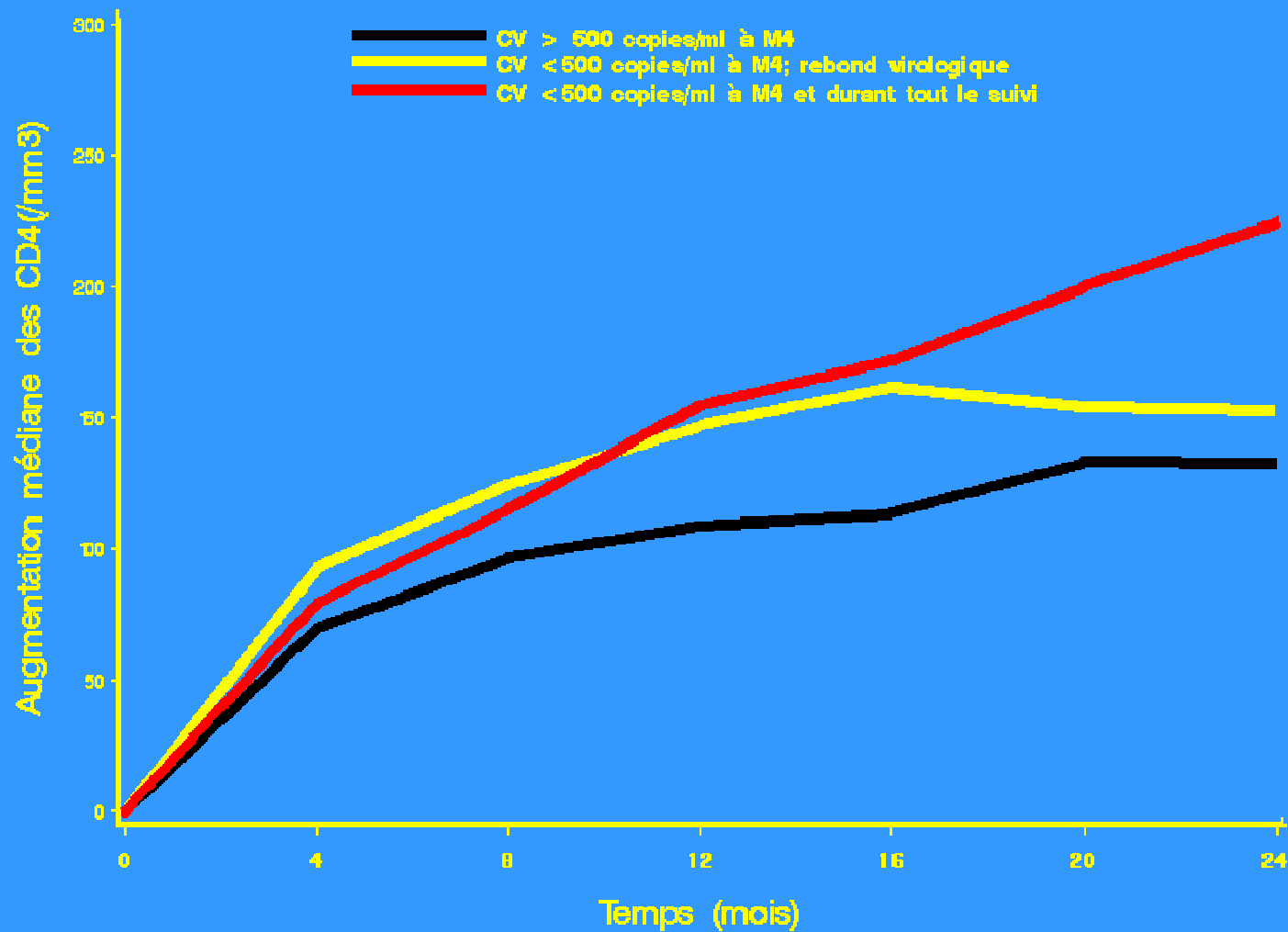
**Vincent Le Moing, Rodolphe Thiébaud,
Geneviève Chêne, Catherine Leport, Valérie
Cailleton, Christian Michelet, Hervé Fleury,
Serge Herson, François Raffi and the
APROCO Study Group**

J Infect Dis, 2002, 185: 471-80

Méthodes

- **Sélection des patients ayant une mesure des CD4 et de la CV à J0, M1 et M4 et au moins une mesure des CD4 après M4 (n = 988)**
- **Modélisation des pentes de CD4 par modèle mixte longitudinal**
Deux pentes: avant et après M4
- **Etude de l'impact de la survenue d'un rebond virologique (CV > 500 copies/ml) sur la pente des CD4 après le rebond par un indicateur dépendant du temps:**
⇒ **estimation de pentes des CD4 avant et après rebond**

Réponse immunologique observée en fonction de l'évolution de la CV



Pentes estimées des CD4 après M4 (/mm³/mois)

Réponse M4 :	CV > 500	(20%)	+ 4 [+ 2; + 5]	} *
	CV < 500	(80%)	+ 6 [+ 5; + 7]	

Évolution de la CV après M4 chez les répondeurs à M4:

⇒ Absence de rebond	(55%)	+ 8 [+ 7; +9]	} *
⇒ Rebond à 500-5 000 c./ml	(17%)	+ 5 [+ 4; +6]	
	à 5 000-10 000	(2%)	+ 3 [- 1; +6]
	à > 10 000	(6%)	- 2 [- 4; -1]

* p< 0,001

Discussion (1)

Modélisation statistique appropriée \Rightarrow mise en évidence d'une relation temporelle forte entre réponse virologique et réponse immunologique ultérieure:

- (1) la réponse virologique précoce détermine la réponse immunologique ultérieure**
- (2) \nearrow la plus importante des CD4 est observée chez les patients chez qui est obtenue précocement et maintenue le plus longtemps possible une CV < 500**
- (3) les rebonds de la CV > 500 sont suivis d'une inflexion de la pente des CD4 qui peut devenir négative en cas de rebond > 10 000 copies/ml**

\Rightarrow les réponses immuno-virologiques dissociées semblent donc un phénomène transitoire chez les patients en échec virologique important

Discussion (2)

Quelles implications potentielles pour la définition de la réponse virologique ?

Un pas vers la validation des définitions strictes de la réponse virologique précoce et du rebond virologique utilisées dans les analyses précédentes

**⇒ Réponse virologique complète = CV < 500 copies/ml
= réponse souhaitable**

Si alternatives thérapeutiques peu nombreuses:

**⇒ Définition moins stricte (CV < 10 000 copies/ml)
= réponse virologique partielle ?**

Validation sur l'évolution clinique nécessaire

Initial adherence and other psycho social factors among predictors of clinical progression/mortality in HIV-infected patients initiating a PI-containing regimen

*Virginie Villes¹, Vincent Le Moing², Charlotte Lewden³, Michel Dupon⁴, Dominique Peyramond⁵, Philippe Morlat⁶, Jean Marie Ragnaud⁴, Catherine Leport⁷, Bruno Spire¹ *, Patrizia Carrieri¹*

1 INSERM U379/ORS PACA, Marseille, France

2 Service des maladies infectieuses et tropicales du CHU de Montpellier, Montpellier, France

3 INSERM U593, Bordeaux, France

4 Service de maladies infectieuses et médecine interne, Hôpital Pellegrin, Bordeaux, France

5 Service de maladies infectieuses et tropicales, Hôpital de la Croix-Rousse, Lyon, France

6 Service de médecine interne et maladies infectieuses, Hôpital St André, Bordeaux, France

7 Laboratoire de recherche en pathologie infectieuse, Faculté Xavier Bichat, Paris, France

Corresponding author:

