



HAL
open science

Réponse virologique soutenue aux traitements par Antiviraux à Actions Directes et progression des maladies liées au VHC en termes de mortalité, morbidité hépatique et co-morbidités extrahépatiques, chez les patients co-infectés par le VIH et le VHC

Mathieu Chalouni

► **To cite this version:**

Mathieu Chalouni. Réponse virologique soutenue aux traitements par Antiviraux à Actions Directes et progression des maladies liées au VHC en termes de mortalité, morbidité hépatique et co-morbidités extrahépatiques, chez les patients co-infectés par le VIH et le VHC. Médecine humaine et pathologie. Université de Bordeaux, 2021. Français. NNT : 2021BORD0199 . tel-03431227

HAL Id: tel-03431227

<https://theses.hal.science/tel-03431227>

Submitted on 16 Nov 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THÈSE PRÉSENTÉE
POUR OBTENIR LE GRADE DE

DOCTEUR DE

L'UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

ÉCOLE DOCTORALE EDSP2

ÉPIDÉMIOLOGIE

Par Mathieu CHALOUNI

**Réponse virologique soutenue aux traitements par Antiviraux à
Actions Directes et progression des maladies liées au VHC en
termes de mortalité, morbidité hépatique et co-morbidités extra-
hépatiques, chez les patients co-infectés par le VIH et le VHC**

Sous la direction de : Linda WITTKOP

Soutenu le 02 septembre 2021

Membres du jury :

CARRAT Fabrice	PU-PH, Université Pierre et Marie Curie	Président
KLEIN Marina	Full Professor, Université McGill	Rapporteuse
PORCHER Raphaël	PU-PH, Université Paris Descartes	Rapporteur
SALMON Dominique	PU-PH, AP-HP. Centre	Invitée
SOGNI Philippe	PU-PH, AP-HP. Centre	Invité
WITTKOP Linda	MCU-PH, BPH INSERM U1219	Directrice de thèse

RÉSUMÉ

Les virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et de l'hépatite C (VHC) partagent des modes de transmission, la co-infection par le VIH et le VHC est donc fréquente. Ces deux virus interagissent et affectent négativement leurs histoires naturelles respectives. La co-infection est également associée à de nombreuses complications avec un risque de morbi-mortalité plus élevé par rapport aux patients mono-infectés historiquement.

Chez les patients porteurs du VIH, l'infection par le VHC est associée à une restauration plus lente des capacités immunitaires après l'initiation d'un traitement antirétroviral (ARV). De plus, avec le développement des ARV, les causes de décès dans cette population ont été grandement modifiées, les causes hépatiques devenant l'une des principales causes de décès. L'infection par le VIH augmente le risque d'infection chronique par le VHC, de transmission, d'atteinte et d'événement hépatique et d'échec thérapeutique chez les patients mono-infectés VHC. Les patients porteurs du VIH et du VHC sont également plus à risque de complications telles que les événements cardiovasculaires ou les cancers que les patients porteurs du VIH ou du VHC seul.

L'infection par le VHC a connu une modification majeure de son contexte avec l'arrivée des traitements par antiviraux à action directe (AAD). Ces traitements permettent d'obtenir une réponse virologique soutenue (RVS), chez plus de 90 % des patients traités. Contrairement aux générations antérieures de traitement, l'infection par le VIH ne semble pas affecter leur efficacité. L'effet bénéfique de la RVS sur le risque de complications liées au VHC a largement été montré. Cependant, l'impact de 1) l'infection par le VIH (co-infectés VIH/VHC) sur l'évolution de la maladie par rapport aux patients mono-infectés VHC et de 2) la co-infection par le VIH et le VHC puis de la RVS par rapport aux patients mono-infectés VIH n'a pas encore été étudié à l'ère des AAD.

L'objectif de cette thèse est donc **d'étudier l'évolution des participants co-infectés par le VIH et le VHC après traitement par AAD ou RVS en termes de mortalités et de morbidités**. Nous avons ainsi (1) estimé les incidences des complications liées au VHC et au VIH et identifié les facteurs les influençant chez les patients co-infectés par le VIH et le VHC après la RVS, évalué l'association (2) entre la co-infection par le VIH et les complications liées au VHC chez les patients porteurs du VHC traités par AAD et (3) entre la co-infection par le VHC et la RVS et les complications liées au VHC et au VIH chez les patients porteurs du VIH. Les participants de la cohorte ANRS CO13 HEPAVIH ont été inclus (1) et comparés aux participants de la cohorte ANRS CO22 HEPATHER (2) ainsi que les participants de la collaboration inter-cohortes de patients porteurs du VIH traités par ARV (ART-CC) (3).

Les principaux résultats sont qu'après l'obtention de la RVS, l'atteinte hépatique était le principal facteur associé aux risques de complications hépatiques et de mortalité et les cancers sont plus fréquents que les événements hépatiques chez les patients co-infectés par le VIH et le VHC. D'ailleurs, alors que la co-infection par le VIH n'affectait pas le risque de complications hépatiques chez les patients porteurs du VHC, elle augmentait le risque de complications non-hépatiques et de cancers. Ce sur-risque pourrait être expliqué par la dérégulation immunitaire et l'inflammation chronique causée par l'infection par le VIH. De plus, chez les patients porteurs du VIH, l'infection par le VHC était associée à une augmentation du risque de cancers qui persiste après l'obtention de la RVS. Les patients co-infectés par le VHC avaient un risque de mortalité plus élevé, mais la RVS permettait de faire disparaître ce sur-risque.

Nos résultats permettent de mieux comprendre l'évolution des patients porteurs du VIH et du VHC après l'obtention de la RVS en termes de morbi-mortalité ce qui est important pour leur prise en charge.

ABSTRACT

The human immunodeficiency virus (HIV) and hepatitis C virus (HCV) have shared transmission ways, HIV and HCV co-infection is thus frequent. These two viruses interact and negatively impact their natural courses respectively. Co-infection is associated with several complications and historically an increased risk of morbi-mortality in comparison with mono-infected patients.

In HIV infected patients, HCV infection is associated with a slower restoration of immune capacities after antiretroviral (ARV) therapy. In addition, with the development of ARV, causes of death have been largely modified and liver-related causes became one of the main causes of death.

HIV infection increases the risk of HCV chronic infection, transmission, liver damages and events and treatment failures in HCV mono-infected patients. HIV and HCV co-infected patients are also at higher risk of complications such as cardiovascular events or cancers compared to HIV or HCV mono-infected patients.

With the arrival of direct acting antivirals (DAA) treatment the context of HCV infection has been largely modified. Indeed, DAA treatment leads to a sustained virological response (SVR), in more than 90% of patients. Unlike previous treatment generations, HIV infection seems to have no impact on DAA efficacy. The beneficial impact of SVR on the risk of HCV-related complications has largely been demonstrated. Nevertheless, in HIV and HCV co-infected patients, few studies were conducted. The impact of 1) HIV (HIV-HCV co-infected) infection on the disease evolution compared to HCV mono-infected patients and of 2) HIV-HCV co-infection followed by SVR compared to HIV mono-infected patients have not yet been studied in the DAA era.

Therefore, the aim of this thesis is **to study the evolution of HIV and HCV co-infected participants after a DAA treatment or the SVR in terms of morbi-mortality**. Thus, we (1) estimated the incidences of HCV- and HIV- related complications and identified factors associated with these complications in HIV and HCV co-infected patients who reached SVR, evaluated the association (2) between HIV co-infection and the risk of HCV-related complications in HCV infected patients treated by DAA and (3) between HCV and SVR and the risk of HCV- and HIV-related complications in HIV infected patients. The participants of the national ANRS CO13 cohort were included (1) and compared to participants of the national ANRS CO22 HEPATHER (2) as the participants of the international inter-cohort collaboration of ARV treated HIV infected participants (ART-CC) (3).

After reaching SVR, the liver damage was the main factor associated with the risk of liver-related complications and of mortality. Cancers were observed more frequently than liver-related events in HIV and HCV co-infected patients. Moreover, HIV co-infection did not affect the risk of liver-related complication in HCV infected patients, but increased the risk of non-liver-related complications and of cancers. This higher risk for non-liver-related complications and cancers could be explained by immune dysregulation and the chronic inflammation induced by HIV. In addition, in HIV infected patients, HCV infection was associated with an increased risk of cancers even after SVR had been reached. HCV co-infected participants had a higher mortality risk compared to HIV mono-infected patients, but after they had reached SVR the higher risk disappeared.

These results contribute to a better understanding of disease evolution of HIV and HCV co-infected patients after DAA treatment or SVR which is important for their care.

REMERCIEMENTS

En tout premier lieu, je remercie ma directrice de thèse, Linda Wittkop. C'est un plaisir de travailler avec toi depuis maintenant 5 ans et je suis content que cela puisse continuer. Durant ces années, j'ai énormément appris grâce à toi. Tu as toujours été très disponible et bienveillante envers moi et c'est un plaisir de discuter avec toi. Je te remercie donc pour ce que tu m'as apporté pendant ces années autant sur le plan professionnel qu'humain. Merci beaucoup pour tout, j'espère que nous pourrons continuer à travailler ensemble encore longtemps.

Je remercie également particulièrement Dominique Salmon et Philippe Sogni, qui m'ont suivi au cours de ce projet et avant cela. Les discussions avec vous ont toujours été très enrichissantes et votre apport sur la compréhension et la prise en compte de la partie clinique de ces travaux a été prépondérant. Je vous remercie également d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse en tant qu'examineurs.

Je remercie les membres du jury, Fabrice Carrat pour avoir accepté de présider ce jury, Marina Klein et Raphaël Porcher pour avoir pris le temps de relire mes travaux et d'être les rapporteurs.

Je remercie l'ANRS pour avoir financé mes travaux de thèse durant ces 3 ans. De la même manière, je remercie le réseau doctoral de l'EHESP et l'école doctorale EDSP2 pour leurs accompagnements au cours de cette thèse, les formations très intéressantes ainsi que les personnes que ces réseaux m'ont permis de rencontrer. Particulièrement, les membres du SID One-Health, Hélène, Jade C, Jade M et Marine, ça a été un vrai plaisir de vous rencontrer lors de la rentrée du réseau, de travailler et d'échanger avec vous tout au long de ce projet.

Je remercie également Karen Leffondré et Karine Lacombe pour avoir accepté de faire partie de mon comité de suivi de thèse. Les discussions et vos commentaires ont toujours été très enrichissants et précieux pour mener à bien ces travaux.

Merci particulièrement à Karen, pour ta disponibilité et ceux depuis le master, c'est toujours un plaisir d'échanger avec toi. J'ai également pu réaliser plusieurs enseignements avec toi et j'ai beaucoup appris grâce à cela et grâce à toi.

J'ai réalisé cette thèse au sein de l'équipe MORPH3Eus du centre BPH, équipe au sein de laquelle j'avais au préalable été stagiaire puis ai travaillé pendant un an. Je remercie tous les membres de cette équipe de m'avoir toujours bien accueilli et particulièrement Florence, cela a été un plaisir de partager un bureau avec toi.

Un peu avant de commencer ces travaux de thèse puis en parallèle, j'ai eu l'occasion de travailler sur le projet NEAT-VIDI dont je remercie tous les membres. Particulièrement, Rodolphe pour tes conseils précieux et discussions toujours intéressantes et cela depuis le master.

Ces travaux ont en grande partie porté sur les données de la cohorte ANRS CO13 HEPAVIH. Je remercie tous les membres de cette cohorte et d'autant plus les Bordelais, notamment Laure, Camille, Stéphanie et Laurence qui ont été présentes dès mes premiers pas sur cette cohorte et qui ont toujours été extrêmement sympathiques avec moi et disponibles. Cela a été une chance pour moi de travailler avec vous.

Une partie de ces travaux a été réalisée en collaboration avec d'autres équipes. Je remercie les membres de la cohorte ANRS CO22 HEPATHER et de la collaboration ART-CC, pour leur disponibilité et leur réactivité. Les réunions et discussion sur ces projets ont toujours été très intéressantes et ont permis d'approfondir au maximum ces travaux.

Je voudrais maintenant remercier les amis. Tout d'abord, merci aux vieux copains, Julia, Justine et Yves. Même si on se voit moins maintenant, je suis hyper heureux de savoir que vous répondez toujours présent.

Yves, le plus ancien, je sais que je peux toujours compter sur toi. Depuis le temps, on en a partagé des choses. Merci pour tous ces souvenirs, ces discussions plus ou moins sérieuses plus ou moins tardives et toutes ces soirées. Avec le recul qui aurait pensé qu'on en serait la maintenant, c'est sidérant !

Julia, cap'tain Jat, tellement d'aventures, de périples et de délires partagés avec toi. Merci d'avoir été et d'être toujours là pour me faire rire. Dommage que la Jat mobile nous ait quitté, j'aurais bien refait un petit aller-retour jusqu'à Brest sous la pluie.

Justine, merci pour ta folie, ton énergie, ta bonne humeur et tes histoires tellement bien racontées pleines de grands gestes un peu dangereux pour tout ce qui se trouve à proximité. Promis on se fera une petite danse sur du Kenza pour fêter ça !

Merci aux coureurs Bordelais Marc et Quentin G, sans la course / trail ces 3 ans auraient sûrement été beaucoup plus compliqué. Quentin ne t'inquiète pas on va continuer à faire tous les sentiers de la Burthe jusqu'à ce qu'on les connaisse par cœur. Marc, avec toi la course est toujours une aventure et je vais avoir du mal à oublier le marathon de Bordeaux ... Je ne sais pas si j'arriverais toujours à te suivre dans tes délires, mais pour l'instant on s'accroche !

Merci aux copains du master et d'avant pour certains, Clem H, Clem M, Quentin, Flo, Marion, Thom. Même si pour certains on se voit moins maintenant vous êtes toujours présents et merci pour ça.

Flo et Quentin, les Kenyans, j'espère que la préparation du trail avance bien, un jour ça sera l'UTMB obligé !

Thom je sais que je peux toujours compter sur toi, merci d'être là, merci pour toutes les discussions et surtout quand faut parler de sport ! T'inquiètes pas, l'UBB finira par le gagner ce TOP 14, par contre les girondins il n'y a plus rien à espérer ...

Marion merci d'être vraiment toujours présente, que ça soit pour aller boire un verre, les soirées, partir en Australie, aller surfer, faire un barbecue chez Sandrine, partir randonnées dans les Pyrénées (même si avec tes toutes petites jambes ce n'est pas toujours facile ...), toujours présente et j'espère que ça va continuer longtemps !

Marie, Justine et Béné, le trio infernal, je n'irai pas jusqu'à dire que vos discussions potins du midi me manque mais quand même ...

Marie, j'ai été très content de partager ces années de thèse et d'avant avec toi. Attention, c'est bientôt ton tour. J'ai hâte d'y assister et surtout de la fêter après, te connaissant ça promet !

Justine, même si on se croise moins depuis quelque temps, c'est toujours un plaisir. Je te souhaite beaucoup de réussite dans ton nouveau projet et j'espère qu'on arrivera quand même à se voir de temps en temps.

Béné j'aurais pu te citer plusieurs fois avant, mais je ne pouvais quand même pas séparer le BMJ ! Merci pour tous ces moments que l'on a partagé à la fac, depuis le master 1, master 2 Epi, stage, thèse (même si à partir de là tu as pris un peu d'avance),

EHESP, ED, l'organisation d'un gala, etc, etc ... Mais aussi et surtout en dehors de tout ça.

Pour finir, je remercie ma famille. Merci de m'avoir toujours soutenu et de vous intéresser à ce que je fais. Je suis très heureux que vous ayez été là pour cette soutenance et après.

Tatie, merci d'être présente depuis le début. Je ne m'en souviens pas, mais je sais (tu ne l'as pas souvent raconté pourtant), que tu passais une bonne partie de tes vacances à refaire des trajets en poussette pour chercher des chaussures égarées ou à supporter Lu qui attendait St Brieuc pour s'endormir grâce aux Schtroumfs. Merci pour tout ça, c'est toujours un plaisir de vous voir à Bordeaux et merci d'avoir été là pour la soutenance.

Loulou, Señorita Pepita de la Vega, j'ai réussi à faire venir ton frère jusqu'à Bordeaux, je finirai bien par y arriver avec toi aussi. J'espère que tu arriveras à faire ce qu'y te plaît et te rendra heureuse et que tu pourras profiter de ces premières années d'étude. Lu, savant mélange de Karadoc et Perceval, ton humour et tes conneries me font (presque) toujours rire. Merci, d'être venu pour cette dernière ligne droite. Cela a sûrement participé à faire descendre le stress. Par contre, il y a encore des progrès à faire en surf, tu vas être obligé de revenir ! En tout cas, j'espère que tu pourras mener à bien les projets que tu as et, si c'est toujours ce que tu veux, que dans plus ou moins 4 ans, c'est moi qui viendrais t'applaudir.

Les parents, merci d'avoir toujours été présents, de m'avoir toujours soutenu et de m'avoir toujours poussé à faire ce que je voulais faire sans jamais remettre en question mes choix. Merci d'avoir été présent pour partager ce moment. Je suis très content que vous ayez pu être présent, ça n'aurait pas été pareil sinon. J'espère vous rendre fières, merci pour tout.

Et pour finir, je voudrais te remercier Chloé, ces dernières semaines ont apparemment été très stressantes pour toi aussi, merci de ne pas l'avoir montré et de m'avoir soutenue comme tu l'as fait. Je te remercie de t'être aussi impliquée et ça dans tout ce que je fais. Sans ton grain de folie rien ne serait pareil, tu es toujours là pour me faire rire et je sais que je peux toujours compter sur toi. Merci pour tout ce que tu fais pour moi et merci d'être toi, surtout ne change rien.

VALORISATIONS SCIENTIFIQUES

Articles dans le cadre des travaux de la thèse

Chalouni M, Pol S, Sogni P, Fontaine H, Lacombe K, Jean-Marc-Lacombe, Esterle L, Dorival C, Bourlière M, Bani-Sadr F, de Ledinghen V, Zucman D, Larrey D, Salmon D, Carrat F, Wittkop L; ANRS CO13 HEPAVIH and ANRS CO22 HEPATHER cohort study groups. Increased mortality in HIV/HCV-coinfected compared to HCV-monoinfected patients in the DAA era due to non-liver related death. *J Hepatol.* 2020 Aug. doi: 10.1016/j.jhep.2020.08.008.

Chalouni M, Wittkop L, Bani-Sadr F, Lacombe K, Esterle L, Gilbert C, Mialhes P, Zucman D, Valantin M, Bréigéon-Ronot S, Morlat P, Billaud E, Piroth L, Naqvi A, Sogni P, Salmon D for the ANRS CO13 HEPAVIH cohort study group. Risk of severe clinical events after sustained virological response following direct acting antiviral therapy in HIV and Hepatitis C virus co-infected participants. *HIV medicine.* 2021 May

En révision :

Chalouni M, Pol S, Sogni P, Fontaine H, Lacombe K, Lacombe JM, Esterle L, Dorival C, Bourlière M, Bani-Sadr F, de Ledinghen V, Zucman D, Larrey D, Salmon D, Carrat F, Wittkop L for the ANRS CO13 HEPAVIH and ANRS CO22 HEPATHER cohorts study groups. Direct, indirect and total effect of HIV co-infection on the risk of non-liver-related cancer in hepatitis C virus infected patients treated by direct-acting antivirals: a mediation analysis. *HIV Medicine*

En préparation :

Chalouni M, Trickey A, Smit C, Crane H, Touloumi G, Rappold M, Gill J, Rockstroh J, Gonzalez J, Lam J, Laguno M, Rauch A, Franco R, Sepulveda M, Rebeiro P, Zhang L, Ingle S, Sterne J, Wittkop L on behalf of the Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration (ART-CC). Impact of Hepatitis C co-infection and cure on risk of mortality and morbidity in HIV participants after ART therapy initiation

Travaux en lien avec la thématique de thèse

Tan BK, **Chalouni M**, Ceron DS, Cinaud A, Esterle L, Loko MA, Katlama C, Poizot-Martin I, Neau D, Chas J, Morlat P, Rosenthal E, Lacombe K, Naqvi A, Barange K, Bouchaud O, Gervais A, Lascoux-Combe C, Garipuy D, Alric L, Goujard C, Mialhes P, Aumaitre H, Duvivier C, Simon A, Lopez-Zaragoza JL, Zucman D, Raffi F, Lazaro E, Rey D, Piroth L, Boué F, Gilbert C, Bani-Sadr F, Dabis F, Sogni P, Wittkop L, Boccard F. Atherosclerotic Cardiovascular Events in Patients Infected With Human Immunodeficiency Virus and Hepatitis C Virus. *Clin Infect Dis*. 2020 Jul 20:ciaa1014. doi: 10.1093/cid/ciaa1014.

Billa O, **Chalouni M**, Salmon D, Poizot-Martin I, Gilbert C, Katlama C, Neau D, Chas J, Morlat P, Lacombe K, Naqvi A, Barange K, Gervais A, Bouchaud O, Rosenthal E, Lascoux-Combe C, Garipuy D, Alric L, Dominguez S, Vittecoq D, Goujard C, Duvivier C, Aumaitre H, Mialhes P, Zucman D, Simon A, Lazaro E, Raffi F, Esterle L, Wittkop L, Bani-Sadr F; ANRS CO13 HEPAVIH Study Group. Factors associated with non-AIDS-defining cancers and non HCV-liver related cancers in HIV/HCV-coinfected patients- ANRS-CO13 HEPAVIH cohort. *PLoS One*. 2018 Dec 18;13(12):e0208657. doi: 10.1371/journal.pone.0208657

En préparation :

Chalouni M, Wittkop L, Bani-Sadr F, Lacombe K, Esterle L, Gilbert C, Mialhes P, Zucman D, Valantin M, Bréigéon-Ronot S, Morlat P, Billaud E, Piroth L, Naqvi A, Sogni P, Salmon D for the ANRS CO13 HEPAVIH cohort study group. Hepatocellular carcinoma following SVR in HIV and Hepatitis C virus co-infected participants

Travaux en collaboration

Samri A, **Chalouni M**, Blanco J, Behrens G, Kelleher P, Massanella M, et al. Influence of the ARV regimen on the early changes in plasma HIV RNA and immune activation at initiation of antiretroviral therapy in naïve HIV-1-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 2020 Dec 17; Publish Ahead of Print.

Chalouni M, Rodriguez-Centeno J, Samri A, Blanco J, Stella-Ascariz N, Wallet C, Knobel H, Zucman D, Alejos Ferreras B, Autran B, Thiebaut R, Raffi F, Arribas JR; NEAT 001/ANRS 143

Trial Study Group Correlation between blood telomere length and CD4+ CD8+ T-cell subsets changes 96 weeks after initiation of antiretroviral therapy in HIV-1-positive individuals. PLoS One. 2020 Apr 8;15(4):e0230772. doi: 10.1371/journal.pone.0230772.

Chalouni M, Sogni P, Mialhes P, Lacombe K, Poizot-Martin I, Chas J, Vittecoq D, Neau D, Aumaitre H, Alric L, Piroth L, Bouchaud O, Katlama C, Morlat P, Lascoux-Combe C, Gervais A, Naqvi A, Rosenthal E, Garipuy D, Barange K, Esterle L, Salmon D, Wittkop L; ANRS CO13 HEPAVIH study group. Liver stiffness and fibrosis-4 alone better predict liver events compared with aspartate aminotransferase to platelet ratio index in a cohort of human immunodeficiency virus and hepatitis C virus co-infected patients from ANRS CO13 HEPAVIH cohort. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2019 Nov;31(11):1387-1396. doi: 10.1097.

Communications scientifiques

Communications orales

IWHOD webinaire – **Chalouni M**, Pol S, Sogni P, Fontaine F, Lacombe K, Lacombe K, Esterle L, Dorival C, Bourlière M, Bani-Sadr F, de Ledinghen V, Zucman D, Larrey D, Salmon D, Carrat F, Wittkop L for the ANRS CO13 HEPAVIH et ANRS CO22 HEPATHER cohorts group study - HIV co-infection direct and indirect effect on the risk of non-liver-related cancers in HCV infected participants treated by DAA – 14 Octobre 2020

AFEF 2020 – **Chalouni M**, Pol S, Sogni P, Fontaine F, Lacombe K, Lacombe K, Esterle L, Dorival C, Bourlière M, Bani-Sadr F, de Ledinghen V, Zucman D, Larrey D, Salmon D, Carrat F, Wittkop L pour les groupes d'études des cohortes ANRS CO13 HEPAVIH et ANRS CO22 HEPATHER - Effets directs et indirects de la co-infection par le VIH sur le risque de cancer non-hépatiques chez les patients infectés par le VHC traités par AVD – 9 Octobre 2020

ILC 2020 – **Chalouni M**, Pol S, Sogni P, Fontaine F, Lacombe K, Lacombe K, Esterle L, Dorival C, Bourlière M, Bani-Sadr F, de Ledinghen V, Zucman D, Larrey D, Salmon D, Carrat F, Wittkop L for the ANRS CO13 HEPAVIH et ANRS CO22 HEPATHER cohorts group study - HIV co-infection and risk of morbidity and mortality in HCV patients treated by DAA – 27 Août 2020

Communications affichées

CROI 2020 – **Chalouni M**, Pol S, Sogni P, Fontaine H, Lacombe K, Lacombe JM, Esterle L, Gilbert C, Dorival C, Salmon D, Carrat F, Wittkop L for the ANRS CO13 HEPAVIH and ANRS CO22 HEPATHER cohorts study group - HIV COINFECTION AND RISK OF MORBIDITY AND MORTALITY IN HCV PATIENTS TREATED BY DAA

CROI 2019 – **Chalouni M**, D. Salmon D, Valantin MA, Bani-Sadr F, Rosenthal E, Esterle L, Sogni P, Wittkop L on the behalf of HEPAVIH ANRS CO13 study group - MORTALITY RATES AND CAUSES OF DEATH ACCORDING TO INCLUSION PERIOD IN HIV/HCV PATIENTS

AFRAVIH 2018 - **Chalouni M**, Sogni P, Katlama C, Poizot-Martin I, Lacombe K, Chas J, Vittecoq D, Neau D, Aumaitre H, Alric L, Piroth L, Bouchaud O, Miaillhes P, Morlat P, Lascoux-Combe C, Gervais A, Naqvi A, Rosenthal E, Garipuy D, Barange K, Esterle L, Salmon D, Wittkop L, for the ANRS CO13 HEPAVIH group – FibroScan® et FIB-4 ont des performances similaires pour prédire les événements hépatiques, la mortalité hépatique et la mortalité toutes causes chez des patients co-infectés par le VIH/VHC – cohorte ANRS CO13 HEPAVIH

EACS 2018 – Chalouni M, Sogni P, Miaillhes P, Lacombe K, Poizot-Martin I, Neau D, Morlat P, Gilbert C, Esterle L, Salmon D, Wittkop L, for the ANRS CO13 HEPAVIH group - FibroScan® and FIB-4 have similar prediction performances for overall and hepatic mortality in HIV/HCV co-infected patients - ANRS CO13 HEPAVIH cohort

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ	3
ABSTRACT	4
REMERCIEMENTS	5
VALORISATIONS SCIENTIFIQUES	10
Articles dans le cadre des travaux de la thèse.....	10
Travaux en lien avec la thématique de thèse.....	11
Travaux en collaboration.....	11
Communications scientifiques.....	12
Communications orales.....	12
Communications affichées.....	13
TABLE DES MATIÈRES	15
LISTE DES ACCRONYMES	19
LISTE DES TABLEAUX	20
LISTE DES FIGURES	22
LISTE DES ANNEXES	25
I. INTRODUCTION	28
1. La co-infection par le VIH et le VHC	30
1.1 Historique et origines.....	30
1.2 Modes de transmission.....	31
1.3 Données épidémiologiques.....	32
1.4 Co-infection par le VHC chez les patients porteurs du VIH.....	33
1.5 Co-infection par le VIH chez les patients porteurs du VHC.....	42
1.6 Effets de la RVS sur le risque de complications.....	45
II. Challenges méthodologiques	50
1. Analyses étiologiques	50
1.1 Graphiques acycliques orientés.....	51
1.2 Analyse de médiation.....	52
2. Modèles de Cox à risque proportionnels	54
2.1 Modèle classique.....	54
2.2 Variables et effets dépendants du temps.....	55
III. QUESTIONS DE RECHERCHE ET OBJECTIFS	59
1. Questions de recherche et hypothèses	59
2. Objectif général	59
3. Objectifs spécifiques	60
IV. METHODES	61
1. Population d'étude	61
1.1 ANRS CO13 HEPAVIH.....	61
1.2 ANRS CO22 HEPATHER.....	62
1.3 Collaboration ART-CC.....	62

2. Critères de jugement.....	63
2.1 Mortalité toutes causes.....	63
2.2 Événements hépatiques.....	64
2.3 Morbidité non-hépatique.....	64
2.4 Mortalité cause spécifique.....	65
3. Co-variables.....	65
3.1 Réponse virologique soutenue.....	65
3.2 Cirrhose.....	65
3.3 Charge virale VIH détectable.....	66
4. Logiciels.....	67
<i>V.RISQUE DE MORTALITE ET DE MORBIDITE APRES LA GUERISON DU VHC CHEZ LES PATIENTS CO-INFECTES VIH/VHC TRAITES PAR AAD.....</i>	
	68
1. Contexte.....	68
2. Population et Méthodes.....	68
2.1 Population d'étude.....	68
2.2 Critère de jugement.....	69
2.3 Méthodes statistiques.....	69
3. Résultats.....	70
3.1 Population d'étude.....	70
3.2 Mortalité toutes causes.....	73
3.3 Évènements hépatiques.....	76
3.4 Évènements ischémiques.....	79
3.5 Cancers non-hépatiques non-classant SIDA.....	81
4. Discussion.....	83
<i>VI.IMPACT DE LA CO-INFECTON PAR LE VIH SUR LE RISQUE DE MORTALITE ET DE MORBIDITE CHEZ LES PATIENTS INFECTES PAR LE VHC TRAITES PAR AAD.....</i>	
	87
1. Contexte.....	87
2. Population et Méthodes.....	88
2.1 Populations d'étude.....	88
2.2 Définition de la co-infection VIH.....	88
2.3 Critère de jugement.....	89
2.4 Méthodes statistiques.....	89
3. Résultats.....	91
3.1 Population d'étude.....	91
3.2 Mortalité toutes causes.....	93
3.3 Mortalité hépatique.....	94
3.4 Mortalité non-hépatique.....	96
3.5 Évènements hépatiques.....	97
3.6 Cancers non-hépatiques.....	98
4 Discussion.....	100
<i>VII.EFFETS DIRECT, INDIRECT ET TOTAL DE LA CO-INFECTON PAR LE VIH SUR LE RISQUE DE CANCERS NON-HEPATIQUES CHEZ LES PATIENTS INFECTES PAR LE VHC TRAITES PAR AAD.</i>	
	104
1. Contexte.....	104
2. Populations et Méthodes.....	105
2.1 Population d'étude.....	105
2.2 Critère de jugement.....	106
2.3 Définition des médiateurs.....	106

2.4	Méthodes statistiques	107
3.	Résultats	109
3.1	Population d'étude	109
3.2	Cancers non-hépatiques.....	111
4.	Discussion	113
VIII.IMPACT DE L'INFECTION PAR LE VHC ET DE LA REPONSE VIROLOGIQUE SOUTENUE SUR LE RISQUE DE MORTALITE ET DE MORBIDITE CHEZ LES PATIENTS PORTEURS DU VIH117		
1.	Contexte	117
2.	Population et Méthodes.....	118
2.1	Population d'étude	118
2.2	Expositions d'intérêt.....	118
2.3	Critère de jugement.....	119
2.4	Méthodes statistiques	119
3.	Résultats	123
3.1	Population d'étude	123
3.2	Mortalité toutes causes.....	126
3.3	Évènements classant SIDA.....	128
3.4	Cancers non-classant SIDA non-hépatiques	130
4.	Discussion	133
VIII. DISCUSSION		
141		
1.	Synthèse des résultats	141
2.	Comparaison à la littérature.....	143
3.	Discussion des résultats	144
3.1	Effet du VIH sur le risque de complications hépatiques.....	144
3.2	Effet du VIH sur le risque de complications non-hépatiques	144
3.3	Effet du VHC sur le risque de complications non-hépatiques	145
3.4	Effet du VHC sur le risque de complications non-hépatiques	146
3.5	Poids des complications non-hépatiques à l'ère des AAD.....	147
4.	Forces et limites	147
4.1	Forces	147
4.2	Limites	148
5.	Perspectives.....	149
6.	Conclusion	151
REFERENCES.....		153
ANNEXES		173

LISTE DES ACCRONYMES

AAD : Antiviraux à action directe

AFEF : Société française d'hépatologie

ARN : Acide ribonucléique

ART-CC : Antiretroviral Therapy – cohort collaboration

ARV : Antirétroviraux

CDC : Center for disease control and prevention

CHC : Carcinome hépatocellulaire

DAG : Graphiques acycliques orientés

ED : Effet direct

EIT : Effet indirect total

HR : Rapport de risque instantané

HSH : Homme ayant des rapports sexuels avec des hommes

INI : Inhibiteur de l'intégrase

INNTI : Inhibiteurs non nucléotidique de la transcriptase inverse

INTI : Inhibiteurs nucléotidique de la transcriptase inverse

IQR : Intervalle interquartile

IRR : Rapports de taux d'incidences

IP : Inhibiteurs de protéase

INF : Interféron alpha-pégylé

PA : Personnes-années

PCR : Polymerase chain reaction

RVS : Réponse virologique soutenue

SIDA : Syndrome d'immunodéficience acquise

SIV : Virus de l'immunodéficience simienne

TS : Travailleuses du sexe

UDI : Usagers de drogue injectable

VHB : Virus de l'hépatite B

VHC : Virus de l'hépatite C

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Impact de la co-infection par le VHC sur l'évolution des participants porteurs du VIH	41
Tableau 2. Exemple d'estimation du risque relatif par la méthode de Sylvestre et al. (194) pour les variables et effets dépendants du temps (données fictives).....	58
Tableau 3. Caractéristiques au moment de l'obtention de la RVS des participants issus de la cohorte ANRS CO13 HEPAVIH ayant obtenu une RVS après traitement par AAD	72
Tableau 4. Incidences de mortalité toutes causes chez les participants de la cohorte ANRS CO13 HEPAVIH ayant obtenu une RVS après un traitement AAD (n = 775)	75
Tableau 5. Incidences d'événements hépatiques chez les participants de la cohorte ANRS CO13 HEPAVIH ayant obtenu une RVS après un traitement AAD (n = 736)	78
Tableau 6. Incidences d'événements ischémiques chez les participants de la cohorte ANRS CO13 HEPAVIH ayant obtenu une RVS après un traitement AAD (n = 742)	80
Tableau 7. Incidences de cancers non-hépatiques non classant SIDA chez les participants de la cohorte ANRS CO13 HEPAVIH ayant obtenu une RVS après un traitement AAD (n = 721)	82
Tableau 8. Caractéristiques au moment de l'initiation du traitement AAD en fonction de la co-infection par le VIH chez les participants infectés par le VHC des cohortes ANRS CO13 HEPAVIH et ANRS CO22 HEPATHER	92
Tableau 9. Taux de mortalité toutes causes, hépatique et non-hépatique en fonction de la co-infection par le VIH, chez les participants porteurs du VHC et traités par AAD des cohortes ANRS CO13 HEPAVIH (n = 592) et ANRS CO22 HEPATHER (n = 2049)	94
Tableau 10. Association entre co-infection par le VIH et le risque de mortalité toutes causes, hépatique et non-hépatique chez les participants infectés par le VHC traités par AAD des cohortes ANRS CO13 HEPAVIH et ANRS CO22 HEPATHER.....	95
Tableau 11. Incidences d'événements hépatiques et de cancers non-hépatiques en fonction de la co-infection par le VIH, chez les participants porteurs du VHC et traités par AAD des cohortes ANRS CO13 HEPAVIH et ANRS CO22 HEPATHER.....	99
Tableau 12. Association entre la co-infection par le VIH et le risque d'événements hépatiques et de cancers non-hépatiques chez les participants infectés par le VHC traités par AAD des cohortes ANRS CO13 HEPAVIH et ANRS CO22 HEPATHER.....	100

Tableau 13. Critères et seuils pour la définition du syndrome métabolique en fonction des recommandations du programme national pour l'éducation sur le cholestérol.....	107
Tableau 14. Caractéristiques des participants issus des cohortes ANRS CO13 HEPAVIH et ANRS CO22 HEPATHER traités par AAD en fonction de la co-infection par le VIH	110
Tableau 15. Effets directs, indirects et totaux de la co-infection par le VIH sur le risque de cancers non-hépatiques et de cancers non-hépatiques non liés à un virus oncogène après l'initiation du traitement AAD chez les participants infectés par le VHC des cohortes ANRS CO13 HEPAVIH et ANRS CO22 HEPATHER	113
Tableau 16. Caractéristiques des participants de la collaboration ART-CC séronégatifs au VHC au moment de l'initiation du traitement ARV (n = 62 495)	125
Tableau 17. Taux de mortalité après l'initiation du traitement ARV en fonction de la co-infection par le VHC et la RVS chez les participants de la collaboration ART-CC.....	126
Tableau 18. Incidence d'événements classant SIDA après l'initiation du traitement ARV en fonction de la co-infection par le VHC et la RVS chez les participants de la collaboration ART-CC.....	129
Tableau 19. Incidences de cancers non-classant SIDA non-hépatiques après l'initiation du traitement ARV en fonction de la co-infection par le VHC et la RVS chez les participants de la collaboration ART-CC	131

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Classification du VIH, source : Katlama C, Ghosn J, Wandeler G. VIH, hépatites virales, santé sexuelle. Coutaboeuf (France): EDP sciences; 2020. xxiv+1192.....	30
Figure 2. Chiffres clés de l'infection par le VIH, du VHC et de la co-infection par le VIH et le VHC, sources, OMS (24), UNAIDS (25) et Santé Publique France (26).....	32
Figure 3. Évolution type des lymphocytes T CD4 et de la charge virale VIH au cours de l'infection par le VIH en l'absence de traitement (modifiée à partir de Pantaleo, New England Journal of Medicine, 1993 (38)).....	35
Figure 4. Impact l'infection par le VHC sur l'évolution des fonctions hépatiques (2).....	39
Figure 5. Principaux mécanismes physiopathologiques de l'infection par le VHC impliqués dans la survenue de manifestations extra-hépatiques, source : Cacoub, Saadoun, N Engl J Med, 2021 (82).....	40
Figure 6. Impact de la co-infection par le VIH sur l'histoire naturelle de l'infection par le VHC (94–100,104,105,108,109,111).....	44
Figure 7. Illustration des relations entre une exposition (E), un événement (J), un facteur de confusion (C) et un facteur modificateur d'effet (I).....	51
Figure 8. Exemple de relation médiée entre une exposition (traitement ARV) et un événement (mortalité).....	53
Figure 9. Illustration du biais d'immortalité induit par la prise en compte de la RVS comme une variable fixe dans le temps et de la définition du début de suivi au moment du début ou de la fin de traitement.....	56
Figure 10. Baseline, populations incluses et événements étudiés pour les objectifs spécifiques de la thèse.....	60
Figure 11. Description des phases d'inclusion de la cohorte ANRS CO13 HEPAVIH	61
Figure 12. Diagramme de flux de la population incluse au sein de cette étude à partir de la base de données de la cohorte ANRS CO13 HEPAVIH	71
Figure 13. Probabilités cumulées de mortalité en fonction de l'âge (A), statut cirrhotique (B), rigidité hépatique (C) et gamma-GT (D) chez les participants de la cohorte ANRS CO13 HEPAVIH ayant obtenu une RVS après un traitement AAD (n = 775).....	74

