

# Infection par VIH-2

## Etat des lieux

*(données de la cohorte française)*

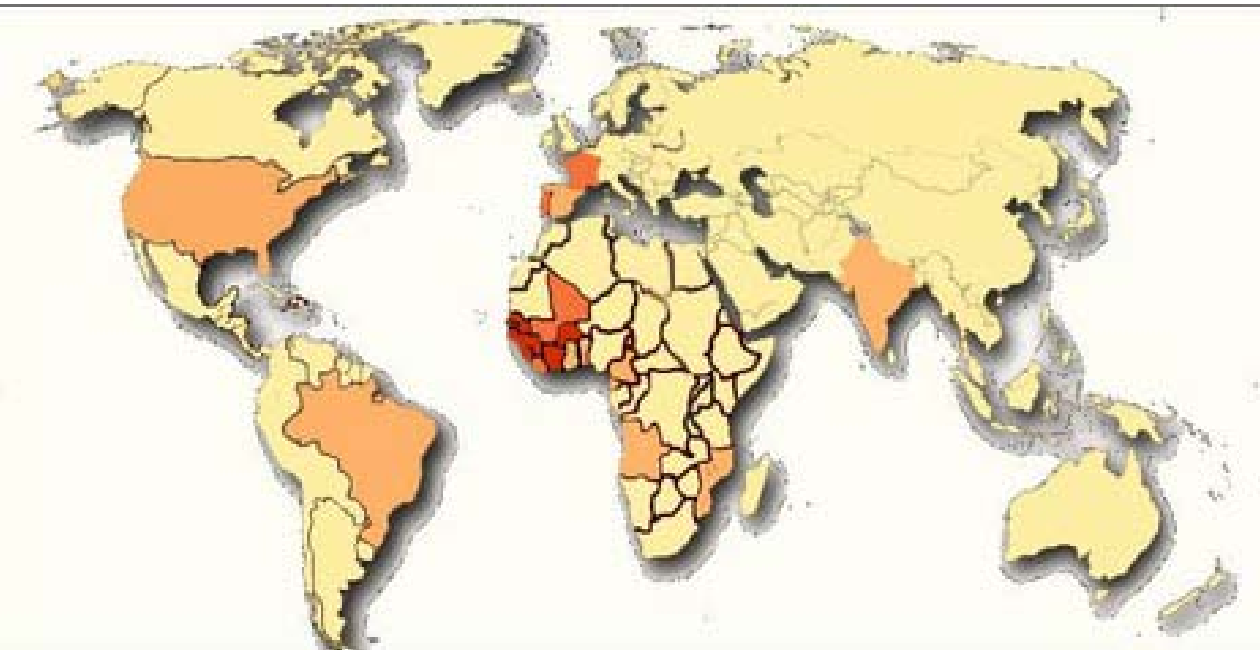
Pr S MATHERON

Service des maladies infectieuses et tropicales  
Hôpital Bichat- Claude Bernard



5<sup>ème</sup> Conférence francophone VIH/sida  
Casablanca, mars 2010

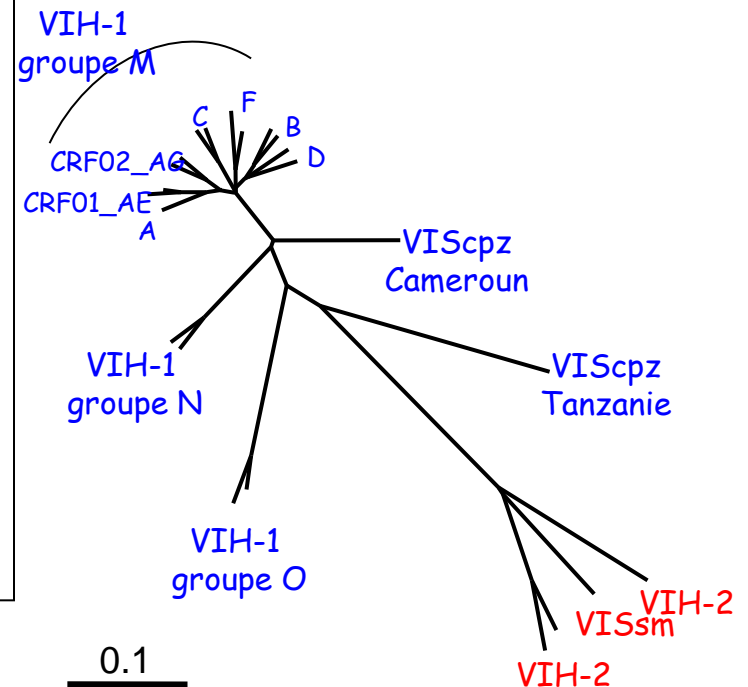
# VIH-2: rappel (1)



- 1986 : découverte du VIH-2
- Afrique de l'Ouest : 1.000, 000 personnes infectées
  - Guinée-Bissau : épicerie
    - Présent dès 1924 - 1956
    - 8-10% de la population générale en 1990 ; 4.7% en 2007
    - Prévalence 5 x plus élevée dans la tranche chez + de 45 ans
- Europe :
  - Portugal (1984-2006 : 5.4% des cas VIH)
  - France (nouveaux cas VIH, 2003-2008 : 2 %)

# VIH-2 : rappel (2)

- Réservoir naturel SIVsm
- 8 sous types (A-H)
- Moindre pathogénicité
- Moindre transmissibilité
- Titres d'ARN plasmatique plus faibles
- Titres d'ADN proviral comparables
- Arsenal thérapeutique limité



# VIH-2 : rappel (3)

- **Quantification de la charge virale**
  - (Virémies cellulaire et plasmatique)
  - **ARN VIH-2 plasmatique**
    - PCR en temps réel
      - Amorces et sondes localisées dans le gène *gag*
      - Utilisation d'un standard externe quantifié par microscopie électronique : HIV-2 sous type A NIHZ
      - Extraction automatisée de 1ml de plasma
      - Seuil : 250 puis 100 copies/ml
    - laboratoires spécialisés (pas de kits commerciaux)
    - 28 fois moins élevée que CV VIH-1
  - **ADN proviral VIH-2**
    - titres comparables à ceux de VIH-1

*Simon F et al, AIDS, 1993*

*Andersson S et al, Arch Intern Med. 2000*

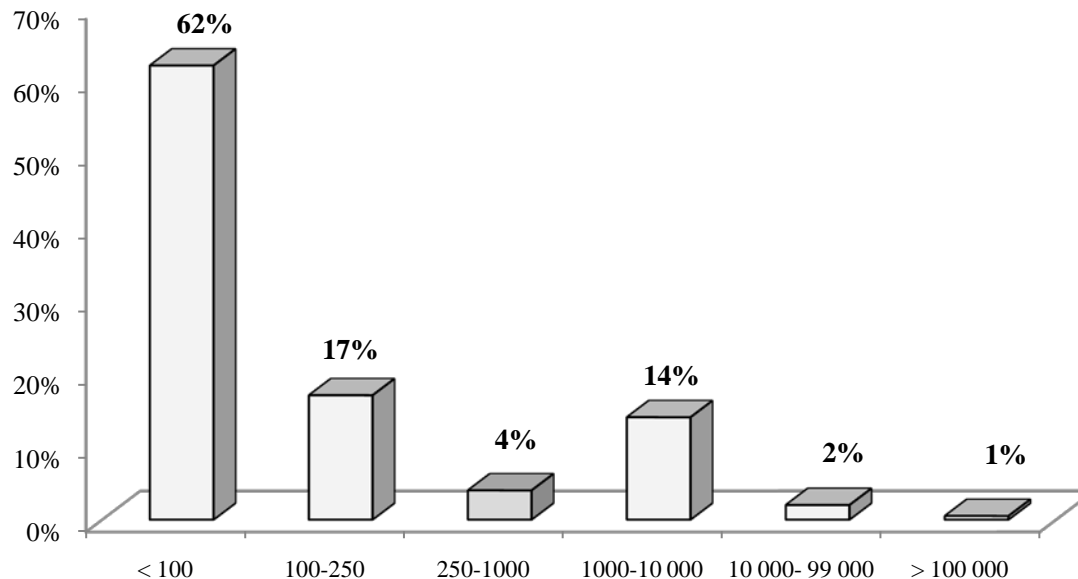
*Damond F et al, J Clin Microbiol. 2001, J Clin Microbiol. 2002, J Clin Microbiol. 2005*

# Quantification ARN VIH-2 plasmatique

– France, Cohorte ANRS (2009)

*(seuil détectabilité: 100 copies, depuis 1/2004)*

- Charge virale indétectable **62%**
- Fréquence détectabilité : **38%** médiane : **2,8 log<sub>10</sub> copies**



# Prise en charge des patients adultes infectés par VIH-2

- Progression clinique
  - Facteurs prédictifs
- Traitement ARV
  - Résistance aux ARV
    - données in vitro
    - données in vivo
  - Réponse immuno - virologique au traitement ARV combiné
  - PTME

- Sources
  - Cohorte française ANRS « VIH-2 »
  - Réseau européen ACHIEV2e
    - 10 centres en Europe
    - Gambie
    - USA, Canada
    - .....
- *Doubles séropositivités/ infections VIH-1+2 exclues de cette présentation*



# Cohorte ANRS CO5 VIH-2

## Cohorte évaluant l'histoire naturelle de l'infection à VIH-2

- Début en 1994
- 121 centres investigateurs
- 754 patients inclus (21/10/2009)

