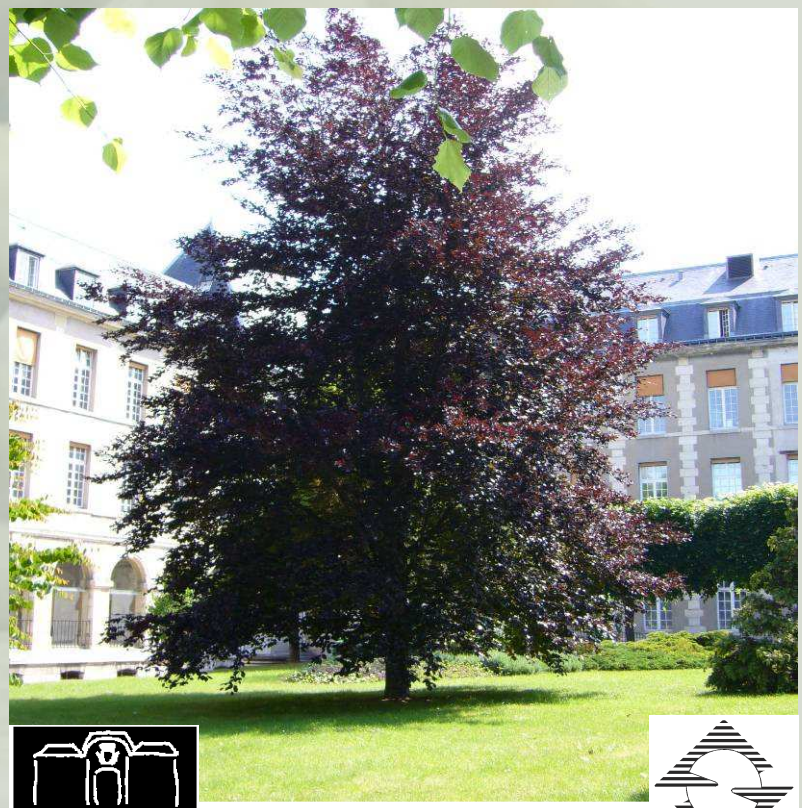
Les Troubles Neurocognitifs associés au VIH

Jacques GASNAULT
Service de Médecine Interne
CHU Bicêtre
AP-HP

Bordeaux
Séminaire SFLS
26 mars 2009



BICÊTRE
ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS
Université Paris Sud

Troubles Neurocognitifs liés au VIH

HIV-Associated Neurocognitive Disorders (HAND)

- Un problème persistant
  - Mais qui reste mal identifié
- Comment les reconnaître ?
  - Dépister
  - Confirmer
- Comment les traiter ?

Troubles NeuroCognitifs liés au VIH

Critères HAND *(Antinori et al. Neurology 2007)*

TNC_{VIH}		Absence de Cause Pré-Existante	Absence de syndrome confusionnel
Déficit Neurocognitif Asymptomatique	DNA	✓	✓
Trouble Neurocognitif Léger	TNL	✓	✓
Démence Associée au VIH	DAV	✓	✓

Troubles NeuroCognitifs liés au VIH

Critères HAND *(Antinori et al. Neurology 2007)*

TNC_{VIH}	Absence de Cause Pré-Existante	Absence de syndrome confusionnel	Déficit <u>Acquis</u> dans ≥ 2 Champs Cognitifs *
Déficit Neurocognitif Asymptomatique — DNA	✓	✓	≥ 1 ET**
Trouble Neurocognitif Léger — TNL	✓	✓	≥ 1 ET**
Démence Associée au VIH — DAV	✓	✓	≥ 2 ET**

** attention, langage, mémoire, fonctions exécutives, traitement des informations, fonctions perceptivo-motrices complexes, … ** par rapport au score attendu (âge, niveau d'éducation)*

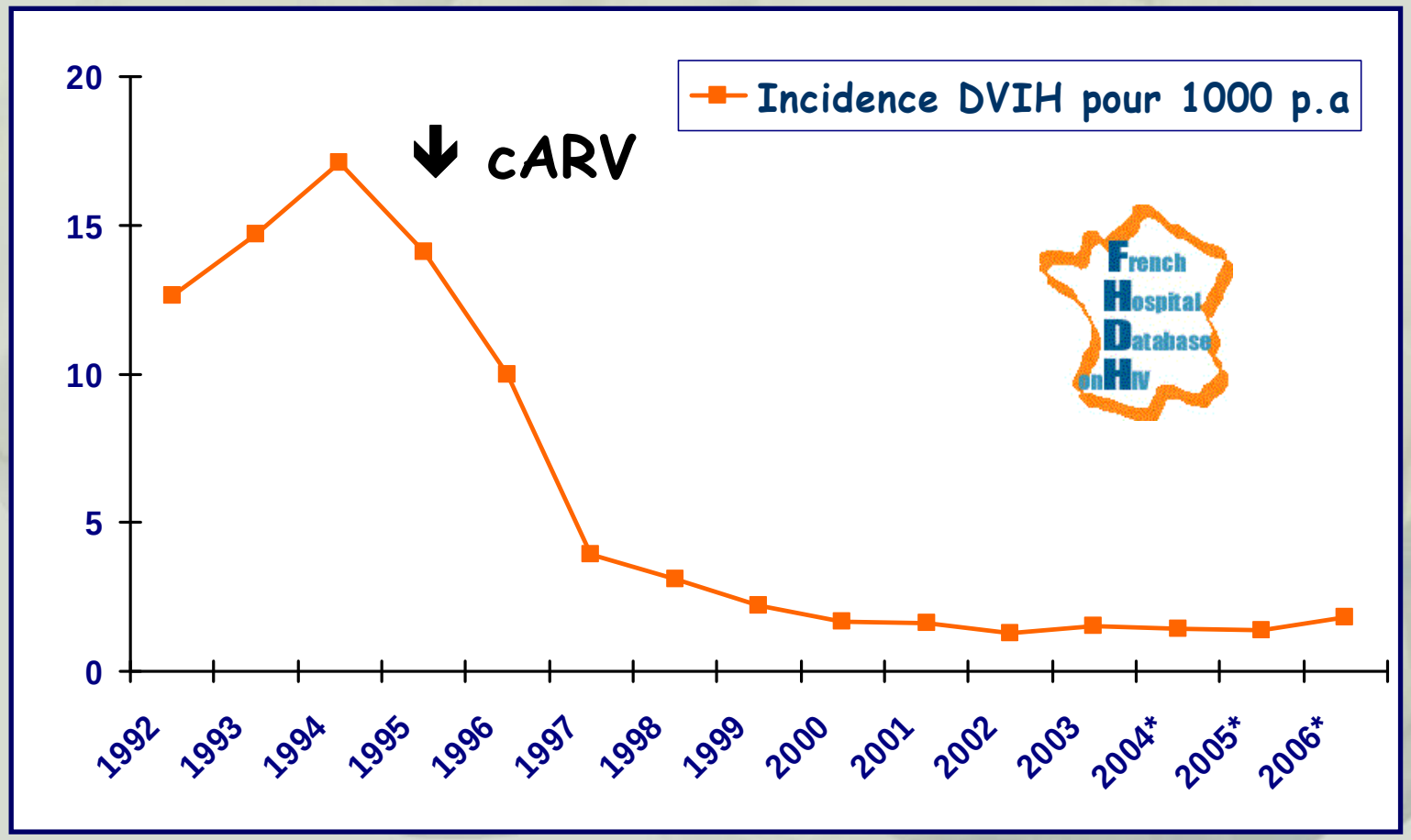
Troubles NeuroCognitifs liés au VIH

Critères HAND (Antinori et al. Neurology 2007)

TNC_{VIH}	Absence de Cause Pré-Existante	Absence de syndrome confusionnel	Déficit Acquis dans ≥ 2 Champs Cognitifs *	Interférence avec AVQ
Déficit Neurocognitif Asymptomatique DNA	✓	✓	≥ 1 ET**	Aucune
Trouble Neurocognitif Léger TNL	✓	✓	≥ 1 ET**	Légère
Démence Associée au VIH DAV	✓	✓	≥ 2 ET**	Marquée

** attention, langage, mémoire, fonctions exécutives, traitement des informations, fonctions perceptivo-motrices complexes, … ** par rapport au score attendu (âge, niveau d'éducation)*

Diminution de l'incidence des démences



Démence VIH: Incidence divisée par 10, entre 1994 et 2000, mais stable depuis. ** Données redressées pour les délais de notification*

Trouble Neurocognitif : formes légères

- Une prévalence qui reste élevée : 20 à 50%

  (Ferrando 1998, Becker 2004, Tozzi 2005, Antinori 2007)

- Impact dans la « vraie vie »
  - Difficultés pour AVQ complexes (gestion de l'argent, …)
  - Observance thérapeutique médiocre *(Hinkin 2002, Woods 2008)*
  - Difficultés pour conduite automobile *(Marcotte 1999, Marcotte 2006)*
  - Risque évolutif vers une démence avérée *(Stern 2001)*
  - Facteur de risque indépendant de mortalité *(Ellis R 1997, Wilkie 1998)*