Figure 14. Probabilités cumulées d'événements hépatiques en fonction du statut cirrhotiques (A) , de la rigidité hépatique (B) et de la valeur de CD4 (C) chez les participants de la cohorte ANRS CO13 HEPAVIH ayant obtenu une RVS après traitement par AAD (n = 736)	79
Figure 15. Probabilités cumulées d'événements ischémiques en fonction du statut cirrhotiques (A) et de la valeur de la cholestérol total (B) et de cancers non-hépatiques non-classant SIDA en fonction du statut cirrhotique (C) et de la valeur de CD4 (D) chez les participants de la cohorte ANRS CO13 HEPAVIH ayant obtenu une RVS après un traitement par AAD (n = 742 et 721).....	81
Figure 16. Graphique acyclique orienté de la relation entre la co-infection par le VIH chez les patients infectés par le VHC et le risque d'événements hépatiques	90
Figure 17. Probabilités cumulées de mortalité toutes causes (A) , mortalité hépatique (B) et mortalité non-hépatique (C) en fonction de la co-infection par le VIH chez les participants infectés par le VHC et traités par AAD des cohortes ANRS CO13 HEPAVIH et ANRS CO22 HEPATHER.....	96
Figure 18. Probabilités cumulées d'événements hépatiques (A) et de cancers non-hépatiques en fonction de la co-infection par le VIH chez les participants infectés par le VHC traités par AAD des cohortes ANRS CO13 HEPAVIH et ANRS CO22 HEPATHER	100
Figure 19. Relation causale supposée entre la co-infection par le VIH chez les patients porteurs du VHC, les consommations d'alcool et de tabac, le syndrome métabolique et le risque de cancers non-hépatiques.....	105
Figure 20. Estimation des fonctions de risques par la méthode de médiation contrefactuelle proposée par Fasanelli et al. (190).....	108
Figure 21. Effets direct, indirect et total de la co-infection par le VIH sur le risque de cancers non-hépatiques chez les participants traités par AAD des cohortes ANRS CO13 HEPAVIH et ANRS CO22 HEPATHER	112
Figure 22. Suivi des participants et évaluation de la co-infection par le VHC et de la RVS chez les participants de la collaboration ART-CC	118
Figure 23. Illustration de la prise en compte de la co-infection par le VHC et de la RVS comme variable dépendantes du temps et des groupes contrôle constitués.....	120
Figure 24. Relation entre la co-infection par le VHC, la RVS et la mortalité toutes causes chez les participants porteurs du VIH (2,5,47,104,105,108,109,238,239,243).....	121

Figure 25. Diagramme de flux des participants issus de la collaboration ART-CC inclus dans cette analyse	123
Figure 26. Effets dépendants du temps de la co-infection par le VHC (A) et de la RVS (B) sur le risque de mortalité toutes causes après l'initiation du traitement ARV, en comparaison aux participants mono-infectés VIH, chez les participants de la collaboration ART-CC (n = 62 495).....	128
Figure 27. Effets dépendants du temps de la co-infection par le VHC (A) et de la RVS (B) sur le risque d'événements classant SIDA après l'initiation du traitement ARV, en comparaison aux participants mono-infectés VIH, chez les participants de la collaboration ART-CC (n = 62 311).....	130
Figure 28. Effets dépendants du temps de la co-infection par le VHC (A) et de la RVS (B) sur le risque de cancers non-classant SIDA non-hépatiques après l'initiation du traitement ARV, en comparaison aux participants mono-infectés VIH, chez les participants de la collaboration ART-CC (n = 61 899)	132
Figure 29. Résumé graphique des résultats obtenus dans le cadre de cette thèse	142
Figure 30. Effets des traitements par AAD et de la RVS sur l'impact de la co-infection par le VIH et le VHC sur le risque de complications liés au VIH ou au VHC	152

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1. Liste des événements définis comme classant SIDA par le centre pour le contrôle et la prévention des maladies.....	173
Annexe 2. Algorithme pour la définition de la cirrhose chez les participants co-infectés VIH/VHC de la cohorte ANRS CO13 HEPAVIH	174
Annexe 3. Logiciels et fonctions utilisés pour répondre aux différents objectifs.....	175
Annexe 4 : Risque de mortalité et de morbidité post-RVS chez les patients co-infectés VIH/VHC traités par AAD : Article publié dans HIV Medicine	176
Annexe 5. Description des traitement utilisés chez les patients ayant obtenu une RVS après un traitement par AAD au sein de la cohorte ANRS CO13 HEPAVIH (n = 775)	190
Annexe 6. Impact de la co-infection par le VIH sur le risque de mortalité et de morbidité chez les patients porteurs du VHC traités par AAD : Article accepté.....	191
Annexe 7. Description des participants traités par AAD en fonction de la co-infection par le VIH et de la présence de données manquantes chez les participants issus des cohortes ANRS CO13 HEPAVIH et ANRS CO22 HEPATHER	203
Annexe 8. Réponse virologique soutenue au traitement par AAD en fonction de la co-infection VIH et de l'utilisation de ribavirine chez les participants infectés par le VHC des cohortes ANRS CO13 HEPAVIH et ANRS CO22 HEPATHER	204
Annexe 9. Association entre co-infection par le VIH et le risque de mortalité toutes causes, hépatique, non-hépatique en analyse sur cas-complet chez les participants infectés VHC des cohortes ANRS CO13 HEPAVIH et ANRS CO22 HEPATHER.....	205
Annexe 10. Association entre co-infection par le VIH et le risque d'événements hépatiques et de cancers non-hépatiques en analyse sur cas-complet chez les participants infectés VHC des cohortes ANRS CO13 HEPAVIH et ANRS CO22 HEPATHER.....	205
Annexe 11. Manuscrit sur les effets direct, indirect et total de la co-infection par le VIH sur le risque de cancers non-hépatiques chez les patients infectés par le VHC traités par AAD ...	206
Annexe 12. Description des participants infectés par le VHC avec et sans données manquantes des cohortes ANRS CO13 HEPAVIH et ANRS CO22 au moment de l'initiation du traitement AAD en fonction de la co-infection par le VIH	218

Annexe 13. Caractéristiques au moment de la première séropositivité VHC des participants de la collaboration ART-CC ayant une première sérologie VHC positive après l'initiation du traitement ARV (n = 2 756)	219
Annexe 14. Caractéristiques au moment de l'obtention de la RVS des participants de la collaboration ART-CC ayant obtenu une RVS après avoir eu une première sérologie VHC positive après l'initiation du traitement ARV (n = 649)	220
Annexe 15. Délai médian entre la première sérologie VHC positive et l'obtention de la RVS en fonction de la période de la première sérologie VHC positive chez les participants de la collaboration ART-CC séronégatif au VHC au moment de l'initiation du traitement ARV ayant obtenu une RVS (n = 649)	221
Annexe 16. Analyse de sensibilité pour l'association entre la co-infection par le VHC et la RVS et le risque de mortalité toutes causes, d'événements classant SIDA, de cancers non-classant SIDA non-hépatiques chez les participants mono-infectés par le VIH.....	221
Annexe 17. Type de cancers chez les participants de la collaboration ART-CC ayant une sérologie VHC négative au moment de l'initiation du traitement ARV en fonction de la co-infection par le VHC et de la RVS	222
Annexe 18. Activités pendant la thèse	223

I. INTRODUCTION

Les virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et de l'hépatite C (VHC) ont de nombreux points communs, dont leurs modes de transmission. Les patients porteurs du VIH sont ainsi fréquemment également porteurs du VHC (1). Une fois présents dans l'organisme, ces virus peuvent agir en synergie, accélération de la progression du VHC par l'infection par le VIH (2), ou de manière additive, mortalité hépatique parmi les principales causes de décès chez les patients porteurs du VIH (3,4) par exemple. Les mécanismes, données épidémiologiques, conséquences et traitements de chacun de ces virus seront présentés par la suite, ainsi que l'impact de la co-infection (présence simultanée dans l'organisme d'une personne) par ces deux virus sur la santé de ces populations.

Pour ces deux virus, découverts dans les années 80, si de nombreux challenges en termes de traitement et/ou de prévention persiste, la prise en charge a largement été améliorée. Aujourd'hui, les personnes porteuses du VIH ont une espérance de vie similaire à celle de la population générale (5). Alors que les personnes porteuses du VHC ont de grandes chances d'en guérir si elles reçoivent un traitement de dernière génération (guérison obtenue chez 95 % des patients traités) (6,7). Dans le cadre de ces travaux, nous nous intéresserons aux traitements de l'hépatite C, et plus particulièrement à la dernière génération de ces traitements, les antiviraux à action directe (AAD). Ces traitements, ont permis de grandement améliorer les taux de guérison du VHC par rapport aux générations de traitement antérieures. Ils permettent également de traiter plus de patients, grâce à une réduction des effets secondaires et donc de leurs contre-indications (8). L'évolution des traitements anti-VHC au cours du temps ainsi que leurs impacts sur la santé des patients seront détaillées par la suite.

L'impact de la guérison du VHC, que ce soit après un traitement par AAD ou par une génération de traitement antérieure, a été largement étudié. Le bénéfice engendré pour les patients est clairement démontré (9–11). Cependant, certaines questions restent en suspens et notamment dans la population spécifique des patients co-infectés par le VIH et le VHC. En effet, bien que la guérison du VHC permette d'améliorer le pronostic des patients anciennement infectés, le sur-risque lié à l'infection par le VHC ne peut être instantanément éliminé (12,13). Cela est d'autant plus vrai chez les personnes séropositives depuis de nombreuses années et ayant une atteinte hépatique importante au moment de la guérison.

De plus, l'infection par le VIH a été démontrée comme impactant de manière négative l'histoire naturelle de l'hépatite C (2). L'évolution de ces patients, ainsi que les facteurs influençant cette évolution, pourrait donc être différente de celle des patients mono-infectés VHC.

Nous nous intéresserons donc ici à l'évolution des patients co-infectés par le VIH et le VHC ayant obtenu une RVS après avoir reçu un traitement par AAD en termes de mortalité et de morbidité. Pour cela, nous nous intéresserons au risque d'événements liés au VHC après la RVS et les facteurs associés à ces risques chez les participants co-infectés par le VIH et le VHC inclus au sein de la cohorte ANRS CO13 HEPAVIH (Chapitre V). De plus, nous évaluerons l'impact de la co-infection par le VIH sur le risque de différents événements après la guérison du VHC, en comparant des patients co-infectés par le VIH et le VHC de la cohorte ANRS CO13 HEPAVIH, aux patients mono-infectés VHC de la cohorte ANRS CO22 HEPATHER (Chapitre VI et VII). Enfin, l'impact de la co-infection par le VHC et de sa guérison sur le risque de mortalité et d'événements sera étudié chez les patients porteurs du VIH au sein d'une méta-collaboration de cohortes internationale – Antiretroviral Therapy – cohort collaboration (ART-CC) (Chapitre VIII).

1. La co-infection par le VIH et le VHC

1.1 Historique et origines

1.1.1 L'infection par le VIH

Le VIH est un rétrovirus ayant une transcriptase inverse (transposition de l'ARN en ADN), qui a été découvert aux États-Unis dans les années 1980. Il s'est ensuite développé rapidement à travers le monde. Quarante ans après sa découverte, le VIH reste une pandémie mondiale. Isolé pour la première fois en 1983 (14), un deuxième virus, différent du premier, a par la suite été identifié, conduisant à une nouvelle classification du virus en deux types, les VIH de type 1 (VIH-1) et de type 2 (VIH-2). Depuis, la classification du VIH a encore évolué. Actuellement, les VIH-1 sont classés en 4 groupes : M (groupe le plus fréquent), N, O et P en fonction de leur date de découverte (Figure 1) (15). Au cours de ces travaux, nous nous concentrerons sur les personnes porteuses du VIH de type 1.

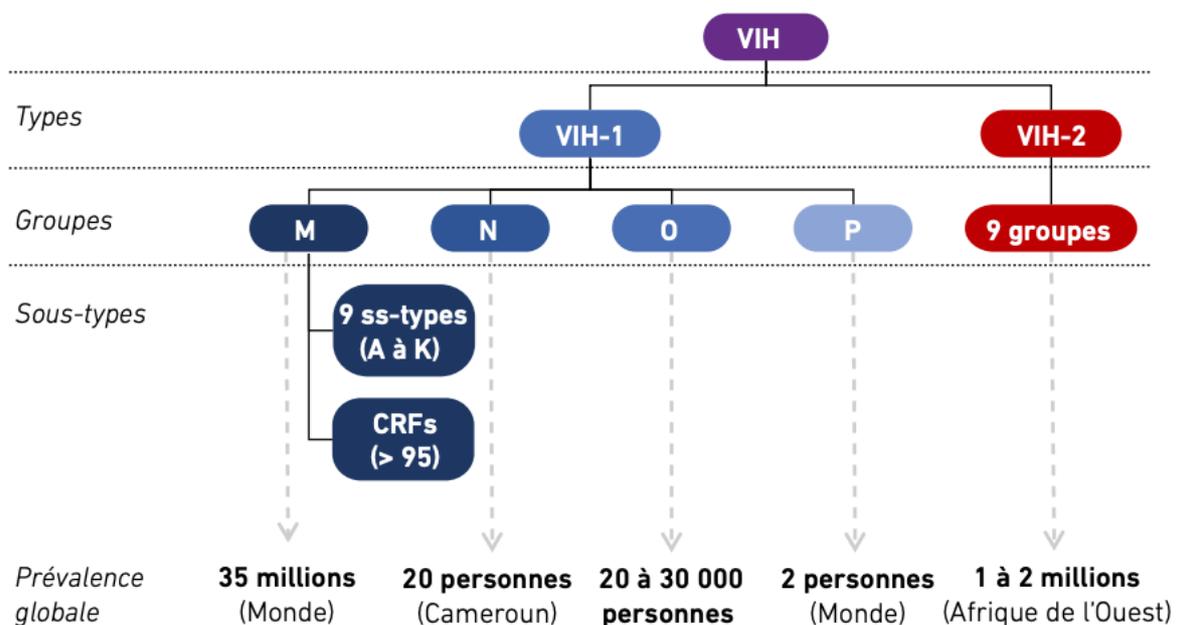


Figure 1. Classification du VIH, source : Katlama C, Ghosn J, Wandeler G. VIH, hépatites virales, santé sexuelle. Coutaboeuf (France): EDP sciences; 2020. xxiv+1192.

Il a rapidement été possible d'identifier un lien entre l'ensemble des types de VIH et les virus de l'immunodéficience simienne (SIV), des virus retrouvés chez les primates. Chaque groupe de VIH étant proche d'un SIV spécifique à une espèce de singe (16). La distribution géographique des différents types de VIH dépend du moment auquel s'est développée l'épidémie et des migrations dans le pays.

1.1.2 L'infection par le VHC

La découverte du VHC a été permise par la mise en évidence en 1975 de cas d'hépatites post transfusion, qui n'étaient liés ni à l'hépatite B ni à l'hépatite A (17). Une fois la découverte de cette hépatite longtemps appelée hépatite non-A non-B, il a fallu presque 15 ans (1989) pour que l'agent causale soit identifié (18). L'identification de ce virus nommé hépatite C a été une avancée majeure, permettant par la suite de tester et d'identifier les produits sanguins contaminés par le virus. Ainsi, le risque de transmission du VHC lors de transfusion sanguine a été grandement diminué (19). Comme pour le VIH, plusieurs génotypes différents du VHC ont ensuite été identifiés. Au total, l'infection par le VHC est catégorisée en 6 génotypes (de 1 à 6) avec des sous-génotypes pour chacun d'entre eux (20). La distribution de ces génotypes est dépendante de la zone géographique (21).

Le VIH et le VHC partagent donc plusieurs points communs, parmi lesquels, certains de leurs modes de transmission.

1.2 Modes de transmission

Le VIH se transmet par l'échange de liquides biologiques avec des personnes porteuses du virus. Ces liquides biologiques sont notamment, le sang, le lait maternel, ou les sécrétions sexuelles. Le virus peut également se transmettre de la mère à l'enfant lors de la grossesse, de l'accouchement ou de l'allaitement (22). Alors que le VHC est un virus se transmettant uniquement par exposition à du sang contaminé. Les modes de transmission les plus fréquents sont le partage des équipements d'injection lors de l'usage de drogue, la réutilisation ou la stérilisation inadéquate d'équipements médicaux, de seringues ou d'aiguilles ainsi que les transfusions de produits sanguins non-dépistés. Le VHC peut également être transmis par voies sexuelles ou de la mère à l'enfant, bien que ces modes de transmissions soient moins fréquents (2).

Parmi les facteurs de risque d'infection par le VIH, on peut citer les rapports sexuels non-protégés, la présence d'autres infections sexuellement transmissibles et le partage de matériels d'injection lors de l'usage de drogue (22). Concernant l'infection par le VHC, dans les pays industrialisés, les nouvelles infections surviennent principalement chez les usagers de

drogue injectable (UDI) et les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes (HSH) (2,23).

Étant donné ces modes de transmissions communs, la co-infection par le VIH et le VHC est fréquente chez les patients porteurs de l'un ou l'autre des virus.

1.3 Données épidémiologiques

Fin 2019, dans le monde, 36,7 millions de personnes vivaient avec le VIH, dont 1,7 millions étaient des nouvelles infections (22). Alors qu'en 2015, la prévalence estimée de l'infection par le VHC était de 71 millions et l'incidence de 1,75 millions. Parmi les personnes porteuses de l'un des deux virus, 2,3 millions étaient porteuses des deux (24) (Figure 2).

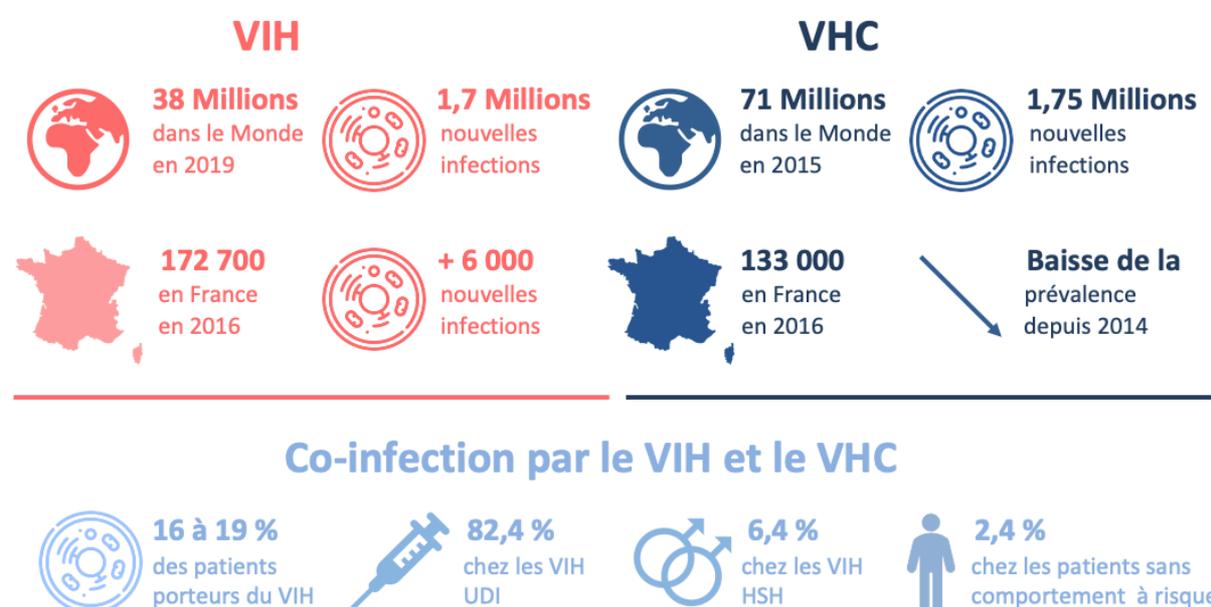


Figure 2. Chiffres clés de l'infection par le VIH, du VHC et de la co-infection par le VIH et le VHC, sources, OMS (24), UNAIDS (25) et Santé Publique France (26)

En France, en 2016, le nombre de personnes vivant avec le VIH était de 172 700, parmi lesquelles un peu plus de 6 000 cas incidents. Ce nombre de cas incident est stable depuis plusieurs années (15). La même année, le nombre de personnes âgées entre 18 et 75 ans en métropoles vivant avec le VHC était de 133 000. La prévalence de l'infection par le VHC poursuit sa baisse observée en 2011, 193 000 cas, par rapport à 2004, 232 000. Cette diminution de la prévalence de l'infection par le VHC peut s'expliquer par la diminution du nombre de personnes infectées suite à une transfusion de produits sanguins ainsi qu'aux AAD

qui permettent de guérir du VHC la quasi-totalité des patients traités (27,28). Chez les patients porteurs du VIH, il est estimé que 16 à 19 % sont également porteurs du VHC (29) (Figure 2).

Que ce soit pour l'infection par le VIH ou par le VHC, les UDI sont des populations particulièrement à risque. Le VHC se transmet par contact sanguins, et donc majoritairement lors du partage de seringues ou d'aiguilles pour l'injection de drogue. La prévalence de la co-infection par le VHC est particulièrement élevée chez les patients vivants avec le VIH UDI (82,4 %). Au contraire, l'infection par le VHC est peut fréquemment transmises par voie sexuelle. La prévalence de la co-infection par le VHC, chez les patients porteurs du VIH est donc logiquement plus faible chez les HSH (6,4 %). Chez les patients porteurs du VIH n'ayant pas de comportements à haut risque, la prévalence de la co-infection par le VHC est de 2,4 % (24) (Figure 2).

La co-infection par le VIH et le VHC est donc fréquente chez les patients porteurs de l'un des deux virus. Chacun de ces virus étant associé à de nombreuses complications, ils détériorent le pronostic clinique des patients. De plus, ces deux virus interagissent entre eux et impactent négativement leurs histoires naturelles respectives.

1.4 Co-infection par le VHC chez les patients porteurs du VIH

1.4.1 Effet du VHC sur l'histoire naturelle de l'infection par le VIH

Histoire naturelle de l'infection par le VIH

L'histoire naturelle de l'infection par le VIH peut être caractérisée par l'évolution de sa cible principale, les lymphocytes T CD4, ainsi que par la quantité de virus présent dans l'organisme du patient, la charge virale VIH. La charge virale VIH et la valeur de CD4 sont deux marqueurs fortement corrélés et associés au risque de morbi-mortalité liée à l'infection par le VIH. Ils sont également les premiers marqueurs permettant d'évaluer l'efficacité des traitements anti-VIH. Globalement, plus la charge virale VIH est élevée, plus la valeur de CD4 diminue et le risque de complications augmente (30–32).

L'histoire naturelle de l'infection par le VIH se caractérise par différents stades, définis en fonction de la survenue d'événements cliniques. Le premier d'entre eux, qui survient dès l'infection par le VIH, est la phase aiguë.

Phase aiguë

Le premier stade de l'infection par le VIH, la phase aiguë, se caractérise par une augmentation rapide de la charge virale VIH (33,34) et une dissémination du virus dans l'organisme (35). Cette phase dure quelques semaines (1 semaine à 3 mois). Une fois présent dans l'organisme, le VIH va infecter différentes cellules, mais principalement les lymphocytes T CD4. Ces lymphocytes sont impliqués dans l'activation immunitaire. Leur altération engendre une détérioration du système immunitaire des patients (22). Dans un premier temps, le virus ne sera présent que localement et en faible nombre. Il infectera peu de cellules. Ensuite, le VIH se développera principalement dans les tissus ganglionnaires et muqueux (36). Lors de cette phase, la réplication du virus est importante, ce qui permet au virus de se développer dans l'ensemble de l'organisme de la personne infectée. C'est également au cours de cette phase que les réservoirs viraux se mettent en place définitivement (22). Du fait de l'augmentation de la charge virale VIH, le niveau de CD4 va lui diminuer. L'entrée dans l'organisme du virus va rapidement entraîner des réponses immunitaires. Ces réponses vont augmenter le nombre de cellules que le virus peut infecter et donc, paradoxalement, permettre l'installation du virus (37). Cette forte stimulation du système immunitaire peut conduire au développement de symptômes cliniques non-spécifiques. Chez 50 à 70 % des patients, il s'agit de symptômes proches de ceux d'une mononucléose aiguë (38). Finalement, ces réponses vont tout de même permettre de faire diminuer la charge virale VIH (33,34), sans pour autant complètement supprimer la réplication virale. La valeur de CD4 va dans le même temps augmenter (Figure 3) et les symptômes disparaître (38). Cela signe la fin de la phase aiguë et le début du stade suivant, la phase asymptomatique.

Phase asymptomatique

Une fois installé, le virus affaiblit progressivement le système immunitaire des patients infectés. Cependant, après la phase aiguë, les patients vont entrer dans une phase de latence clinique au cours de laquelle ils ne vont pas développer d'événements cliniques majeurs. Il s'agit de la phase asymptomatique. Bien qu'aucun événement majeur ne survienne, un gonflement des ganglions lymphatiques ou une perte de poids peuvent être observés (22). L'infection par le VIH continue de progresser et de détériorer le système immunitaire des patients. Lors de cette phase, la charge virale VIH augmente progressivement alors que les

CD4 déclinent plus rapidement (39,40) (Figure 3). Finalement, en l'absence de traitement et après plusieurs années, le dernier stade de l'infection par le VIH est atteint.

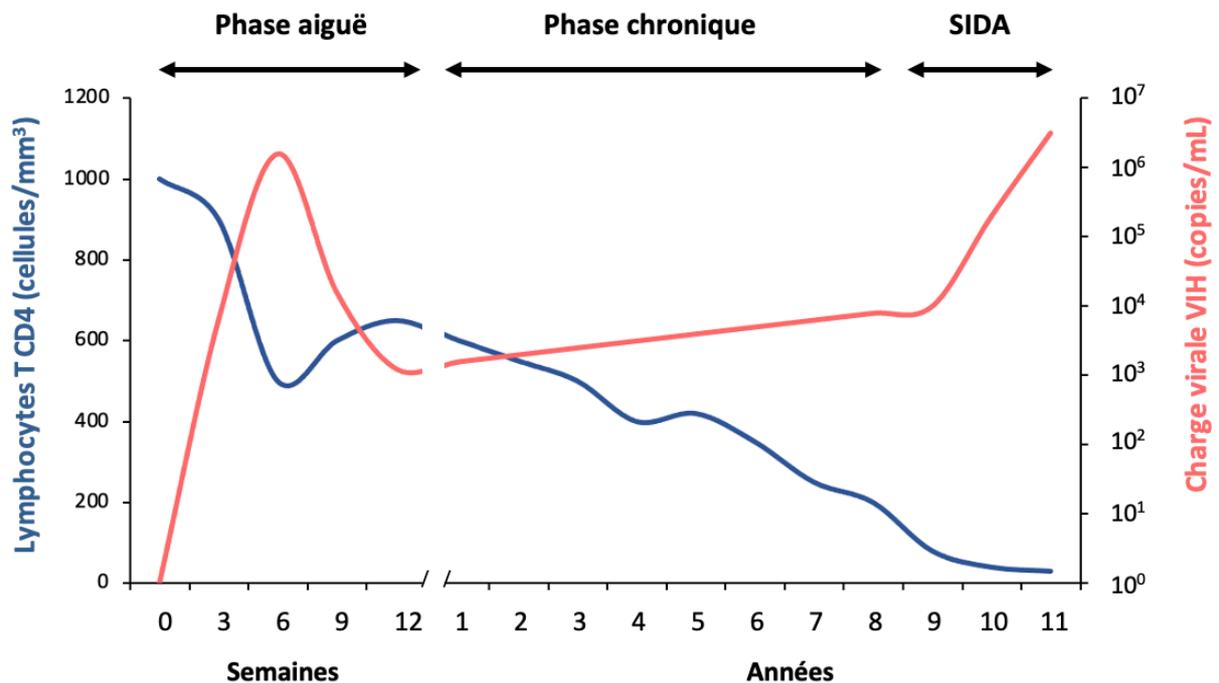


Figure 3. Évolution type des lymphocytes T CD4 et de la charge virale VIH au cours de l'infection par le VIH en l'absence de traitement (modifiée à partir de Pantaleo, New England Journal of Medicine, 1993 (38))

Stade SIDA

Le dernier stade de l'infection par le VIH est le stade du syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA). Ce stade est irréversible et diagnostiqué par l'apparition de certains événements définis comme classant SIDA (liste complète disponible en annexe, Annexe 1) (39). A ce stade, la charge virale VIH augmente rapidement et les CD4 sont très faibles (Figure 3). Le système immunitaire du patient devient alors pratiquement incompetent. C'est à ce stade que les maladies graves apparaissent, menaçant fortement le pronostic vital du patient à court terme (38). Ces maladies sont notamment la tuberculose, des infections bactériennes sévères, ou des cancers (22). Une fois le stade SIDA atteint, la survie à court terme du patient est fortement menacée.

L'histoire naturelle du VIH présentée ici peut être grandement modifiée et ralentie par l'initiation d'un traitement anti-VIH.

Traitement par antirétroviraux

Les traitements pour la prise en charge du VIH ont connu de multiples phases de développement. C'est en 1986, que le premier traitement antirétroviral (ARV) montrant une efficacité a été développé (41). Ce traitement était un inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse (INTI) qui permet de bloquer la transformation de l'ARN du virus en ADN (15). Ces traitements étant des monothérapies, des résistances sont rapidement apparues (42). Pour répondre à cette nouvelle problématique, des bithérapies, combinaisons de deux INTI ou des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) ont été développées (43). Ensuite, avec l'arrivée des inhibiteurs de protéase (IP), les trithérapies sont devenues le traitement de référence de l'infection par le VIH (44). Depuis, d'autres types de molécules ont été développés, comme les inhibiteurs de l'intégrase (INI), qui empêchent l'intégration de l'ADN du VIH dans celui de la cellule hôte (45).

Ces traitements ont rapidement montré une grande efficacité. Ils permettent de rendre la charge virale VIH indétectable, ce qui va avoir pour conséquence l'augmentation de la valeur de CD4. Ces traitements permettent ainsi une restauration du système immunitaire des patients (46). Ainsi le risque de complications va grandement diminuer tout comme le risque de mortalité. Grâce à ces traitements, l'espérance de vie des patients porteurs du VIH recevant une trithérapie par ARV est similaire à celle de la population générale (5,47). Pour évaluer l'efficacité de ces traitements, la charge virale VIH et la valeur de CD4 sont les principaux marqueurs utilisés (30).

Certains facteurs peuvent influencer cette restauration immunitaire. Parmi ces facteurs, la co-infection par le VHC a été citée.

Impact de la co-infection par le VHC

La majorité des études s'intéressant à l'effet de la co-infection par le VHC sur la progression de l'infection par le VIH ont porté sur l'évolution des participants après l'initiation d'un traitement ARV.

L'impact de l'infection par le VHC sur l'histoire naturelle de l'infection par le VIH est discuté. En effet, les résultats des études menées sur le sujet sont contradictoires. Certaines études ont identifié l'infection par le VHC comme un facteur affectant de manière négative la reconstruction immunitaire et virologique des participants porteurs du VIH après l'initiation

du traitement ARV (48–50). Alors que d'autres études n'ont pas mis en évidence d'effet de la co-infection par le VHC sur la progression de l'infection par le VIH après la mise sous traitement ARV (51–53). Dans tous les cas, l'impact de l'infection par le VHC semblait limité et disparaître au cours du temps. Par exemple, dans la Swiss HIV cohort, les patient porteurs du VHC avaient une augmentation moins importante de leur valeur de CD4 dans l'année suivant l'initiation du traitement ARV, mais cette différence n'était plus observée 4 ans après la mise sous ARV (54) (Tableau 1).

La dérégulation immunitaire et le contrôle virologique de l'infection par le VIH sont les principaux facteurs de risque d'événements classant SIDA dans cette population (55,56). Si la co-infection par le VHC impactait négativement leur restauration, des risques plus élevés par rapport aux participants mono-infectés VIH seraient attendus. De plus, la collaboration des recherches épidémiologiques observationnelles sur le VIH en Europe (COHERE) a mis en évidence un sur-risque de lymphome non-Hodgkinien chez les participants co-infectés par le VIH et le VHC, par rapport aux patients mono-infectés VIH après l'initiation d'un traitement ARV (57). Les lymphomes non-Hodgkinien sont considérés comme des événements classant SIDA, ces résultats suggèrent donc un sur-risque induit par l'infection par le VHC. Or, après l'initiation d'un traitement ARV, aucun effet de la co-infection par le VHC sur le risque d'événements classant SIDA, n'a été retrouvé (48,58) (Tableau 1).

1.4.2 Augmentation du risque d'événements non-classant SIDA par le VHC

L'arrivée des ARV a permis de diminuer le poids des événements classant SIDA et ainsi d'augmenter l'espérance de vie des patients porteurs du VIH (5,47). Cette population est ainsi devenue sujette aux complications liées au vieillissement, des complications non-classant SIDA. De plus, bien que nous classant SIDA, les risques de ces complications sont également augmentés par l'infection par le VIH via différents mécanismes. Parmi ces mécanismes, l'inflammation chronique engendrée par le VIH malgré les ARV (59), ainsi que les effets délétères de certains ARV pourraient être impliqués (60–62). D'autre part, cette augmentation pourrait être causée par des facteurs indirectement liés à l'infection par le VIH. En effet, chez les patients porteurs du VIH, une prévalence plus élevée des consommations de tabac et d'alcool a été retrouvée par rapport à la population générale (59,63). Enfin, les prévalences d'infection par le virus de l'hépatite B (VHB) ou le VHC chez les patients porteurs

du VIH sont également plus élevées que dans la population générale (24) et peuvent expliquer le sur-risque d'événements hépatiques dans cette population.

Événements hépatiques

Les complications hépatiques sont une cause importante de morbidité et de mortalité chez les patients porteurs du VIH (3,4). En plus des complications liées aux hépatites virales, ces patients sont également exposés à un risque augmenté de maladie hépatique métabolique (64,65). Bien qu'une étude récente n'est pas mise en évidence de différence entre les personnes vivant avec le VIH et la population générale pour la prévalence de la stéatose hépatique, maladie causée par l'accumulation de lipides dans le foie (66). Une des raisons de cette augmentation du risque d'événements chez ces patients est la co-infection par le VHC fréquente dans cette population (24).

Les complications principales de l'infection par le VHC sont les événements hépatiques. En effet, l'infection chronique par le VHC est la principale cause d'insuffisance hépatique terminale, de carcinome hépatocellulaire (CHC) et de décès de cause hépatique dans les pays occidentaux (67). La maladie progresse le plus généralement lentement et se caractérise par une inflammation hépatique. Cette inflammation engendre le développement d'une fibrose hépatique (formation d'un tissu cicatriciel remplaçant les cellules hépatiques endommagées) évoluant en cirrhose chez 10 à 20 % des patients après 20 ans d'infection et plus de 40 % après 30 ans d'infection. Lorsque la cirrhose est présente, la probabilité annuelle de décès est de l'ordre de 1 à 5 % et de 3 à 6 % pour la décompensation hépatique. Chez les patients ayant eu un épisode de décompensation hépatique, le risque de décès dans l'année suivante est alors de 20 % (2,68) (Figure 4).

Il paraît donc logique que chez les patients porteurs du VIH, l'infection chronique par le VHC augmente le risque d'événements hépatiques. D'ailleurs, une collaboration nord-américaine a montré que le risque d'insuffisance hépatique terminale était plus élevé chez les patients co-infectés par le VIH et le VHC, par rapport aux participants mono-infectés VIH, et cela, quelle que soit la période de traitement ARV comparée (69). Dans cette même population, le risque de CHC était presque 30 fois plus élevé chez les patients co-infectés VIH/VHC que chez les patients mono-infectés VIH (70). Ce sur-risque d'événements hépatiques conduit à une mortalité hépatique importante (71) (Tableau 1). D'ailleurs, chez les participants porteurs du

VIH, la mortalité hépatique est devenue la principale cause de décès depuis l'émergence des traitements ARV (3,72).

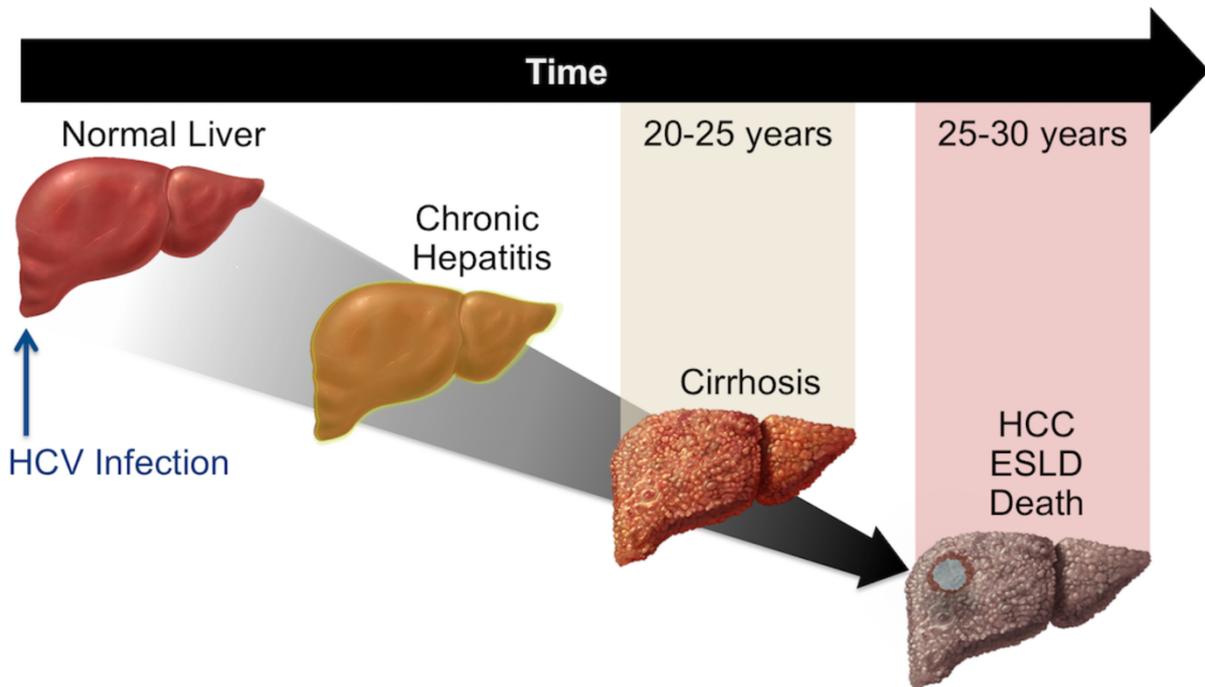


Figure 4. Impact l'infection par le VHC sur l'évolution des fonctions hépatiques (2)

Événements non classant SIDA non hépatiques

L'infection par le VHC, comme l'infection par le VIH, est associée au risque de complications non-hépatiques telles que les complications cardiovasculaires et le risque de cancers non-hépatiques, de par différents mécanismes (Figure 5). L'infection par le VHC est notamment responsable d'une prolifération des lymphocytes spécifiques de cellules B générant l'immunoglobuline, pouvant engendrer un dépôt de complexe immun dans les petits vaisseaux (73). Le sur-risque d'événements non-hépatiques pourrait également être causé par la répllication virale du VHC dans les cellules extra-hépatiques ou encore une réaction immunitaire accrue responsable d'une inflammation chronique (74,75). L'infection par le VHC a ainsi été identifiée comme facteur de risque pour certains cancers comme les lymphomes non-Hodgkiniens (76), les myélomes multiples (76) et les cancers du pancréas, du rectum, rénal ou pulmonaire (77), de maladie vasculaires (78), de maladie rénale (79), d'insulino-résistance et de diabète (80). Du fait des complications ainsi que des perturbation du sommeil et de troubles psychologiques qu'elle entraîne, l'infection par le VHC est également un facteur influençant de manière négative la qualité de vie des patients (81).