- Investigateur coordonnateur  
Sophie Matheron *SMIT, Bichat-Claude Bernard*
- Coordination virologique  
Francoise Brun-Vézinet , *Laboratoire de Virologie, Bichat-Claude Bernard*  
Florence Damond  
Diane Descamps  
Francois Simon, *Laboratoire de Virologie, Saint-Louis*
- Coordination immunologique  
Brigitte Autran, *Laboratoire d'immunologie cellulaire, Pitié-Salpêtrière*
- Coordination méthodologique  
Genevieve Chêne , *INSERM U593, Bordeaux*  
Antoine Bénard

- Monitoring  
Dien Le, *SMIT, Bichat*  
, Soinia Savigny, *INSERM U593*
- Statistique et informatique  
Audrey Taïeb, *INSERM U593*

- Objectifs initiaux
  - Etudier l’histoire naturelle de l’infection VIH-2 chez les patients adultes suivis et pris en charge dans des centres hospitaliers français, selon les mêmes modalités que les patients infectés par VIH-1
- Critères d’inclusion
  - Infection par VIH-2 seul, âge > 18 ans, couverture sociale, séjour en France prévu > 1an, consentement éclairé
- Évolution depuis la création
  - Analyse des facteurs prédictifs de progression
  - Banque de spécimen pour études satellites
    - Virologiques :
      - tests de quantification de la charge virale plasmatique
      - variabilité génétique
      - évaluation de la sensibilité aux antirétroviraux
    - Immunologiques
  - Etude de la réponse immuno-virologique au traitement
  - Création et animation du réseau ACHIEV2e (2005)



- 754 patients
  - Age moyen : 41 ans
  - Sex-ratio 0,60
  - Origine :
    - Afrique de l'ouest et centrale 73% *81% Sénégal, Mali, Côte d'Ivoire*
    - Europe 15%
  - Contamination
    - Afrique de l'Ouest 66%
    - hétérosexuelle 82%
  - CD4 : 503/mm<sup>3</sup> (28%)
  - CD8 : 704/ mm<sup>3</sup> (42%)
  - Charge virale < 100 cp/ml **62%**  
> 100 cp/ml 38% médiane : 2,8 log<sub>10</sub> copies

## Groupe CDC

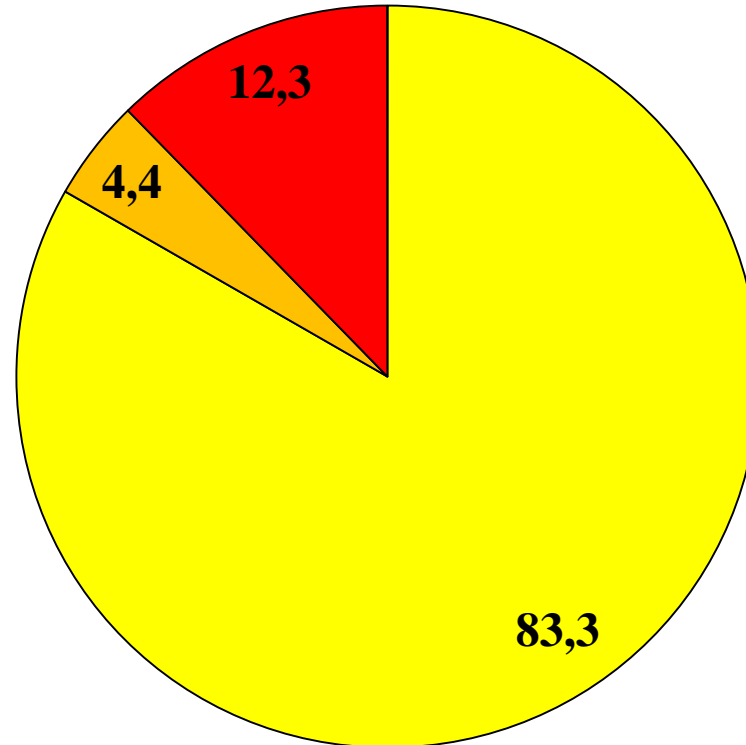
A 553 CD4

B 375 CD4

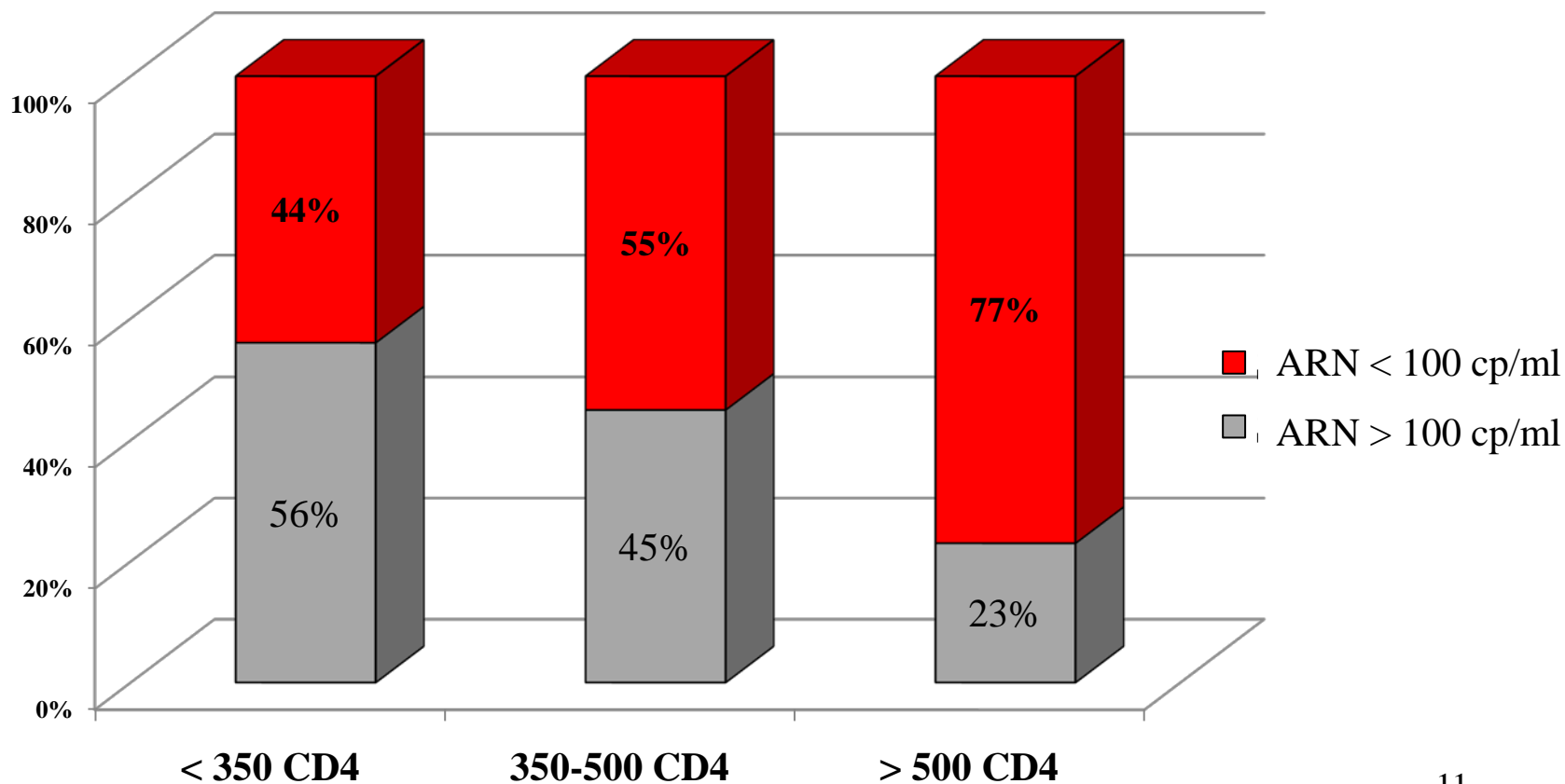
C 211 CD4



Tuberculose 25%



Proportion de patients ayant une charge virale plasmatique détectable (> 100 cp/ml) en fonction du nombre de lymphocytes T CD4 à l'inclusion  
Cohorte ANRS VIH-2



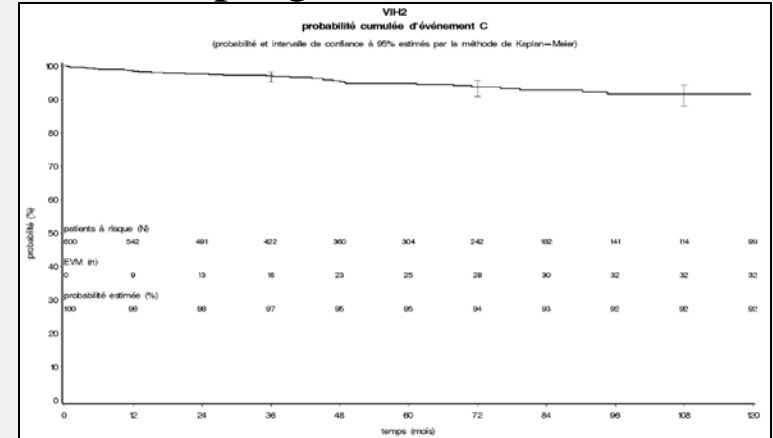
713 patients

- suivi médian : 61 mois
- 687 patients suivis  $\geq 2$  fois

## Traitement ARV

- avant inclusion : **26 %**
  - HAART : 49%
  - durée : 12 mois
- après inclusion : **26%**
  - TriNUC 7%
  - 2NUC+1IP 69%
- progression sida : n= 36 (6%)
- décès : n = 47

