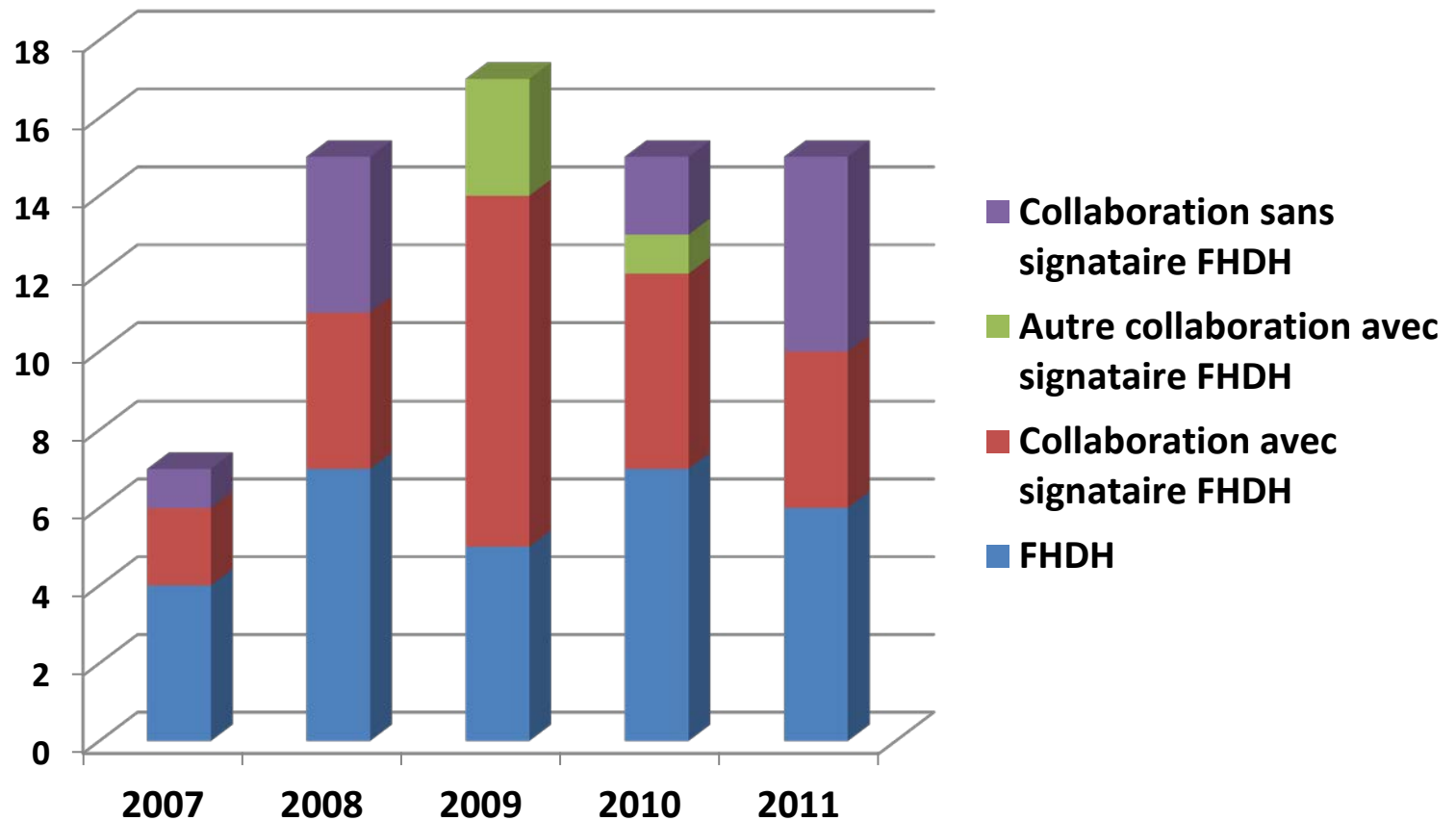




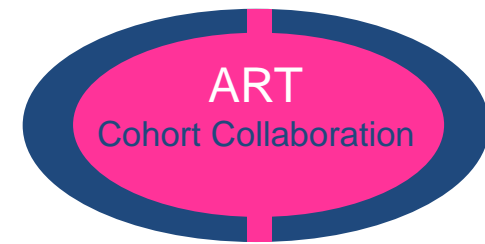
# Collaborations et publications

Publications au cours des 5 dernières années



- **Collaborations internationales de cohortes**
  - ❑ **ART-CC, *Antiretroviral Cohort Collaboration***
  - ❑ **CASCADE, *Concerted Action on SeroConversion to AIDS and Death in Europe***
  - ❑ **COHERE, *Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research in Europe***
  - ❑ **HIV CAUSAL *Collaboration***
  
