

Les patients infectés par le VIH  
avec des  $CD4 > 500/mm^3$   
après traitement antirétroviral  
ont une mortalité comparable  
à la population générale

Charlotte Lewden,

pour les groupes d'études des Cohortes

**ANRS CO8 APROCO et ANRS CO3 Aquitaine**

ISPED Institut de Santé Publique, d'Epidémiologie et de Développement

INSERM U593, Bordeaux

# Objectif

- Comparer la mortalité des personnes infectées par le VIH à celle de la population générale  
5 ans après le début d'une combinaison antirétrovirale  
en tenant compte de la réponse immunologique dans la dernière année de suivi

# Population

Adultes infectés par le VIH ayant débuté pour la 1<sup>ère</sup> fois un CART comprenant un inhibiteur de la protéase (IP) en 1997-99

- Cohorte APROCO

- 1281 adultes infectés par le VIH
- 1<sup>ère</sup> prescription CART avec IP en 1997-99
- 47 services hospitaliers français
- Suivi standardisé prospectif

- Cohorte Aquitaine (GECSA)

- Base hospitalière depuis 1987 de suivi des patients infectés par le VIH ( $\geq 13$  ans)
- Suivi standardisé prospectif à chaque contact hospitalier

# Standardisation indirecte

- Durée de suivi : personnes-années (PA)  
jusqu'au 30/06/2003
- Indices Comparés de Mortalité -ICM  
(Standardized Mortality Ratios -SMR)  
en référence aux taux de mortalité de 1999 de la  
population générale française

ICM = décès observés / décès attendus

# Caractéristiques des patients lors du 1<sup>er</sup> CART avec IP, APROCO-Aquitaine, 1997-1999

		Total (n=2279)
Median age	(years)	36
(inter-quartile range)		32-43
Male gender	(%)	76
HIV transmission group	(%)	
homo-bisexual		38
heterosexual		35
injecting drug use		20
haemophilia, transfusion		2
undetermined		4
Median CD4+ cell count	(/mm <sup>3</sup> )	270
(inter-quartile range)		137-416
HCV infection	(%)	27
Positive Ag HBs	(%)	6

## Taux de mortalité et indices comparés de mortalité (SMR) après HAART, APROCO-Aquitaine, 1997-2003

	N	Person-years (PY)	Deaths (n)	Rates (%PY)	95%CI	SMR	95%CI
Global	2279	9332	202	2.2	(1.9-2.5)	7.8	(6.7-8.9)
Men	1743	7202	158	2.2	(1.9-2.5)	5.4	(4.6-6.3)
Women	536	2129	44	2.1	(1.5-2.7)	14.1	(10.3-18.9)

Durée médiane de suivi 4.7 ans (IQR 3.4-5.3)

# Taux de mortalité et indices comparés de mortalité (SMR) après HAART, APROCO-Aquitaine, 1997-2003

	N	Person-years (PY)	Deaths (n)	Rates (%PY)	95%CI	SMR	95%CI
Transmission group							
- injecting drug use	442	1741	55	3.2	(2.3-4.0)	18.6	(14.0-24.2)
- other	1837	7591	147	1.9	(1.6-2.2)	6.4	(5.4-7.5)
HCV infected							
HCV infected	554	2243	69	3.1	(2.4-3.8)	13.6	(10.6-17.2)
Non HCV infected							
Non HCV infected	1496	6205	116	1.9	(1.5-2.2)	6.3	(5.2-7.6)

# Taux de mortalité et indices comparés de mortalité (SMR) après HAART, APROCO-Aquitaine, 1997-2003

	N	Person-years (PY)	Deaths (n)	Rates (%PY)	95%CI	SMR	95%CI
Favorable responders <sup>(1)</sup>	549	2560	7	0.3	(0.1-0.5)	1.1	(0.4-2.2)
Response 350 <sup>(1)</sup>	582	2565	22	0.9	(0.5-1.2)	3.1	(1.9-4.7)
Response 200 <sup>(1)</sup>	499	2108	31	1.5	(1.0-2.0)	4.8	(3.3-6.8)
Other responses	649	2100	142	6.8	(5.7-7.9)	23.6	(19.8-27.8)