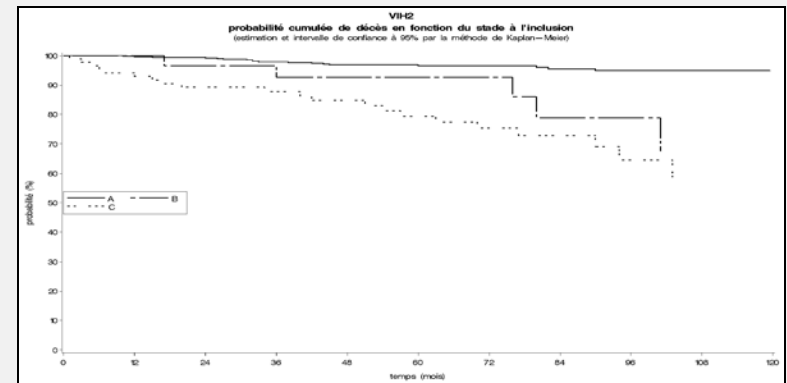
- Probabilité de non progression au sida : **92% à 10 ans**



- 1<sup>ère</sup> IO classante pendant le suivi : tuberculose (25%)

- Probabilité de survie : **89% à 10 ans**

- 99% à 1 an
- 94% à 5 ans



# Etude comparative VIH-1/ VIH-2 Cohortes ANRS Aquitaine, VIH-2

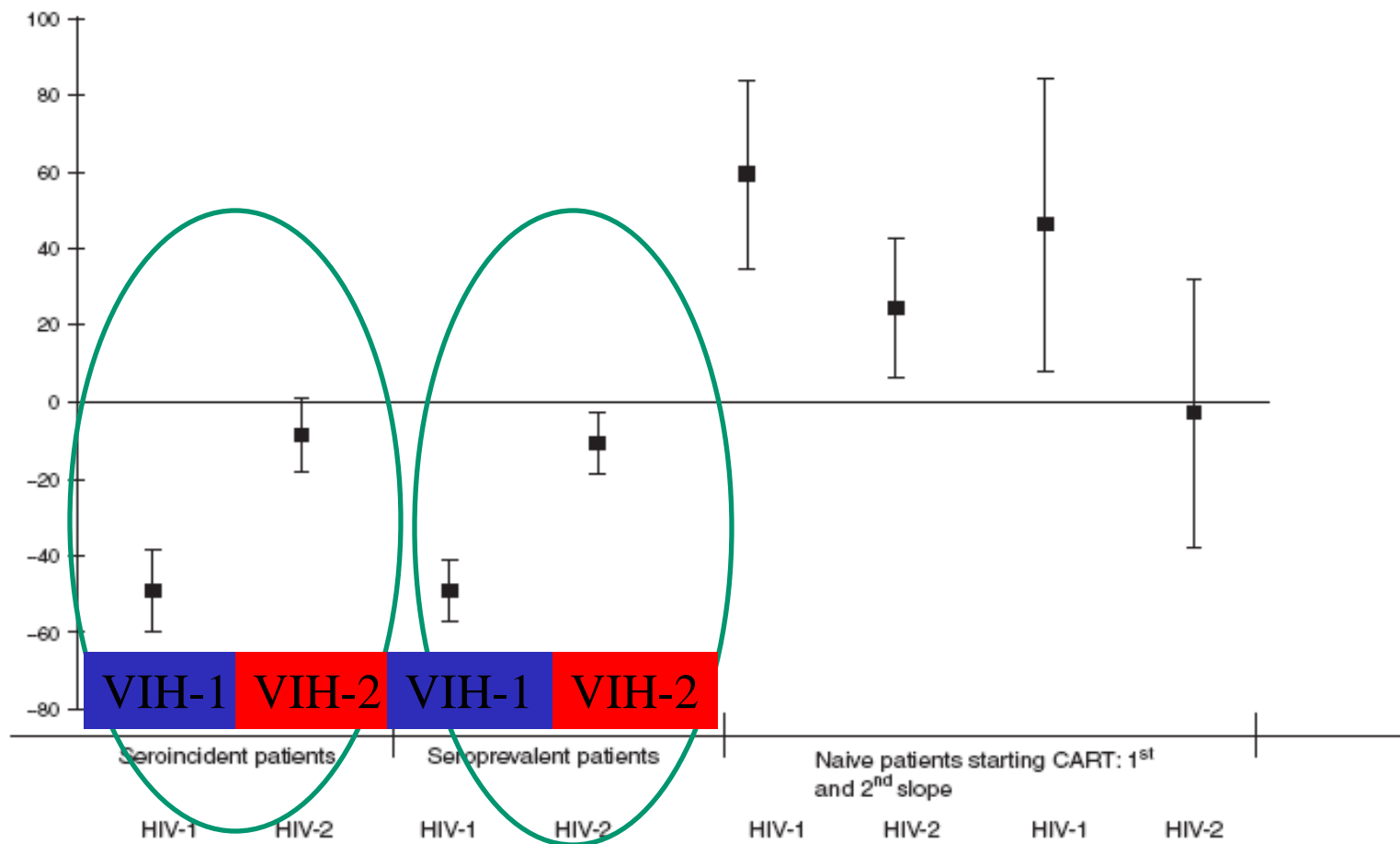


Fig. 2. Estimated rates of CD4 cell decrease in HIV-1 and HIV-2-infected patients. CART, Combination antiretroviral therapy.

# Facteurs prédictifs de progression clinique

## Facteurs prédictifs de

- |                               | HR                    |
|-------------------------------|-----------------------|
| – progression clinique :      |                       |
| • âge > 40 ans                | 11                    |
| • ARN VIH-2 plasmatique       | 2.5 /log10 copies/ ml |
| – progression au Sida :       |                       |
| • antécédents de symptômes B  | 7.7                   |
| • CD4 < 200/mm <sup>3</sup>   | 5                     |
| – décès :                     |                       |
| • antécédents de pathologie C | 9                     |
| • ARN VIH-2 plasmatique       | 3                     |

# Traitement antirétroviral

- Résistance naturelle des souches VIH-2/SIV
  - aux inhibiteurs non nucléosidiques
    - efavirenz, névirapine, etravirine, rilpivirine
    - Différences de structure au niveau de la poche de fixation des INNTIs  
au niveau de résidus conservés et non conservés 101, 106, 138, 181, 188, et 190
  - aux inhibiteurs de fusion (T20)
    - protéine TM gp36 VIH-2 trop divergente par rapport à gp 41 VIH-1 pour permettre la fixation de l' enfuvirtide

# Traitement antirétroviral

- Sensibilité aux INTIs
  - **identique à VIH-1 pour tous les INTIs : AZT, d4T, 3TC, FTC, ddI, TDF, ABC**
  - Polymorphisme naturel : 6 positions avec AA impliqués dans la résistance  
VIH-1: 69N, 75I, 118I, 210N, 215S, 219 E
    - prédisposerait à la sélection de profils de mutation différents du VIH-1 à l'échec?
- Echecs sous INTIs
  - **Sélection préférentielles des mutations K65R et Q151M** sur le gène de la RT chez les patients traités par INTIs >>>> TAMs  
(D Descamps, J Med Virol 2004)
  - Sensibilité phénotypique *in vitro* diminuée pour l'ensemble des INTIs en présence des mutations Q151M et V111I  
(F Damond, AVT 2005)



# Traitement antirétroviral

- Sensibilité aux IPs (*D Desbois AAC, 2008*)
  - Similaire à celle du VIH-1 pour lopinavir et darunavir
  - Résistance naturelle à l'amprénavir
  - Possible résistance à atazanavir et tipranavir
  - 23 positions polymorphiques dont certaines associées à la résistance aux IPs chez le VIH-1
- Echecs sous IPs
  - Mutations sélectionnées localisées aux mêmes positions que chez VIH-1 (*F Damond, JCM 2005*)
  - Résistance phénotypique à l'ensemble des IP en présence des mutations 46, 54, 82 et 90

# Traitement antirétroviral

- Sensibilité aux inhibiteurs d'intégrase : raltegravir, elvitegravir (*B Roquebert, JAC, 2008*)
  - id à celle de VIH-1
- Echecs sous INI
  - sélection de mutations Q148K/R et N155H sous raltegravir (*Roquebert, AIDS, 2008; Garrett, AIDS 2008*)
    - persistance après arrêt des INI (*Roquebert, CROI 2010*)

# Réponse au traitement (cART)

61 patients naïfs d'ARV

cART:

- 3 INTI (23%), 2 INTI+IP (77%)

CD4 à l'inclusion : 136/mm<sup>3</sup>

Suivi : 32 mois

Progression clinique :

