



**Inserm**

Institut national  
de la santé et de la recherche médicale

**anRS**

Agence nationale de recherches  
sur le sida et les hépatites virales

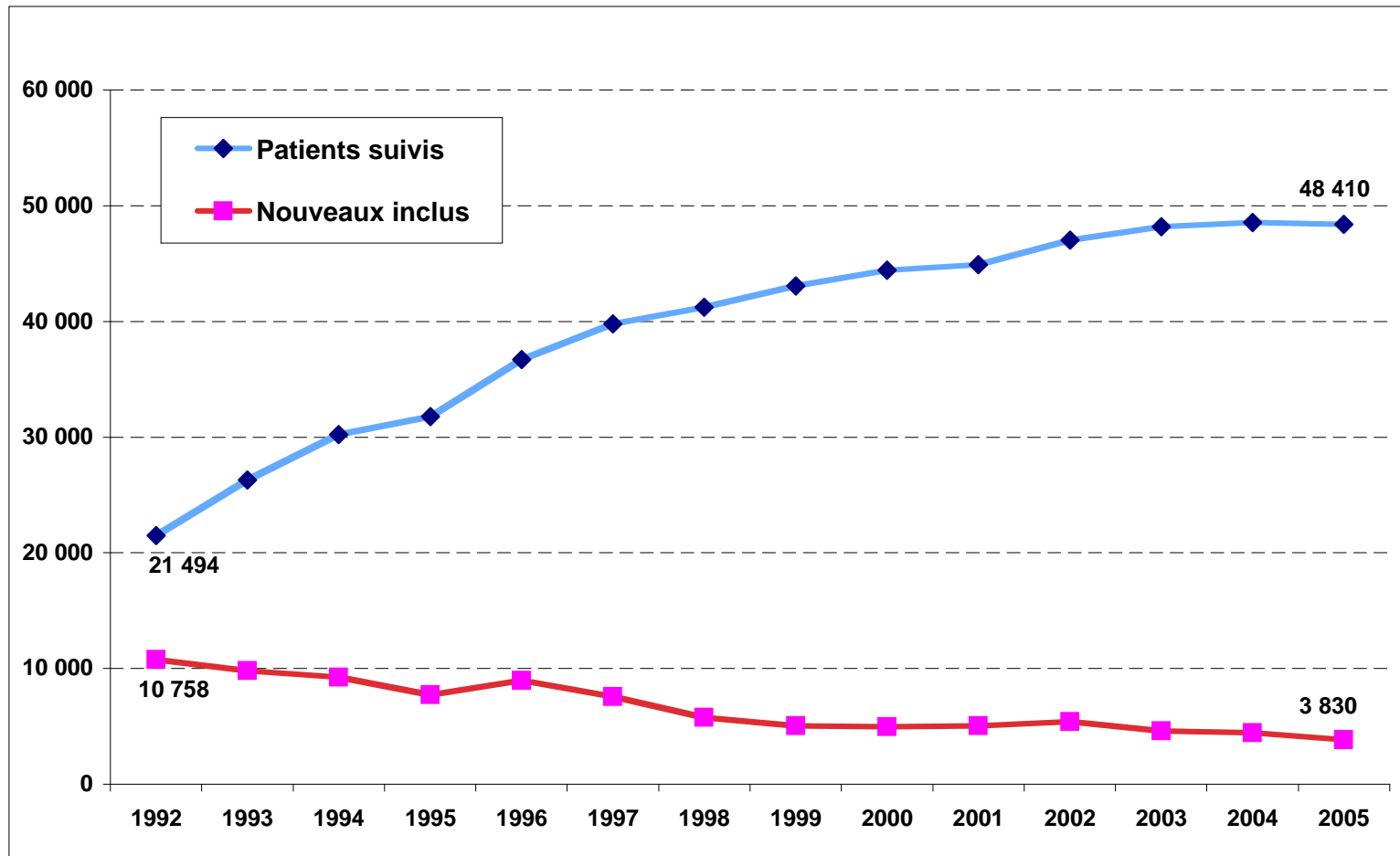
# L'infection à VIH après 10 ans de combinaisons antirétrovirales: Succès et enjeux

