



Résultats de la cohorte
APROCO-COPILOTE (ANRS CO8):
contribution à l'évolution de la prise en
charge des patients infectés par le VIH

Vincent Le Moing

Maladies Infectieuses et Tropicales

CHU de Montpellier

6^{èmes} JNI juin 2006, Bordeaux

ANRS CO8: une approche multidisciplinaire

- **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**
 - ⇒ **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**

ANRS CO8 : Rapport 2005

Déroulement

- **Suivi moyen : 6,2 ans soit 6889 patient-années**
- **Suivis dans COPILOTE: n = 710 (55,4%)**
- **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**

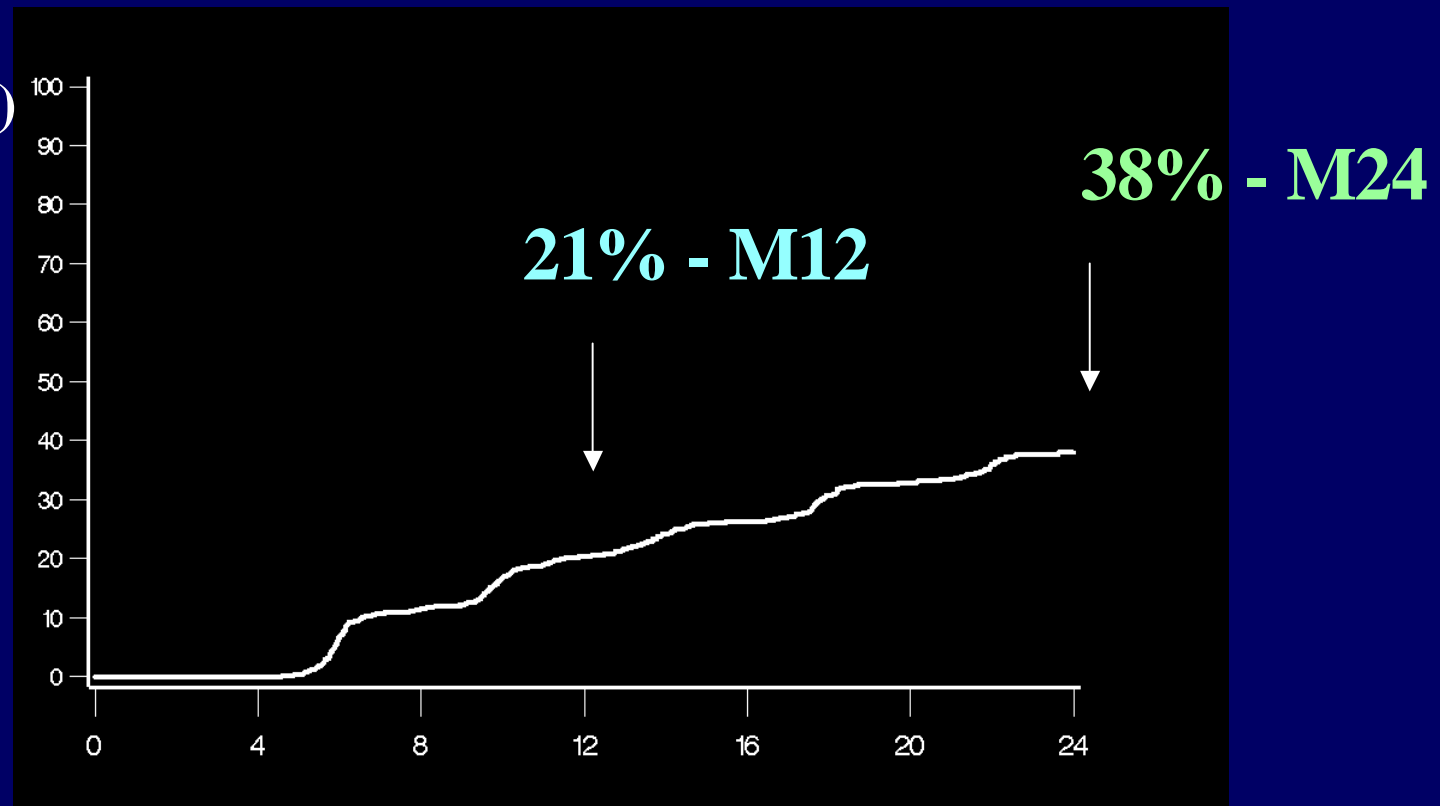
APROCO – Score d'observance

- Fondé 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 sujets:
 - « hautement observants » (100%)
 - modérément observants (80 à 99.9%)
 - non observants (<80%)