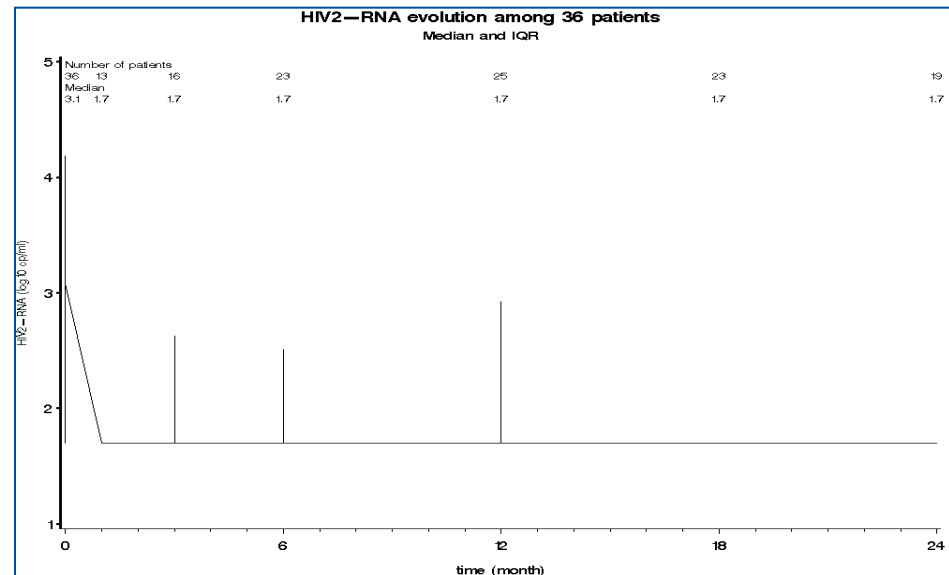
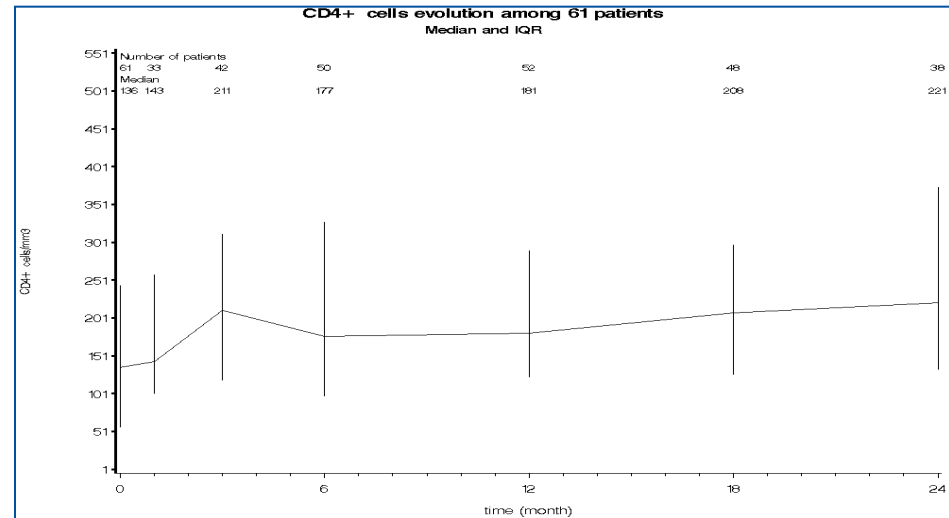
- 5 décès, 8 sida

• Réponse immunologique (IP/ non IP)

- + **41 CD4** à M12
- + **62 CD4** à M24

• Réponse virologique (n=36)

- 25/36 avec ARN détectable à J0
  - médiane : 3.9 log<sub>10</sub> cp/ml
- ARN < 2 log<sub>10</sub> cp/ml dès M3



# Réponse au traitement (cART)

- cART incluant lopinavir/r
  - 29 patients naïfs (2002-2007)
  - Réponse = gain  $\geq 50$  CD4 à M6, et ARN  $< 100$  cp/ml
  - Durée cART : 101 semaines
  - A S24,
    - **Réponse : 59%**
    - Gain de CD4 (médiane)
      - +71/mm<sup>3</sup> (IQR: 12-112) à S24,
      - **+142/mm<sup>3</sup> (IQR: 75-173) à S48,**
      - +163/mm<sup>3</sup> (IQR: 118-286) à S72
      - +132/mm<sup>3</sup> (IQR: 110-275) à S96.
  - Pente estimée des CD4
    - Court terme (S0-S12) **+23 CD4/mm<sup>3</sup>/mois** (CI: 7-39)
    - Long terme (S13-S96) **+8 CD4/mm<sup>3</sup>/mois** (CI: 5.1-11.3).

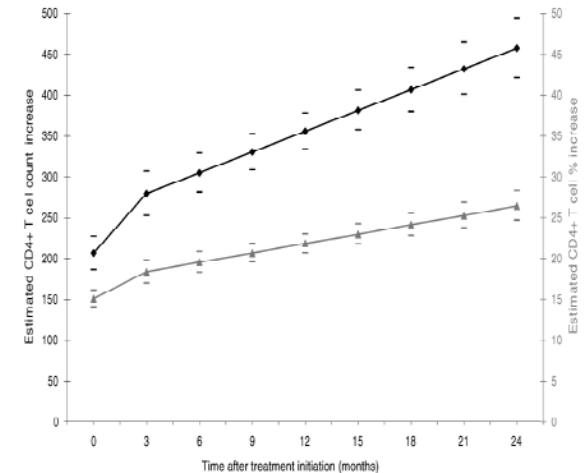


Fig. 1. Estimated CD4 cell count increase (absolute value, percentage and 95% confidence intervals) in naive HIV-2-infected patients after initiation of lopinavir/ritonavir-containing antiretroviral regimens. Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales CO5 HIV-2 Cohort, 2002-2007.

# Etude comparative VIH-1/ VIH-2 Cohortes ANRS Aquitaine, VIH-2

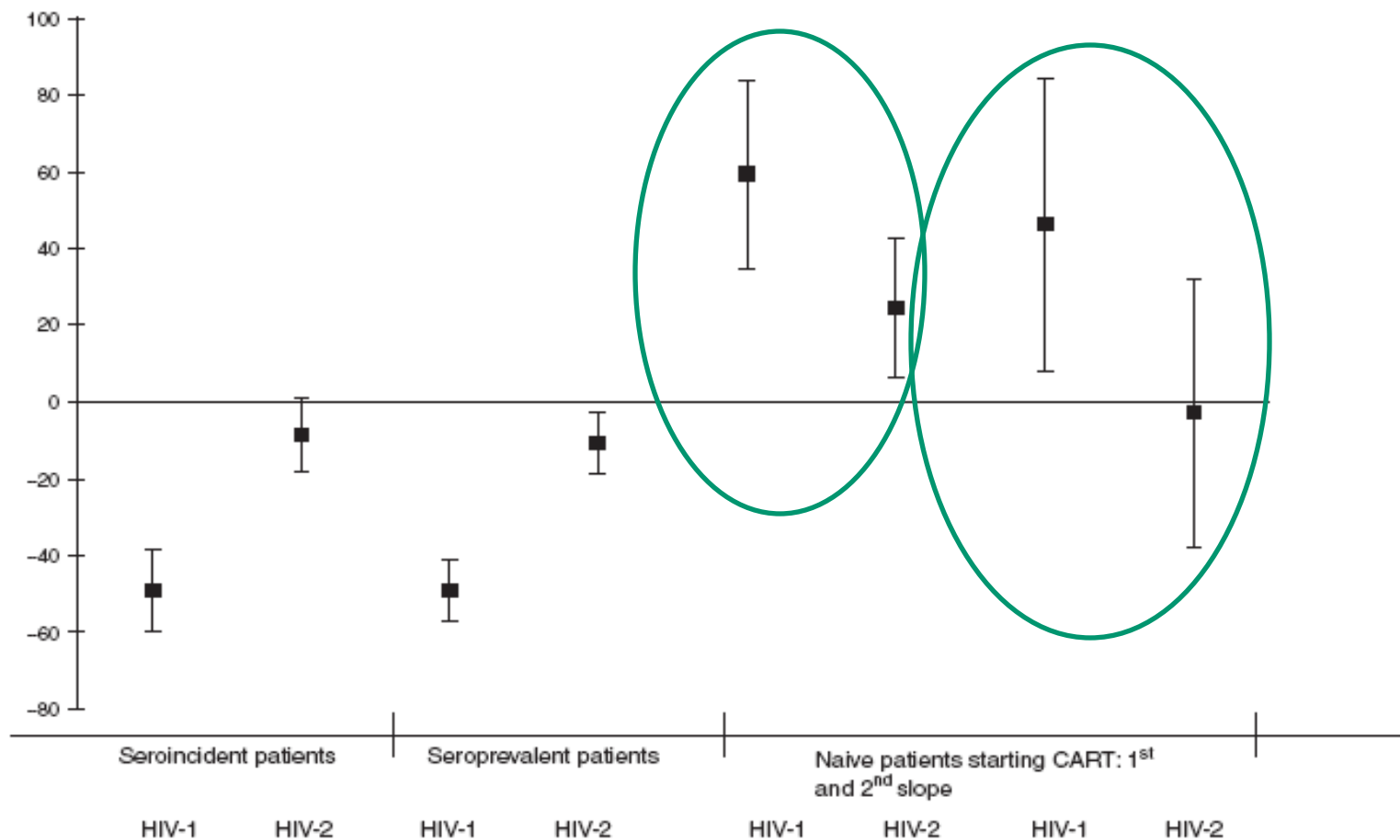


Fig. 2. Estimated rates of CD4 cell decrease in HIV-1 and HIV-2-infected patients. CART, Combination antiretroviral therapy.