D Costagliola

INSERM U 720

Université Pierre et Marie Curie  
Paris6

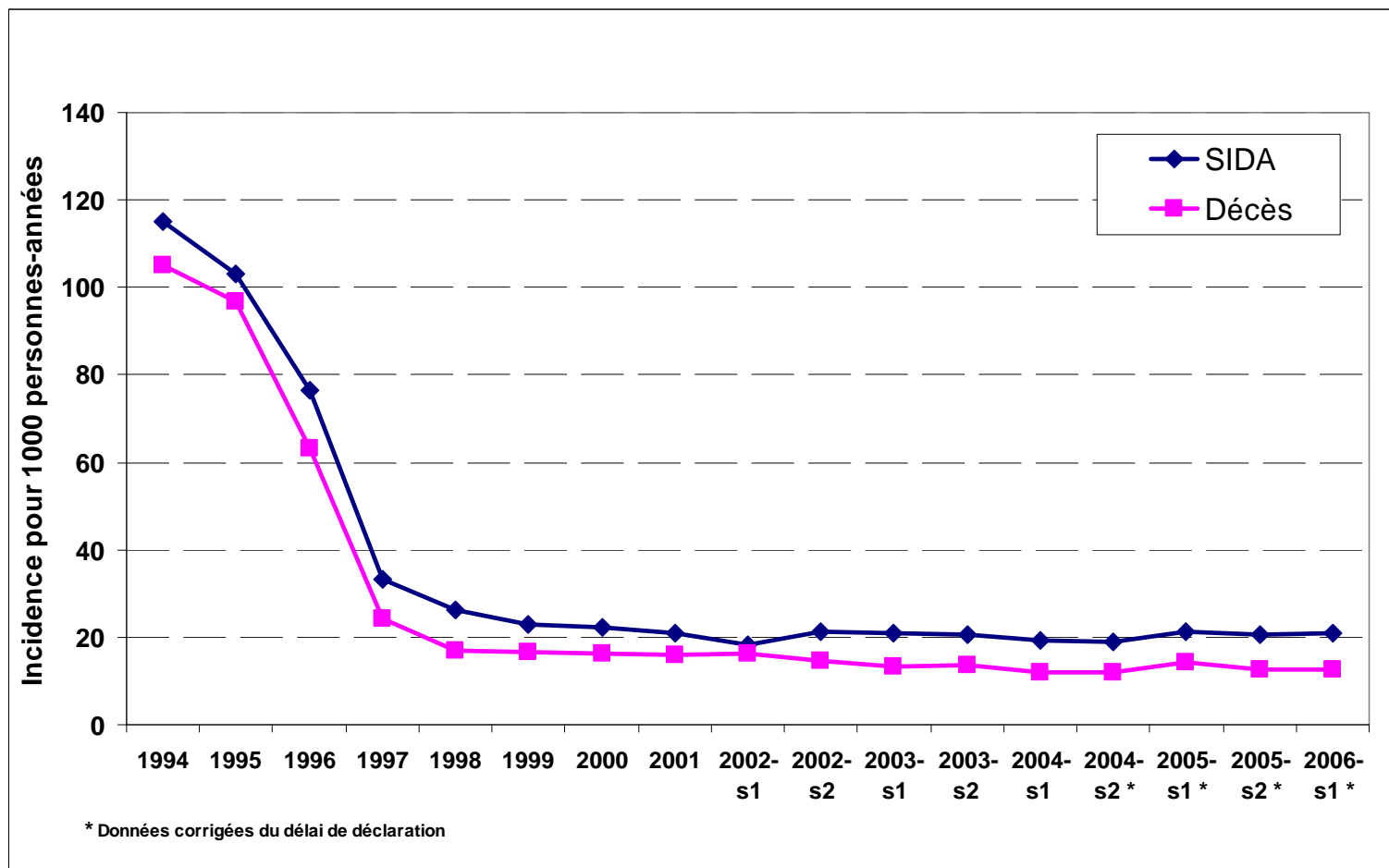
# Evolution de la file active



# Des progrès spectaculaires

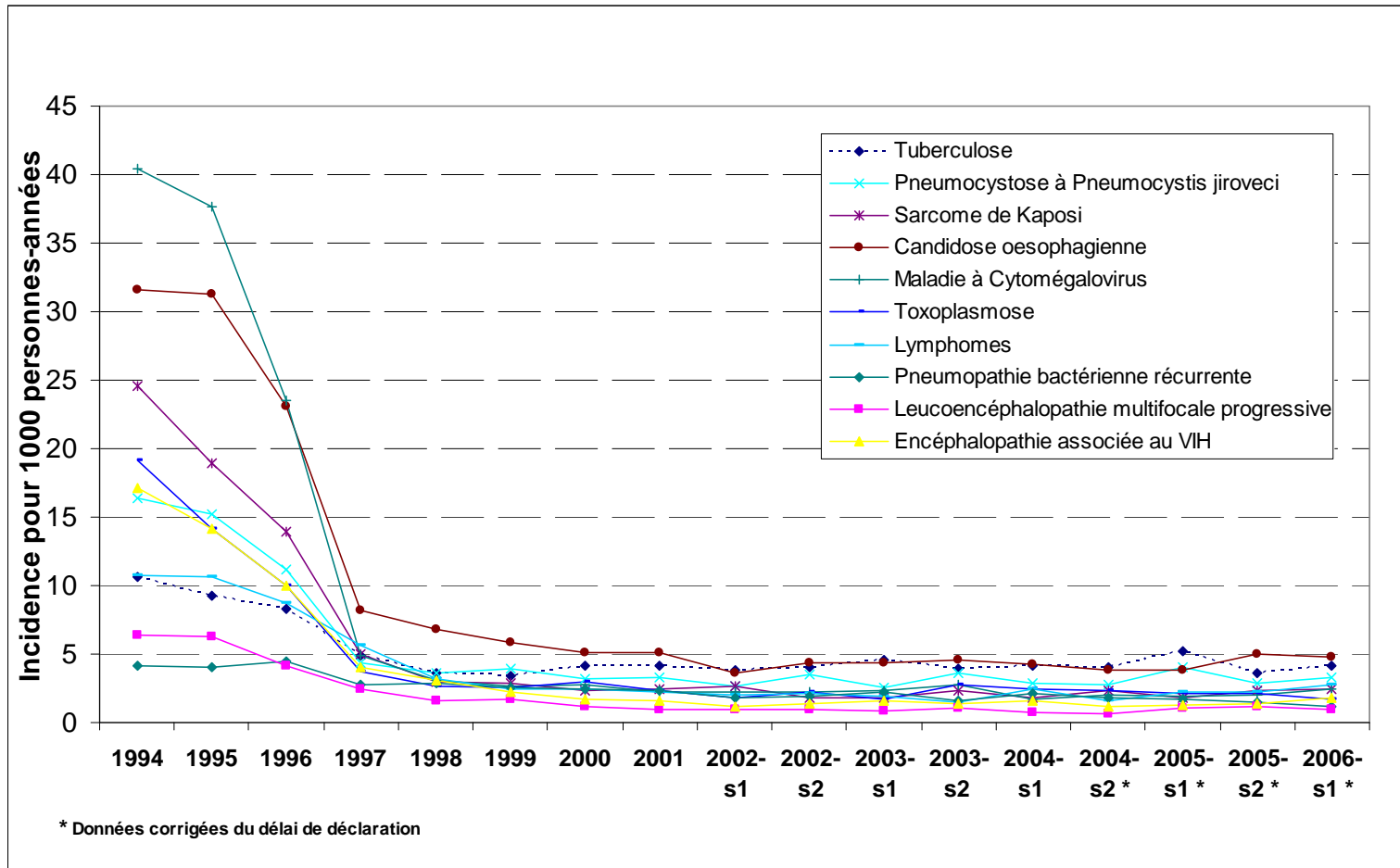
---

# Incidence des nouveaux cas de SIDA et décès

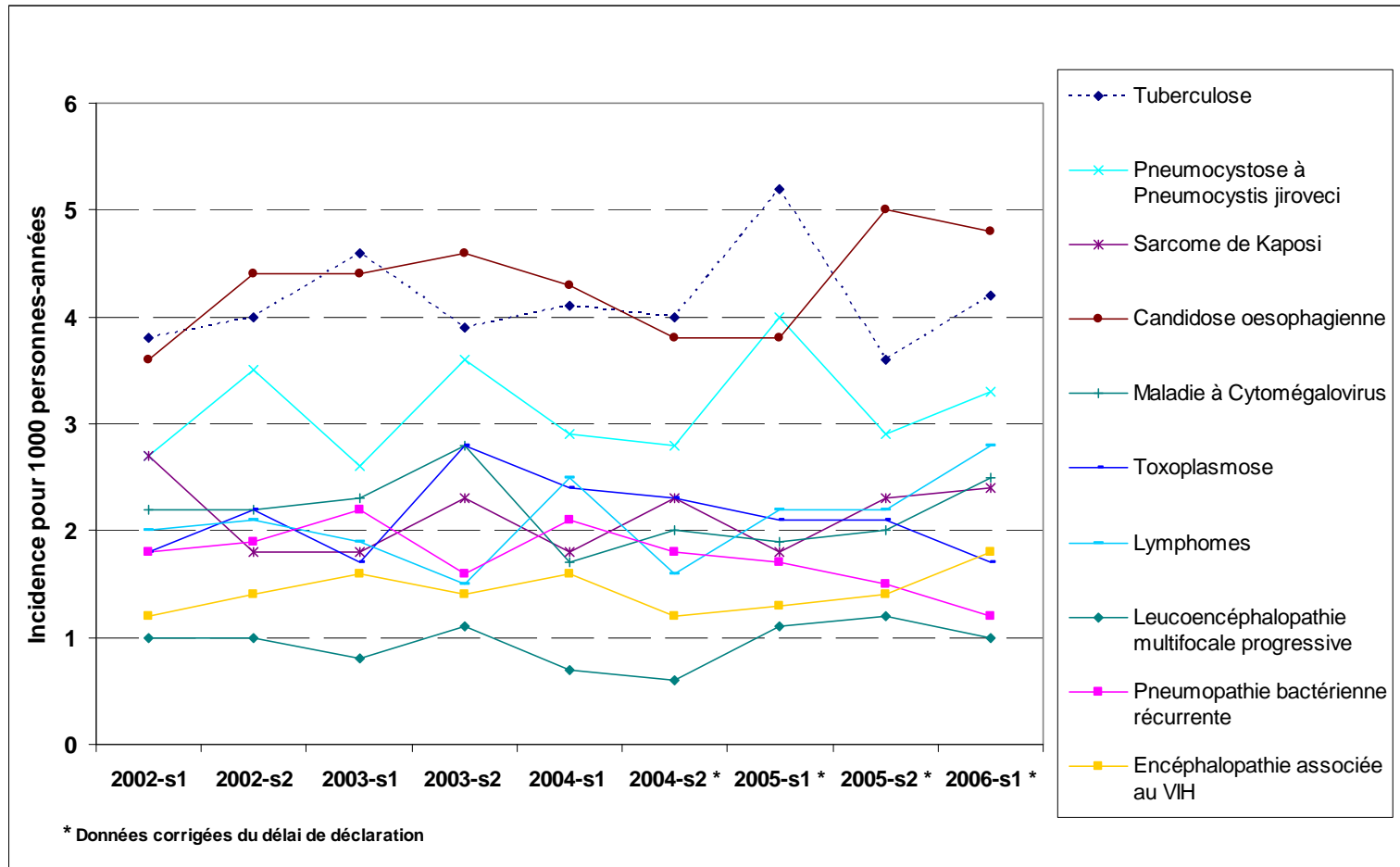


\*Corrigées du délai de notification

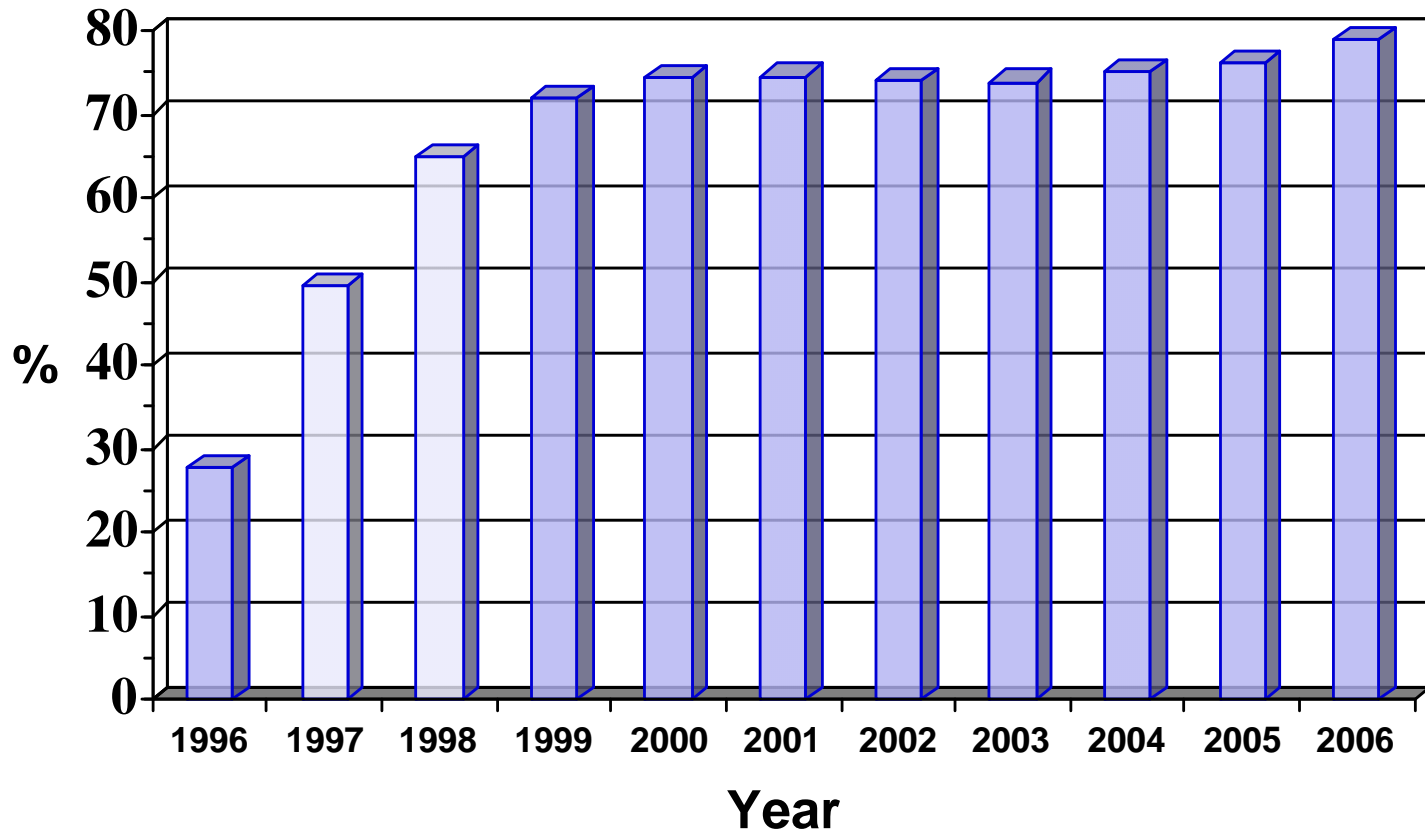
# Incidence des 10 pathologies les plus fréquentes dans la population VIH en 2006-s1