- **Collaborations ponctuelles**
  - ❑ **études ANRS (Mortalité 2000, Anrs CO14, Primo CO6)**
  - ❑ **Autres études nationales (InVs, Francim, Réseau Sentinelle) ou internationales**

# Collaborations - I



## *ART-CC, Antiretroviral Cohort Collaboration*

- **Pronostic chez les sujets naïfs après l'initiation d'un traitement antirétroviral combiné (cART)**
- Depuis 2000
- financée par le Medical Research Council
- Coordination: Jonathan Sterne (investigateur principal) de la School of social and Community Medicine, Université Bristol (GB)
- D Costagliola est l'un des 2 vice-présidents du comité de direction
- Cohortes européennes et nord américaines
  - 1ere étude : 13 cohortes >12 000 pts, début cART 1995-2001
  - Actuellement: 19 cohortes >70 000 pts, début cART 1995-2009
- Mise à jour des données tous les 2 ans depuis 2002

<http://www.art-cohort-collaboration.org/>

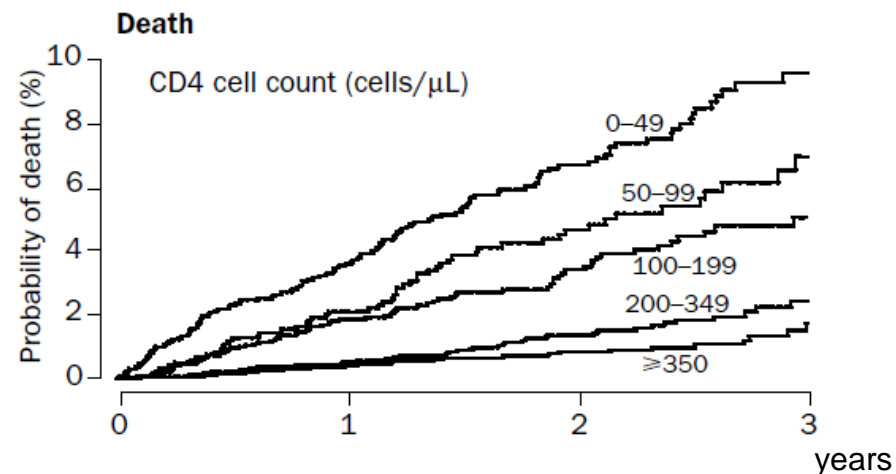
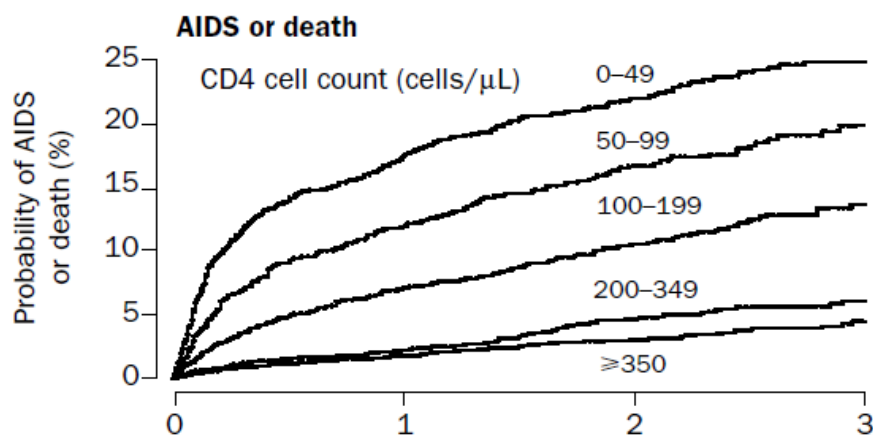
# 🌐 Prognosis of HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies



Matthias Egger, Margaret May, Geneviève Chêne, Andrew N Phillips, Bruno Ledergerber, François Dabis, Dominique Costagliola, Antonella D'Arminio Monforte, Frank de Wolf, Peter Reiss, Jens D Lundgren, Amy C Justice, Schlomo Staszewski, Catherine Leport, Robert S Hogg, Caroline A Sabin, M John Gill, Bernd Salzberger, Jonathan A C Sterne, and the ART Cohort Collaboration\*

Lancet 2002; 360:119-29.