# Etude comparative VIH-1/ VIH-2 Cohortes ANRS Aquitaine, VIH-2

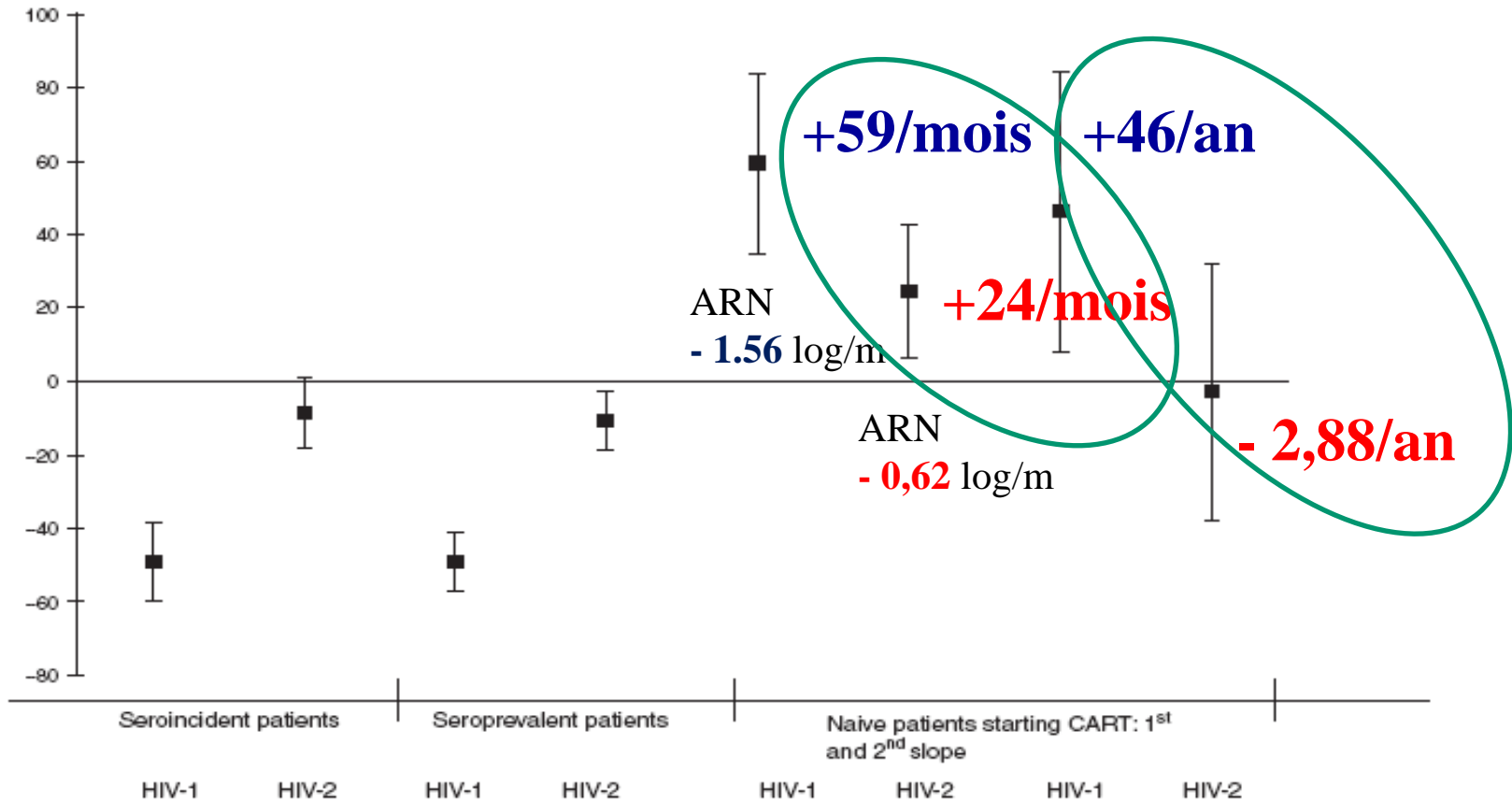


Fig. 2. Estimated rates of CD4 cell decrease in HIV-1 and HIV-2-infected patients. CART, Combination antiretroviral therapy.

# Immuno-virological response to triple NRTI and ritonavir-boosted PI in treatment-naïve HIV-2-infected patients

## The ACHIEV<sub>2</sub>E collaboration study group

Antoine BENARD<sup>1</sup>, Audrey TAIEB<sup>1</sup>, Ard van SIGHEM<sup>2</sup>, Francisco ANTUNES<sup>3</sup>,  
Jean RUELLE<sup>4</sup>, Vicente SORIANO<sup>5</sup>, Alexandra CALMY<sup>6</sup>, Claudia BALOTTA<sup>7</sup>,  
Florence Damond<sup>8</sup>, Françoise BRUN-VEZINET<sup>8</sup>, Geneviève CHENE<sup>1</sup>,  
Sophie MATHERON<sup>9</sup> and the ACHIEV<sub>2</sub>E study group

1. INSERM, U897, CIC-EC 7, Bordeaux, France; 2. Stichting HIV Monitoring, Amsterdam, Netherlands; 3. Hospital de Santa Maria, Lisbon, Portugal;  
4. AIDS Reference Laboratory, Louvain, Belgium; 5. Hospital Carlos III, Madrid, Spain; 6. Hôpitaux Universitaires de Genève, Switzerland;  
7. University of Milan, Italy; 8. APHP, Hôpital Bichat – Claude Bernard, Paris, France; 9. APHP, Hôpital Bichat – Claude Bernard, Paris, France

# Objective and study design

- **Objective:** To compare immunological and virological response to rtv-boosted PI containing-cART versus triple NRTI regimens among antiretroviral-naïve HIV-2-infected patients
- **Study design**
  - Retrospective multicohort collaboration of 7 European cohorts
- **Population:** Confirmed HIV-2 mono-infected adults, starting a first line cART after January 1st, 1998
- **Statistical analyses**
  - on treatment: censored at major treatment modification
  - Two-phase linear mixed models
    - short-term response: from treatment initiation to month 3
    - long-term response: from month 4 to month 12
  - adjusted for baseline HIV-2 RNA and geographical origin



# Main characteristics

		3 NRTI (n=44)	rtv-boosted PI (n=126)	<i>p</i>
<b>Male gender</b>	N (%)	23 (52)	64 (51)	0.67
<b>Age ≥ 45 years</b>	N (%)	26 (59)	64 (51)	0.38
<b>Infection through heterosexual contact</b>	N (%)	35 (80)	104 (83)	0.65
<b>Birth in Africa</b>	N (%)	28 (64)	100 (79)	0.04
<b>AIDS before cART initiation</b>	N (%)	8 (18)	28 (22)	0.67
<b>Plasma HIV-2 RNA ≥500 copies/ml</b> (n=110 with available data)	N (%)	11 (48)	56 (64)	0.16
<b>CD4 count (cells/mm<sup>3</sup>)</b> (n=134 with available data)	Median [IQR*]	216 [150-287]	170 [72-275]	0.21
<b>Duration of first line cART (months)</b>	Median [IQR*]	19 [7-40]	20 [11-34]	
<b>Major treatment modification</b> (during the first 12 months of treatment)	N (%)	10 (23)	15 (12)	