INSERM U379, 23 rue Stanislas Torrents, 13006 Marseille, France

@ : spire@marseille.inserm.fr

☎ : +33 4 96 10 28 77

📠 : + 33 4 96 10 28 99

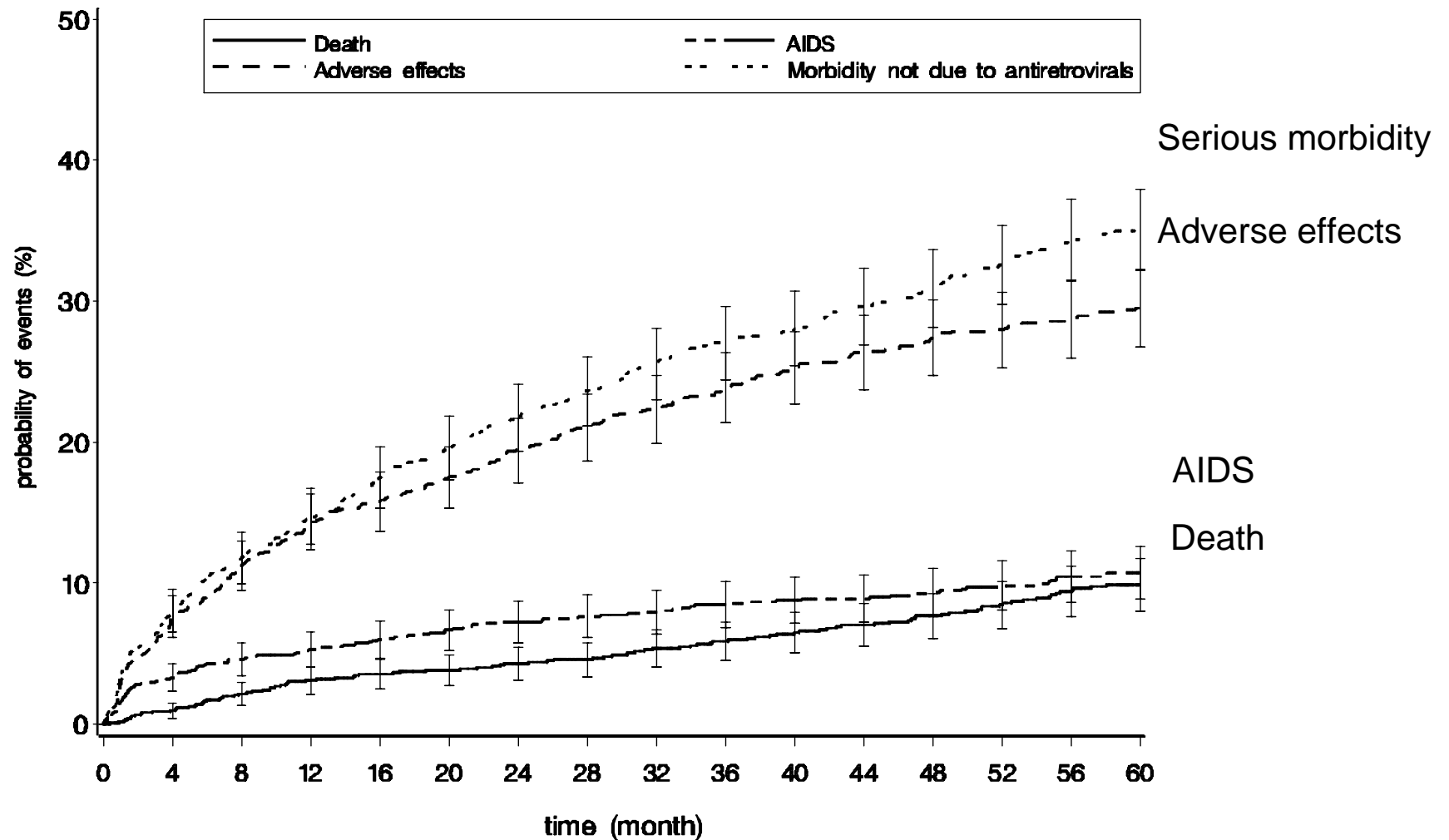
13th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Denver, USA

- **In univariate analysis, early virological failure defined as plasma HIV RNA > 10 000 copies/ml at M4 is strongly associated with progression
HR (IQR) = 4.6 (2.7-7.8), P < 10⁻³**

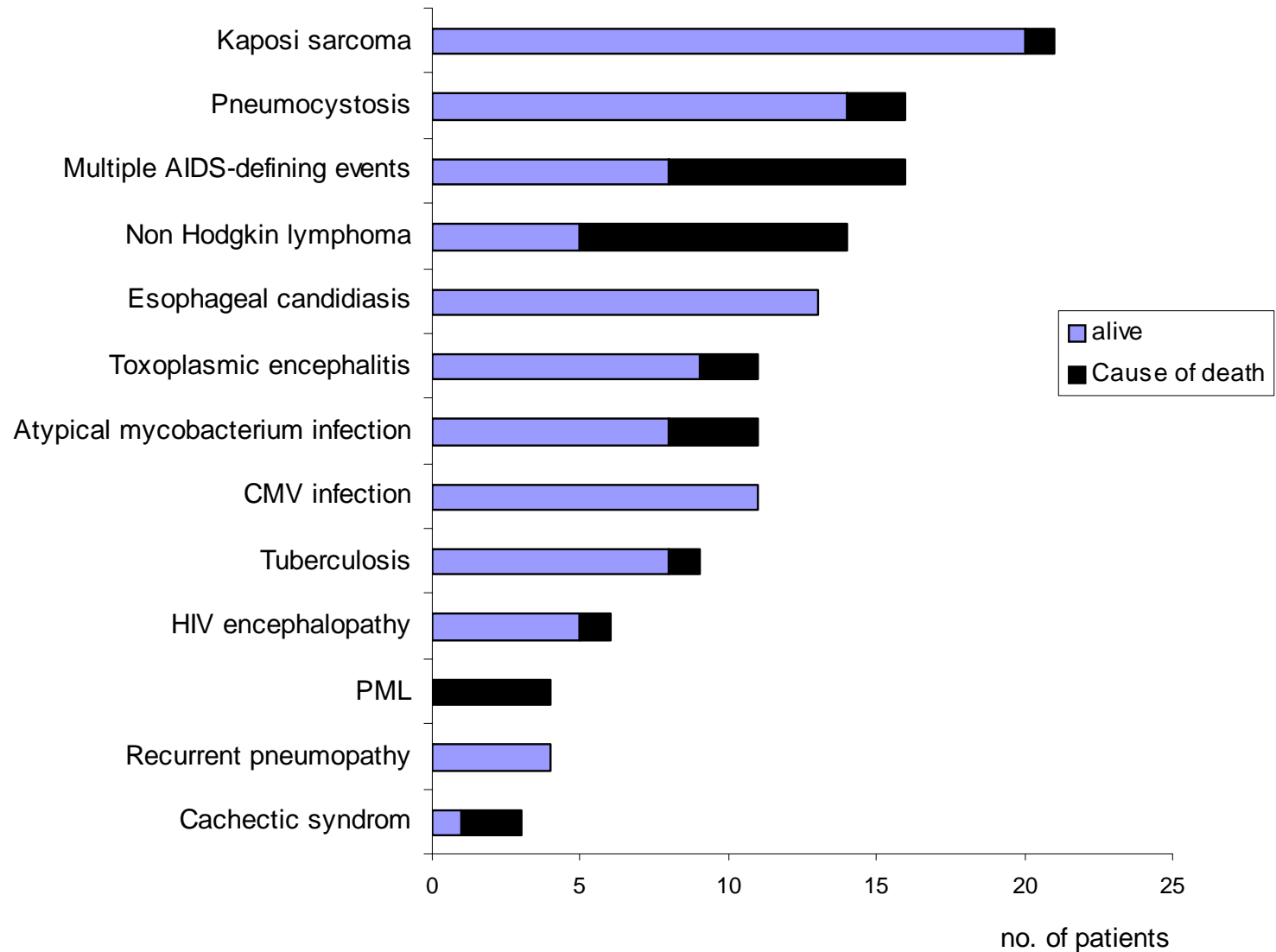
Factors independently associated with clinical progression or mortality

