www.ccde.fr

FHDH, la base de données hospitalière française sur l'infection à VIH, ANRS CO4

Institut national
de la santé et de la recherche médicale

FRAMINGHAM HEART STUDY

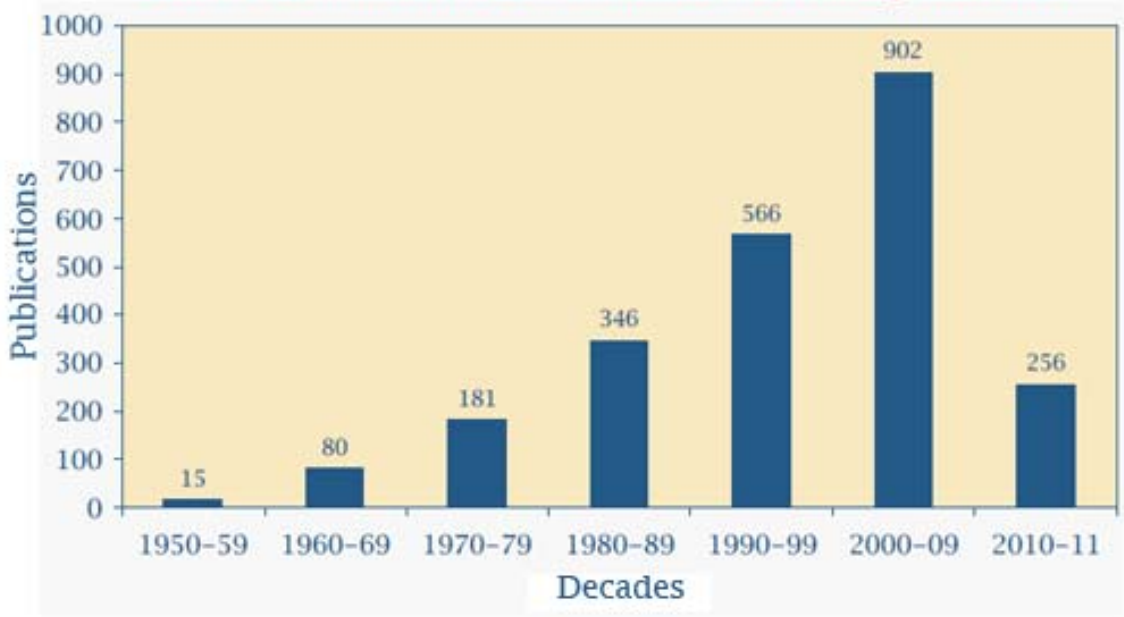
A Project of the National Heart, Lung and Blood Institute and Boston University

2011
2010
2009
2008
2007
2006
2005
2004
2003
2002
2001
2000
1990's
1980's
1970's
1960's
1950's

Framingham Heart Study Bibliography

Since 1951 investigators have published research results based on Framingham Heart Study data in peer review medical journals. These articles are listed here in the Framingham Heart Study bibliography in reverse chronological order and are updated annually. Abstracts of many of the articles can be accessed through PubMed via the link at the end of each entry.

Articles Published Per Decade Based on Framingham Data



Total articles published 1950 through 2011 = 2,346

La première publication

- Guiguet M, Mary M, Costagliola D, Armengaud M, Cartier F, Micoud M, Mouton Y, Sobesky G, Valleron AJ. Trends in zidovudine prescription since 1987 in AIDS-free HIV-positive French patients attending university hospitals. AIDS 1992; 6(11):1405-6.
  - a montré que la pratique de traiter en dessous d'un taux de CD4 <350/mm^3 a préexister à la recommandation

Evolution des recommandations de traitement antirétroviral

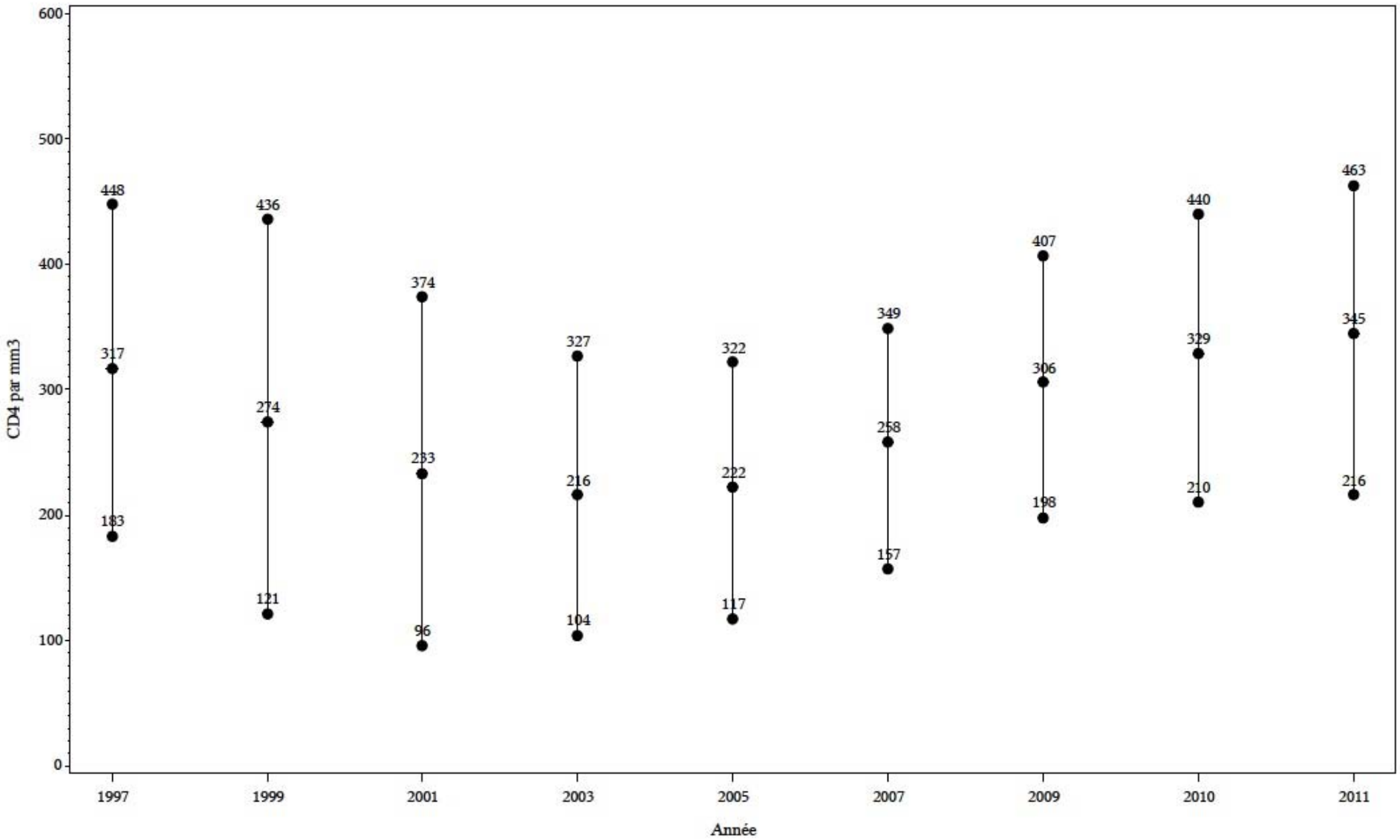
- **Groupe d'expert (France)**

Stade / Année	1996	1997	1999	2000	2002	2004	2006	2008	2010
Sida	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
CD4 < 200/mm3	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
200/mm3 < CD4 < 350 / mm3	Oui	Oui	Oui	Oui	Possible*	Oui **	Oui**	Oui**	Oui
350/mm3 <CD4<500/mm3	Décision selon pente CD4 et CV	Oui, on peut différer si CV < 10 000 cp/mL	Oui, on peut différer si CV < 10 000 cp/mL	peut être différé si CD4 et CV stable	Non	Non	Envisageable#	Envisageable #	Oui**
CD4 > 500/mm3	Abstention mais envisageable si CV > 30 000 cp/mL	A proposer si CV > 10000 cp/mL, possible mais pas recommandé sinon	Oui si CV > 30 000 cp/mL, on peut différer sinon	peut être différé si CD4 et CV stable	Non	Non	Non	Non	Envisageable#

** moment optimal non connu ; ** sauf si patient non prêt ; # envisageable dans ctns circonstances en particulier CV > 100 000 copies/ml*

- **OMS (Universelles)**
  - 2006 : stade sida ou CD4 <200/mm3
  - 2010 : stade Sida ou CD4 <350/mm3

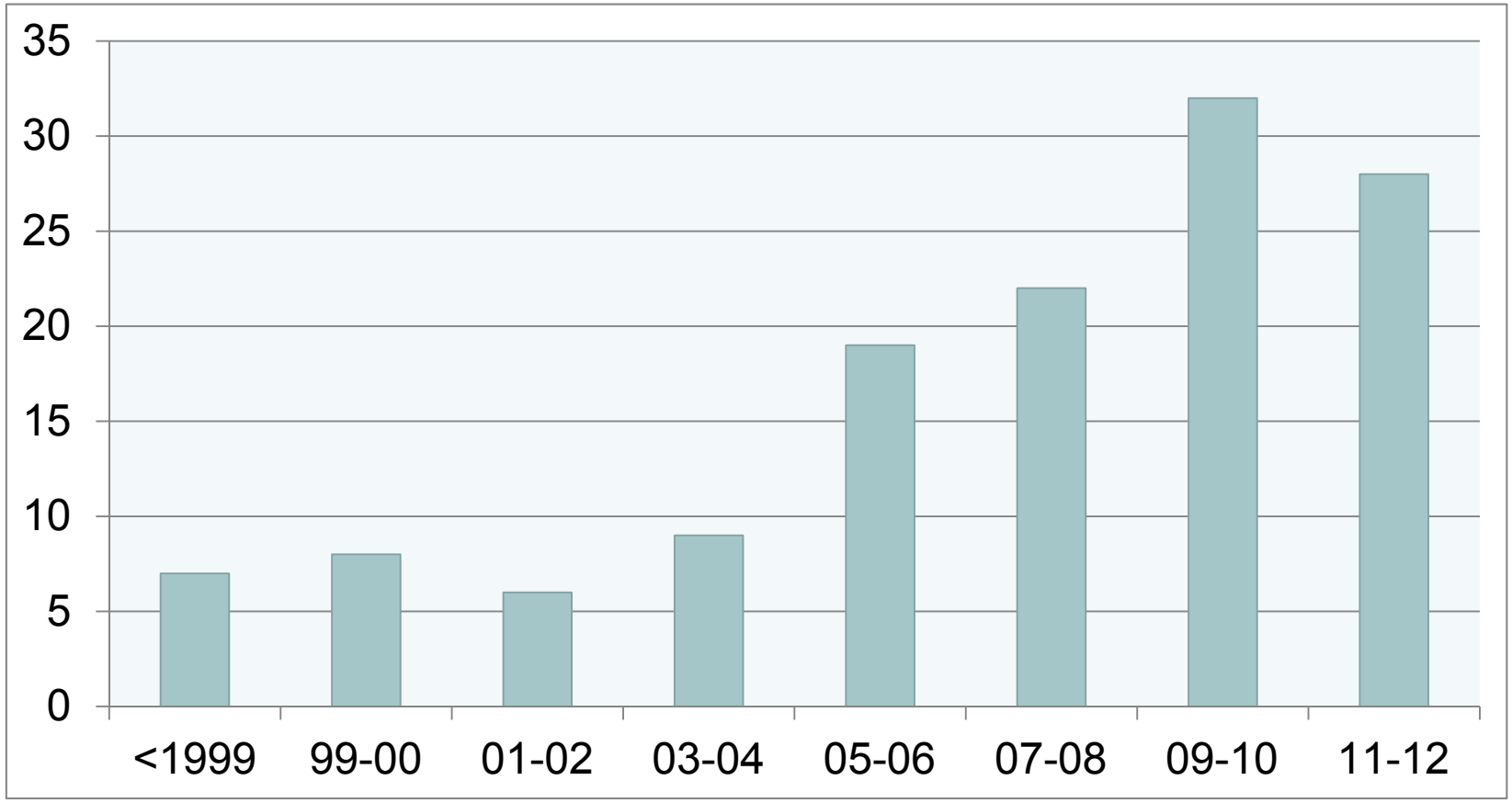
Evolution des CD4 à la mise sous traitement