\* Inter-Quartile Range

# Main characteristics

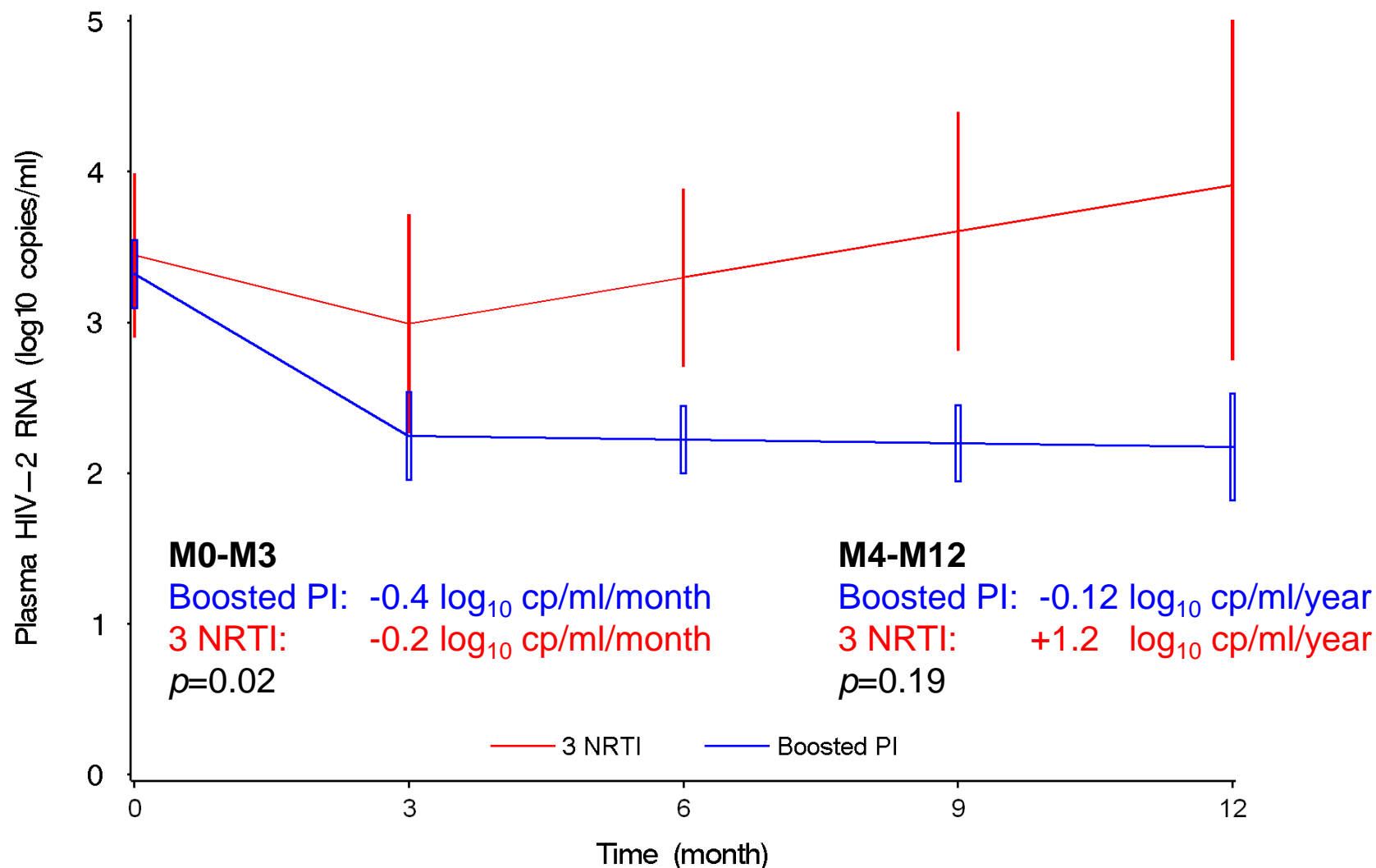
		3 NRTI (n=44)	rtv-boosted PI (n=126)	<i>p</i>
<b>Male gender</b>	N (%)	23 (52)	64 (51)	0.67
<b>Age ≥ 45 years</b>	N (%)	26 (59)	64 (51)	0.38
<b>Infection through heterosexual contact</b>	N (%)	35 (80)	104 (83)	0.65
<b>Birth in Africa</b>	N (%)	28 (64)	100 (79)	0.04
<b>AIDS before cART initiation</b>	N (%)	8 (18)	28 (22)	0.67
<b>Plasma HIV-2 RNA ≥500 copies/ml</b> (n=110 with available data)	N (%)	11 (48)	56 (64)	0.16
<b>CD4 count (cells/mm<sup>3</sup>)</b> (n=134 with available data)	Median [IQR*]	216 [150-287]	170 [72-275]	0.21
<b>Duration of first line cART (months)</b>	Median [IQR*]	19 [7-40]	20 [11-34]	
<b>Major treatment modification</b> (during the first 12 months of treatment)	N (%)	10 (23)	15 (12)	

\* Inter-Quartile Range

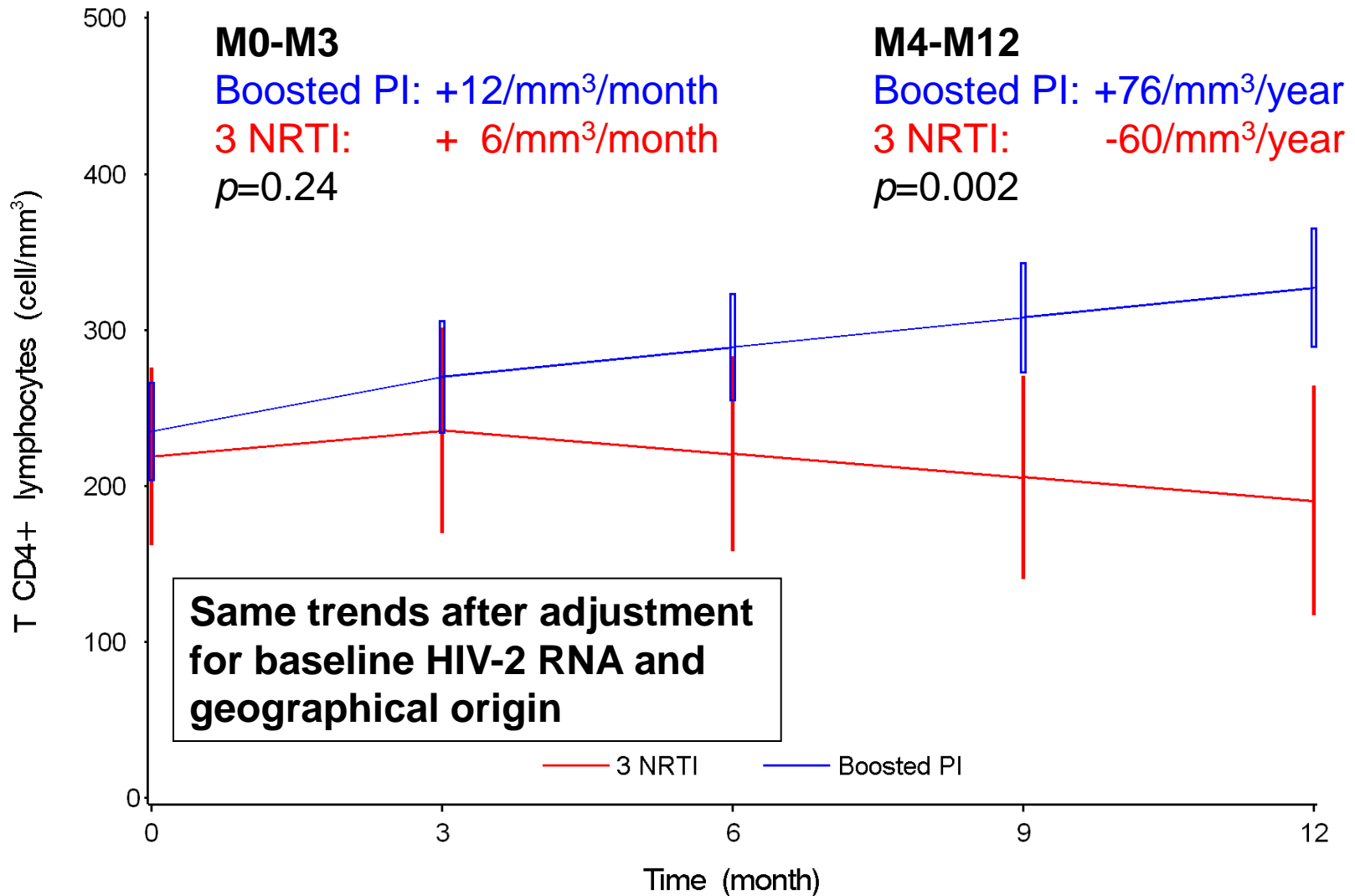
# Description of first line cART

<b>cART</b>	<b>N</b>	<b>(%)</b>
<b>Triple NRTI</b>		
Abacavir + AZT + 3TC	32	(72)
DDI + AZT + 3TC	3	(7)
DDI + 3TC + d4T	3	(7)
Abacavir + DDI + d4T	2	(5)
Other	4	(9)
<b>Rtv-boosted PI</b>		
Lopinavir	76	(61)
Indinavir	18	(14)
Saquinavir	16	(13)
Atazanavir	8	(6)
Fos-amprenavir	7	(5)
Darunavir	1	(1)

# Estimated HIV-2 RNA changes in patients with detectable values at treatment initiation (n=67)



# Estimated CD4 cell count changes (n=158)



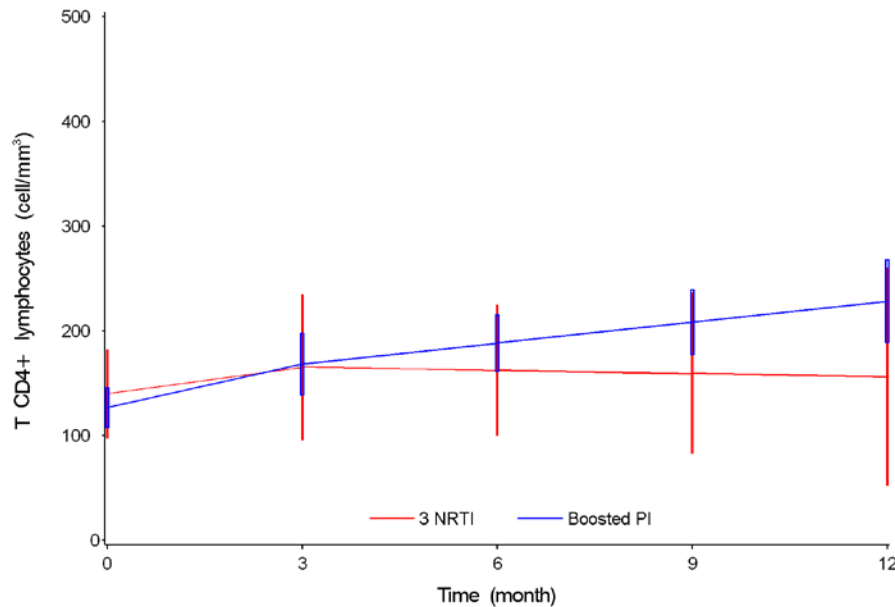
# Estimated CD4 cell count changes stratified on baseline CD4 cell count