<sup>(1)</sup>In the year preceding last follow-up:

Favorable response: at least 2 CD4 cell count  $\geq 500/\text{mm}^3$ , no CD4  $< 500/\text{mm}^3$  and no HIV-RNA  $\geq 10,000$  copies/ml;

Response 350: at least 2 CD4 cell count  $\geq 350/\text{mm}^3$  and no CD4  $< 350/\text{mm}^3$  (excluding higher level of response)

Response 200: at least 2 CD4 cell count  $\geq 200/\text{mm}^3$  and no CD4  $< 200/\text{mm}^3$  (excluding higher level of response)



# Discussion (1)

- La mortalité reste plus élevée chez les personnes infectées par le VIH que dans la population générale,  
en particulier : femmes, toxicomanes,  
patients co-infectés par le VHC
- La mortalité est comparable à la population générale  
lorsque le taux de CD4 est  $\geq 500 \text{ mm}^3$

# Discussion (2)

- What level of CD4 to reach?
- Atteindre un taux de CD4  $\geq 500\text{mm}^3$ 
  - tolérance / observance
  - recherche opérationnelle
- Conséquences pour les souscriptions d'assurances ou de prêts

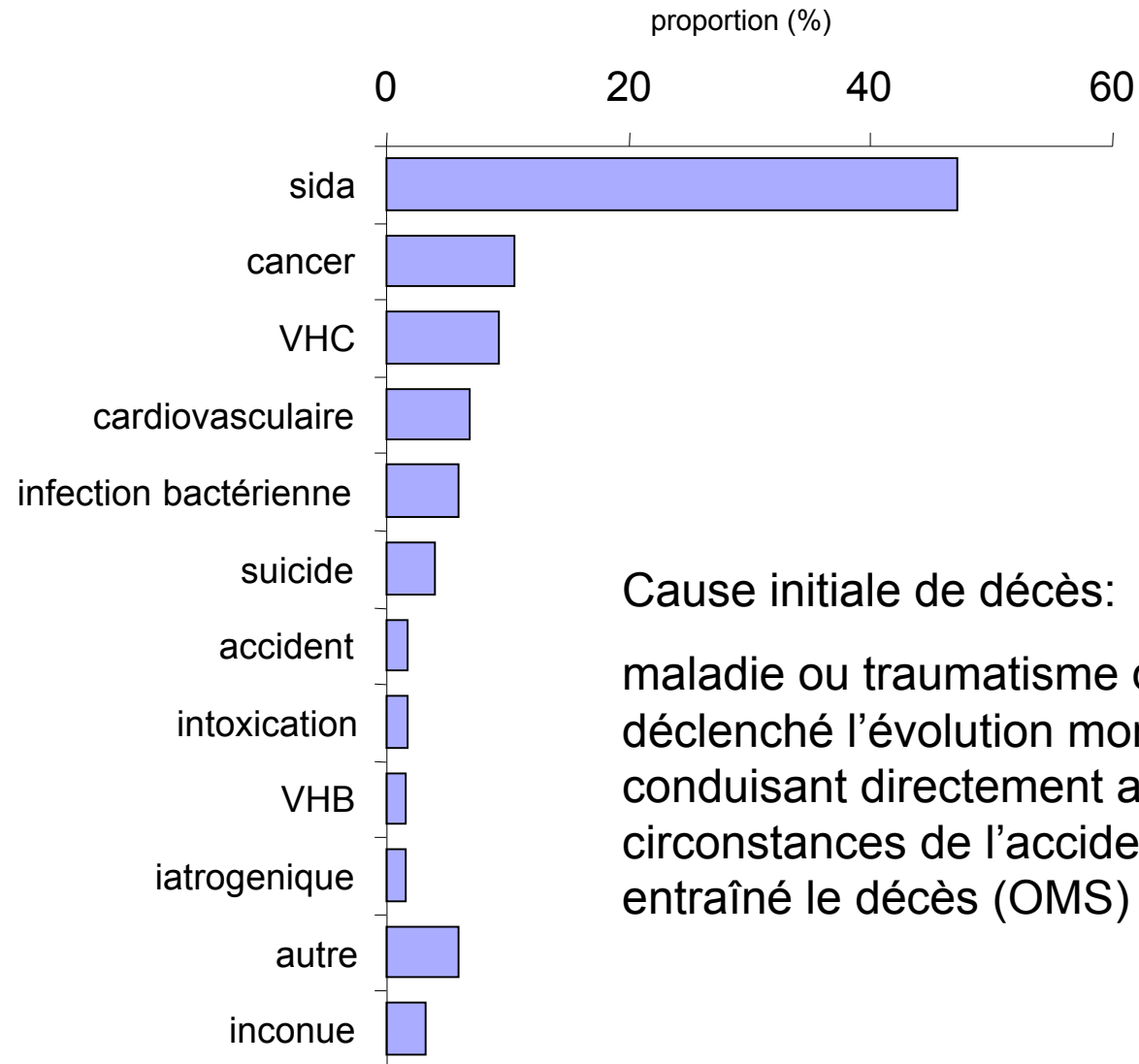
# Contexte en 2000

- Mortalité des personnes infectées par le VIH :
  - baisse majeure depuis 1996
  - reste plus élevée que dans la population générale
  - modification des causes de décès, impact :