- 1<sup>er</sup> article. >800 citations dont des articles de recommandations de traitements
- 13 cohortes (12 européennes et 2 canadiennes, 1 USA)
- VIH1, >16 ans, naïfs de ARV débutant une cART avec  $\geq 3$  arv depuis  $\geq 1$ an
- 12 574 patients, 24 310 PA, 1 094 progression vers SIDA/décès dont 344 décès
- **Principal résultat: le niveau de CD4 auxquels les cART sont initiés sont prédictifs de la réponse clinique.** Sont également associés à un pronostic défavorable: une charge virale élevée, un âge avancé, toxicomanie IV, et stade SIDA.
- Probabilité de décès à 3 ans varie entre 0.8% et 43%
- Score pronostique mis à jour en 2007. Pronostic à 5 ans depuis l'initiation cART





## Risk calculator for HIV positive patients starting antiretroviral therapy

- Home
- Risk Calculator**
- Collaborating Cohorts
- Members of the study groups
- Steering Committee
- Publications
- Supplementary material
- Investigator pages

Please note that this calculator is only applicable to patients who are:

- HIV-1 positive
- No previous antiretroviral therapy (ART)
- Age 16 years or older

It estimates the probability of experiencing a new AIDS defining disease or death by the end of each year up to 5 years after the patient starts antiretroviral therapy. It also estimates the probability of death from all causes (either HIV or non-HIV related) for up to five years after the start of therapy. Please note that CDC disease stage is defined by clinical diseases only and not by reference to CD4 cell count. You must enter all five prognostic factors for the calculator to work.

### Enter patient's prognostic data at time of starting ART:

Age in years:  16 to 29  30 to 39  40 to 49  50 or over

CD4 cell count:  under 25  25-49  50-99  100-199  200-349  350 or over

HIV-1 RNA copies/ml:  under 100,000  100,000 or over

CDC disease stage:  A or B  C

HIV transmission through injection drug use:  yes  no

*For more information on the methods used in the calculations and the limitations on their use, please see the corresponding publication from the ART Cohort Collaboration:*

The ART Cohort Collaboration: Prognosis of HIV-1 infected patients up to five years after initiation of HAART: collaborative analysis of prospective studies. [AIDS 2007, 21:1185-1197](#) Writing committee: Margaret May, Jonathan Sterne, Caroline Sabin, Dominique Costagliola, Amy Justice, Rodolphe Thiébaud, John Gill, Andrew Phillips, Peter Reiss, Robert Hogg, Bruno Ledergerber, Antonella D'Arminio Monforte, Norbert Schmeisser, Schlomo Staszewski and Matthias Egger

[Click here to return to main risk calculator page](#)

Last updated 5th June 2007

<http://www.art-cohort-collaboration.org/>



Prognostic factor	Patient data
Age	30 to 39
CD4 cell count	350 or over
HIV-1 RNA copies/ml	under 100,000
CDC disease stage	A or B
Transmission through injection drug use	no

### Estimated probability of progression to new AIDS defining disease or death

Time from start of HAART	Predicted probability	95% Confidence interval
End of year 1	<b>1.8%</b>	1.5% to 2.1%
End of year 2	<b>3.1%</b>	2.7% to 3.6%
End of year 3	<b>4.3%</b>	3.8% to 4.9%
End of year 4	<b>5.4%</b>	4.8% to 6.1%
End of year 5	<b>6.4%</b>	5.7% to 7.3%

### Estimated probability of death

Time from start of HAART	Predicted probability	95% Confidence interval
End of year 1	<b>0.4%</b>	0.3% to 0.5%
End of year 2	<b>0.8%</b>	0.6% to 1.0%
End of year 3	<b>1.3%</b>	1.0% to 1.5%
End of year 4	<b>1.8%</b>	1.4% to 2.1%
End of year 5	<b>2.3%</b>	1.9% to 2.8%

# Prognosis of patients treated with cART from 36 months after initiation, according to current and previous CD4 cell count and plasma HIV-1 RNA measurements



The antiretroviral therapy cohort collaboration (ART-CC)\*

Lanoy E, May M, Mocroft A, Phillip A, Justice A, Chene G, Furrer H, Sterling T, Monforte AD, Force L, Gill J, Harris R, Hogg RS, Rockstroh J, Saag M, Khaykin P, de Wolf F, Sterne JA, Costagliola D.

AIDS. 2009;23(16):2199-208.

**Objectif:** étudier la valeur pronostique respective du statut immuno-virologique à l'initiation des cART, et après 6 et 36 mois de cART

**Principaux résultats:**

- **importance du succès virologique du premier traitement antirétroviral**
  - $\Delta$ CD4 entre M6 et M36 et valeur de CV à M6
- Sinon, c'est l'état **immuno-virologique récent** qui est associé au pronostic clinique et non l'état à l'initiation du traitement



# Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies



*Lancet* 2008; 372: 293-99

*The Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration\**

Hogg R, Lima V, Sterne J, **Grabar S**, Battegay M, Bonarek M, D'Arminio Monforte A, Esteve A, Gill J, Harris R, Justice A, Kitahata M, Lampe F, Mocroft A, Mugavero M, Staszewski S, Wasmuth JC, van Sighem A, Hayden A, Guest J, Egger M, May M.