# Incidence des 10 pathologies les plus fréquentes dans la population VIH en 2006-s1



# % de patients recevant un cART

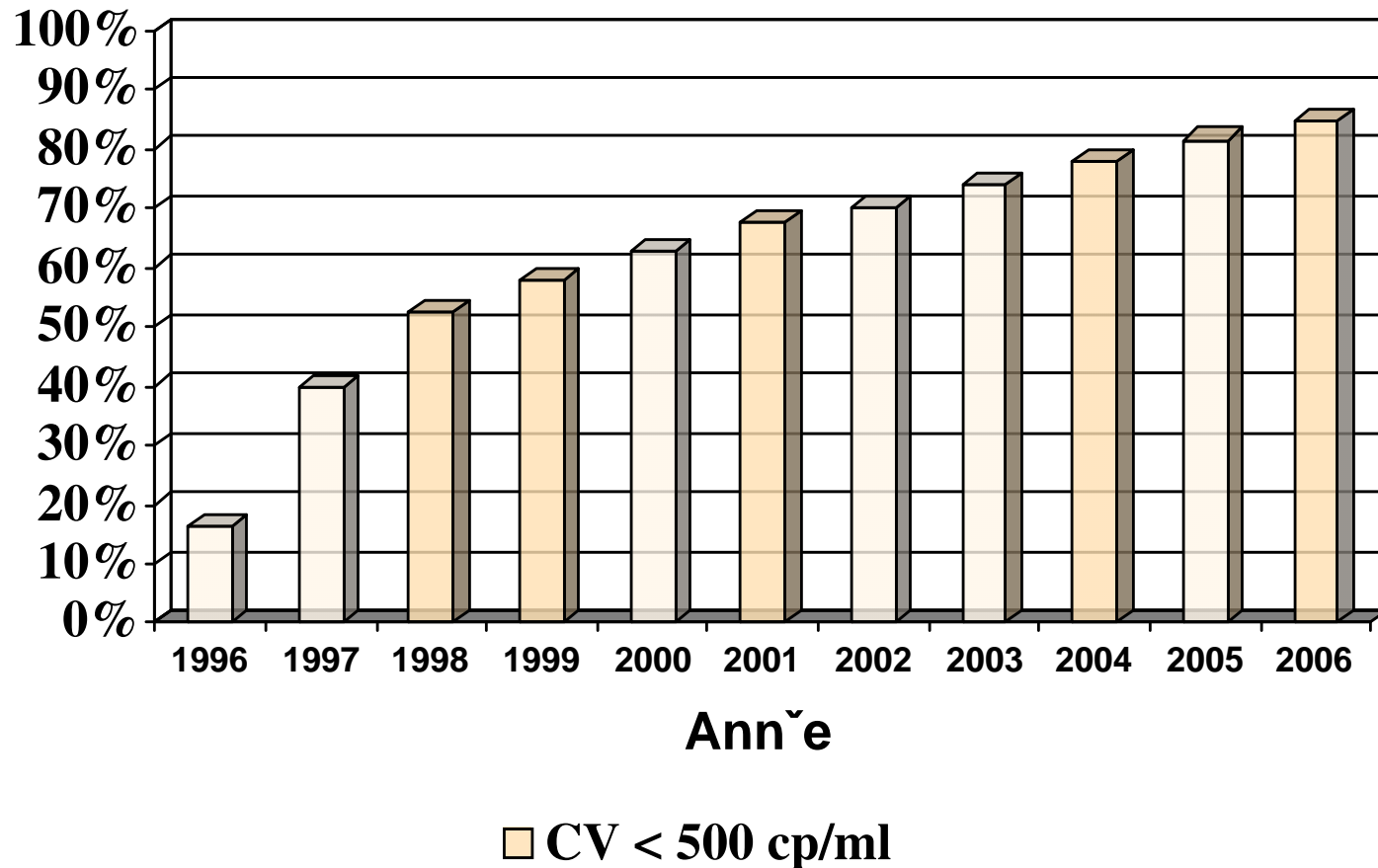


**Une amélioration continue  
grâce aux nouvelles molécules**

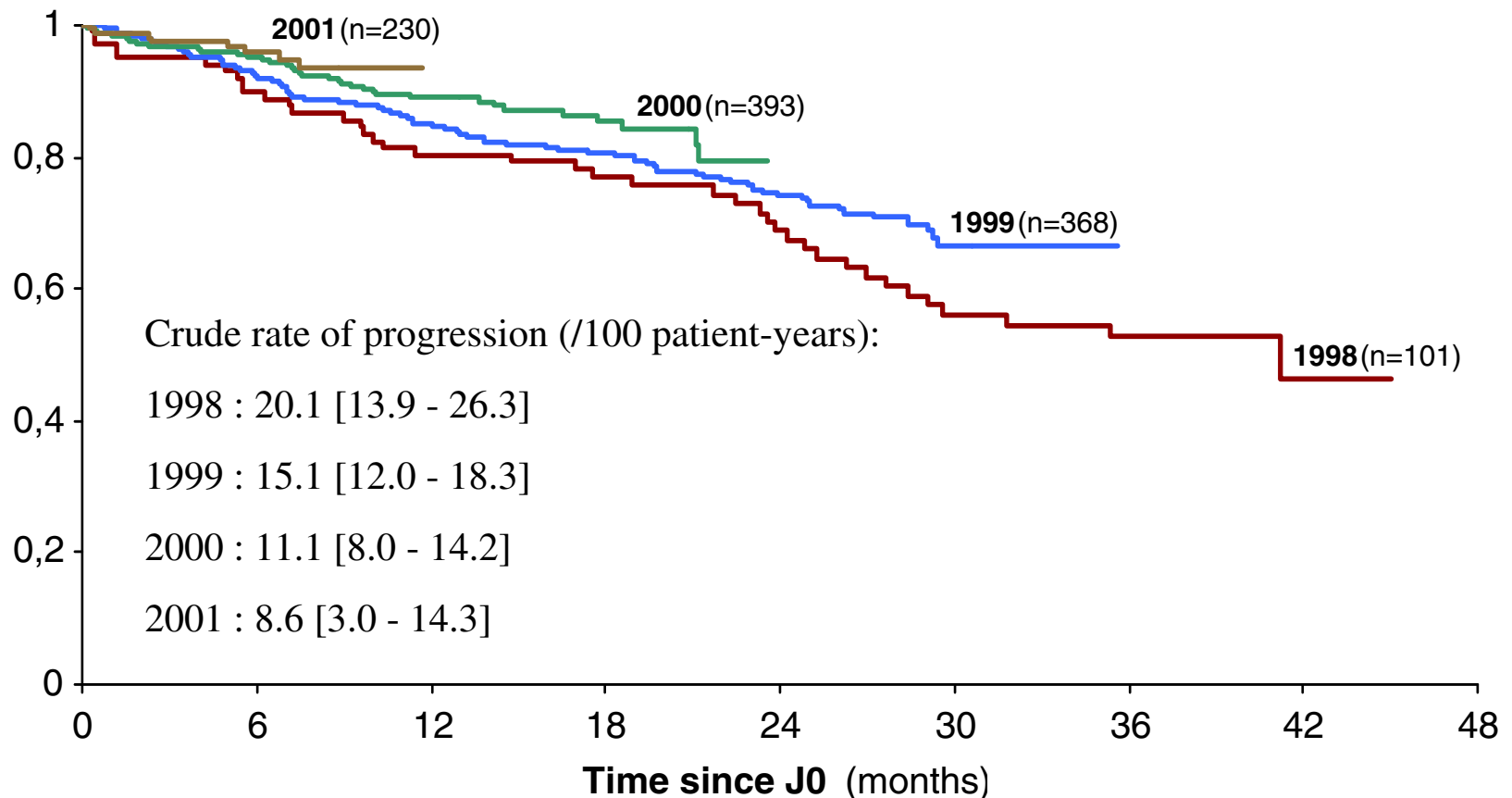
---



# % de patients sous cART depuis au moins 6 mois avec CV <500 copies/ml



# Progression clinique chez les patients en échec virologique pour les NRTI, NNRTI et IP



**Median follow-up : 13 months, 1334 Patient-Years, 187 ADE or deaths**

# SIDA ou décès et accès aux nouvelles molécules au cours du suivi

	HR	Cox Multivariate Model [95% CI]	P (Wald)
<b>Years</b>			
1999 vs 1998	0.7	[0.4 1.0]	0.24
2000 vs 1998	0.8	[0.5 1.2]	
2001 vs 1998	0.7	[0.4 1.6]	
<b>Number previous drugs</b>	<b>1.4</b>	<b>[1.1 1.8]</b>	<b>0.01</b>
<b>New drug during follow-up: Abacavir</b>			
Yes vs no	0.7	[0.5 1.0]	0.06
<b>New drug during follow-up: Tenofovir</b>			
Yes vs no	0.2	[0.1 0.6]	0.003
<b>New drug during follow-up: Lopinavir/rtv</b>			
Yes vs no	0.3	[0.2 0.4]	10 <sup>-4</sup>
<b>New drug during follow-up: Amprenavir</b>			
Yes with Ritonavir vs no	0.5	[0.4 0.8]	8.10 <sup>-4</sup>
<b>Total</b>			

Transm. group:p=0.007, Log<sub>2</sub>(CD4):p<10<sup>-4</sup>, Log<sub>10</sub>(HIV-RNA):p=0.001.

Duration of prior exposure to ARV, to IP, to NNRTI, Age, sex, AIDS status, number of ARV, Hydroxurea were not significantly associated.

**Une résistance qui n'explose  
pas**

---

# Evolution du taux de résistance chez les patients en primo-infection

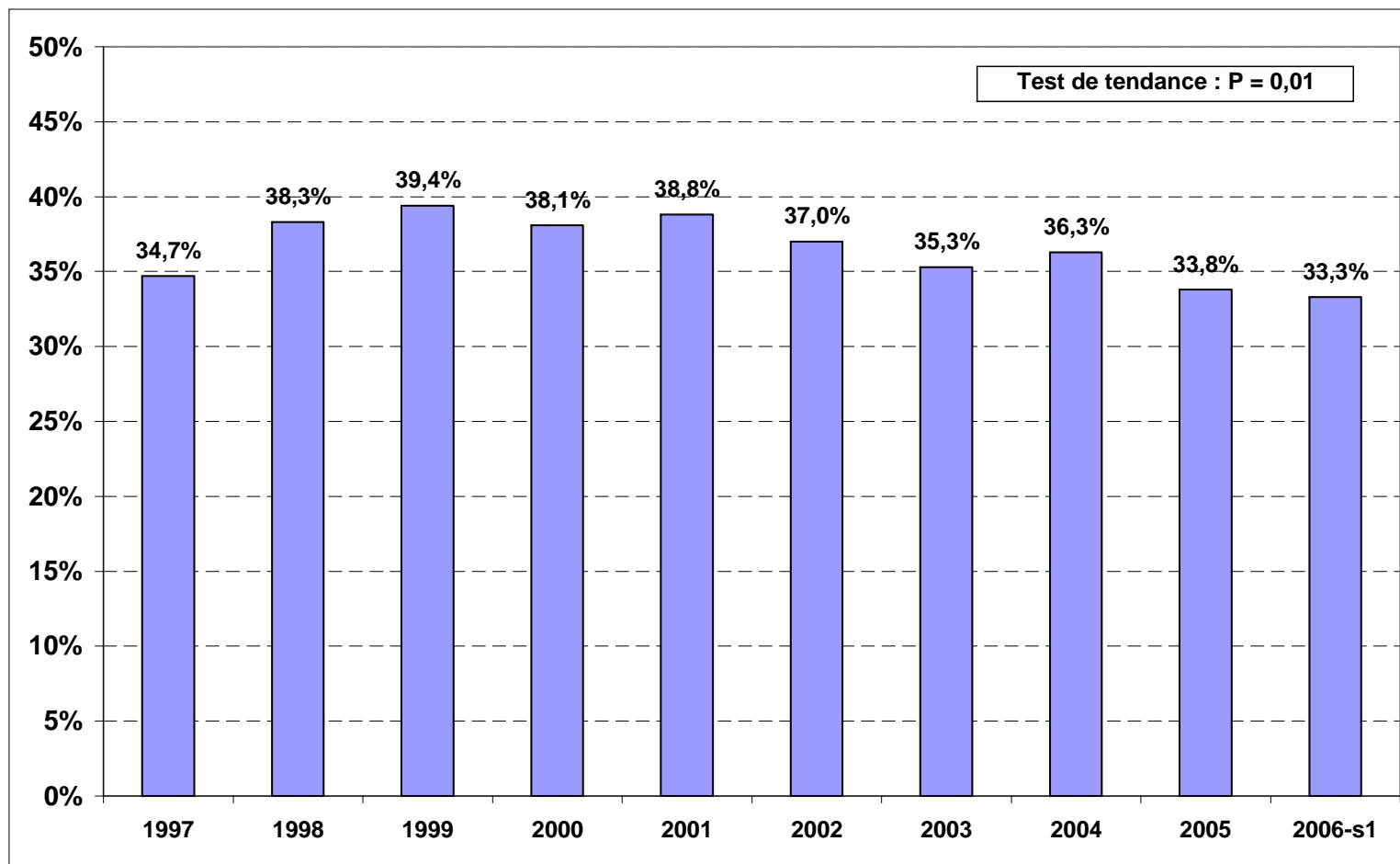
	2005-2006	2003-2004	2001-2002	2000-1999
R to NRTI	19/326 (5.8%)	20/327 (6.1%)	24/299 (8%)	20/249 (8%)
R to NNRTI	16/326 (4.9%)	19/323 (5.9%)	8/299 (2.7%)	10/249 (4%)
R to PI	6/326 (1.8%)	11/327 (3.4%)	13/299 (4.3%)	14/249 (5.6%)
R to at least 1 ARV CI 95%	35/326 (10.7%)	40/327 (12.2%) [8.7-15.8]	36/299 (12%) [8.4-15.7]	26/249 (10.4%) [6.6-14.2]
Resistance to:				
1 class	29 (8.9%)	30 (9.2%)	30 (10%)	14 (5.6%)
2 or 3 classes	1.8%	3%	2%	4.8%