Baseline CD4 count  $<200/\text{mm}^3$   
(n=71)

Baseline CD4 count  $\geq 200/\text{mm}^3$   
(n=63)

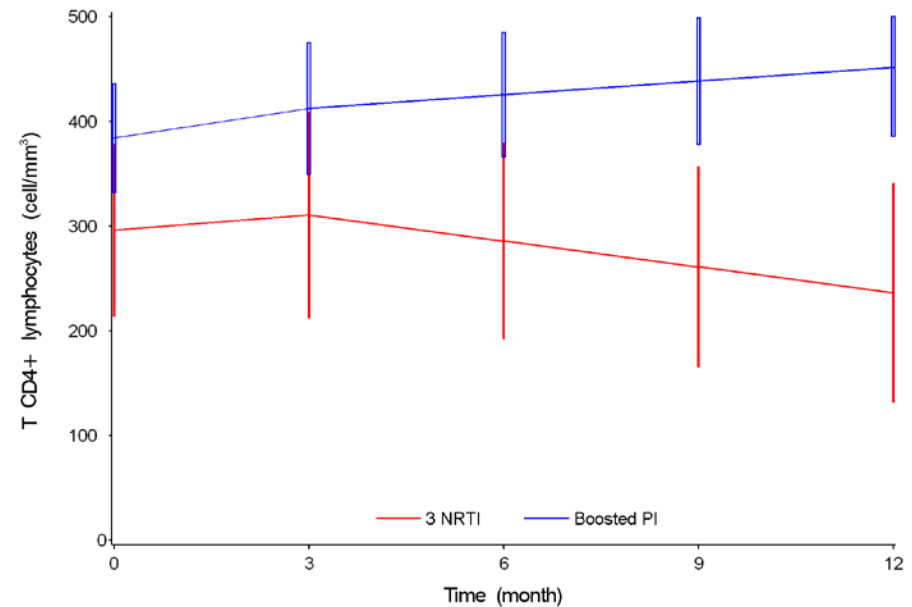
**M0 – M3**  
 $p=0.56$

**M4 – M12**  
 $p=0.26$



**M0 – M3**  
 $p=0.45$

**M4 – M12**  
 $p=0.02$



# Conclusion

- Largest observational study of treatment-naïve HIV-2 infected patients starting cART in Europe
- Triple NRTI regimens are associated with a smaller CD4 cell recovery, not sustained beyond 3 months, regardless
  - baseline CD4 cell counts
  - baseline HIV-2 RNA or geographical origin
- Patients receiving PI/r were at more advanced stage, which reinforces our conclusion
- Highest level of evidence for the treatment of naïve HIV-2 infected patients

# Réponse au traitement (cART)

- Effet de cART incluant raltegravir
  - 2 patients en échec de plusieurs cART
  - Traités par cART
    - - INTI, choisis en fonction des tests de résistance génotypique,
    - - raltegravir,
    - - darunavir/r

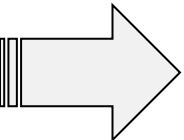
		D0	M1	M3	M6
Pt 1	CD4 cell count/mm <sup>3</sup>	27 (5%)	248 (6%)	420 (13%)	215 (10%)
	HIV-2 plasma Viral load cp/ml	6517	<100	<100	<100
Pt 2	CD4 cell count/mm <sup>3</sup>	24(7%)	65 (7%)	89 (7%)	102 (7%)
	HIV-2 plasma Viral load cp/ml	8445	<100	<100	<100

D:Day, M: Month



# Recommandations 2008

- Arguments pour intervention thérapeutique plus précoce que dans infection par VIH-1
  - Particularités de la charge virale plasmatique
    - Moindre fréquence de détectabilité
    - Taux moins élevés
  - Nombre limité d'options thérapeutiques
  - Moindre réponse CD4 (étude comparative VIH-1/ VIH-2)

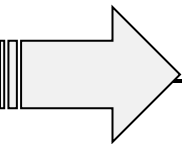


## Indication envisagée

- dès que CD4 < 500/ mm<sup>3</sup>
- à taux de CD4 plus élevé si
  - ARN plasmatique détectable (> 100 copies/ml)
  - Co-infection VHB, VHC

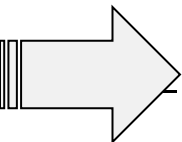
# Recommandations 2008

- Quelles molécules ?
  - Résistance naturelle à INNTI et Inhibiteurs de fusion
  - Moindre sensibilité à amprenavir, atazanavir, tipranavir



## 1<sup>ère</sup> ligne

- 2 INTI + IP/r : LPV, DRV/r ou SQV/r
- 2 INTI + RAL ?



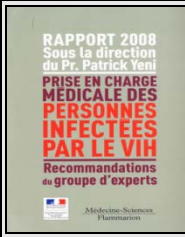
## 2<sup>ème</sup> ligne ?

- Même stratégie que pour VIH-1
  - Vérifier tolérance, observance, PK, ET génotype
- Intérêt des inhibiteurs d'intégrase
  - Cas rapportés
- Interrogations sur anti CCR5

# Recommandations 2008

• Suivi	non traités	traités
– Clinique	6 mois	J0, M1, M3; /3 mois
– CD4	6 mois*	«
– Charge virale	6 mois*	«

\* si ARN-VIH2 plasmatique > 100 copies / ml (contrôlé) suivi / 3 mois



# PTME

- Risque spontanément faible, mais pas nul
- Mêmes principes et recommandations que pour VIH-1, mais,
  - Pas d'INNTI
  - 2 INTI + 1 IP
    - Choix de l'IP...
  - Si ARN indétectable (*62% des cas, 89% si CD4 > 500/mm<sup>3</sup>*)
    - Id VIH-1..... AZT monothérapie
- Cohorte EPF

2 cas rapportés (191 femmes/ 7478)

  - (1 primo-infection non traitée, 1 traitement inapproprié)

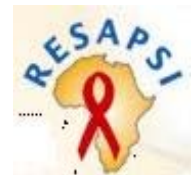
# Conclusions

- Charge virale moins souvent détectable et moins élevée
- Réponse immunologique moindre
- Nécessité d'un critère composite de jugement de l'efficacité des traitement : CD4 et ARN
- Options thérapeutiques limitées
- Importance de la recherche clinique
  - Difficultés des essais randomisés
    - Effectifs nécessaires → échelle européenne, internationale (Nord-Sud)
    - Réseau ACHI<sub>E</sub>V<sub>2E</sub> (2005): 10 pays Européens, Gambie, USA, Canada
      - Standardisation de la quantification de l'ARN VIH-2
      - Base de données commune
      - Réponse au traitement
      - → Essais randomisés
      - Lien avec IEDEA, RESAPSI (*séminaire de Bassam, mai 2009*)