- Origine multifactorielle probable

High Prevalence and Incidence of neurocognitive impairment in the cART era

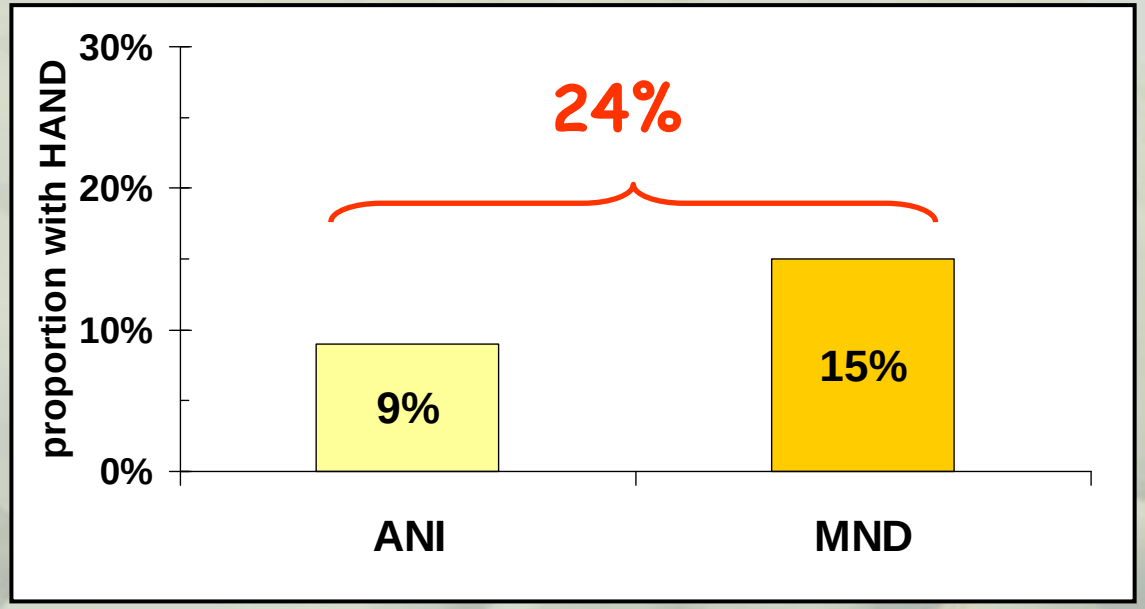
Prevalent impairment	N	Impaired	Unimpaired
Baseline Test			
Mild impairment	1160	**458 (39%)**	702 (61%)
Mild to moderate	1160	**304 (26%)**	856 (74%)
Follow-up test			
Sustained mild impairment	991	**217 (22%)**	774 (78%)
Incident impairment	**N**	**Impaired**	**Unimpaired**
Mild impairment onset after normal performance	615	**128 (21%)**	487 (79%)

- 1160 subjects in ACTG clinical trials
- At least 3 ARVs for at least 20 weeks
- Neuroscreen battery (*Ellis et al., 2005*)

Over time, 43% on ART have Sustained or New Impairment

(Robertson K, et al. AIDS. 2007;21:1915-1921)

Cogloc study (ANRS CO3 Aquitaine cohort)



A cross-sectional study

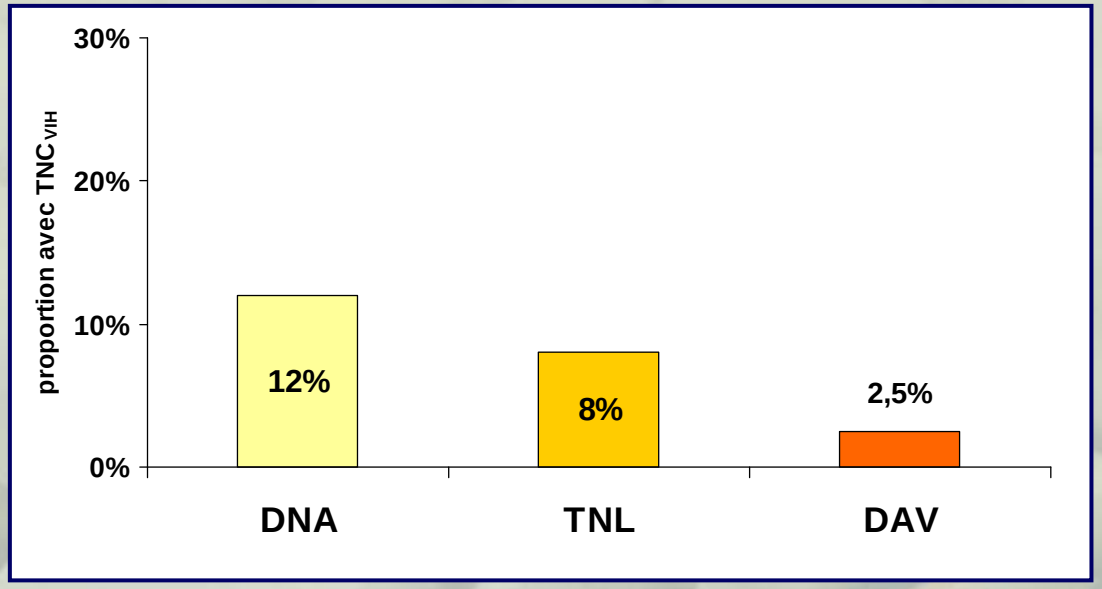
- 230 patients (500 expected)
- Median Age : **46 years**
- Median HIV infection : **10 years**
- Median CD4 count: **505/µL**
- CD4 nadir < 200 : **46%**
- On cART : **88%**
- HIV RNA <50 copies : **80%**

Associated factors

- Age
- Low educational level
- Lack of working activity
- Advanced HIV infection
- Low T CD4 Nadir
- Chronic HBV infection

(Bonnet F et al., 16th CROI, abstract 474)

Etude Neuradapt (Cohorte de Nice)



- Etude transversale
- 158 patients (300 prévus)
- Âge moyen: **44 ans**
- Sous ARV: **86%**
- CV < 40 c/mL: **54%**
- CD4 moyen: **558/µL**

- **Prévalence TNC: 23%**
- **Déficit neuropsychologique isolé: 42%**
- **Analyse multivariée**
  - **HCV+: 22% (OR = 2,64)**

(Vassalo M et al., 16th CROI, abstract 464)

TNC_{VIH} : savoir les reconnaître

Présentation clinique

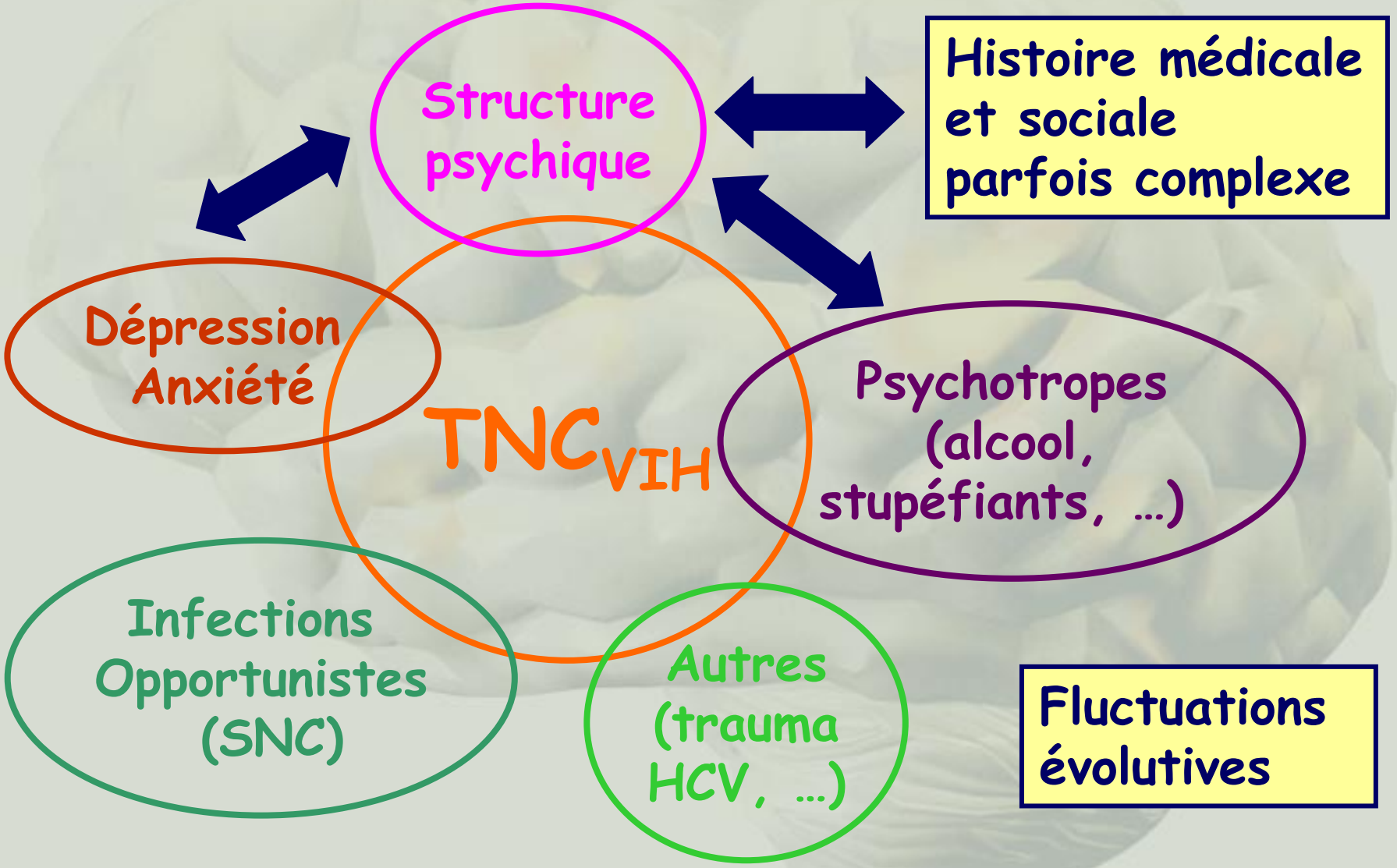
- **Atteinte cognitive**
  - **Déficit attentionnel** (troubles de la concentration)
  - **Troubles mnésiques** (rappel altéré amélioré par indiçage)
  - **Ralentissement idéique et idéo-moteur**
  - **Syndrome dyséxécutif**
- **Modifications comportementales**

  Perte d'auto-activation
  Troubles du contrôle pulsionnel
- **Troubles moteurs**

  Lenteur (++),
  Maladresse gestuelle
- **Signes négatifs**

Atteinte sous-cortico-frontale

Chevauchement symptomatique



Un dépistage qui reste clinique

- Auto-questionnaire de plainte cognitive
  (Mac Nair et Kahn, 39 items)
- Evaluation Neuropsychologique
- Normes de référence en population générale (Âge, genre, niveau éducationnel)

Batteries standardisées

- Explorant les différents champs cognitifs
  (Suarez et al. Eur J Neurol 2000)
- Neuropsychologue
- Durée: 1h30 à 3h

Batteries simplifiées

- MMS = pas adapté
- MoCA
- International HIV Dementia Scale
  (Sacktor et al. AIDS 2005)

Quels tests ? Pourquoi ?