ML Chaix AC11 résistance et Primo, La barbade 2007

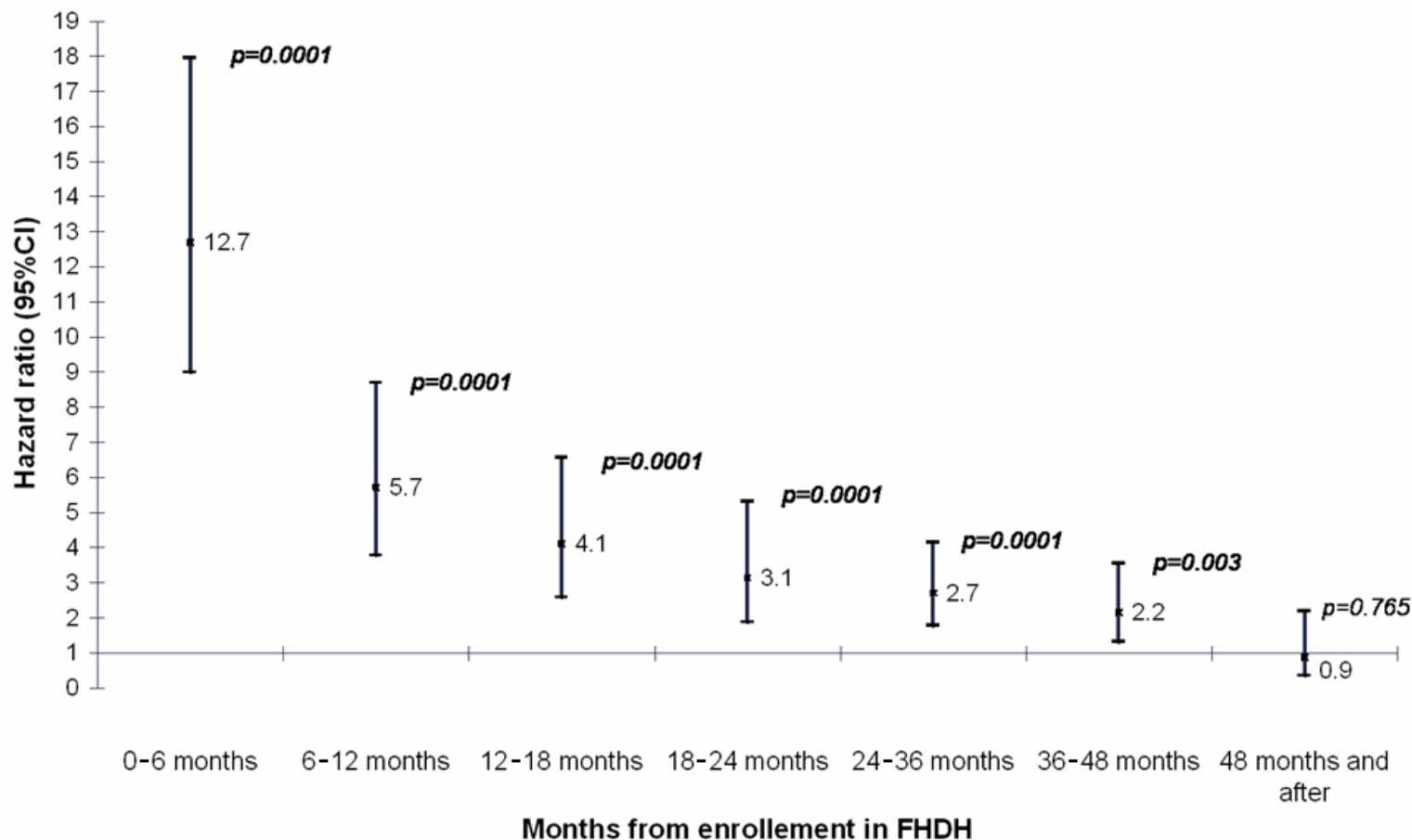
# Une prise en charge tardive

---

# Evolution du pourcentage de patients pris en charge tardivement



# RR de décès chez les patients pris en charge tardivement ou non



*adjusted on age, sex, transmission group, geographic area, origin and time since HIV diagnosis*

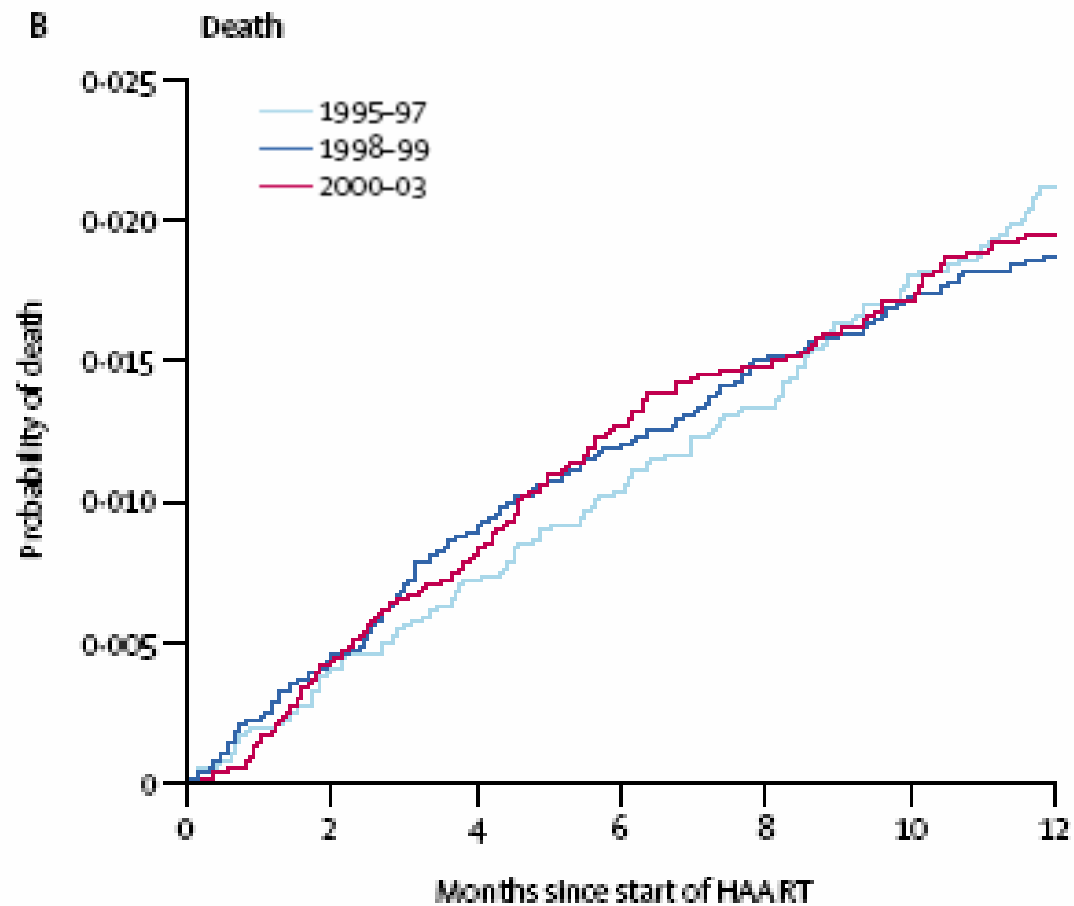


## Odds ratios (95% CI) for reaching HIV1 RNA concentrations $\leq 500$ copies per mL at 6 months after starting HAART, by calendar year of starting HAART

	All	Transmission risk group		
		Men who have sex with men	Heterosexual	Injection drug use
1995-96	0.38 (0.33-0.44)	0.31 (0.25-0.38)	0.41 (0.30-0.57)	0.61 (0.41-0.91)
1997	0.82 (0.74-0.90)	0.72 (0.61-0.85)	0.88 (0.74-1.06)	0.86 (0.69-1.07)
1998 (reference year)	1	1	1	1
1999	1.28 (1.14-1.44)	1.18 (0.97-1.44)	1.39 (1.15-1.69)	1.07 (0.83-1.39)
2000	1.40 (1.24-1.58)	1.40 (1.13-1.74)	1.28 (1.06-1.55)	1.67 (1.23-2.27)
2001	1.33 (1.17-1.52)	1.40 (1.10-1.76)	1.29 (1.05-1.57)	1.29 (0.92-1.80)
2002-03	1.51 (1.28-1.77)	2.11 (1.51-2.94)	1.33 (1.06-1.67)	1.09 (0.69-1.72)