    - de l'infection par le VIH
    - des traitements
    - des co-morbidités?

# Enquête Mortalité 2000, Méthode

- 185 services impliqués dans la prise en charge de l'infection par le VIH en France
- Notification trimestrielle des décès
- Questionnaire standardisé  
harmonisation par 3 médecins référents
- Détermination de la cause initiale de décès  
CIM-10, CépIDC-INSERM
- Adaptation de la classification des causes
  - sida
  - VHC-VHB
  - effets secondaires des traitements

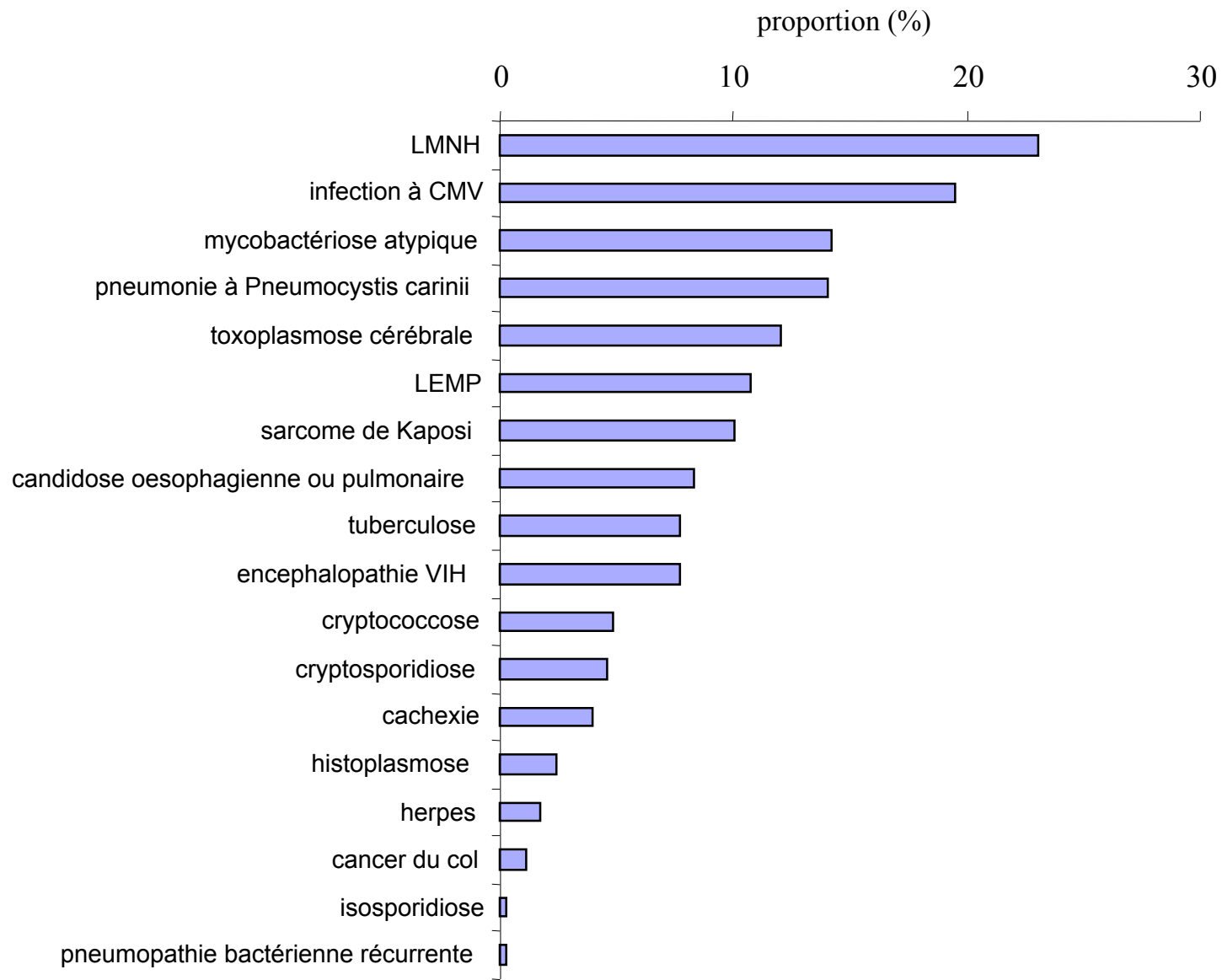
# Enquête Mortalité 2000, cause initiale de décès de 964 personnes infectées par le VIH, 2000