Champ Cognitif	Tests
Attention, Mémoire de travail	Empan digital direct et inversé
Mémoire épisodique verbale (apprentissage, rappel libre et indicé)	**Test des 5 mots de Dubois**
Vitesse Motrice ⏱	**Finger Tapping test**, Test de Marche, TMT-A
Fonctions exécutives (programmation, flexibilité mentale, auto-contrôle, …)	**Dessin de l'horloge,** TMT-B ⏱, Subtests de la BREF (consignes conflictuelles, go-no go)
Rapidité psycho-motrice ⏱	**Séquence de Luria,** TMT-B, Code (WAIS-III), Alphabet à rebours
Fluence verbale ⏱	Set-test d'Isaac
Activités de la vie quotidienne	**IADL4** (téléphone, transports, argent, médicaments)

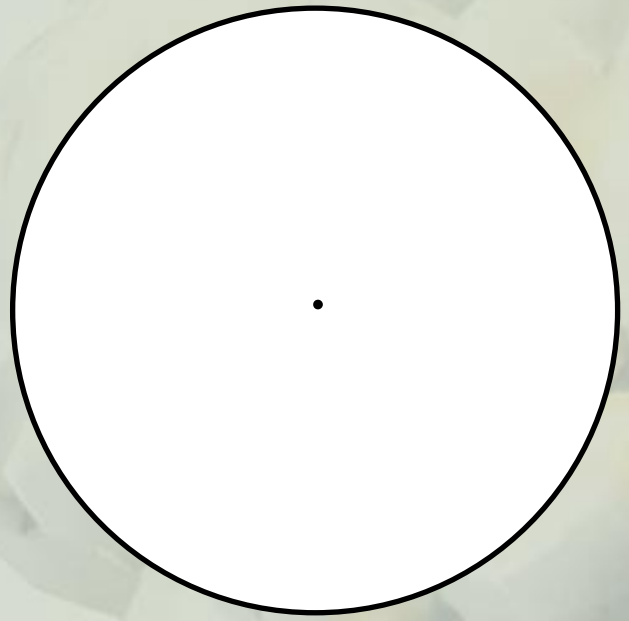
Test des 5 mots de Dubois

Apprentissage et Rappel d'une liste de 5 mots

- **Rappel Immédiat**
- **Rappel Différé** (après tâche interférente)
- **Rappel Libre**
- **Rappel Indicé** (index sémantique) **si nécessaire**

Musée	*Mimosa*
Limonade	*Abricot*
Sauterelle	*Eléphant*
Passoire	*Chemisette*
Camion	*Accordéon*

Dessin de l'Horloge



Cotation en 7 points

« Ce cercle représente le cadran d'une horloge (ou d'une montre). Il manque les chiffres indiquant les heures, à vous de les disposer sur le cadran. Ensuite, représentez-moi une heure précise [habituellement 16h40 (4 heures moins 20) ou 10h10].»

International HIV Dementia Scale
(adaptation française)

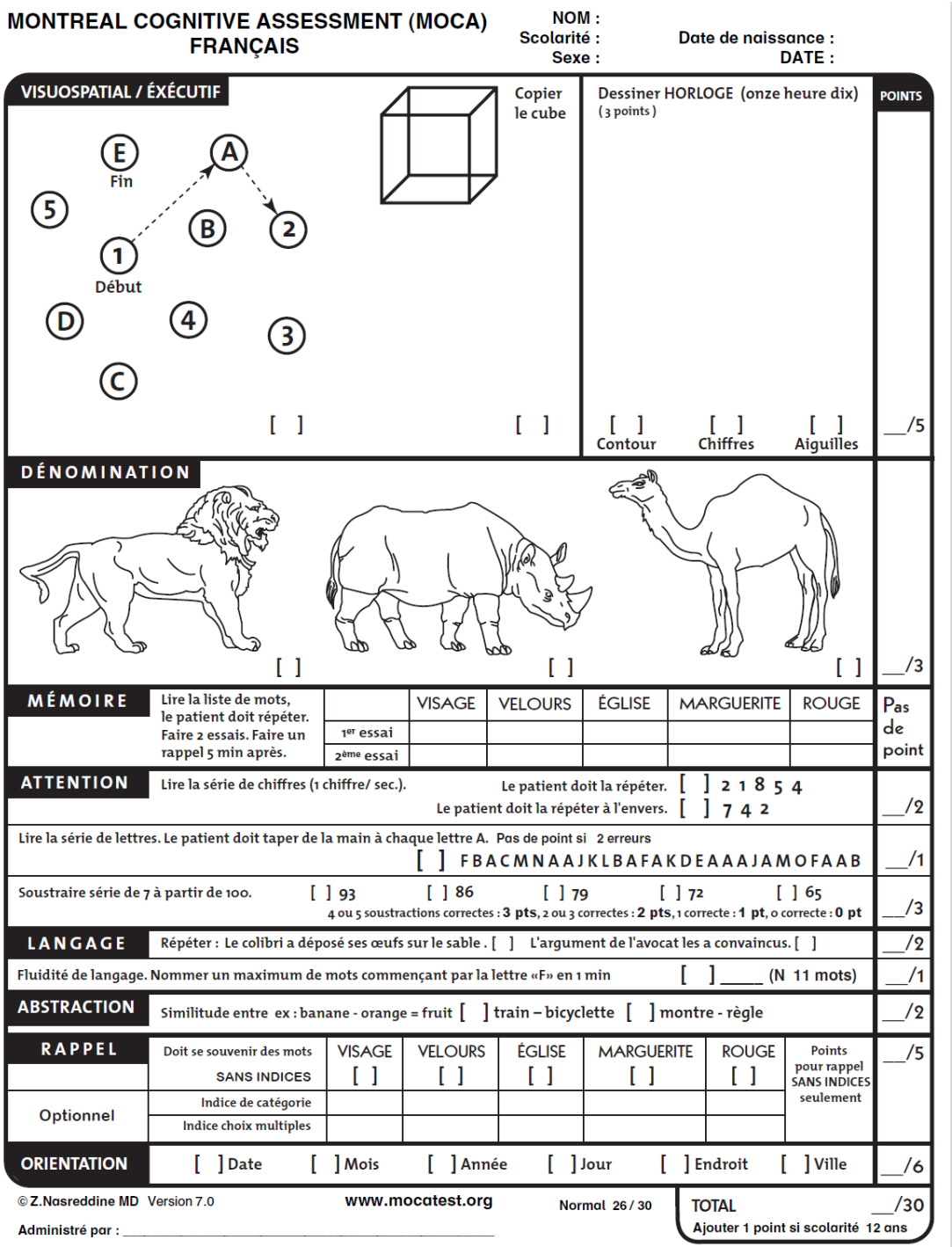
- **Test des 5 mots de Dubois** (/10)
- **Test de l'Horloge** (/7)
- **Finger Tapping Test** (/4) : 🕐 = 10 s
- **Séquence gestuelle de Luria** (/4) : 🕐 = 10 s
  - Poing – Paume – Tranche
- **Score Total maximum = 25**
  - Seuil= 22
- **Durée: 15 mn**

MMS (Folstein)

Plus approprié pour dépister un déficit néo-cortical que les atteintes sous-cortico-frontales

Mais … intérêt chez les sujets âgés (> 50 ans)

Le MoCA



MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA)
FRANÇAIS

NOM :
Scolarité : Date de naissance :
Sexe : DATE :

VISUOSPATIAL / ÉXÉCUTIF — POINTS

Copier le cube [ ] [ ]

Dessiner HORLOGE (onze heure dix) (3 points) [ ] Contour [ ] Chiffres [ ] Aiguilles ___/5

DÉNOMINATION [ ] [ ] [ ] ___/3

MÉMOIRE — Lire la liste de mots, le patient doit répéter. Faire 2 essais. Faire un rappel 5 min après.

	VISAGE	VELOURS	ÉGLISE	MARGUERITE	ROUGE
1er essai					
2ème essai					

Pas de point

ATTENTION — Lire la série de chiffres (1 chiffre/ sec.).
Le patient doit la répéter. [ ] 2 1 8 5 4
Le patient doit la répéter à l'envers. [ ] 7 4 2 ___/2

Lire la série de lettres. Le patient doit taper de la main à chaque lettre A. Pas de point si 2 erreurs
[ ] F B A C M N A A J K L B A F A K D E A A A J A M O F A A B ___/1

Soustraire série de 7 à partir de 100. [ ] 93 [ ] 86 [ ] 79 [ ] 72 [ ] 65
4 ou 5 soustractions correctes : 3 pts, 2 ou 3 correctes : 2 pts, 1 correcte : 1 pt, 0 correcte : 0 pt ___/3

LANGAGE — Répéter : Le colibri a déposé ses œufs sur le sable . [ ] L'argument de l'avocat les a convaincus. [ ] ___/2

Fluidité de langage. Nommer un maximum de mots commençant par la lettre «F» en 1 min [ ] ____ (N 11 mots) ___/1

ABSTRACTION — Similitude entre ex : banane - orange = fruit [ ] train – bicyclette [ ] montre - règle ___/2

RAPPEL — ___/5

		VISAGE	VELOURS	ÉGLISE	MARGUERITE	ROUGE	
	Doit se souvenir des mots SANS INDICES	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	Points pour rappel SANS INDICES seulement
Optionnel	Indice de catégorie						
	Indice choix multiples						

ORIENTATION — [ ] Date [ ] Mois [ ] Année [ ] Jour [ ] Endroit [ ] Ville ___/6

© Z.Nasreddine MD Version 7.0 www.mocatest.org Normal 26 / 30

TOTAL ___/30
Ajouter 1 point si scolarité 12 ans

Administré par : _____

TNC_{VIH} : Quels facteurs de risque ?