ART-CC, Lancet 2006

# Kaplan-Meier estimates of cumulative proportion of death by calendar year of starting HAART



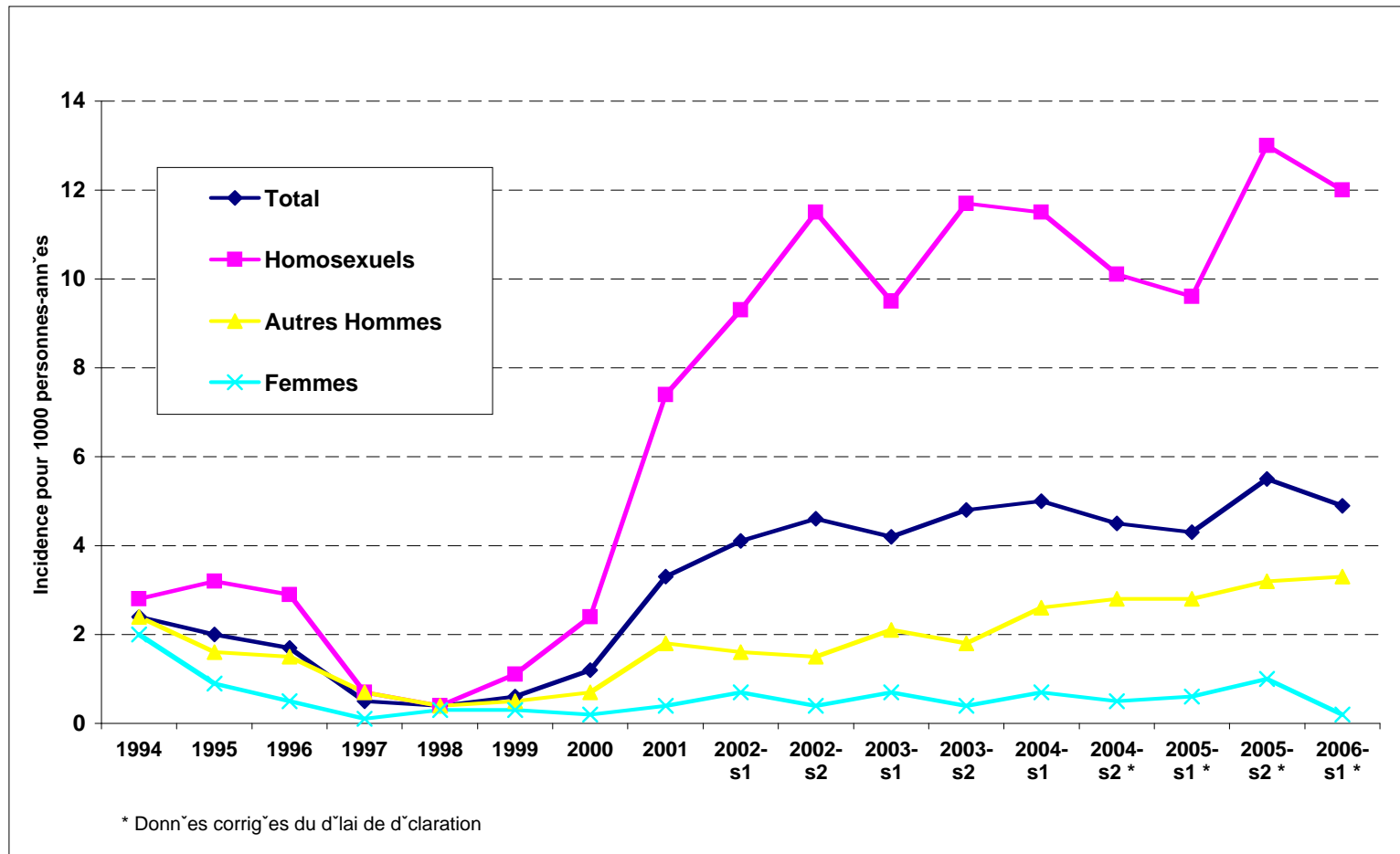
# Crude and adjusted hazard ratios for death by year of starting HAART

	Death			
	Patients n	Deaths n (%)	Crude hazard ratio (95% CI)	Adjusted hazard ratio (95% CI)
1995-96	1232	27 (2.2%)	1.20 (0.77-1.87)	0.87 (0.56-1.36)
1997	4785	98 (2.1%)	1.13 (0.85-1.52)	1.12 (0.84-1.51)
1998 (reference)	4583	85 (1.9%)	1	1
1999	3699	67 (1.8%)	1.00 (0.72-1.38)	0.93 (0.67-1.29)
2000	3203	63 (2.0%)	1.06 (0.76-1.47)	0.93 (0.67-1.29)
2001	2783	49 (1.8%)	1.02 (0.71-1.45)	0.87 (0.61-1.24)
2002-03	1932	25 (1.3%)	1.09 (0.69-1.71)	0.96 (0.61-1.51)

# Des prises de risque

---

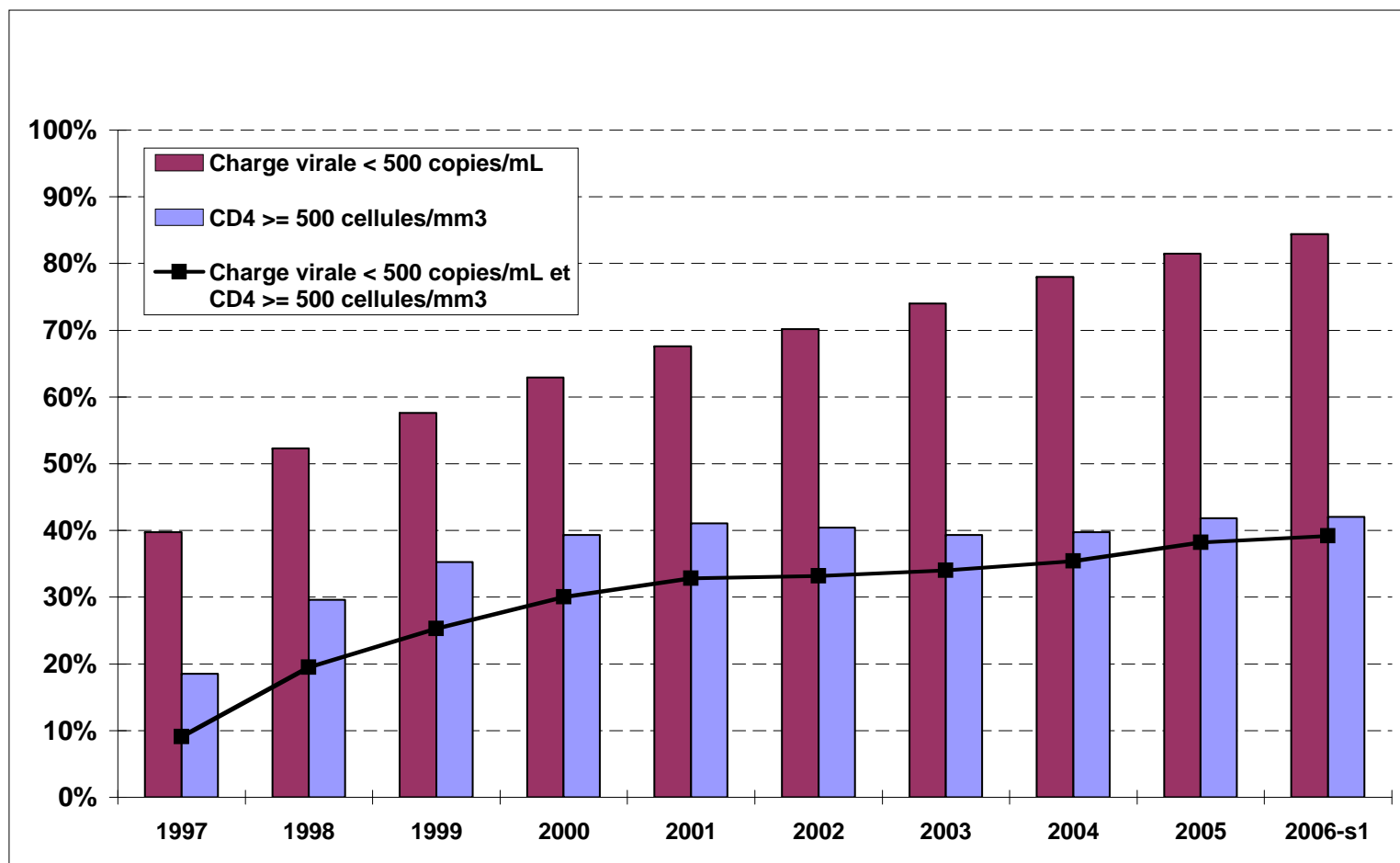
# Evolution de l'incidence de la syphilis



# Une limite au progrès observé

---

# Evolution du pourcentage de patients traités depuis au moins 6 mois avec une charge virale < 500 copies/mL et CD4 $\geq$ 500 cellules/mm<sup>3</sup>