Source FHDH-ANRS CO4

La production scientifique

Création en 1992



131 publications dans des revues à comité de lecture :
18 entre 1992 et 2001, 98 entre 2002 et 2011, 15 en 2012

Objectifs (1)

- Stratégies thérapeutiques : évaluation clinique à moyen et long terme
  - Utilisation de méthodologies innovantes comme les modèles causaux
- Morbi-mortalité sévère non SIDA et impact de l'infection à VIH et/ou des traitements
  - Tumeurs malignes
  - Infarctus du myocarde
- Contribution à la surveillance épidémiologique de l'infection à VIH en France

Objectifs (2)

- Thématique ouverte
  - Tous les centres participants peuvent soumettre un projet au conseil scientifique
  - D'autres chercheurs peuvent également soumettre un projet au conseil scientifique
- 2 groupes de réflexion sont en cours
  - Migrants
  - Co-infection par le virus de l'hépatite C

70 hôpitaux

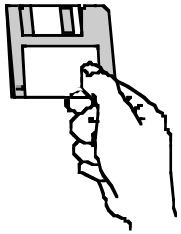
26 COREVIH

Ministère de la Santé

INSERM U943

Données économiques

Données épidémiologiques



2 fois par an

Transmission anonyme et cryptée

Consultation

Hospitalisation

Sérologie positive VIH-1 ou VIH-2

Signature d'un consentement libre et éclairé

Collecte de données standardisées

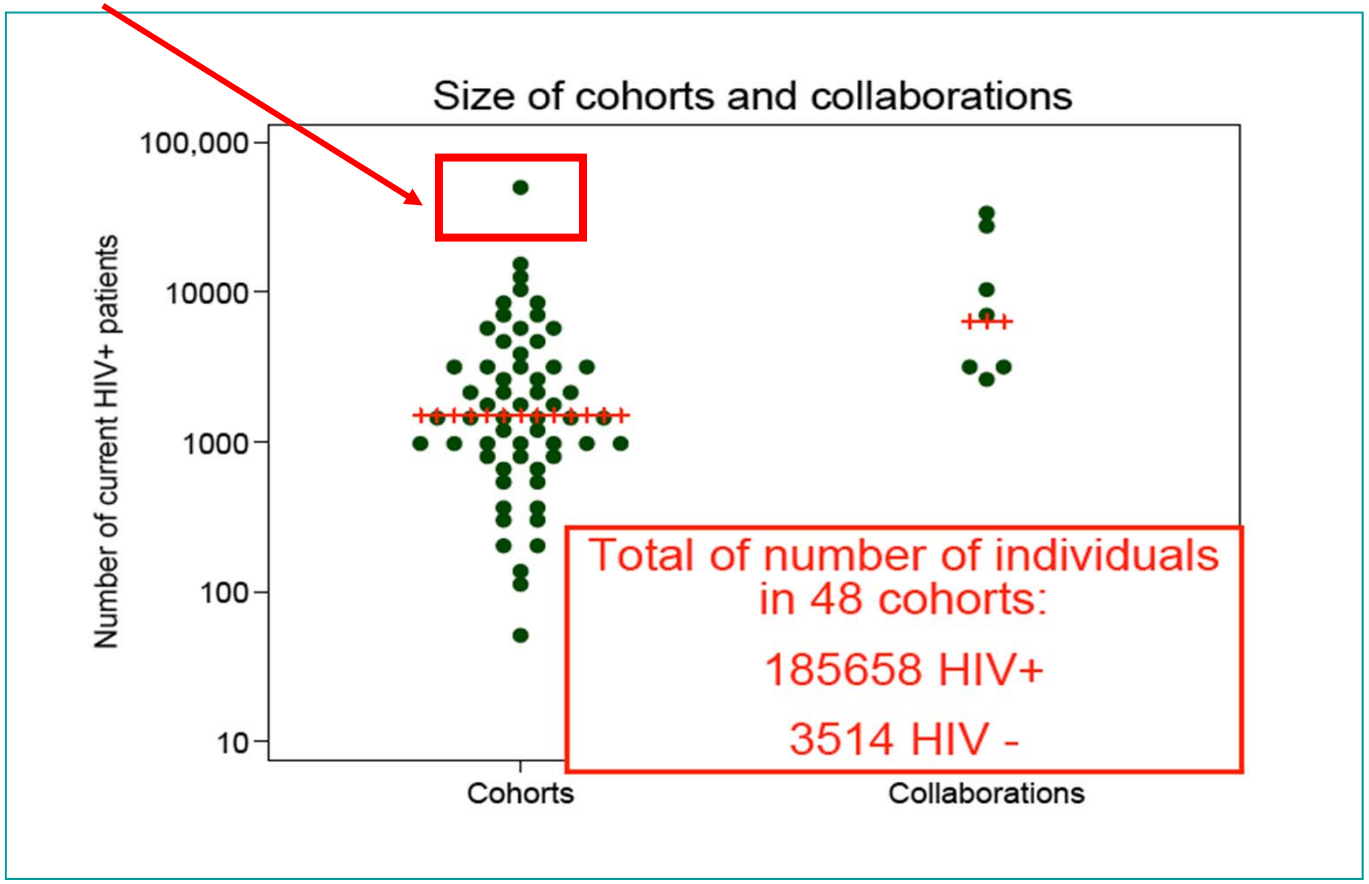
DMI2 ou autres logiciels

La base

- Critères d'inclusion:
  - sérologie VIH-1 ou VIH-2 positive, être suivi dans un centre participant, consentement éclairé signé
- Données biologiques, thérapeutiques et cliniques (CIM 9 puis CIM 10) au cours du temps
  - Y compris diagnostics autres que SIDA
- Numéro d'anonymat basé sur le nom, le prénom, le jour et le mois de naissance
- Contrôle de qualité, audit et possibilité de validation des diagnostics
- Taux de couverture estimé: 57 % des patients suivis à l'hôpital
- Représentatif des patients suivis en France (Vespa 2003)

Taille de cohortes VIH

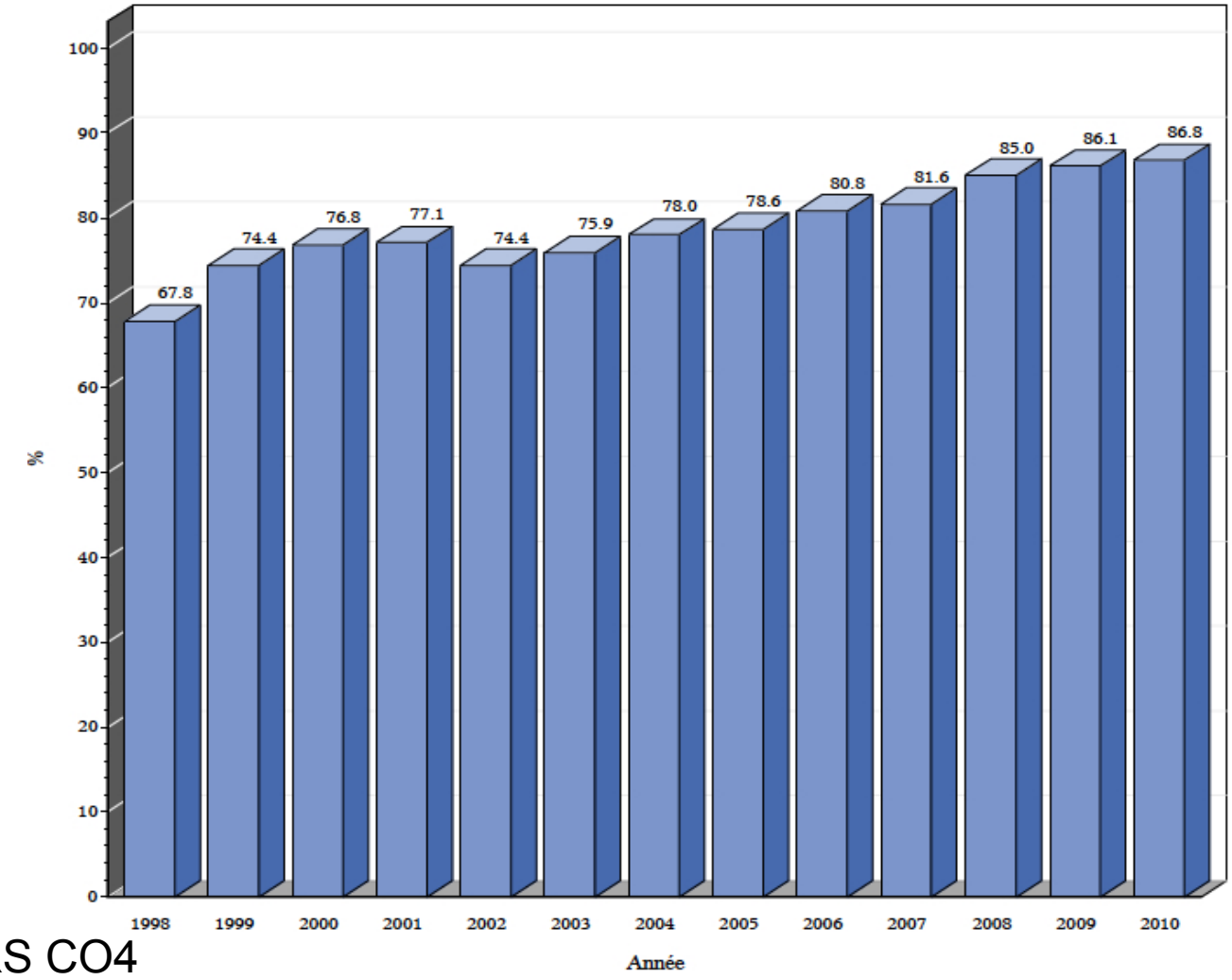
ANRS CO4 FHDH



122 019 patients suivis entre 1992 et 2010, avec une durée moyenne de suivi de 7,0 ans