	Adjusted HR	
	(95% CI)	P-value
Age at M0 (per 10 years increase)	1.31 (1.07-1.61)	0.007
Adherence to ART at M4		
High or moderate	1	
Poor	1.99 (1.15-3.46)	0.01
Presence of a steady partner at M0		
No	1	
Yes	0.47 (0.31-0.71)	<10 ⁻³
Depression at M0		
No	1	
Yes	1.51 (1.00-2.29)	0.05
HCV-coinfection at M0		
No	1	
Yes	1.85 (1.19-2.88)	0.006
Clinical Stage at M0		
A or B	1	
C	2.71 (1.78-4.13)	<10 ⁻³

Mortality, probability of AIDS, grades 3 or 4 adverse effects, serious morbidity at 5 years of follow-up

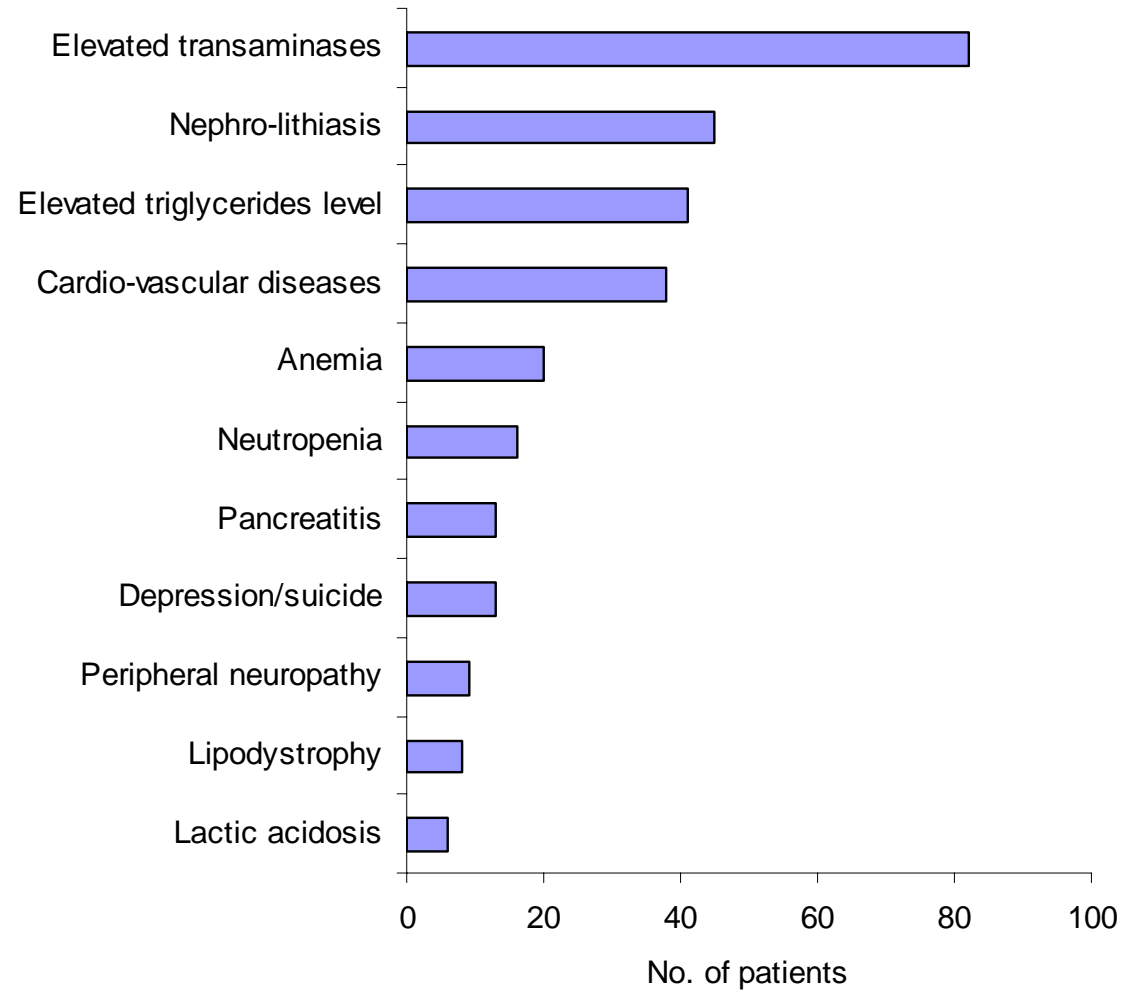


Most frequent AIDS events



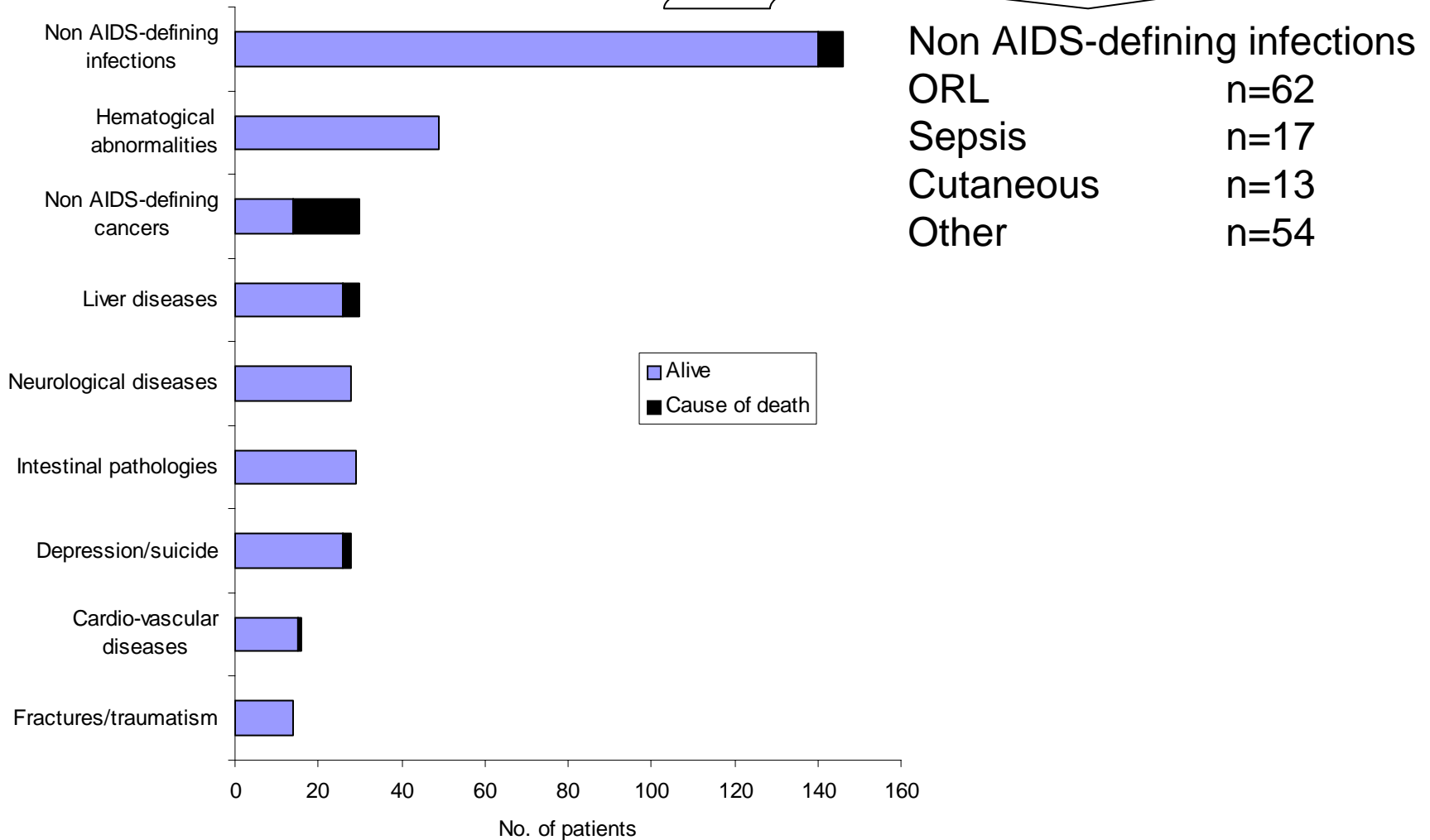


Most frequent adverse effects of grade 3 or 4 imputed to antiretroviral drugs





Most frequent non AIDS-defining events, not due to ARV





Rates of AIDS/death, grades 3 or 4 adverse effects, other events

	Cumulative proportion at								
	1 y			3 y			5 y		
	Prog	SAE	Ev	Prog	SAE	Ev	Prog	SAE	Ev
Baseline CD4/mm³									
<50	24	20	16	33	28	26	38	35	33
50-100	12	13	9	17	30	19	21	32	25
100-200	6	15	11	11	23	21	17	33	28
200-350	4	12	6	6	22	16	11	26	24