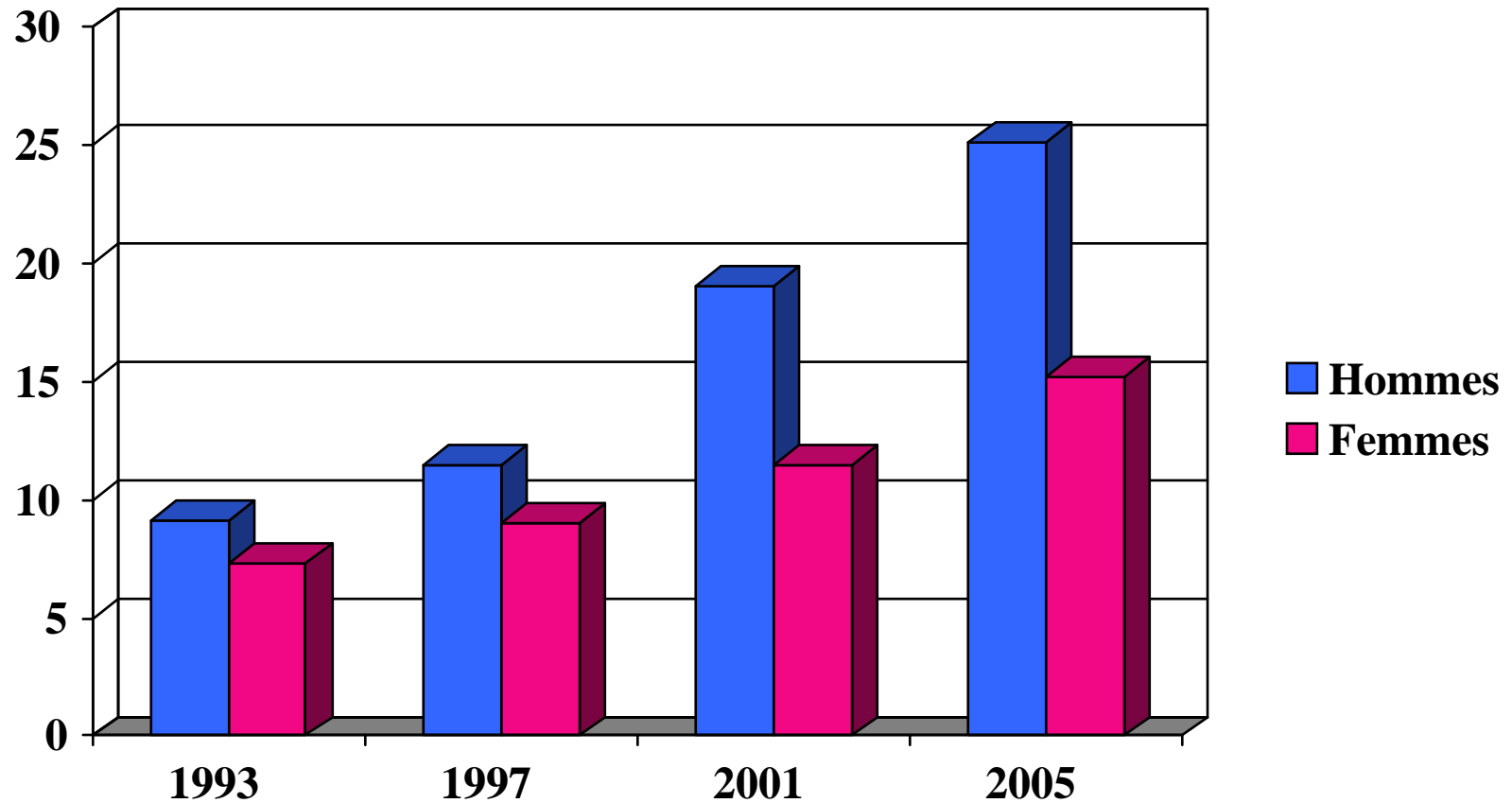


# **Une population qui vieillit**

---



# Proportion de patients de plus de 50 ans selon le sexe

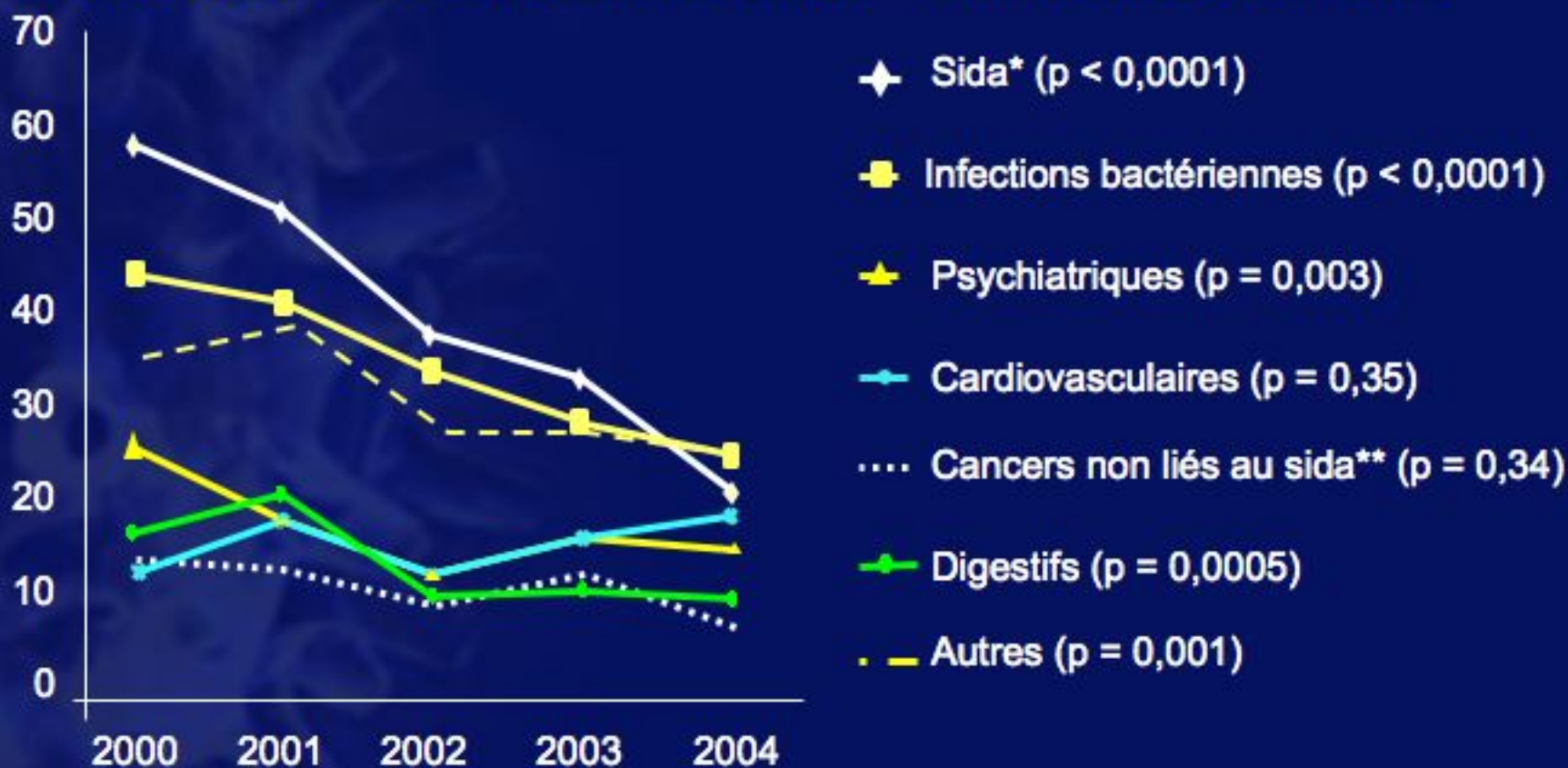


# Une morbidité qui évolue

---

# Incidence des événements morbides sévères (hospitalisation ou décès) Cohorte Aquitaine 2000-2004 (1)

*Incidence pour 1 000 personnes-année*    *Nature des événements*



\* Test de tendance avec hypothèse de diminution linéaire de l'incidence

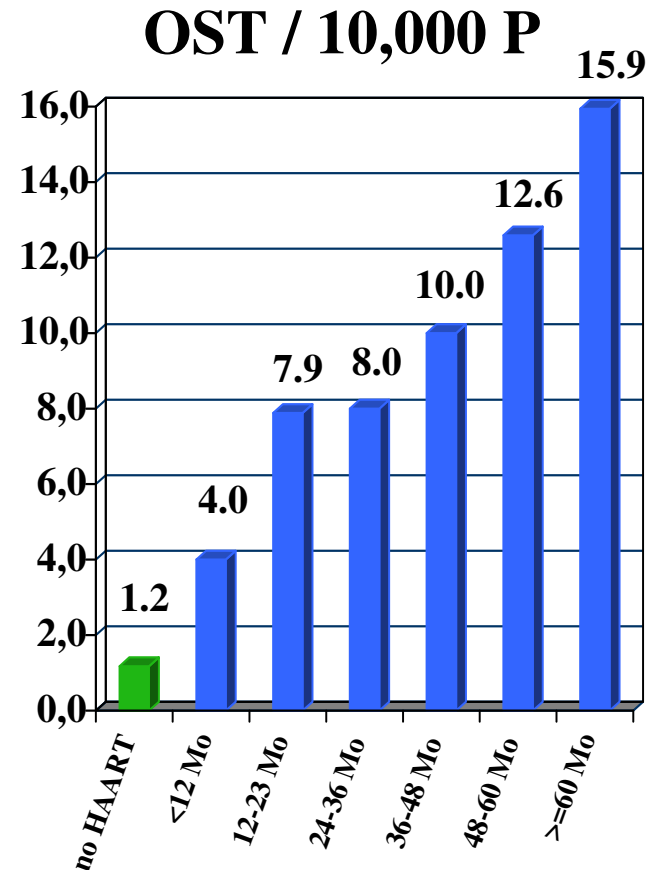
\*\* Test de tendance excluant 2004 (si inclusion 2004 ;  $p = 0,01$ )

# **Des manifestations osseuses**

---

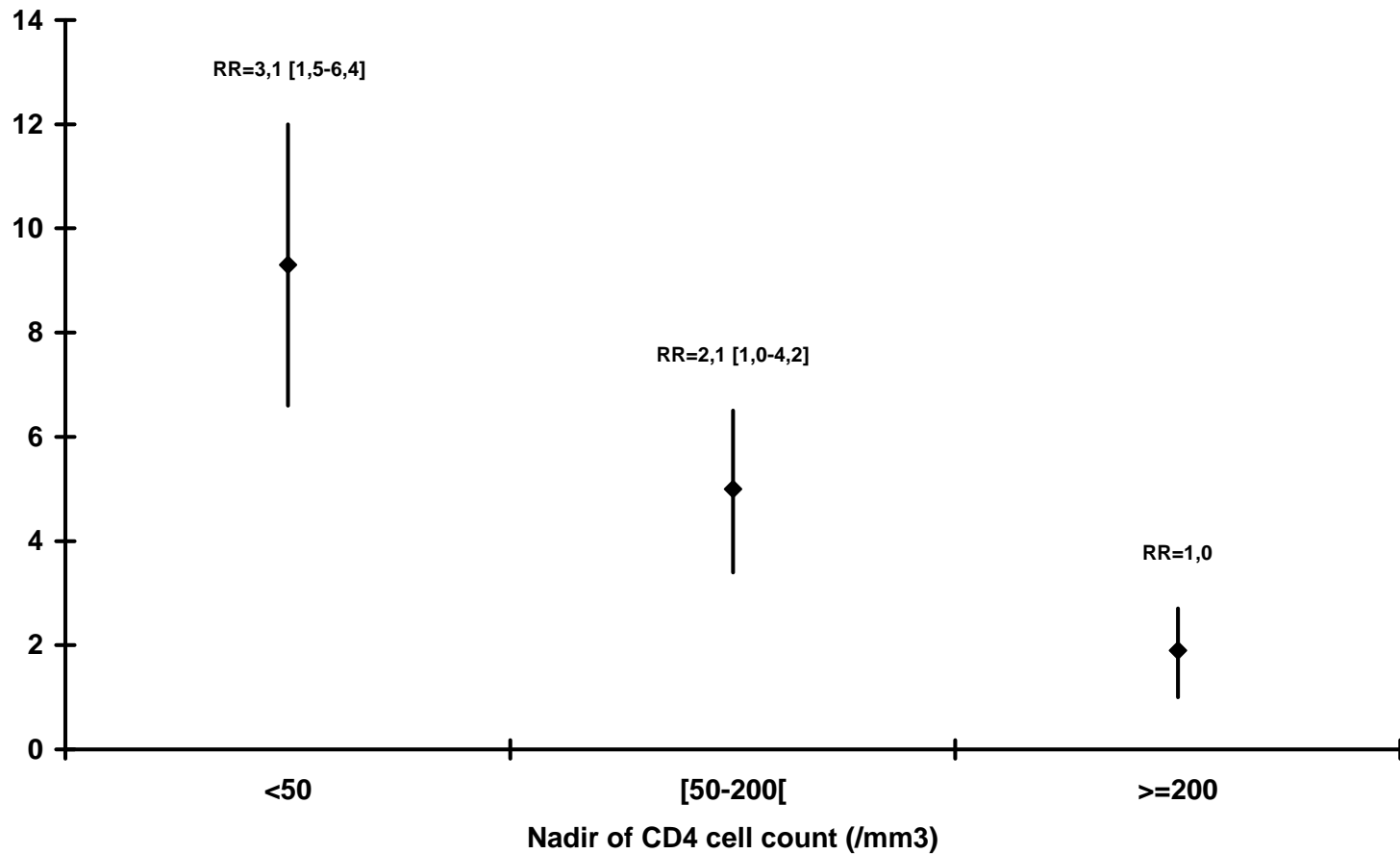
# Incidence de l'ostéonécrose selon la durée d'exposition à une cART

- 104 cas chez 56 259 patients avec au moins un suivi entre 1996 et 2002 avec 229 031 patient-années de suivi (suivi moyen 4,1 années)