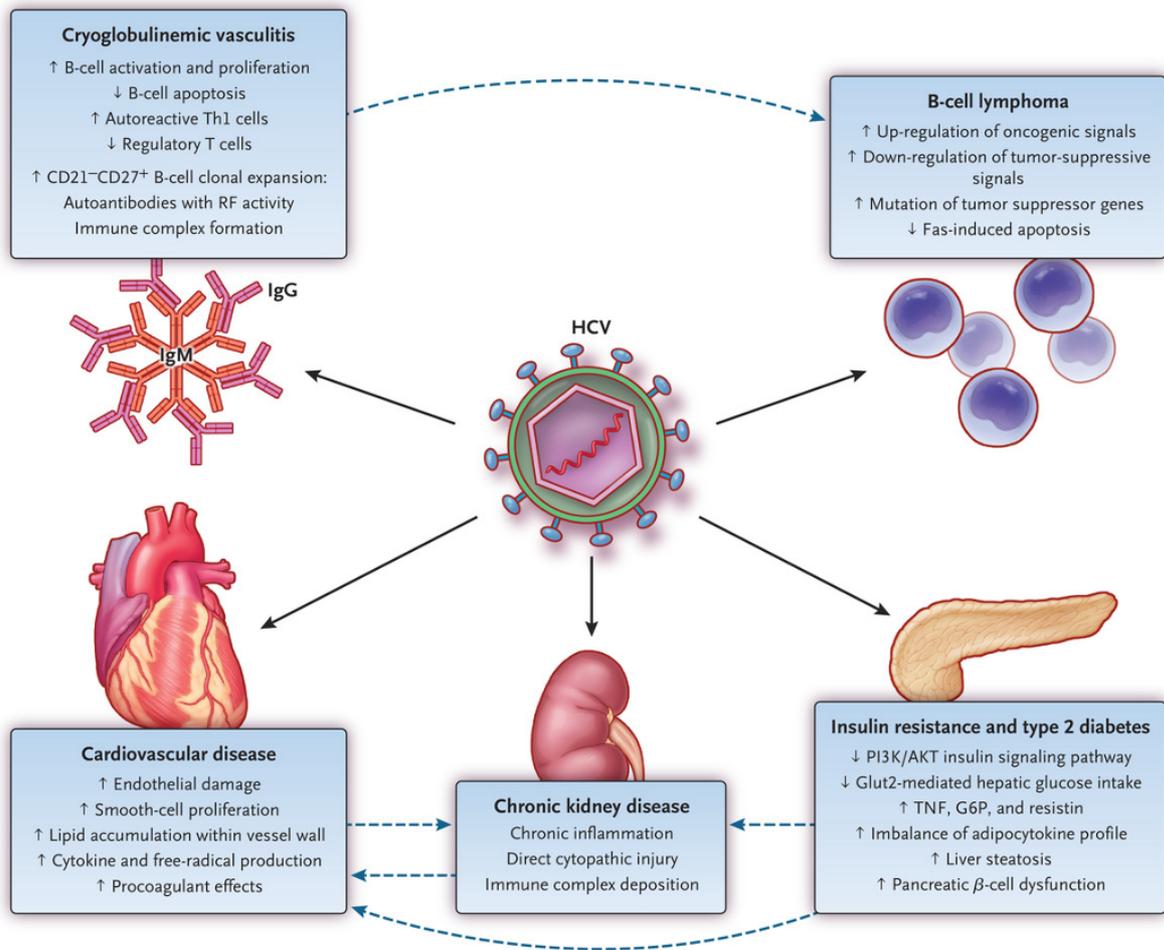


Figure 5. Principaux mécanismes physiopathologiques de l'infection par le VHC impliqués dans la survenue de manifestations extra-hépatiques, source : Cacoub, Saadoun, N Engl J Med, 2021 (82)

Au contraire, chez les participants porteurs du VIH, l'infection par le VHC est associée à une fréquence moindre des dyslipidémies, liés aux traitements ARV (83) (Tableau 1). De plus, par rapport à la population générale, les patients porteurs du VHC sont moins exposés aux dérégulations lipidiques (84). Malgré cela, les patients porteurs du VHC sont plus exposés aux lipodystrophies (85), stéatoses hépatiques (86), au diabète (87) et au syndrome métabolique (88) (Tableau 1). Tous ces facteurs étant des facteurs de risque d'événements cardiovasculaires, il est logique de retrouver un risque supérieur de maladies cardiovasculaires chez les patients co-infectés VIH/VHC par rapport aux patients mono-infectés VIH (89,90) (Tableau 1).

Par rapport à la population générale, les participants porteurs du VHC sont plus à risque de plusieurs cancers non-hépatiques (76,77) et cela du fait de différents mécanismes (82). Chez les participants porteurs du VIH, un impact négatif sur le risque de cancers non-hépatiques et non-classant SIDA a également été identifié (91) (Tableau 1).

Tableau 1. Impact de la co-infection par le VHC sur l'évolution des participants porteurs du VIH

Événements	Impact
Impact des traitements ARV	<ul style="list-style-type: none"> - Reconstitution immunitaire plus lente (48–50) - Disparition progressive de l'effet négatif (54)
Événements classant SIDA	<ul style="list-style-type: none"> - Risque augmenté de lymphome non-Hodgkinien (57) - Pas d'effet global sur le risque d'événements ou de mortalité (48,58)
Événements non-classant SIDA	
<i>Hépatiques</i>	- Risque augmenté d'événements, de cancers et de mortalité (3,69–71)
<i>Métaboliques</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Protecteur pour les dyslipidémies liées aux ARV (83) - Délétaire pour les lipodystrophies (85), diabète (87), stéatoses hépatiques (86) et syndrome métabolique (88)
<i>Cardiovasculaires</i>	- Augmentation du risque (89,90)
<i>Cancers non-SIDA non-hépatiques</i>	- Augmentation du risque (91)

Globalement, chez les patients porteurs du VIH, l'infection par le VHC semble interagir avec le VIH dans les premiers temps suivant l'initiation du traitement par ARV. Cette interaction engendre une moins bonne reconstitution immunitaire qui disparaît au cours du temps. L'infection par le VHC a également un effet délétère additif sur les complications hépatiques et non-hépatiques. Cet effet délétère de l'infection par le VHC chez les patients porteurs du VIH se traduit par des risques d'hospitalisations plus élevés dans cette population (92) et finalement à des risques de mortalité toutes causes plus importants (93).

Si l'impact de la co-infection par le VHC sur l'histoire naturelle de l'infection par le VIH est discuté, celui de la co-infection par le VIH sur l'histoire naturelle de l'infection par le VHC a largement été démontré.

1.5 Co-infection par le VIH chez les patients porteurs du VHC

Chez les patients porteurs du VHC la co-infection par le VIH a été historiquement associée à une évolution négative par rapport aux participants mono-infectés VHC. En effet, tout au long de l'histoire naturelle de l'infection par le VHC, l'infection par le VIH l'impact de manière négative (2). Dans un premier temps, l'infection par le VIH est associée à un risque de transmission accru (94–96) et à une diminution de la probabilité de guérison spontanée (élimination du virus en l'absence de traitement anti-VHC dans les premiers mois suivant l'infection). Le passage de l'infection aiguë par le VHC à l'infection chronique est donc plus fréquent chez les patients porteurs du VIH (97).

1.5.1 Effet du VIH sur l'évolution de l'atteinte hépatique

Une fois que l'infection par le VHC est devenue chronique, les participants co-infectés par le VIH ont une progression plus rapide de la fibrose hépatique vers des stades avancés et vers la cirrhose que les participants mono-infectés VHC (Figure 6) (2). Chez les patients co-infectés par le VIH et le VHC, le risque de cirrhose est plus élevé de 2 à 5 fois par rapport aux participants mono-infectés VHC (29). Ainsi, par rapport aux patients mono-infectés VHC, les participants co-infectés par le VIH ont également des risques augmentés de complications hépatiques sévères, de décompensation hépatique, de cancers hépatiques et de mortalité hépatique (2). Le développement des ARV a permis de réduire l'impact de la co-infection par le VIH sur la progression de la fibrose hépatique chez les patients porteurs du VHC. Cependant, du fait de l'inflammation chronique résiduelle liée à l'infection par le VIH, les patients porteurs du VIH et du VHC conservent un sur-risque d'aggravation hépatique malgré les traitements ARV par rapport aux patients mono-infectés VHC (98).

1.5.2 Augmentation du risque de complication non-hépatiques par le VIH

Le VIH interagit donc avec le VHC. Il entraîne une détérioration plus prononcée des facteurs hépatiques, principale complication du VHC. De plus, l'infection par le VIH a également un effet additif dans la population mono-infecté VHC. Dans cette population, comme dans la population générale, elle augmente le risque de complications liées au VIH. Ainsi par rapport aux patients mono-infectés VHC, les patients porteurs du VHC et du VIH sont plus à risque d'événements classant SIDA, de cancers non-classant SIDA et non-hépatiques et de mortalité quelle qu'en soit la cause (Figure 6) (99,100). Cependant, le développement des ARV de plus

en plus efficaces a largement permis de réduire le risque de complications non-hépatiques dans cette population (101).

1.5.3 Effet du VIH sur l'efficacité des traitements anti-VHC

Les traitements anti-VHC ont pour objectif de faire disparaître le virus de l'organisme des patients. Contrairement au VIH, lorsque l'ARN du virus est indétectable par PCR (polymerase chain reaction) 12 ou 24 semaines après l'arrêt du traitement (en fonction des générations de traitements) on peut alors parler de réponse virologique soutenue (RVS). La RVS est le marqueur de substitution de la guérison du VHC (102,103). Les traitements anti-VHC ont largement évolué avec le temps, plusieurs générations sont ainsi distinguées.

Les traitements par interféron

La première génération de traitements disponible contre le VHC était une bithérapie par interféron alpha-pégylé (INF) et ribavirine. L'efficacité de ces traitements était limitée, ne permettant d'obtenir une RVS que chez 30 à 40 % des patients infectés par le VHC (104,105). Si leur efficacité était globalement limitée chez les patients porteurs du VHC, elle l'était encore plus chez les participants co-infectés par le VIH (104,105). Avec le développement de nouvelles molécules pour le traitement de l'hépatite C, ces traitements ne sont plus recommandés (106).

Ensuite, une deuxième génération de traitements anti-VHC a été développée, les IP de première génération. Ils consistaient en la combinaison d'IP de première génération (Télaprévir ou Bocéprévir) et d'INF, plus de la ribavirine. Cette nouvelle génération de traitement permettait d'obtenir une RVS chez 60 à 80 % des patients traités (107). Cependant, ils n'étaient efficaces que chez les patients porteurs d'un virus de génotype 1 (108,109), entraînaient fréquemment des effets secondaires, des résistances virales apparaissaient rapidement (110) et ils nécessitaient une durée de traitement relativement longue (24 à 48 semaines) (107,110). Cette fois encore, l'efficacité était moins bonne chez les patients porteurs du VIH que dans la population mono-infectée par le VHC (108,109). Cette moins bonne efficacité chez les patients porteurs du VIH et du VHC peut s'expliquer par la charge virale VHC supérieure observée chez ces patients (111). Du fait de l'arrivée de nouvelles molécules, les AAD, ces traitements ne sont plus recommandés (106).

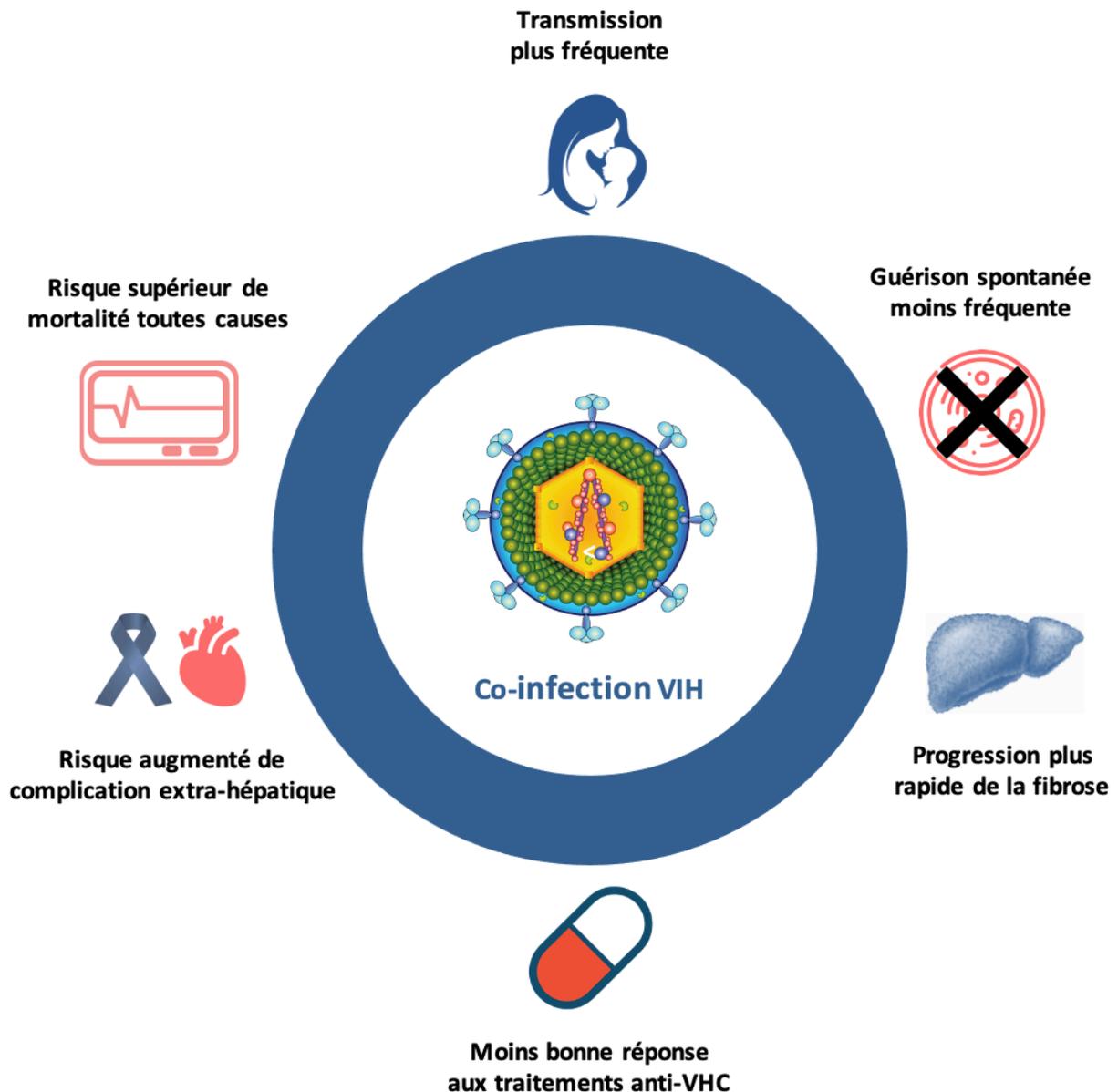


Figure 6. Impact de la co-infection par le VIH sur l'histoire naturelle de l'infection par le VHC (94–100,104,105,108,109,111)

Les traitements par antiviraux à actions directes

Depuis 2014, une nouvelle génération de traitement est apparue, les AAD. Il en existe 3 grandes classes, définies en fonction de leur mécanisme d'action et de leur cible thérapeutique. Globalement, il s'agit de molécules visant des protéines non-structurales du VHC et ayant pour objectif d'interrompre la réplication virale de l'infection par le VHC (112). Les thérapies par AAD consistent en différentes associations de ces molécules en fonction des profils des patients. A ces combinaisons peuvent être associées de la ribavirine. La durée de traitement est en général de 12 semaines, elle peut être raccourcie à 8 semaines chez certains

patients en fonction de la combinaison d'AAD, ou rallongée à 24 semaines pour les patients ayant une cirrhose décompensée (106). Cette génération de traitements permet d'obtenir une RVS chez plus de 95 % des patients infectés par le VHC, avec des taux de réponses dépendant du génotype VHC, du traitement administré et du stade de fibrose (7,113). Par rapport aux générations antérieures de traitements, les AAD permettent donc d'obtenir des taux de réponses plus importants et de réduire la durée nécessaire d'administration, mais également d'engendrer moins d'effets secondaires, notamment car ils peuvent être administrés sans INF (8). Malgré la charge virale VHC plus importante chez les patients porteurs du VIH, les traitements par AAD permettent d'obtenir des taux de RVS similaires chez les participants co-infectés par le VIH et le VHC et les mono-infectés VHC (114,115). Du fait de leur haute efficacité et des faibles effets indésirables qu'ils génèrent, ces traitements ont rapidement été recommandés pour la prise en charge de l'infection par le VHC (116). Chez les patients porteurs du VIH et du VHC, aucune restriction de traitement n'avait été mise en place en France. Ces traitements étaient recommandés dès 2015 pour l'ensemble des patients porteurs du VIH et du VHC (106). Chez les patients mono-infectés par le VHC, dans un premier temps, ces traitements étaient réservés aux patients cirrhotiques et il a fallu attendre 2017 pour un accès universel (117).

L'infection par le VHC étant associée à un risque élevé de développer des atteintes hépatiques importantes ainsi qu'à une augmentation du risque d'événements non-hépatiques, il est probable que sa guérison permette de réduire ces risques.

1.6 Effets de la RVS sur le risque de complications

Plusieurs études se sont intéressées aux conséquences de la RVS sur le risque d'événements liés au VHC et d'autant plus depuis l'arrivée massive des AAD. L'impact de la RVS sur l'évolution de la maladie hépatique a été largement étudié chez les patients infectés par le VHC, quelle que soit la génération de traitement anti-VHC et plus particulièrement après traitement par AAD. Par contre, chez les patients co-infectés par le VIH et le VHC, globalement peu d'études ont été réalisées et d'autant plus pour les traitements ou la guérison après traitement par AAD. La complication principale de l'infection par le VHC étant les événements hépatiques, plusieurs études se sont concentrées sur ces événements.

Événements hépatiques

Bien qu'il soit compliqué de trouver une population de comparaison pour évaluer l'effet de la RVS (118) et que certaines de ces études ont introduit un biais d'immortalité, plusieurs ont eu pour objectif d'évaluer l'impact de la RVS sur le risque de ces événements. Ces études ont ainsi montré que l'obtention de la RVS permettait une évolution favorable des marqueurs de l'atteinte hépatique reflétant soit l'inflammation hépatique (119) soit la rigidité hépatique (119–125).

Cette amélioration rapide des marqueurs hépatiques indiquerait une régression de la maladie. Cependant, une altération des tests hépatiques était observée chez 11,7 % des participants ayant obtenu une RVS après traitement par AAD (126). Malgré la persistance de l'altération des marqueurs hépatiques, la RVS semble être associée à une diminution du risque d'événements hépatiques. Les participants ayant obtenu une RVS ou traités contre le VHC avaient des risques diminués de décompensation hépatique (127,128), de CHC (128–134) et de mortalité hépatique (127,135). De plus la RVS semble permettre de retirer des participants porteurs du VHC des listes d'attente pour une greffe de foie (136,137), bien que cela soit peu fréquent (137). Depuis l'arrivée de ces traitements, l'incidence des décompensations hépatiques dans la population générale Ecossaise a été diminuée (138).

Si la RVS semble diminuer le risque de complications hépatiques, les patients anciennement infectés par le VHC conservent un risque important de CHC (13,139–141). D'ailleurs, il semblerait que par rapport à des patients jamais infectés par le VHC, les patients anciennement porteurs du VHC conservent, après la RVS suite à un traitement par AAD, des modifications structurelles à l'origine de la progression de la maladie hépatique à long terme (142). Le principal facteur identifié comme étant associé au risque de complications hépatiques après l'obtention de la RVS est l'atteinte hépatique au moment de la mise sous traitement (128,129,143).

Dans la population co-infectée par le VIH et le VHC, l'évolution des marqueurs de l'atteinte hépatique après la RVS a également été étudiée. Une diminution de la rigidité hépatique et de l'inflammation hépatique a été retrouvée (144). D'autres ont eu pour objectif de comparer des patients porteurs du VIH et du VHC sous traitement ARV et ayant une infection VIH contrôlée, à des patients porteurs du VHC, concernant l'évolution de ces marqueurs après

l'obtention de la RVS. Ces études n'ont pas mis en évidence de différence entre ces deux populations (145,146), suggérant une évolution comparable de ces participants une fois la guérison du VHC obtenue. Malgré cette évolution favorable globale, une persistance de l'altération hépatique était observée chez 13,5 % des participants co-infectés par le VIH et le VHC (126). Cette persistance de l'altération hépatique était plus fréquente chez les patients porteurs du VIH et du VHC que chez les patients mono-infectés VHC (126).

Chez les patients porteurs du VIH et du VHC, la RVS était également associée à une diminution du risque d'événements hépatiques (12,147). Cependant, en comparaison à la population jamais infectée par le VHC ou guéris spontanément du VHC, les participants ayant obtenu une RVS conservaient un risque augmenté pour ces événements (12). Dans une étude menée chez des patients co-infectés par le VIH et le VHC cirrhotiques traités par AAD, les facteurs associés au risque d'HCC après l'initiation du traitement étaient l'atteinte hépatique et la prise de traitement ARV (148).

Mortalité toutes causes

Du fait de l'évolution favorable engendrée par la RVS en ce qui concerne l'atteinte hépatique, certaines études se sont intéressées à son impact sur le risque de décès. Ces études ont permis de montrer qu'après la mise sous traitement par AAD, ou l'obtention de la RVS, les participants avaient un risque de mortalité toutes causes fortement diminué par rapport aux participants non-traités ou n'ayant pas obtenu une RVS (9,127,129,149–157). Cette diminution semblait être causée par une réduction du risque de mortalité hépatique, mais également de mortalité non-hépatique (9,119). Chez des participants mono-infectés VHC ayant une cirrhose compensée, après l'obtention de la RVS, le risque de mortalité était le même que celui de la population générale italienne (158). Dans une étude récente, incluant une large population de patients traités par AAD, la RVS était associée à une diminution importante du risque de mortalité toutes causes, hépatique et liée à l'usage de drogue (159). Les facteurs identifiés comme étant associés au risque de mortalité toutes causes après l'obtention de la RVS étaient l'âge (158) et l'atteinte hépatique (155,157).

Chez les participants co-infectés par le VIH et le VHC, une méta-analyse a permis de mettre en évidence que la RVS permettait un gain en termes de survie, et cela, indépendamment du statut cirrhotique (160).

Le VHC est également associée à une augmentation du risque de complications non-hépatiques. Des études se sont donc intéressées aux conséquences de la RVS pour le risque de ces événements.

Complications extra-hépatiques

Événements cardiovasculaires

Concernant le risque d'événements cardiovasculaires, chez les participants mono-infectés par le VHC, la RVS permettait une diminution du risque de ces événements (9,161–163) et une amélioration des fonctions cardiaques (164–166).

Chez les participants co-infectés par le VIH et le VHC, les résultats sont plus nuancés. Certaines études n'ont pas identifié d'association entre la RVS et le risque d'événements (12) ou l'évolution des fonctions cardiovasculaires (167), alors que d'autres ont identifié un effet bénéfique de la RVS sur le risque d'événements cardiovasculaires (155).

Cancers extra-hépatiques

Pour le risque de cancers non-hépatiques peu d'études ont été réalisées pour estimer l'impact de la RVS. Chez les participants porteurs du VHC, l'obtention de la RVS était associée à une diminution du risque de cancers non-hépatiques (168) et de lymphomes non-Hodgkiniens (161)

Au contraire, chez des participants co-infectés par le VIH et le VHC ayant obtenu une RVS après un traitement anti-VHC quelle que soit la génération de traitement utilisée, aucun impact de la RVS sur le risque de cancers non-hépatiques et non classant SIDA n'a été retrouvé (12).

Diabète et insulino-résistance

Les résultats concernant l'impact de la RVS sur le risque de diabète et l'insulino-résistance semblent tous montrer que la RVS permet une amélioration chez les participants mono-infectés par le VHC. Une restauration des altérations engendrées par le VHC sur les mécanismes de contrôle de la glycémie était permise grâce à la RVS (169) et notamment par une normalisation des valeurs de glycémie, d'insulinémie ou du score HOMA-IR (Homéostasie insulino-résistance) (169–173). Ce qui permet de réduire le risque d'événements diabétiques (155,161,174) ainsi que le recours à des traitements antidiabétiques (171).

Insuffisance rénale

Plusieurs études se sont intéressées à l'évolution des fonctions rénales au cours du traitement par AAD chez les participants mono-infectés VHC. Il semblerait que ces traitements aient un effet délétère sur les fonctions rénales (175,176), dû à la néphrotoxicité des traitements par Sofosbuvir (177). Au contraire, chez les patients ayant reçu un traitement sans Sofosbuvir, les fonctions rénales étaient stables au cours du traitement (177). Chez les participants ayant reçu un traitement par Sofosbuvir, les fonctions rénales retrouvaient leur niveau pré-traitement rapidement après la fin du traitement (176,177). Globalement, la RVS semblaient améliorer le pronostic des participants concernant la maladie rénale (178–180), bien qu'une étude ait retrouvé des résultats inverses (181).

Marqueurs de l'infection par le VIH

Enfin, certaines études se sont intéressées spécifiquement à l'évolution des marqueurs de l'infection par le VIH après la RVS. Ces études n'ont pas mis en évidence d'effet de la RVS sur la valeur de CD4, reflet des capacités immunitaire des patients (182,183). Par contre, Bandera et al. ont mis une évidence une diminution significative des valeurs de CD8 après la RVS, suite à un traitement par AAD, traduisant une amélioration de l'activation immunitaire globale grâce à la guérison du VHC (183).

II. Challenges méthodologiques

Pour répondre au mieux aux objectifs de ces travaux, différents challenges méthodologiques ont été rencontrés. Le premier d'entre eux, étant que, comme beaucoup d'études épidémiologiques, nos objectifs étaient pour la plupart (tous sauf le premier), d'estimer des relations causales entre une ou plusieurs expositions et la survenue de différents événements. Il s'agit donc d'études étiologiques.

1. Analyses étiologiques

L'objectif des analyses étiologiques est d'identifier des associations causales entre une exposition et un événement et de quantifier précisément la force de cette association. Pour cela, il est nécessaire que les associations estimées ne soient pas biaisées. Il existe de multiples sources de biais qui doivent être prises en compte lors des différentes étapes de la mise en place d'une étude et de l'analyse statistique. Parmi ces biais, le biais de confusion peut amener à la sur- ou sous-estimation d'une association et ainsi à l'identification d'association alors qu'il n'en existe pas et inversement. Un biais de confusion survient quand un facteur (C) influençant à la fois la probabilité d'être exposé à la variable d'exposition étudiée (E) et la probabilité de survenue de l'événement d'intérêt (J), sans être sur le chemin causale, n'est pas pris en compte dans l'analyse. Une estimation peut également être biaisée du fait de la non-prise en compte d'un facteur modificateur d'effet (I) dans la relation entre une exposition et un événement (Figure 7). Afin de réduire le risque de biais de confusion et d'estimer des estimations non-biaisées, il est donc nécessaire de bien comprendre les différents mécanismes existant dans la relation exposition – événement. Pour cela, la construction d'un graphique acyclique orienté (DAG) permet d'identifier les différents facteurs intervenant dans une association et que l'on souhaite prendre en compte lors de l'étude.

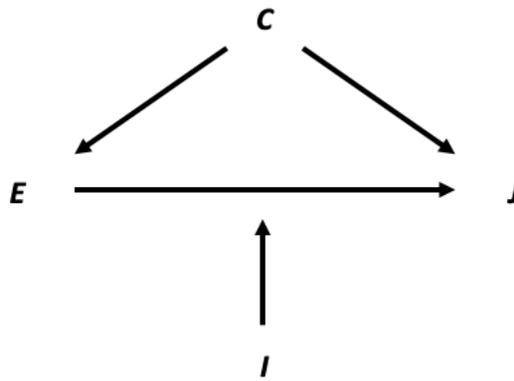


Figure 7. Illustration des relations entre une exposition (*E*), un événement (*J*), un facteur de confusion (*C*) et un facteur modificateur d'effet (*I*)

1.1 Graphiques acycliques orientés

Un DAG, est un graphique sur lequel sont représentés des nœuds (représentant les variables) et des flèches (représentant les relations entre les nœuds). Lorsqu'une flèche est placée entre deux nœuds, c'est qu'il existe, ou que l'on suppose, une relation causale directe entre ces deux facteurs (184–186). Ces flèches représentent la présence d'une relation, mais pas sa force ou son sens (protecteur ou délétère). Par contre, si aucune flèche n'est présente entre deux nœuds, c'est qu'il n'existe aucune relation causale entre ces deux facteurs (184,186). Étant donné qu'un facteur ne peut pas être sa propre cause, aucune boucle ne doit être présente dans ces graphiques. Afin d'obtenir un DAG complet, il n'est pas nécessaire de faire apparaître toutes les causes des facteurs inclus dans le DAG. Par contre, si un facteur est la cause d'au moins deux facteurs inclus dans le DAG, ce facteur doit être ajouté (184,185).

Les DAG sont fréquemment utilisés dans le cadre des études épidémiologiques pour estimer des relations causales et identifier les facteurs affectant cette relation. S'ils sont bien construits, ils permettent de mettre en évidence des biais de sélection, facteurs de confusion, facteurs modificateurs d'effet ainsi que les distinctions entre les effets directs, indirects et totaux. Ainsi, les DAG peuvent être utilisés pour identifier les facteurs sur lesquels doivent être ajustées les analyses (184,187,188). Ces DAG doivent être construits en fonction des données de la littérature et de l'expertise de cliniciens du domaine étudié. Certains critères doivent également être vérifiés. En particulier, la temporalité entre les différents facteurs doit être respectée (184,185,187).

Les DAG sont donc très utiles en épidémiologie lors d'analyses étiologiques et seront utilisés pour chacun des travaux dont le but sera d'estimer une association causale. Cette méthode est d'autant plus pertinente lors de la mise en place d'analyses de médiation dont l'objectif est d'estimer les effets causaux direct, indirect et total d'une exposition sur le risque d'un événement.

1.2 Analyse de médiation

Les modèles de médiation permettent donc d'estimer les effets direct, un ou plusieurs effets indirects et l'effet total d'une exposition sur le risque d'un événement (189). Le ou les effets indirects d'une exposition sur le risque de survenue d'un événement reflètent l'effet de l'exposition qui s'explique par son impact sur un ou plusieurs médiateurs qui affectent ensuite le risque d'événement. Il s'agit de l'effet de l'exposition principale qui s'explique par des différences entre participants exposés et non-exposés, concernant les valeurs de médiateurs qui sont dues à cette exposition. L'effet direct (ED) de l'exposition sur le risque d'événements représente alors l'effet de l'exposition qui ne passe pas par les médiateurs pris en compte. Enfin, l'effet total d'une exposition sur le risque d'un événement représente à la fois l'effet direct et indirect de l'exposition sur le risque d'événement (189).

Médiateur : Un médiateur est un facteur qui se situe sur le chemin causal d'une relation entre une exposition et un événement. L'exposition va donc avoir un effet sur la valeur de médiateur. Le médiateur étant associé au risque d'événement, cette modification de la valeur de médiateur va expliquer une partie de l'effet global de l'exposition sur le risque d'événement (189).

Pour illustrer cela, nous pouvons nous intéresser à la relation entre l'exposition au traitement ARV et le risque de décès chez les patients porteurs du VIH. Dans cette relation, la valeur de CD4 peut être considérée comme un médiateur. En effet, l'initiation du traitement ARV permet de restaurer les capacités immunitaires des individus, ce qui se traduit par une augmentation des CD4. Or, l'augmentation de la valeur de CD4 est associée à une diminution du risque de décès. L'effet indirect des traitements ARV dans cette relation représenterait donc l'effet des ARV sur le risque de décès qui s'explique par l'augmentation de la valeur de CD4. Dans cet exemple, l'effet direct serait l'effet des traitements ARV sur le risque de mortalité qui ne s'explique pas par l'effet des traitements sur la valeur de CD4 (réduction de

l'inflammation chronique engendrée par l'infection par le VIH par exemple). L'effet total représente ici à la fois l'effet des ARV, qui s'explique par l'augmentation de la valeur de CD4, et l'effet des ARV sur le risque de mortalité qui s'explique par d'autres facteurs (Figure 8).

Pour que les effets estimés représentent bien des effets causaux non-biaisés, certaines hypothèses doivent être vérifiées :

1. Aucun facteur de confusion non pris en compte dans la relation entre l'exposition et l'événement.
2. Aucun facteur de confusion non pris en compte dans la relation entre les médiateurs et l'événement.
3. Aucun facteur de confusion non pris en compte dans la relation entre l'exposition et les médiateurs.
4. Aucun facteur de confusion de la relation entre les médiateurs et l'événement n'est affecté par l'exposition. Dans l'exemple (Figure 8), le trait gris pointillé ne doit pas exister (190).

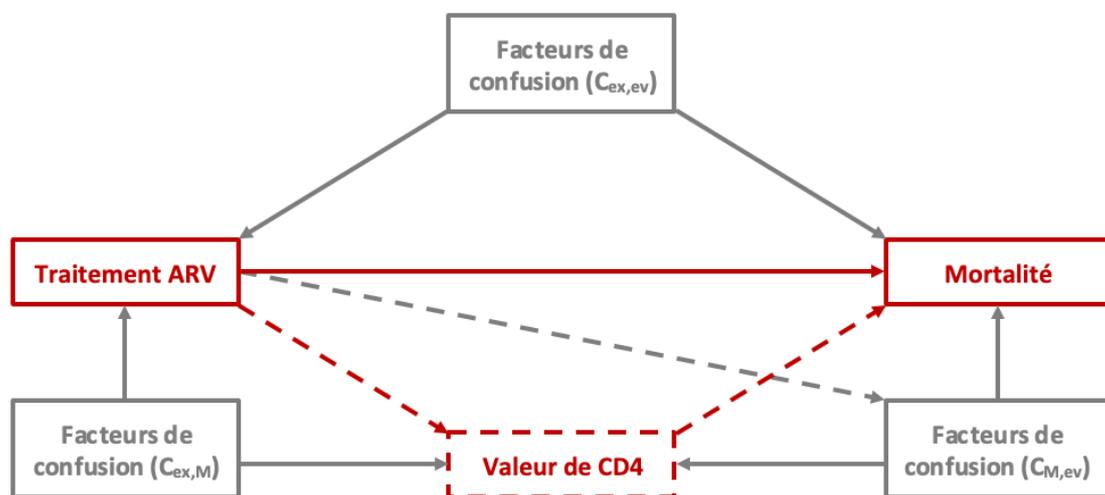


Figure 8. Exemple de relation méditée entre une exposition (traitement ARV) et un événement (mortalité)

Pour mettre en place ces analyses de médiations dans le cadre d'analyse de survie, des modèles de Cox à risques proportionnels peuvent être mis en place.

2. Modèles de Cox à risque proportionnels

2.1 Modèle classique

Les études de cohortes permettent d'évaluer l'impact d'une exposition sur la survenue d'un événement en prenant en compte le délai jusqu'à la survenue de cet événement. Ces types d'analyses sont appelés analyses de survie. Dans l'idéal, il faudrait suivre les participants jusqu'à la survenue de l'événement étudié ou le décès du participant. Cela n'est pas possible en pratique en raison de la durée de suivi très importante que cela nécessiterait et des participants perdus de vue. Pour une grande partie des participants, le suivi doit donc être calculé uniquement jusqu'à la date de dernière nouvelle, on parle alors de censure à droite (191).

Pour analyser ce type de données, le modèle de Cox à risques proportionnels a été proposé. Ce modèle est une référence en épidémiologie et est largement utilisé pour l'analyse de données de survie avec censure à droite. L'équation de modèle est la suivante :

$$\lambda(t, Z, \beta) = \lambda_0(t) \exp\left(\sum_i^n \beta_i Z_i\right) \quad (1)$$

Où $\lambda_0(t)$ est le risque de base, β_i sont les coefficients de régression et Z_i le vecteur des variables explicatives.

Les paramètres β estimés permettent d'évaluer la modification du risque de base par l'exposition à un facteur. Ces paramètres représentent le risque relatif associé à l'exposition à un facteur par rapport au fait d'être non-exposé pour une variable dichotomique, ou le risque relatif pour une augmentation d'une unité pour une variable quantitative (191).

Le modèle de Cox repose sur deux hypothèses principales que sont la log-linéarité et la proportionnalité des risques. L'hypothèse de log-linéarité signifie que pour les variables quantitatives incluses dans le modèle, toute augmentation d'une unité de la variable affecte de la même manière le risque d'événement quelle que soit la valeur de la variable. L'hypothèse de proportionnalité des risques signifie elle que les risques relatifs estimés sont constants tout au long de la période d'étude (191).

2.2 Variables et effets dépendants du temps

Les modèles de Cox à risques proportionnels permettent également la prise en compte de variables dépendantes du temps, c'est-à-dire de considérer que, pour un même individu, une variable peut changer de valeur au cours de son suivi au sein de l'étude. Dans le contexte de l'infection par le VHC et de l'évaluation de l'impact de sa guérison cela semble particulièrement adapté. En effet, les participants peuvent par exemple commencer leur suivi au moment de l'initiation du traitement AAD, et donc ne pas avoir obtenu la RVS, mais l'obtenir par la suite. Dans le cadre de l'estimation de l'effet de la co-infection par le VHC puis de la RVS sur le risque d'événement chez les patients porteurs du VIH (Objectif 4), cela était également particulièrement adapté. En effet, nous nous plaçons dans une population où l'ensemble des participants sont mono-infectés par le VIH et le fait de prendre en compte les deux expositions comme des variables dépendantes du temps nous permet de prendre en compte la possibilité que ceux-ci deviennent porteurs du VHC puis en guérissent tout en définissant une date de début de suivi qui représente un événement clinique important au cours de la prise en charge de l'infection par le VIH (initiation du traitement ARV).

De plus, parmi les études qui se sont intéressées à l'effet de la RVS (quelle que soit la génération de traitement anti-VHC), un grand nombre ont considéré la RVS comme une variable fixe dans le temps ce qui, dans certains cas, a pu induire un temps d'immortalité chez les patients guéris. En effet, dans ces études, beaucoup ont défini le début de suivi comme la date de début ou de fin de traitement anti-VHC. Or, entre le début de traitement, ou la fin de traitement, et l'évaluation de la RVS, il y a un délai de plusieurs mois (dépendant de la génération de traitement). Au cours de ce délai, les patients ayant obtenu une RVS ne peuvent pas être décédés et sont moins ou pas à risque de connaître un événement puisque la RVS a été évaluée plus tard. Ce temps d'immortalité entraîne une augmentation artificielle du temps à risque total des patients en RVS et donc une surestimation de l'effet protecteur de la RVS sur le risque d'événement (Figure 9). Le fait de prendre en compte la RVS comme une variable dépendante du temps permet de ne pas induire ce temps d'immortalité.

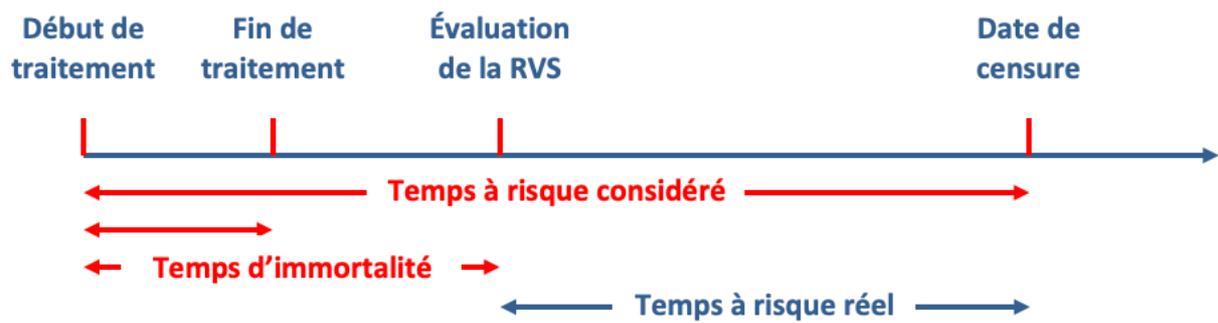


Figure 9. Illustration du biais d'immortalité induit par la prise en compte de la RVS comme une variable fixe dans le temps et de la définition du début de suivi au moment du début ou de la fin de traitement

Une des principales hypothèses du modèle de Cox à risque proportionnel est que l'effet des variables étudiées est le même tout au long du suivi (191). Il s'agit d'une hypothèse forte, qui peut ne pas être adaptée dans certains contextes et qui ne permet pas toujours de rendre compte de la complexité d'une relation entre une exposition et un événement. Dans notre contexte, l'infection chronique par le VHC se caractérise par une évolution au long cours. Les dommages causés par le VHC sur l'organisme des patients s'installent petit à petit et les complications surviennent plusieurs années après l'infection (2). Il paraît donc probable que, dans un premier temps, le risque engendré par le VHC soit minime, voire inexistant, avant d'apparaître et de progressivement s'accroître. De la même manière, il paraît peu probable que la RVS permette instantanément de faire disparaître l'effet de l'infection par le VHC chez des patients qui peuvent avoir été porteurs du virus pendant de nombreuses années. Au contraire, une disparition progressive du sur-risque engendré par le VHC paraît plus vraisemblable.

Afin de prendre en compte la nature dépendante du temps à la fois d'une l'exposition et de son effet, le concept d'exposition cumulée pondérée a été discuté par plusieurs auteurs. Cette définition d'une exposition permet de combiner à la fois la durée, l'intensité et le moment de l'exposition et de la prendre en compte en une seule mesure résumée (192,193). Elle peut être calculé au temps u , si l'on se place sur une échelle de temps discret, de la manière suivante :

$$\sum_{t=1}^u w(u-t)x(t)$$

Où $x(t)$ représente la valeur de l'exposition au temps t , et $w(u - t)$ est une fonction assignant des poids aux expositions passées (194).