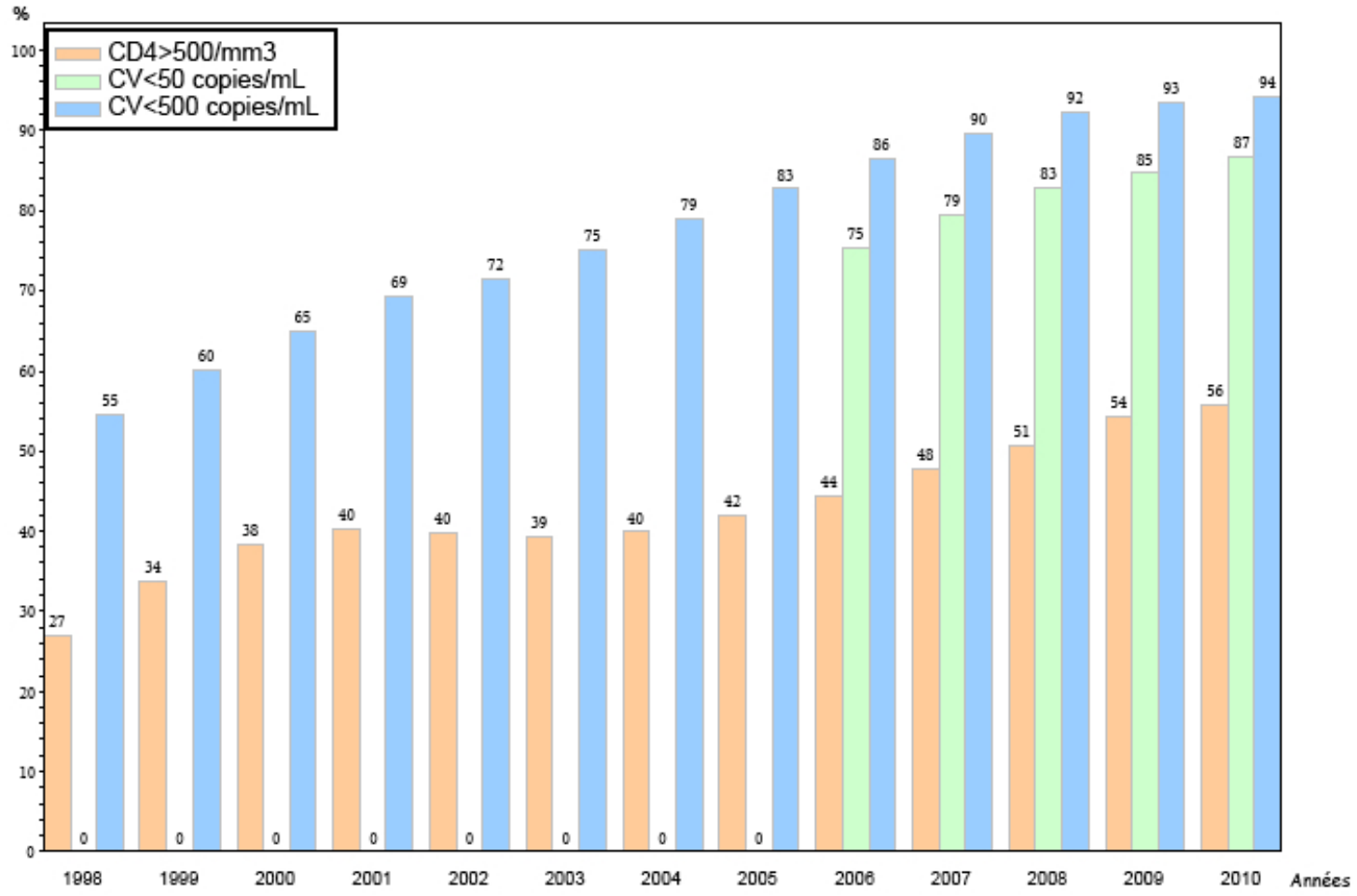
Quelques indicateurs de prise en charge

% de patients recevant une cART



FHDH ANRS CO4

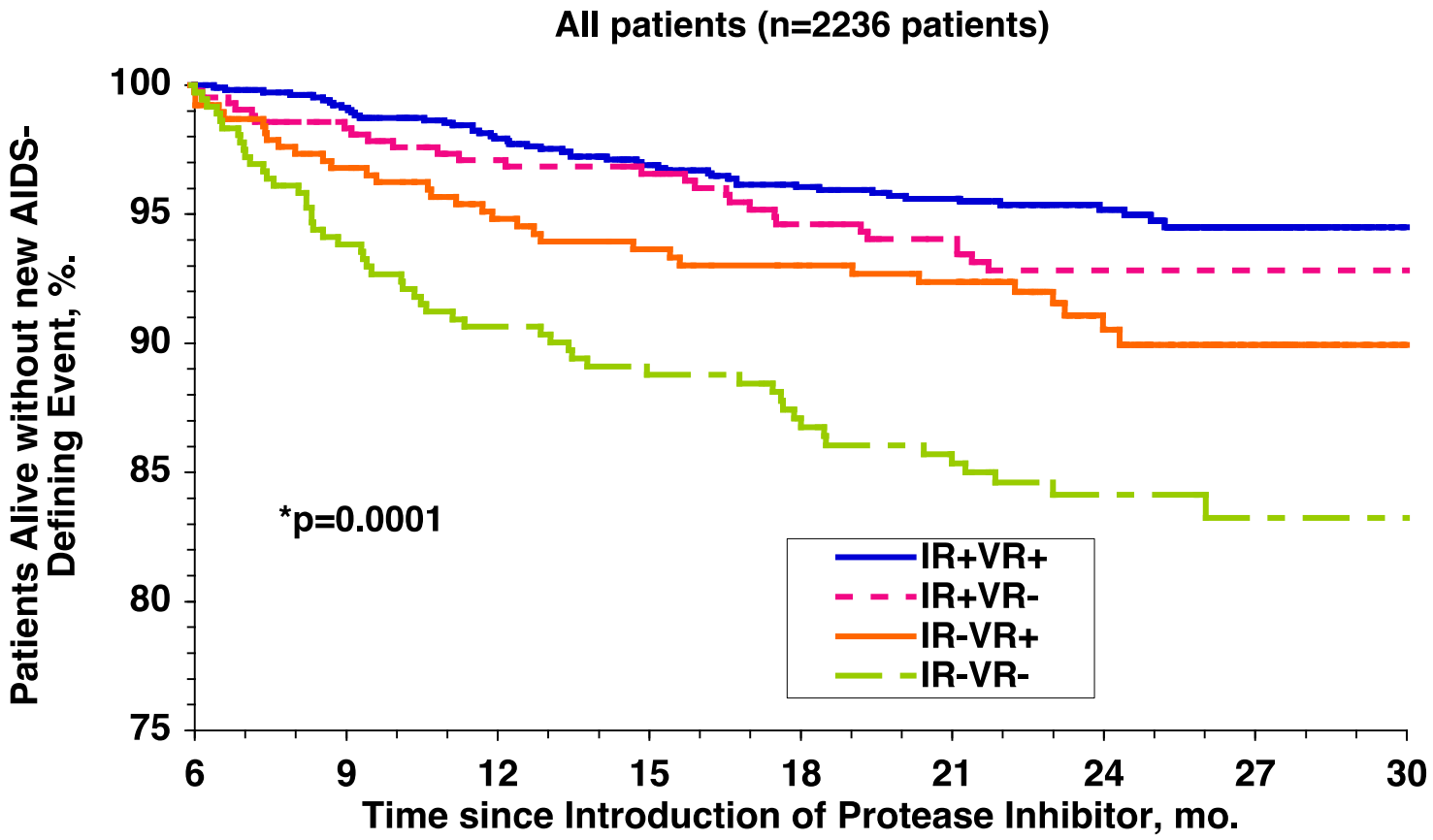
Proportion de patients traités depuis au moins 6 mois ayant une charge virale inférieure à 500 copies/ml ou à 50 copies/mL ou ayant un taux de CD4 supérieur à 500/mm^3



FHDH ANRS CO4

Efficacité des cART en situation observationnelle

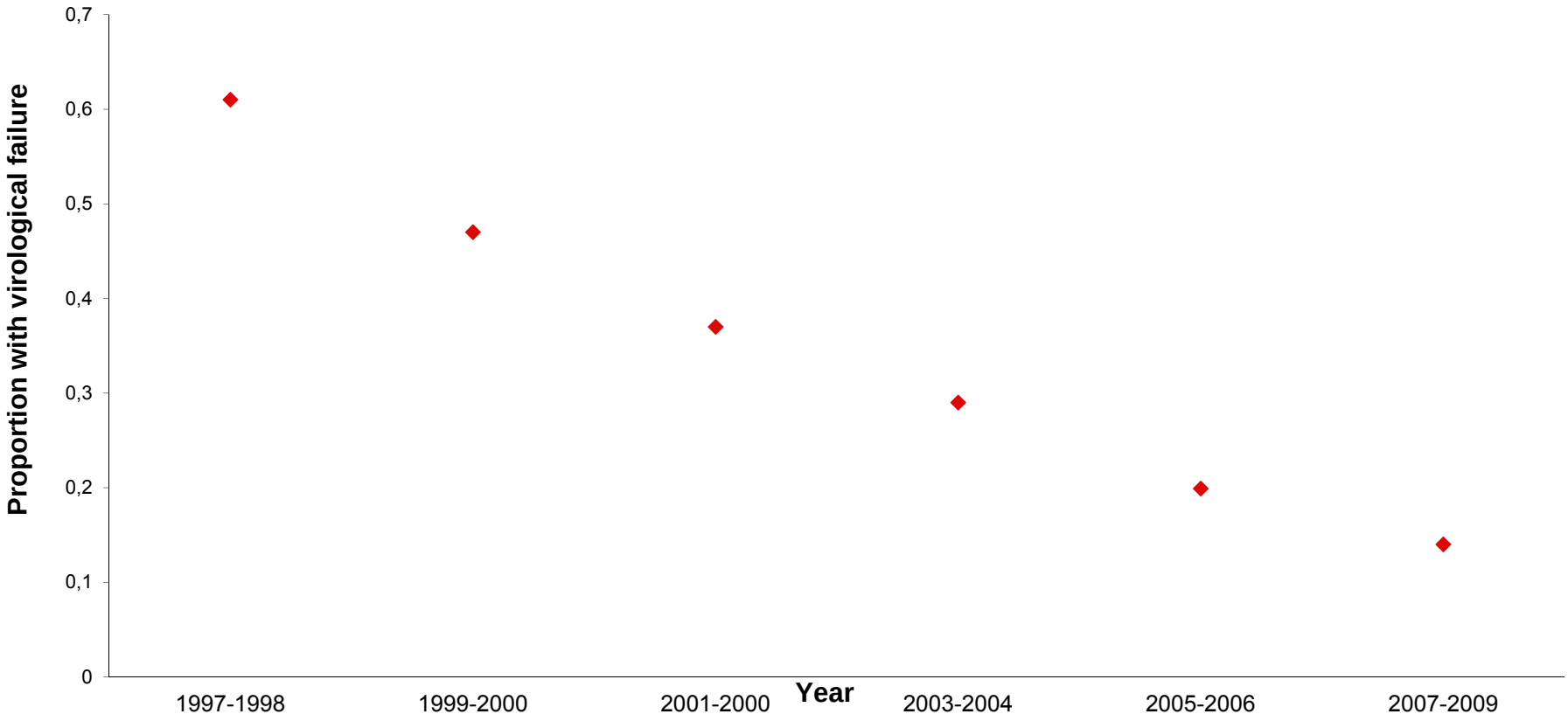
Clinical outcome according to immunologic and virologic responses after 6 months of HAART



Suivi médian =24 mois; 161 évts cliniques après M6; taux de progression clinique à M24=5.5% (4.8%; 7.2%; 9.5%; 15.9%)

Grabar et al Ann Intern Med 2000

Proportion of patients experiencing at least one virological failure in the 2-year period among those under cART for at least 6 months

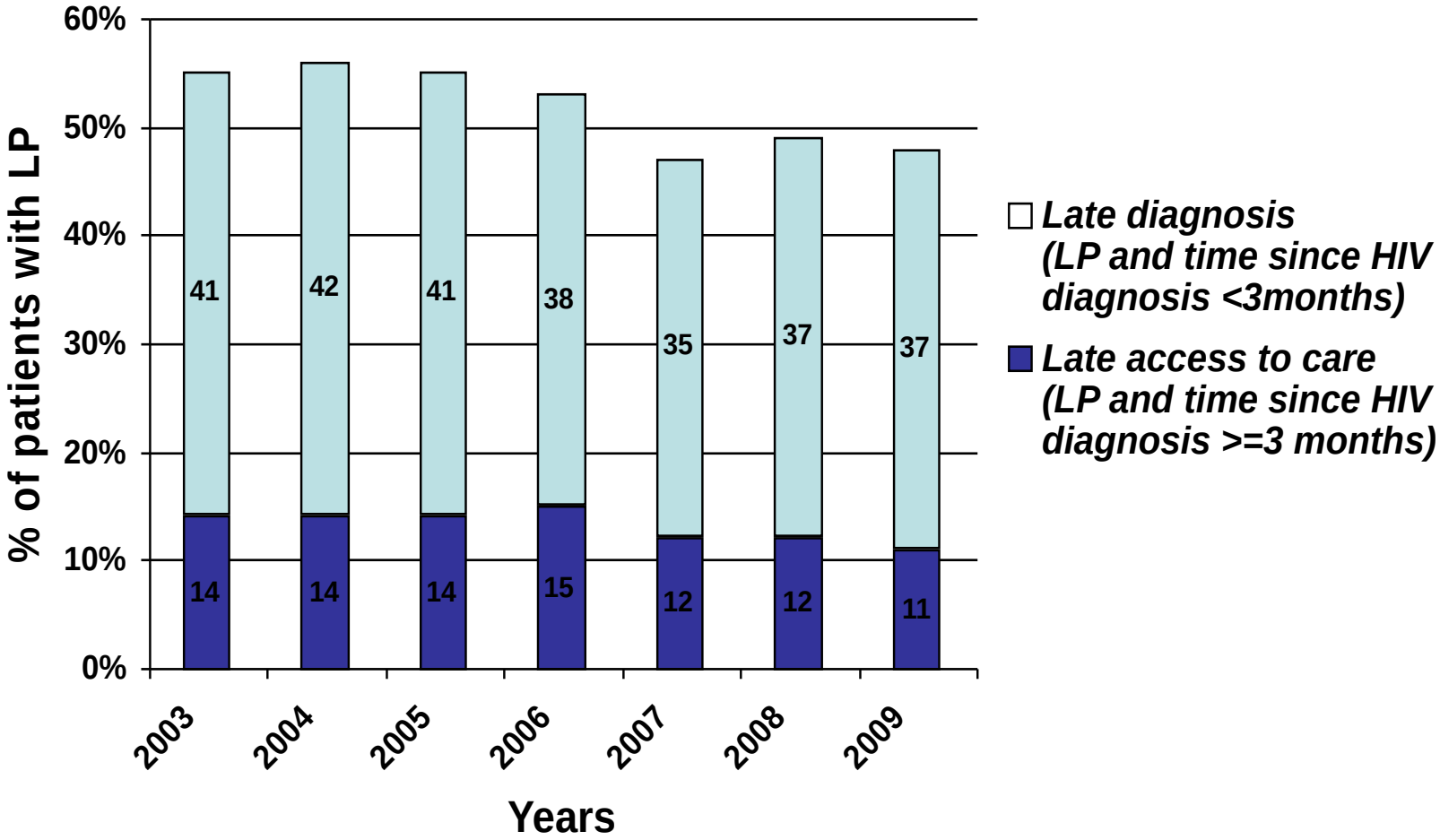


pVL median copies/ml [IQR25-75]	**7069 [1760-34000]**	**5600 [1584-27133]**	**5470 [1480-27700]**	**5520 [1486-30358]**	**4340 [1190-24000]**	**3073 [1000-20400]**