>= 350	2	10	8	5	21	20	11	29	29
Injecting drug users									
Yes	5	22	20	10	36	33	14	39	39
No	6	12	9	10	22	19	15	29	27
AIDS stage									
Yes	21	15	17	28	25	31	34	32	39
No	3	12	8	6	23	20	11	29	29
Hepatitis C or B									
Yes	4	25	14	12	35	32	18	43	42
No	7	12	9	10	19	18	15	25	25

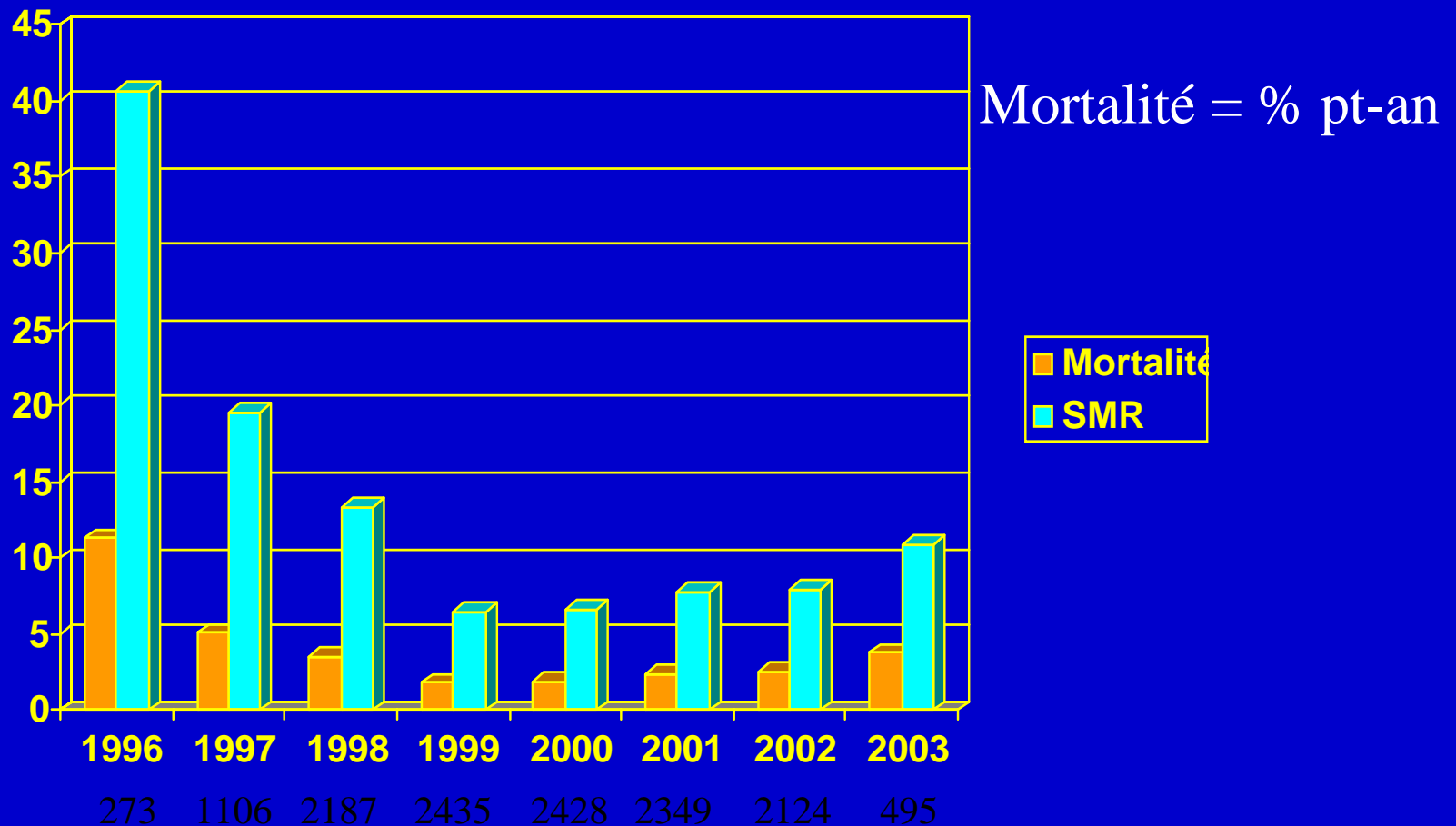
Prog : AIDS/death, SAE = grade 3 or 4, Ev = Other serious events

Mortalité standardisée à population générale

APROCO-AQUITAINNE 1996-2003

3343 patients débutant IP

Ratio standardisé de mortalité ajusté sur âge et sexe

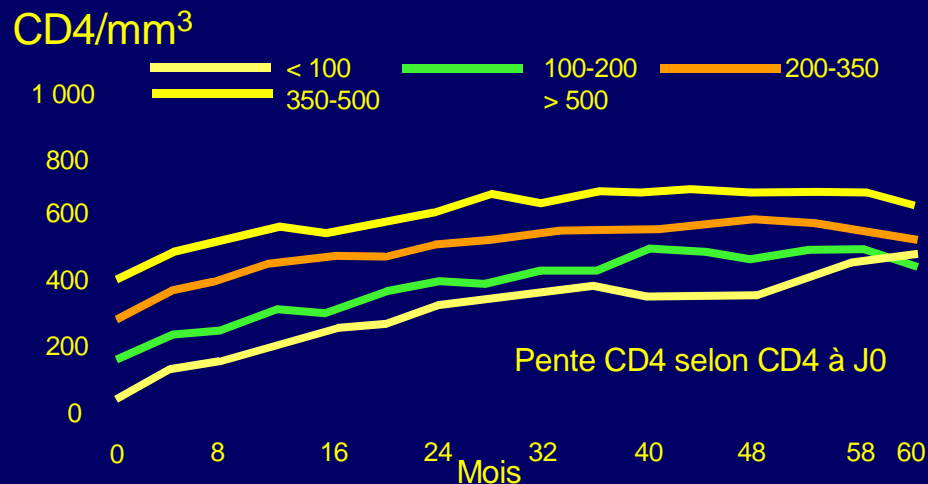


APROCO- AQUITAINE : Mortalité et RSM

	N	Pt-an suivi	Mortalité (% Pt-an) IC 95%	RSM (IC95%)
Total	2279	9332	2,2 (1,9-2,5)	7,8 (6,7-8,9)
VHC +	554	2243	3,1 (2,4-3,8)	13,6 (10,6-17,2)
Non VHC	1496	6205	1,9 (1,5-2,2)	6,3 (5,2-7,6)
Décès non liés à VIH	2279	9332	1,1 (0,9-1,3)	3,8 (3,1-4,7)
Répondeurs, CD4 > 500	549	2560	0,3 (0,1-0,05)	1,1 (0,4-2,2)
Répondeurs, CD4 > 350	582	2565	0,9 (0,5-1,2)	3,1 (1,9-4,7)
Répondeurs, CD4 > 200	499	2108	1,5 (1,0-2,0)	4,8 (3,3-6,8)
Autres	649	2100	6,8 (5,7-7,9)	23,6 (19,8-27,8)