Le choix de la fonction utilisée pour définir les poids attribués aux expositions est donc primordial. Ce choix peut reposer sur des connaissances *a priori* de la forme de la relation. Cependant, en absence de connaissances solides *a priori*, le choix d'une fonction paramétrique peut entraîner des résultats invalides (195). Pour prendre en compte cette limite, une possibilité est d'utiliser une méthode non- ou quasi-paramétrique qui va définir la forme de la fonction de poids par rapport à ce qui est observé sur les données (196). Lorsque ces méthodes sont mises en place pour des modèles de Cox à risque proportionnels, cela implique l'estimation des poids en chaque temps de suivi. Pour estimer les poids, il est nécessaire de découper le temps de suivi en intervalles réguliers (194).

Une fois les pondérations obtenues, l'effet de l'exposition cumulée pondérée est ensuite modélisé comme une variable dépendante du temps dans le modèle de Cox à risques proportionnels comme suit :

$$\lambda(u, X(u), Z) = \lambda_0(u) \exp \left[\beta \sum_t^u w(u - t) X(t) + \sum_i^n \delta_s Z_s \right]$$

Où $\lambda_0(u)$ est le risque de base et Z_s représente les valeurs des co-variables fixent dans le temps (194).

Pour l'effet de l'exposition cumulée pondérée, ce modèle estime autant de coefficients que de variables de pondérations définies. Il est ensuite possible d'obtenir le risque relatif de l'exposition en un temps t donné. Pour cela, à tous les temps précédant t , chaque poids w estimé est multiplié par le coefficient c correspondant. Ensuite, la somme des $w * c$ jusqu'au temps t permet d'obtenir le β en ce temps. Enfin, le risque relatif au temps t de l'exposition sur le risque d'événement est estimé par l'exponentielle de β .

Pour illustrer cela, prenons l'exemple, de l'estimation de l'effet des traitements par ARV sur le risque de mortalité chez les patients porteurs du VIH. Nous faisons l'hypothèse que l'effet des ARV n'est pas constant au cours du temps et nous souhaitons l'estimer par cette méthode. Si le meilleur modèle est obtenu pour une fonction spline avec un nœud intérieur, en chaque temps, trois variables de pondérations représentant l'exposition aux ARV seront alors

déterminées. Le modèle sera composé de ces trois variables plus les variables d'ajustement sélectionnées. Pour obtenir, le risque relatif de l'exposition aux ARV sur le risque de mortalité en chaque temps étudié, l'exponentiel de la somme de ces poids multipliée par les coefficients estimés par le modèle est réalisée en chaque temps, jusqu'au temps d'intérêt (Tableau 2).

Tableau 2. Exemple d'estimation du risque relatif par la méthode de Sylvestre et al. (194) pour les variables et effets dépendants du temps (données fictives)

T	Poids ₁ (1)	Poids ₂ (2)	Poids ₃ (3)	Coef ₁ (4)	Coef ₂ (5)	Coef ₃ (6)	1 * 4 (7)	2 * 5 (8)	3 * 6 (9)	Somme	Cumul	HR e ^{Cumul}
1	0,90	0,10	0	0,04	-0,16	-0,80	0,04	-0,02	0	0,02	0,02	1,02
2	0,75	0,25	0	0,04	-0,16	-0,80	0,03	-0,01	0	-0,01	0,01	1,01
3	0,52	0,48	0	0,04	-0,16	-0,80	0,02	-0,06	0	-0,06	-0,05	0,95
4	0,26	0,74	0	0,04	-0,16	-0,80	0,01	-0,11	0	-0,11	-0,16	0,85
5	0,07	0,93	0	0,04	-0,16	-0,80	0,00	-0,15	0	-0,15	-0,31	0,73
6	0	0,88	0,12	0,04	-0,16	-0,80	0	-0,24	-0,10	-0,24	-0,55	0,58
7	0	0,67	0,33	0,04	-0,16	-0,80	0	-0,37	-0,26	-0,37	-0,92	0,40
8	0	0,39	0,61	0,04	-0,16	-0,80	0	-0,55	-0,49	-0,55	-1,47	0,23
9	0	0,28	0,72	0,04	-0,16	-0,80	0	-0,62	-0,58	-0,62	-2,09	0,12
10	0	0,07	0,93	0,04	-0,16	-0,80	0	-0,75	-0,74	-0,76	-2,85	0,06

Les résultats obtenus peuvent ensuite être présentés en un temps donné. Dans l'exemple cité précédemment, à T = 5, les participants exposés aux ARV ont un risque de décès diminué de 27 % (HR : 0,73) par rapport aux participants non-exposés. Ces résultats peuvent également être présentés sous forme de graphiques qui permettent de visualiser l'évolution de l'association au cours du temps.

III. QUESTIONS DE RECHERCHE ET OBJECTIFS

1. Questions de recherche et hypothèses

Les traitements par AAD ont bouleversé le contexte de l'infection par le VHC. Ces traitements permettent de guérir la quasi-totalité des patients traités et engendrent beaucoup moins d'effets secondaires que les générations de traitement anti-VHC précédentes. Si la guérison du VHC permet de réduire le risque des différents événements liés à l'infection par le VHC, un sur-risque de ces événements semble persister malgré l'obtention de la RVS. Cette majoration du risque de morbidité et de mortalité, semble d'autant plus importante chez les participants ayant un stade de fibrose avancé au moment de la guérison. De plus, chez les participants co-infectés par le VIH, qui représentent une population bien spécifique parmi la population des porteurs du VHC, peu d'études ont été menées. Le risque d'événements dans cette population peut être affecté par des facteurs propres à l'infection par le VIH, telle que la valeur de CD4, la prise de traitement ARV ou encore la détectabilité de la charge virale VIH. Il paraît important de s'intéresser spécifiquement à la progression de ces maladies dans la population des co-infectés par le VIH et le VHC.

C'est pourquoi nous nous sommes demandé qu'elles étaient les conséquences de la prise de traitement anti-VHC et de la guérison du VHC sur le risque de mortalité et de morbidité liées au VIH ou VHC. Les hypothèses étant que malgré la guérison du VHC les participants co-infectés par le VIH et le VHC conservaient un risque augmenté de complications par rapport aux participants mono-infectés par le VIH ou le VHC, que la guérison du VHC permettait toutefois de réduire ce sur-risque d'événements avec le temps. Enfin, nous faisons l'hypothèse que chez les participants co-infectés par le VIH et le VHC, le risque d'événements était associé à l'atteinte hépatique au moment de l'initiation du traitement anti-VHC ainsi qu'à des facteurs spécifiques de l'infection par le VIH.

2. Objectif général

L'objectif général est d'étudier l'évolution des participants co-infectés par le VIH et le VHC après traitement par AAD ou réponse virologique soutenue, particulièrement après un traitement par AAD, en termes de mortalité toutes causes et causes spécifiques ainsi qu'en termes de morbidités.

3. Objectifs spécifiques

Pour répondre à cet objectif, plusieurs objectifs spécifiques ont été mis en place :

- Évaluer le risque de mortalité et d'événements liés au VHC ou au VIH et identifier les facteurs associés au risque de ces événements après la guérison du VHC chez les participants co-infectés par le VIH traités par AAD.
- Évaluer l'impact de la co-infection par le VIH sur le risque de mortalité toutes causes, causes spécifiques et d'événements hépatiques et de cancers non-hépatiques chez les participants porteurs du VHC traités par AAD.
- Estimer les effets direct, indirect et total de la co-infection par le VIH sur le risque de cancers non-hépatiques chez les participants infectés par le VHC traités par AAD.
- Estimer l'impact de la co-infection par le VHC et de la guérison du VHC sur le risque de mortalité toutes causes, d'événements classant SIDA et de cancers non-hépatiques non-classant SIDA, chez les patients porteurs du VIH (Figure 10).

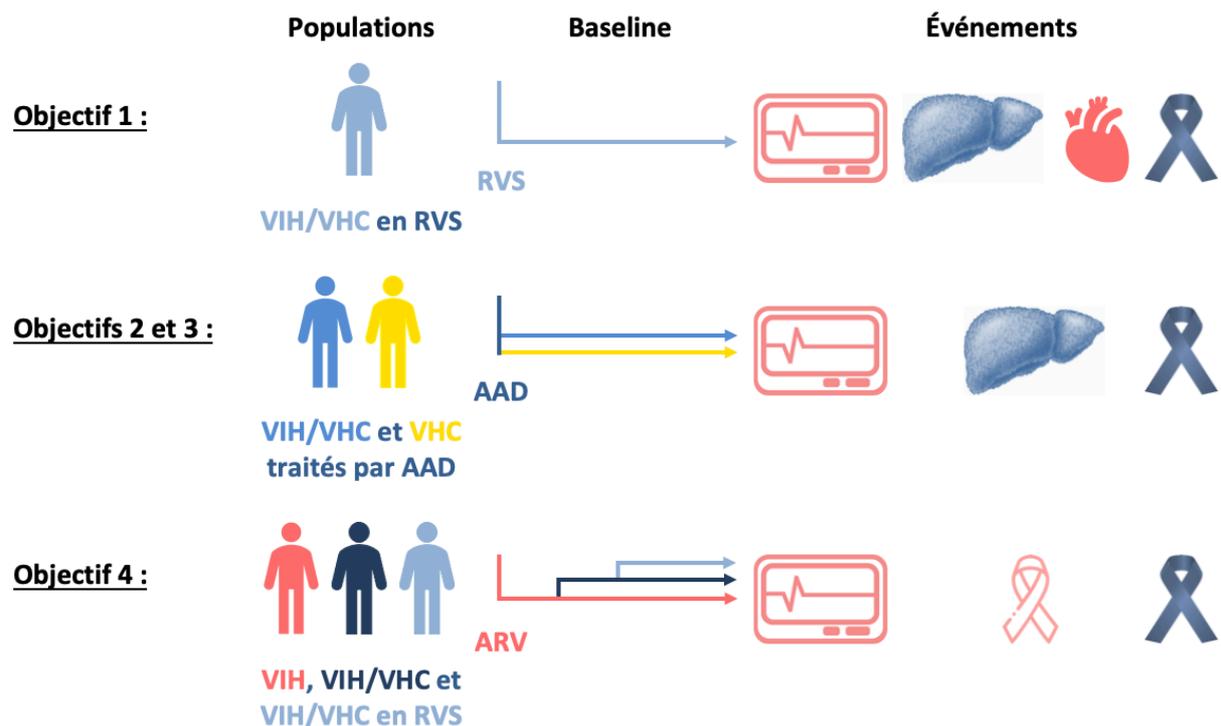


Figure 10. Baseline, populations incluses et événements étudiés pour les objectifs spécifiques de la thèse

IV. METHODES

Pour répondre à ces objectifs, trois sources de données seront utilisées. La cohorte ANRS CO13 HEPAVIH sera la principale. Les données de la cohorte ANRS CO22 HEPATHER et des données issues de la collaboration ART-CC seront également utilisées.

1. Population d'étude

1.1 ANRS CO13 HEPAVIH

La cohorte ANRS CO13 HEPAVIH est une cohorte française, nationale, multicentrique et prospective incluant des participants co-infectés par le VIH et le VHC suivi en milieu hospitalier parmi les 28 centres participants à la cohorte. Initiée en 2005 cette cohorte incluait des participants infectés par le VIH et porteurs chroniques du VHC, défini comme deux charges virales VHC détectables avec un délai d'au moins 6 mois entre les deux mesures. Cette première phase d'inclusion a eu lieu de 2005 à 2008. Ensuite, deux nouvelles phases d'inclusion ont été mises en place pour inclure les participants recevant les nouvelles générations de traitement anti-VHC. Pour la deuxième phase d'inclusion, en plus des critères de la première phase, les participants devaient être traités contre le VHC par un traitement incluant du Bocéprevir ou du Télaprévir (IP de première génération) ou être guéris spontanément du VHC. Cette phase d'inclusion a eu lieu de 2012 à 2014. Enfin, la troisième phase d'inclusion de la cohorte s'est déroulée de 2014 à 2016 et a inclus des participants s'ils avaient été traités, étaient traités ou allaient être traités par un traitement AAD. Les inclusions dans la cohorte sont aujourd'hui fermées, avec tout de même un suivi des participants inclus (Figure 11). Dans le cadre des différentes analyses réalisées, les participants guéris spontanément inclus lors de la deuxième phase d'inclusion de la cohorte seront systématiquement exclus.

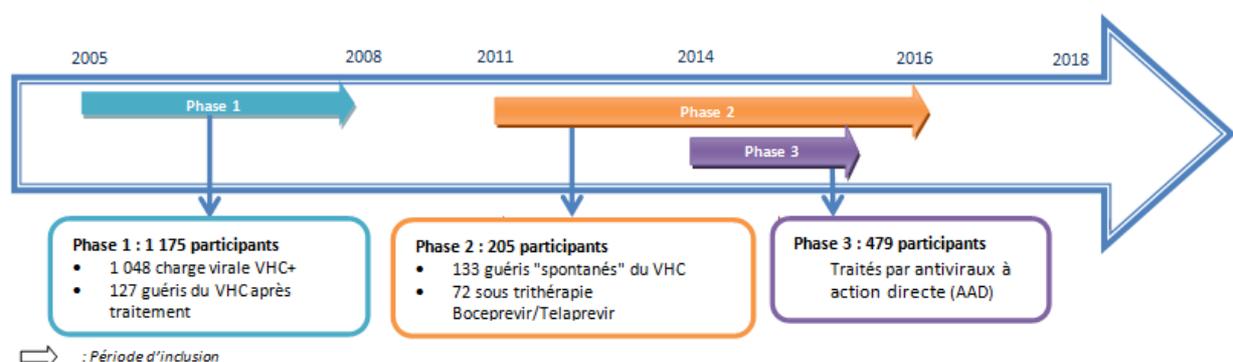


Figure 11. Description des phases d'inclusion de la cohorte ANRS CO13 HEPAVIH

Dans le cadre de cette cohorte, les participants ont été suivis annuellement pour les participants non-cirrhotiques et semestriellement pour les participants cirrhotiques. Des visites supplémentaires étaient prévues pour les participants recevant un traitement anti-VHC au cours du suivi au sein de la cohorte. Ces visites étaient réalisées à l'initiation et au cours du traitement et également après la fin du traitement pour évaluer la RVS. Cela correspond au calendrier de suivi prévu pour les participants porteurs du VHC de manière chronique. Au cours de ces visites, sont recueillies des données démographiques, biologiques et cliniques. La déclaration des événements est indépendante des visites de suivi et est réalisée par les centres investigateurs. Pour définir la cause de ces événements et des décès, des comités de validation ont été mis en place.

1.2 ANRS CO22 HEPATHER

La cohorte ANRS CO22 HEPATHER est également une cohorte française, multicentrique et prospective, initiée en 2012. Les modalités de recueil des données et le suivi des participants sont proches de celui mis en place pour la cohorte ANRS CO13 HEPAVIH. Pour être inclus dans cette cohorte, les participants devaient être porteurs du VHC de manière chronique ou aiguë ou avoir guéri spontanément ou après avoir reçu un traitement anti-VHC. Les participants inclus dans cette cohorte étaient suivis annuellement avec des visites supplémentaires pour les participants recevant un traitement anti-VHC. Le mode de recueil des événements était similaire à celui de la cohorte ANRS CO13 HEPAVIH. Dans le cadre de cette étude, nous nous intéresserons uniquement aux participants porteurs du VHC de manière chronique et ayant reçu un traitement par AAD.

1.3 Collaboration ART-CC

La collaboration de cohortes sur les traitements par antirétroviraux (ART-CC) regroupe des données issues de cohortes en Europe (Allemagne, Angleterre, Espagne, France, Italie, Pays-Bas et Suisse) et en Amérique du Nord (Canada et États-Unis). Initiée en 2000, cette collaboration a pour but d'étudier l'évolution des participants adultes recevant un traitement contre le VIH. Les cohortes étaient éligibles pour cette collaboration si elles avaient inclus au moins 100 patients infectés par le VIH, âgés d'au moins 16 ans, n'ayant jamais reçu de traitement anti-VIH avant l'inclusion au sein de la cohorte, initiant un traitement par une trithérapie contre le VIH et ayant au moins 1 an de suivi médian après l'initiation de cette

trithérapie. Toutes les cohortes incluses dans cette collaboration utilisaient une méthode de recueil des données standardisée avec des visites semestrielles pour les participants (197). Vingt et une cohortes sont incluses dans cette collaboration et plus de 120 000 patients avaient été inclus au sein de ces cohortes lors de la dernière extraction de la base de données.

La base de données de la collaboration est mise à jour tous les deux ans en suivant un protocole d'extraction de données spécifique. Afin d'uniformiser la collecte et le codage des variables, depuis 2008, le protocole pour l'échange de données de cohorte sur le VIH (HICDEP) est utilisé (198). Les données concernant les caractéristiques démographiques (âge, sexe, facteur de risque de transmission du VIH, ...), variables biologiques (CD4, charge virale VIH, ...), variables cliniques (date d'initiation et type d'ARV, ...) et des variables concernant la survenue d'événements (survenue d'un événement classant SIDA, décès, ...) sont recueillies. Pour certaines des cohortes incluses au sein de cette collaboration, des données concernant l'infection par le VHC étaient également recueillies (séropositivité VHC, initiation d'un traitement, ...) (197).

Dans le cadre des analyses réalisées sur les données de cette collaboration, seules les cohortes ayant recueilli des données concernant l'infection par le VHC ont été incluses. D'autre part, les participants ayant une charge virale VHC positive ou n'ayant pas de données disponibles concernant la charge virale VHC au moment de l'initiation du traitement ARV ont été exclus.

Au cours de ces travaux, plusieurs critères de jugement différents seront étudiés. Leurs définitions sont décrites ci-après.

2. Critères de jugement

2.1 Mortalité toutes causes

La survenue d'un décès toutes causes a été définie comme la survenue de l'ensemble des décès dont la cause a été validée par le comité de validation des événements de chacune des cohortes. Ces décès ont ensuite été divisés en fonction de leur cause, les décès de cause hépatique et les décès liés à une autre cause.

2.2 Événements hépatiques

La survenue d'un événement hépatique a été définie comme la survenue d'une décompensation hépatique, d'un cancer hépatique, d'une transplantation hépatique ou d'un décès de cause hépatique. Les décompensations hépatiques étaient définies comme l'occurrence d'une décompensation œdémato-ascitique, un syndrome hépatorénal, une encéphalopathie hépatique, une rupture des varices œsophagiennes ou d'un ictère non lié à un traitement. Pour la survenue d'ascites et d'ictère non-médicamenteux, il a été vérifié qu'aucun autre événement pouvant expliquer leur survenue (cancers ou événements cardiovasculaires), ou qu'il n'y avait pas de prise d'un traitement par Atazanavir dans les 6 mois précédant la survenue de l'événement. La survenue d'un cancer hépatique a été définie comme la survenue d'un CHC, d'un hépatocholangiocarcinome ou d'un cholangiocarcinome. La survenue d'un décès de cause hépatique a été définie comme la survenue d'un décès dont la cause était liée à une décompensation hépatique, un cancer hépatique ou à une transplantation hépatique.

2.3 Morbidité non-hépatique

Événements classant SIDA :

Les événements classant SIDA ont également étudiés. Leur survenue a été définie en fonction de la liste des événements classant SIDA élaborée par le CDC (Annexe 1).

Événements ischémiques :

La survenue d'un événement ischémique a également été étudiée et définie comme l'occurrence d'un angor instable, d'un accident ischémique transitoire, d'un AVC, d'un infarctus du myocarde ou un décès de cause cardiovasculaire.

Cancers :

En fonction des analyses et des populations incluses, les cancers non-hépatiques, non-hépatiques non-classant SIDA, ou non-hépatiques non liés à un virus oncogène ont été étudiés. La survenue d'un cancer non-hépatique a été définie comme la survenue de tout cancer n'étant pas un CHC, un hépatocholangiocarcinome ou cholangiocarcinome. En plus de ces cancers, les lymphomes non-Hodgkiniens, sarcomes de Kaposi, les cancers du col de l'utérus étaient considérés comme événements compétitifs lors des analyses portant sur les cancers

non-hépatiques non classant SIDA. En plus de ces cancers, les cancers anaux étaient également considérés comme événements compétitifs lors de l'analyse des cancers non-hépatiques non liés à un virus oncogène.

2.4 Mortalité cause spécifique

Les causes de mortalité ont également été étudiées et catégorisées en deux groupes : les décès de cause hépatique et les décès liés à une autre cause. Les décès hépatiques ont été définis comme l'ensemble des décès dont la cause validée était un événement hépatique (tel que défini précédemment). Les décès dont la cause n'était pas un événement hépatique ont été considérés comme des décès non-hépatiques.

En plus des critères de jugement principaux, plusieurs variables importantes ont été étudiées ou incluses dans les études. La définition de ces co-variables est présentée en suivant.

3. Co-variables

3.1 Réponse virologique soutenue

Conformément aux recommandations, la définition de l'obtention d'une RVS était dépendante de la génération de traitement anti-VHC utilisée. Pour les participants ayant reçu un traitement par interféron et / ou Bocéprévir / Télaprévir, les participants étaient classés comme ayant obtenu une RVS s'ils avaient une charge virale VHC indétectable au moins 24 semaines après l'arrêt du traitement. Pour les participants ayant reçu un traitement par AAD, la charge virale VHC devait être indétectable au moins 12 semaines après la fin du traitement. Peu importe la génération de traitement, si la charge virale VHC était détectable dès la fin du traitement, le participant était défini comme n'ayant pas obtenu une RVS.

3.2 Cirrhose

Un algorithme spécifique à la cohorte ANRS CO13 HEPAVIH a été mis en place et validé par un hépatologue de la cohorte pour définir la présence d'une cirrhose. Cet algorithme s'appuie sur les antécédents de décompensation hépatique, la valeur de score Métavir évaluée par ponction de biopsie hépatique, la valeur d'élasticité hépatique évaluée par FibroScan® et le score FIB-4. Le score FIB-4 reflète l'inflammation hépatique et est calculé en fonction de l'âge

du participant et des valeurs de marqueurs biologiques, facilement disponibles en pratique clinique courante, plaquettes, ASAT et ALAT (199).

Actuellement, les capacités diagnostic de ces marqueurs chez les participants recevant un traitement anti-VHC ou ayant obtenu RVS ne sont pas validées. Cet algorithme n'est donc pas applicable chez les participants ayant reçu un traitement anti-VHC dans les 6 mois précédant, ayant obtenu une RVS et n'ayant pas eu un test sérologique positive au VHC depuis ou ayant eu un test sérologique positif au VHC depuis moins de 6 mois.

Chez les participants pour lesquels cet algorithme est applicable, la cirrhose a été définie comme la présence d'un antécédent de décompensation hépatique (définie précédemment, Chapitre IV. 2.2 Événements hépatiques), un score Métavir de F4 en tout temps avant l'évaluation de la cirrhose ou une valeur de rigidité hépatique supérieure à 12,5 kPa dans les 3 mois précédant l'évaluation de la cirrhose. Si la valeur de rigidité hépatique est inférieure à 12,5 kPa, le participant est alors classé comme non-cirrhotique. Si aucune valeur de rigidité hépatique n'est disponible dans les 3 mois, le score FIB-4 est alors utilisé pour classer les participants. Si la valeur de FIB-4 mesurée dans les 3 mois précédant la définition de la cirrhose, est supérieure à 3,25 alors le participant est classé comme étant cirrhotique, et non-cirrhotique si le FIB-4 est inférieur à ce seuil. S'il n'y a pas de valeur de FIB-4 disponible dans les 3 mois, alors le participant ne peut être classé. L'algorithme utilisé est présenté en annexe (Annexe 2).

3.3 Charge virale VIH détectable

La charge virale VIH a été définie en deux catégories, détectable et indétectable. Elle était définie comme indétectable lorsque sa valeur était inférieure au seuil de détectabilité spécifique à la technique de mesure utilisée. Si ce n'était pas le cas, la charge virale était alors définie comme détectable.

4. Logiciels

Pour ces analyses, les logiciels SAS® version 9.4 et R version 3.6.1 ont été utilisés. Le logiciel SAS® pour la création des bases de données, les estimations des incidences d'événements, leurs intervalles de confiance et les rapports de taux d'incidence. Le logiciel R a été utilisé pour la mise en place des modèles de Cox à risques proportionnels, des analyses de médiation et l'estimation des effets dépendants du temps (Annexe 3).

V. RISQUE DE MORTALITE ET DE MORBIDITE APRES LA GUERISON DU VHC CHEZ LES PATIENTS CO-INFECTES VIH/VHC TRAITES PAR AAD

Dans un premier temps, nous nous sommes intéressés à la survenue de mortalité toutes causes, d'événements hépatiques et non-hépatiques chez les patients porteurs du VIH ayant guéris du VHC après un traitement par AAD. Nous avons également identifié les facteurs associés à la survenue de ces événements dans cette population. Ce travail a été accepté pour publication dans « HIV medicine » et est disponible en annexe (Annexe 4).

1. Contexte

Comme décrit précédemment l'infection par le VHC est associée à une augmentation du risque de complications hépatiques et non-hépatiques (2,79,200,201). L'émergence des traitements AAD a permis de guérir du VHC la quasi-totalité des participants traités et ils sont recommandés pour le traitement de tous les participants porteurs du VHC (7,202). La RVS devrait donc devenir la situation de la majorité de ces patients. Celle-ci a d'ailleurs été montrée comme ayant un impact positif sur le risque des différentes complications liées au VHC (129,156,166,203). Cependant, un risque non-négligeable semble persister après la RVS (131,149,204,205). De plus, ces événements ont peu été étudiés en termes d'incidences et de facteurs associés à leur survenue dans la population spécifique des patients co-infectés VIH/VHC guéris après traitement par AAD. C'est pourquoi notre objectif était d'estimer les incidences de décès toutes causes, d'événements hépatiques, d'événements classant SIDA, d'événements ischémiques et de cancers non-hépatiques non-classant SIDA et d'identifier les facteurs associés à leur survenue chez des patients co-infectés par le VIH et le VHC ayant obtenu une RVS après traitement par AAD.

2. Population et Méthodes

2.1 Population d'étude

Pour répondre à cet objectif, les participants de la cohorte ANRS CO13 HEPAVIH (décrite précédemment, chapitre IV. 1.1 ANRS CO13 HEPAVIH) ont été inclus s'ils avaient obtenu une

RVS après un traitement par AAD au cours du suivi au sein de la cohorte. Pour l'estimation des incidences de chaque événement et l'identification des facteurs associés à leur survenue, les participants ayant des antécédents pour l'événement étudié ont été exclus.

2.2 Critère de jugement

Les événements d'intérêts étaient le délai entre la survenue de la RVS et la survenue d'un décès quelle qu'en soit la cause, d'un événement hépatique, d'un événement classant SIDA, d'un événement ischémique ou d'un cancer non-hépatique non classant SIDA. La survenue de ces événements a été définie comme présentée précédemment (chapitre IV. 2. Critères de jugement).

2.3 Méthodes statistiques

Les incidences de chaque événement ainsi que leur intervalle de confiance à 95 % ont été estimés globalement et en fonction de critères sélectionnés *a priori* par des modèles de Poisson. Les facteurs sélectionnés pour tous les événements étaient :

- Age (< 50, [50 ; 60[, ≥ 60 ans)
- Sexe
- Consommation d'alcool (jamais, passée, actuelle)
- Cirrhose
- Valeur de CD4 (< 200, [200 ; 500[, ≥ 500)
- Charge virale VIH indétectable

Pour l'analyse des événements hépatiques, ont en plus été considérés des marqueurs spécifiques de l'atteinte hépatique ou de l'infection par le VHC :

- Génotype VHC (1, 3, autres)
- Rigidité hépatique (< 12,5 kPa, ≥ 12,5 kPa)
- FIB-4 (1,45, [1,45 ; 3,25[, ≥ 3,25)
- Plaquettes (< 150 cellules/mm³, ≥ 150 cellules/mm³)
- Albumine (< 40 g/L, ≥ 40 g/L)
- Gamma-GT (< 50 UI/L, ≥ 50 UI/L)

Pour l'analyse des événements ischémiques ont également été pris en compte :

- IMC (< 18,5, [18,5 ; 25[, ≥ 25 kg/m²)

- Consommation de tabac (jamais, passée, actuelle)
- Cholestérol total (< 5,0 mmol/L, ≥ 5,0 mmol/L)
- Cholestérol HDL (< 1,0 mmol/L, ≥ 1,0 mmol/L)
- Cholestérol LDL (< 1,4 mmol/L, ≥ 1,4 mmol/L)
- Hypertension artérielle : définie comme une pression artérielle systolique supérieure à 130 mmHg ou une pression artérielle diastolique supérieure à 85 mmHg ou la prise d'un traitement anti-hypertenseur.

Enfin, pour l'analyse des cancers non-hépatiques non-classant SIDA les facteurs suivants ont également été pris en compte :

- IMC (< 18,5, [18,5 ; 25[, ≥ 25 kg/m²)
- Consommation de tabac (jamais, passée, actuelle)
- Nadir de CD4 (< 150, [150 ; 300[, ≥ 300 cellules/mm³)

Pour l'analyse des décès toutes causes, l'ensemble des facteurs sélectionnés pour les différents événements ont été pris en compte.

Les probabilités cumulées d'événements au cours du temps ont été estimées en fonction du statut cirrhotique (définie comme présenté précédemment, chapitre IV. 3.2 Cirrhose) en utilisant l'estimateur d'Aalen-Johansen (206).

Finalement, les facteurs associés au risque d'événement ont été identifiés par estimation des rapports de taux d'incidences (IRR). Ces IRR ont été estimés pour chaque variable sélectionnée pour l'étude des différents événements par des modèles de Poisson ajustés sur l'âge et le sexe.

3. Résultats

3.1 Population d'étude

Parmi les 1855 participants disponibles au sein de la cohorte ANRS CO13 HEPAVIH, 897 ont reçu au moins un traitement par AAD et 775 ont obtenu une RVS et ont donc été inclus pour l'analyse des décès toutes causes. Parmi ces participants, 38 avaient des antécédents d'événements hépatiques, 199 d'événements classant SIDA, 33 d'événements ischémiques et 54 de cancers non-hépatiques non-classant SIDA. Les populations analysées pour ces

événements étaient donc respectivement composées de 737, 576, 742 et de 721 participants pour les événements hépatiques, les événements classant SIDA, événements ischémiques et les cancers non-hépatiques non-classant SIDA (Figure 12).

Dans cette population, les participants avaient obtenu une RVS majoritairement suite à un traitement par Sofosbuvir et Ledipasvir (43,5 %), Sofosbuvir et Daclatasvir (32,4 %) ou Sofosbuvir seul (11,0 %) (Annexe 5).

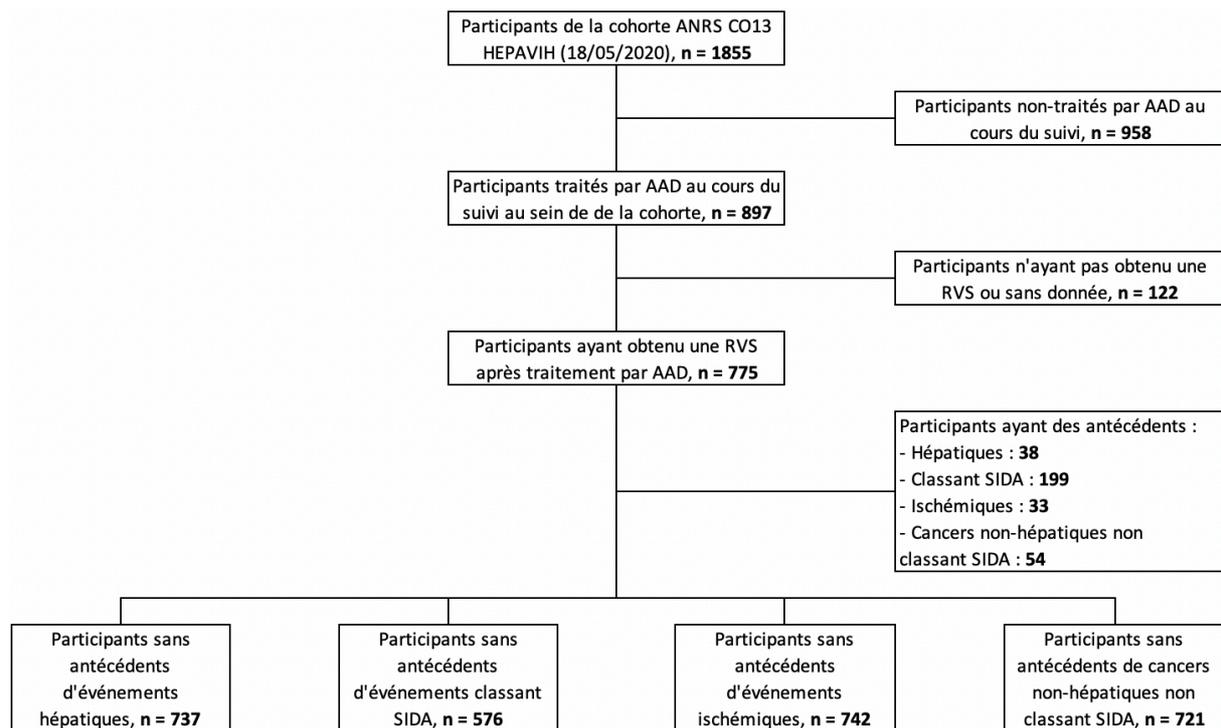


Figure 12. Diagramme de flux de la population incluse au sein de cette étude à partir de la base de données de la cohorte ANRS CO13 HEPAVIH

Dans cette population, l'âge médian à l'obtention de la RVS était de 53,1 ans [50,1 ; 56,7] et 577 (74,5 %) étaient des hommes. Les participants étaient en médiane séropositifs pour le VHC depuis 18,3 ans [12,8 ; 22,3] et les modes de transmission les plus fréquents étaient l'usage de drogue (62,7%) et la voie sexuelle (17,4%). Au moment de l'initiation du traitement AAD, 27,9 % étaient cirrhotiques, la valeur de CD4 médiane était de 600 cellules/mm³ [402 ; 831] et 12,6 % avaient une charge virale VIH détectable (Tableau 3).

Tableau 3. Caractéristiques au moment de l'obtention de la RVS des participants issus de la cohorte ANRS CO13 HEPAVIH ayant obtenu une RVS après traitement par AAD

Caractéristiques	N	Médiane [IQR [‡]]	n (%)
Age (années)	775	53,1 [50,1 ; 56,7]	
Hommes	774		577 (74,5 %)
IMC[‡] (kg/m ²)	740		
< 18,5			67 (9,1 %)
[18,5 ; 25[509 (68,8 %)
≥ 25			164 (22,1 %)
Consommation d'alcool	760		
Jamais			195 (25,7 %)
Passée			206 (27,1 %)
Actuelle			359 (47,2 %)
Consommation de tabac	756		
Jamais			132 (17,5 %)
Passée			153 (20,2 %)
Actuelle			471 (62,3 %)
Délai de séropositivité VHC[‡] (années)	746	18,3 [12,8 ; 22,3]	
Mode de transmission VHC[‡]			
Usage de drogue			435 (62,7 %)
Sexuel			121 (17,4 %)
Transfusion			55 (7,9 %)
Inconnu			78 (11,2 %)
Autres			5 (0,7 %)
Génotype VHC[‡]	766		
1			415 (54,2 %)
3			109 (14,2 %)
Autres			242 (31,6 %)
Cirrhose	535		149 (27,9 %)
Rigidité hépatique ≥ 12,5 kPa	593	7,9 [5,7 ; 13,5]	163 (27,5 %)
FIB-4	564	1,9 [1,3 ; 3,0]	
< 1,45			172 (30,5 %)
[1,45 ; 3,25[261 (46,3 %)
≥ 3,25			131 (23,2 %)
Valeur de CD4 (cellules/mm ³)	763	600,0 [402,0 ; 831,0]	
> 500			489 (64,1 %)
]200 ; 500]			218 (28,6 %)
≤ 200			56 (7,3 %)
Nadir CD4 (cellules/mm ³)	667	410,0 [255,0 ; 598,0]	
Charge virale VIH[†] indétectable	653		571 (87,4 %)
Plaquettes (cellules/mm ³)	576	185,0 [139,0 ; 223,0]	
Albumine (g/L)	455	42,0 [39,0 ; 44,4]	
Gamma-GT (UI/L)	766	85,0 [43,0 ; 155,0]	
Cholestérol total (mmol/L)	592	4,3 [3,6 ; 5,2]	
Cholestérol HDL (mmol/L)	650	1,2 [0,9 ; 1,5]	
Cholestérol LDL (mmol/L)	640	2,5 [1,8 ; 3,1]	
Hypertension artérielle	775		401 (51,7 %)

[‡]Interquartile range, [‡]Indice de masse corporelle, [‡]Virus de l'hépatite C, [†]Virus de l'immunodéficience humaine

3.2 Mortalité toutes causes

Après la RVS, les participants ont été suivis en médiane durant 3,0 ans [1,7 ; 3,8]. Au cours de cette période, 48 décès ont été observés, correspondant à un taux de mortalité global de 22,2 [16,8 ; 29,5] pour 1000 personnes-années (PA) (Tableau 4). Parmi eux, 11 étaient dus à une cause hépatique, 10 à un cancer non-hépatique non classant SIDA, 6 à une cause cardiovasculaire et 1 à un événement classant SIDA.

Les participants ayant une atteinte hépatique avancée au moment de l'initiation du traitement AAD semblaient avoir des taux de mortalité supérieurs après l'obtention de la RVS. Chez les participants cirrhotiques, le taux de mortalité était de 44,7 [28,5 ; 70,0] pour 1000 PA contre 13,3 [7,9 ; 22,5] pour 1000 PA chez les participants non-cirrhotiques. De la même manière les participants ayant une valeur de rigidité hépatique supérieure à 12,5 kPa (32,8 [20,1 ; 53,5] pour 1000 PA) ou une valeur de FIB-4 supérieure à 3,25 (32,2 [18,3 ; 56,8] pour 1000 PA), avaient des taux de mortalité par rapport aux participants ayant une valeur de rigidité hépatique inférieure à 12,5 kPa (12,0 [7,1 ; 20,3] pour 1000 PA) ou une valeur de FIB-4 inférieure à 1,45 (8,9 [3,3 ; 23,6] pour 1000 PA) ou entre 1,45 et 3,25 (19,8 [11,7 ; 33,4] pour 1000 PA). De plus, les participants ayant une valeur de gamma-GT supérieure à 50 UI/L avaient un taux de mortalité supérieure (30,0 [22,4 ; 40,2] pour 1000 PA) à celui observé chez les participants ayant une valeur inférieure à ce seuil (4,5 [1,5 ; 14,1] pour 1000 PA) (Tableau 4).

Au contraire, les taux de mortalité diminués avec la valeur de CD4, 45,1 [21,5 ; 94,5] pour 1000 PA chez les participants ayant une valeur de CD4 inférieure à 200 cellules/mm³, 30,1 [19,0 ; 47,8] pour 1000 PA entre 200 et 500 cellules/mm³ et 16,0 [10,5 ; 24,3] pour 1000 PA chez les participants ayant une valeur de CD4 supérieure à 500 cellules/mm³. De la même manière, chez les participants ayant une valeur d'albumine supérieure à 40 g/L le taux de mortalité était inférieur à celui observé chez les participants ayant une valeur d'albumine inférieure à ce seuil (Tableau 4).

Lorsque l'âge et le sexe était pris en compte, l'âge plus élevé (IRR : 4,5 [1,4 ; 14,5] entre 50 et 60 ans et 6,5 [1,8 ; 23,7] après 60 ans par rapport aux participants de moins de 50 ans), la cirrhose (2,6 [1,3 ; 5,4]), la rigidité hépatique supérieure à 12,5 kPa (2,4 [1,3 ; 4,6]) et une valeur de gamma-GT supérieure à 50 UI/L (9,2 [2,2 ; 38,0]) était associée à une augmentation du risque de décès. Une tendance pour une augmentation du risque de décès lorsque la valeur

de CD4 diminuée était également observée (1,5 [0,8 ; 2,9] entre 200 et 500 cellules/mm³ et 2,7 [1,1 ; 6,4] inférieure à 200 cellules/mm³) (Tableau 4, Figure 13).