- Comparaison de l'espérance de vie des patients VIH+ à celle observée en population générale
- **Principaux résultats:**
  - Entre des patients initiant cART en 1996-1999 vs 2003-2005 :
    - Augmentation de l'espérance de vie à 20 ans de 13 ans
    - passant de 36.1 -> 49.4 ans
  - Espérance de vie à 20 ans selon le taux de CD4 à l'initiation des ART
    - <100 CD4/mm<sup>3</sup> : 32.4 ans
    - ≥ 200 CD4/mm<sup>3</sup> : 50.4 ans

⇒ Plaide pour une initiation précoce des traitements
  - Persistance d'un « gap » entre l'espérance de vie d'une personne VIH+ qui débiterait son traitement à 20 ans **vs** une personne non-infectée:
    - 63 ans vs 80 ans

# Collaborations - II

## *CASCADE, Concerted Action on SeroConversion to AIDS and Death in Europe*

- **Sujets à contage daté**
- Participation de la FHDH depuis 2006 (Cascade 1997)
- Financée par l'UE, intégré au Projet EuroCoord
- Coordination Kholoud Porter (MRC, investigateur principal)
- 25 cohortes de 13 pays européens (Autriche, Allemagne, GB, Danemark, Espagne, France, Grèce, Italie, Pays-bas, Norvège, Suisse, Estonie, Pologne, Ukraine)  
+ Canada, USA, Australie
- 25 240 seroconvertisseurs (juillet 2011)

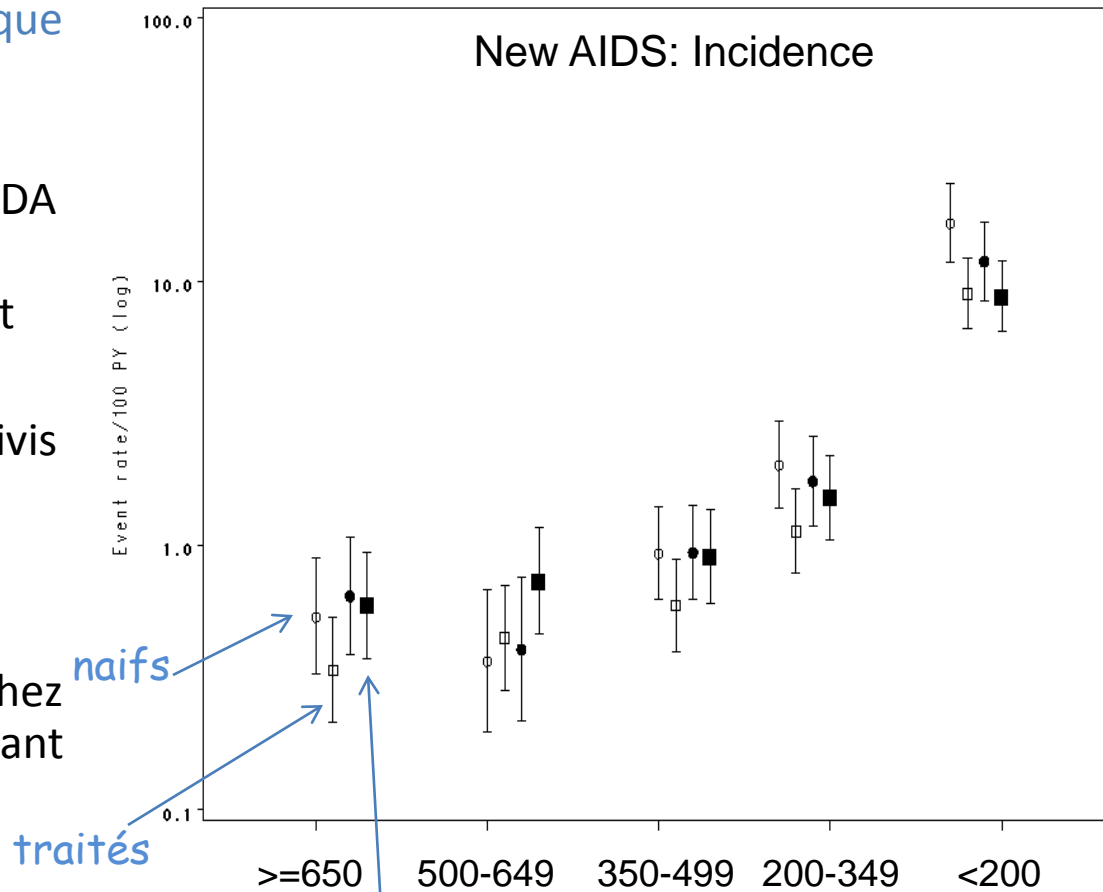
<http://www.cascade-collaboration.org/>

# Clinical Progression Rates by CD4 Cell Category Before and After the Initiation of Combination Antiretroviral Therapy (cART)

The open AIDS journal 2008; 2: 3-9.