Mary-Krause et al, AIDS 2006

# Nadir CD4 et risque d'ostéonécrose

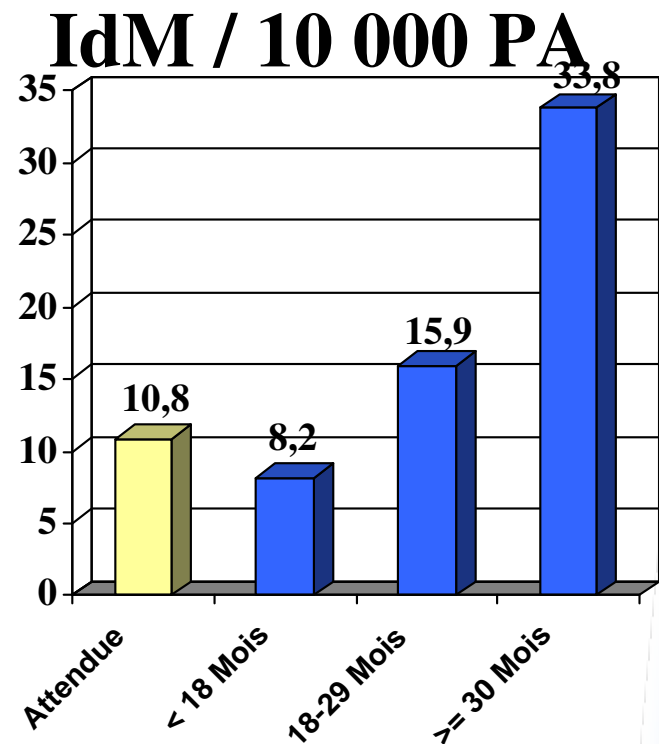


# **Des manifestations cardiovasculaires**

---

# Incidence des IdM selon la durée d'exposition aux IP

- Incidence des IdM parmi 21 906 hommes exposés à des IP et suivis pendant 39023 patients-années (PA)
- comparée à l'incidence des IdM dans la population française de même âge et de même sexe



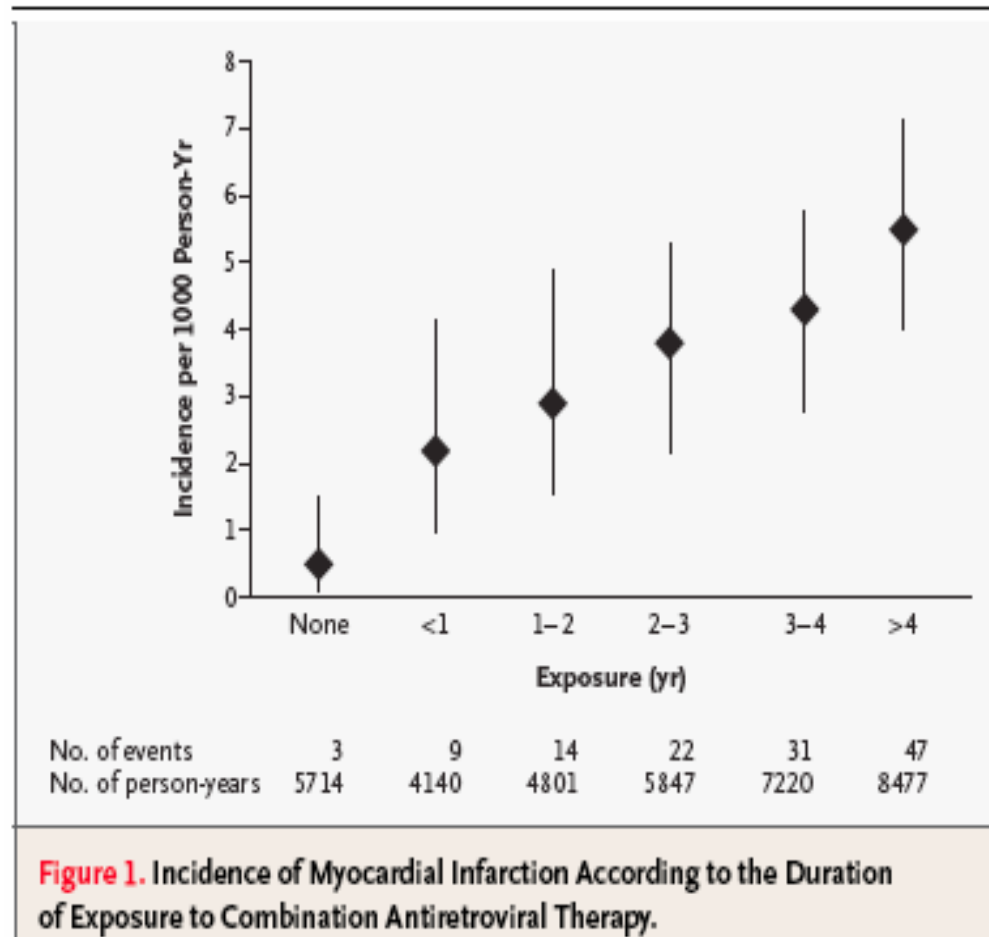
**SMR**

ref	0.8	1.5	2.9
ref	1.9	3.6	



# Combination Antiretroviral Therapy and the Risk of Myocardial Infarction

The Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (DAD) Study Group\*



N Engl J Med 2003;349:1993-2003.

126 cas et 36 199 patients années versus de l'ordre de 300 sujets

# Smart : Evénements cardiovasculaires et métaboliques

	DC group		VS group		RH (DC/VS)	p
	N	Taux	N	Taux	IC à 95 %	
CVD et métabolique	63	1.8	38	1.1	1.7 (1.1-2.5)	0.01
CVD	46	1.3	30	0.8	1.6 (1.0-2.5)	0.06

# **Des cancers classants SIDA ou non**

---

# Cancer risk among HIV infected patients as compared to the general population in the cART era

- HIV
  - ◆ FHDH ANRS CO 4, Herida et al, JCO 2003; 21:3447-3453.
  - ◆ SHCS, Clifford et al, JNCI 2005. 97:425-432.
- AIDS
  - ◆ AIDS and Cancer registries in 11 US regions, Engels et al, AIDS 2006; 20:1645-1654.

# AIDS defining cancer

SIR in the cART era	NHL	Kaposi	Cervix
Clifford cART users	24.2 (15.0-37.1) ↓	25.3 (10.8-50.1) ↓	0.0  ↓
Engels 1996-2002	22.6 (20.8-24.6) ↓	3640 (3330-3980) ↓	5.3 (3.6-7.6) ↔

# Non-AIDS defining cancers - I

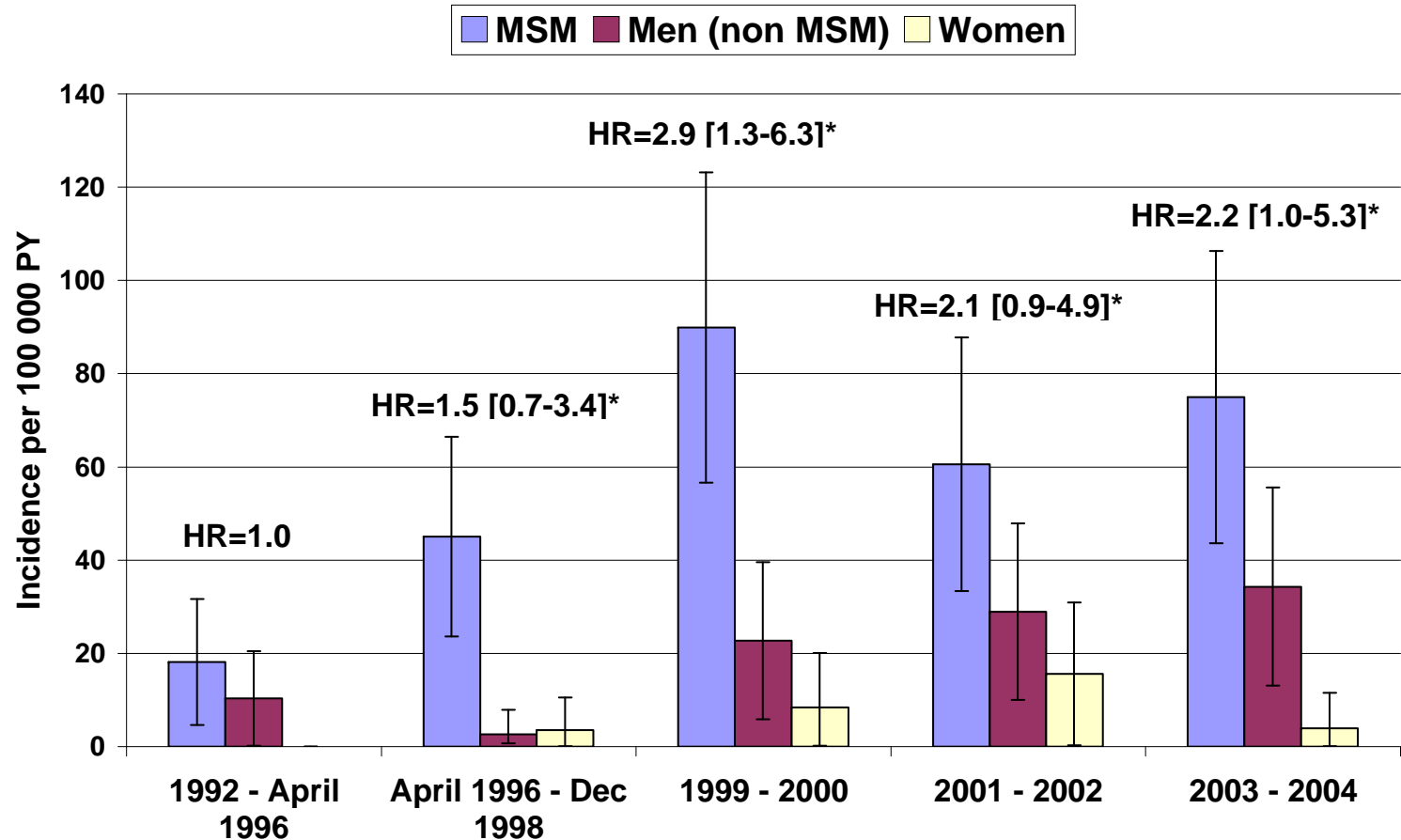
SIR	Herida	Clifford	Engels
Overall	1.9 (1.7-2.1) ↔	3.1 (2.4-4.1) ↔	1.7 (1.6-1.9) ↔

# Non-AIDS defining cancers - II

SIR	Herida	Clifford	Engels
Hodgkin	31.7 (25.8-38.5) ⬆	36.2 (16.4-68.9) ⬆	13.6 (10.6-17.1) ⬆
Lung	2.1 (1.7-2.6) ↔	2.8 (0.9-6.5) ↔	2.6 (2.1-3.1) ↔
Anal		50.4 (9.5-149) ↔	19.6 (14.2-26.4) ↔

Lung 4.7 (3.2-6.5) and 2.5(1.6-3.5) when adjusting on smoking  
 Engels et al, JCO 2006, Baltimore Clinic cohort