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 (%)

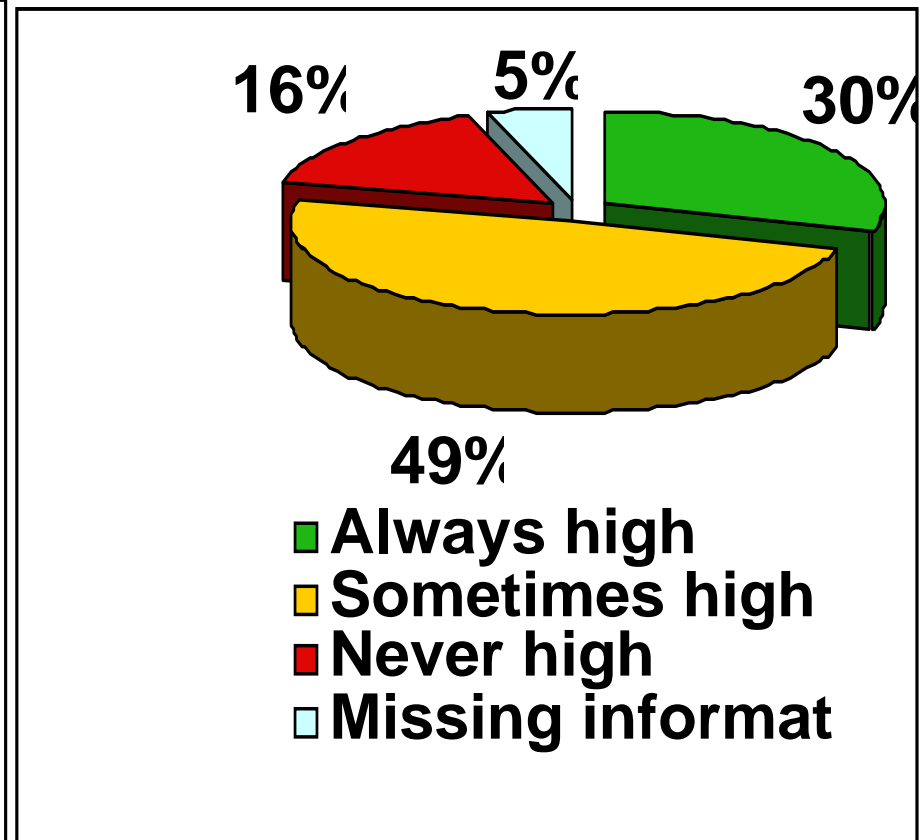
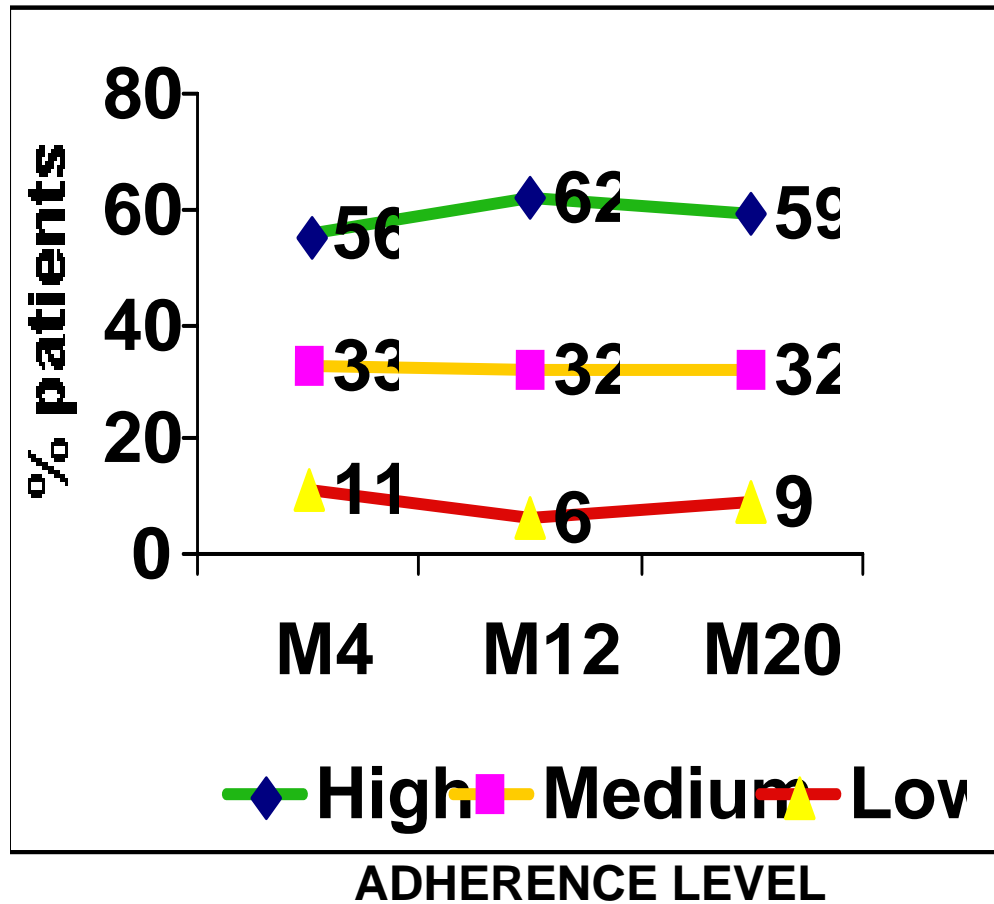