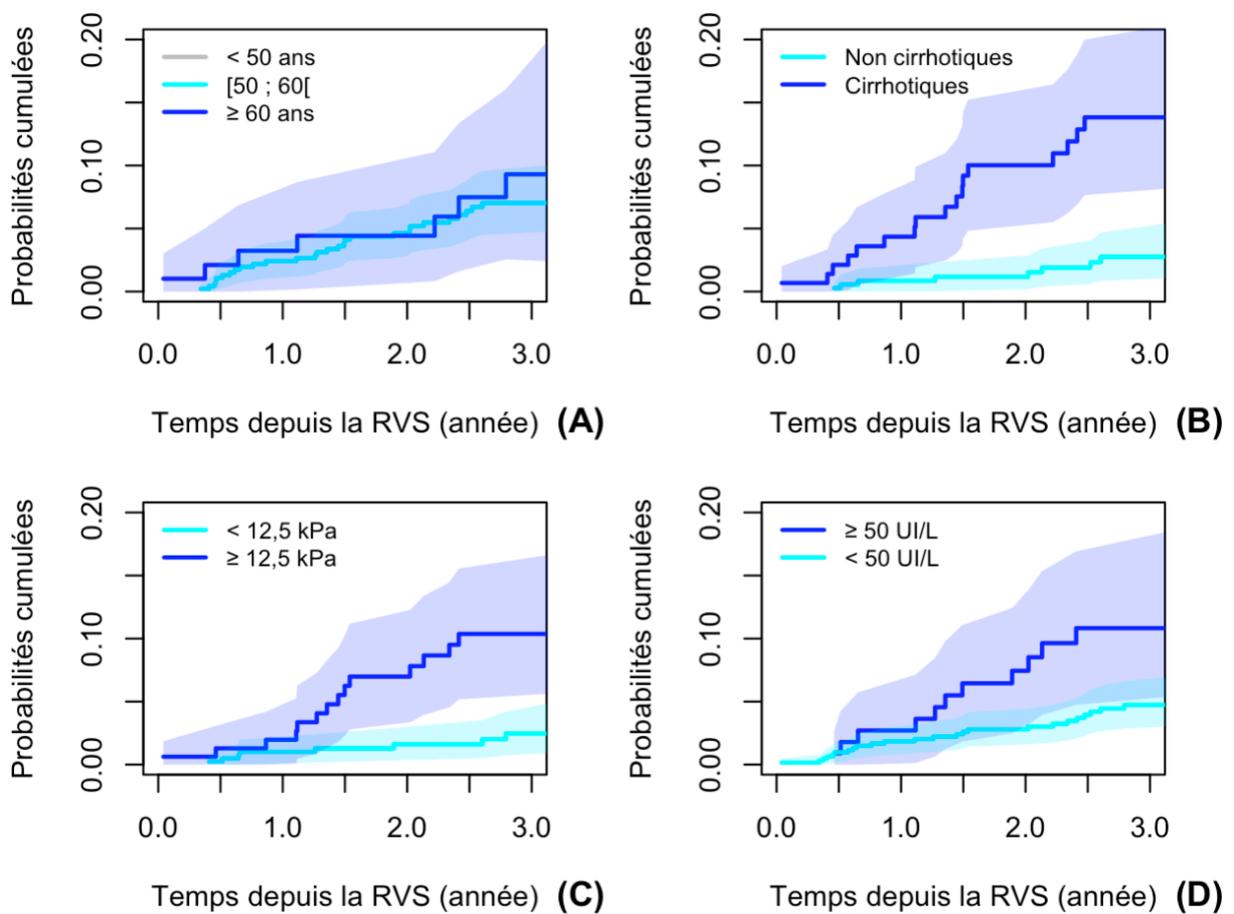


Figure 13. Probabilités cumulées de mortalité en fonction de l'âge (A), statut cirrhotique (B), rigidité hépatique (C) et gamma-GT (D) chez les participants de la cohorte ANRS CO13 HEPAVIH ayant obtenu une RVS après un traitement AAD (n = 775)

Tableau 4. Incidences de mortalité toutes causes chez les participants de la cohorte ANRS CO13 HEPAVIH ayant obtenu une RVS après un traitement AAD (n = 775)

Caractéristiques	Inc [95 % CI]†	IRR [95 % CI]‡	p-value
Globale	22,2 [16,8 ; 29,5]	-	-
Age (années)			< 0,01
< 50	5,7 [1,8 ; 17,6]	ref	
[50 ; 60[25,5 [18,3 ; 35,5]	4,5 [1,4 ; 14,5]	
≥ 60	38,2 [20,6 ; 71,1]	6,5 [1,8 ; 23,7]	
Sexe			0,53
<i>Hommes</i>	20,6 [14,7 ; 28,8]	ref	
<i>Femmes</i>	27,7 [16,4 ; 46,8]	1,2 [0,7 ; 2,3]	
IMC‡ (kg/m²)			0,40
< 18,5	33,8 [14,1 ; 81,3]	ref	
[18,5 ; 25[21,2 [14,8 ; 30,3]	0,7 [0,3 ; 1,9]	
≥ 25	21,3 [16,0 ; 28,5]	0,5 [0,1 ; 1,5]	
Consommation d'alcool			0,13
<i>Jamais</i>	21,9 [12,1 ; 39,6]	ref	
<i>Passée</i>	12,9 [6,5 ; 25,9]	0,6 [0,2 ; 1,6]	
<i>Actuelle</i>	29,1 [20,2 ; 41,9]	1,3 [0,7 ; 2,7]	
Consommation de tabac			0,37
<i>Jamais</i>	17,6 [7,9 ; 39,2]	ref	
<i>Passée</i>	12,9 [8,8 ; 35,1]	0,6 [0,4 ; 3,8]	
<i>Actuelle</i>	25,2 [17,9 ; 35,5]	1,8 [0,7 ; 4,7]	
Génotype VHC			0,56
1	18,0 [11,9 ; 27,4]	ref	
3	36,8 [19,8 ; 68,5]	1,5 [0,7 ; 3,5]	
<i>Autres</i>	24,7 [15,2 ; 40,4]	1,3 [0,7 ; 2,4]	
Cirrhose			0,01
<i>Non</i>	13,3 [7,9 ; 22,5]	ref	
<i>Oui</i>	44,7 [28,5 ; 70,0]	2,6 [1,3 ; 5,4]	
Rigidité hépatique (kPa)			< 0,01
< 12,5	12,0 [7,1 ; 20,3]	ref	
≥ 12,5	32,8 [20,1 ; 53,5]	2,4 [1,3 ; 4,6]	
FIB-4			0,10
< 1,45	8,9 [3,3 ; 23,6]	ref	
[1,45 ; 3,25[19,8 [11,7 ; 33,4]	2,1 [0,6 ; 7,4]	
≥ 3,25	32,2 [18,3 ; 56,8]	3,6 [1,0 ; 13,0]	
Plaquettes (cellules/mm³)			0,48
< 150	26,0 [15,1 ; 44,8]	ref	
≥ 150	16,0 [9,9 ; 25,7]	0,8 [0,4 ; 1,6]	

Albumine (g/L)				0,12
≥ 40	30,6 [17,8 ; 52,7]	ref		
< 40	14,1 [8,0 ; 24,9]	0,5 [0,2 ; 1,2]		
Gamma-GT (UI/L)				< 0,01
< 50	4,5 [1,5 ; 14,1]	ref		
≥ 50	30,0 [22,4 ; 40,2]	9,2 [2,2 ; 38,0]		
Valeur de CD4 (cellules/mm³)				0,09
≥ 500	16,0 [10,5 ; 24,3]	ref		
[200 ; 500[30,1 [19,0 ; 47,8]	1,5 [0,8 ; 2,9]		
< 200	45,1 [21,5 ; 94,5]	2,7 [1,1 ; 6,4]		
Nadir CD4 (cellules/mm³)				0,36
< 150	23,1 [13,1 ; 40,7]	ref		
[150 ; 300[31,1 [18,0 ; 53,5]	1,4 [0,4 ; 1,7]		
≥ 300	18,8 [12,5 ; 28,3]	0,8 [0,6 ; 3,0]		
Charge virale VIH[†]				0,38
Indétectable	19,5 [13,7 ; 27,7]	ref		
Déteçtable	31,0 [14,8 ; 65,1]	1,5 [0,6 ; 3,3]		
Cholestérol total (mmol/L)				0,99
< 5,0	22,6 [15,4 ; 33,2]	ref		
≥ 5,0	24,1 [13,4 ; 43,5]	1,0 [0,5 ; 2,1]		
Cholestérol HDL (mmol/L)				0,57
< 1,0	18,2 [10,1 ; 32,8]	ref		
≥ 1,0	20,8 [13,9 ; 31,0]	1,2 [0,6 ; 2,6]		
Cholestérol LDL (mmol/L)				0,89
< 1,4	22,5 [13,1 ; 38,8]	ref		
≥ 1,4	19,1 [12,6 ; 29,0]	1,1 [0,5 ; 2,2]		
Hypertension				0,89
Oui	19,3 [12,4 ; 29,9]	ref		
Non	24,9 [17,2 ; 36,1]	1,0 [0,6 ; 1,9]		

[†]Incidence pour 1000 personnes-années [intervalle de confiance à 95 %], [‡] Ratio de taux d'incidence [intervalle de confiance à 95 %], [§]Indice de masse corporelle, [†]Virus de l'immunodéficience humaine

3.3 Évènements hépatiques

Après la RVS, 12 participants ont développé au moins un événement hépatique dont 6 CHC, 5 décompensations hépatiques et un décès dû à un CHC. Globalement, le taux d'incidence d'évènements hépatiques était de 5,9 [3,3 ; 10,3] pour 1000 PA (Tableau 5).

Les participants porteurs du génotype 3 du VHC (19,5 [8,1 ; 46,9] pour 1000 PA), semblaient avoir des incidences plus élevées que les participants porteurs des génotypes 1 (5,2 [2,3 ; 11,5] pour 1000 PA) ou autres (1,6 [0,2 ; 11,7] pour 1000 PA). Les participants ayant une atteinte

hépatique avancée au moment de l'initiation du traitement par AAD semblaient avoir des incidences plus élevées par rapport aux participants ayant une atteinte hépatique moindre. Chez les participants cirrhotiques, l'incidence d'événements hépatiques était de 16,0 [7,2 ; 35,7] pour 1000 PA après la RVS contre 1,0 [0,1 ; 6,9] pour 1000 PA chez les participants non-cirrhotiques. En fonction de la rigidité hépatique, les incidences étaient similaires à celles observées en fonction du statut cirrhotique (15,4 [7,4 ; 32,4] pour 1000 PA contre 0,9 [0,1 ; 6,3] pour 1000 PA, chez les participants ayant une valeur supérieure et inférieure à 12,5 kPa respectivement). Les incidences étaient de 18,0 [8,1 ; 40,1] pour 1000 PA et de 13,5 [6,1 ; 30,1] pour 1000 PA chez les participants ayant un score FIB-4 supérieur à 3,25 et des plaquettes inférieures à 150 cellules/mm³, respectivement. Chez les participants ayant une valeur de score FIB-4 inférieure ou de plaquette supérieure à ce seuil, aucun événement hépatique n'a été observé (Tableau 5).

Plus la valeur de CD4 était élevée, plus l'incidence d'événements hépatiques post-RVS diminuée. Les incidences étaient de 29,1 [10,9 ; 77,6] pour 1000 PA chez les participants ayant une valeur de CD4 inférieure à 200 cellules/mm³, de 7,2 [2,7 ; 19,1] pour 1000 PA entre 200 et 500 cellules/mm³ et de 3,0 [1,1 ; 8,1] pour 1000 PA chez les participants ayant une valeur supérieure à 500 cellules/mm³ (Tableau 5).

Après prise en compte de l'âge et du sexe, la cirrhose (IRR : 12,2 [1,4 ; 105,5]) et une valeur de rigidité hépatique supérieure à 12,5 kPa (12,0 [1,5 ; 93,2]) étaient significativement associées à une augmentation du risque d'événements hépatiques. La diminution de la valeur de CD4 était associée à une augmentation du risque d'événements hépatiques (1,7 [0,4 ; 7,7] et 9,7 [2,4 ; 39,2], respectivement chez les participants ayant une valeur de CD4 comprise entre 200 et 500 cellules/mm³ et inférieure à 200 cellules/mm³ par rapport aux participants ayant une valeur de CD4 supérieure à 200 cellules/mm³). Le génotype 3 du VHC semblait associé à une augmentation de l'incidence d'événements hépatiques (3,0 [0,8 ; 10,7]) par rapport aux participants porteurs du génotype 1, mais l'association n'était pas significative (Tableau 5, Figure 14).

Tableau 5. Incidences d'événements hépatiques chez les participants de la cohorte ANRS CO13 HEPAVIH ayant obtenu une RVS après un traitement AAD (n = 736)

Caractéristiques	Inc [95 % CI][‡]	IRR [95 % CI][§]	p-value
Globale	5,9 [3,3 ; 10,3]	-	-
Age (années)			0,26
< 50	1,9 [0,3 ; 13,8]	ref	
[50 ; 60[7,7 [4,1 ; 14,3]	4,1 [0,5 ; 31,9]	
≥ 60	4,3 [0,6 ; 30,7]	2,6 [0,2 ; 41,7]	
Sexe			0,17
Hommes	7,0 [3,9 ; 12,7]	ref	
Femmes	2,1 [0,3 ; 15,0]	0,3 [0,1 ; 2,3]	
Consommation d'alcool			0,89
Jamais	4,3 [1,1 ; 17,0]	ref	
Passée	5,1 [1,7 ; 15,9]	1,0 [0,2 ; 6,2]	
Actuelle	7,3 [3,5 ; 15,4]	1,3 [0,3 ; 6,8]	
Génotype VHC			0,07
1	5,2 [2,3 ; 11,5]	ref	
3	19,5 [8,1 ; 46,9]	3,0 [0,8 ; 10,7]	
Autres	1,6 [0,2 ; 11,7]	0,3 [0,1 ; 2,7]	
Cirrhose			0,02
Non	1,0 [0,1 ; 6,9]	ref	
Oui	16,0 [7,2 ; 35,7]	12,2 [1,4 ; 105,5]	
Rigidité hépatique (kPa)			< 0,01
< 12,5	0,9 [0,1 ; 6,3]	ref	
≥ 12,5	15,4 [7,4 ; 32,4]	12,0 [1,5 ; 93,2]	
FIB-4			-
≥ 3,25	18,0 [8,1 ; 40,1]	-	
Plaquettes (cellules/mm³)			-
< 150	13,5 [6,1 ; 30,1]	ref	
Albumine (g/L)			0,20
≥ 40	2,5 [0,6 ; 9,9]	ref	
< 40	7,6 [2,4 ; 23,5]	3,3 [0,6 ; 19,9]	
Gamma-GT (UI/L)			0,36
< 50	3,2 [0,8 ; 12,8]	ref	
≥ 50	7,0 [3,8 ; 13,1]	1,9 [0,4 ; 8,9]	
Valeur de CD4 (cellules/mm³)			0,01
≥ 500	3,0 [1,1 ; 8,1]	ref	
[200 ; 500[7,2 [2,7 ; 19,1]	1,7 [0,4 ; 7,7]	
< 200	29,1 [10,9 ; 77,6]	9,7 [2,4 ; 39,2]	
Charge virale VIH[†]			0,90
Indétectable	4,0 [1,8 ; 8,9]	ref	
Déteçtable	4,7 [0,7 ; 33,4]	1,1 [0,1 ; 9,5]	

[‡]Incidence pour 1000 personnes-années [intervalle de confiance à 95 %], [§] Ratio de taux d'incidence [intervalle de confiance à 95 %], [†]Virus de l'immunodéficience humaine

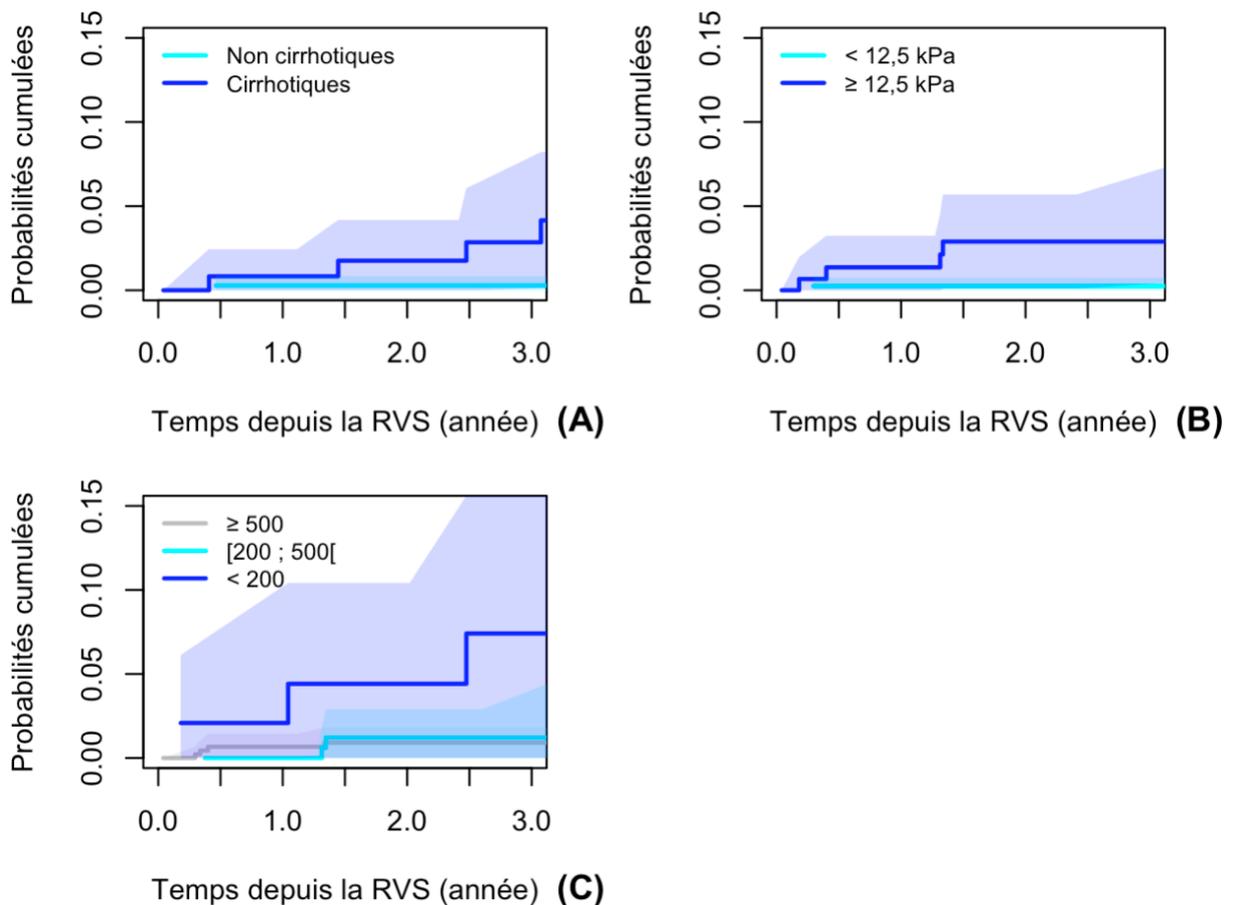


Figure 14. Probabilités cumulées d'événements hépatiques en fonction du statut cirrhotiques **(A)**, de la rigidité hépatique **(B)** et de la valeur de CD4 **(C)** chez les participants de la cohorte ANRS CO13 HEPAVIH ayant obtenu une RVS après traitement par AAD (n = 736)

3.4 Évènements ischémiques

Après la RVS, 15 participants ont développé un événement ischémique, 5 décès de causes cardiovasculaires, 5 maladies cardiaques ischémiques, 2 accidents vasculaires cérébraux, 2 accidents ischémiques transitoires et un infarctus du myocarde. L'incidence globale des événements ischémiques était de 7,3 [4,4 ; 12,2] pour 1000 PA (Tableau 6).

Les consommateurs actuels de tabac semblaient avoir des incidences plus élevées (10,5 [6,1 ; 18,1] pour 1000 PA) par rapport aux non-consommateurs (3,1 [0,4 ; 22,2] pour 1000 PA) et aux anciens consommateurs (2,3 [0,3 ; 16,4] pour 1000 PA). De la même manière, les participants ayant des taux de cholestérol total (13,7 [6,1 ; 30,4] pour 1000 PA) ou LDL (9,1 [4,9 ; 16,9] pour 1000 PA) élevés avaient des incidences ischémiques élevées. Les incidences d'événements ischémiques semblaient similaires entre les participants cirrhotiques (10,1 [3,8 ; 27,0] pour 1000 PA) et non-cirrhotiques (7,0 [3,3 ; 14,7] pour 1000 PA) (Tableau 6).

Tableau 6. Incidences d'événements ischémiques chez les participants de la cohorte ANRS CO13 HEPAVIH ayant obtenu une RVS après un traitement AAD (n = 742)

Caractéristiques	Inc [95 % CI][†]	IRR [95 % CI][‡]	p-value
Globale	7,3 [4,4 ; 12,2]	-	-
Age (années)			0,17
< 50	1,9 [0,3 ; 13,8]	ref	
[50 ; 60[8,5 [4,7 ; 15,4]	4,3 [0,6 ; 33,4]	
≥ 60	12,4 [4,0 ; 38,6]	6,0 [0,6 ; 56,0]	
Sexe			0,49
Hommes	6,4 [3,4 ; 11,9]	ref	
Femmes	10,4 [4,3 ; 24,9]	1,5 [0,5 ; 4,4]	
IMC[§] (kg/m²)			0,18
< 18,5	14,6 [3,6 ; 58,3]	ref	
[18,5 ; 25[8,1 [4,5 ; 14,7]	0,6 [0,1 ; 2,7]	
≥ 25	2,1 [0,3 ; 15,1]	0,1 [0,1 ; 1,6]	
Consommation d'alcool			0,44
Jamais	8,5 [3,2 ; 22,7]	ref	
Passée	3,5 [0,9 ; 14,0]	0,4 [0,1 ; 2,3]	
Actuelle	9,4 [4,9 ; 18,0]	1,0 [0,3 ; 3,4]	
Consommation de tabac			0,10
Jamais	3,1 [0,4 ; 22,2]	ref	
Passée	2,3 [0,3 ; 16,4]	0,8 [0,1 ; 13,6]	
Actuelle	10,5 [6,1 ; 18,1]	3,8 [0,5 ; 30,5]	
Cirrhose			0,66
Non	7,0 [3,3 ; 14,7]	ref	
Oui	10,1 [3,8 ; 27,0]	1,3 [0,4 ; 4,5]	
Valeur de CD4 (cellules/mm³)			0,29
≥ 500	7,7 [4,1 ; 14,3]	ref	
< 500	5,6 [2,1 ; 14,8]	0,5 [0,1 ; 1,9]	
Charge virale VIH[†]			0,48
Indétectable	4,7 [2,2 ; 9,8]	ref	
Déteçtable	9,1 [2,3 ; 36,5]	1,8 [0,4 ; 8,8]	
Cholestérol total (mmol/L)			0,05
< 5,0	4,6 [1,9 ; 11,1]	ref	
≥ 5,0	13,7 [6,1 ; 30,4]	3,6 [1,0 ; 12,9]	
Cholestérol HDL (mmol/L)			0,28
< 1,0	5,4 [1,7 ; 16,6]	ref	
≥ 1,0	8,1 [4,2 ; 15,6]	2,3 [0,5 ; 11,0]	
Cholestérol LDL (mmol/L)			0,12
< 1,4	1,9 [0,3 ; 13,2]	ref	
≥ 1,4	9,1 [4,9 ; 16,9]	5,1 [0,7 ; 40,1]	
Hypertension			0,37
Oui	8,1 [4,0 ; 16,1]	ref	
Non	6,7 [3,2 ; 14,0]	0,6 [0,2 ; 1,8]	

[†]Incidence pour 1000 personnes-années [intervalle de confiance à 95 %], [‡] Ratio de taux d'incidence [intervalle de confiance à 95 %], [§]Indice de masse corporelle, [†]Virus de l'immunodéficience humaine

Lorsque le sexe et l'âge étaient pris en compte, le cholestérol total supérieur à 5,0 mmol/L était le seul facteur identifié comme étant associé au risque d'événements ischémiques après la RVS (IRR : 3,6 [1,0 ; 12,9]) (Tableau 6, Figure 15).

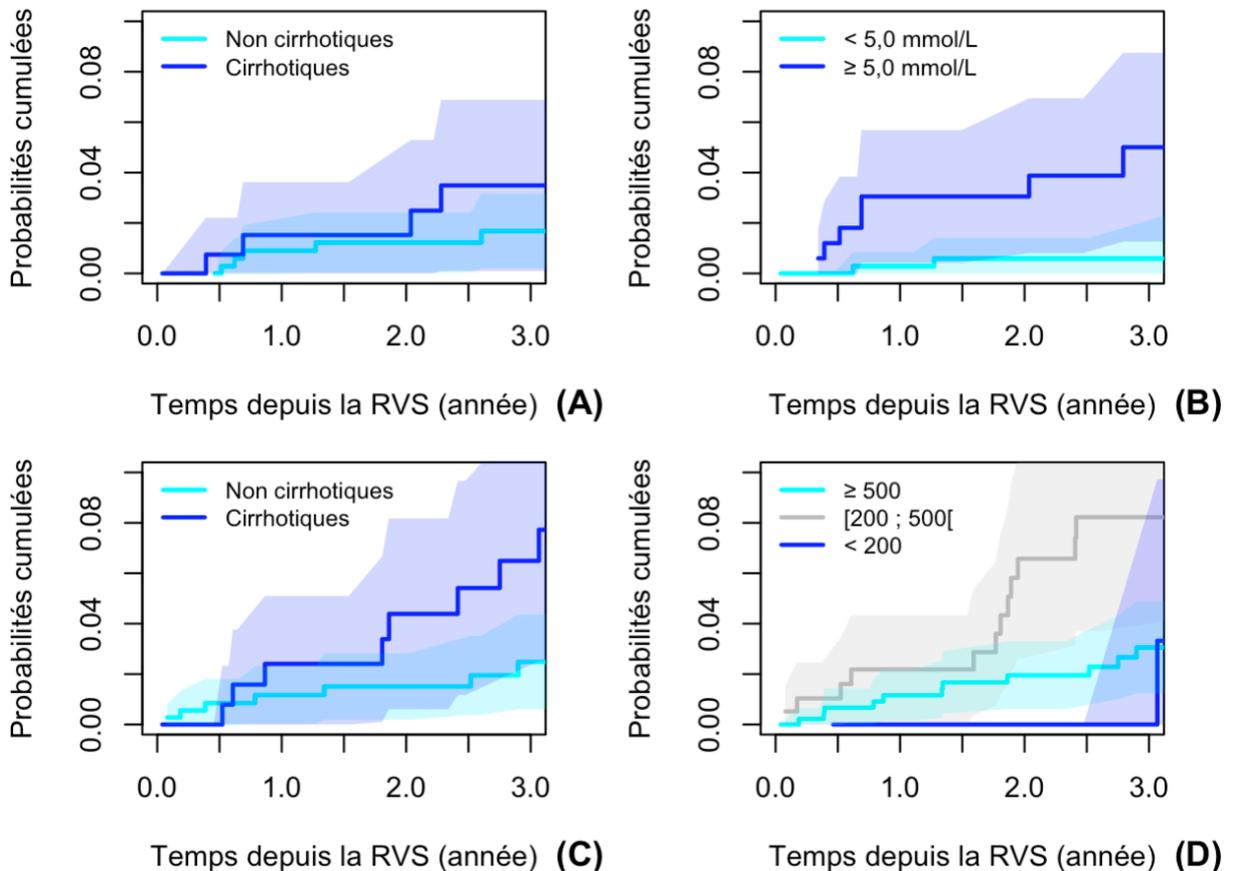


Figure 15. Probabilités cumulées d'événements ischémiques en fonction du statut cirrhotiques **(A)** et de la valeur de la cholestérol total **(B)** et de cancers non-hépatiques non-classant SIDA en fonction du statut cirrhotique **(C)** et de la valeur de CD4 **(D)** chez les participants de la cohorte ANRS CO13 HEPAVIH ayant obtenu une RVS après un traitement par AAD (n = 742 et 721)

3.5 Cancers non-hépatiques non-classant SIDA

Enfin, 27 cancers non-hépatiques non-classant SIDA ont été observés. Parmi ces cancers, 4 étaient des cancers de la peau non-mélanomes, 3 des cancers anaux, 3 cancers du poumon, 3 cancers du sein, 2 mélanomes, 2 cancers nasopharyngés, 2 cancers du pancréas, 2 cancers de la prostate, 1 cancer de l'œsophage et 5 autres cancers. Après l'obtention d'une RVS, l'incidence globale de cancers non-hépatiques non classant SIDA était de 13,7 [9,4 ; 20,0] pour 1000 PA (Tableau 7).

Tableau 7. Incidences de cancers non-hépatiques non classant SIDA chez les participants de la cohorte ANRS CO13 HEPAVIH ayant obtenu une RVS après un traitement AAD (n = 721)

Caractéristiques	Inc [95 % CI][‡]	IRR [95 % CI][§]	p-value
Globale	13,7 [9,4 ; 20,0]	-	-
Age (années)			0,40
< 50	7,9 [3,0 ; 21,2]	ref	
[50 ; 60[15,5 [9,9 ; 24,4]	2,0 [0,7 ; 5,7]	
≥ 60	16,5 [6,2 ; 44,0]	2,0 [0,5 ; 8,2]	
Sexe			0,75
Hommes	13,2 [8,5 ; 20,4]	ref	
Femmes	15,7 [7,5 ; 32,9]	1,2 [0,5 ; 2,8]	
IMC[¶] (kg/m²)			0,53
< 18,5	14,2 [3,6 ; 56,8]	ref	
[18,5 ; 25[15,0 [9,5 ; 23,5]	1,2 [0,3 ; 5,3]	
≥ 25	8,6 [3,2 ; 22,9]	0,7 [0,1 ; 3,7]	
Consommation d'alcool			0,88
Jamais	11,4 [4,7 ; 27,4]	ref	
Passée	12,4 [5,9 ; 26,0]	1,2 [0,3 ; 3,6]	
Actuelle	14,0 [8,1 ; 24,1]	1,3 [0,4 ; 3,7]	
Consommation de tabac			0,19
Jamais	22,2 [10,6 ; 46,5]	ref	
Passée	7,0 [2,3 ; 21,7]	0,3 [0,1 ; 1,2]	
Actuelle	12,7 [7,7 ; 21,1]	0,5 [0,2 ; 1,4]	
Cirrhose			0,10
Non	8,2 [4,1 ; 16,4]	ref	
Oui	20,8 [10,4 ; 41,6]	2,3 [0,9 ; 6,3]	
Valeur de CD4 (cellules/mm³)			0,02
≥ 500	9,3 [5,3 ; 16,4]	ref	
[200 ; 500[27,0 [16,0 ; 45,6]	2,8 [1,3 ; 6,1]	
< 200	7,1 [1,0 ; 50,7]	0,7 [0,1 ; 5,7]	
Nadir CD4 (cellules/mm³)			0,31
< 150	10,5 [6,0 ; 18,5]	ref	
[150 ; 300[21,2 [10,6 ; 42,3]	2,0 [0,8 ; 4,9]	
≥ 300	15,7 [7,5 ; 32,9]	1,5 [0,6 ; 3,7]	
Charge virale VIH[†]			0,65
Indétectable	12,5 [7,9 ; 19,9]	ref	
Déteçtable	9,4 [2,4 ; 37,8]	0,7 [0,2 ; 3,1]	

[‡]Incidence pour 1000 personnes-années [intervalle de confiance à 95 %], [§] Ratio de taux d'incidence [intervalle de confiance à 95 %], [¶]Indice de masse corporelle, [†]Virus de l'immunodéficience humaine

Les participants ayant des valeurs de CD4 comprises entre 200 et 500 cellules/mm³ ainsi que ceux ayant un nadir de CD4 entre 150 et 300 cellules/mm³ semblaient avoir des incidences plus élevées, 27,0 [16,0 ; 45,6] pour 1000 PA et 21,2 [10,6 ; 42,3] pour 1000 PA, respectivement. Par rapport aux participants non-cirrhotiques (8,2 [4,1 ; 16,4] pour 1000 PA) les participants cirrhotiques (20,8 [10,4 ; 41,6] pour 1000 PA) semblaient plus à risque de cancers non-hépatiques non-classant SIDA (Tableau 7).

En prenant en compte l'âge et le sexe, la valeur de CD4 était le seul facteur associé significativement au risque de cancers non-hépatiques non-classant SIDA après l'obtention d'une RVS (IRR : 2,8 [1,3 ; 6,1] entre 200 et 500 cellules/mm³ et 0,7 [0,1 ; 5,7] en deçà de 200 cellules/mm³, par rapport aux participants ayant une valeur supérieure à 500 cellules/mm³). Une tendance pour une augmentation du risque était également retrouvée chez les participants cirrhotiques (2,3 [0,9 ; 6,3]) par rapport aux participants non-cirrhotiques (Tableau 7, Figure 15).

4. Discussion

Dans une population de participants co-infectés par le VIH et le VHC ayant obtenu une RVS après un traitement par AAD, l'événement le plus observé était la mortalité toutes causes, alors que les événements hépatiques, et encore plus les événements classant SIDA, étaient peu fréquents. A l'exception des événements ischémiques, les incidences de tous les événements étaient plus élevées chez les participants cirrhotiques au moment de l'initiation du traitement AAD. Après l'obtention de la RVS, les marqueurs de l'atteinte hépatique (cirrhose et rigidité hépatique) ou liés à l'infection par le VIH (valeur de CD4) étaient associés au risque d'événements hépatiques, l'âge et les marqueurs d'atteinte hépatique (cirrhose, rigidité hépatique et gamma-GT) avec le risque de mortalité toutes causes, une valeur de cholestérol élevée avec le risque d'événements ischémiques et la valeur de CD4 avec le risque de cancers non-hépatiques non classant SIDA.

L'incidence de mortalité toutes causes estimée dans notre population était élevée, 22,2 pour 1000 PA et l'était encore plus chez les participants cirrhotiques, 44,7 pour 1000 PA, contre 13,3 pour 1000 PA chez les participants non-cirrhotiques. Ces incidences étaient proches de celles estimées par Backus et al. chez des mono-infectés VHC 26,8 pour 1000 PA (149) et également chez des mono-infectés VHC non-cirrhotiques 11,8 pour 1000 PA (150). Cependant,

elles étaient supérieures à celle estimée par Carrat et al. chez des participants mono-infectés VHC traités par AAD (14,9 pour 1000 PA) (129). Cette différence pourrait être liée au rôle de l'infection par le VIH sur le risque de mortalité.

Les facteurs que nous avons identifiés comme étant associée au risque de mortalité toutes causes après la RVS était l'âge supérieur au moment de l'obtention de la RVS, une valeur de rigidité hépatique ou une valeur de gamma-GT élevée au moment de l'initiation du traitement AAD. Ces facteurs avaient précédemment été identifiés comme étant associés au risque de mortalité toutes causes dans d'autres études chez des participants ayant reçu ou non un traitement AAD (149,158,207).

Après l'obtention de la RVS suite à un traitement par AAD, l'incidence d'événements hépatiques estimée était de 5,9 [3,3 ; 10,3] pour 1000 PA. Les incidences estimées étaient supérieures chez les participants cirrhotiques, 16,0 [7,2 ; 35,7] contre 1,0 [0,1 ; 6,9] pour 1000 PA chez les participants non-cirrhotiques. Ces résultats sont similaires à ceux observés dans des études antérieures. En effet, chez des participants mono-infectés VHC ayant également obtenu une RVS suite à un traitement par AAD, l'incidence de décompensation hépatique était de 5,5 pour 1000 PA (129) et de 19,0 pour 1000 PA pour le risque de CHC (149), chez des participants ayant une maladie hépatique avancée. Chez des participants co-infectés par le VIH et le VHC traités par AAD, une incidence plus élevée que celle que nous avons retrouvé était reportée, 12,0 pour 1000 PA (208). Cette différence peut notamment s'expliquer par l'inclusion uniquement de participants ayant une fibrose avancée. Chez des participants traités par AAD, d'autres études avaient également retrouvé des incidences plus élevées chez les participants cirrhotiques que chez les participants non-cirrhotiques au moment de l'initiation du traitement (129,209).

Les facteurs que nous avons identifiés comme étant associés au risque d'événements hépatiques après la RVS étaient la cirrhose, une rigidité hépatique élevée et des CD4 faibles. La rigidité hépatique, comme d'autres facteurs reflétant l'atteinte hépatique ont déjà été identifiés comme étant associé au risque d'événements hépatiques (149,205,210,211). Chez les participants porteurs du VIH, l'association entre la valeur de CD4 et le risque d'événements hépatiques a également bien été montrée. Dans une collaboration nord-américaine (NA-ACCORD), incluant des participants porteurs du VIH dont certains également porteurs du VHC,

une valeur de CD4 inférieure à 500 cellules/mm³ était associée à une augmentation du risque de CHC (70). Chez des participants co-infectés par le VIH et le VHC traités ou non par AAD, une valeur de CD4 inférieure à 200 cellules/mm³ avait également été identifiée comme augmentant le risque d'événements hépatiques (212,213).

Concernant les événements ischémiques et les cancers non-hépatiques non classant SIDA, les incidences estimées étaient de 7,3 [4,4 ; 12,2] pour 1000 PA et de 13,7 [9,4 ; 20,0] pour 1000 PA, respectivement. Pour les cancers non-hépatiques non classant SIDA, les participants cirrhotiques avaient des incidences plus élevées, 20,8 [10,4 ; 41,6] pour 1000 PA, que les participants non-cirrhotiques 8,2 [4,1 ; 16,4] pour 1000 PA. Ce n'était pas le cas pour les événements ischémiques. Après la RVS, nous avons identifié qu'une valeur de cholestérol supérieure à 5,0 mmol/L était associée à une augmentation du risque d'événements ischémiques. Il semblait également avoir une incidence plus élevée d'événements ischémiques chez les participants ayant des valeurs de LDL supérieure à 1,4 mmol/L. Cependant, après avoir pris en compte de l'âge et du sexe cette association n'était pas significative. Cette absence d'association pourrait s'expliquer par le faible nombre d'événements observés et donc une puissance statistique insuffisante. La valeur de cholestérolémie est un facteur qui a été largement identifié comme augmentant le risque d'événements cardiovasculaires que ce soit chez les participants porteurs du VIH ou du VHC (89,214) ou la population générale. Elle est d'ailleurs incluse dans le calcul du score de Framingham pour la prédiction de ces événements (215). Pour les cancers non-hépatiques et non classant SIDA, le seul facteur identifié comme étant associé au risque d'événement était la valeur de CD4 faible. Ce qui a déjà été identifié dans la population des patients porteurs du VIH (59).

Les limites principales de cette étude sont, dans un premier temps, malgré le suivi relativement long des participants après la RVS par rapport aux études précédentes sur des populations similaires, en médiane de 3,0 ans [1,7 ; 3,8], peu d'événements ont été observés. Ce faible nombre d'événements a entraîné une faible puissance statistique et a donc pu rendre impossible la mise en évidence de l'effet de certains facteurs sur le risque des événements étudiés. En raison de ce faible nombre d'événements, nous avons fait le choix d'utiliser des modèles de Poisson pour identifier les facteurs associés aux risques d'événements. Ces modèles étant adaptés à l'étude des événements rares (191).

Dans un second temps, notre objectif était d'identifier des facteurs associés au risque d'événements après la guérison du VHC. La méthode a donc été adaptée à cet objectif. Cependant, elle ne permet pas de prendre en compte l'ensemble des facteurs de confusion nécessaires pour l'estimation d'effets non-biaisés. Il est donc possible que les facteurs identifiés soient le reflet d'autres mécanismes et que les associations retrouvées ne soient pas causales. Afin d'évaluer si les associations identifiées dans cette étude sont causales ou non, des modèles construits spécifiquement pour évaluer ces associations, avec l'identification des facteurs de confusion intervenant dans chacune de ces relations, seraient nécessaires.

La force principale de cette étude est la taille de la population et le suivi relativement long des participants ayant obtenu une RVS. De plus, à notre connaissance, aucune autre étude n'a étudié les facteurs associés au risque de complications non-hépatiques liées au VHC après la RVS, en dehors de la mortalité toutes causes, bien que, comme nous l'avons observé, ces complications soient les plus fréquentes dans cette population.