Hôte

- Nadir CD4 bas, stade C
- Dénutrition
- Âge élevé (plus de 50 ans)
- Diabète, résistanceà l'insuline
- Abus de substances psychotropes *(Alcool, Benzodiazépines, Cocaïne, Métamphétamine, Opiacés, …)*
- Polymorphisme génétique *(APOE4, MCP-1 [CCL2], …)*

Virus

- Durée infection chronique
- Infection VIH non contrôlée
- Variants VIH
  - Résistance
  - Souches neurotropiques ?
  - Neuro-adaptation
- Co-infection VHC

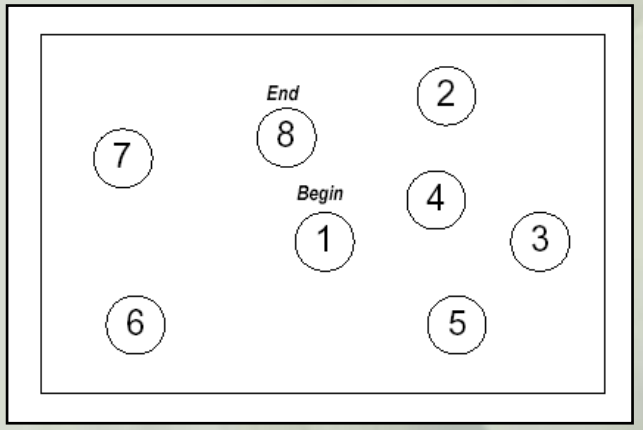
Etude Sigma

- **Population des sujets âgés ≥ 60 ans**
  - **File active VIH+ Bicêtre 2008**
  - Histoire thérapeutique
  - Comorbidités **(risque vasculaire, …)**
  - Qualité de vie

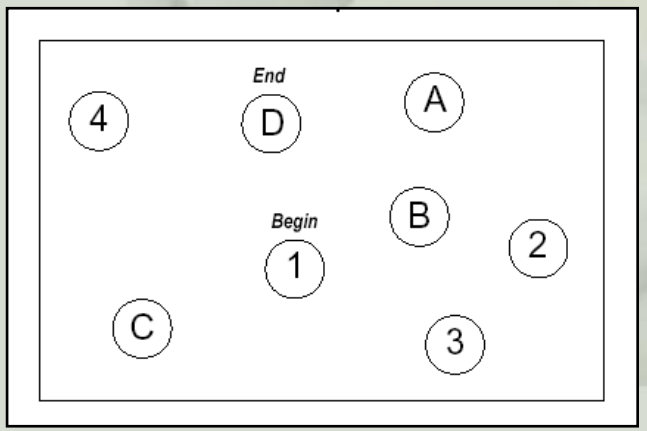
n=75
(5,6% file active)

- **Biologie** (Statut immuno-virologique, Etat nutritionnel)
- **Evaluation cognitive brève (NeuroSigma)**
  - Critères d'inclusion

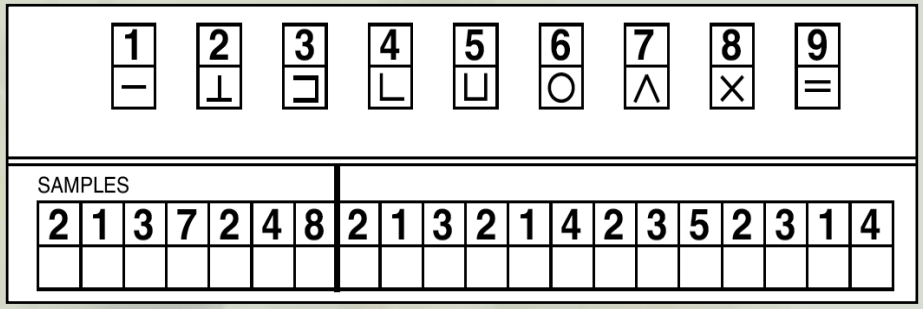
NeuroSigma: une évaluation cognitive brève



Trail Making test A



Trail Making test B

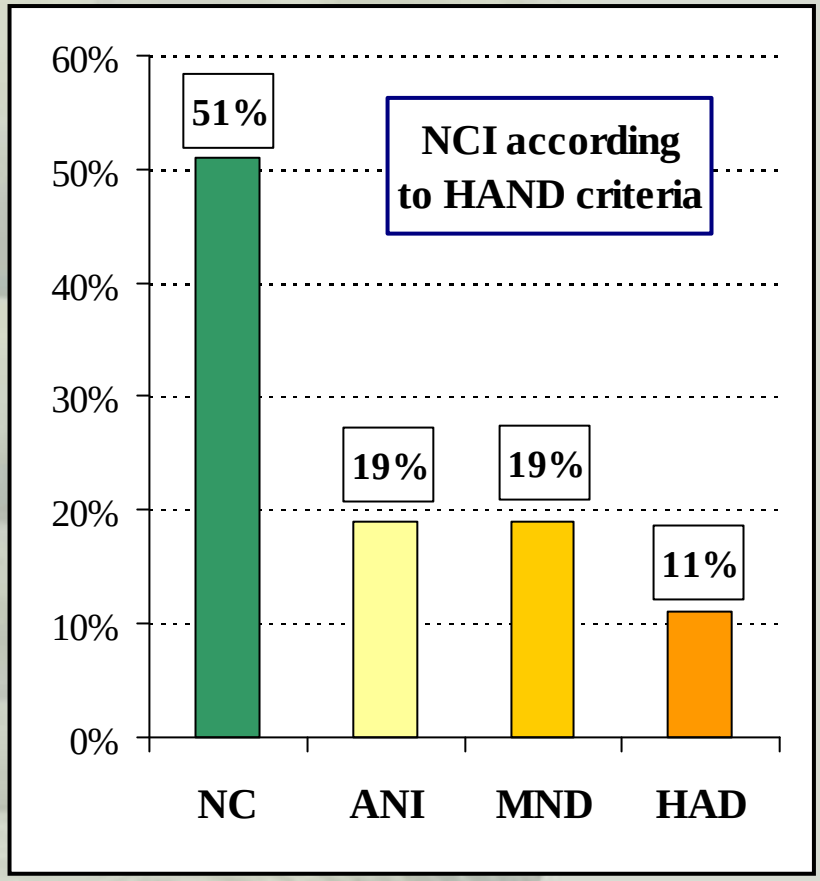


Code (subtest de WAIS III)

- **Test des 5 mots**
- **MMS** (Folstein, version GRECO)
- **IADL** (activités de la vie quotidienne)
- **GDS** (Geriatric Depression Scale)

High prevalence of neurocognitive disorders despite a sustained response to cART

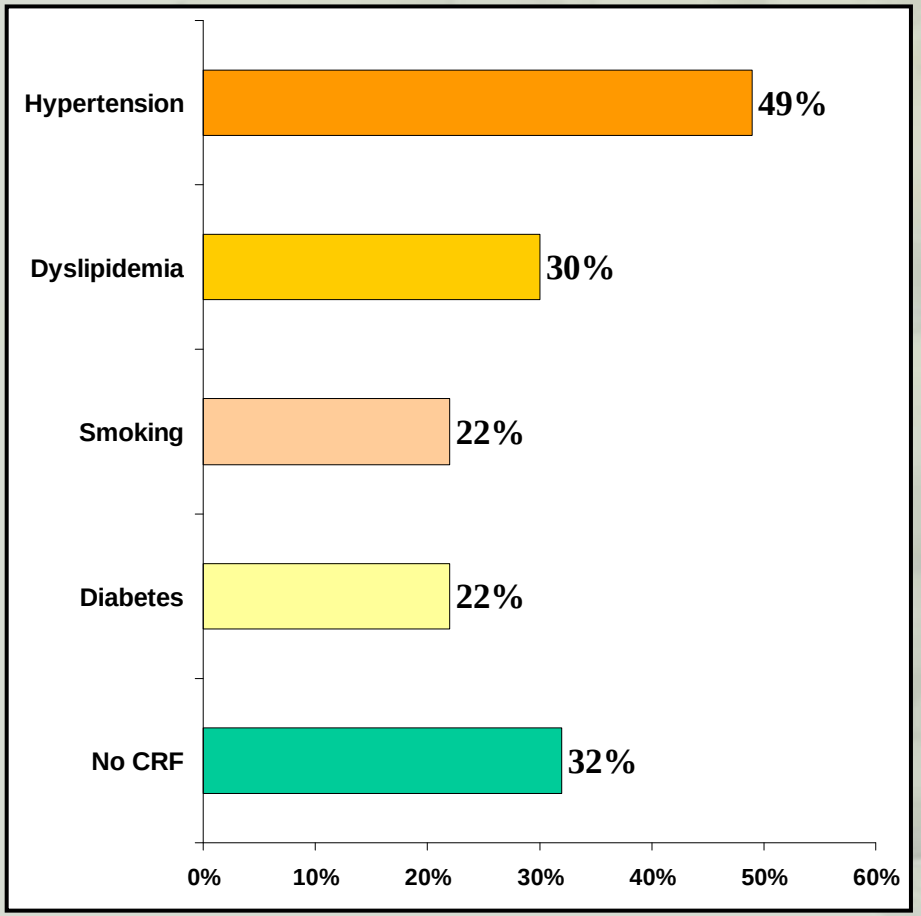
N (% men)	37 (73%)
Age at entry (yr)*	67 (64-74)
Time (yr) from first ART onset*	10 (4-13)
Nadir CD4 T cell (/µL)*	207 (92-293)
Last CD4 T cell (/µL)*	519 (439-675)
On cART HIV load bdl on cART	36/37 100%
Time (mo) with HIV load bdl*	44 (23-67)



* Median (IQR), bdl = below detection level, Neuroscreen battery & 5-Word Test

(Duliouist A et al., 16th CROI, abstract 459)

High prevalence of cardiovascular risk factors (68%)



Cardiovascular Risk		
Total = 37	NCI	NC
CRF	13	12
No CRF	5	7
Chi-square test: **p = 0.556**		

Lack of association with cardiovascular risk factors in a small series of 37 patients aged of 60 years and more.

(NCI = neurocognitive impairment, NC = normal cognition, CRF = cardiovascular risk factors)

Qui dépister en priorité ?
Quels sujets à risque ?