Delaugerre et al, IAS 2011

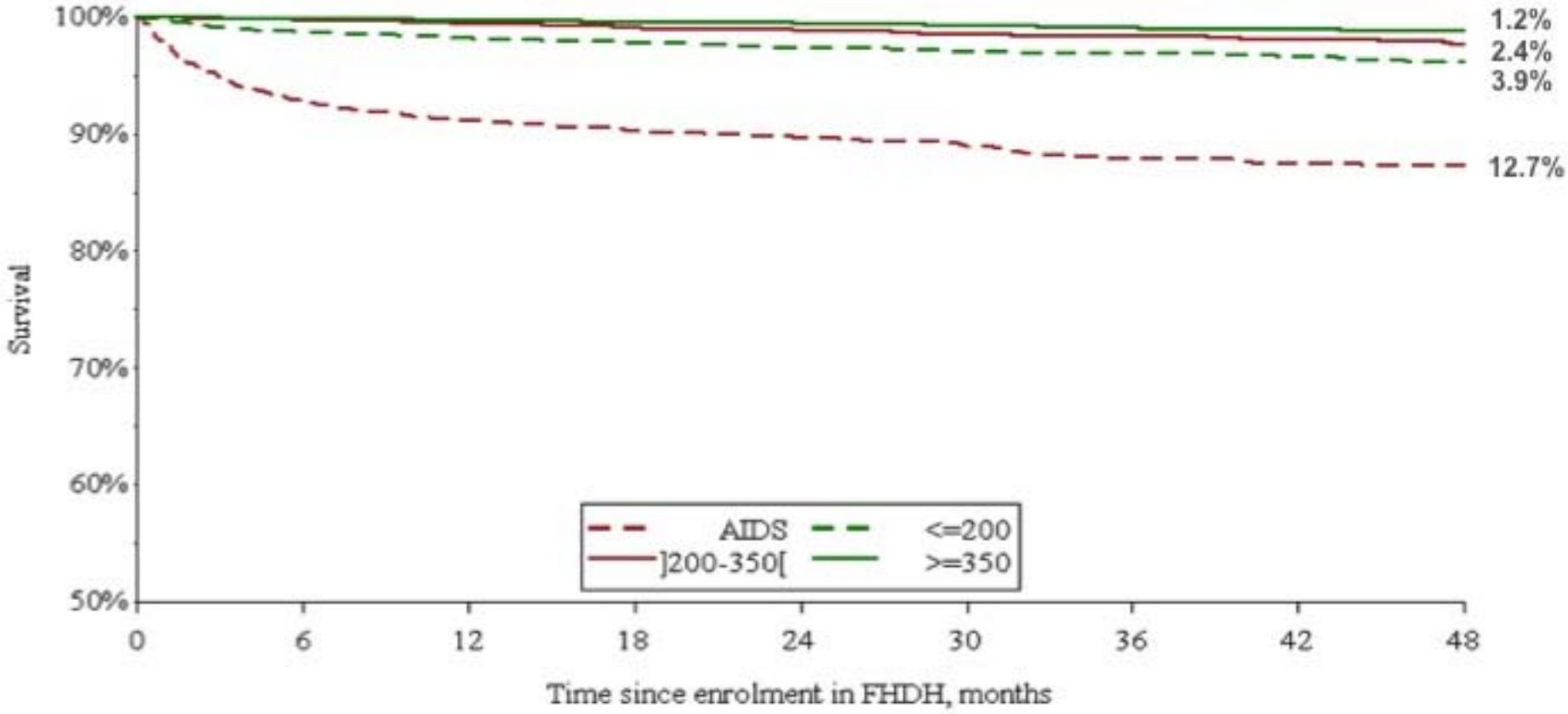
Prise en charge tardive

Evolution of the patients' proportion with LP between 2003 et 2009



Monthaluc et al, EACS 2011

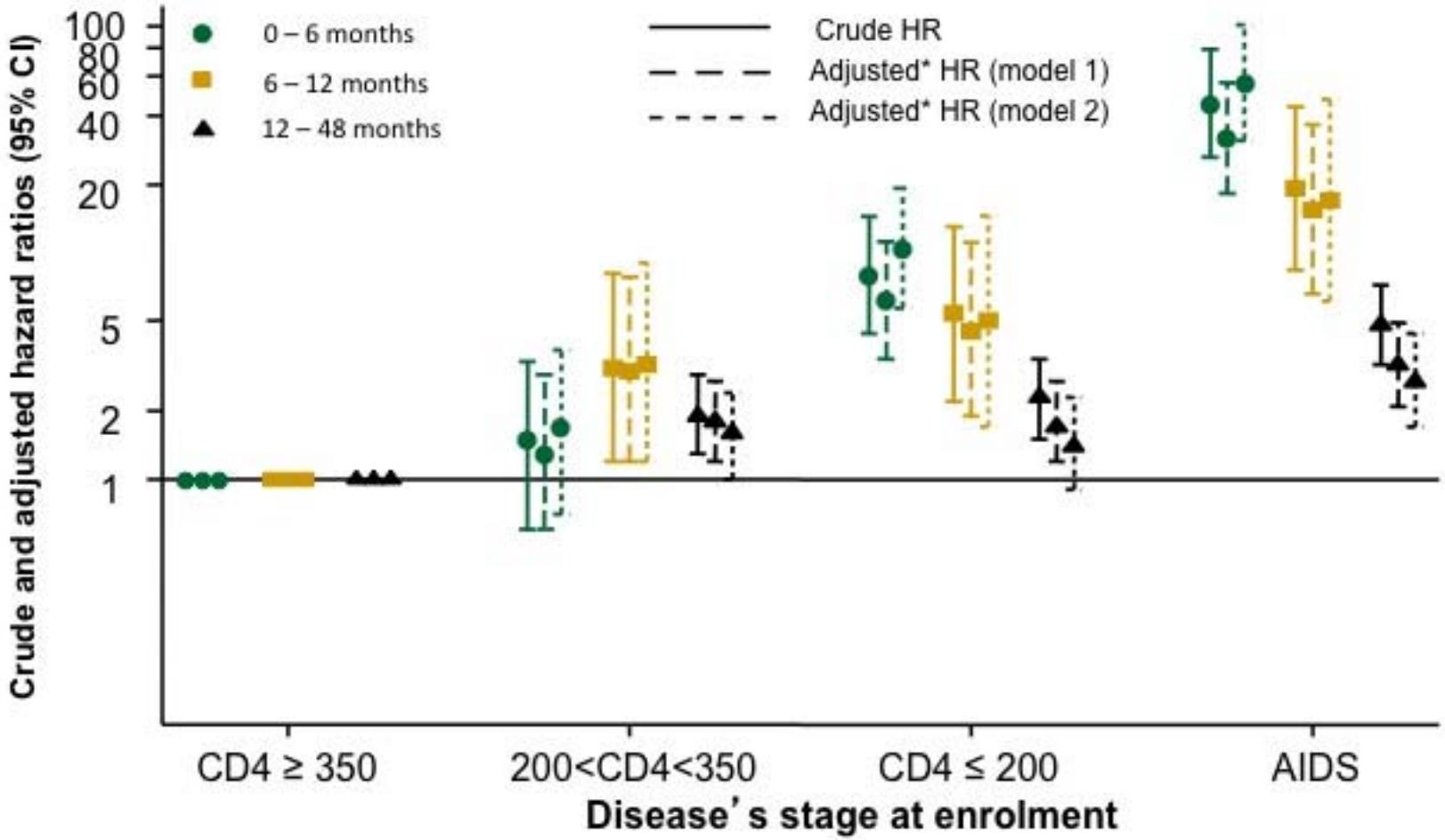
RESULTS: Survival curves over 4 years according to disease's stage at enrolment



Patients at risk

19911	16943	15231	11940	8876	6183

RESULTS: Risk of death according to disease's stage at enrolment



* Adjustement for age, *sex/transmission group/sub Saharan African migrant status, geographical area, time since HIV diagnosis, + period of enrolment (model 1) or cART (model 2)*

Prises de risques

ORIGINAL INVESTIGATION

ONLINE FIRST

Effect of Early Syphilis Infection on Plasma Viral Load and CD4 Cell Count in Human Immunodeficiency Virus–Infected Men

Results From the FHDH-ANRS CO4 Cohort

Witold Jarzebowski, MD, MSc; Eric Caumes, MD; Nicolas Dupin, MD; David Farhi, MD, MPH; Anne-Sophie Lascaux, MD; Christophe Piketty, MD, PhD; Pierre de Truchis, MD; Marie-Anne Bouldouyre, MD; Ouda Derradji, MD; Jérome Pacanowski, MD; Dominique Costagliola, PhD; Sophie Grabar, MD, PhD; for the FHDH-ANRS CO4 Study Team

INVITED COMMENTARY

ONLINE FIRST

Prevention, Detection, and Treatment of Coinfections

A Priority in Human Immunodeficiency Virus–Infected Persons to Reduce Viral Load and Consequent Disease Progression and Transmission

In the July 23, 2012, online and September 10, 2012, print versions of *Archives*, an impressive French clinical surveillance system has been used to assess the impact of syphilis infection on the viral load (VL) and $CD4^+$ cell counts of human immunodeficiency virus (HIV)–infected men.[1] In France, the national health system facilitates high continuity in primary care, reduces fiscal barriers to care, and enables clinical data to be harvested readily for outcomes research. Because this

This study—ANRS CO4—reports data from a well-known hospital cohort of HIV-infected patients, the French Hospital Database on HIV (FHDH). There are 70 hospitals participating in the FHDH, but only the 24 hospitals in the Paris region contributed here. Of the almost 29 000 men followed in the 24 Paris-region HIV clinics, 628 had a first syphilis diagnosis between 1998 and 2006. The investigators conducted a nested case-control study from the cohort of HIV-infected men fol-