Evolution des CD4 au delà de 3 ans chez des patients en réponse virologique prolongée sous HAART

- 870 patients de la cohorte APROCO avec ARN VIH restant < 500 c/ml à partir de M4 après la mise sous HAART
- Modélisation de la pente de CD4 au cours du temps (suivi médian 57 mois) : modèles longitudinaux mixtes
- Données censurées au moment de la survenue de l'échappement virologique (ARN VIH > 500 c/ml)
- A partir de la 3^{ème} année de suivi : plateau des CD4
- Pentes de CD4 estimées par le modèle le plus adéquat
 - Avant M4 : + 29,9 CD4/mois
 - Entre M4 et M36 : + 6,4 CD4/mois
 - Après M36 : + 0,7 CD4/mois (non significativement différent de 0)



Déterminants pente CD4 au delà de M36, en analyse univariée :

- | | +X/mois |
|--------------------------|------------------|
| • Homme : | + 1,0 (p = 0,04) |
| • Naïf à J0 HAART : | + 2,0 (p = 0,02) |
| • CD4 < 100 à J0 HAART : | + 2,6 (p < 0,01) |
- Analyse multivariée : aucun facteur ne ressort

Comment atteindre une réponse immunologique complète ?

- Données de mortalité comparée suggèrent que la réponse immunologique complète doit être définie par un taux de lymphocytes CD4 $> 500/\text{mm}^3$
- Après 5 ans de traitement efficace (ARN VIH < 500 copies/ml), l'objectif CD4 $> 500/\text{mm}^3$ est atteint chez:
 - 90% de ceux ayant des CD4 $> 350 /\text{mm}^3$ à l'inclusion
 - 68% de ceux ayant des CD4 entre 200 et 350 $/\text{mm}^3$ à l'inclusion
 - 45% de ceux ayant des CD4 $< 200 /\text{mm}^3$ à l'inclusion

Incidence et facteurs associés aux pneumonies présumées bactériennes chez les patients infectés par le VIH recevant un traitement antirétroviral comprenant un inhibiteur de protéase

V Le Moing, C Rabaud, X Duval, C Lewden,
P Massip, S Perchard, J Reynes,
G Chêne, F Raffi, C Leport

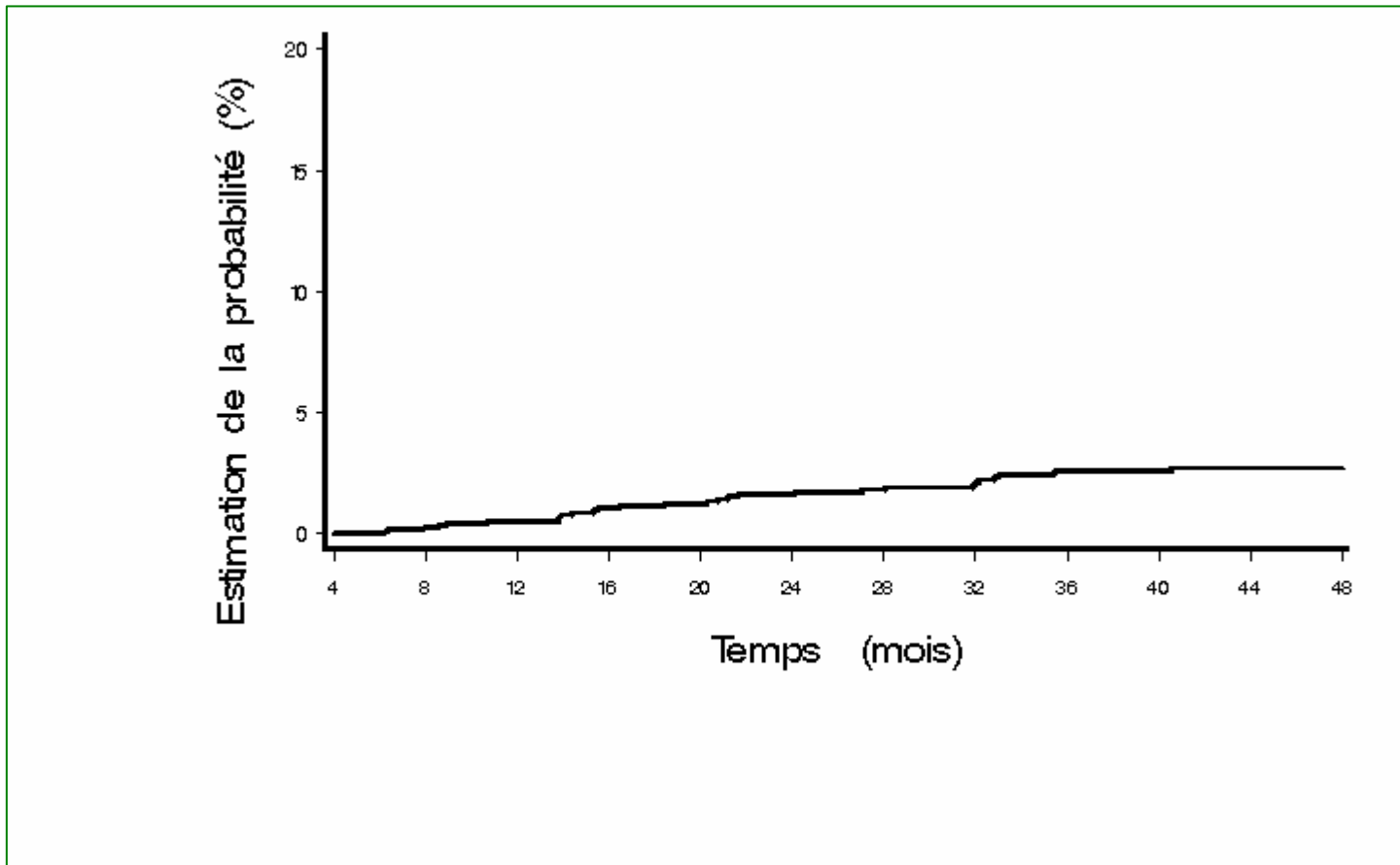
et le groupe d'étude COPILOTE.



Evénements

- Suivi médian: 43 mois (IQR: 34-48)
- 34 pneumonies validées chez 29 patients
- Incidence 1^{er} épisode: 0,8/100 patients-années (PA)
- Délai médian de survenue: 20 mois (IQR: 14-32)
- Au moment de l'événement:
médianes: CD4: 510/mm³, CV: 2000 copies/ml
- Diagnostic certain n = 11
 - *Streptococcus pneumoniae*: n = 9
 - *Legionella pneumophila*: n = 1
 - *Haemophilus influenzae*: n = 1
- Diagnostic présomptif n = 18

Probabilité de survenue d'une pneumonie (Kaplan-Meier)



Facteurs associés aux pneumonies

Variables d'inclusion - Modèle multivarié final

Facteur étudié	N à risque	% evt	RR ajusté	IC 95%	p
Age (/10 ans)	-	-	1,7	1,1-2,5	0,01
UDIV	190	5,3	2,8	1,2-6,3	0,01
Autres groupes de transmission	1013	1,9	1	-	-
CD4 < 500/mm ³	1013	1,8	1	-	-
CD4 > 500/mm³	190	5,8	2,9	1,4-6,3	0,006
Saquinavir	118	7,6	3,7	1,7-8,3	0,001
Autres	1077	1,9	1	-	-
Non fumeurs	405	1,0	0,3	0,1-0,9	0,03
Fumeurs ou indéterminé	798	3,1	1	-	-

NS: sexe, pays de naissance, stade CDC, co-infections VHC-VHB, naïveté, CD8, alcool, toxicomanie active, vie en couple, logement