Cause initiale de décès:

maladie ou traumatisme qui a déclenché l'évolution morbide conduisant directement au décès ou circonstances de l'accident ayant entraîné le décès (OMS)

# Pathologies Sida pour les décès dus au Sida (n=456)



## Mortalité 20000 : caractéristiques des patients selon la cause initiale de décès

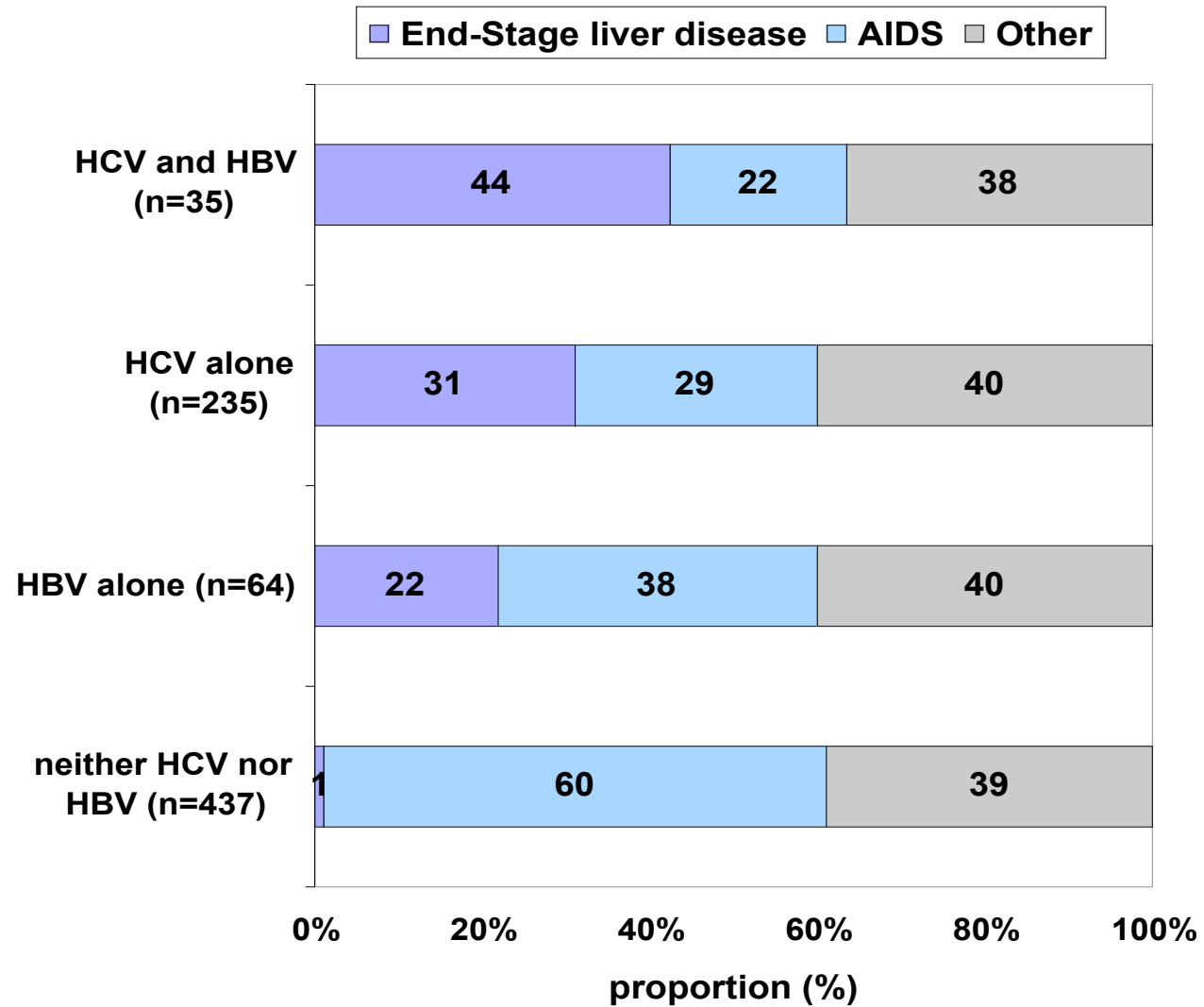
	Total (n=924)	Sida (n=441)	VHC ou VHB (n=105)	Cancer (n=98)
Age médian (années)	41 (36-49)	41 (35-49)	40 (38-44)	46 (40-54)
Stade sida (%)	71	100	40	42
Taux médian de lymphocytes CD4 (étendue interquartile) (/mm <sup>3</sup> )	94 (19-260)	27 (8-90)	180 (96-345)	196 (89-356)
Diagnostic VIH dans les 6 mois(%)	11	18	2	7
Tabagisme (%)	52	42	74	72
Consommation excessive d'alcool (%)	29	14	54	27
Précarité socio-économique (%)	33	32	39	22