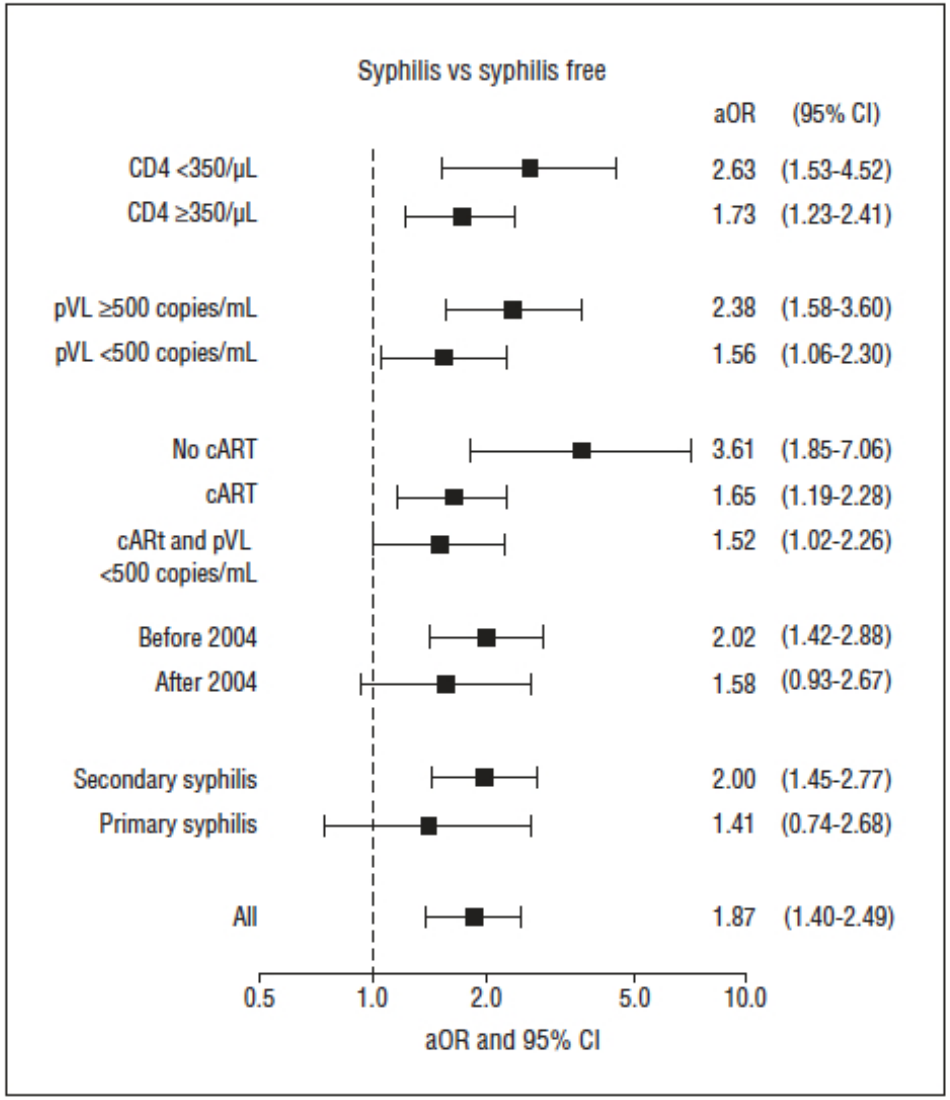
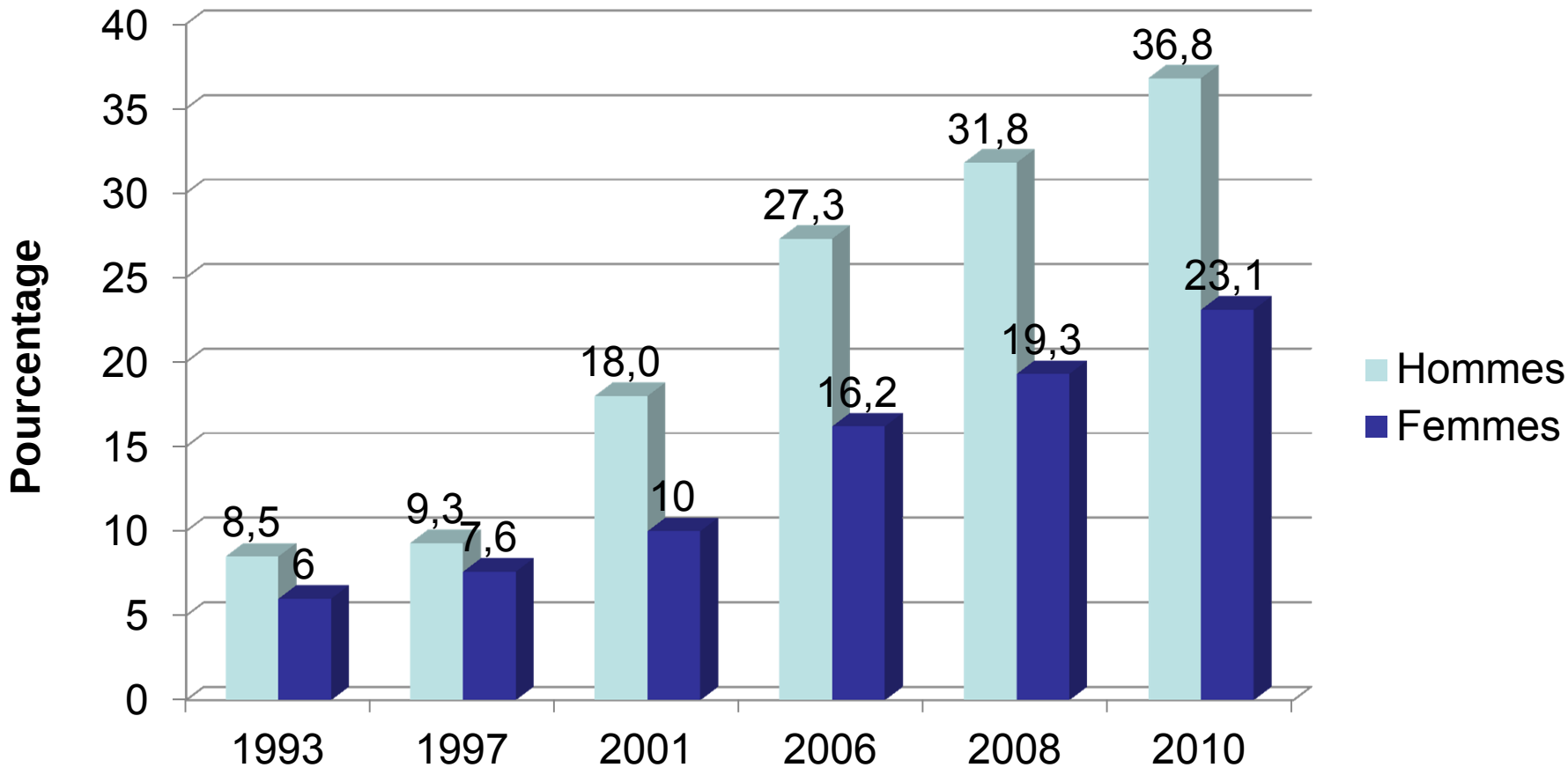


Figure 2. Impact of syphilis on plasma viral load (pVL) increase in various subgroups. Results are from logistic regression with random effects and are adjusted for age. A VL increase was defined as either an increase in the plasma human immunodeficiency virus RNA level of more than 0.5 log in patients with a baseline VL of at least 500 copies/mL or a value of at least 500 copies/mL in patients with a baseline VL of less than 500 copies/mL. aOR indicates adjusted odds ratio; and cART, combination antiretroviral therapy.

Vieillissement de la population

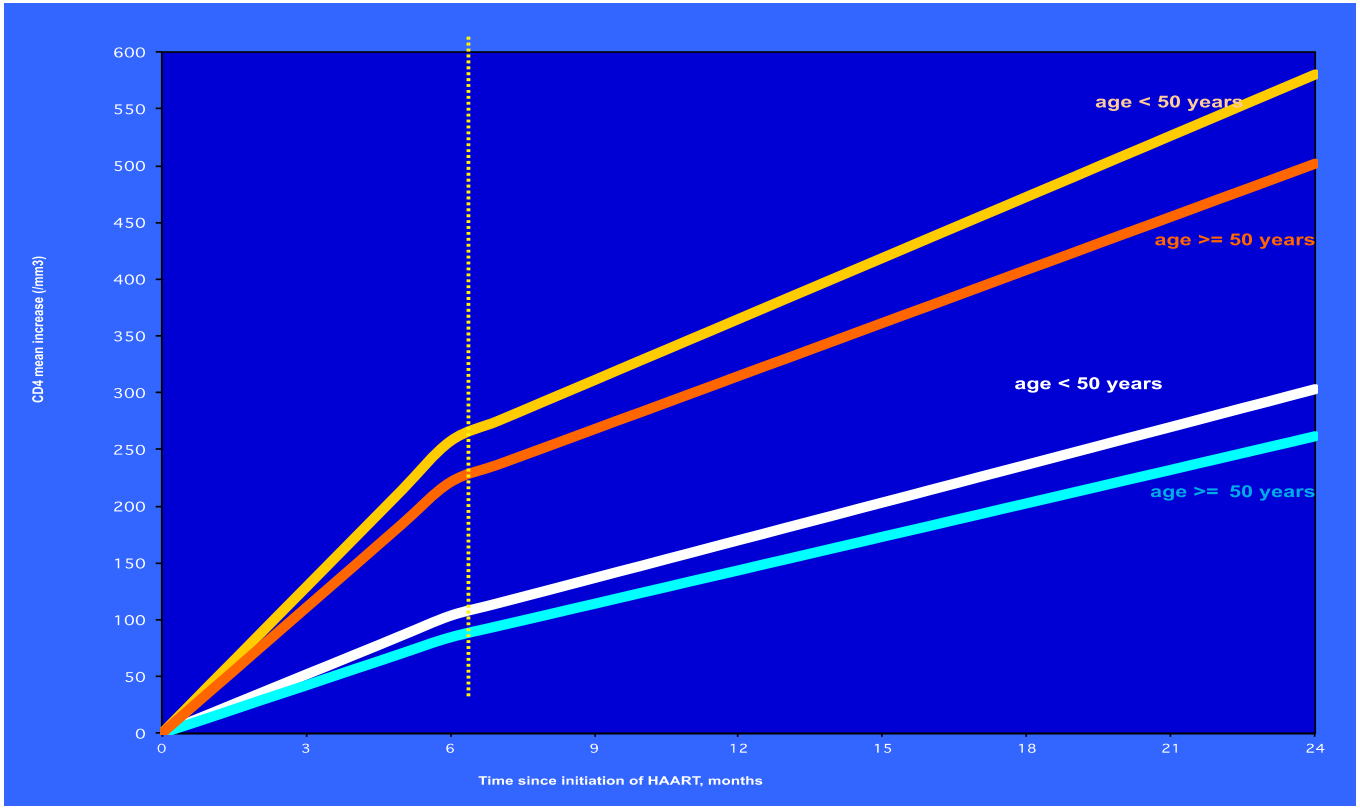
Proportion de patients de plus de 50 ans selon le sexe parmi les patients suivis



Age médian	34	36	40	43	44	46

CD4 mean increase after HAART
(cells/mm3/months)