Facteurs associés aux pneumonies

Variables actualisées à M4- Modèle multivarié final

Facteur étudié	N à risque	% evt	RR ajusté	IC 95%	p
Age (/10 ans)			2,0	1,4-3,0	< 0,001
UDIV vs autres			2,5	1,2-6,3	0,01
CD4 à J0 < 500/vs > 500/mm ³			3,9	1,8-8,5	< 0,001
Saquinavir vs autres			3,8	1,7-8,5	0,001
Non fumeur vs autres			0,3	0,1-0,9	0,03
CV à M4 < 10 000 c/ml	1099	1,8	0,2	0,1-0,4	< 0,001
CV à M4 > 10 000 c/ml	104	8,6	1	-	-
Adhérence haute à M4	474	0,8	0,2	0,1-0,6	< 0,001
Adhérence autres ou inconnue	729	5,4	1	-	-

NS: CD4 à M4

Facteurs associés aux pneumonies

Variables mesurées au cours du suivi –

Modèle multivarié final

Facteur étudié	RR ajusté	IC 95%	p
Age (/10 ans)	2,1	1,4-3,1	< 0,001
UDIV vs autres	2,8	1,2-6,3	0,02
CD4 à J0 < 500/vs > 500/mm ³	4.0	1.8-8.7	< 0,001
Saquinavir vs autres	3,6	1,6-8,1	0,002
Non fumeur vs autres	0,3	0,1-1.0	0,05
CV la plus récente < 10 000 c/ml	0,1	0,1-0,3	< 0,0001

NS: CD4 les plus récents

Risque cardio-vasculaire :

comparaison à population générale (1)

- Echantillon de la population générale
 - sujets recrutés dans le projet MONICA-France
 - Lille, Bas-Rhin, Haute-Garonne
 - recueil des données entre 1995-1997
 - tirage au sort à partir des listes électorales
 - examen physique et bilan sanguin à jeun
 - centre coordonnateur : INSERM U258
- Restriction aux sujets de 35-44 ans
 - APROCO-TM : 223 Hommes et 51 Femmes
 - MONICA : 527 Hommes et 511 Femmes

Risque cardio-vasculaire : comparaison à population générale (2)

◆ Facteurs de risque cardio-vasculaire individuels

<i>Sujets masculins</i> IMC (kg/m ²)	APROCO-TM N=223			MONICA N=527			p-value ajustée	
	<20 14%	20-24 69%	≥25 17%	<20 4%	20-24 44%	≥25 52%		
% PAS ≥ 160 ou PAD ≥ 95 mmHg	3,6	2,7	15,8	5,0	7,0	18,1	0,003	↘
% tabagisme	76,7	52,9	55,3	55,0	33,6	30,3	<10 ⁻⁴	↗
Cholestérol total moyen (g/l)	2,02	2,21	2,41	2,22	2,17	2,30	0,37	
LDL-cholestérol moyen (g/l)	1,22	1,41	1,62	1,42	1,43	1,56	0,58	
HDL-cholestérol moyen (g/l)	0,51	0,45	0,38	0,58	0,53	0,48	<10 ⁻⁴	↘
Triglycérides moyen (g/l)	1,49	1,85	2,46	1,18	1,16	1,38	<10 ⁻⁴	↗
Glycémie à jeun (g/l)	0,93	0,92	0,99	0,91	0,95	1,02	0,05	

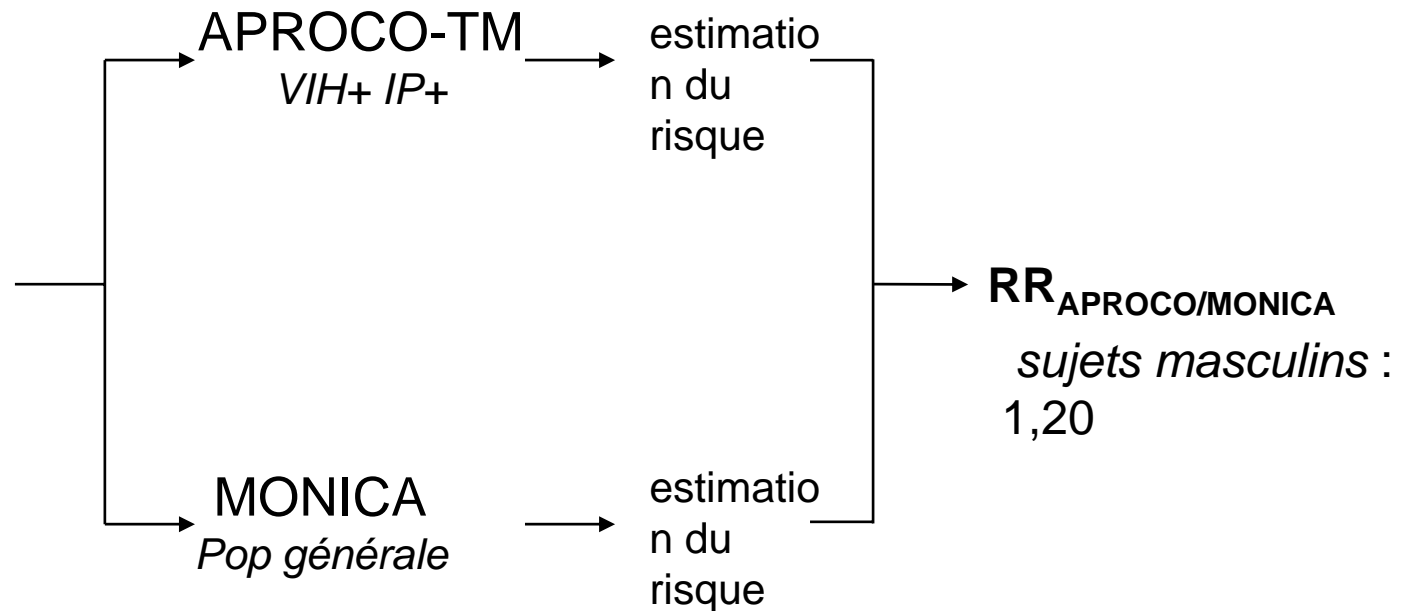
Risque cardio-vasculaire : comparaison à population générale (3)