Pour conclure, dans une population de participants co-infectés par le VIH et le VHC et qui ont obtenu une RVS après un traitement par AAD, nous avons observé des incidences plus faibles d'événements hépatiques ou d'événements classant SIDA que pour les cancers non-hépatiques non classant SIDA. La sévérité de l'atteinte hépatique au moment de la mise sous traitement AAD était associée avec le risque d'événements hépatiques et de mortalité toutes causes, mais pas avec le risque de complications non-hépatiques. Les CD4, marqueurs reflétant le stade de l'infection par le VIH, étaient associés au risque de complications hépatiques et de cancers non-hépatiques non classant SIDA. Concernant les événements ischémiques, la valeur de cholestérol total était le seul facteur associé significativement au risque d'événements. Il s'agit ici de résultats exploratoires, qui doivent être confirmés, notamment en ce qui concerne la causalité des relations identifiées.

VI. IMPACT DE LA CO-INFECTION PAR LE VIH SUR LE RISQUE DE MORTALITE ET DE MORBIDITE CHEZ LES PATIENTS INFECTES PAR LE VHC TRAITES PAR AAD

Nous avons donc observé des incidences non-négligeables d'événements cliniques sévères et particulièrement de mortalité malgré la guérison du VHC chez les patients porteurs du VIH. Ce risque important pourrait s'expliquer par l'infection passée par le VHC et l'avancement de la maladie hépatique qui était associée au risque de mortalité toutes causes et d'événements hépatiques. Il pourrait également être engendré par l'infection par le VIH qui est historiquement associée à une évolution défavorable chez les patients porteurs du VHC. Afin d'évaluer si, dans le contexte actuel, l'infection par le VIH était associée à une évaluation défavorable chez les patients anciennement porteurs du VHC nous avons comparé les risques de mortalité toutes causes, causes spécifiques, d'événements hépatiques et non-hépatiques des participants co-infectés par le VIH et le VHC par rapport aux participants mono-infectés VHC, après traitement par AAD. Ce travail a été publié dans le « Journal of Hepatology » (Annexe 6).

1. Contexte

L'infection par le VHC est associée au développement de complications hépatiques comme non-hépatiques. De plus, dans cette population, l'infection par le VIH est historiquement associée à un risque accru de morbidité et de mortalité. Cet impact a toutefois largement diminué depuis le développement des ARV. Si l'impact de la co-infection par VIH chez les patients porteurs du VHC avant la RVS a été bien démontré, son impact chez des patients traités par AAD et après la guérison du VHC, c'est-à-dire dans le contexte actuel, a été très peu étudié. C'est pourquoi notre objectif a été dans un premier temps d'évaluer l'impact de la co-infection par le VIH sur le risque de mortalité toutes causes, hépatique et non-hépatique. Dans un second temps, nous nous sommes intéressé au risque d'événements hépatiques et de cancers non-hépatiques chez des patients porteurs du VHC traités par AAD au sein de deux larges cohortes, françaises, prospectives et multicentriques.

2. Population et Méthodes

2.1 Populations d'étude

Pour répondre à ces objectifs, les participants issus de deux cohortes françaises, prospectives, multicentriques, les cohortes ANRS CO13 HEPAVIH (chapitre IV. 1.1 ANRS CO13 HEPAVIH) et ANRS CO22 HEPATHER (chapitre IV. 1.2 ANRS CO22 HEPATHER) ont été inclus. Les participants de ces deux cohortes ont été inclus s'ils :

- Avaient reçu un traitement par AAD avec ou ribavirine et / ou peg-interféron entre le 1^{er} mars 2014 et le 31 décembre 2017.
- N'avaient pas été inclus dans un essai clinique afin de se rapprocher de la prise en charge en vie réelle des patients.
- N'avaient pas d'antécédent de transplantation hépatique.
- Avaient un statut disponible pour la RVS.
- N'avaient pas d'antécédent pour l'événement étudié pour les analyses spécifiques à chaque événement.

Afin de rendre le plus comparable possible les participants issus de ces deux cohortes, à chaque participant co-infecté par le VIH et le VHC de la cohorte ANRS CO13 HEPAVIH ont été apparié jusqu'à 4 participants mono-infectés VHC en fonction de l'âge à l'initiation du traitement AAD (à \pm 3 ans) et du sexe.

Pour cette étude, la date de début de suivi des participants a été définie comme la date d'initiation du traitement par AAD. Les participants étaient suivis, jusqu'à la survenue de l'événement étudié, le décès ou la date de dernière visite au sein des cohortes.

2.2 Définition de la co-infection VIH

La co-infection par le VIH est un critère d'inclusion de la cohorte ANRS CO13 HEPAVIH, l'ensemble des participants issus de cette cohorte ont été définis comme étant co-infectés par le VIH. Au contraire, au sein de la cohorte ANRS CO22 HEPATHER la co-infection par le VIH est un critère d'exclusion, l'ensemble des participants issus de cette cohorte ont été défini comme non-exposés à la co-infection par le VHC.

2.3 Critère de jugement

Pour cette étude, les critères de jugement étaient le délai entre l'initiation du traitement AAD et la survenue d'un décès quel qu'en soit la cause, un décès de cause hépatique, un décès de cause non-hépatique, un événement hépatique ou un cancer non-hépatique. La survenue de ces événements a été définie comme présenté précédemment (chapitre IV. 2. Critères de jugement).

2.3.1 Définition des co-variables

L'ensemble des participants ayant été traité par AAD, la RVS a été définie par une charge virale VHC indétectable au moins 12 semaines après la fin du traitement.

La définition de la cirrhose a été réalisée à partir d'algorithme spécifique à chacune des deux cohortes. Pour les participants co-infectés VIH/VHC l'algorithme présenté précédemment (chapitre IV. 3.2 Cirrhose) et décrit en annexe (Annexe 2) a été utilisé. Chez les participants mono-infectés VHC, les critères validés dans une étude antérieure ont été utilisés. Dans cette population, la présence d'une cirrhose a été définie par une valeur de plaquette inférieure ou égale à 150 000 / mL ou un temps de prothrombine inférieure ou égale à 70 % (129).

2.4 Méthodes statistiques

2.4.1 Association entre la co-infection VIH et le risque d'événements

Pour évaluer l'association entre la co-infection par le VIH et le risque d'événements des modèles de Cox à risque proportionnels cause spécifique ont été utilisés. Les facteurs de confusion ont été identifiés en utilisant des DAG. Ainsi, les facteurs retenus étaient l'âge à l'initiation du traitement AAD, le sexe, le délai depuis la première sérologie VHC positive, le mode de transmission VHC (usage de drogue, sexuel, transfusion, inconnu, autres), le génotype VHC, la RVS, définie comme une variable dépendante du temps et la cirrhose. Bien que les consommations d'alcool et de tabac ainsi que la cirrhose et la RVS ne répondent pas à la définition d'un facteur de confusion car étant sur le chemin causal, nous avons choisi d'ajuster les analyses sur ces facteurs afin d'estimer l'effet de la co-infection par le VIH indépendamment de ces facteurs (Figure 16).

Les proportions de RVS ont également été estimées en fonction de la co-infection par le VIH et de l'ajout de ribavirine au traitement AAD, globalement et en fonction du sexe, de la

présence d'une cirrhose, du génotype VHC, des antécédents de traitements anti-VHC, de la durée du traitement AAD (12 ou 24 semaines) et de la détectabilité de la charge virale VIH pour les participants co-infectés. Pour chaque événement, les taux d'incidences ont été estimés en fonction de la co-infection par le VIH globalement et en fonction du sexe, de la présence d'une cirrhose, du génotype VHC et de l'obtention d'une RVS. Les probabilités cumulées d'événements au cours du temps ont également été estimées par la méthode de Fine and Gray (216).

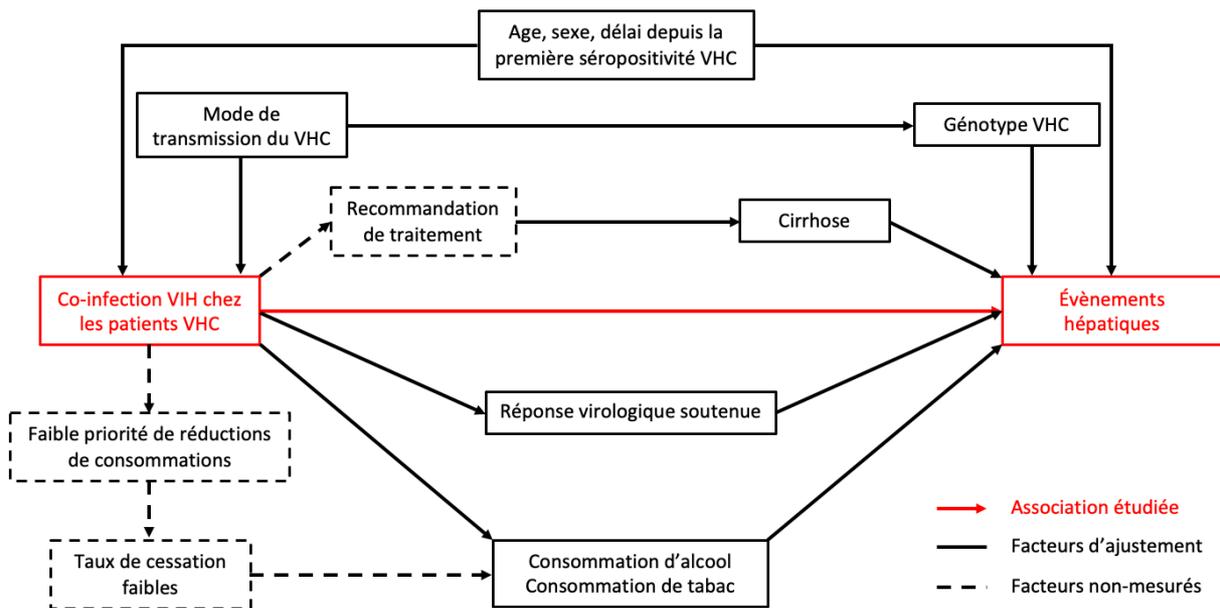


Figure 16. Graphique acyclique orienté de la relation entre la co-infection par le VIH chez les patients infectés par le VHC et le risque d'événements hépatiques

2.4.2 Gestion des données manquantes

Les participants ayant au moins une donnée manquante pour l'une des variables incluses dans l'analyse ont été comparés aux participants sans aucune donnée manquante. Suivant l'hypothèse que les données étaient manquantes au hasard (MAR), une imputation multiple a été réalisée en utilisant le package mice de R (217). Pour cela, l'ensemble des variables incluses dans les modèles d'analyses ont été pris en compte pour les modèles d'imputations, ainsi que les antécédents de chacun des événements étudiés, le type et la durée de traitement AAD, les valeurs de plaquettes et d'albumine, l'IMC et la présence d'un diabète. Dix tables ont ainsi été générées par 10 itérations. Les variables quantitatives ont été imputées par l'intermédiaire d'un modèle de régression linéaire, des régressions logistiques pour les variables binaires et des régressions multinomiales pour les variables quantitatives nominales.

En analyse de sensibilité, l'effet de la co-infection par le VIH sur le risque des différents événements a été évalué en analyse cas-complet.

3. Résultats

3.1 Population d'étude

Après appariement, 592 participants co-infectés VIH/VHC et 2 049 participants mono-infectés VHC ont été inclus. L'âge médian à l'initiation du traitement AAD était de 52,9 ans (IQR : 46,6 ; 56,7) et 53,3 ans [49,6 ; 56,9] et la majorité des participants étaient des hommes (73,6 % et 73,1 %, respectivement chez les participants co-infectés VIH/VHC et mono-infectés VHC). Par rapport aux participants mono-infectés VHC, les participants co-infectés VIH/VHC consommaient plus fréquemment de l'alcool (53,4 % vs 2,1 %) et du tabac (60,6 % vs 48,5 %), avaient un délai depuis la première sérologie VHC positive supérieur (18,0 ans [12,4 ; 22,2] vs 14,5 [6,4 ; 20,8]), plus fréquemment contaminés par usage de drogue (62,5 % vs 37,6 %), mais moins fréquemment cirrhotiques (28,8 % vs 41,2 %). Concernant les caractéristiques spécifiques au VIH, les participants co-infectés par le VIH semblaient avoir une infection contrôlée. En effet, la quasi-totalité de la population recevait un traitement par ARV (97,5 %), une grande partie avait une charge virale VIH indétectable (86,8 %), et une valeur de CD4 élevée (614,0 cellules/mm³ [411,0 ; 861,0]) (Tableau 8).

Parmi les participants inclus, 145 avaient une donnée manquante pour au moins une des variables incluses dans l'analyse chez les participants co-infectés VIH/VHC et 769 chez les participants mono-infectés VHC. Chez les co-infectés VIH/VHC, les participants ayant au moins une donnée manquante semblaient consommer moins d'alcool, avoir un délai depuis la première sérologie VHC positive inférieur, être plus fréquemment porteurs du génotype 1 du VHC, avoir plus souvent des antécédents de traitements anti-VHC et être moins souvent cirrhotiques par rapport aux participants n'ayant aucune donnée manquante. Chez les mono-infectés VHC, les participants ayant au moins une donnée manquante semblaient consommer moins fréquemment du tabac, être moins fréquemment contaminés par usage de drogue et être plus cirrhotiques (Annexe 7).

Tableau 8. Caractéristiques au moment de l'initiation du traitement AAD en fonction de la co-infection par le VIH chez les participants infectés par le VHC des cohortes ANRS CO13 HEPAVIH et ANRS CO22 HEPATHER

Caractéristiques	Co-infectés VIH [‡] /VHC* (n = 592)		Mono-infectés VHC* (n = 2049)	
	N	Médiane [IQR [¥]] ou n (%)	N	Médiane [IQR [¥]] ou n (%)
Age (années)	592	52,9 [49,6 ; 56,7]	2049	53,3 [49,6 ; 56,9]
Hommes	592	436 (73,6 %)	2049	1498 (73,1 %)
Consommation d'alcool	581		1375	
<i>Jamais</i>		134 (23,1 %)		832 (60,5 %)
<i>Passée</i>		137 (23,6 %)		514 (37,4 %)
<i>Actuelle</i>		310 (53,4 %)		29 (2,1 %)
Consommation de tabac	578		2045	
<i>Jamais</i>		98 (17,0 %)		504 (24,6 %)
<i>Passée</i>		130 (22,5 %)		550 (26,9 %)
<i>Actuelle</i>		350 (60,6 %)		991 (48,5 %)
Délai depuis la séropositivité VHC* (années)	566	18,0 [12,4 ; 22,2]	2049	14,5 [6,4 ; 20,8]
Mode de contamination VHC*	520		2037	
<i>Usage de drogue</i>		325 (62,5 %)		765 (37,6 %)
<i>Sexuel</i>		92 (17,7 %)		21 (1,0 %)
<i>Transfusion</i>		40 (7,7 %)		476 (23,4 %)
<i>Inconnu</i>		57 (11,0 %)		465 (22,8 %)
<i>Autre</i>		6 (1,2 %)		310 (15,2 %)
Génotype VHC*	583		2034	
1		313 (53,7 %)		1293 (63,6 %)
2		22 (3,8 %)		80 (3,9 %)
3		85 (14,6 %)		334 (16,4 %)
4		160 (27,4 %)		306 (15,0 %)
5/6/7		3 (0,5 %)		21 (1,0 %)
Cirrhose	553	159 (28,8 %)	1927	793 (41,2 %)
Traitement ARV^ψ	592	577 (97,5 %)	-	-
Compte de CD4 (cellules/mm³)	587	614,0 [411,0 ; 861,0]	-	-
Charge virale VIH indétectable[‡]	562	488 (86,8 %)	-	-

* Virus de l'hépatite C, ‡ Virus de l'Immunodéficience humaine, ¥ Intervalle interquartile, ψ Antirétroviral

Dans les deux populations, les réponses aux traitements AAD étaient très élevées et similaires globalement, 92,9 % chez les co-infectés VIH/VHC et 94,6 % chez les mono-infectés VHC et dans chacune des sous-populations étudiées (Annexe 8).

3.2 Mortalité toutes causes

Après un suivi médian de 1,8 ans [1,1 ; 2,5] chez les participants co-infectés VIH/VHC et de 2,3 ans [1,6 ; 3,1] chez les mono-infectés VHC, 82 décès ont été observés. Parmi eux, 26 étaient survenues chez des patients co-infectés par le VIH et le VHC, dont 8 sont décédés de cause hépatique, 6 suite à un cancer non-hépatique, 3 de cause cardiovasculaire, 1 suite à un événement classant SIDA et 8 dus à une autre cause. Chez les participants mono-infectés VHC, 56 décès ont été observés, dont 28 étaient de cause hépatique, 3 cancers non-hépatiques, 4 de cause cardiovasculaire et 21 liés à une autre cause. Chez les participants co-infectés VIH/VHC, parmi les 26 décès, 23 sont survenus chez des participants ayant obtenu une RVS et 46 sur les 56 décès observés chez les participants mono-infectés VHC.

Les taux de mortalité toutes causes étaient de 18,0 pour 1000 PA [12,3 ; 26,5] et de 9,8 pour 1000 PA [7,5 ; 12,7], chez les participants co-infectés VIH/VHC et mono-infectés VHC, respectivement. Dans les deux populations, les taux de mortalité étaient supérieurs chez les participants cirrhotiques par rapport aux participants non-cirrhotiques (41,3 pour 1000 PA [26,0 ; 65,5] vs 6,6 pour 1000 PA [3,0 ; 14,7] et 16,5 pour 1000 PA [12,3 ; 22,2] vs 4,1 pour 1000 PA [2,3 ; 7,4]). Les taux de mortalité étaient également supérieurs chez les participants n'ayant pas obtenu une RVS par rapport aux participants ayant obtenu une RVS (29,8 pour 1000 PA [9,6 ; 92,4] vs 17,1 pour 1000 PA [11,4 ; 25,8] et 27,3 pour 1000 PA [14,7 ; 50,8] vs 8,6 pour 1000 PA [6,4 ; 11,5]) (Tableau 9, Figure 17A).

Après ajustement sur les facteurs de confusion, la co-infection par le VIH était associée à une augmentation de presque deux fois du risque de mortalité toutes causes (HR : 1,93 [1,01 ; 3,69] (Tableau 10). Les résultats de l'analyse en cas-complet étaient similaires (HR : 1,99 [1,04 ; 3,83] (Annexe 9).

Tableau 9. Taux de mortalité toutes causes, hépatique et non-hépatique en fonction de la co-infection par le VIH, chez les participants porteurs du VHC et traités par AAD des cohortes ANRS CO13 HEPAVIH ($n = 592$) et ANRS CO22 HEPATHER ($n = 2049$)

Caractéristiques	Mortalité toutes causes		Mortalité hépatique		Mortalité non-hépatique	
	VIH [‡] /VHC	VHC*	VIH [‡] /VHC*	VHC*	VIH [‡] /VHC*	VHC*
	Inc [IC 95 %] [¥]					
Global	18,0 [12,3 ; 26,5]	9,8 [7,5 ; 12,7]	5,6 [2,8 ; 11,1]	4,9 [3,4 ; 7,1]	12,5 [7,9 ; 19,8]	4,9 [3,4 ; 7,1]
Femmes	28,5 [15,3 ; 53,0]	7,1 [3,8 ; 13,3]	5,7 [1,4 ; 22,8]	3,6 [1,5 ; 8,6]	22,8 [11,4 ; 45,6]	3,6 [1,5 ; 8,6]
Hommes	14,7 [9,0 ; 23,9]	10,7 [8,0 ; 14,2]	5,5 [2,5 ; 12,2]	5,3 [3,5 ; 8,0]	9,2 [4,9 ; 17,0]	5,3 [3,5 ; 8,0]
Cirrhotique	41,3 [26,0 ; 65,5]	16,5 [12,3 ; 22,2]	13,8 [6,2 ; 30,6]	9,8 [6,6 ; 14,3]	27,5 [15,6 ; 48,4]	6,8 [4,3 ; 10,7]
Non cirrhotique	6,6 [3,0 ; 14,7]	4,1 [2,3 ; 7,4]	1,1 [0,2 ; 7,8]	0,7 [0,2 ; 3,0]	5,5 [2,3 ; 13,2]	3,3 [1,7 ; 6,4]
Génotype 1	11,6 [6,0 ; 22,3]	8,3 [5,8 ; 11,9]	1,3 [0,2 ; 9,1]	3,4 [2,0 ; 6,0]	10,3 [5,2 ; 20,6]	4,9 [3,0 ; 7,8]
Génotype 2	34,2 [8,6 ; 136,9]	17,9 [6,7 ; 47,7]	-	9,0 [2,2 ; 35,8]	34,2 [8,6 ; 136,9]	9,0 [2,2 ; 35,8]
Génotype 3	34,1 [16,3 ; 71,5]	15,1 [9,1 ; 25,0]	24,4 [10,1 ; 58,5]	9,0 [4,7 ; 17,4]	9,7 [2,4 ; 39,0]	6,0 [2,7 ; 13,4]
Génotype 4	21,2 [10,6 ; 42,4]	7,7 [3,7 ; 16,2]	5,3 [1,3 ; 21,2]	4,4 [1,7 ; 11,8]	15,9 [7,1 ; 35,4]	3,3 [1,0 ; 10,3]
Génotype 5/6/7	-	18,6 [2,6 ; 131,7]	-	18,6 [2,6 ; 131,7]	-	-
RVS^ψ	17,1 [11,4 ; 25,8]	8,6 [6,4 ; 11,5]	4,5 [2,0 ; 10,0]	3,9 [2,6 ; 6,0]	12,7 [7,9 ; 20,4]	4,7 [3,2 ; 6,9]
Non RVS^ψ	29,8 [9,6 ; 92,4]	27,3 [14,7 ; 50,8]	19,9 [5,0 ; 79,4]	19,1 [9,1 ; 40,1]	9,9 [1,4 ; 70,5]	8,2 [2,6 ; 25,4]

* Virus de l'hépatite C, [‡] Virus de l'Immunodéficience humaine, [¥] Incidence pour 1000 personnes-années [intervalle de confiance à 95 %], ^ψ Réponse virologique soutenue

3.3 Mortalité hépatique

Chez les participants co-infectés par le VIH et le VHC, 8 décès hépatiques ont été observés après l'initiation d'un traitement par AAD. Parmi ces décès, 5 étaient causés par un CHC, 2 étaient liés à une décompensation hépatique et 1 à une transplantation hépatique. Dans la population mono-infectés VHC, 28 décès de cause hépatique ont été observés. Quinze étaient liés à un CHC, 9 à une décompensation hépatique, 2 à une transplantation hépatique et 1 à un cholangiocarcinome. Ces décès étaient observés chez 6 et 21 participants ayant obtenu une RVS, respectivement chez les participants co-infectés VIH/VHC et mono-infectés VHC.

Les taux de mortalité hépatique étaient proches chez les participants co-infectés VIH/VHC (5,6 pour 1000 PA [2,8 ; 11,1]) et chez les participants mono-infectés VHC (4,9 pour 1000 PA

[3,4 ; 7,1]). Comme pour la mortalité toutes causes, dans les deux populations les taux de mortalité hépatiques étaient supérieurs chez les participants cirrhotiques par rapport aux participants non-cirrhotiques (13,8 pour 1000 PA [6,2 ; 30,6] vs 1,1 pour 1000 PA [0,2 ; 7,8] et 9,8 pour 1000 PA [6,6 ; 14,3] vs 0,7 pour 1000 PA [0,2 ; 3,0]) et chez les participants n'ayant pas obtenu une RVS par rapport aux participants l'ayant obtenu (19,9 pour 1000 PA [5,0 ; 79,4] vs 4,5 pour 1000 PA [2,0 ; 10,0] et 19,1 pour 1000 PA [9,1 ; 40,1] vs 3,9 [2,6 ; 6,0]), respectivement (Tableau 9, Figure 17B).

Après ajustement, la co-infection par le VIH n'était pas associée au risque de mortalité hépatique (HR : 1,04 [0,34 ; 3,15]) chez les participants infectés par le VHC et traités par AAD (Tableau 10). Des résultats similaires étaient observés en analyse cas-complet (HR : 1,09 [0,35 ; 3,35]) (Annexe 9).

Tableau 10. Association entre co-infection par le VIH et le risque de mortalité toutes causes, hépatique et non-hépatique chez les participants infectés par le VHC traités par AAD des cohortes ANRS CO13 HEPAVIH et ANRS CO22 HEPATHER

	Mortalité toutes causes	Mortalité hépatique	Mortalité non-hépatique
	HR* [IC 95%**]	HR* [IC 95%**]	HR* [IC 95%**]
Mono-infectés VHC[‡]	ref	ref	ref
Co-infectés VIH^ψ/VHC[‡]	1,93 [1,01 ; 3,69]	1,04 [0,34 ; 3,15]	2,84 [1,27 ; 6,36]

* Hazard ratio, ** Intervalle de confiance à 95%, ‡ Virus de l'hépatite C, ^ψ Virus de l'immunodéficience humaine

Ajusté sur l'âge, sexe, délai depuis la première sérologie VHC positive, mode de contamination VHC, génotype VHC, cirrhose, RVS dépendante du temps, consommation d'alcool et consommation de tabac

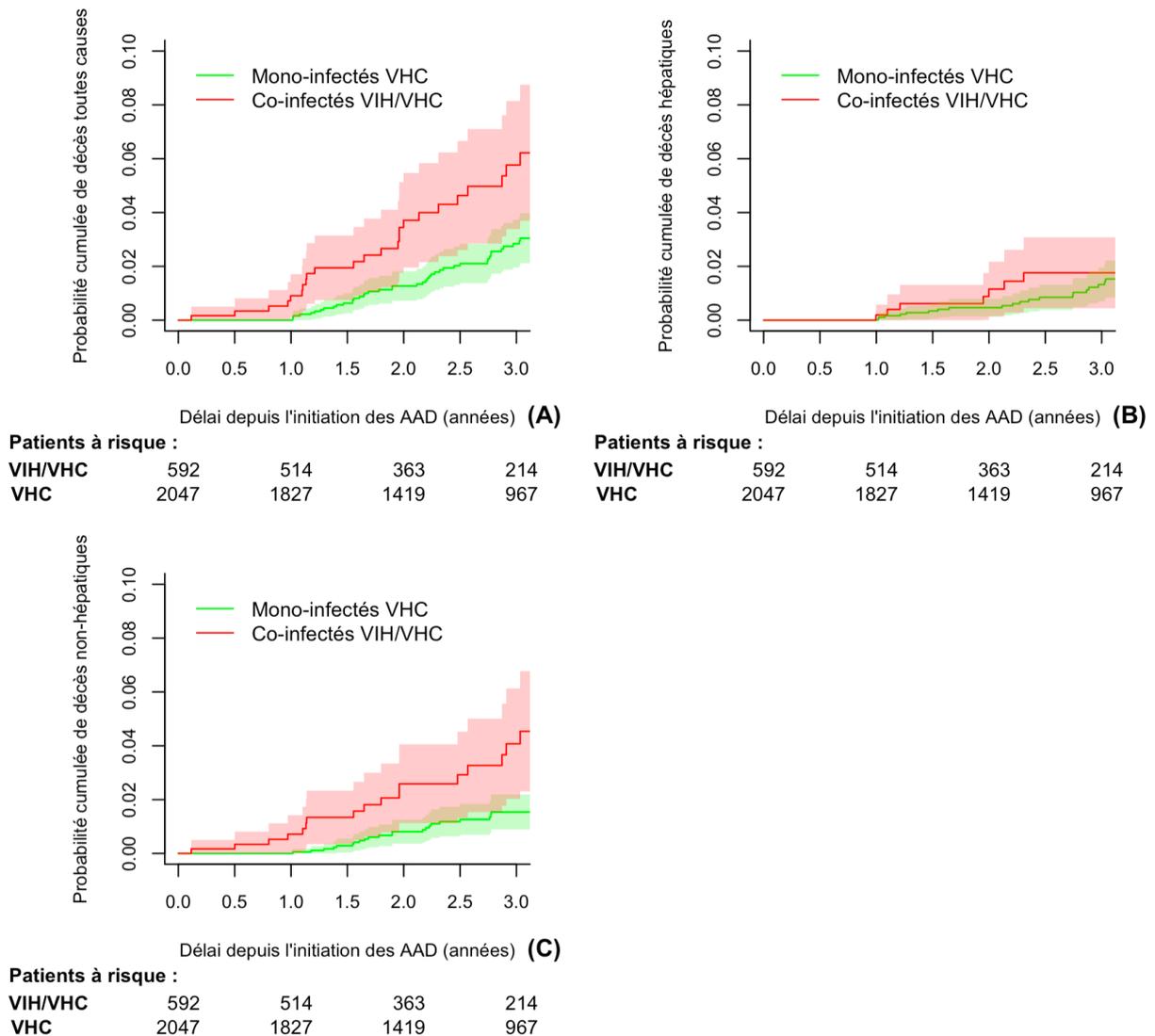


Figure 17. Probabilités cumulées de mortalité toutes causes **(A)**, mortalité hépatique **(B)** et mortalité non-hépatique **(C)** en fonction de la co-infection par le VIH chez les participants infectés par le VHC et traités par AAD des cohortes ANRS CO13 HEPAVIH et ANRS CO22 HEPATHER

3.4 Mortalité non-hépatique

Dix-huit décès de causes non-hépatiques ont été observés chez les participants co-infectés par le VIH et le VHC. Ces décès étaient liés à des cancers non-hépatiques (n = 6), des causes cardiovasculaires (n = 3), au VIH (n = 1) ou à une autre cause (n = 8). Chez les participants mono-infectés VHC, 28 décès de causes non-hépatiques ont été recensés. Parmi ces décès, 3 étaient liés à un cancer non-hépatique, 4 à une cause cardiovasculaire et 21 à autre cause. Ces décès sont survenus chez 17 et 25 participants ayant obtenu une RVS, respectivement chez les co-infectés VIH/VHC et mono-infectés VHC.

Les taux de mortalité non-hépatique étaient supérieurs chez les participants co-infectés VIH/VHC (12,5 pour 1000 PA [7,9 ; 19,8]) par rapport aux mono-infectés VHC (4,9 pour 1000 PA [3,4 ; 7,1]). Chez les participants co-infectés VIH/VHC, les taux de mortalité non-hépatiques étaient plus élevés chez les participants cirrhotiques (27,5 pour 1000 PA [15,6 ; 48,4]) par rapport aux participants non-cirrhotiques (5,5 pour 1000 PA [2,3 ; 13,2]) (Tableau 9).

La co-infection par le VIH était associée à une augmentation de 2,8 fois du risque de mortalité non-hépatique (HR : 2,84 [1,27 ; 6,36]) par rapport aux mono-infectés VHC (Tableau 10, Figure 17C). En analyse cas-complet, les résultats obtenus étaient similaires (HR : 2,92 [1,29 ; 6,60]) (Annexe 9).

3.5 Événements hépatiques

Après l'initiation des traitement AAD, 17 participants co-infectés VIH/VHC ont développés au moins un événement hépatique. Parmi lesquels, 8 décompensations hépatiques, 5 CHC et 4 décès de cause hépatique ont été observés. Chez les mono-infectés VHC, 66 participants ont développé au moins un événement hépatique, dont 55 CHC, 10 décompensations hépatiques et 1 décès de cause hépatique.

Les incidences d'événements hépatiques étaient similaires chez les participants co-infectés VIH/VHC (12,4 pour 1000 PA [7,7 ; 19,9]) et chez les mono-infectés VHC (13,4 pour 1000 PA [10,5 ; 17,0]). Dans les deux populations, les incidences étaient plus élevées chez les participants cirrhotiques par rapport aux participants non-cirrhotiques (31,9 pour 1000 PA [18,1 ; 56,1] vs 3,3 [1,1 ; 10,3] pour 1000 PA) et 27,3 pour 1000 PA [20,9 ; 35,6] vs 3,4 pour 1000 PA [1,8 ; 6,6]), ainsi que chez les participants n'ayant pas obtenu une RVS par rapport aux participants l'ayant obtenu (20,1 pour 1000 PA [5,0 ; 80,5] vs 11,8 [7,1 ; 19,6] pour 1000 PA et 68,1 pour 1000 PA [40,3 ; 114,9] vs 11,0 pour 1000 PA [8,4 ; 14,4]) (Tableau 11, Figure 18A).

Le risque d'événements hépatiques après traitement par AAD n'était pas significativement différent entre les participants co-infectés VIH/VHC et mono-infectés VHC (HR : 0,66 [0,31 ; 1,44]) (Tableau 12). Les résultats de l'analyse cas-complet suggéraient même une diminution du risque d'événements hépatiques chez les participants co-infectés par le VIH (HR : 0,40 [0,20 ; 0,81]) (Annexe 10).

3.6 Cancers non-hépatiques

Chez les participants co-infectés par le VIH et le VHC, 22 cancers non-hépatiques ont été observés après l'initiation d'un traitement par AAD dont 2 étaient classant SIDA (1 cancer du col de l'utérus, 1 lymphome non-Hodgkinien). Parmi ces cancers, 4 étaient des cancers de la peau non-mélanome, 2 cancers anaux, 2 cancers pharyngés, 2 cancers pulmonaires, 2 cancers de la prostate, 2 mélanomes, 1 cancer colorectal, 1 cancer de l'œsophage, 1 cancer rénal, 1 cancer du sein, 1 cancer vaginal et 1 cancer autre. Chez les participants mono-infectés VHC, 28 ont développé au moins un cancer non-hépatique après l'initiation du traitement AAD. Ces cancers étaient des cancers du pancréas (n = 5), cancers de la peau non-mélanomes (n = 5), cancers colorectaux (n = 3), cancers pulmonaires (n = 3), cancers rénaux (n = 3), cancers de la prostate (n = 2), cancer pharyngé (n = 1), cancer du sein (n = 1), cancer de la vessie (n = 1), et cancers autres (n = 4).

Chez les participants co-infectés par le VIH, 15 participants ont développé un cancer non-hépatique après avoir obtenu une RVS, 6 ont eu un cancer non-hépatique puis obtenu une RVS et 1 avait échoué à obtenir une RVS puis a développé un cancer. Chez les mono-infectés VHC, 26 participants ont développé un cancer non-hépatique après la RVS, 1 a développé un cancer non-hépatique puis obtenu une RVS et 1 a développé un cancer non-hépatique après avoir échoué à obtenir une RVS.

Après l'initiation d'un traitement AAD, les incidences estimées de cancers non-hépatiques étaient supérieures chez les participants co-infectés VIH/VHC (16,9 pour 1000 PA [11,1 ; 25,7]) par rapport aux participants mono-infectés VHC (5,0 pour 1000 PA [3,5 ; 7,3]). Chez les participants co-infectés VIH/VHC, l'incidence de cancers non-hépatiques semblait supérieure chez les participants cirrhotiques par rapport aux participants non-cirrhotiques (31,4 pour 1000 PA [17,8 ; 55,2] vs 12,1 pour 1000 PA [6,5 ; 22,4]) (Tableau 11, Figure 18B).

Tableau 11. Incidences d'événements hépatiques et de cancers non-hépatiques en fonction de la co-infection par le VIH, chez les participants porteurs du VHC et traités par AAD des cohortes ANRS CO13 HEPAVIH et ANRS CO22 HEPATHER

Caractéristiques	Évènements hépatiques		Cancers non-hépatiques	
	VIH [‡] /VHC (<i>n</i> = 575)	VHC* (<i>n</i> = 1848)	VIH [‡] /VHC* (<i>n</i> = 548)	VHC* (<i>n</i> = 2016)
	Inc [IC 95 %] [¥]	Inc [IC 95 %] [¥]	Inc [IC 95 %] [¥]	Inc [IC 95 %] [¥]
Global	12,4 [7,7 ; 19,9]	13,4 [10,5 ; 17,0]	16,9 [11,1 ; 25,7]	5,0 [3,5 ; 7,3]
Femmes	15,1 [6,3 ; 36,4]	4,6 [2,1 ; 10,3]	26,1 [13,0 ; 52,2]	5,2 [2,5 ; 10,9]
Hommes	11,5 [6,6 ; 20,3]	16,5 [12,8 ; 21,3]	14,1 [8,4 ; 23,8]	5,0 [3,3 ; 7,6]
Cirrhotique	31,9 [18,1 ; 56,1]	27,3 [20,9 ; 35,6]	31,4 [17,8 ; 55,2]	5,8 [3,5 ; 9,6]
Non cirrhotique	3,3 [1,1 ; 10,3]	3,4 [1,8 ; 6,6]	12,1 [6,5 ; 22,4]	4,2 [2,3 ; 7,5]
Génotype 1	9,5 [4,5 ; 19,9]	11,7 [8,5 ; 16,2]	9,8 [4,7 ; 20,6]	5,6 [3,6 ; 8,8]
Génotype 2	-	9,9 [2,5 ; 39,6]	17,6 [2,5 ; 125,0]	-
Génotype 3	37,3 [17,8 ; 78,3]	16,4 [9,5 ; 28,2]	29,1 [12,1 ; 69,8]	5,1 [2,1 ; 12,4]
Génotype 4	8,2 [2,6 ; 25,4]	16,4 [9,5 ; 28,2]	26,5 [13,8 ; 51,0]	3,4 [1,1 ; 10,4]
Génotype 5/6/7	-	41,8 [10,5 ; 167,2]	-	41,8 [10,5 ; 167,2]
RVS^ψ	11,8 [7,1 ; 19,6]	11,0 [8,4 ; 14,4]	17,2 [11,2 ; 26,4]	5,2 [3,6 ; 7,6]
Non RVS^ψ	20,1 [5,0 ; 80,5]	68,1 [40,3 ; 114,9]	12,3 [1,7 ; 87,4]	2,7 [0,4 ; 19,4]

* Virus de l'hépatite C, [‡] Virus de l'Immunodéficience humaine, [¥] Incidence pour 1000 personnes-années [intervalle de confiance à 95 %], ^ψ Réponse virologique soutenue

Après l'initiation d'un traitement par AAD, la co-infection par le VIH était significativement associée à une augmentation de plus de 3 fois du risque de cancers non-hépatiques (HR : 3,26 [1,50 ; 7,08]), chez les participants porteurs du VHC (Tableau 12). Les résultats étaient similaires en analyse sur cas-complet (HR : 3,26 [1,49 ; 7,10]) (Annexe 10).

Tableau 12. Association entre la co-infection par le VIH et le risque d'événements hépatiques et de cancers non-hépatiques chez les participants infectés par le VHC traités par AAD des cohortes ANRS CO13 HEPAVIH et ANRS CO22 HEPATHER

	Évènements hépatiques	Cancers non-hépatiques
	HR* [IC 95 %**]	HR* [IC 95 %**]
Mono-infectés VHC[‡]	ref	ref
Co-infectés VIH^ψ/VHC[‡]	0,66 [0,31 ; 1,44]	3,26 [1,50 ; 7,08]

* Hazard ratio, ** intervalle de confiance 95%, ‡ Virus de l'hépatite C, ^ψ Virus de l'immunodéficience humaine Ajusté sur l'âge, sexe, délai depuis la première sérologie VHC positive, mode de transmission du VHC, génotype VHC, cirrhose, RVS dépendante du temps, consommation d'alcool et consommation de tabac

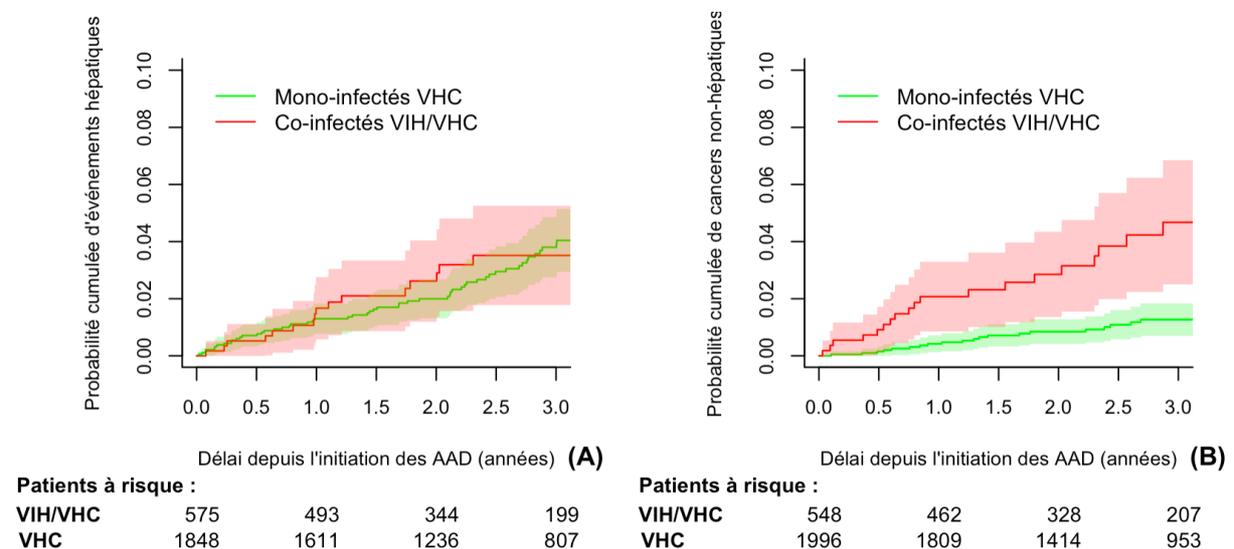


Figure 18. Probabilités cumulées d'événements hépatiques (A) et de cancers non-hépatiques en fonction de la co-infection par le VIH chez les participants infectés par le VHC traités par AAD des cohortes ANRS CO13 HEPAVIH et ANRS CO22 HEPATHER

4 Discussion

Dans une population de participants porteurs du VHC et traités par AAD, la co-infection par le VIH était associée à une augmentation du risque de mortalité toutes causes. Cette augmentation s'expliquait par le risque accru de mortalité de cause non-hépatique chez les participants co-infectés VIH, alors que le risque de mortalité hépatique était similaire dans les deux populations. De la même manière, une association forte entre la co-infection par le VIH et le risque de cancers non-hépatiques après traitement par AAD était retrouvée, alors

qu'aucune association entre la co-infection par le VIH et le risque d'événements hépatiques n'a été identifié.