Marguerite Guiguet<sup>\*1,2</sup>, Kholoud Porter<sup>3</sup>, Andrew Phillips<sup>4</sup>, Dominique Costagliola<sup>1,2</sup>, Abdel Babiker<sup>3</sup>, on behalf of the CASCADÉ Collaboration<sup>o</sup>

- Estimer les taux de progression clinique avant et après l'initiation des cART
- 2 types de suivis
  - "Suivi naïf" : 7317 pts naïfs non SIDA aux premiers CD4 après 1997
  - "Suivi sous cART" : 6376 pts début cART après 1997
  - 3911 pts contribuant aux deux suivis
- **Principal résultat:** sujets avec CD4 > 200/mm<sup>3</sup>
  - risque de SIDA 2 fois plus élevé chez sujets naïfs **vs** les sujets traités ayant le même taux de CD4



naïfs  
traités

Ajustement sur âge et sexe/gpe trans + ajustement sur la CV

# Collaborations - III

IMIT, AMRCS, ECS-Mothers & ECS-Infants, NSHRC-Mothers & NHPS-Infants, PISCIS, KOMPNET, CASCADE, ANRS CO3, SEROCO, Frankfurt HIV Cohort Study, San Raffaele, ANRS CO1/CO10, ERF, UK CHIC, Athens, LTR-Mothers & LTR-Infants, Swiss HIV Cohort Study, ICC, ANRS CO6, PRIMO, Co-RIS, MOCHV-Mothers & MOCHV-Infants, The Galapagos, MASTER Cohort, CHIPS, ANRS CO4, French Hospital's Database on HIV, HIV-MIP-Mothers & HIV-MIP-Infants, GEMES, Harbin, ANRS CO3, QUINTAINE, EuroSIDA, Madrid Cohort HIV Children, VACH, Modena Cohort Study, Danish HIV Study, ANRS CO8, COP, LOTE, ICONA, St. Pierre, Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe, Coordination, Cooperation HIV Programme (CHIP) & Institut de Santé Publique, d'Épidémiologie et de Développement (ISPED)

## COHERE, *Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research in Europe*

- **Projet collaboratif des cohortes européennes**
  - 30 pays européens, 31 cohortes
  - 6 000 enfants, 250 000 adultes HIV+, 28 000 mère-enfants
  - 2 centres coordinateurs régionaux (Bordeaux et Copenhague)
  - Début en 2005
- **Objectif:** mener des études épidémiologiques sur le pronostic et le devenir des pts infectés par le VIH en Europe incluant les mères, les enfants et les adultes.
- Favorise les études requérant un nombre de sujet important
- Financée par l'ANRS, la HIV Dutch Monitoring Foundation, le Medical Research Council, intégré au projet EuroCoord
- D Costagliola membre du comité exécutif



# Trends in virological and clinical outcomes in individuals with HIV-1 infection and virological failure of drugs from three antiretroviral drug classes: a cohort study

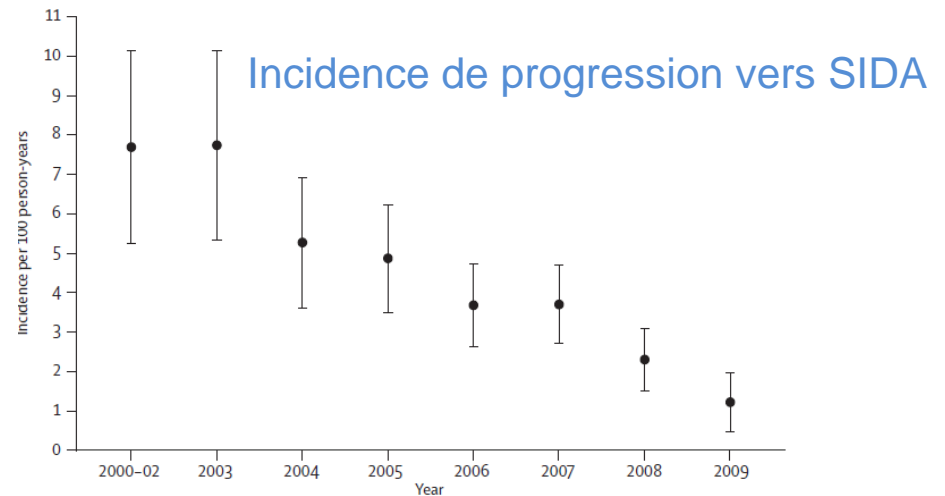
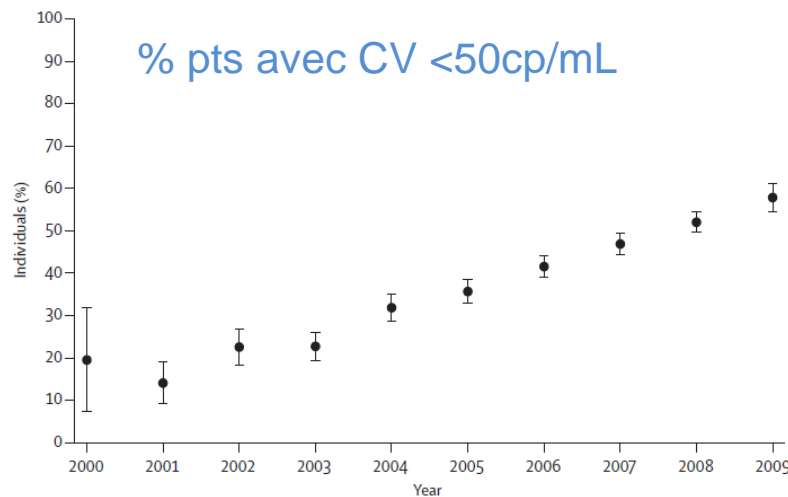
Lancet Infect Dis. 2012;12(2):119-27.