- Risque cardio-vasculaire global prédit

Modèle prédictif PRIME

incluant :
tabagisme, PAS,
cholestérol total et
HDL

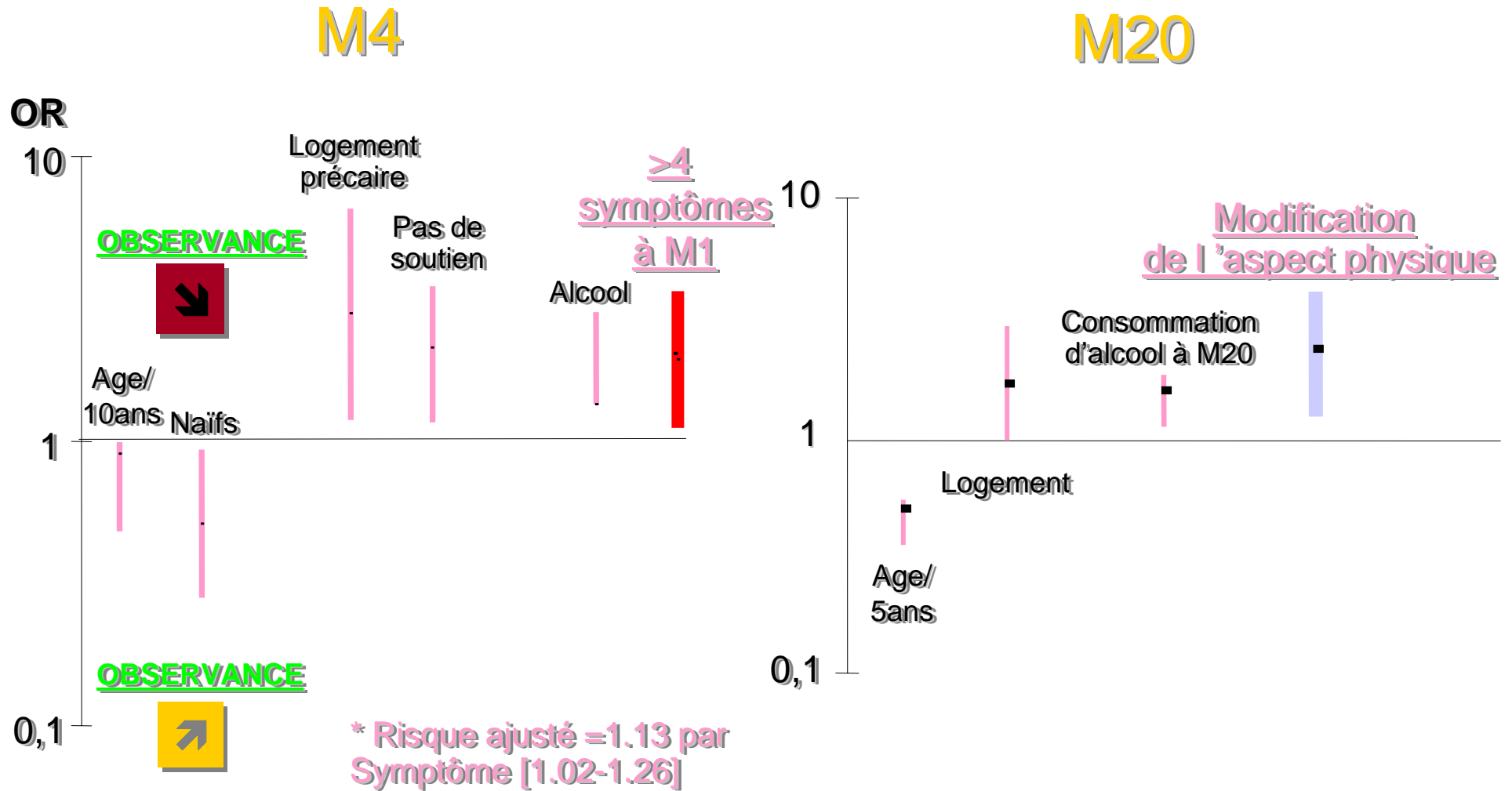
↳ probabilité
maladie
coronarienne à 5
ans



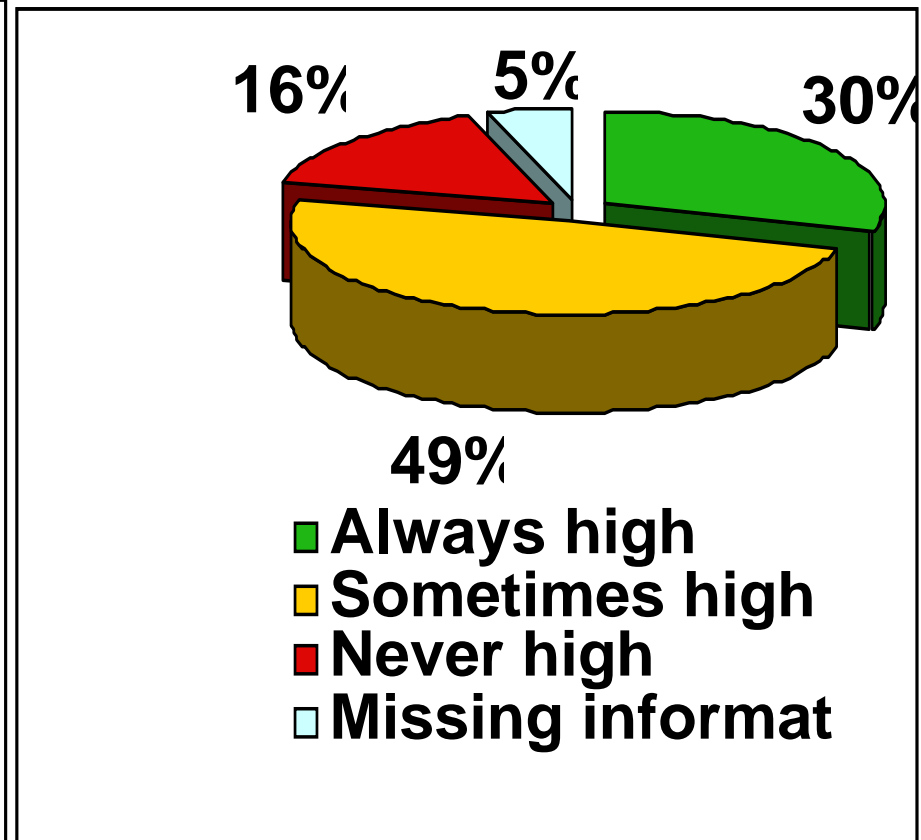
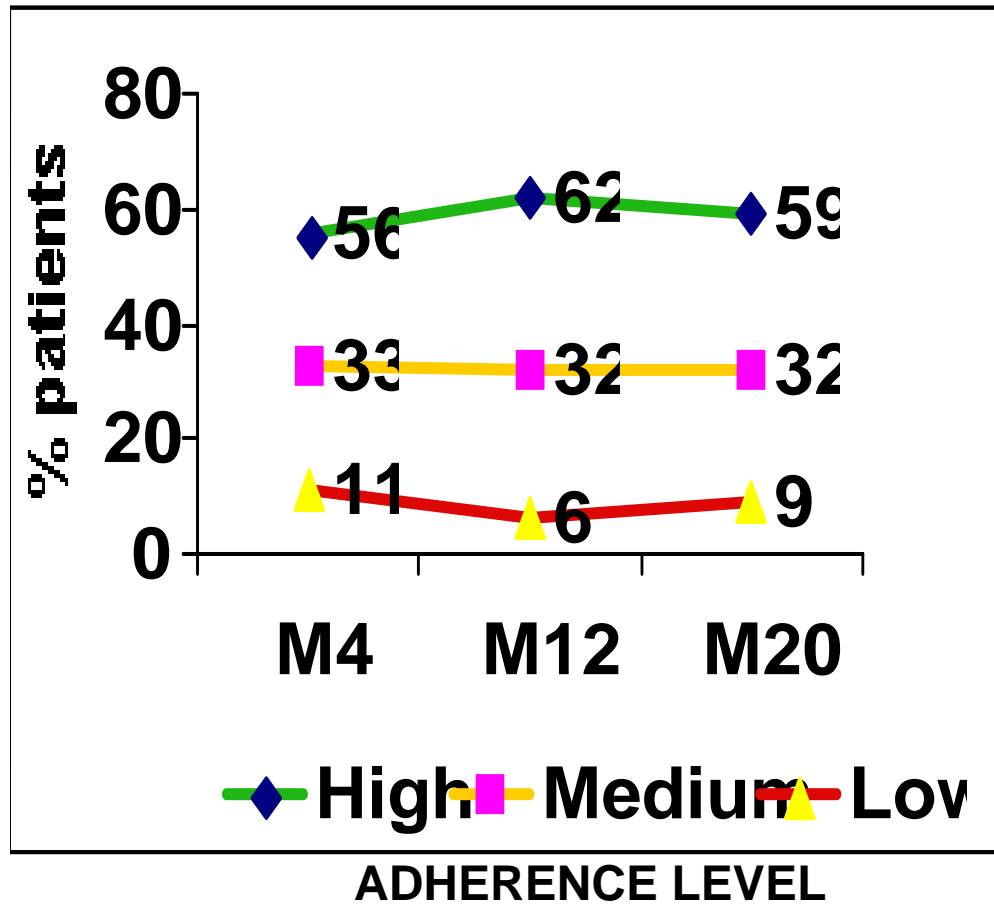
Points forts apportés par la cohorte à l'étude de l'observance