## Distribution of malignancy-related causes of death in 269 HIV-infected patients

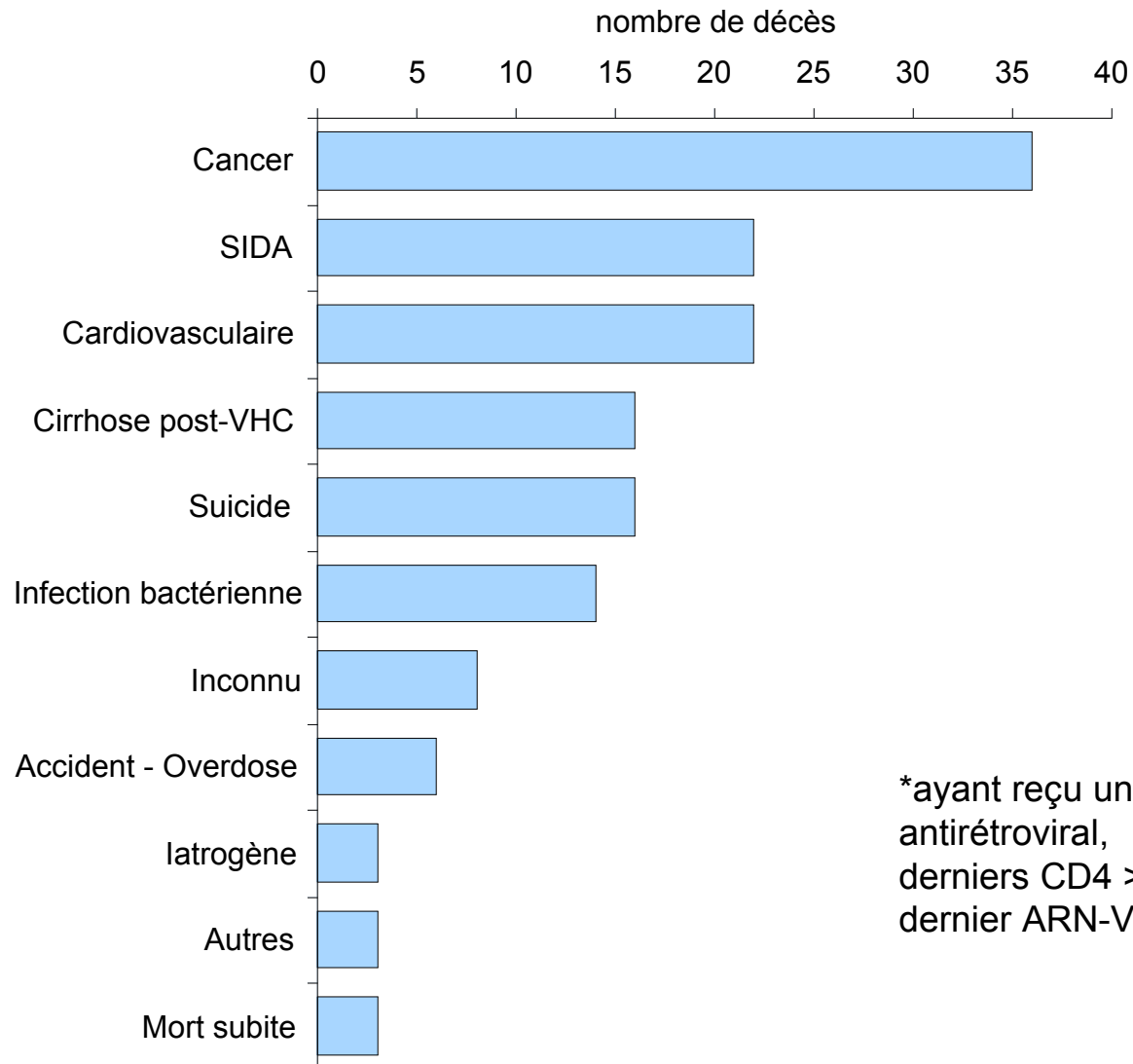
	N (%)	Men (%)	CD4 count median [IQR]
<b>AIDS malignancies</b>	<b>149 (55)</b>		
Non Hodgkin lymphoma	78 (29)	84	86 [35-231]
Primary brain lymphoma	27 (10)	65	20 [4-109]
Kaposi sarcoma	40 (15)	95	22 [4-64]
Cervical neoplasia	4 (1)	0	447 [261-606]
<b>Non-AIDS malignancies</b>	<b>120 (45)</b>		
<i>Solid cancer</i>		90	<i>218 [108-380]</i>
Respiratory cancer	50 (19)		
Hepatocarcinoma	19 (7)		
Digestive cancer	9 (3)		
Anal cancer	6 (2)		
Central nervous system	4 (1)		
Other	15 (6)		
<i>Hemopathies</i>			
Hodgkin lymphoma	12 (4)	90	86 [53-147]
Other	5 (2)	80	411 [221-541]



# Underlying causes of death according to HCV and HBV serostatus



# Cause initiale de décès de 149 patients en « succès immunovirologique »\*



\*ayant reçu un traitement antirétroviral, derniers CD4 > 200/mm<sup>3</sup>, dernier ARN-VIH < 500 copies/ml

# Discussion

- La moitié des décès restaient dus au sida
  - 1/5 diagnostic VIH récent
- Cancers sida et non sida : 28% des décès
  - lymphomes
  - cancers respiratoires, tabagisme
- Infection par le VHC
  - consommation d'alcool
- 1/3 en situation de précarité socio-économique