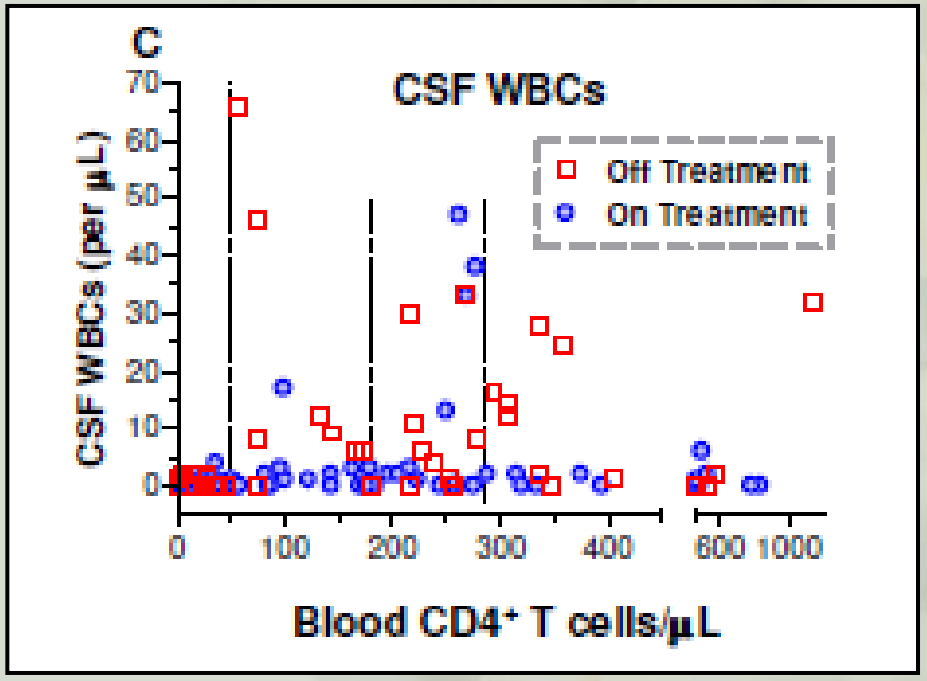
- Si plaintes cognitives
- Si CD4 < 200/µL ou stade C
- Si co-infection VHC
- Si mauvaise observance identifiée
- Après 50 ans

Quelle place pour:
Imagerie ? Etude du LCR ?

IRM Morphologique

Premier objectif
écarter d'autres étiologies

Pléiocytose du LCR: comment interpréter ?



Naïf Asymptomatique

- 5 à 20 cellules mononuclées / µL
- Très fréquent
- **Si CD4 > 50 cel/µL**

(Spudich SS et al. BMC Inf Dis 2005 5:98)

A explorer

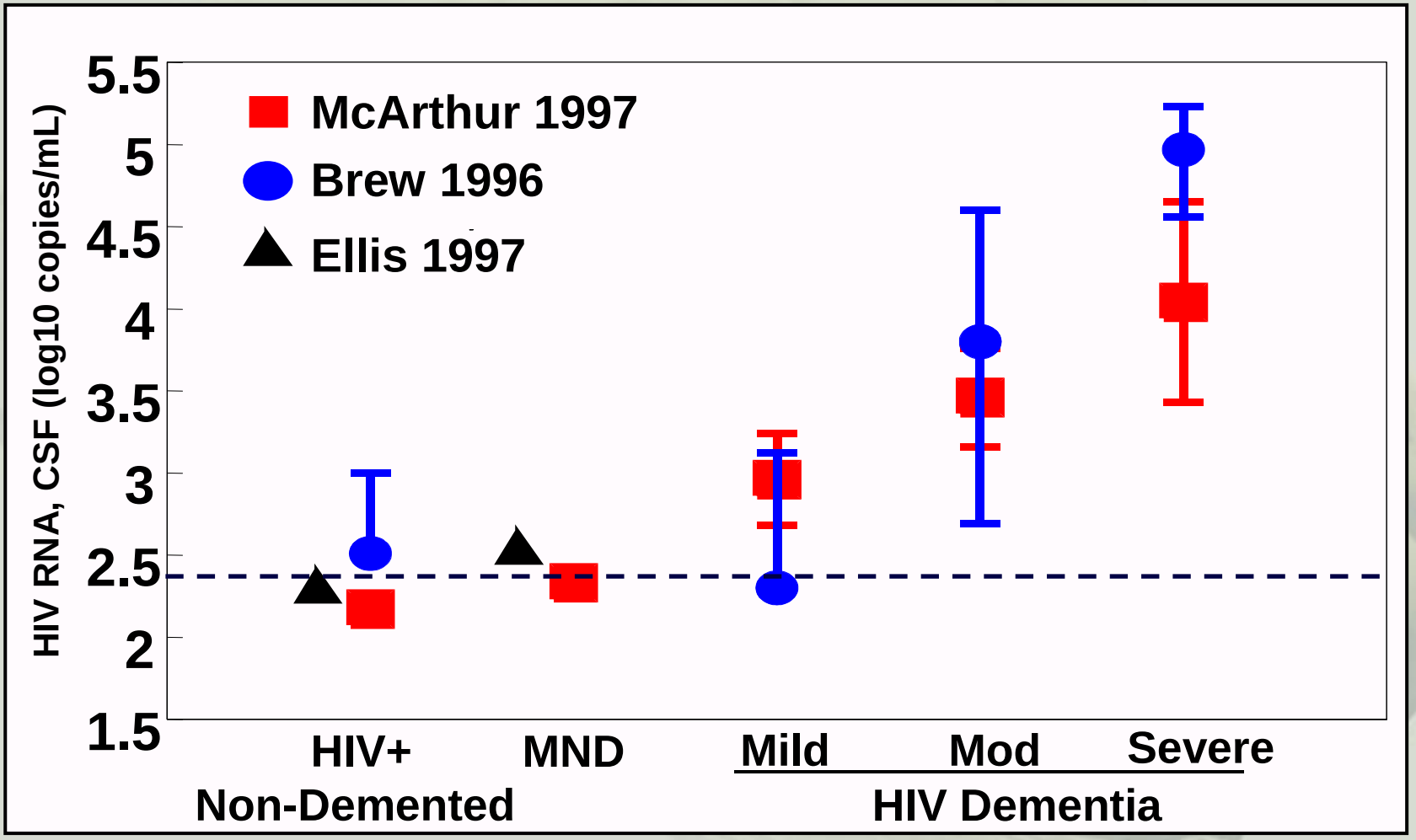
> 20 cel/µL

> 5 cel/µL, si CD4 < 50/µL

> 5 cel/µL, si sous ARV et quelle que soit $CVIH_{plasma}$

(Price RW & Spudich S JID 2008)

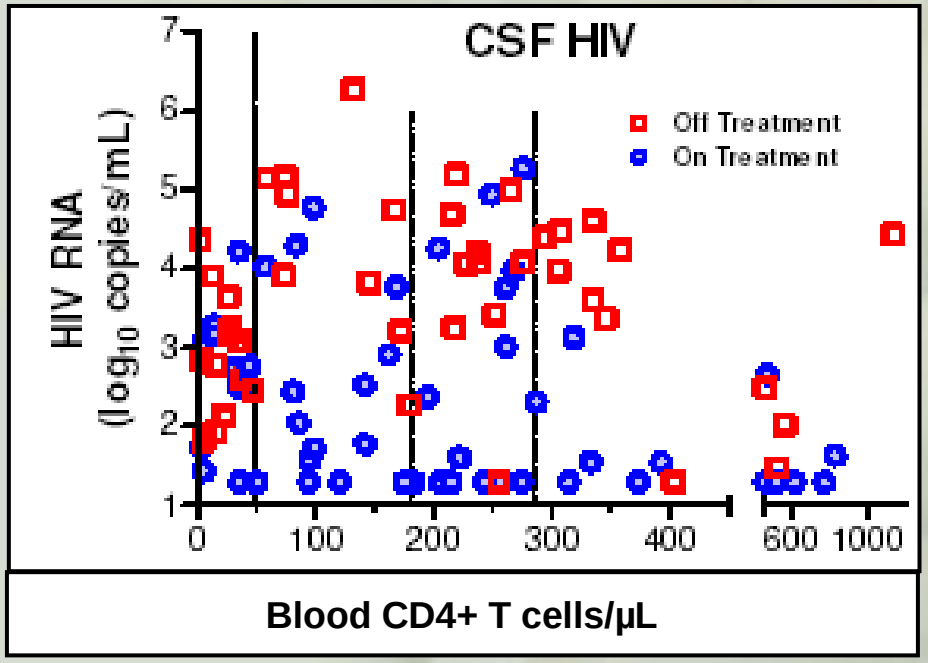
Charge Virale dans le LCR : période pré-cART



Histoire naturelle (période pré-cART): bonne corrélation entre le niveau de la CVIH dans le LCR et la sévérité de l'atteinte cognitive

(d'après McArthur J Neuro Immun 2004)

Charge Virale dans le LCR : période cART



ARV	N	QNPZ4*	$CVIH_{LCR}$
Non	46	-0.46	3.61
Oui (total)	54	-0.51	1.66
Echec	36	-0.42	2.45

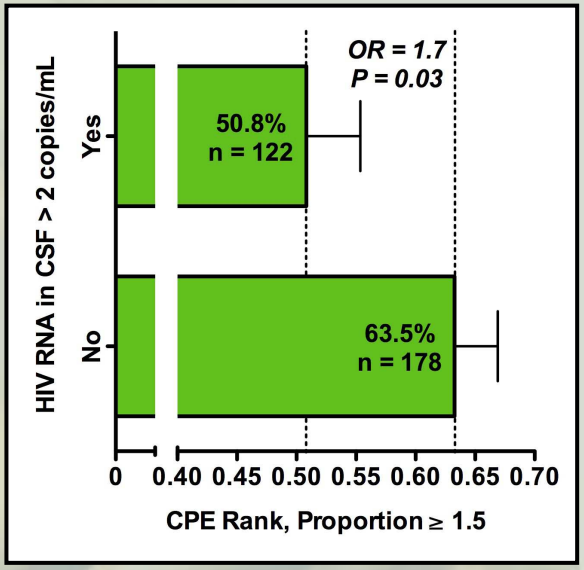
Pas de corrélation entre le niveau de $CVIH_{LCR}$ et la sévérité du Trouble Neuro-Cognitif