- **L'observance aux ARV est dynamique**
- **L'impact de l'observance est plus important pendant la phase d'induction du traitement**
- **L'observance est difficilement prédictible avant l'initiation du traitement**
- **La dépression et la non-observance influencent la progression clinique indépendamment**
- **La perception subjective des effets secondaires influence la non-observance, une mauvaise qualité de vie et les comportements à risque**

Observance et effets secondaires



Adherence = a dynamic process
 APROCO cohort - 507 patients answering self-administered questionnaire at M4, M12 and M20



Factors associated with moderate adherence during the maintenance phase (M12-M60) : multivariate analysis

Depression	1.35	[1.08-1.68]
Poor housing	1.39	[1.01-1.91]
Women without children	1.81	[1.06-3.09]
Women with children	1.20	[0.73-1.95]
Self-reported side-effects /symptom	1.10	[1.04-1.16]
Pre-HAART exposure to ARV/ year	1.06	[1.00-1.11]
PI in the regimen	1.54	[1.20-1.97]

Stop Codons in HIV-1 Reverse Transcriptase Proviral DNA Sequences from HIV-1 Infected Patients with virological response to HAART

**Alain Makinson^{1,4}, Bernard Masquelier², Audrey Taieb³, Gilles
Peytavin⁴, Anne Waldner-Combernoux⁵, Gilles Collin⁴, Geneviève
Chêne³, François Raffi⁶, Françoise Brun-Vézinet⁴, Vincent Le Moing¹,
Catherine Leport⁴, Diane Descamps⁴ and the ANRS CO8 APROCO-
COPILOTE Study Group.**

**1-Hôpital St Eloi, Montpellier, 2-Hôpital Pellegrin, Bordeaux, 3-
INSERM U593, Bordeaux, 4-CHU Bichat Claude Bernard, Paris, 5-
CHU Reims, 6-Hotel Dieu, Nantes, France**

AIDS 2006, in press

Objective

**Predictive value of archived proviral DNA
RT mutations on the risk of virological
failure in HIV-1-infected patients after
switching from PI to NNRTI-containing
HAART**

Results

- **50 patients:**
 - **5 virological failure**
 - **baseline to RT DNA bulk sequencing median time 12 months** [range: 12-24]
 - **Follow up median time 72 months** [range: 51-79]
- **12 patients: M184 I/V mutation** (p=0.09, RH=4.9 [CI95%: 0.8; 29.9])
- **Only pre-switch virological failure associated with virological failure in multivariate analysis** (adjusted RH: 21.6 [CI95%: 2.4-194], p=0.006)
- **13 patients: stop codons in proviral DNA RT**
 - **all but one in virological success**
 - **no association with virological failure** (crude RH=1.1; p=0.9)

Stop codons (*) in RT of pre-switch and 5 baseline proviral DNAs

- Percentage of pre-switch proviral DNA G→A mutations nearly always >5%
- Baseline percentage low (<3%)
- A→G mutations always low (<3%)
- Recurrent stop codons specifically in Tryptophane (W) positions

Patient	Date	Stop codons on proviral RT DNA	G to A mutations (%)	A to G mutations (%)
1	M0	None	4,7	1,6
1	M12	W88 W/*	10,3	2,8
2	M0	None	4,7	2,4
2	M12	W212 */*	6,5	2
3	M16	W88W/* W212W /* W229W/*	15	1,6
4	M24	W71W/* W88*/* W153W/*W212W/* W229W/*	23	0,8
5	M24	E194E/*	3,2	0,8
6	M12	W88*/* W153*/* W212*/* W229*/*	13,5	1,6
7	M12	W88W/* W212W/* W229W/*	18,3	2,4
8	M24	W153W/* W229W/*	11	1,6
9	M0	None	5,6	2,4
9	M12	W88*/* W153W/* W212W/* W229W/*	23	1,6
10	M1	None	4	2
10	M12	W88*/* W153W/* W212W/* W229W/*	18,2	2
11	M48	W88*/* W212W/* W229W/*	23	0,8
12	M12	W153W/*	10,3	2,8
13	M1	None	5,6	2
13	M24	W88*/* W153W/* W212W/* W229W/*	12,7	2,4

Perspectives

- Etude de la morbidité émergente:
 - impact sur l'évolution ultérieure et la qualité de vie
 - facteurs associés
 - événements rares = cancers, maladies cardio-vasculaires:
collaboration inter-cohortes
- Etude des lipodystrophies et troubles métaboliques à 6 ans
- Elaboration d'une définition de la réponse au traitement prenant en compte la morbidité émergente et la qualité de vie
- Etude des facteurs génétiques (DNAthèque: 615 patients)

Groupe d'étude APROCO-COPILOTE

Steering Committee:

- *Principal Investigators:* C. Leport, F. Raffi,
- *Methodology:* G. Chêne, R. Salamon,
- *Social Sciences:* J-P. Moatti, J. Pierret, B. Spire,
- *Virology:* F. Brun-Vézinet, H. Fleury, B. Masquelier,
- *Pharmacology:* G. Peytavin, R. Garraffo.

Scientific Committee:

- **Members of Steering Committee**
- **Others Members:** D. Costagliola, P. Dellamonica, C. Katlama, L. Meyer, M. Morin, D. Salmon, A. Sobel.
- **Project coordination:** F. Collin.
- **Events Validation Committee:** L. Cuzin, M. Dupon, X. Duval, V. Le Moing, B. Marchou, T. May, P. Morlat, C. Rabaud, A. Waldner-Combernoux.
- **Clinical Research Group :** V. Le Moing, C. Lewden.

Data monitoring and statistical analysis: C. Alfaro, F. Alkaied, C. Barennes, S. Boucherit, AD. Bouhnik, C. Brunet-François, MP. Carrieri, JL. Ecobichon, V. Journot, L. Iordache, JP. Legrand, M. François, E. Pereira, M. Préau, V. Villes, C. Protopopescu, H. Zouari.

Promotion: Agence Nationale de Recherches sur le Sida (ANRS, Coordinating Action n° 7)

Other supports: Collège des Universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales (CMIT ex APPIT), Sidaction Ensemble contre le Sida and associated pharmaceutical companies: Abbott, Boehringer-Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead, Glaxo- SmithKline, Janssen, Roche.

Groupe d'étude APROCO-COPILOTE

Clinical Centers (investigators): Amiens (Pr JL. Schmit), Angers (Dr JM. Chennebault), Belfort (Dr JP. Faller), Besançon (Pr JL. Dupond, Dr JM. Estavoyer, Pr R. Laurent), Bobigny (Pr O. Bouchaud), Bordeaux (Pr J. Beylot, Pr M. Dupon, Pr M. Longy-Boursier, Pr JM. Ragnaud), Bourg-en-Bresse (Dr P. Granier), Brest (Pr M. Garré), Caen (Pr R. Verdon), Compiègne (Dr P. Veyssier), Corbeil Essonnes (Dr A. Devidas), Créteil (Pr A. Sobel), Dijon (Pr H. Portier), Garches (Pr C. Perronne), Lagny (Dr P. Lagarde), Libourne (Dr J. Ceccaldi), Lyon (Pr D. Peyramond), Meaux (Dr C. Allard), Montpellier (Pr J. Reynes), Nancy (Pr T. May), Nantes (Pr F. Raffi), Nice (Pr JP. Cassuto, Pr P. Dellamonica), Orléans (Dr P. Arsac), Paris (Pr Bricaire, Pr Cabane, Pr Caulin, Dr Cessot, Pr Girard, Pr Herson, Pr Molina, Pr Rozenbaum, Pr Salmon, Pr Vildé, Pr Yéni), Poitiers (Pr B. Becq-Giraudon), Reims (Pr G. Rémy), Rennes (Pr C. Michelet), Saint-Etienne (Pr F. Lucht), Saint-Mandé (Pr T. Debord), Strasbourg (Pr JM. Lang), Toulon (Dr JP. de Jaureguiberry), Toulouse (Pr P. Massip), Tours (Pr P. Choutet).