# Hypothèses 2005

- Évolution de la répartition des causes de décès entre 2000 et 2005 :
  - âge des personnes infectées
  - durée sous traitement
- Causes attendues :
  - diagnostics tardifs du Sida
  - persistance des lymphomes
  - cancers non classant : tabagisme, âge
  - VHC : efficacité partielle des traitements, augmentation de la durée d'infection
  - atteintes cardiovasculaires : âge, tabagisme
  - pathologies émergentes?

# Mortalité 2005 - Objectifs

- Décrire la répartition des causes de décès en France en 2005 des adultes infectés par le VIH
- Décrire l'évolution des causes de décès entre 2000 et 2005
- Décrire les caractéristiques des personnes décédées
- Évaluer la qualité de remplissage des certificats de décès

# Méthode

- Sources :
  - médecins impliqués dans la prise en charge du VIH : contact direct
  - réanimateurs, pneumologues et hépatologues : contact par sociétés savantes
- Notification trimestrielle des décès
- Questionnaire standardisé
- Détermination de la cause initiale de décès  
CIM-10, CépiDC-INSERM
- Adaptation de la classification des causes
  - sida
  - VHC-VHB
  - effets secondaires des traitements

# Enquête Mortalité 2005

## Participants, 10/11/2005

Services participants	VIH	Hépatologie	Autre
293	80%	5%	15%

# Enquête Mortalité 2005

## 10/11/2005

Trimestres	1 <sup>er</sup>	2 <sup>ème</sup>	3 <sup>ème</sup>	4 <sup>ème</sup>
Décès signalés	244	202	112	5
Décès documentés	148	95	11	1



# Mortalité 2000 - Publications

- Main results
  - Lewden et al **Intern J Epidemiol** 2005; 34:121-30
  - Lewden et al **Bull Epidemiol Hedomadaire** 2004; (17) : 67-8
- Malignancies
  - Bonnet et al **Cancer** 2004;101:317-24
- Hepatitis
  - Salmon et al **J Hepatology** 2005; 42:799-805
- Opportunistic infections
  - Bonnet et al **Scand J Infect Dis** 2005; 37: 482-7
- French overseas eras
  - Lewden et al **Med Mal Infect** 2004; 34 : 286-92
- Viro-immunologic success
  - May et al **Presse Med** 2004; 33: 1487-92

# Groupe Mortalité 2005

## • *Comité de Pilotage*

Geneviève Chêne, Dominique Costagliola, Eric Jouglu,  
Thierry May, Philippe Morlat, Dominique Salmon,  
Patrice Cacoub, Eric Rosenthal,  
Fabrice Bonnet, Christine Burty, Charlotte Lewden

## • *Observateurs*

P. Bursacchi (ANRS), JF. Delfraissy (ANRS), C. Semaille (InVS)

## • *Soutien financier*

ANRS (CSS5)

Agence Nationale de Recherches sur le Sida

## • *Parrainages*

CMIT

Collège des Universitaires de Maladies infectieuses et Tropicales

SFLS

Société Française de Lutte contre le Sida

SNFMI

Société Nationale Française de Médecine Interne

SPILF

Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française

ADELFF

Association des Epidémiologistes de Langue Française

GERMIVIC

Groupe d'Etude et de Recherche en Médecine Interne et Maladies  
Infectieuses sur le Virus de l'hépatite C

FPRRH

Fédération des Pôles de Références et Réseaux Hépatites

AFEF

Association Française Etude du Foie

SRLF

Société de Réanimation de langue Française

SPLF

Société de Pneumologie de Langue Française

## ANRS-CO3 Aquitaine Cohort:

Scientific committee: J. Beylot, G. Chêne, F. Dabis, M. Dupon, M. Longy-Boursier, JL. Pellegrin, JM. Ragnaud and R. Salamon.

Methodological coordination: F. Dabis, G. Chêne, R. Thiébaud, C. Lewden and S. Lawson-Ayayi.