Temps (mois)

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/mm ³)	<u>2,3</u> [1,5-3,5]	< 0,001
CV à J0 (/log ₁₀ 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

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]

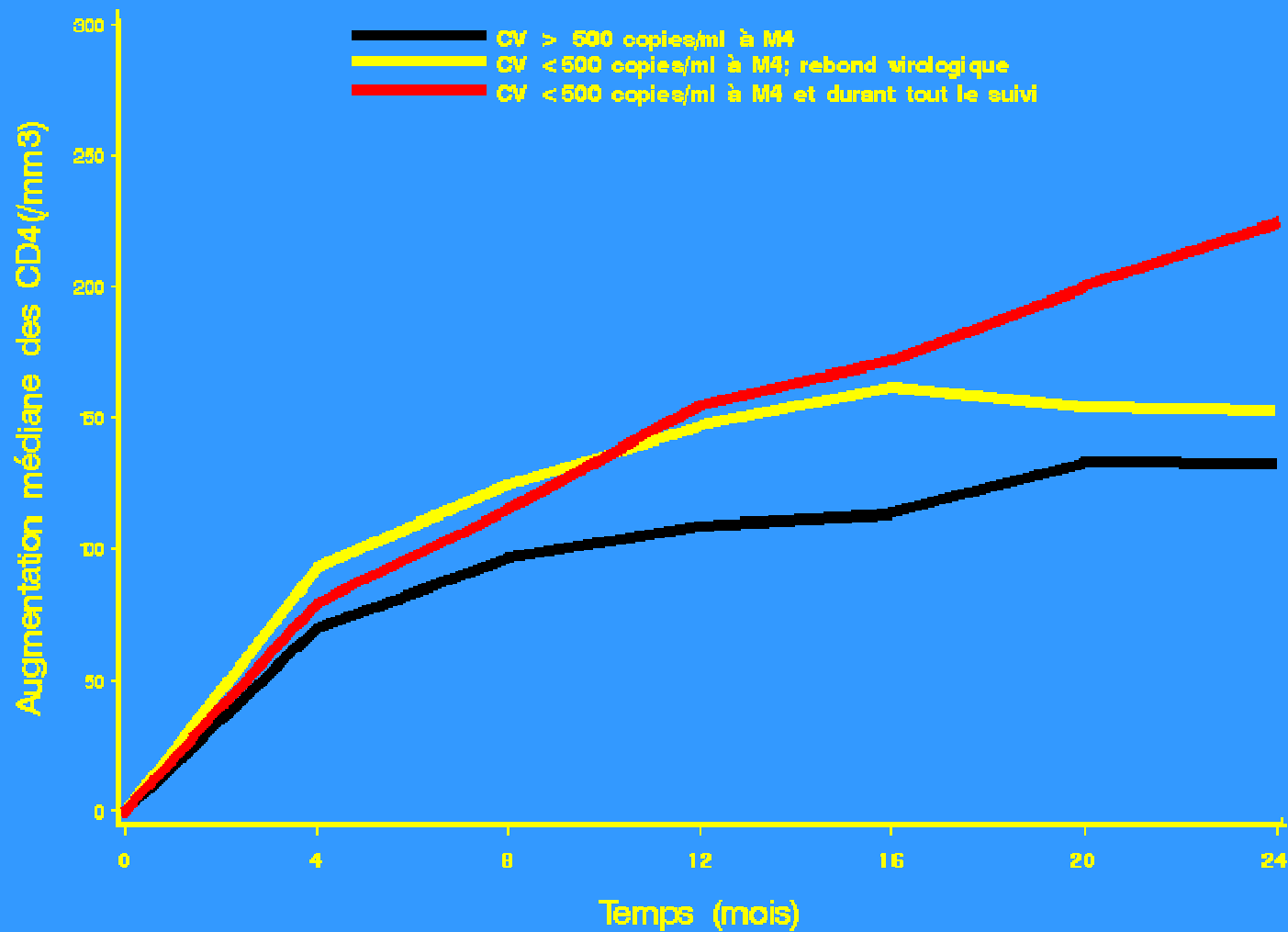
Factors independently associated with clinical progression or mortality

	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

Evolution des lymphocytes CD4: 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]	