Just Accepted: 10/11/2011 10:58:11 AM  
Copyright © 2011 Elsevier B.V. All rights reserved.  
This article is published with open access at  
http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2011.10.011  
This article is published with open access at  
http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2011.10.011  
This article is published with open access at  
http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2011.10.011  
Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe

The Pursuing Later Treatment Option II (PLATO II) project team\* for the Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe (COHERE) Group\*

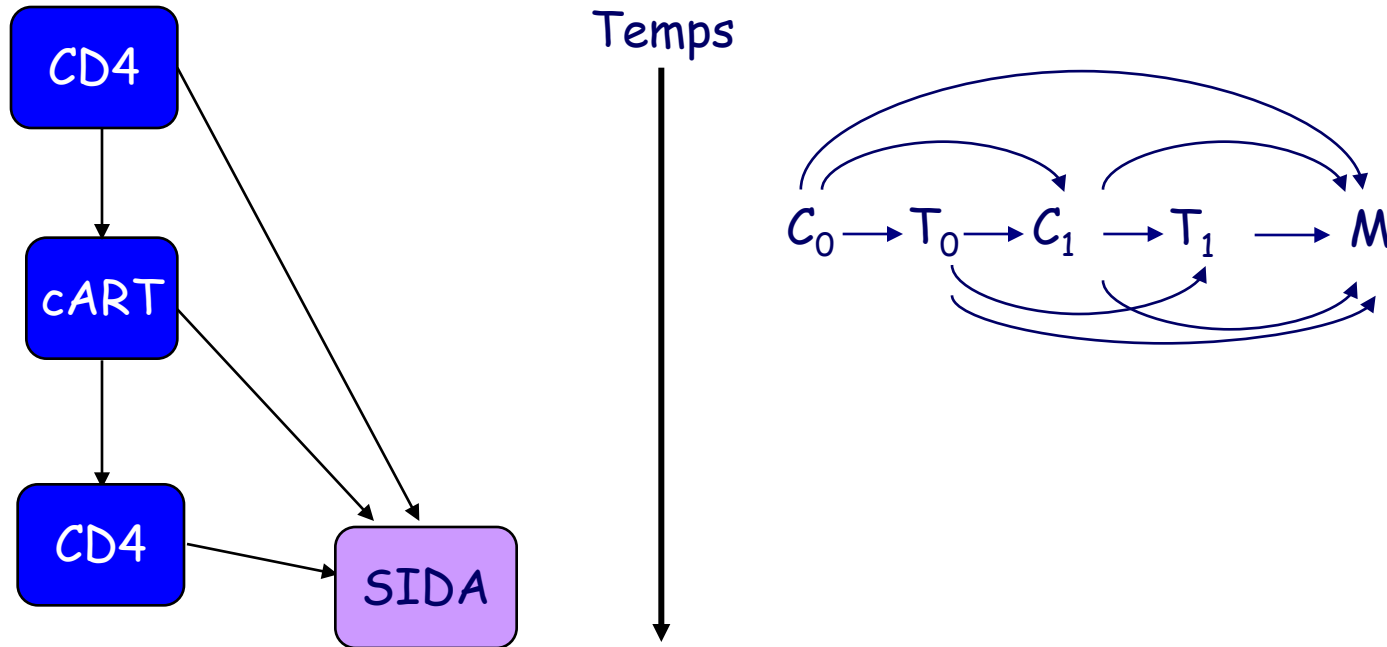
**Costagliola D**, Lodwick R, Ledergerber B, ....., Kjaer J, Chene G, Garup J, Phillips A.

- Projet Plato 2: patients en échecs aux 3 classes initiales d'antirétroviraux
- n= 2722 pts en échec (3%) / 91764 Cohere entre 2000-2009
- **Principaux résultats:** Amélioration du taux de succès virologique et de la progression vers le SIDA au cours des 10 années



- Reflet d'une meilleure disponibilité de nouveaux ARV mieux toléré et avec une faible cross-résistance? **Intérêt de santé publique** d'introduire de nouveaux ARV.