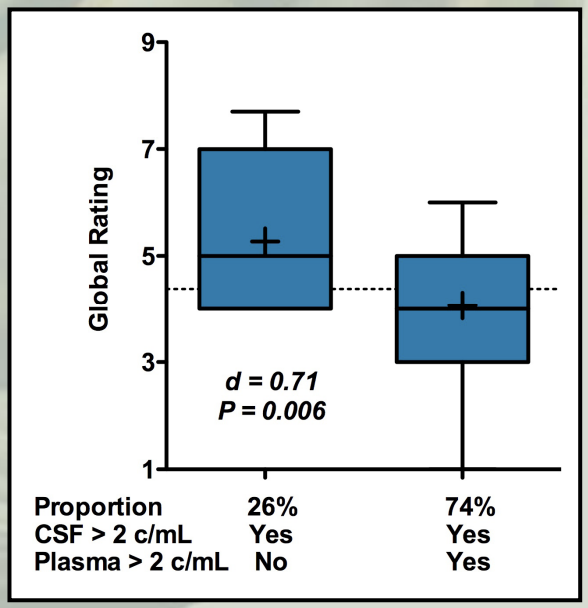
(* QNPZ4 score = timed gait, finger taping, grooved pegboard, Digit Symbol test)

(Spudich SS et al. BMC Inf Dis 2005)

HIV persists in CSF in 41% during ART

- 300 patients on ART enrolled in CHARTER with HIV RNA < 50 cmL in blood and CSF
- **More sensitive assay: 2 c/mL**
- **122 (41%) had HIV VL > 2 c/mL in CSF**
- **Detectable HIV in CSF was associated with worse CPE score** (p = 0.03)
- **Detectable HIV in CSF but not in blood** occurred in **26%**
  - and was associated with **worse NP performance**





(Letendre et al, 16th CROI, Abstract 484b)

Charge virale VIH dans le LCR

- ✓ A interpréter en fonction de l'histoire thérapeutique
- ✓ En cas de TNC chez Naïf (➔ histoire naturelle)
  - $CVIH_{LCR}$ de niveau élevé, parallèle à $CVIH_{plasma}$
  - Le plus souvent corrélée à la sévérité du TNC
- ✓ En cas de TNC chez Prétraité
  - Interprétation complexe
  - Pléïocytose ++
  - Neuro-adaptation: Discordance plasma / LCR ++
  - Génotype de résistance (LCR et sang)

Place des autres biomarqueurs ?
En cours d'évaluation

- **LCR**
  - Activation immunitaire (macrophages)
    - **MCP-1**, **Néoptérine**, β2-microglobuline
  - Neurotoxines (**TNF-α**, Glutamate)
  - Atteinte axonale
    - **NFL** (chaine légère de protéine neurofibrillaire)
- **Sang**
  - ADN proviral dans PBMC (monocytes)
- **Imagerie avancée**
  - Nouvelles séquences (diffusion, MTR, …)
  - Imagerie métabolique (Spectroscopie, TEP)
  - IRM fonctionnelle

TNC_{VIH} : Comment les traiter ?

Réservoir » et Sanctuaire

- Le terme **réservoir** désigne un compartiment anatomique où :
  - Siège la source principale de la production virale,
  - Persiste une réplication virale malgré un contrôle plasmatique.
- Le terme **sanctuaire** désigne un compartiment anatomique où:
  - Les ARV pénètrent peu ou pas du tout
  - La pression de sélection sur l'évolution virale est différente de celle de la circulation systémique

ARV et SNC

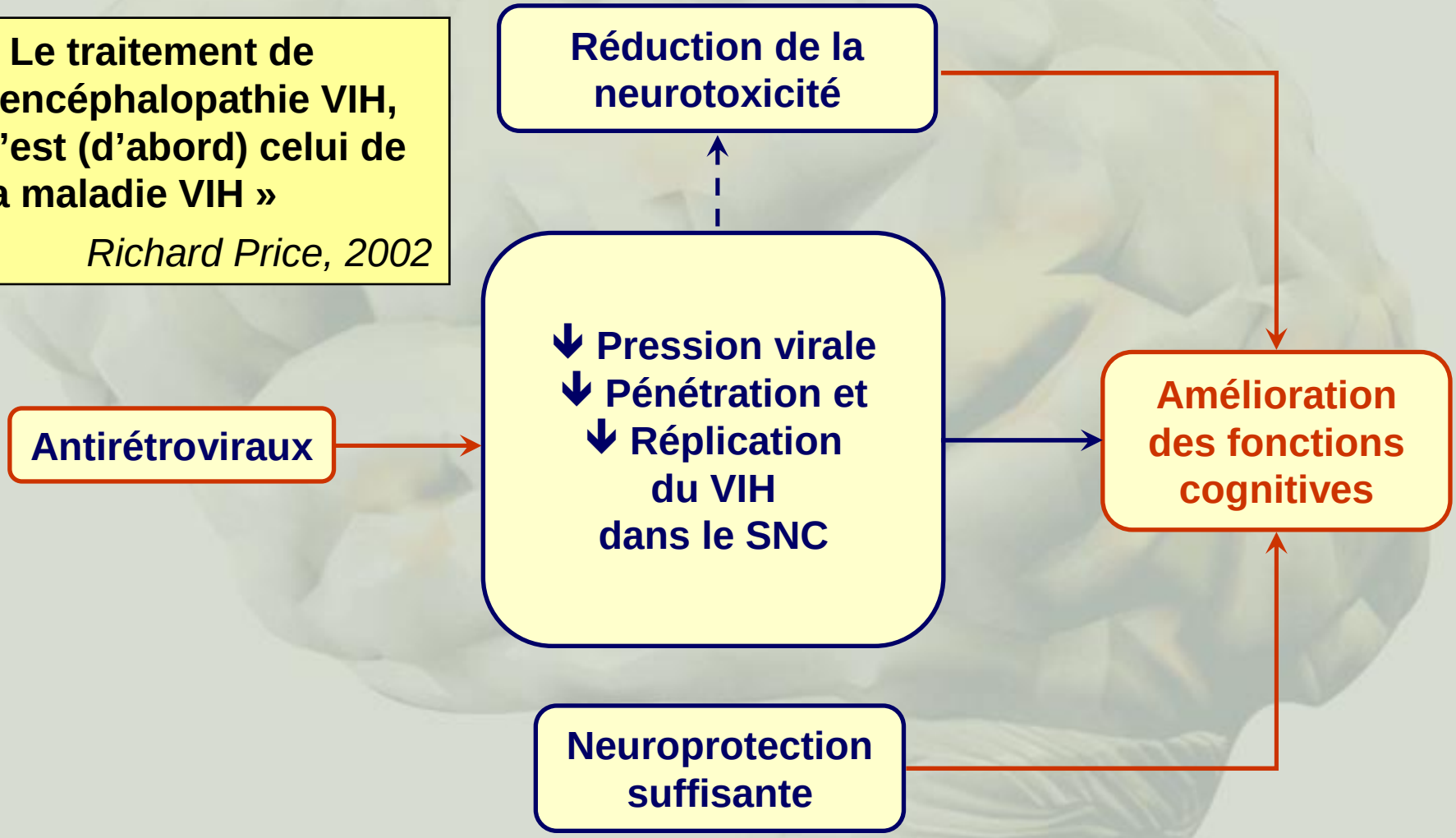
- La pénétration des molécules dans le SNC est difficile à étudier:
- Nombreuses barrières BHE, BHM …

- **La seule « fenêtre » accessible pour refléter l'exposition du cerveau aux molécules est le LCR**
- **Mais est-ce la bonne ouverture ?**

ARV : Modèle Activité Intracérébrale

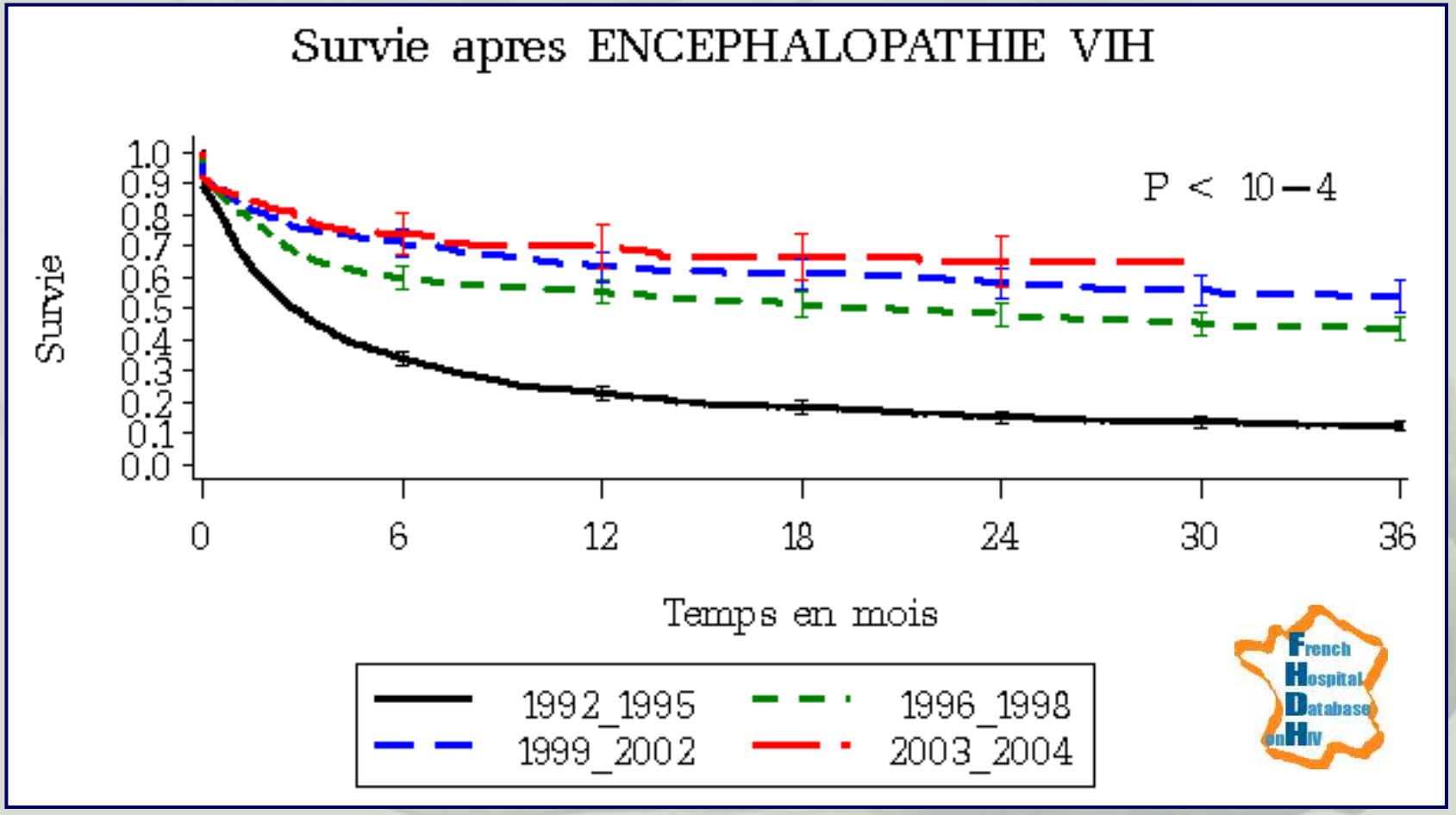
« Le traitement de l'encéphalopathie VIH, c'est (d'abord) celui de la maladie VIH »