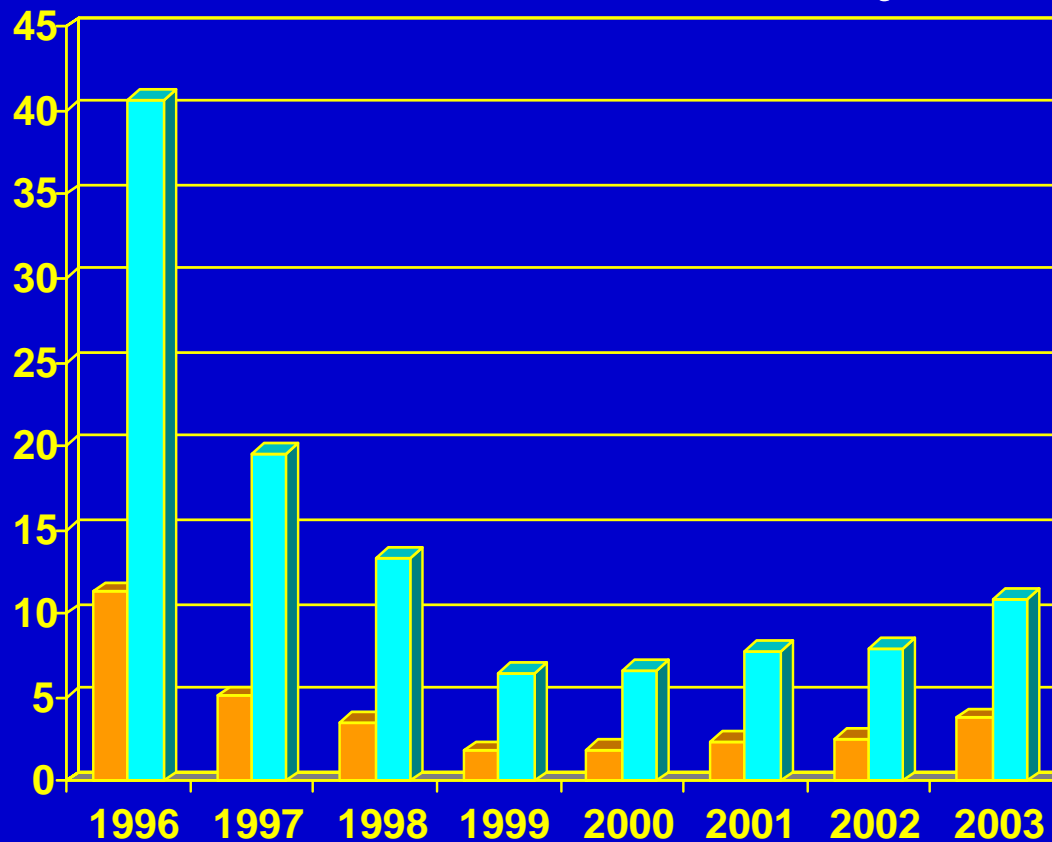
* p< 0,001

Mortalité standardisée à population générale

APROCO-AQUITAINNE 1996-2003

3343 patients débutant IP

Ratio standardisé de mortalité ajusté sur âge et sexe



Mortalité = % pt-an

Mortalité
SMR

Pt-an

273

1106

2187

2435

2428

2349

2124

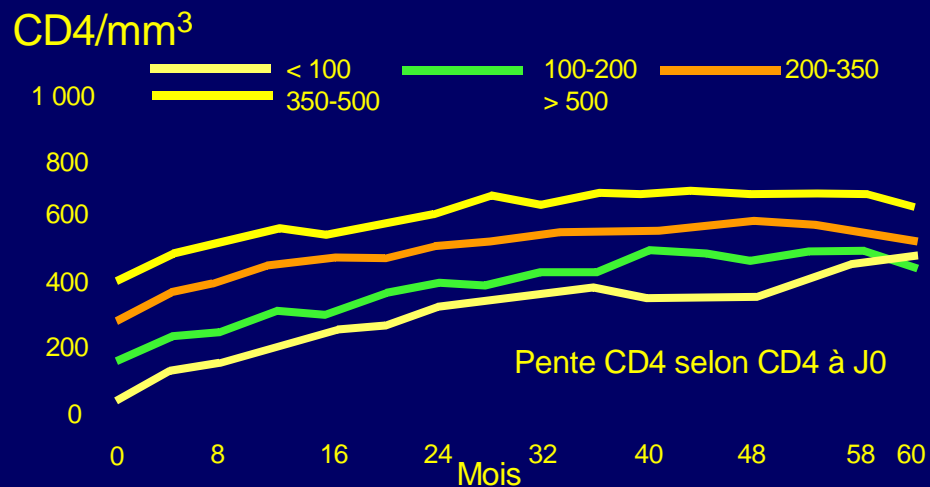
495

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

Quels patients ont 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 J0
 - 68% de ceux ayant des CD4 entre 200 et 350 $/\text{mm}^3$ à J0
 - 45% de ceux ayant des CD4 $< 200 /\text{mm}^3$ à J0

Principaux enseignements d'APROCO-COPILOTE

- Impact et déterminants de l'observance:
 - Les autoquestionnaires sont une mesure fiable applicable à la recherche clinique
 - L'observance est un processus dynamique dans lequel la relation médecin-patient est déterminante
- Définitions de la réponse biologique aux antirétroviraux:
 - Réponse virologique incomplète = ARN VIH plasmatique 500 – 5000 copies/ml
 - Réponse immunologique complète: $CD4 > 500/mm^3$: pour l'atteindre dans les 5 ans, il ne faut pas retarder trop l'initiation du traitement

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).