# Incidence rate of anal cancer according to gender, transmission group and calendar time



\* adjusted on age, sex, transmission group, nadir CD4 and AIDS status





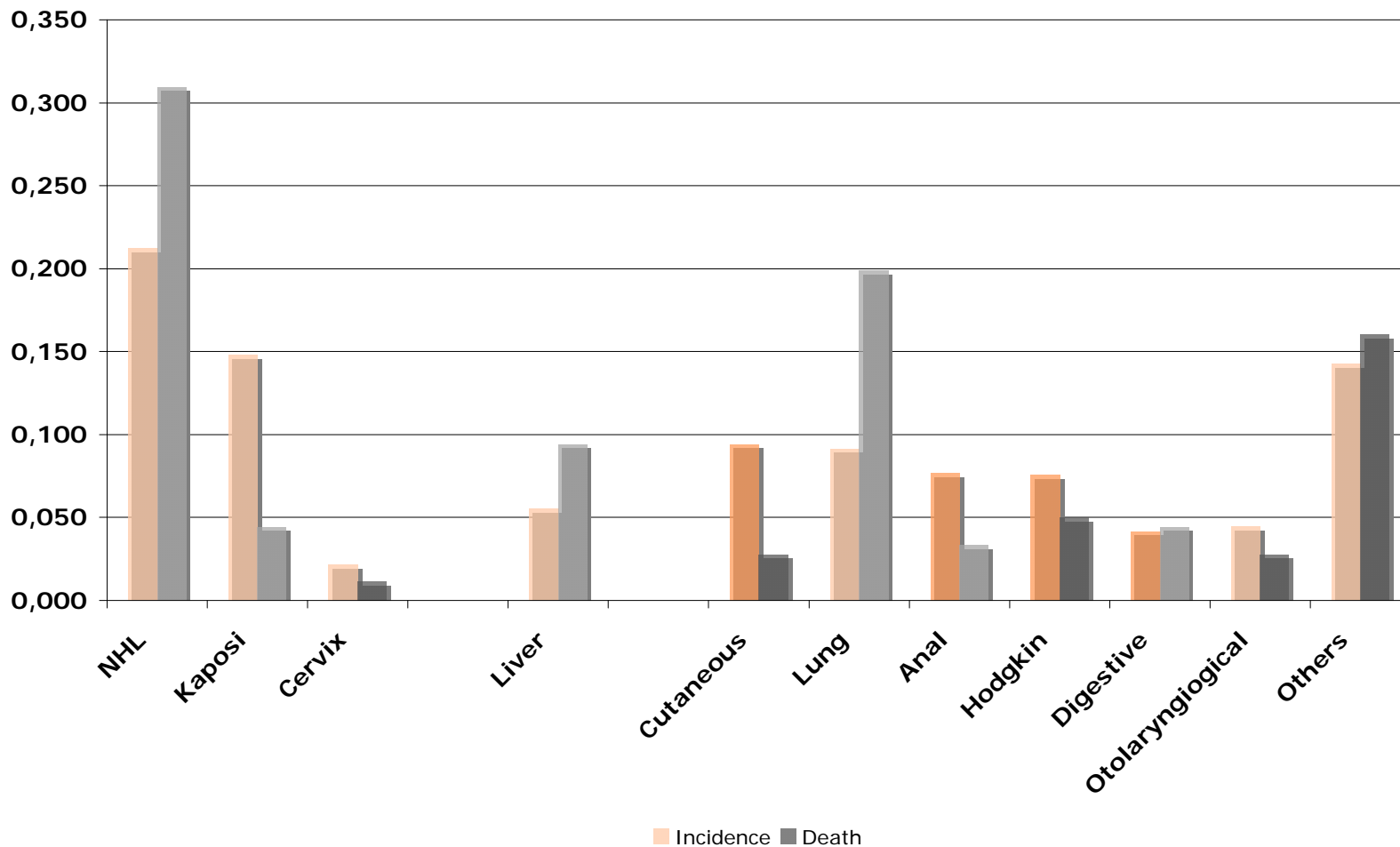
# OncoVIH

Prospective and multicenter study  
of malignancies occurring in HIV  
patients, during a one year period

# Au 30 septembre 2007

- 224 centres participants
- 120 ont déclarés un moins un cas
- 731 patients et 744 tumeurs
- 181 décès

# Distribution des cas de cancers et des décès en 2006



# Caractéristiques - I

	LNH	Kaposi	Cervix	FHDH
% women	16	15	100	33
Age (years)	45 (40-42)	41 (36-50)	42 (41-49)	43 (37-49)
% MSM	44	51	0	32
HIV infection diagnosed < 6 month	17	39	9	4
CD4	213 (87-398)	153 (29-300)	391 (259-657)	446 (302-623)
% cART and VL<500cp/ml	31	11	36	62
6 month survival	82	93	86	

# Caractéristiques - II

	Liver	Lung	Anal	Hodgkin
% women	9	30	10	19
Age (years)	47 (42-52)	47 (43-54)	45 (42-52)	42 (35-49)
% MSM	18	21	73	52
HIV infection diagnosed < 6 month	9	2	5	2
CD4	310 (235-460)	295 (202-434)	332 (146-445)	245 (138-460)
% cART and VL<500cp/ml	57	65	51	51
6 month survival	64	50	90	85

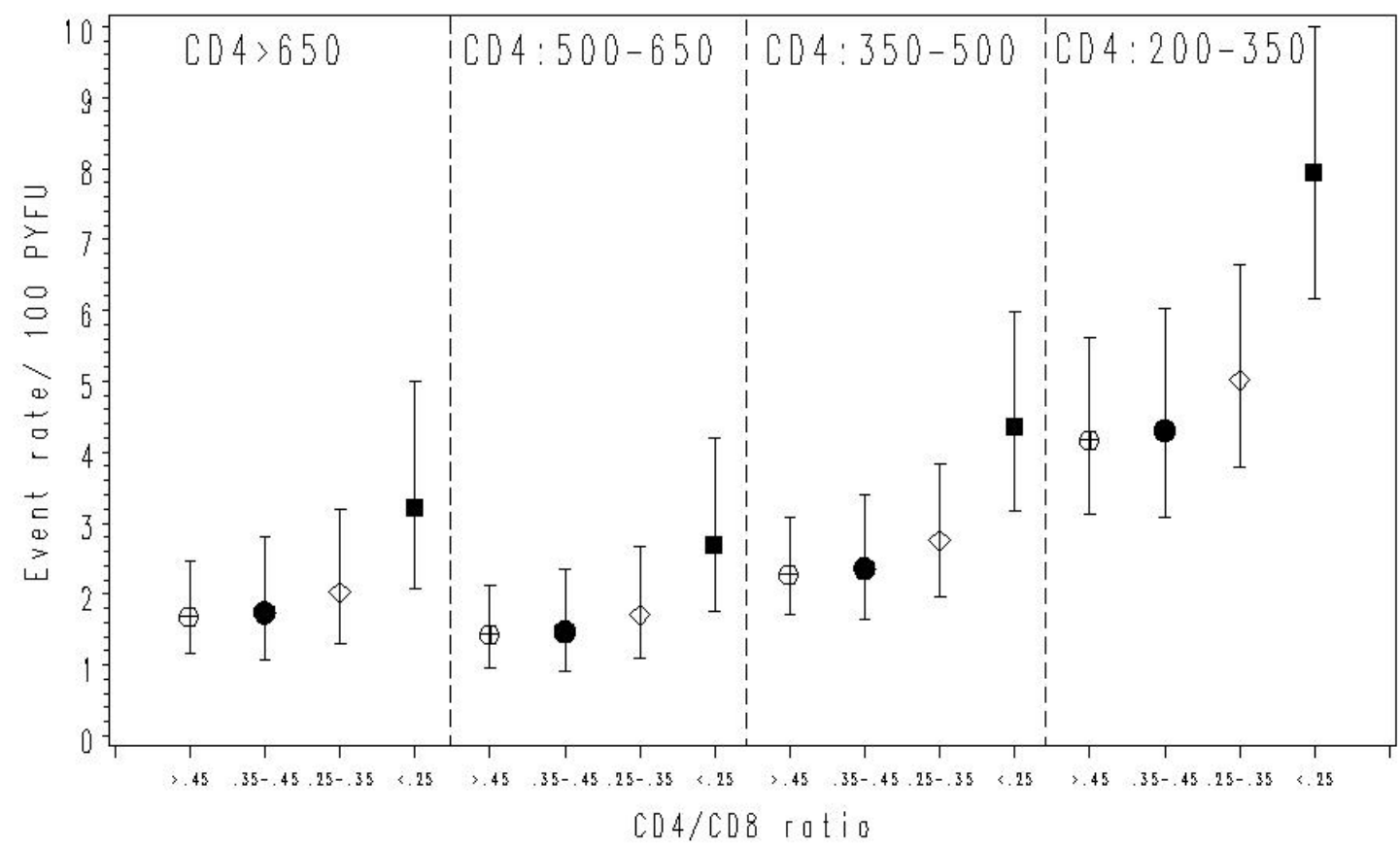
# Dans un monde après SMART

---

De nouveaux critères de jugement

Un regain d'intérêt pour la  
morbidité au dessus de 350 CD4

# Estimated rates of clinical progression (AIDS/death) among untreated patients according to CD4 and CD4/CD8 levels



Rates were estimated using Poisson regression after adjustment on viral load, age, and transmission group  
 M Guiguet et al, ANRS CO4 FHDH

# Conclusions

- Des progrès indéniables
- Une charge virale toujours mieux contrôlée
- Une population qui vieillit
- Une morbidité qui se diversifie
  - ◆ Prise en charge
  - ◆ Stratégie de traitement



# Remerciements

## Clinical Epidemiology Group of the FHDH :

- ♦ **Scientific comitee** : S Abgrall, F Barin, M Bentata, E Billaud, F Boué, C Burty, A Cabié, D Costagliola, L Cotte, P De Truchis, X Duval, C Duvivier, P Enel, L Fredouille-Heripret, J Gasnault, C Gaud, J Gilquin, S Grabar, C Katlama, MA Khuong, JM Lang, AS Lascaux, O Launay, A Mahamat, M Mary-Krause, S Matheron, JL Meynard, J Pavie, G Pialoux, F Pilorgé, I Poizot-Martin, C Pradier, J Reynes, E Rouveix, A Simon, P Tattevin, H Tissot-Dupont, JP Viard, N Viget.
- ♦ **DMI2 coordinating centre** : French Ministry of Health (A Pariente-Khayat, V Salomon), Technical Hospitalisation Information Agency, ATIH (N Jacquemet, A Rivet)
- ♦ **Statistical analysis centre** : INSERM U720 (S Abgrall, D Costagliola, S Grabar, M Guiguet, I Kousignian, E Lanoy, H Selinger-Leneman, L Lièvre, M Mary-Krause, V Potard), Inserm Transfert (J Fichou)

## CISIH

- ♦ *Province* : Aix en Provence, Antibes, Arles, Avignon, Belfort, Besançon, Caen, Clermont-Ferrand, Digne les Bains, Dijon, Gap, Grenoble, Lyon , Marseille, Martigues, Montpellier, Mulhouse, Nancy, Nantes, Nice, Nîmes, Reims, Rennes, Rouen, Saint-Étienne, Strasbourg, Toulon, Toulouse, Tourcoing, Tours
- ♦ *Ile de France* : Ambroise Paré, Antoine Bécère, Avicenne, Bichat-Claude Bernard, Cochin, Henri Mondor, HEGP, Jean Verdier, Kremlin Bicêtre, Laennec, Lariboisière, Louis Mourier, Necker-adultes, Pasteur, Paul Brousse, Pitié Salpêtrière, Raymond Poincaré, Rothschild, Saint-Antoine, Saint-Denis, Saint-Joseph, Saint-Louis, Tenon
- ♦ *Outremer* : Guadeloupe, Guyane, La Réunion, Martinique