Grabar et al, AIDS 2004

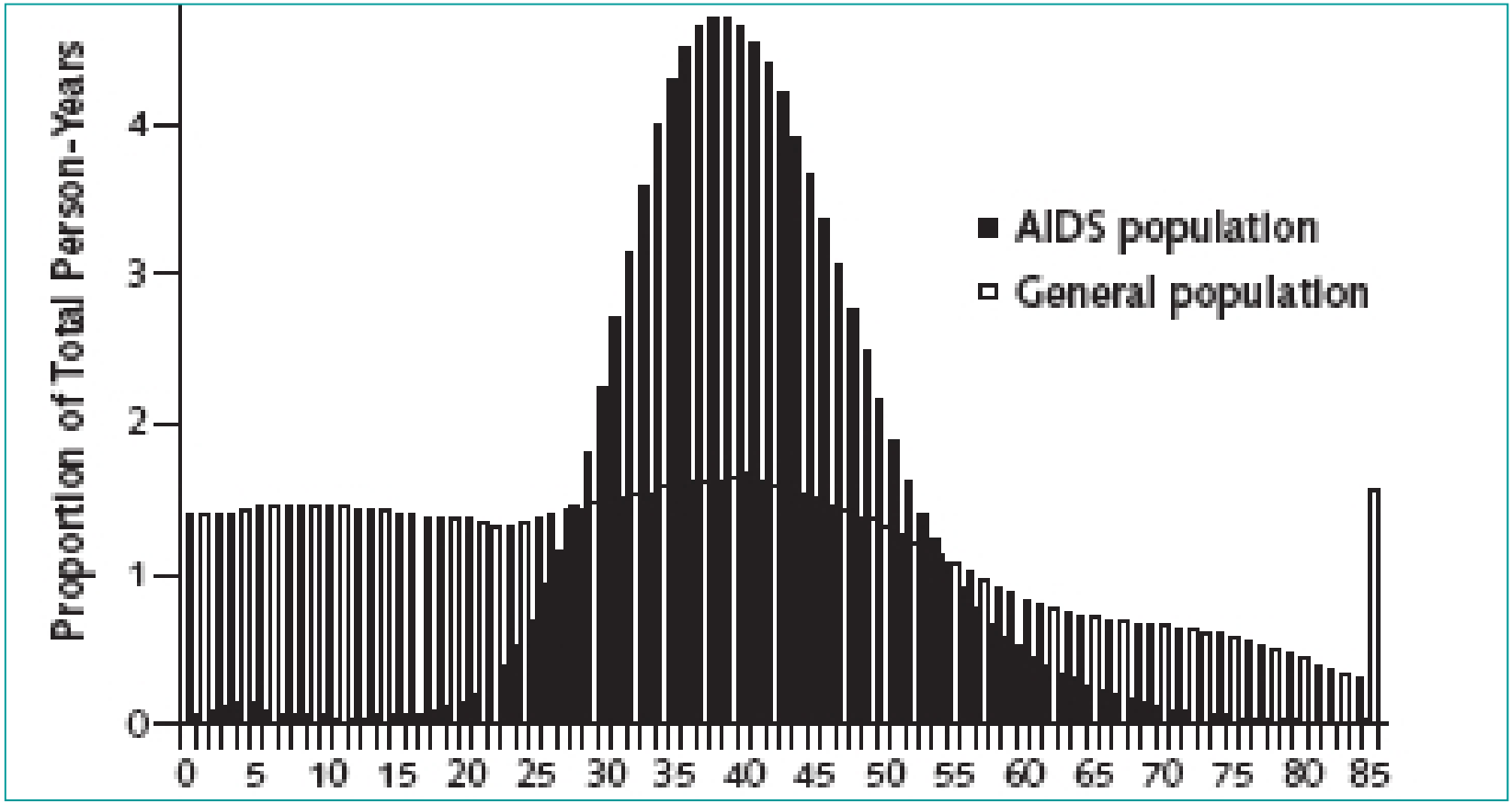


≥ 5 log

< 5 log

Baseline HIV RNA (cp/ml)

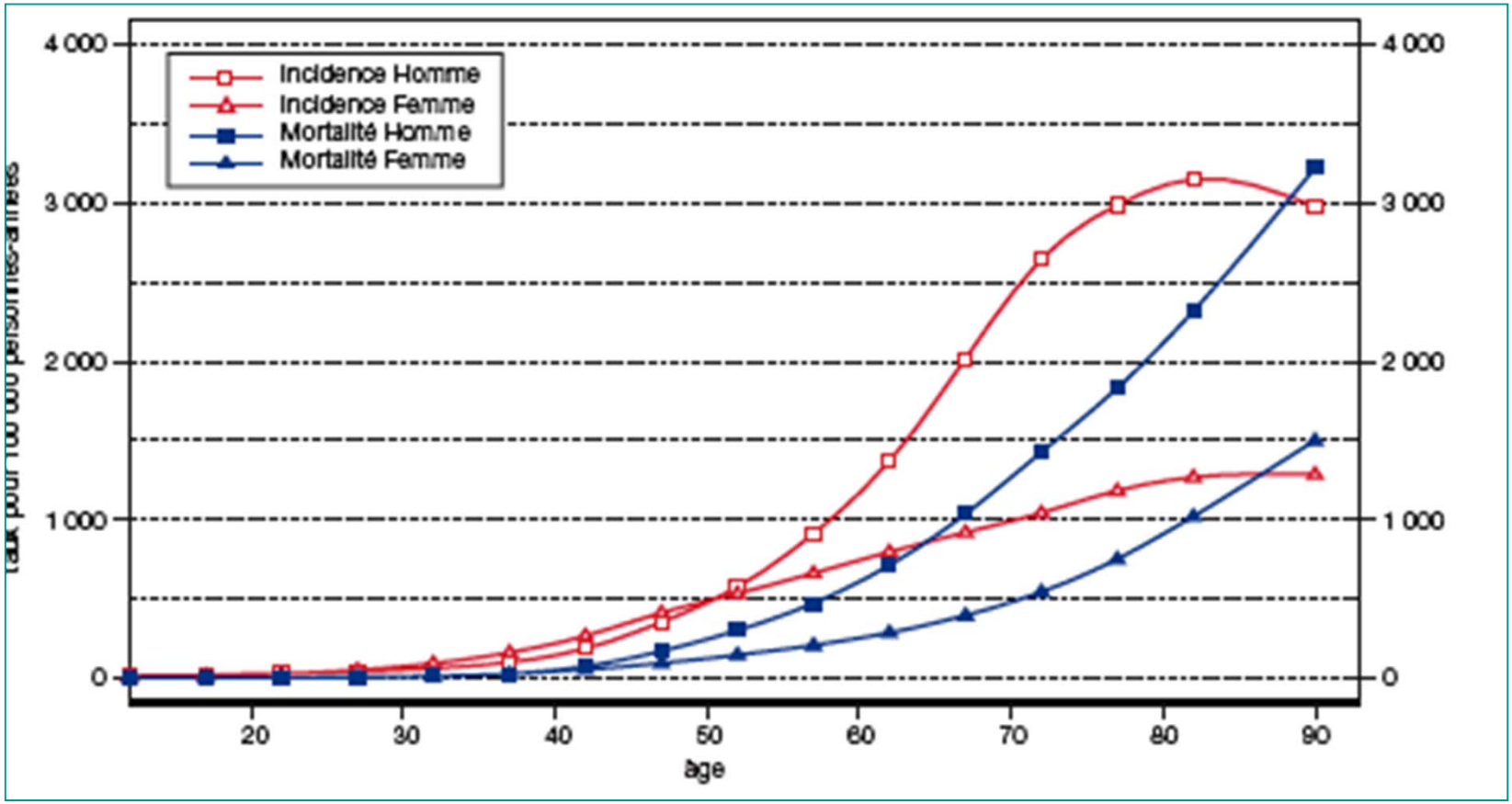
Deux distributions d'âge complétement différentes !



Shiels et al, Ann Int Med 2010; 153:452-460.

Cancers classant SIDA ou non

Taux d'incidence et de mortalité par cancer par âge et par sexe



France, 2000, Francim

Cancers

- Cancers classant SIDA
  - Lymphomes malins non hodgkinien
  - Maladie de Kaposi
  - Cancer du col (depuis 1993)
    - Viro-induits
    - Associés à l'immunodépression
- Autres cancers
  - Risque augmenté dans la population infecté décrit avant l'arrivée de cART

Evolution de l'incidence des lymphomes non hodgkiniens systémiques entre 1993-1994 et 1997-1998

	1993-1994		1997-1998		
CD4/mm^3	Nb cas/ P-A à risque	Incidence*	Nb cas/ P-A à risque	Incidence*	p value
>=350	15 / 9,617	15.6 ± 4.0	37 / 23,335	15.9± 2.6	0.957
200-349	25 / 7,175	34.8 ± 7.0	45 / 13,409	33.6± 5.0	0.881
100-199	40 / 5,209	76.8 ± 12.1	53 / 7,226	73.3±10.1	0.827
50-99	34 / 3,276	103.8 ± 17.8	40 / 2,429	164.7±26.0	0,053
<50	202 / 7,958	253.8 ± 17.9	50 / 2,240	223.2±31.6	0,399
Inconnu	99 / 15,019	65.9 ± 6.6	60 / 17,737	33.8 ± 4.4	
Ensemble	**415 / 48,254**	**86.0 ± 4.2**	**285 / 66,376**	**42.9± 2.5**	**<10^{-30}**

Besson et al, Blood 2001

Evolution de l'incidence des lymphomes cérébraux primaires entre 1993-1994 et 1997-1998

	1993-1994		**1997-1998**		
CD4/mm^3	Nb cas/ P-A à risque	Incidence*	Nb cas/ P-A à risque	Incidence*	p value
>=350	2 / 9,782	2.0 ± 1.4	3 / 23,441	1.3 ± 0.7	0.638
200-349	5 / 7,365	6.8 ± 3.0	6 / 13,574	4.4 ± 1.8	0.502
100-199	5 / 5,441	9.2 ± 4.1	6 / 7,377	8.1 ± 3.3	0.842
50-99	10 / 3,373	29.6 ± 9.4	7 / 2,497	28.0 ± 10.6	0.909
<50	77 / 8,198	93.9 ± 10.7	25 / 2,325	107.5 ± 21.5	0,571
Inconnu	36 / 14,412	25.0 ± 4.2	18 / 17,758	10.1 ± 2.4	
Ensemble	**135 / 48,571**	**27.8 ± 2.4**	**65 / 66,972**	**9.7 ± 1.2**	**<10^{-11}**

Incidence of Non–AIDS-Defining Cancers Before and During the Highly Active Antiretroviral Therapy Era in a Cohort of Human Immunodeficiency Virus–Infected Patients

By Magid Herida, Murielle Mary-Krause, Régis Kaphan, Jacques Cadranel, Isabelle Poizot-Martin, Christian Rabaud, Nathalie Plaisance, Hervé Tissot-Dupont, François Boue, Jean-Marie Lang, and Dominique Costagliola

J Clin Oncol 21:3447-3453. © *2003 by American Society of Clinical Oncology.*

SIR	
Hodgkin	31.7 (25.8-38.5) ↑
Poumon	2.1 (1.7-2.6) ⊃
Total	1.9 (1.7-2.1) ⊃

- Un risque de cancers non-classant SIDA multiplié par 2
- Une grande diversité suivant les cancers
- Une augmentation du risque de maladie de Hodgkin et de cancer du canal anal
- Résultats similaires dans les autres études menées à l'ère des cART

Le rôle majeur de l'immuno-dépression sur le risque de cancers classant ou non SIDA

Articles

Effect of immunodeficiency, HIV viral load, and antiretroviral therapy on the risk of individual malignancies (FHDH-ANRS CO4): a prospective cohort study

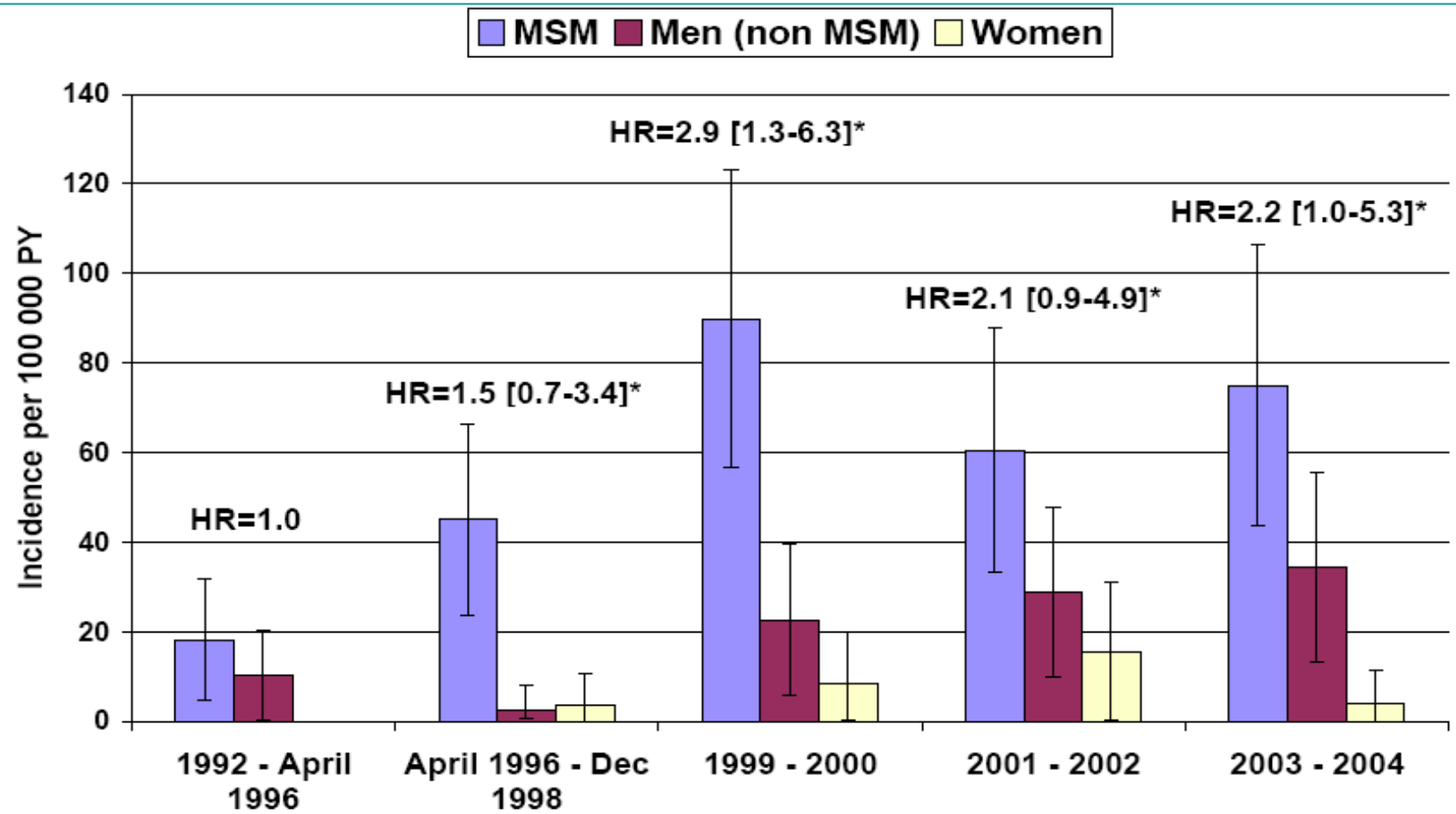
Marguerite Guiguet, François Boué, Jacques Cadranel, Jean-Marie Lang, Eric Rosenthal, Dominique Costagliola, on behalf of the Clinical Epidemiology Group of the FHDH-ANRS CO4 cohort[+]