anRS  
Agence nationale de recherches  
sur le sida et les hépatites virales

ACHI<sub>E</sub>V<sub>2E</sub>  
A Collaboration on HIV-2 infection

IEDE  
west africa  
International epidemiologic  
Databases to Evaluate AIDS



# Remerciements

- Centres investigateurs Cohorte ANRS

M. Beauvils, I. Lecomte, (Tenon, Paris) ; C. Boitard, L. Roudière, JP Viard (Necker, Paris) ; PM Girard, MC Meyohas, D. Bollens, D. Berriot, F. Besse, P. Tangre, M. Kirsteter (St-Antoine, Paris) ; JB Dubuisson, A. Compagnucci, L. Finkielsztejn (Port-Royal, Paris) ; D. Sicard, C. Bernasconi, O. Zak dit Zbar (Cochin, Paris) ; W. Rozenbaum, C. Lascoux-Combe, I. Donadieu, A. Coridian, S. Thevenet, S. Courtial-Destembert (Tenon, Paris) ; J. Gilquin (St-Joseph, Paris) ; JL Vildé, P. Longuet, W. Nouioua, G. Breton, C. Charlois (Bichat, Paris) ; JP. Coulaud, S. Matheron, A. Leprêtre, S. Mas, G. Moreau, P. Campa, E. Bouvet, S. Fegueux, V. Joly, S. Lariven, PH. Consigny, I. Fournier, R. Landman, C. Voyer, G. Benabdelmoumen, C. Gaudebout, P. Yéni (Bichat, Paris) ; F. Bricaire, R. Tubiana, V. Zeller, M. Pauchard (Pitié-Salpêtrière, Paris) ; F. Meier, E. Mortier, C. Chandemerle (L. Mourier, Colombes) ; C Perronne, JC Melchior, P de Truchis (R. Poincaré, Garches) ; D. Mechali, MA Khuong-Josse, T. Labergère, B. Taverne (Delafontaine, Saint-Denis) ; A. Krivitzky, M. Bentata, JP Pathé, F. Rouges, A. Mosnier, P. Honoré-Berlureau (Avicenne, Bobigny) ; P. Morel, FJ Timsit, E. Spindler (St-Louis, Paris) ; M. Thomas, H. Mouas, V. Jeantils (J. Verdier, Bondy) ; O. Patey, C. Semaille, L. Richier (Villeneuve St-Georges) ; JF Delfraissy, C. Goujard, C. Rousseau, Y. Quertainmont, T. Rannou (Bicêtre, Le Kremlin Bicêtre) ; JP Clauvel, L. Oksenhendler, L. Gérard (St-Louis, Paris) ; M. Beumont-Mauriel, G. Cessot (Institut A. Fournier, Paris) ; P. Vinceneux, M. Bloch, E. Lafon, AM SimonPoli (L. Mourier, Colombes) ; P. Lagarde, F. David-Ouaknine, E. Froguel, P. Simon (Lagny-sur-Marne) ; P. Mornet, Y. Welker (St-Germain-en-Laye) ; M. Ruel, K. Chemlal (M. Fourestier, Nanterre) ; F. Lionnet, P. Genet (V. Dupouy, Argenteuil) ; P. Polomeni, A. Leprêtre (E. Roux, Eaubonne) ; T. Papo (Bichat, Paris) ; JM Decazes, D. Ponscarne, F. Bani-Sadr, N. Colin Deverdière (St-Louis, Paris) ; O. Bléry, D. Zucman, C. Majerholc (Foch, Suresnes) ; D. Champetier de Ribes, G. Force (Perpétuel Secours, Levallois) ; S. Herson, N. Amirate, A. Coutelier, M. Brançon (Pitié-Salpêtrière, Paris) ; PY Redelsperger, B. Ponge (M. Jacquet, Melun) ; JP Escande, N. Dupin (Tarnier, Paris) ; M. Kazatchkine, M. Karmochkine, L. Weiss, D. Batisse, C. Picketty, S. Marinier-Roger, D. Tisne-Dessus (HEGP, Paris) ; M. Chousterman, V. Garrait, L. Richier (Intercommunal, Créteil) ; D. Hillion, H. Masson (Poissy) ; O. Danne, L. Blum, M. Eouzan (Pontoise) ; A. Sobel, Y. Lévy, P. Lesprit, F. Bourdillon, C. Jung (H. Mondor, Créteil) ; G. Guernonprez, A. Dulioust, P. Chardon (CMC de Bligny, Briis-sous-Forges) ; G. Raguin, M. Karmochkine (La Croix St-Simon, Paris) ; F. Bournerias (St-Cloud) ; F. Granier, V. Perronne (F. Quesnay, Mantes-la-Jolie) ; C. Lejeune, P. Bellaiche (HEGP, Paris) ; M. Janowski, C. Winter (Intercommunal, Montreuil) ; C. Vilain, I. La Torre (Montargis) ; G. Naudin (Diaconnesses, Paris) ; G. Tobelem, J. Cervoni, JM Zini (Lariboisière, Paris) ; D. Sereni, C. Lascoux-Combe, F. PrévotEAU du Clary, C. Pintado (St-Louis, Paris) ; J. Molina, D. Ponscarne, M. Lafaurie (St-Louis, Paris) ; P. Brunet (Arpajon) ; B. Godeau, A. Schaeffer (H. Mondor, Créteil) ; G. Charpentier, A. Devidas, P. Chevojon, P. Kousignian, C. Petitdidier, Y. Lemercier, I. Turpault (Corbeil) ; E. Rouveix, S. Daum-Morelon (A. Paré, Boulogne) ; P. At Khen, I. Bouchard (Etablissement public de santé national, Fresnes) ; R. Stein Metzger, S. Kernbaum (Hôpital Américain, Neuilly) ; B. Gachot (Institut Pasteur, Paris) ; P. Bourdon, JL Delassus (R. Balanger, Aulnay) ; M. Gayraud, L. Bodard, L. Raffenne (Institut Mutualiste Montsouris, Paris) ; H. Sors, D. Israël-Biet (HEGP, Paris) ; R. Roué, P. Imbert (Bégin, St-Mandé) ; P. Galanaud, F. Boué, D. Emilie, AM Delavalle (A. Béclère, Clamart) ; L. Guillevin, O. Launay, L. Belarbi (Avicenne, Bobigny) ; G. Beck-Wirth, C. Beck (Mulhouse) ; J. Barrier, F. Raffi, E. Billau (Hotel-Dieu, Nantes) ; JF Stalder, B. Milpied (Hotel-Dieu, Nantes) ; R. Laurent, C. Drobacheff, D. Bourezane (St-Jacques, Besançon) ; C. Trépo, L. Cotte, C. Brochier (Hotel-Dieu, Lyon) ; AP Blanc, T. Allègre (Aix-en-Provence) ; JA Gastaud, MP Drogoul, M. Fabre (Régional, Marseille) ; G. Dien, C. Daniel, A. Hascouet (Saint-Brieuc) ; P. Granier (Fleyriat, Bourg-en-Bresse) ; P. Choutet, JM Bestnier, D. Vautier (Bretonneau, Tours) ; F. Caron, F. Borsa Lebas, Y. Debab (C. Nicolle, Rouen) ; C. Brambilla, P. Leclerc (Michalon, Grenoble) ; M. Mornet, G. Adam (J. Cœur, Bourges) ; JP Delmont, J. Moreau, P. Brouqui (Nord, Marseille) ; T. Cartier, F. Andrieux, C. Bouvier (Pontchaillou, Rennes) ; MH Delangle, B. Héry (St-Nazaire) ; B. Becq-Giaudon, JP Breux (J. Bernard, Poitiers) ; P. Arsac (Régional, Orléans) ; A. Lafeuillade (Chaluçet, Toulon) ; JM Ragnaud (Pellegrin-Tripode, Bordeaux) ; MJ Chantereau, S. Durupatient (W. Morey, Chalon-sur-Saône) ; P. Perré (La Roche sur Yon) ; M. Langlois (Villefranche de Rouergue) ; M. Dupon, H. Dutronc (Pellegrin-Tripode, Bordeaux) ; JL Pellegrin, P. Mercié (Haut-Lévêque, Bordeaux Pessac) ; P. Simonet, B. Vialatte (Cannes) ; T. May, L. Boyer (Nancy Brabois, Vandoeuvre les Nancy) ; B. Manoury, M. Daumal (St-Quentin) ; F. Janbon, J. Reynes, M. Vidal (Montpellier) ; JL Schmit, A. Smail (Amiens-Nord, Amiens) ; H. Jardel, Y. Poinson, D. Le Pichon (P. Chubert, Vannes) ; J. Beytout, C. Jacomet, F. Gourdon (Hotel-Dieu, Clermont Ferrand) ; H. Portier, M. Buisson, M. Greusard (Bocage, Dijon) ; Y. Mouton, F. Ajana, V. Baclet (Dron, Tourcoing) ; L. Yver, Y. Turpin (Angoulême) ; M. Uzan, D. Garipuy (J. Ducuing, Toulouse) ; M. Bonnefoy, A. Riché (Angoulême).

# Remerciements

## To the patients

## To the ACHIEV<sub>2E</sub> collaboration

### Clinical centres

**France:** Sophie MATHERON \*

**Germany:** Jürgen ROCKSTROH,  
Carolynne SCHWARZE-ZANDER

**Netherlands:** Frank DE WOLF \*,  
Ard van SIGHEM \*, Peter REISS  
Maarten SCHIM VAN DER LOEFF

**Portugal:** Francisco ANTUNES\*

Emilia VALADAS \*

Kamal MANSINHO \*

**Spain:** Vicente SORIANO\*

Ana TREVINO \*

Carlos TORO \*

Berta RODES \*

**Switzerland:** Jürg BÖNI \*

Martin RICKENBACH \*

Alexandra CALMY \*

**UK:** Jane ANDERSON

Jennifer TOSSWILL

### Laboratories

**Belgium:** Patrick GOUBAU \*,

Jean RUELLE \*

**Canada:** Marc WAINBERG

**France:** Brigitte AUTRAN

Françoise BRUN-VEZINET \*

Florence DAMOND\*, Diane DESCAMPS \*

François SIMON \*

**Gambia:** Akum AVEIKA, Matthew COTTEN

Sarah ROWLAND-JONES

**Germany:** Bernd KUPFER

**Italy:** Claudia BALOTTA \*

Carlo TORTI

**Netherlands:** Martin SCHUTTEN

**Portugal:** Vitor DUQUE, Joao VAZ

Ricardo CAMACHO \*, Perpetua GOMES \*

**Sweden:** Jan ALBERT

**USA:** Geoffrey GOTTLIEB

**UK:** Deenan PILLAY, Bridget FERNS, Jeremy GARSON

### Coordinating centre,

### INSERM U897

**France:** Antoine BENARD \*

Marie BERTENCELLO \*

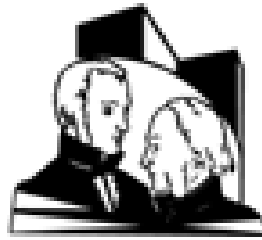
Geneviève CHENE \*

Audrey TAIEB \*

\* Participation in the  
analysis



Agence nationale de recherches  
sur le sida et les hépatites virales



## **GH Bichat-Claude Bernard /EA 4409**

### **Virologie**

Dr Florence DAMOND,

Dr Bénédicte ROQUEBERT

Dr Lucile LARROUY

Benoit VISSEAU

Gilles COLLIN

Alexandre STORTO

Guylaine CASTOR

Pr Diane DESCAMPS

Pr Françoise BRUN-VEZINET

### **SMIT**

Pr Sophie MATHERON

Dr Dien Le

Pr Patrick YENI

## **Virologie Hôpital Saint-Louis**

Pr François SIMON

## **Immunologie GH Pitié- Salpêtrière**

Pr Brigitte AUTRAN

## **INSERM U897, Bordeaux**

### **Centre Coordination**

Dr Antoine BENARD

Audrey TAIEB

Sonia Savigny

Pr Geneviève CHENE