# Collaborations – IV



Les CD4 : un facteur de confusion qui dépend du temps

=> Estimation biaisée de l'effet des traitements avec méthodologies usuelles en situation observationnelle

# Collaborations - IV

## *HIV-CAUSAL Collaboration (HIV-Cohort Analyzed Using Structural Approaches to Longitudinal data)*

(M Hernan, Harvard school of Public Health)

- Cohortes de patients disposant d'une couverture sociale
  - 12 cohortes (5 européennes + USA)
  - 62 760 VIH+ naïfs ARV
- Utilisation de modèles marginaux structuraux et modèles structuraux emboîtés
- Financé par le NIH
- Quand traiter?

# When to Initiate Combined Antiretroviral Therapy to Reduce Mortality and AIDS-Defining Illness in HIV-Infected Persons in Developed Countries

Ann Intern Med. 2011;154(8):509-15.

An Observational Study

The HIV-CAUSAL Collaboration\*

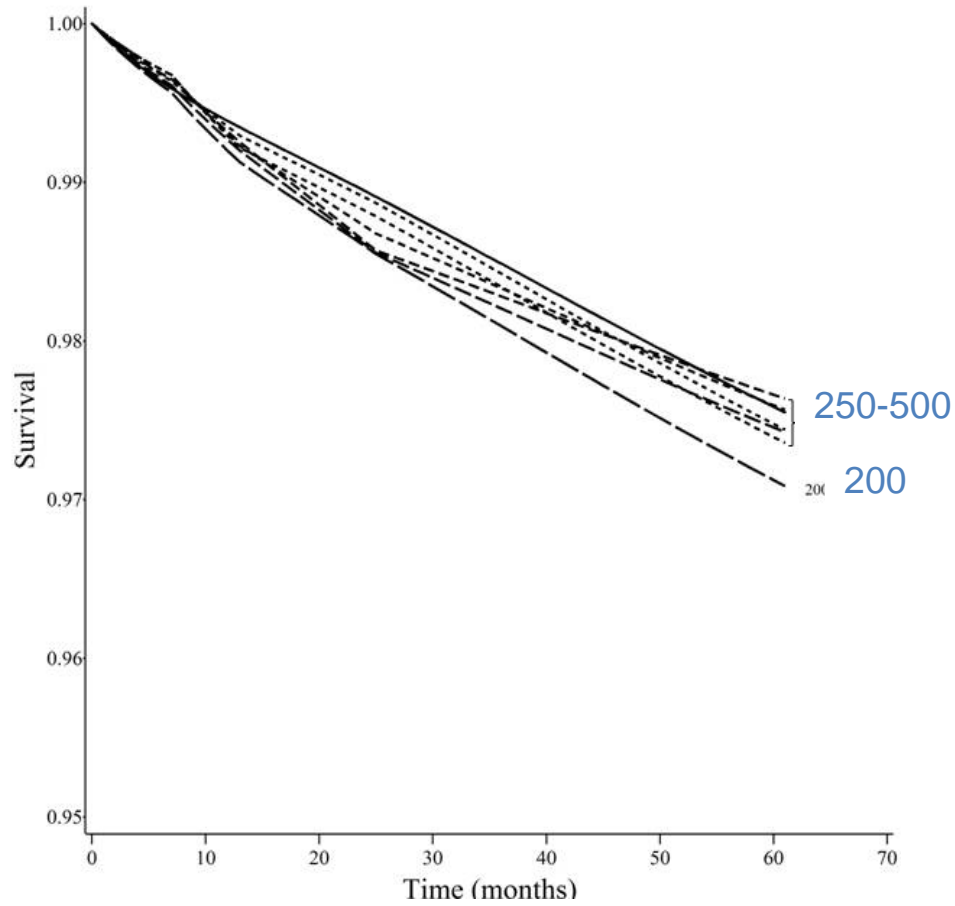
Cain LE, Logan R, Robins JM, Sterne JA, Sabin C, Bansi L, Justice A, Goulet J, van Sighem A, de Wolf F, Bucher HC, von Wyl V, Esteve A, Casabona J, del Amo J, Moreno S, Seng R, Meyer L, Perez-Hoyos S, Muga R, Lodi S, Lanoy E, Costagliola D, Hernan MA

- **Contexte:** consensus des recommandations pour initier les cART quand  $CD4 < 350/mm^3$  mais débat pour la stratégie à adopter entre 200-500/ $mm^3$
- **Objectif:** Déterminer le niveau de CD4 optimal pour débiter les traitements
- **Méthode:** MSM dynamique pour comparer différentes stratégies d'initiation des cART selon un seuil de CD4 compris entre 200 et 499 / $mm^3$
- N= 20 971 pts naïfs non SIDA avec  $CD4 \text{ baseline} \geq 500/mm^3$  dont 8392 pts ont baissé leur CD4 entre 200-499/ $mm^3$