De la même manière que dans l'étude de Salmon et al., nous avons identifié un sur-risque de mortalité toutes causes chez les participants co-infectés par le VIH et le VHC par rapport aux mono-infectés VHC. Cette étude incluait des participants cirrhotiques, co-infectés par le VIH et le VHC de la cohorte ANRS CO13 HEPAVIH et mono-infectés VHC de la cohorte ANRS CO12 CirVir. Parmi ces participants, certains avaient reçu un traitement par AAD au cours du suivi (218).

Dans notre étude, le risque augmenté de mortalité toutes causes chez les participants co-infectés VIH semblait largement être expliqué par l'augmentation du risque de mortalité non-hépatique et non par une augmentation du risque de mortalité hépatique. A notre connaissance, aucune autre étude n'avait étudié l'effet de la co-infection par le VIH sur le risque de mortalité non-hépatique spécifiquement dans une population de patients porteurs du VHC et traités par AAD. Toutefois Salmon et al. ont également retrouvé une augmentation de la mortalité non-hépatique chez les co-infectés VIH/VHC par rapport aux participants mono-infectés VHC (218). Dans notre étude, le sur-risque de mortalité non-hépatique ne semble pas s'expliquer uniquement par les complications classant SIDA. En effet, parmi les 18 décès non-hépatiques observés chez les participants co-infectés par le VIH, un seul était défini comme classant SIDA. Cependant, l'infection par le VIH est également associée à une augmentation de certaines morbi-mortalité non classant SIDA. Cette augmentation peut notamment s'expliquer par l'inflammation chronique et la dérégulation immunitaire engendrée par le VIH (219), mais également par les comportements à risque plus fréquents dans cette population notamment les consommations d'alcool et de tabac (63). D'ailleurs, dans notre population, les consommations d'alcool et tabac déclarées étaient largement supérieures chez les participants co-infectés par le VIH et le VHC par rapport aux participants mono-infectés VHC.

De la même manière, pour les cancers non-hépatiques, le sur-risque observé chez les participants co-infectés par le VIH et le VHC par rapport aux mono-infectés VHC pourrait s'expliquer par l'inflammation chronique et la dérégulation immunitaire (59,220), mais également par les consommations plus fréquentes d'alcool et de tabac (63,220). D'autre part,

l'immunodépression augmente le risque de cancers non-classant SIDA notamment par la moins bonne régulation des virus oncogènes et par un moins bon contrôle des cellules malignes (221).

Enfin, dans cette étude, la co-infection par le VIH n'était pas associée au risque de complications hépatiques (événements et mortalité) chez les participants traités par AAD. Dans deux études précédentes, dont une incluant des participants ayant obtenu une RVS après un traitement par AAD (208), la co-infection par le VIH n'était pas associée non plus au risque de complications hépatiques (208,218). Le fait que nous n'ayons pas mis en évidence de différence entre ces deux populations pour le risque de complications hépatiques peut s'expliquer par différentes raisons. D'une part, du fait des recommandations de traitement différentes entre les deux populations, la proportion de participants cirrhotiques était supérieure chez les participants mono-infectés VHC par rapport aux participants co-infectés VIH/VHC. D'autre part, la population co-infectée par le VIH avait, globalement, une infection par le VIH contrôlée. La quasi-totalité des participants recevait un traitement ARV et une grande majorité avait une charge virale VIH indétectable et des CD4 élevés. Ces facteurs sont protecteurs pour le risque d'événements hépatiques chez les participants co-infectés VIH/VHC (222). Enfin, il est possible que du fait de leur infection par le VIH, les participants co-infectés ait eu un meilleur suivi clinique que les participants mono-infectés VHC avant le développement des AAD, résultant en un meilleur contrôle de l'infection par le VHC.

Cette étude présente certaines limites. Une des limites majeures est la différence de la proportion de participants cirrhotiques entre les deux populations. En effet, les recommandations de traitement françaises ont priorisé les participants cirrhotiques pour les mono-infectés VHC, alors que pour les participants co-infectés par le VIH, aucune restriction n'avait été mise en place. Pour prendre en compte cela, un ajustement sur le statut cirrhotique à l'initiation du traitement AAD a été réalisé. Il est toutefois possible de penser qu'un biais de confusion résiduel persiste.

La deuxième limite majeure de cette étude est le fait que les participants co-infectés VIH/VHC et mono-infectés VHC soient issus de deux cohortes différentes. Cela a pu entraîner une différence dans le suivi des participants ainsi que dans la collecte des événements hépatiques et des cancers non-hépatiques. En effet, les participants co-infectés par le VIH et le VHC

cirrhotiques avaient une visite semestrielle supplémentaire par rapport aux participants mono-infectés VHC. Cette différence de suivi a pu induire une détection plus précoce des événements dans cette population et ainsi engendrer une surestimation de l'effet de la co-infection par le VIH, particulièrement pour les cancers non-hépatiques. Cependant, la recommandation de réaliser une échographie hépatique semestriellement était bien respectée chez les participants mono-infectés VHC, ce qui permet de limiter le risque de détection retardée pour les événements hépatiques. De plus, la déclaration des événements étant indépendante des visites de suivi pour les deux cohortes, il paraît peu probable que cette différence de suivi ait eu un impact sur les associations estimées. D'autant plus que ces deux cohortes ont des procédures similaires pour reporter tous les événements sérieux apparaissant au cours du suivi, et ont mis en place des visites de monitoring importantes pour le contrôle de la qualité des données.

Une autre limite potentiel de cette étude est l'appariement qui a été mis en place. Cela a été réalisé afin de rendre plus comparables les deux populations en ce qui concerne deux facteurs importants pour le risque d'événements que sont l'âge et le sexe. Cela a également eu pour conséquence une réduction de la taille d'étude. En effet, 76 participants co-infectés VIH/VHC (12,8 % de la population finale), ont été exclus car aucun n'appariement n'a pu être réalisé. L'exclusion de ces participants a ainsi conduit à une diminution de la puissance statistique de l'étude et a pu également engendrer un potentiel biais de sélection. Cependant, le nombre de participants exclus est relativement limité et la taille de la population d'étude reste importante.

En conclusion, cette étude a mis en évidence que la co-infection par le VIH était associée à une augmentation de presque deux fois du risque de mortalité toutes causes chez les participants porteurs du VHC et traités par AAD. Cette augmentation s'expliquait par une forte augmentation du risque de mortalité non-hépatique. D'autre part, les participants co-infectés par le VIH et le VHC avaient un risque plus de trois fois plus élevé de cancers non-hépatiques après traitement par AAD. Au contraire, la co-infection par le VIH n'est pas associée au risque de complications hépatiques chez les patients porteurs du VHC et traités par AAD.

VII. EFFETS DIRECT, INDIRECT ET TOTAL DE LA CO-INFECTION PAR LE VIH SUR LE RISQUE DE CANCERS NON-HEPATIQUES CHEZ LES PATIENTS INFECTES PAR LE VHC TRAITES PAR AAD

Après l'initiation d'un traitement par AAD, l'infection par le VIH ne semble donc pas impacter le risque d'événements et de mortalité hépatique, mais est associée à une augmentation du risque de complications non-hépatiques et particulièrement de cancers non-hépatiques. Plusieurs raisons peuvent expliquer ce sur-risque de complications non-hépatiques chez les participants co-infectés par le VIH et le VHC par rapport aux participants mono-infectés VHC. Nous avons donc estimé les différents effets de la co-infection par le VIH sur le risque de cancers non-hépatiques après l'initiation d'un traitement par AAD. Ce travail est actuellement en révision dans le journal « HIV Medicine » (Annexe 11)

1. Contexte

Pour expliquer le sur-risque de cancers non-hépatiques identifié chez les participants porteurs du VIH et de VHC, plusieurs hypothèses sont possibles :

- (1) L'infection par le VIH entraîne une inflammation chronique et une dérégulation du système immunitaire qui sont des facteurs associés au risque de cancers (59,219,223,224).
- (2) Les participants porteurs du VIH ont des consommations d'alcool et de tabac plus fréquentes que la population générale et que les patients porteurs du VHC (63,220). Cela peut notamment s'expliquer par le fait que, pour les patients comme pour les cliniciens, la réduction de ces consommations est vue comme n'étant pas une priorité par rapport à la prise en charge de l'infection par le VIH (225–228). Dans cette population, il y a donc moins d'interventions et des taux de cessation faibles (226). A l'inverse, chez les patients mono-infectés par le VHC, ces taux de cessations sont importants (229).
- (3) L'infection par le VIH est associée à une dérégulation métabolique avec un risque supérieure de diabète et de dyslipidémie qui est également associée au risque de cancers non-hépatiques (230).

(4) Les participants porteurs du VIH sont plus exposés à des virus oncogènes et, du fait de leur système immunitaire défaillant, plus sujets à une évolution défavorable de ces virus (231,232).

Nous avons considéré l'effet de la co-infection par le VIH sur le risque de cancers non-hépatiques dû à l'immunodérégulation et à l'inflammation chronique comme l'effet direct de la co-infection par le VIH et le VHC. L'effet de la co-infection par le VIH qui est expliqué par les consommations de tabac et d'alcool plus fréquentes et par le risque supérieur de syndrome métabolique représentait l'effet indirect de la co-infection par le VIH et le VHC (Figure 19).

Notre objectif principal était donc d'estimer les effets direct, indirect et total de la co-infection par le VIH sur le risque de cancers non-hépatiques chez les participants porteurs du VHC traités par AAD. Dans un second temps, nous avons estimé ces effets sur le risque de cancers non-hépatiques et non liés à un virus oncogène.

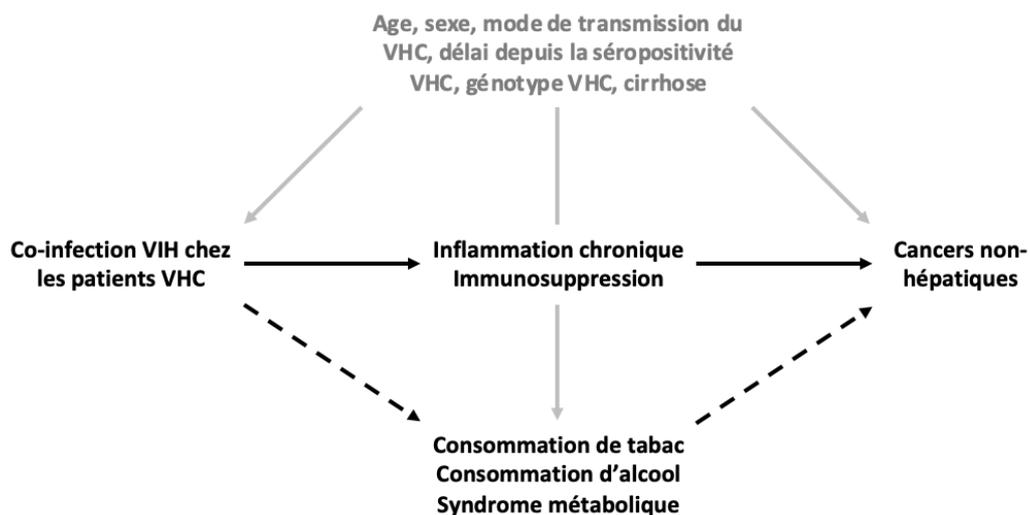


Figure 19. Relation causale supposée entre la co-infection par le VIH chez les patients porteurs du VHC, les consommations d'alcool et de tabac, le syndrome métabolique et le risque de cancers non-hépatiques

2. Populations et Méthodes

2.1 Population d'étude

La population d'étude incluse pour répondre à cet objectif était la même que celle incluse pour répondre à l'objectif précédent (chapitre VI. 2.1 Population d'étude), avec comme critère

d'exclusion supplémentaire, l'antécédent de cancers non-hépatiques au moment de l'initiation du traitement AAD.

2.2 Critère de jugement

Le critère de jugement principal était le délai entre l'initiation du traitement AAD et la survenue d'un cancer non-hépatique, tel que défini précédemment (chapitre IV. 2.3 Morbidité non-hépatique). Le critère de jugement secondaire était le délai entre l'initiation du traitement par AAD et la survenue d'un cancer non-hépatique non lié à un virus oncogène (chapitre IV. 2.3 Morbidité non-hépatique).

2.3 Définition des médiateurs

Les consommations d'alcool et de tabac ont été classifiées en 4 groupes chacune.

Consommation d'alcool :

- (1) Participants déclarant ne pas consommer d'alcool.
- (2) Participants déclarant consommer entre 0 et 20 grammes d'alcool par jour.
- (3) Participants déclarant consommer entre 20 et 60 grammes d'alcool par jour.
- (4) Participants déclarant consommer plus de 60 grammes par jour.

Les consommations d'alcool en gramme par jour ont été estimées en multipliant le nombre de verres d'alcool but par jour par 10 (233). Ces seuils ont été fixés pour refléter les recommandations de Santé Publique France de ne pas consommer plus de 2 verres par jour tous les jours et pas plus de 6 verres en une occasion (234).

Consommation de tabac :

- (1) Participants déclarant ne pas consommer de tabac.
- (2) Participants déclarant consommer entre 0 et 15 cigarettes par jour.
- (3) Participants déclarant consommer entre 15 et 25 cigarettes par jour.
- (4) Participants déclarant consommer plus de 25 cigarettes par jour.

Syndrome métabolique :

La définition du programme national d'éducation sur le cholestérol a été utilisé pour définir la présence d'un syndrome métabolique. Un syndrome métabolique est défini par la présence d'au moins trois critères parmi : l'hypertension artérielle, l'hypertriglycéridémie, une valeur

faible de cholestérol HDL, l'hyperglycémie et l'obésité (235). D'après la définition, l'obésité doit être définie en fonction de la circonférence abdominale. Cette donnée n'étant pas disponible, nous avons utilisé l'IMC. Les facteurs et seuils utilisés pour définir chacun des critères sont présentés dans le tableau ci-dessous (Tableau 13).

Tableau 13. Critères et seuils pour la définition du syndrome métabolique en fonction des recommandations du programme national pour l'éducation sur le cholestérol

Critères	Seuils
Hypertension artérielle	
Pression artérielle systolique	≥ 130 mmHg
Pression artérielle diastolique	≥ 85 mmHg
Hypertriglycéridémie	≥ 150 mg/dl
Cholestérol HDL faible	
Hommes	≤ 40 mg/dl
Femmes	≤ 50 mg/dl
Hyperglycémie	≥ 100 mg/dl
Obésité	≥ 30 kg/m ²

2.4 Méthodes statistiques

Afin d'estimer les effets direct, indirect et total de la co-infection par le VIH sur le risque de cancers non-hépatiques chez les patients porteurs du VHC traités par AAD une analyse de médiation contrefactuelle a été utilisée (décrite précédemment, chapitre IV Méthode 4.2) (190).

L'exposition considérée ici était la co-infection par le VIH, les médiateurs étaient les consommations d'alcool et de tabac ainsi que le syndrome métabolique. Dans cette relation, les facteurs de confusion étaient le sexe, l'âge (en années), la mode de transmission du VHC (IDU, sexuel, transfusion, inconnu et autres), le délai depuis la première sérologie VHC positive (années), le génotype VHC et le statut cirrhotique. L'effet indirect total (EIT) reflète l'effet global des médiateurs sur le risque de cancers non-hépatiques. L'ED reflète l'effet de l'inflammation chronique et de l'immunosuppression en absence d'autre médiateur non pris en compte.

Dans un premier temps, un modèle de Cox à risques proportionnels flexibles, estimant le risque de base par splines cubiques naturelles (236), a été mis en place pour estimer l'association entre la co-infection par le VIH et le risque d'événements, ajusté sur les valeurs de médiateurs et les facteurs de confusion.

Ensuite, pour chaque participant n'étant pas co-infectés par le VIH, la fonction de risque λ_{T1,M^0} a été estimée par le ratio des moyennes pondérées des fonctions de survie et de densité en considérant que ces patients étaient co-infectés par le VIH, mais que leurs valeurs de médiateurs étaient conservées à leurs valeurs observées (Figure 20). La fonction de risque λ_{T0,M^0} a été estimée par le ratio des moyennes pondérées des fonctions de survie et de densité estimées dans la sous-population non co-infectés par le VIH en conservant leurs valeurs de médiateurs à leurs niveaux observés (Figure 20). De la même manière, la fonction de risque λ_{T1,M^1} a été estimée dans la population des participants co-infectés par le VIH (Figure 19).

Pour chaque participant, les poids pour l'estimation des moyennes pondérées des fonctions de survie et de densité étaient égaux à l'inverse de la probabilité que l'exposition soit au niveau auquel elle a été observée. Cette probabilité, a été estimée par des modèles de régression logistiques expliquant la co-infection par le VIH en fonction des facteurs de confusion. L'ED (trait plein, Figure 19) de la co-infection par le VIH sur le risque d'événement est finalement estimé par $\lambda_{T1,M^0} / \lambda_{T0,M^0}$ (190).

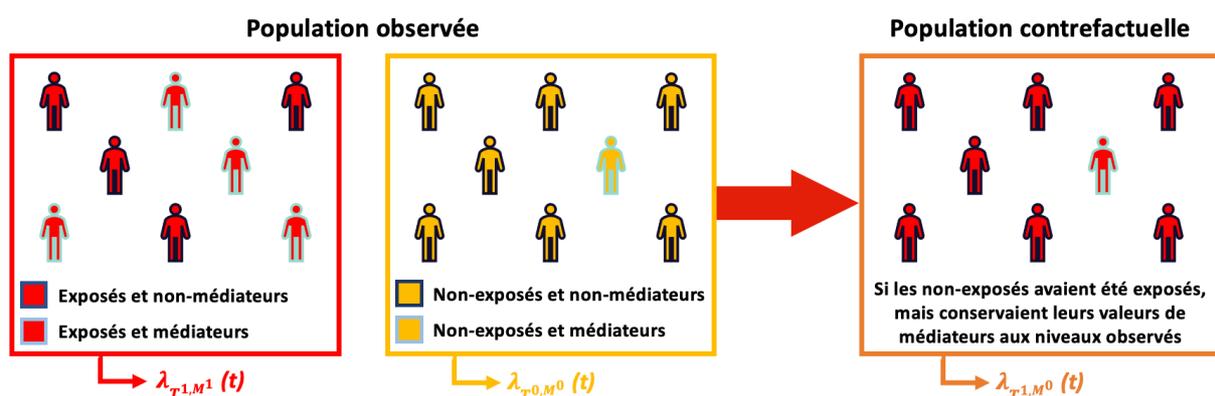


Figure 20. Estimation des fonctions de risques par la méthode de médiation contrefactuelle proposée par Fasanelli et al. (190)

De la même manière, l'EIT (trait pointillé Figure 19) de la co-infection par le VHC sur le risque d'événements a été estimé par $\lambda_{T^1, M^1} / \lambda_{T^1, M^0}$. Finalement, l'effet total de la co-infection par le VHC sur le risque d'événements a été estimé en multipliant l'EIT et l'ED (190)

Les intervalles de confiance à 95 % des effets ont été estimés par des méthodes de bootstrap percentile. Pour cela, 1000 échantillons de bootstrap ont été constitués, les différents effets ont été estimés sur chacun de ces échantillons. Les bornes inférieures et supérieures de l'intervalle de confiance, correspondaient respectivement aux 2,5^{ème} et 97,5^{ème} percentiles de ces estimations.

De la même manière que pour l'étude précédente (chapitre VI. 2.4.2 *Gestion des données manquantes*), une imputation multiple des données manquantes a été réalisée sous l'hypothèse que les données étaient manquantes au hasard.

La même méthodologie a été utilisée pour estimer les effets direct, indirect et total de la co-infection par le VIH sur le risque de cancers non-hépatiques non liés à un virus oncogène. Des analyses de sensibilités ont été réalisées. Dans un premier temps, seule la consommation de tabac puis la consommation d'alcool ont été considérées comme médiateur dans la relation entre co-infection par le VIH et le risque de cancers non-hépatiques.

3. Résultats

3.1 Population d'étude

Après exclusion des participants ayant des antécédents de cancers non-hépatiques, 548 participants co-infectés par le VIH et le VHC et 2 016 participants mono-infectés VHC ont été inclus. Parmi ces participants, 292 et 1 416 avaient une donnée manquante pour au moins une des variables inclus dans l'analyse.

Tableau 14. Caractéristiques des participants issus des cohortes ANRS CO13 HEPAVIH et ANRS CO22 HEPATHER traités par AAD en fonction de la co-infection par le VIH

Caractéristiques	Co-infectés VIH [‡] /VHC* (n = 548)		Mono-infectés VHC* (n = 2016)	
	n	Médiane [IQR [¥]] ou n (%)	n	Médiane [IQR [¥]] ou n (%)
Age (années)	548	52,9 [49,5 ; 56,6]	2016	53,2 [49,5 ; 56,9]
Hommes	548	405 (73,9 %)	2016	1478 (73,3 %)
Mode de transmission VHC*	481		2004	
Usage de drogue injectable		299 (62,2 %)		756 (37,7 %)
Sexuel		85 (17,7 %)		21 (1,0 %)
Transfusion		37 (7,7 %)		465 (23,2 %)
Inconnu		55 (11,4 %)		459 (22,9 %)
Autres		5 (1,0 %)		303 (15,1 %)
Délai séropositivité VHC* (années)	522	17,9 [12,1 ; 22,2]	2016	14,4 [6,3 ; 20,8]
Cirrhose	512	144 (28,1 %)	1896	779 (41,1 %)
Consommation d'alcool (g/jour)	384		1337	
0		211 (54,9 %)		1330 (99,5 %)
]0 ; 20]		133 (34,6 %)		3 (0,2 %)
]20 ; 60]		34 (8,9 %)		1 (0,1 %)
> 60		6 (1,6 %)		3 (0,2 %)
Consommation de tabac (cig/jour)	394		1952	
0		149 (37,8 %)		1048 (53,3 %)
]0 ; 15]		136 (34,5 %)		903 (46,3 %)
]15 ; 25]		75 (19,0 %)		1 (0,1 %)
> 25		34 (8,6 %)		0 (0,0 %)
Syndrome métabolique	325	30 (9,2 %)	979	131 (13,4 %)
Compte de CD4 (cellules/mm³)	543	622 [431 ; 865]		
< 200		31 (5,7 %)		
[200 ; 500[156 (28,7 %)		
≥ 500		356 (65,6 %)		
Charge virale VIH[‡] indétectable	520	68 (13,1 %)		

[‡] Virus de l'Immunodéficience humaine, * Virus de l'hépatite C, [¥] Intervalle interquartile, ^Ψ Antirétroviral

Chez les participants co-infectés par le VIH et le VHC, les participants ayant des données manquantes déclaraient consommer plus d'alcool (48,4 % déclarés consommer actuellement de l'alcool contre 43,4 %, respectivement), et étaient plus fréquemment cirrhotiques (32,3 % vs 23,5 %) par rapport aux participants sans données manquantes. Chez les mono-infectés VHC, les participants ayant au moins une donnée manquante semblaient consommer plus de tabac (48,1 % déclarés consommés entre 0 et 15 cigarettes par jour contre 42,2 %) et avoir moins fréquemment un syndrome métabolique (10,8 % vs 15,0 %) que les participants sans données manquantes (Annexe 12).

Dans la population incluse, l'âge médian était de 52,9 ans [49,5 ; 56,6] et 53,3 ans [49,5 ; 56,9] et 405 (73,9 %) et 1478 (73,3 %) étaient des hommes, respectivement chez les patients co-infectés par le VIH et le VHC et mono-infectés VHC. Les participants co-infectés par le VIH et le VHC consommaient plus d'alcool (45,1 % vs 0,4 %), consommaient plus de tabac (62,9 % vs 46,6 %) et étaient séropositifs au VHC depuis plus longtemps (17,9 ans [12,1 ; 22,2] vs 14,5 [6,3 ; 20,8]) par rapport aux mono-infectés VHC. La distribution du syndrome métabolique n'était pas supérieure chez les patients co-infectés par le VIH et le VHC que chez les patients mono-infectés VHC (9,2 % vs 13,4 %, respectivement) (Tableau 14).

3.2 Cancers non-hépatiques

Après 2,4 ans [1,2 ; 3,3] et 2,9 ans [1,7 ; 3,9] de suivi, 22 cancers non-hépatiques (17 non liés à un virus oncogène) et 28 (aucun lié à un virus oncogène) ont été observés, respectivement chez les participants co-infectés par le VIH et le VHC et mono-infectés par le VHC. Parmi les participants co-infectés par le VIH et le VHC, les cancers les plus observés étaient les cancers de la peau non-mélanomes (n = 4), anaux (n = 2), poumons (n = 2), mélanome (n = 2), nasopharynx (n = 2) et prostate (n = 2). Deux cancers classant SIDA ont également été observés (cancer du col de l'utérus et lymphome non-Hodgkinien). Chez les participants mono-infectés VHC, les cancers les plus observés étaient des cancers de la peau non-mélanome (n = 5), pancréas (n = 5), colorectal (n = 3), poumon (n = 3), rénal/urètre (n = 3) et de la prostate (n = 2).

Globalement, la co-infection par le VIH était associée à une augmentation de plus de 3 fois (HR : 3,7 [1,7 ; 7,0]) du risque de cancers non-hépatiques chez les participants mono-infectés VHC. Cette augmentation était pratiquement exclusivement expliquée par l'ED de la co-infection par le VIH (HR : 3,4 [1,7 ; 6,6]). Au contraire, l'EIT de la co-infection par le VIH,

reflétant l'effet des consommations de tabac, d'alcool et du syndrome métabolique, n'était pas associée significativement au risque de cancers non-hépatiques (HR : 1,1 [0,8 ; 1,5]) chez les participants porteurs du VHC (Figure 21).

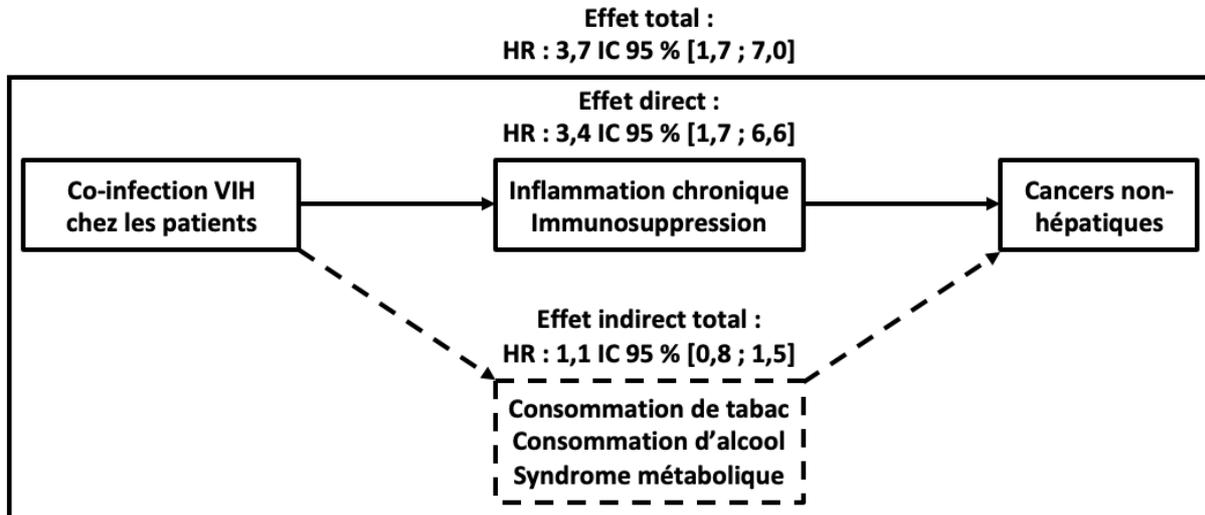


Figure 21. Effets direct, indirect et total de la co-infection par le VIH sur le risque de cancers non-hépatiques chez les participants traités par AAD des cohortes ANRS CO13 HEPAVIH et ANRS CO22 HEPATHER

Lorsque la consommation de tabac puis la consommation d'alcool étaient considérées comme unique médiateur dans la relation étudiée, des résultats similaires étaient retrouvés. Les ED et EIT et effets totaux étaient de 3,4 [1,7 ; 6,6] et 3,4 [1,7 ; 6,5], 1,0 [0,8 ; 1,3] et 1,0 [0,7 ; 1,3] et 3,5 [1,7 ; 6,7] et 3,4 [1,7 ; 6,7], respectivement (Tableau 15).

En considérant les cancers liés à un virus oncogène comme événements compétitifs, l'effet de la co-infection par le VIH sur le risque de cancers non-hépatiques était diminué. Néanmoins, la co-infection par le VIH restait associée à une augmentation significative de plus de trois fois du risque de cancers non-hépatiques (HR : 3,1 [1,6 ; 4,9]). Comme précédemment, cette augmentation s'expliquait majoritairement par l'ED de la co-infection par le VIH (HR : 2,4 [1,2 ; 5,0]), alors que l'EIT de la co-infection augmentait, mais n'était pas significativement associé au risque d'événement (1,3 [0,9 ; 1,7]) (Tableau 15).

Tableau 15. Effets directs, indirects et totaux de la co-infection par le VIH sur le risque de cancers non-hépatiques et de cancers non-hépatiques non liés à un virus oncogène après l'initiation du traitement AAD chez les participants infectés par le VHC des cohortes ANRS CO13 HEPAVIH et ANRS CO22 HEPATHER

Effets	HR[‡]	IC 95 %*
Consommation de tabac seul médiateur		
Effet direct (ED)	3,4	[1,7 ; 6,6]
Effet indirect total (EIT)	1,0	[0,8 ; 1,3]
Effet total	3,5	[1,7 ; 6,7]
Consommation d'alcool seul médiateur		
Effet direct (ED)	3,4	[1,7 ; 6,5]
Effet indirect total (EIT)	1,0	[0,7 ; 1,3]
Effet total	3,4	[1,7 ; 6,7]
Cancers non-hépatiques non liés à un virus oncogène		
Effet direct (ED)	2,4	[1,2 ; 5,0]
Effet indirect total (EIT)	1,3	[0,9 ; 1,7]
Effet total	3,1	[1,6 ; 4,9]

[‡] Hazard Ratio, * Intervalle de confiance à 95 %

4. Discussion

Chez des participants porteurs du VHC et traités par AAD, la co-infection par le VIH était globalement associée à une augmentation de 3,7 fois du risque de cancers non-hépatiques. Cette augmentation s'expliquait par l'effet direct, reflétant l'inflammation chronique et la dérégulation immunitaire engendrée par le VIH. Au contraire, l'effet indirect, reflétant les consommations de tabac et d'alcool et la dérégulation métabolique, de la co-infection par le VIH n'était pas significativement associé au risque de cancers non-hépatiques.

A notre connaissance, aucune autre étude n'a évalué ni l'impact de la co-infection par le VIH ni son effet médié par les consommations d'alcool ou de tabac et le syndrome métabolique sur le risque de cancers non-hépatiques chez les patients porteurs du VHC traités par AAD. Alors que les consommations d'alcool et de tabac ainsi que le syndrome métabolique ont largement été identifiés comme des facteurs de risque de cancers (63,220,230), et que nous

avons bien identifié des consommations supérieures de tabac et d'alcool chez les co-infectés par le VIH, nous n'avons pas retrouvé d'effet médié de la co-infection par le VIH par ces facteurs. Cette absence d'effet peut s'expliquer par une très faible consommation d'alcool déclarée chez les participants mono-infectés VHC, entraînant une faible puissance statistique et qui n'a pas permis d'inclure ces consommations comme des variables continues dans les modèles. Un biais de classification du fait d'une sous-déclaration des consommations d'alcool et de tabac, particulièrement chez les mono-infectés VHC, pourrait expliquer cette absence d'effet. Néanmoins, des différences importantes de consommations d'alcool et de tabac ont déjà été identifiées par des études antérieures (63,220) suggérant que les différences observées dans cette étude ne soient pas biaisées.

Cette étude a certaines limites. Comme discuté pour l'étude précédente (chapitre VI. Discussion), les participants sont issus de deux cohortes différentes, ce qui a pu biaiser les analyses si le mode de recueil des consommations ou des événements sont différents. Cependant, ces deux cohortes ont des modes de recueil des événements et des données similaires. Nous ne pensons donc pas que cela ait eu un réel impact sur les estimations des effets de la co-infection par le VIH sur le risque de cancers non-hépatiques.

D'autre part, une limite importante est la prise en compte des consommations d'alcool et de tabac uniquement au moment de l'initiation du traitement AAD et non des historiques de ces consommations. Il est donc possible que les différences observées entre les deux populations soient dues à des taux de cessation supérieurs chez les mono-infectés VHC par rapport aux co-infectés VIH/VHC. Les mesures des consommations utilisées pourraient donc ne pas refléter les différences réelles de consommations vie entière entre les deux populations. Ce qui pourrait donc expliquer l'absence d'effet indirect de la co-infection par le VIH sur le risque de cancers non-hépatiques.

De plus, pour estimer des effets direct, indirect et total causaux non-biaisés par analyse de médiation, certaines hypothèses doivent être vérifiées (Partie 2.4 chapitre IV Méthode 4.2) (190). L'effet direct estimé ici reflète l'effet de la co-infection par le VIH sur le risque de cancers non-hépatiques expliqué par l'inflammation chronique et de la dérégulation immunitaire, uniquement si aucun médiateur en dehors de ceux considérés dans l'analyse n'affecte cette relation. Pour vérifier cela, les médiateurs et facteurs de confusion ont été identifiés en

utilisant des DAG et il n'est pas apparu que des facteurs n'ont pas été pris en compte. Il n'est cependant pas possible d'exclure que certains facteurs n'ont pas été pris en compte ce qui pourrait avoir engendré des estimations biaisées.

Une autre limite de cette étude, engendrée par la méthode de médiation utilisée, est qu'il n'a pas été possible d'estimer des effets indirects de la co-infection par le VIH spécifiques à chaque médiateur (190). Cette estimation globale a pu entraîner une dilution de l'effet médié par rapport à une estimation des effets indirects spécifiques à chaque médiateur si au moins un médiateur n'était pas associé au risque de cancers non-hépatiques. Pour prendre en compte cette limite, des analyses de sensibilités ont été réalisées en ne prenant en compte que la consommation de tabac puis la consommation d'alcool comme médiateur. Les résultats de ces analyses de sensibilité étaient similaires à ceux retrouvés lors de l'analyse principale suggérant un faible impact de la prise en compte globale des médiateurs sur l'estimation de l'effet indirect.

D'autre part, les données concernant les médiateurs étaient fréquemment manquantes, ce qui pourrait avoir induit un biais de sélection, particulièrement si ces données étaient manquantes non au hasard. Pour réduire ce risque, en plus des variables incluses dans les modèles de médiation, des facteurs liés à chaque variable manquante ont été prises en compte dans les modèles d'imputation. De plus, les données manquantes étaient particulièrement fréquentes pour le syndrome métabolique du fait de sa définition qui dépend de 5 critères. Pour réduire l'impact de cette définition, ces 5 critères ont été imputés puis la définition du syndrome métabolique a été réalisée pour chaque participant.

Enfin, les populations co-infectées par le VIH et le VHC et mono-infectés VHC incluses étaient fortement différentes notamment en ce qui concerne le mode de transmission du VHC. En effet, les co-infectés par le VIH étaient plus fréquemment infectés par le VHC via usage de drogue que les participants mono-infectés par le VHC (62,6 % vs 37,6 %). L'usage de drogue injectable étant associée à la fois à une augmentation des comportements à risque comme les consommations d'alcool et de tabac (237) et aux risques de différentes complications (238,239), ces différences pourraient expliquer les résultats retrouvés et notamment l'absence d'effet significatif des médiateurs dans cette relation. Pour estimer les effets direct

et indirect de l'infection par le VIH sur le risque de cancers non-hépatiques, une comparaison des participants porteurs du VIH à la population générale pourrait être plus adaptée.

Cette étude a également plusieurs forces. La première étant la taille de la population d'étude. En effet, 2 564 participants, tous ayant reçu un traitement par AAD, ont été inclus. Cela a permis d'obtenir une puissance statistique satisfaisante pour pouvoir mettre en évidence des effets significatifs s'ils existent. Ensuite, la méthode de médiation utilisée ici, présente plusieurs avantages. Étant donné qu'il s'agit d'une approche contrefactuelle, elle ne nécessite pas de modélisation de la relation entre les médiateurs et l'événement ce qui permet d'étudier des médiateurs continus ou catégoriels non-indépendants. De plus, cette méthode ne requiert pas que l'hypothèse d'événements rares soit vérifiée pour estimer sans biais les différents effets (190). Une autre force de cette étude est le recours aux données des cohortes ANRS CO13 HEPAVIH et ANRS CO22 HEPATHER. Ces deux cohortes prospectives, françaises utilisent des règles strictes pour le monitoring des données assurant leurs grandes qualités. Enfin, à notre connaissance, cette étude est la première à estimer les effets direct et médié de la co-infection par le VIH sur le risque de cancers non-hépatiques chez des participants porteurs du VHC et traités par AAD.

En conclusion, chez des patients porteurs du VHC et traités par AAD, la co-infection par le VIH était associée à une augmentation de 3,7 fois du risque de cancers non-hépatiques trois ans après l'initiation du traitement par AAD. Ce sur-risque était observé bien que les participants co-infectés par le VIH aient une infection par le VIH bien contrôlée. Cette augmentation s'expliquait en grande partie par l'effet direct, reflétant l'inflammation chronique et la dérégulation immunitaire, de la co-infection par le VIH qui était associée à une augmentation de plus de trois fois du risque de cancers non-hépatiques. Au contraire, l'effet indirect, reflétant les consommations de tabac et d'alcool et le syndrome métabolique plus fréquents dans cette population, de la co-infection par le VIH, n'était pas associé significativement au risque de cancers non-hépatiques.

VIII. IMPACT DE L'INFECTION PAR LE VHC ET DE LA REPONSE VIROLOGIQUE SOUTENUE SUR LE RISQUE DE MORTALITE ET DE MORBIDITE CHEZ LES PATIENTS PORTEURS DU VIH

D'après nos résultats, chez les participants traités par le VHC, l'infection par le VIH n'était pas associée au risque d'événements hépatiques après l'initiation du traitement AAD. Par contre, l'infection par le VIH augmentait le risque de complications non-hépatiques et ce sur-risque était probablement dû à l'effet de la dérégulation immunitaire et de l'inflammation chronique. Nous avons donc ensuite souhaité évaluer l'effet de l'infection par le VHC et de sa guérison sur le risque de mortalité globale et d'événements liés au VHC et/ou au VIH chez des patients porteurs du VIH après l'initiation d'un traitement ARV. Ce travail est réalisé en collaboration avec ART-CC (Université de Bristol, investigateur principal Jonathan Sterne). Les résultats de ces analyses ont été présentés au comité de pilotage de la collaboration ART-CC et discuté avec le groupe de travail spécifique à ce projet. Le manuscrit est en cours de préparation pour soumission à un journal international à comité de lecture.