Richard Price, 2002



(d'après Letendre 2008)

Efficacité des antirétroviraux



<u>Survie à 1 an</u> **en 1992-1995: 23%** IC95%=[20,8%;24,9%]

en 2003-2004: 70% IC95%=[62,6%;76,7%]

(d'après Lanoy E & GEC, EACS 2007)

Combinaisons ARV : Effets cognitifs

- **Peu d'études neuropsychologiques prospectives**
  - **Amélioration durable du déficit cognitif**

    (Suarez S AIDS 2001, Ferrando SJ J Neuropsy Clin Neuro 2003)
  - **Ralentissement psychomoteur: ↓ ↓** *(Arendt AIDS 2001)*
  - **Syndrome dyséxécutif, déficit mnésique: ↓ plus limité**

    (Suarez S AIDS 2001)
- **Corrélation avec baisse de $CVIH_{LCR}$**

  (Letendre S Ann Neurol 2004, Cysique J AIDS 2005, Marra CM et ACTG736, CROI 2007)
- **Formes éteintes ou dépassées: peu ou pas d'effet**

  (Price AIDS 1999, Tozzi J AIDS 2007)

ARV Neuro-Actifs

- **Classification composite des ARV** *(Letendre S et al., Arch Neurol 2008)*
- **Méthodologie hiérarchisée (meilleur niveau de preuve)**
  - **Pharmacodynamie** (efficacité clinique et/ou virologique)
  - **Pharmacocinétique**
    - **Quotient inhibiteur: Cmin dans LCR / IC_{50}**
    - *souche VIH de type sauvage, Monogram Biosciences*
  - **Caractéristiques physico-chimiques:** taille, conformation spatiale, liaison aux protéines, …

→ **3 Niveaux CPE**

- CNS Penetration-Effectiveness Rank
- **0= bas, 0,5= intermédiaire, 1= élevé**

ARV et Niveau CPE

Classe	1 (élevé)	0,5	0 (bas)
INTI	Abacavir Zidovudine	Emtricitabine Lamivudine Stavudine	Didanosine Tenofovir
INNTI	*Delavirdine* Nevirapine	Efavirenz	
IP	Fosamprenavir/r Indinavir/r Lopinavir/r	Atazanavir/r Darunavir/r	*Nelfinavir* Saquinavir/r Tipranavir/r
IE			T20

Révision en cours incluant Etravirine, Raltegravir, Maraviroc

(d'après Letendre et al., 13th CROI 2006)

Score CHARTER

- **Pour une combinaison ARV, Score CPE ou CHARTER**
  = somme des niveaux CPE de chaque ARV de la combinaison

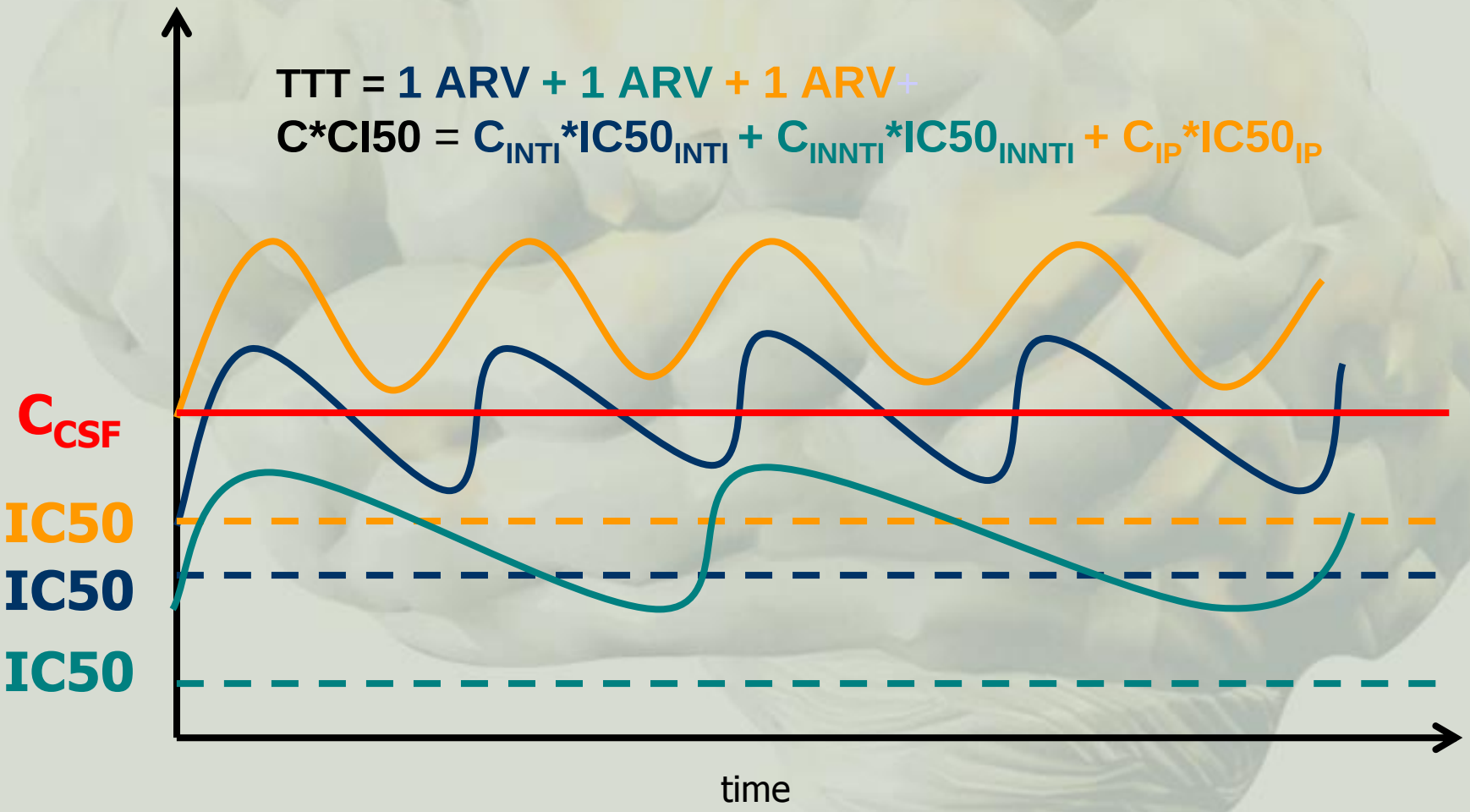
  (Letendre S et al., Arch Neurol 2008)

- **Limites du concept**
  - Fixation protéique (INTIs > IPs ~ INNTIs)
  - Poids moléculaire (IPs > INTIs ~ INNTIs)
  - Lipophilie, Ionisation
  - Pompes membranaires (PgP, MDR, OAT)
  - **Interactions et pharmacocinétique des ≠ ARV**

➔ **Meilleure approche pratique actuelle**

- **Quels critères d'évaluation ?** ➔ **Virologique / Survie / Cognitif**

ARV and CNS
Thinking treatment as a whole, not just drug by drug



CHARTER study: Better penetration was associated with lower CSF Viral Loads

467 patients (Plasma/LCR)

- Median number of ARVs = 3 [3-4]
- Median CPE rank = 1.5 [1-2]

↓

43% (201) with Plasma VL > 50/mL

17% (78) with CSF VL > 50/mL

↓

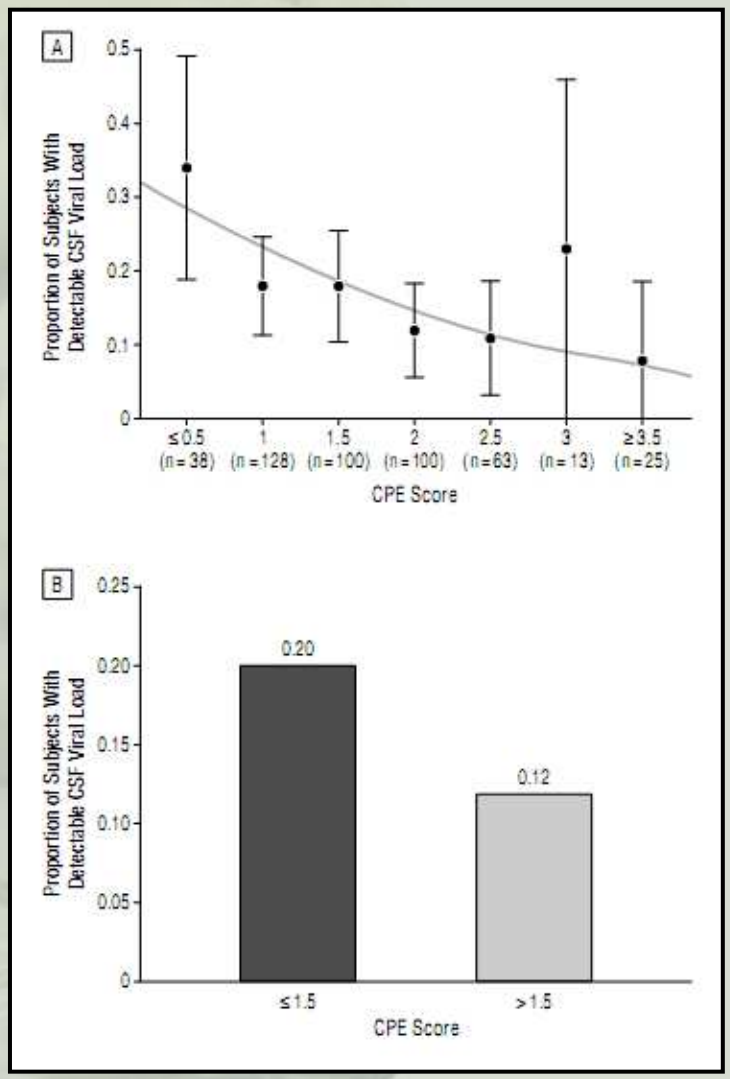
Lower CPE ranks correlated with higher CSF VL (p = 0.008)