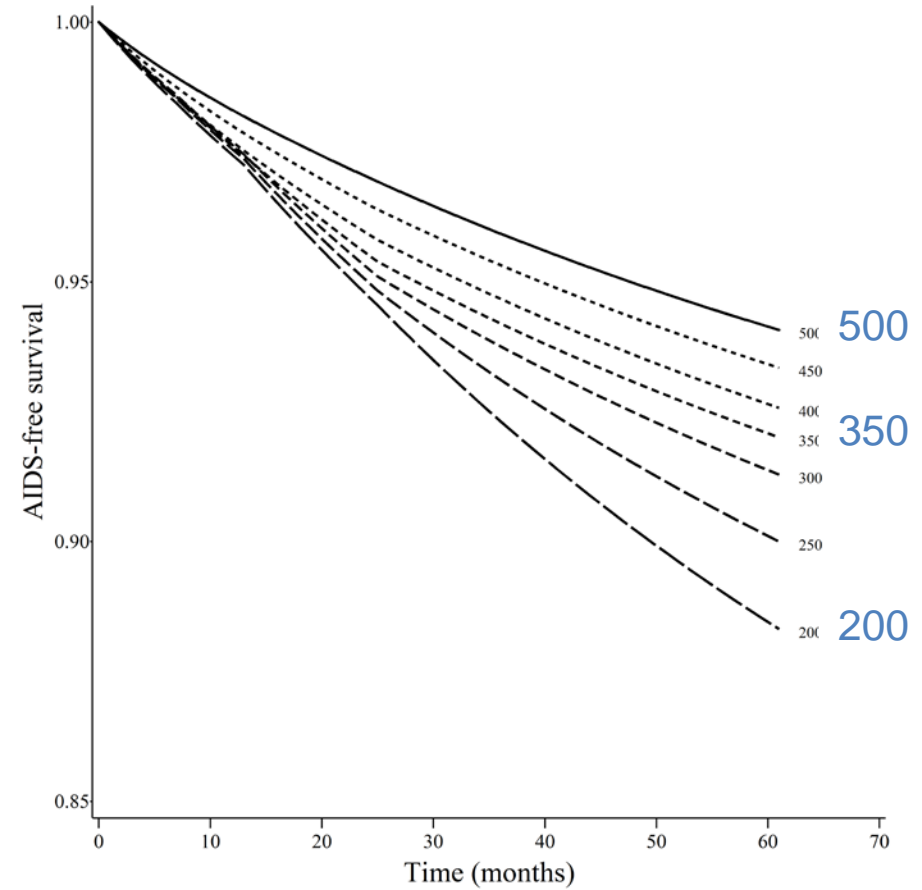


# HIV-Causal

■ Survie



■ Survie sans Sida ni décès



=> Plaide pour débuter les cART lorsque les CD4 > 350/mm<sup>3</sup>

# Pourquoi des collaborations ?

- Avoir la **puissance statistique** nécessaire +++
  - ❑ Pronostic long terme sur événements cliniques devenus rares
  - ❑ Pas de RCT
- Etudier des problématiques identiques avec plus de variabilité et des contextes différents
  - => Augmente la **généralisabilité** des résultats
- Etablir des **collaborations méthodologiques**
  - ❑ avec des équipes internationales reconnues
  - ❑ terrains d'échanges scientifiques formateurs: S Abgrall à Bristol (ART-CC), E Lanoy à Harvard school of Public Health (HIV CAUSAL)

# Apports des collaborations

## ■ Apports scientifiques et méthodologiques

- ❑ Résultats scientifiques valides implémentés dans les recommandations nationales et internationales
- ❑ Publications dans revues à fort IF
- ❑ **IWOD** International Workshop of HIV Observational Databases
  - Organisé depuis 1998, Financé par GSK jusqu'en 2008 puis par Eurocoord depuis
  - D Costagliola fait partie du comité scientifique depuis 2000

## ■ Apports en interne pour la FHDH

- ❑ Méthodes statistiques (qs)
- ❑ Confrontation aux autres => regard sur ses propres pratiques
- ❑ Amélioration des procédures internes data management par le travail sur les format d'échange de données

# Comment collaborer?

- Tout le monde peut proposer un projet !
- Chaque collaboration a son mode de fonctionnement propre
- Pas d'overlap avec les projets individuels des cohortes
- Quelque soit le projet et son leader l'accord du CS du GEC est requis
- **Procédures:**
  - Contacter la coordinatrice du GEC M Mary-Krause  
[mmary@ccde.chups.jussieu.fr](mailto:mmary@ccde.chups.jussieu.fr)
  - Remplir le formulaire de demande projet GEC [www.ccde.fr](http://www.ccde.fr)
  - Accord du CS du GEC
  - Ecrire un projet « concept sheet » in english
  - Accord du steering committee de la collaboration