L'immunodépression, même modérée, est associée au risque de tumeur (lymphome, kaposi, col, hodgkin, poumon, foie, …)

Immunodépression et risque de cancers

	Hodgkin RR (95% CI)	Poumon RR (95% CI)	Foie RR (95% CI)
dernier CD4			
>500	1,0	1,0	1,0
350-500	1,2 (0,7-2,2)	2,2 (1,3-3,6)	2,0 (0,9-4,5)
200-350	2,2 (1,3-3,8)	3,4 (2,1-5,5)	4,1 (2,0-8,2)
100-200	4,8 (2,8-8,3)	4,8 (2,8-8,0)	7,3 (3,5-15,3)
50 -100	7,7 (3,9-15,2)	4,9 (2,3-10,2)	6,6 (2,4-17,6)
<50	5,4 (2,4-12,1)	8,5 (4,3-16,7)	7,6 (2,7-20,8)

Incidence of anal cancer



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

Piketty et al, AIDS 2008

Risque des cancers classant versus population générale à l'ère des cART

Rapports d'incidences standardisées SIR

VIH+ / population générale (O/A : Cas observés / Cas attendus)

	(1992-1996) O/A	(1997-2000) O/A	(2001-2004) O/A	(2005-2009) O/A
SK	**2300** [2204 - 2398] 2177/0.9	**1080** [984 - 1183] 462/0.4	**1130** [1023 - 1246] 403/0.4	**818** [735 - 908] 354/0.4
LNH	**279** [263- 296] 1111/4.0	**84** [77 - 91] 515/6.2	**42** [38 - 47] 370/8.8	**25** [23 - 28] 372/14.8
Col de l'utérus	**12** [8 - 16] 38/3.2	**9** [7 - 12] 48/5.3	**5** [4 - 7] 37/7.0	**5** [3 - 6] 48/10.4

Hleyhel et al Glasgow 2012

Age médian à la survenue du cancer

	Age Observé VIH +	Age Observé Population générale	Age Attendu Population générale	Différence apparente	différence réelle	Test
KS	**40.4** **[34.5-47.5]**	55.0 [42.5-72.5]	**42.5** **[37.5-47.5]**	-15 ans	**-2 ans**	p<0,0001
LNH	**41.4** **[36.0-48.4]**	72.5 [62.5-77.5]	**52.5** **[42.5-62.5]**	-31 ans	**-11 ans**	p<0,0001
Col de l'utérus	**39.3** **[35.6-45.4]**	52.5 [42.5-67.5]	**42.5** **[37.5-47.5]**	-13 ans	**-3 ans**	p<0,0001

SIR chez VIH+ avec CD4 ≥ 500/mm3 depuis au moins 2 ans

- avec charge virale controlée en continue
- sous traitement depuis 6 mois
- comparé à la population générale

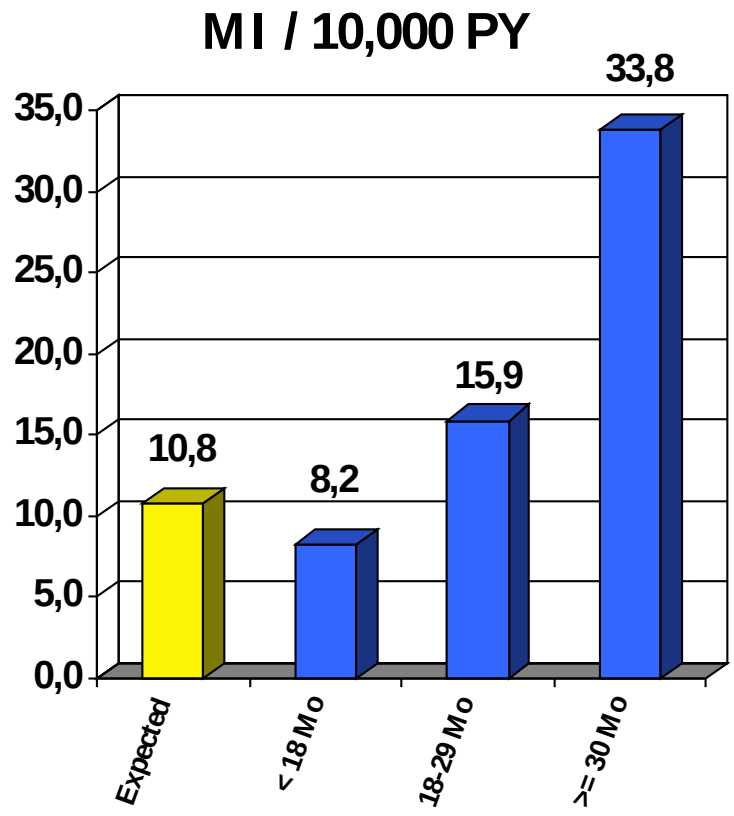
	SIR [IC 95%]	Observés / Attendus	Nombre de personnes-années
SK	71.6 [28.7 – 147.5]	7/0.10	43 121
LNH	2.4 [0.9 – 4.8]	7/2.98	44 606
Col de l'utérus	1.6 [0.3 – 4.7]	3/1.86	12 202

Infarctus du myocarde

Incidence of MI by duration of PI exposure

Mary-Krause et al, AIDS 2003

- MI incidence among 21,906 men exposed to PI's and followed 39,023 Patient-Years (PY)
- compared with incidence in the French general population of the same age and gender



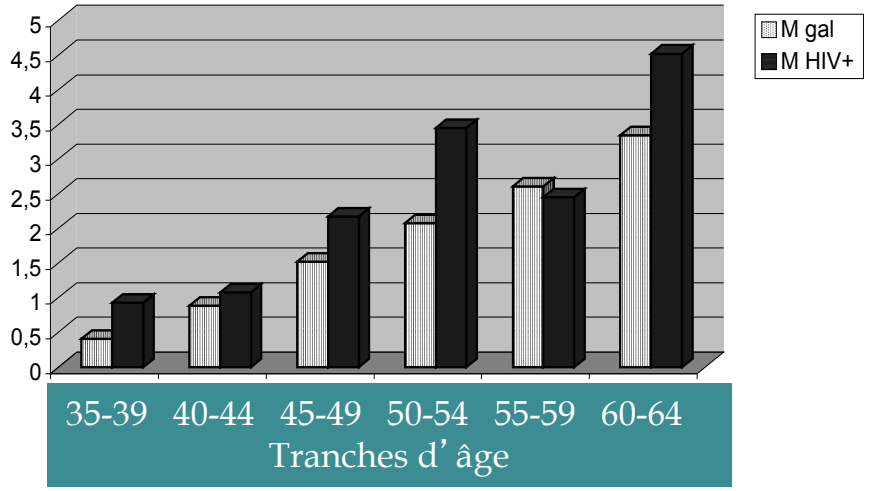
SMR	ref	0.8	1.5	2.9
		ref	1.9	3.6

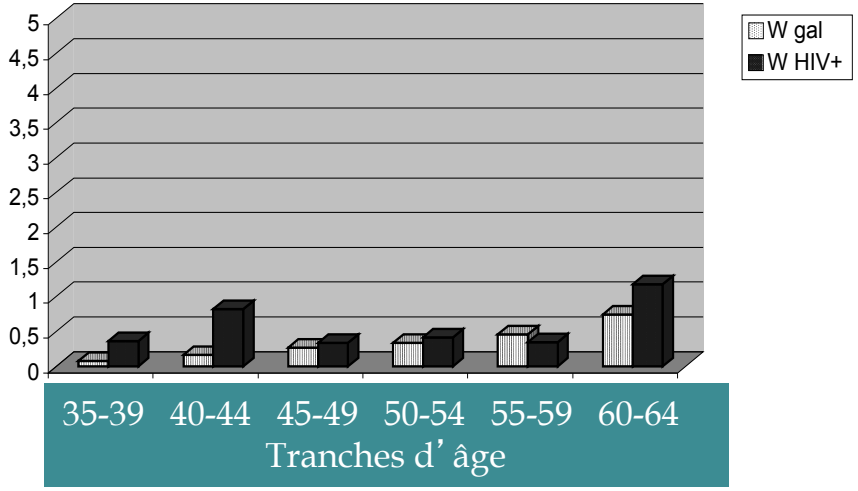
Incidence de l'infarctus chez les patients infectés par le VIH par rapport à la population générale en France

Hommes
SMR = 1,4 (IC 95%, 1,3-1,6)

Femmes
SMR = 2,7 (IC 95%, 1,8-3,9)

Lang et al, AIDS 2010





Médiane âge, en années (IQR)	Hommes	Cas observés	47,2 (42,3-53,9)
		Cas attendus	47,5 (42,5-57,5)
	Femmes	Cas observés	42,5 (40,4-46,8)
		Cas attendus	47,5 (42,5-55,0)

Impact des combinaisons antirétrovirales sur le risque d'infarctus - I

- NRTIs
  - Abacavir
    - Pas d'association avec la durée cumulée d'exposition
      - OR 0,97 (0,86-1,10) par année
    - L'initiation de l'abacavir est associé au risque d'infarctus dans l'échantillon global
      - OR 2,01 (1,11-3,64)
    - Mais pas dans le sous-groupe des patients qui n'utilisent pas la cocaïne et les drogues par voie IV (81 %) OR 1,27 (0,64-2,49)
    - L'association avec l'abacavir ne peut pas être considérée comme causale
  - Autres INTIs
    - Analogues de la thymidine
      - OR 1,09 (1,00-1,19) par année
    - L'exposition à tous les autres médicaments de la classe n'était pas associée au risque d'infarctus
    - Les résultats pour les autres INTIs sont robustes dans les analyses de sensibilité

Adjusté sur les facteurs de risques cardiovasculaires, les facteurs 'VIH', et les autres ARVs