↓

CPE rank ≤ 1.5 ⇨ 2 times more likely to have a detectable CSF VL (OR = 1.88)

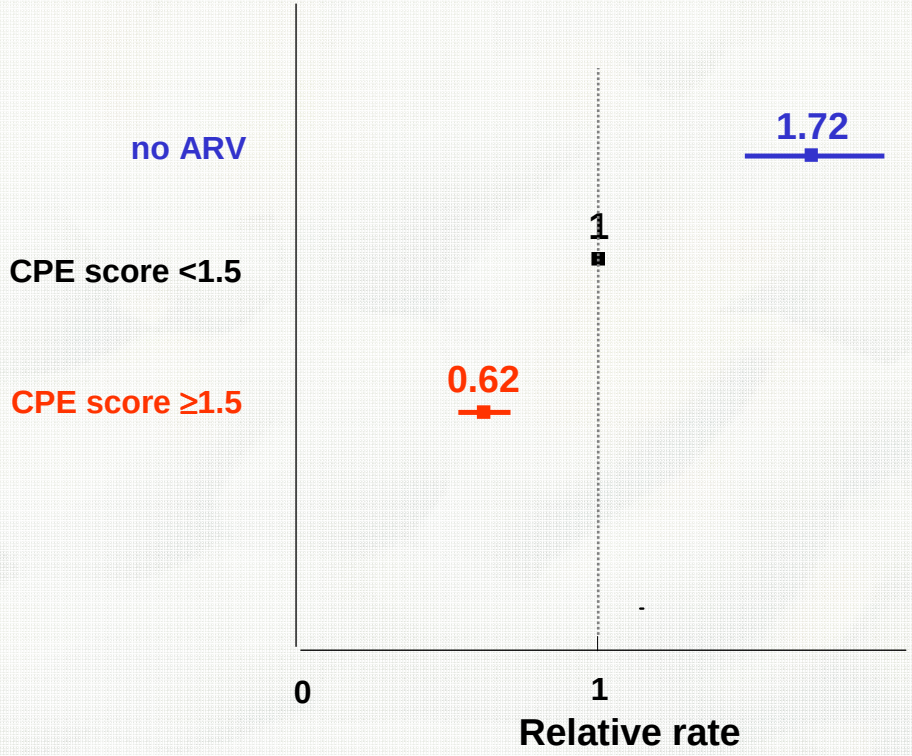
↓

1-unit increase in CPE rank was associated with a **2.5-fold** increase in the odds of an undetectable CSF VL



(Letendre S et al. Arch Neurol 2008)

Relative rate* of death after a diagnosis of HIVE according to CPE score of ARV regimen

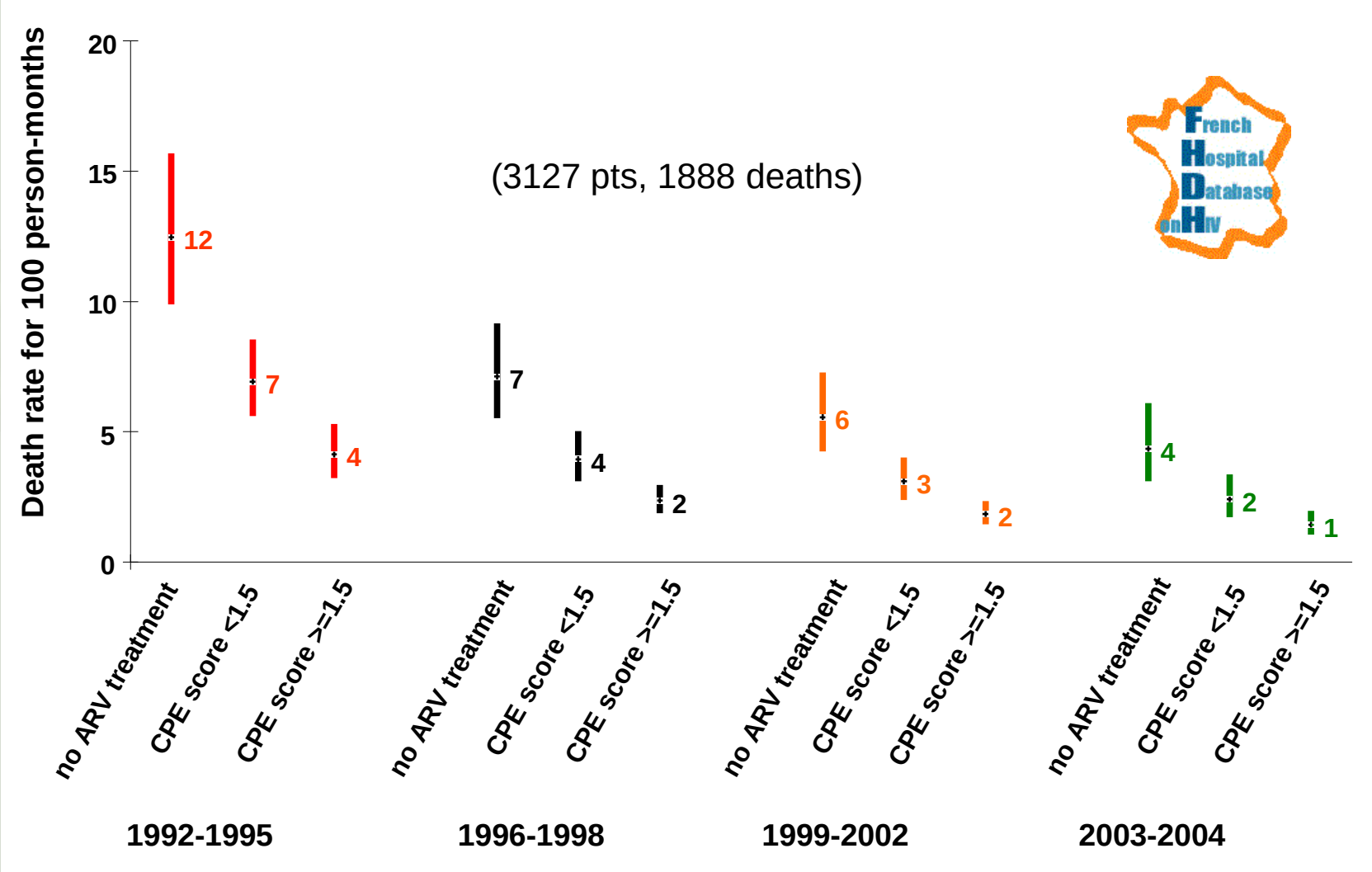


N=3127
Dg EVIH
1992-2004

*Adjusted on age, AIDS stage before diagnosis, CD4 cells count nadir, geographical origin, sex and exposure group.

(d'après Lanoy E & GEC, EACS 2007)

Survival after diagnosis of HIV-E



Compared to ARV regimen with a CPE score < 1.5, an ARV regimen with a CPE score ≥ 1.5 improved survival by 61%

Studies evaluating Cognitive Effectiveness of ARV regimen according to CNS penetration

Authors	Year	Design	N#	Effect	Penetration measure
Tozzi	2008	P	185	Improved Global Performance	CPE rank
Cysique	2004	P	97	Improved Learning, Recall and Motor Skill	3 penetrators
Evers	2004	C-S	306	Improved Reaction Time	Multiple
Letendre	2004	P	31	Improved Global Performance	Number of penetrators
Marra	2003	P	25	Improved Global Performance	ZDV, IDV
von Giesen	2002	P	104	Improved Psychomotor Speed	NVP vs EFV

(Adapted from Letendre, 9th IWCPharm of HIV therapy 2008)

Principes du traitement des TNC_{VIH}

- ✓ **Sujet Naïf avec TNC**
  - **Privilégier les combinaisons neuro-actives**
  - **Plutôt que multithérapie ARV classique**
- ✓ **Sujet Multitraité avec TNC**
  - **Rechercher discordance C_{VIH} plasma/LCR**
    - Génotypes de résistance (LCR et plasma)

  ➔ **Combinaisons neuro-actives +++**

  ➔ **MAIS …** résistances, effets indésirables, interactions médicamenteuses, … ➔ **Compromis**
- ✓ **Tout Sujet (sans tenir compte du statut cognitif)**

  ➔ **Combinaisons neuro-actives ?**

  ➔ **MAIS** tous les patients ne sont pas à risque …

Troubles Neurocognitifs liés au VIH

Problème persistant

⬇

Diagnostic sous-esti

⬇

Optimiser le ge

Traiter da veau: un objectif

⬇

roviraux neuro-actifs

Approche multidisciplinaire

Une population qui vieillit

⬇

Majoration du risque cognitif

Facteurs influençant la distribution des ARV dans le LCR

	% fraction protéique plasma libre	Masse Moléculaire (Da)	$Conc_{LCR}$ Au Tmax (ng/mL)	IC50 In vitro (ng/mL)	IQ (fu) (Cmin/IC50) médiane
ZDV	65%	267	120-410	120-410	22
ABC	51%	404	500-1830	240-1490	4,0
3TC	64%	229	50-1140	780-4900	0,74
d4T	98%	224	200-360	340-2120	0,58
ddI	95%	236	170-510	2530-15840	0,11
NVP	40%	266	1300-10900	23-142	241
DLV	*2%*	*516*	*20-220*	*0,6-3,6*	*186*
EFV	0,5%	316	6-90	8-52	5,7
IDV	40%	712	30-660	3,1-19,5	108
APV	10%	506	<LOQ-360	4,6-28,9	39
NFV	<1%	568	<LOQ-12	1,4-8,8	4,3
SQV	2%	767	<LOQ-8	1-6	4,0
RTV	1-2%	721	<LOQ-32	4,9-30,8	3,3
LPV/r	1-2%	629	NA	1,9-47,5	27

d'après Letendre S et al., 8th CROI 2001, Abstr 614