Medical coordination: M. Dupon, P. Mercié, JF. Moreau, P. Morlat, JL. Pellegrin, JM. Ragnaud, N. Bernard, D. Lacoste, D. Malvy and D. Neau.

Data Management and Analysis: MJ. Blaizeau, M. Decoin, S. Delveaux, C. Hannapier, S. Labarrère, V. Lavignolle-Aurillac, B. Uwamaliya-Nziyumvira, G. Palmer, D. Touchard, E. Balestre, A. Alioum, H. Jacqmin-Gadda and R. Thiébaud.

Participating physicians : *Bordeaux University Hospital*: J. Beylot, P. Morlat, N. Bernard, M. Bonarek, F. Bonnet, B. Coadou, P. Gellie, D. Lacoste, C. Nouts; M. Dupon, F.

Bocquentin, H. Dutronc, S. Lafarie; M. Longy-Boursier, P. Mercié, A. Aslan, D. Malvy, T. Pistonne, P. Thibaut, R. Vatan; JM. Ragnaud, D. Chambon, C. De La Taille, C. Cazorla, D. Neau, A. Ocho; JL. Pellegrin, JF. Viallard, O. Caubet, C. Cipriano E. Lazaro; P. Couzigou, L. Castera; H. Fleury, ME. Lafon, B. Masquelier, I. Pellegrin; D. Breilh; JF. Moreau, P. Blanco.

*Dax Hospital*: P. Loste, L. Caunègre.

*Bayonne Hospital*: F. Bonnal, S. Farbos, M. Ferrand.

*Libourne Hospital*: J. Ceccaldi, S. Tchamgoué.

*Mont de Marsan Hospital*: S. De Witte

*Financial support*:

Agence Nationale de Recherches sur le Sida (ANRS, Action Coordonnée n°7).

## ANRS-CO8 APROCO-COPILOTE Study Group

Scientific Committee:

- Steering Committee: *Principal Investigators*: C. Lepout, F. Raffi,

*Epidemiology*: 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

*Clinical Research Group*: V. Le Moing, C. Lewden

- Other members: D. Costagliola, P. Dellamonica, C. Katlama, L. Meyer, M. Morin, D. Salmon, A. Sobel,

Events Validation Committee: L. Cuzin, M. Dupon, X. Duval, V. Le Moing, B. Marchou, T. May, P. Morlat, C. Rabaud, A. Waldner-Combernoux

*Project coordination*: F. Collin

*Observers*: P. Bursacchi, JF. Delfraissy, J. Dormont, M. Garré, JL. Vildé

*Clinical Centers* (coordinators): Amiens (Pr JL. Schmit), Angers (Dr JM. Chennebault), Belfort (Dr JP. Faller), Besançon (Pr JL Dupond, Dr JM. Estavoyer,

Pr R. Laurent), Bobigny (Pr A. Krivitzky

), 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. Arzac), Paris (Pr F. Bricaire, Pr Cabane, Pr C. Caulin, Dr G. Cessot, Pr PM. Girard, Pr S. Herson, Pr

JM. Molina, Pr G. Pialoux, Pr D. Salmon, Pr JL. 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 B. Marchou), Tours (Pr JM. Besnier).

*Data monitoring and statistical analysis*:

C Alfaro, F. Alkaied, C. Barennes, S. Boucherit, AD Bouhnik, C. Brunet-François, MP Carrieri, AS Chabaud, JF. Cocallemen, M. Courcou, JL. Ecobichon, M.

François, V. Journot, JP. Legrand, E. Pereira, M. Préau, A. Taieb, V. Villes, H. Zouari

*Financial support*:

Agence Nationale de Recherches sur le Sida (ANRS, Action Coordonnée n°7), Sidaction Ensemble contre le Sida and laboratories: Abbott, Boehringer-Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Glaxo-SmithKline, Merck Sharp et Dohme, Roche.

*Other supports*: Collège des Universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales (CMIT), (formerly Association des Professeurs de Pathologie Infectieuse et Tropicale-APPIT)