Lang S et al; Arch Intern Med 2010; 170: 1228-1238

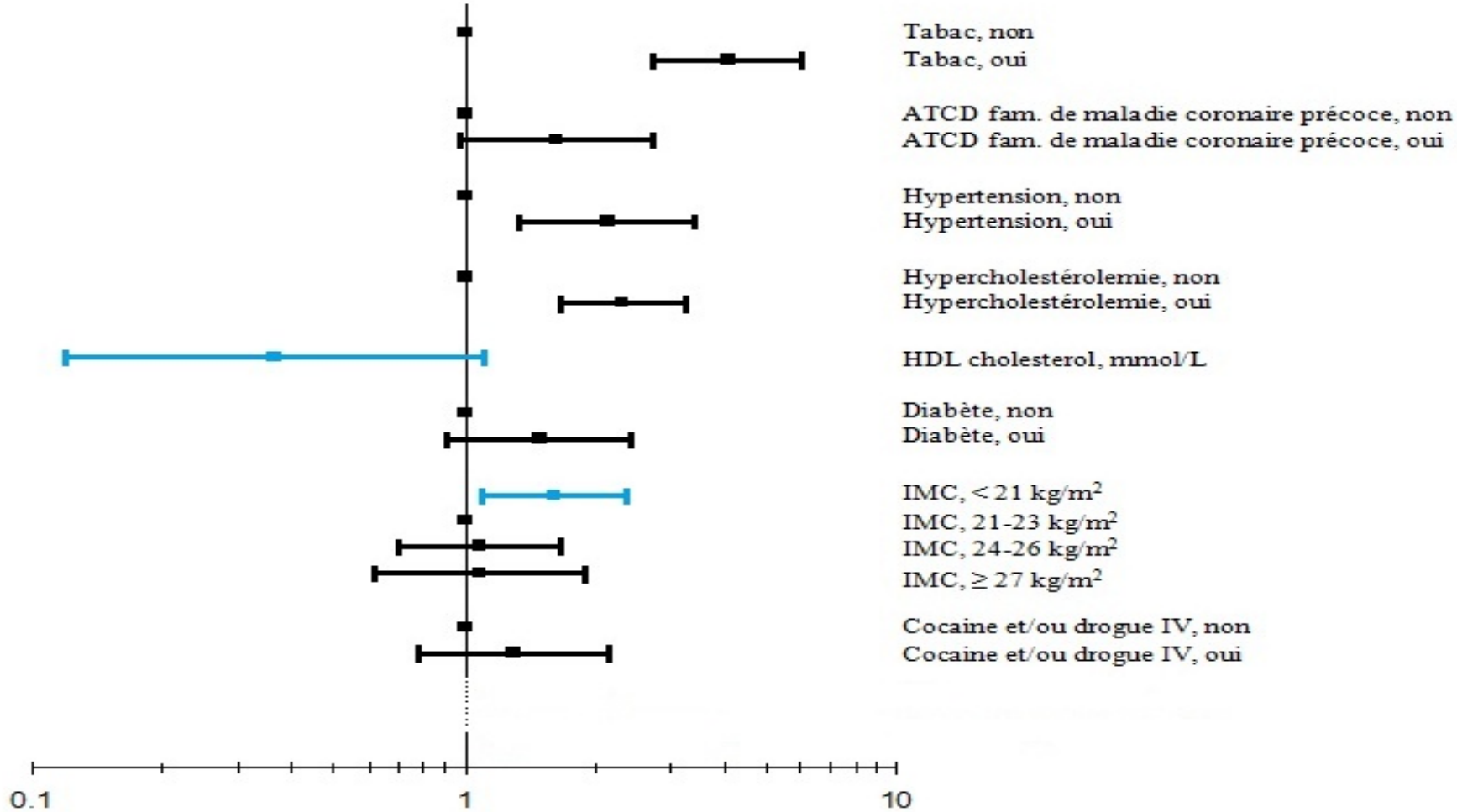
Impact des combinaisons antirétrovirales sur le risque d'infarctus - II

- IPs
  - L'exposition cumulée à tous les inhibiteurs de protéase, sauf le saquinavir est associée au risque d'infarctus du myocarde, atteignant la signification pour
    - amprenavir/fos-amprenavir+/-r: OR 1,53 (1,21-1,94) par année
    - lopinavir/r: OR 1,33 (1,09-1,61) par année
    - Pas de données sur atazanavir ou darunavir
  - Les résultats sont robustes dans les analyses de sensibilité
- INNTIs
  - L'exposition à tous les INNTIs n'est pas associée au risque d'infarctus
  - Les résultats sont robustes dans les analyses de sensibilité

Adjusté sur les facteurs de risques cardiovasculaires, les facteurs 'VIH', et les autres ARVs

Lang S et al; Arch Intern Med 2010; 170: 1228-1238

Facteurs de risque d'IDM chez les patients infectés par le VIH (1)

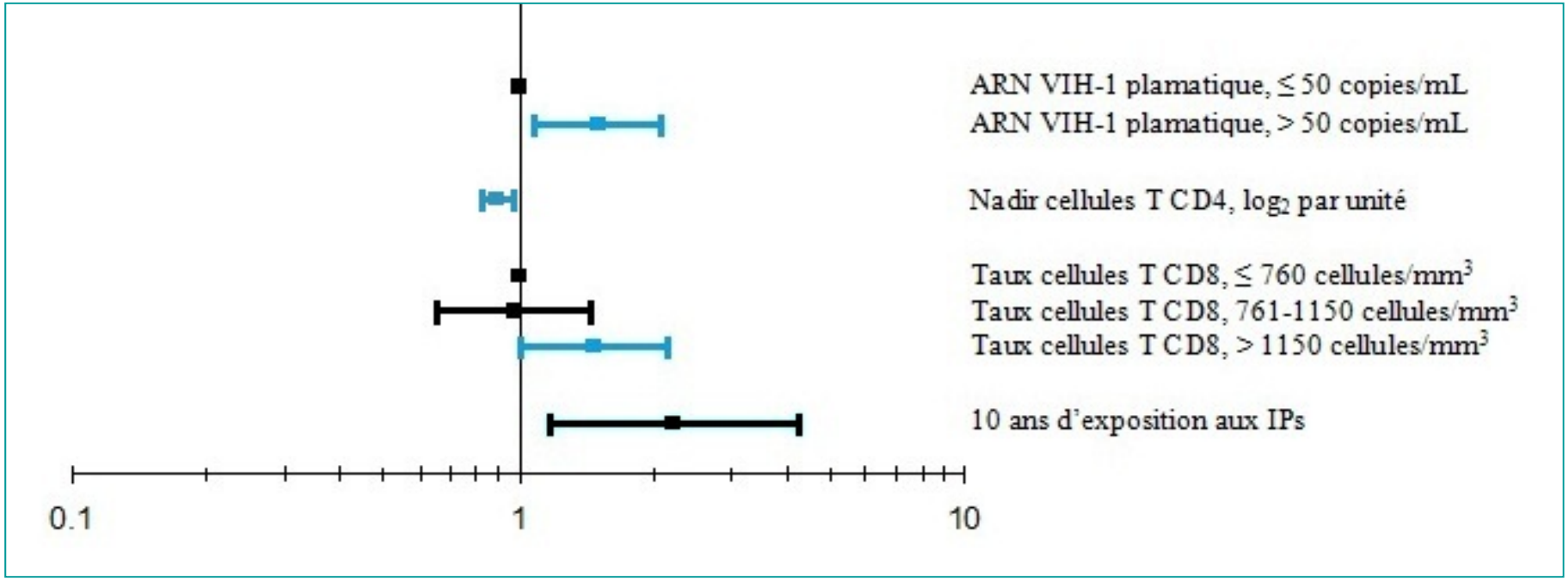


Lang et al,
Clin Infect Dis 2012

HDL- chol en mmol/L : OR = 0,67 (IC 95%, 0,12-1,12)

IMC < 21 kg/m^2 : OR = 1,62 (IC 95%, 1,10-2,37)

Facteurs de risque d'IDM chez les patients infectés par le VIH (2)



CV > 50 copies/mL OR = 1,51 (IC 95%, 1,09-2,10)

Nadir CD4 (log_2) : OR = 0,90 (IC 95%, 0,83-0,97)

CD8 > 11150 cellules /mm^3 : OR = 1,48 (IC 95%, 1,01-2,18)

Nadir CD4 / CD8 actuel : OR = 0,30 (IC 95%, 0,13-0,72)

Thèses

- S Abgrall (2001) : Impact des combinaisons antirétrovirales puissantes sur la prise en charge des patients séropositifs pour le VIH : Approche observationnelle.
- S Grabar (2002) : Apport des données d'observation dans l'évaluation de l'impact des antirétroviraux dans l'infection à VIH
- I Kousignian (2003) : Modélisation biostatistique de données longitudinales : applications à des marqueurs immunologiques de l'infection à VIH
- E Lanoy (2007) : Prise en charge tardive des sujets séropositifs pour le VIH
- E Fontas (2010) : Tolérance et efficacité du traitement par Interleukine-2 chez les patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine : une approche observationnelle
- S Lang (2012) : Les facteurs de risque de l'infarctus du myocarde chez les sujets infectés par le virus de l'immunodéficience humaine
- M Hleyhel (en cours) : Risque de cancer par rapport à la population générale
- B Denis (en cours) : Pathologies fongiques à l'ère des cART

Remerciements

- **Scientific committee** S Abgrall, F Barin, E Billaud, P Bonnard, F Boué, C Burty, A Cabié, D Costagliola, L Cotte, P De Truchis, X Duval, C Duvivier, P Enel, J Gasnault, C Gaud, J Gilquin, S Grabar, C Katlama, MA Khuong, AS Lascaux, O Launay, A Mahamat, M Mary-Krause, S Matheron, JL Meynard, J Pavie, 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 (C Bronnec, D Martin, W Vézinet), Technical Hospitalization Information Agency, ATIH (N Jacquemet)

- **Statistical analysis centre** U943 INSERM and UPMC (S Abgrall, C Beaudoux, D Costagliola, B Denis, S Grabar, S Firmin, M Guiguet,M Hleyhel, L Lièvre, M Mary-Krause, H Selinger-Leneman, S Taibi), INSERM-Transfert (JM Lacombe, V Potard)

- **Clinical centres**
  - Paris area: Corevih Ile de France Centre (GH Pitié-Salpétrière, Hôpital Saint-Antoine, Hôpital Tenon), Corevih Ile de France Est (Hôpital Saint-Louis, GH Lariboisière-Fernand Widal, Hôpital Avicenne, Hôpital Jean Verdier, Hôpital Delafontaine), Corevih Ile de France Nord (Hôpital Bichat-Claude Bernard), Corevih Ile de France Ouest (Hôpital Ambroise Paré, Hôpital Louis Mourier, Hôpital Raymond Poincaré, Argenteuil, Le Chesnay, Mantes la Jolie, Meulan, Nanterre, Poissy, Saint-Germain en Laye, Suresnes,), Corevih Ile de France Sud (Hôpital Européen Georges Pompidou, GH Tarnier-Cochin, Hôpital Necker Hôtel-Dieu, Hôpital Antoine Béclère, Hôpital de Bicêtre, Hôpital Henri Mondor, Hôpital Paul Brousse).
  - Outside Paris area: Corevih Alsace (CHRU de Strasbourg, CH de Mulhouse), Corevih de l'Arc Alpin (CHU de Grenoble), Corevih Auvergne-Loire (CHU de Clermont-Ferrand, CHRU de Saint-Etienne), Corevih Basse-Normandie (CHRU de Caen), Corevih Bourgogne (CHRU de Dijon), Corevih Bretagne (CHU de Rennes), Corevih Centre (CHRU de Tours), Corevih Franche-Comté (CHRU de Besançon, CH de Belfort), Corevih Haute-Normandie (CHRU de Rouen), Corevih Languedoc-Roussillon (CHU de Montpellier, CHG de Nîmes), Corevih Lorraine (Nancy Hôpital de Brabois, CHRU de Reims), Corevih de Midi-Pyrénées (Toulouse CHU Purpan, Toulouse Hôpital la Grave, Toulouse CHU Rangueil), Corevih Nord-Pas de Calais (CH de Tourcoing), Corevih PACA Est (Nice Hôpital Archet 1, CHG Antibes-Juan les Pins, Fréjus, Grasse), Corevih PACA Ouest (Marseille Hôpital de la Conception, Marseille Hôpital Nord, Marseille Hôpital Sainte-Marguerite, Marseille Centre pénitentiaire des Baumettes, CHG d'Aix-En-Provence, CH d'Arles, CH d'Avignon,CH de Digne Les Bains, CH de Gap, CH de Martigues, CHI de Toulon), Corevih Pays de la Loire (CHRU de Nantes), Corevih de la Vallée du Rhône (Lyon Hôpital de la Croix-Rousse, Lyon Hôpital Edouard Herriot, Lyon Hôtel-Dieu)
  - Overseas: Corevih Guadeloupe (CHRU de Pointe-à-Pitre, CH Saint-Martin), Corevih Guyane (CHG de Cayenne), Corevih Martinique (CHRU de Fort-de-France), Corevih de La Réunion (CHD Félix Guyon)