1. Contexte

Puisque les deux virus partagent des modes de transmission, la co-infection par le VHC est fréquente chez les patients porteurs du VIH (2,240). Chez les participants porteurs du VIH, l'infection par le VHC est associée à une augmentation de la mortalité (241,242) et de la morbidité (91,92). Les DAA permettent de guérir la quasi-totalité des personnes traités et sont recommandés pour l'ensemble des participants porteurs du VHC. Ils pourraient donc permettre de réduire le sur-risque d'événements engendrés par le VHC. Cependant, comme nous l'avons observé précédemment, malgré la RVS un risque important semble persister chez les patients anciennement co-infectés par le VHC et particulièrement chez les participants ayant une maladie hépatique avancée (11,204). Il semblerait donc que malgré la guérison du VHC, un délai soit nécessaire pour complètement éliminer le risque engendré par l'infection par le VHC. Notre objectif était donc d'estimer les effets dépendants du temps de la co-infection par le VHC et de sa guérison sur le risque de mortalité toutes causes ainsi que sur le risque d'événements classant SIDA et de cancers non-hépatiques non-classant SIDA chez les participants porteurs du VIH après l'initiation d'un traitement par ARV.

2. Population et Méthodes

2.1 Population d'étude

Pour cette étude, nous avons inclus les participants issus de la collaboration ART-CC (décrite précédemment, chapitre IV Méthodes 1.3 Collaboration ART-CC). Ces participants ont été suivis à partir de l'initiation d'une trithérapie ARV. Pour être inclus dans cette étude, les participants devaient présenter une sérologie négative au VHC lors de l'initiation du traitement ARV. De plus, les participants issus de cohortes pour lesquelles aucune sérologie VHC n'a été réalisée au cours du suivi ont également été exclus de l'analyse.

2.2 Expositions d'intérêt

Ici, nous nous sommes intéressés à la fois à l'effet de la co-infection par le VHC et dans un second temps de sa guérison, évaluée par la RVS. Ces deux variables ont été considérées comme des variables dépendantes du temps. La co-infection par le VHC a été définie par une charge virale VHC détectable et les participants ont été considérés comme co-infectés par le VHC à partir de la première sérologie VHC positive. La RVS a été définie comme présenté précédemment (chapitre IV. 3.1 Réponse virologique soutenue). Les participants étaient considérés comme ayant obtenu une RVS à partir de 12 ou 24 semaines après la fin du traitement en fonction de la génération de traitement (Figure 22).

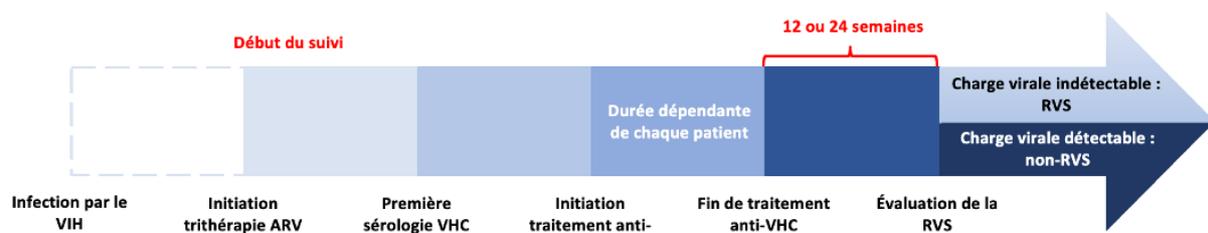


Figure 22. Suivi des participants et évaluation de la co-infection par le VHC et de la RVS chez les participants de la collaboration ART-CC

Les participants co-infectés par le VHC recevant un traitement anti-VHC sont considérés comme porteurs du VHC jusqu'à l'obtention de la RVS. Si ces participants n'obtiennent pas une RVS suite au traitement alors ils sont considérés comme toujours porteurs du VHC.

2.3 Critère de jugement

Pour cette étude, nous nous sommes intéressés à plusieurs événements. Dans un premier temps, le critère de jugement principal était le délai entre l'initiation du traitement ARV et la survenue d'un décès toutes causes (chapitre IV. 2.3 Mortalité toutes causes). Dans un second temps, les critères de jugements secondaires étaient la survenue d'un événement classant SIDA et les cancers non-classant SIDA non-hépatiques (chapitre IV. 2.3 Morbidité non-hépatique).

2.4 Méthodes statistiques

Les incidences de chacun des événements étudiés ainsi que leurs intervalles de confiance ont été estimées par des modèles de Poisson. Elles ont été estimées globalement et en fonction de l'âge des participants (< 30 ans, [30 ; 40[, [40 ; 50[et \geq 50 ans), du sexe et de la valeur de CD4 (< 200 cellules/mm³, [200 ; 500[et \geq 500 cellules/mm³).

Les effets dépendants du temps de la co-infection par le VHC et de la RVS sur le risque d'événements chez les participants porteurs du VIH ont été estimé par un modèle de Cox à risques proportionnels avec des expositions cumulées pondérées (méthode décrite chapitre II. 2.2 Variables et effets dépendants du temps) (194). La co-infection par le VHC ainsi que la RVS ont donc été considérées comme des variables dépendantes du temps. Le risque de mortalité des participants co-infectés par le VIH et le VHC étaient ainsi comparé à celui des participants mono-infectés VIH ayant des temps depuis la mise sous ARV similaires (idem pour les participants ayant obtenu une RVS) (Figure 23). Afin d'attribuer les poids nécessaires pour l'estimation des effets dépendants du temps, le suivi des participants a été découpé de manière mensuelle. Les participants étaient considérés comme étant co-infectés par le VHC (RVS), s'ils l'avaient été avant le début du mois étudié. En chaque temps, ces variables ont ensuite été modélisées comme la somme pondérée des mois suivant la première sérologie VHC positive (RVS) jusqu'au temps étudié. Les poids ont été attribués par des fonctions splines restreintes cubiques (194). Ce sont ces variables pondérées qui ont été incluses dans les modèles. Le HR de la co-infection par le VHC (RVS) pour chaque temps t depuis la première sérologie VHC positive (RVS) a été estimé en comparant les participants exposés au VHC (RVS) durant t mois par rapport à des participants jamais exposés au VHC.

Le nombre de nœuds fixé pour les fonctions splines a été défini en fonction du critère d'information Bayésien (BIC). Le modèle ayant le BIC le plus faible a été sélectionné, parmi les modèles comportant 1, 2 ou 3 nœuds intérieurs ainsi que deux nœuds aux extrémités de distributions des délais entre la co-infection par le VHC et la survenue de l'événement, le dernier suivi ou l'obtention d'une RVS, et entre l'obtention de la RVS et la survenue de l'événement ou la date de dernier suivi. Pour tous les événements, le meilleur modèle était obtenu lorsqu'un seul nœud intérieur était fixé.

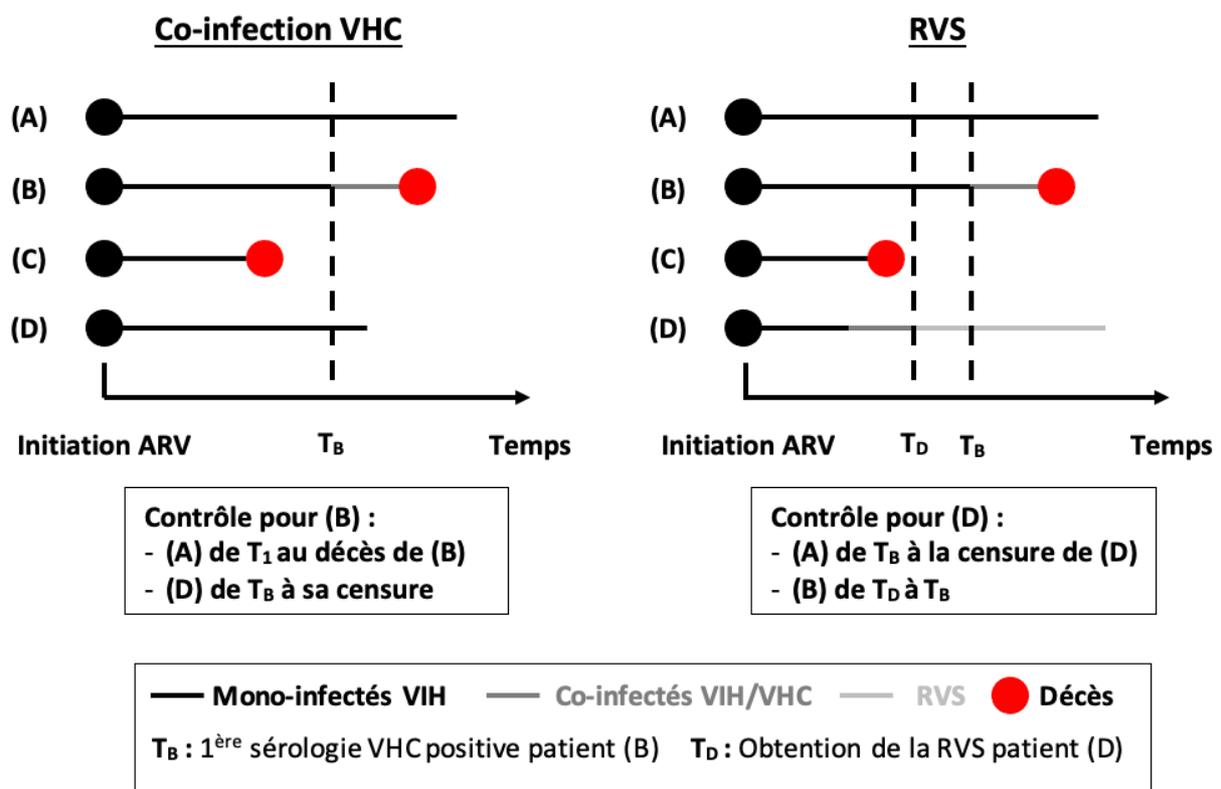


Figure 23. Illustration de la prise en compte de la co-infection par le VHC et de la RVS comme variables dépendantes du temps et des groupes contrôle constitués

Dans le modèle ont été incluses les variables de pondération, l'âge (en année), le sexe, le mode de transmission du VIH (hétérosexuel, homo/bisexuel, injection de drogue, autre et inconnu) et la période d'initiation des ARV (avant 1999, 2000 – 2003, 2004 – 2007, 2008 – 2011, 2012 – 2015 et à partir de 2016). Les participants ayant des données manquantes pour les facteurs d'ajustement retenus ont été exclus de l'analyse. Pour identifier les facteurs de confusion dans la relation, un DAG a été construit. Nous avons pris en compte l'âge et le sexe qui sont des

facteurs de risque connu pour la mortalité (également pour les autres événements étudiés) et également d'infection par le VHC (Figure 24).

Le mode de transmission du VIH a également été pris en compte comme facteur de confusion dans l'analyse. En effet, le VHC se transmettant par contact sanguin, les patients infectés par le VIH à la suite d'usage de drogue injectable ont un risque plus important d'être également porteurs du VHC que les participants ayant été contaminés par le VIH par voies sexuelles ou une autre voie (2,243). De plus, ces participants sont également plus à risque de décéder et de développer des événements cliniques sévères (238,239) (Figure 24).

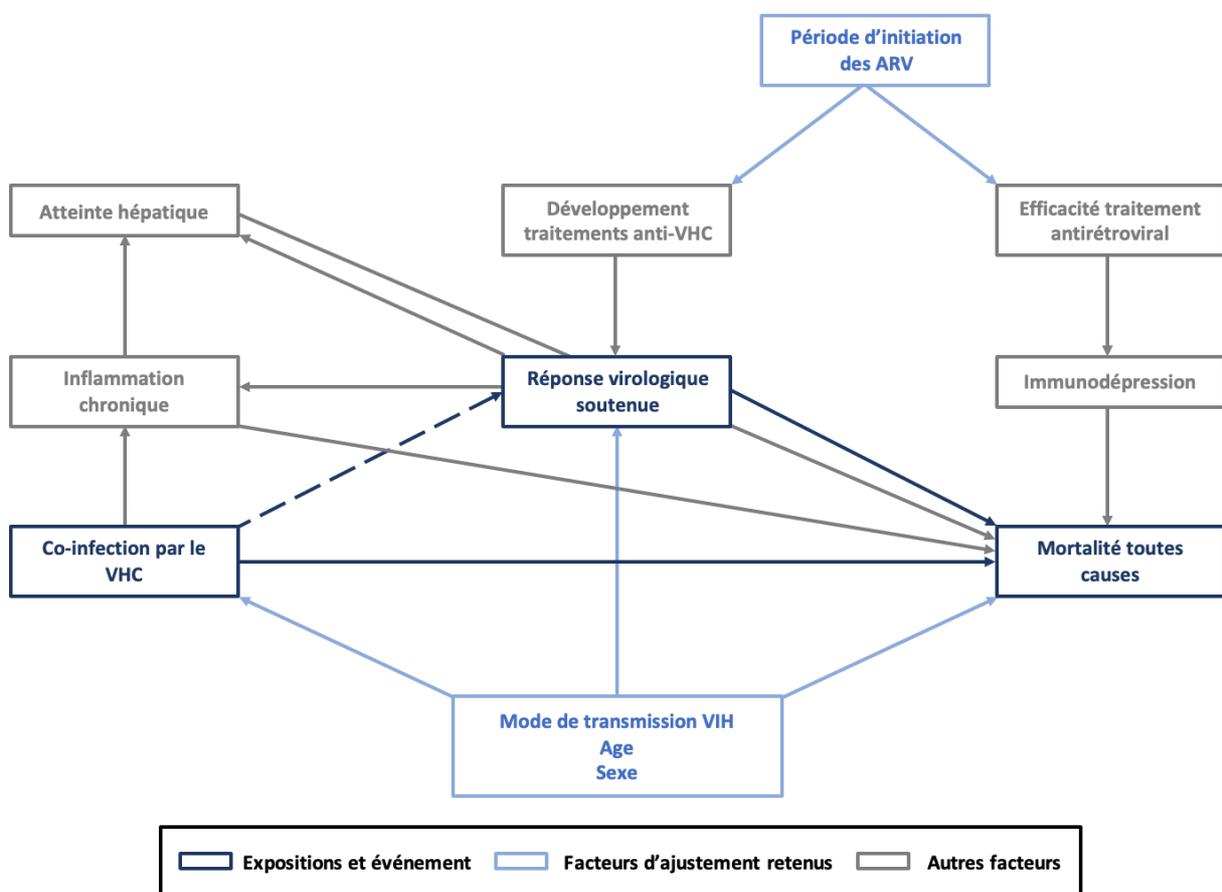


Figure 24. Relation entre la co-infection par le VHC, la RVS et la mortalité toutes causes chez les participants porteurs du VIH (2,5,47,104,105,108,109,238,239,243)

Enfin, d'après les données de la littérature, il nous a paru important de prendre en compte la période d'initiation du traitement ARV comme facteur de confusion. En effet, depuis la mise en place des premières trithérapies ARV, ces traitements ont été grandement améliorés. Cela a permis de réduire leurs effets indésirables et d'obtenir un meilleur contrôle de l'infection

par le VIH et ainsi une réduction du risque d'événement qui lui sont liés (classant SIDA ou non) et de mortalité toutes causes (5,47). De plus, en même temps que les traitements anti-VIH émergeaient et s'amélioraient, les traitements contre le VHC progressaient. Au début du suivi des participants au sein des différentes cohortes de cette collaboration, les participants qui devenaient co-infectés par le VHC ne pouvaient être traités que par interféron. Ces traitements n'étaient que peu efficaces chez les patients co-infectés par le VIH et le VHC et n'étaient pas recommandés pour les patients ayant une atteinte hépatique avancée (244,245). Ils ne permettaient d'obtenir une RVS que chez peu de participants (104,105). Ensuite, de nouvelles générations de traitements anti-VHC ont été développées. Ces nouvelles générations permettaient d'obtenir plus fréquemment une RVS (108,109). De plus, depuis l'arrivée des AAD, tous les patients porteurs du VHC, porteurs ou non du VIH, peuvent recevoir un traitement anti-VHC (117). Du fait de la censure des participants, suite à la survenue d'un événement ou des perdus de vue, les participants ayant initié un traitement par ARV dans les années les plus récentes avaient donc plus de chances d'obtenir une RVS, s'ils devenaient co-infectés par le VHC. Ils avaient également plus de chances de recevoir un traitement ARV hautement efficace et présentant peu d'événements indésirables par rapport aux participants ayant initié un traitement ARV (Figure 24).

2.4.1 Analyses de sensibilité

Afin d'évaluer la robustesse des résultats obtenus, des analyses de sensibilités ont été réalisées. Dans un premier temps, l'effet global de la co-infection par le VHC et de la RVS sur le risque des événements étudiés au cours de l'ensemble du suivi ont été estimés par des modèles de Cox à risque proportionnels. Pour ces modèles, la co-infection par le VHC et la RVS étaient considérées comme des variables dépendantes du temps, mais leurs effets étaient fixes, aucune pondération n'était mise en place. Dans un second temps, un modèle de Cox à risque proportionnels a été mis en place pour estimer deux effets de la RVS sur le risque d'événement. Un premier, dans la première année suivant l'obtention de la RVS et un second après cette première année et jusqu'à la fin du suivi des participants. Pour ces deux analyses de sensibilité, les facteurs d'ajustement retenus étaient les mêmes que pour l'analyse principale.

3. Résultats

3.1 Population d'étude

Parmi les 122 636 participants inclus au sein de la collaboration ART-CC, 75 597 présentés un test négatif au VHC avant l'initiation du traitement ARV. Après exclusion des participants ayant une donnée manquante pour le mode de transmission du VIH, la population finale était composée de 62 495 participants. Chez ces participants, 2 756 ont été séropositifs au VHC au cours du suivi, dont 984 ont reçu un traitement anti-VHC et 649 ont obtenu une RVS (Figure 25).

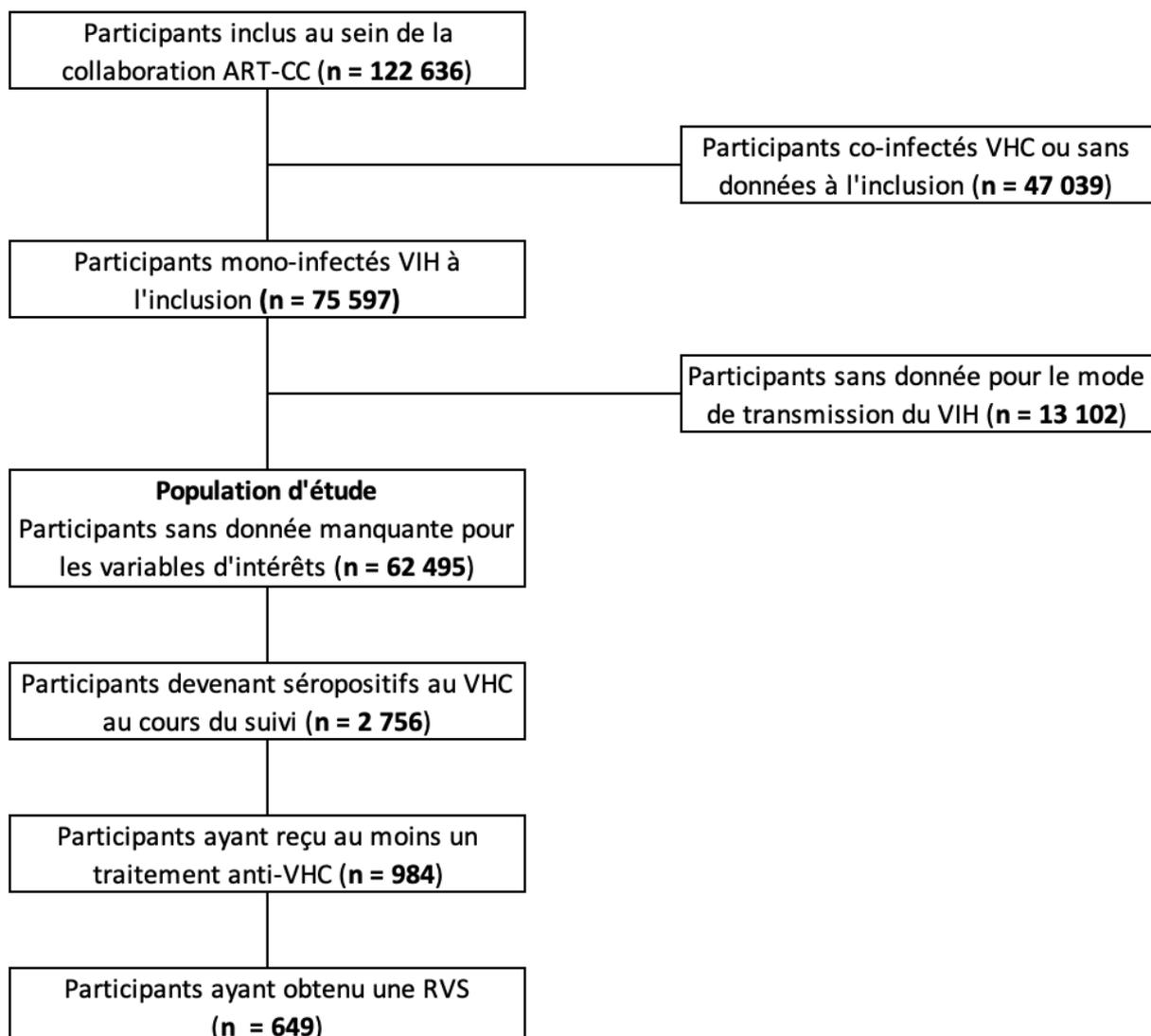


Figure 25. Diagramme de flux des participants issus de la collaboration ART-CC inclus dans cette analyse

Au moment de l'initiation du traitement ARV, l'âge médian dans la population était de 37,7 ans [30,7 ; 46,0] et une majorité des participants étaient des hommes (81,1 %). La transmission du VIH était le plus fréquemment survenue suite à une exposition homo-bisexuelle (58,0 %) ou hétérosexuelle (33,9 %). Au moment de l'initiation du traitement ARV, les participants avaient une valeur de CD4 de 271 cellules/mm³ [133 ; 410] en médiane. La majorité des participants avaient initié un traitement ARV entre 2008 et 2011 (25,4 %) ou entre 2012 et 2015 (26,2 %). Les traitements ARV les plus observés étaient des combinaisons de 2 NRTI et 1 NNRTI (40,7 %), puis 2 NRTI et 1 IP (35,0 %), 2 NRTI et 1 INI (14,7 %) (Tableau 16).

Le délai médian entre l'initiation du traitement ARV et la première sérologie VHC positive était de 3,9 ans [1,5 ; 7,5] et de 6,6 ans [3,7 ; 11,1] entre l'initiation des ARV et l'obtention de la RVS. La majorité des participants co-infectés par le VHC au cours du suivi l'ont été après 2008 (21,8 % entre 2008 et 2011, 32,6 % entre 2012 et 2015 et 23,0 % entre 2016 et 2019). En médiane le délai entre la première sérologie VHC positive et l'obtention de la RVS était de 1,7 ans [1,1 ; 4,3]. Ce délai diminuait plus la période de la première sérologie VHC positive était récente. En effet, il passait de 10,2 ans [4,2 ; 17,3] et 7,8 ans [3,0 ; 13,5] pour les patients ayant eu une première sérologie VHC positive entre 1996 et 1999 et 2000 et 2003 à 1,4 ans [1,0 ; 2,2] et 0,8 an [0,6 ; 1,1] entre 2012 et 2015 et entre 2016 et 2019 (Annexe 15). Les participants ayant obtenu une RVS l'avaient majoritairement obtenu suite à un traitement à base d'interféron (47,0 %) ou par AAD (45,2 %) et très peu après un traitement par IP (7,9 %). Les participants ayant obtenus une RVS, l'ont principalement obtenu durant les dernières années de suivis (27,7 % entre 2012 et 2015 et 47,2 % entre 2016 et 2019) (Annexes 13 et 14).

Logiquement, au moment de la première sérologie VHC positive et de l'obtention de la RVS, les participants étaient plus âgés, 41,7 ans [35,5 ; 48,5] et 45,5 ans [38,1 ; 51,6]. La proportion de femmes diminuée encore chez les patients séropositifs au VHC au cours du suivi (12,2 %) et chez les participants ayant obtenu une RVS (7,6 %). Les participants co-infectés par le VHC étaient plus fréquemment porteurs du VIH suite à l'utilisation de drogue injectable (24,1 %) par rapport aux participants mono-infectés VIH, mais également par rapport aux participants ayant obtenu une RVS (18,5 %). Reflets de l'efficacité des traitements ARV, les valeurs de CD4 augmentaient au moment de la première sérologie VHC positive (522 cellules/mm³ [340 ; 719]) et de la RVS (570 cellules/mm³ [388 ; 750]). Concernant l'atteinte hépatique, chez les participants pour lesquels il était possible de la définir, les scores de FIB-4 étaient similaires

dans les 3 populations, 1,0 [0,7 ; 1,4], 1,1 [0,8 ; 1,7] et 1,1 [0,8 ; 1,6] au moment de l'initiation du traitement ARV, de la première sérologie VHC positive et de la RVS, respectivement (Annexes 13 et 14).

Tableau 16. Caractéristiques des participants de la collaboration ART-CC séronégatifs au VHC au moment de l'initiation du traitement ARV (n = 62 495)

Caractéristiques	N	Médiane [IQR[‡]] ou n (%)
Age (années)	62 495	37,7 [30,7 ; 46,0]
Femmes	62 495	11 799 (18,9 %)
Mode de transmission VIH[‡]	62 495	
Homo/bisexuel		36 273 (58,0 %)
Injection de drogue		1 799 (2,9 %)
Hétérosexuel		21 217 (33,9 %)
Autres		680 (1,1 %)
Inconnu		2 526 (4,0 %)
Année d'initiation ARV^ψ	62 495	
1996-1999		5 332 (8,5 %)
2000-2003		7 316 (11,7 %)
2004-2007		10 695 (17,1%)
2008-2011		15 843 (25,4 %)
2012-2015		16 383 (26,2 %)
2016-2019		6 926 (11,1 %)
Molécules ARV^ψ	62 495	
2 NRTI [§] + 1 NNRTI [§]		25 420 (40,7 %)
2 NRTI [§] + 1 IP [£]		21 882 (35,0 %)
2 NRTI [§] + 1 INI ^{**}		9 177 (14,7 %)
Autres		6 016 (9,6 %)
CD4 (cellules/mm³)	61 767	271 [133 ; 410]
< 200		21 937 (35,5 %)
[200 ; 500[30 185 (48,9 %)
≥ 500		9 645 (15,6 %)
Charge virale VIH[‡] (log cop/mL)	61 730	4,9 [4,3 ; 5,4]
Classification SIDA[¶]	62 495	12 637 (20,2 %)
FIB-4	27 535	1,0 [0,7 ; 1,4]

[‡] Virus de l'Immunodéficience humaine, [‡] Intervalle interquartile, ^ψ Antirétroviral, [§] Inhibiteur nucléotidique de la transcriptase inverse, [§] Inhibiteur non nucléotidique de la transcriptase inverse, [£] Inhibiteur de la protéase, ^{**} Inhibiteurs de l'intégrase, [¶] Syndrome d'immunodéficience acquise

3.2 Mortalité toutes causes

Le suivi médian des participants était de 6,8 ans [3,4 ; 11,3] entre l'initiation du traitement ARV et la survenue d'un décès, la co-infection par le VHC ou la date de dernière visite, 4,0 ans [1,7 ; 8,1] entre la co-infection par le VHC et la survenue d'un décès, l'obtention de la RVS ou la dernière visite de suivi et de 2,8 ans [1,8 ; 5,8] entre la RVS et la survenue d'un décès ou la dernière visite de suivi.

Tableau 17. Taux de mortalité après l'initiation du traitement ARV en fonction de la co-infection par le VHC et la RVS chez les participants de la collaboration ART-CC

Caractéristiques	Mono-infectés VIH [‡] (n = 62 495)		Co-infectés VIH [‡] /VHC* (n = 2 756)		Participants RVS [°] (n = 649)	
	Décès	Incidence [IC 95 % [¥]]	Décès	Incidence [IC 95 % [¥]]	Décès	Incidence [IC 95 % [¥]]
Globalement	3 722	7,5 [7,3 ; 7,8]	154	10,6 [9,0 ; 12,4]	13	4,3 [2,5 ; 7,4]
Age (années)						
< 30	395	3,7 [3,4 ; 4,1]	10	7,3 [3,9 ; 13,6]	0	-
[30 ; 40[1 001	5,3 [5,0 ; 5,7]	55	9,4 [7,2 ; 12,2]	1	1,2 [0,2 ; 8,4]
[40 ; 50[969	7,6 [7,1 ; 8,1]	48	9,5 [7,2 ; 12,2]	6	4,6 [2,1 ; 10,3]
≥ 50	1 357	18,8 [17,8 ; 19,8]	41	18,1 [13,4 ; 24,6]	6	8,0 [3,6 ; 17,8]
Sexe						
Femmes	620	5,8 [5,4 ; 6,3]	34	13,0 [9,3 ; 18,1]	2	7,3 [1,8 ; 29,3]
Hommes	3 102	8,0 [7,7 ; 8,3]	120	10,1 [8,4 ; 12,0]	11	4,0 [2,2 ; 7,2]
CD4 (cellules/mm³)						
< 200	2 219	11,4 [10,9 ; 11,9]	41	20,5 [15,1 ; 27,9]	1	6,4 [0,9 ; 45,6]
[200 ; 500[1 167	4,9 [4,7 ; 5,2]	57	9,9 [7,7 ; 12,9]	6	4,4 [2,0 ; 9,7]
≥ 500	4 246	4,3 [3,8 ; 4,9]	49	7,7 [5,8 ; 10,2]	4	2,8 [1,1 ; 7,6]

[‡] Virus de l'immunodéficience humaine, * Virus de l'hépatite C, [°] Réponse virologique soutenue, [¥] Intervalle de confiance à 95 %

Trois mille huit cent quatre-vingt-neuf décès ont été observés au cours de ces périodes. Parmi eux, 3 722 ont été observés chez les participants jamais porteurs du VHC, 154 chez les co-infectés VIH/VHC n'ayant pas obtenu de RVS et 13 chez les participants ayant obtenu une RVS. Les taux de mortalité correspondants semblaient augmenter chez les participants co-infectés par le VIH/VHC (10,6 pour 1000 PA [9,0 ; 12,4]) puis diminuer chez les participants ayant

obtenu une RVS (4,3 pour 1000 PA [2,5 ; 7,4]) par rapport aux participants mono-infectés VIH (7,5 pour 1000 PA [7,3 ; 7,8]). Dans les trois populations, les taux de mortalité augmentaient avec l'âge et diminuaient lorsque la valeur de CD4 augmentait (Tableau 17).

Après prise en compte des facteurs de confusion, la co-infection par le VHC était associée à une augmentation de la mortalité toutes causes en tout temps après la première sérologie VHC positive par rapport aux participants mono-infectés par le VIH ayant des temps depuis l'initiation des ARV similaires. Dans un premier temps, le sur-risque de mortalité liée à la co-infection par le VHC chez les participants porteurs du VIH augmentait de 14 % à 2 ans (HR : 1,14 [0,98 ; 1,32] pour atteindre 29 % à 5 ans après la première sérologie VHC positive (HR : 1,29 [1,01 ; 1,65]). Ensuite, le risque associé à la co-infection par le VHC était stable jusqu'à la fin de la période d'étude, atteignant 34 % à 10 ans après la première sérologie VHC positive (HR : 1,34 [1,02 ; 1,73]) par rapport aux participants mono-infectés VIH (Figure 26 A). L'analyse de sensibilité réalisée montrait des résultats similaires. Globalement, les participants co-infectés par le VIH et le VHC avaient un risque de mortalité toutes causes supérieurs à celui des participants mono-infectés par le VIH (HR : 1,40 [1,18 ; 1,67] sur l'ensemble de la période d'étude (Annexe 16).

Au contraire, par rapport aux participants mono-infectés VIH ayant des durées de traitement ARV similaires, chez les participants ayant obtenu une RVS, une diminution du risque de mortalité était observée. Cette diminution s'observait dès l'obtention de la RVS et jusqu'à la fin de la période d'étude. L'effet protecteur de la RVS sur le risque de mortalité augmentait dans les premières années suivant l'obtention de la RVS, avec un risque de décès toutes causes diminué de 44 % à 1 an (HR : 0,56 [0,26 ; 0,76]), 62 % à 2 ans (HR : 0,38 [0,12 ; 0,62]) et de 76 % à 4 ans (HR : 0,24 [0,04 ; 0,48]) par rapport aux mono-infectés VIH (Figure 26B). Sur l'ensemble de la période d'étude, la RVS était globalement associée à une diminution du risque de mortalité toutes causes par rapport aux participants mono-infectés par le VIH (HR : 0,56 [0,32 ; 0,97], et cette diminution du risque était plus marquée 1 an après la RVS (HR : 0,52 [0,28 ; 0,98]), que dans l'année suivant l'obtention de la RVS (HR : 0,72 [0,23 ; 2,24]) (Annexe 16)

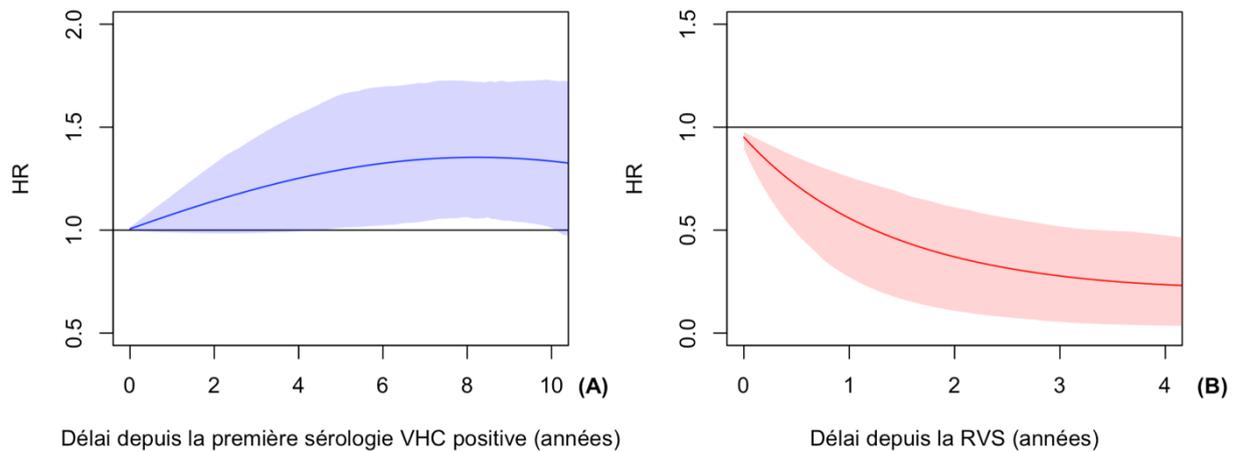


Figure 26. Effets dépendants du temps de la co-infection par le VHC **(A)** et de la RVS **(B)** sur le risque de mortalité toutes causes après l'initiation du traitement ARV, en comparaison aux participants mono-infectés VIH, chez les participants de la collaboration ART-CC (n = 62 311)

3.3 Évènements classant SIDA

Après l'exclusion des participants ayant des antécédents d'évènements classant SIDA, 62 311 participants mono-infectés VIH ont été inclus. Parmi eux, 2 556 ont eu une sérologie positive au VHC au cours du suivi sans avoir eu d'évènement classant SIDA avant cela dont 581 ont obtenu une RVS et n'avaient pas développé d'évènement classant SIDA précédemment. Respectivement, 4 801, 105 et 12 évènements classant SIDA ont été observés chez les participants mono-infectés VIH, co-infectés VIH/VHC et ayant obtenu une RVS.

Les taux d'incidences étaient similaires chez les participants mono-infectés VIH (10,4 pour 1000 PA [10,1 ; 10,7]), et les participants co-infectés par le VIH et le VHC (8,0 pour 1000 PA [6,6 ; 9,7]) et supérieurs par rapport aux participants ayant obtenu une RVS (4,6 pour 1000 PA [2,6 ; 8,1]). Dans les trois populations, les taux d'incidence d'évènements classant SIDA les plus élevés étaient observés chez les participants ayant une valeur de CD4 inférieure à 200 cellules/mm³ (17,0 pour 1000 PA [16,4 ; 17,6], 17,3 pour 1000 PA [12,0 ; 24,9] et 25,4 pour 1000 PA [8,2 ; 78,9], respectivement) (Tableau 18).

Tableau 18. Incidence d'événements classant SIDA après l'initiation du traitement ARV en fonction de la co-infection par le VHC et la RVS chez les participants de la collaboration ART-CC

Caractéristiques	Mono-infectés VIH [‡] (n = 62 311)		Co-infectés VIH [‡] /VHC* (n = 2 556)		Participants RVS [°] (n = 581)	
	SIDA [§]	Incidence [IC 95 % [¥]]	SIDA [§]	Incidence [IC 95 % [¥]]	SIDA [§]	Incidence [IC 95 % [¥]]
Globalement	4 801	10,4 [10,1 ; 10,7]	105	8,0 [6,6 ; 9,7]	12	4,6 [2,6 ; 8,1]
Age (années)						
< 30	858	8,5 [8,0 ; 9,1]	12	9,3 [5,3 ; 16,4]	0	-
[30 ; 40[1 715	9,8 [9,4 ; 10,3]	49	9,3 [7,0 ; 12,3]	3	3,9 [1,3 ; 12,0]
[40 ; 50[1 271	10,7 [10,1 ; 11,3]	30	6,6 [4,6 ; 9,5]	7	6,3 [3,0 ; 13,2]
≥ 50	957	14,3 [13,4 ; 15,2]	14	6,9 [4,1 ; 11,7]	2	3,2 [0,8 ; 12,9]
Sexe						
Femmes	1 097	11,2 [10,5 ; 11,8]	20	8,8 [5,6 ; 13,6]	2	8,4 [2,1 ; 33,4]
Hommes	3 704	10,2 [9,9 ; 10,5]	85	7,9 [6,4 ; 9,7]	10	4,2 [2,3 ; 7,8]
CD4 (cellules/mm³)						
< 200	2 955	17,0 [16,4 ; 17,6]	29	17,3 [12,0 ; 24,9]	3	25,4 [8,2 ; 78,9]
[200 ; 500[1 435	6,3 [6,0 ; 6,7]	46	9,0 [6,7 ; 12,0]	4	3,5 [1,3 ; 9,2]
≥ 500	323	5,9 [5,3 ; 6,5]	25	4,2 [2,9 ; 6,2]	5	3,9 [1,6 ; 9,3]

[‡] Virus de l'Immunodéficience humaine, * Virus de l'hépatite C, [°] Réponse virologique soutenue, [§] Syndrome d'immunodéficience acquise, [¥] Intervalle de confiance à 95 %

Après ajustement, ni la co-infection par le VHC ni l'obtention d'une RVS n'était associée au risque de développer un événement classant SIDA en comparaison aux participants mono-infectés VIH ayant un délai depuis l'initiation du traitement ARV similaire. En effet, aucune association significative entre ces deux expositions et le risque d'événements classant SIDA n'était retrouvée tout au long de la période étudiée. Pour la co-infection par le VHC, les HR estimés à 2, 5 et 10 ans étaient de 1,03 [0,84 ; 1,30], 1,03 [0,74 ; 1,40] et 0,85 [0,44 ; 1,29], respectivement, par rapport aux participants mono-infectés VIH ayant un délai depuis l'initiation du traitement ARV similaire (Figure 27A). Alors que chez les participants ayant obtenu une RVS, les HR estimés à 1, 2 et 4 ans étaient de 0,83 [0,48 ; 1,11], 0,76 [0,32 ; 1,23] et 0,81 [0,22 ; 1,68], respectivement (Figure 27B). En analyse de sensibilité, l'infection par le VHC tendait à être associée à une augmentation du risque d'événements classant SIDA (HR :

1,21 [0,99 ; 1,48]) chez les participants mono-infectés par le VIH. Au contraire, aucune association entre la RVS et le risque d'événements n'apparaissait globalement (HR : 0,98 [0,56 ; 1,74]), dans l'année suivant la RVS (HR : 0,69 [0,17 ; 2,75]) ou 1 an après la RVS (HR : 1,08 [0,58 ; 2,01]) par rapport aux participants mono-infectés par le VIH (Annexe 16).

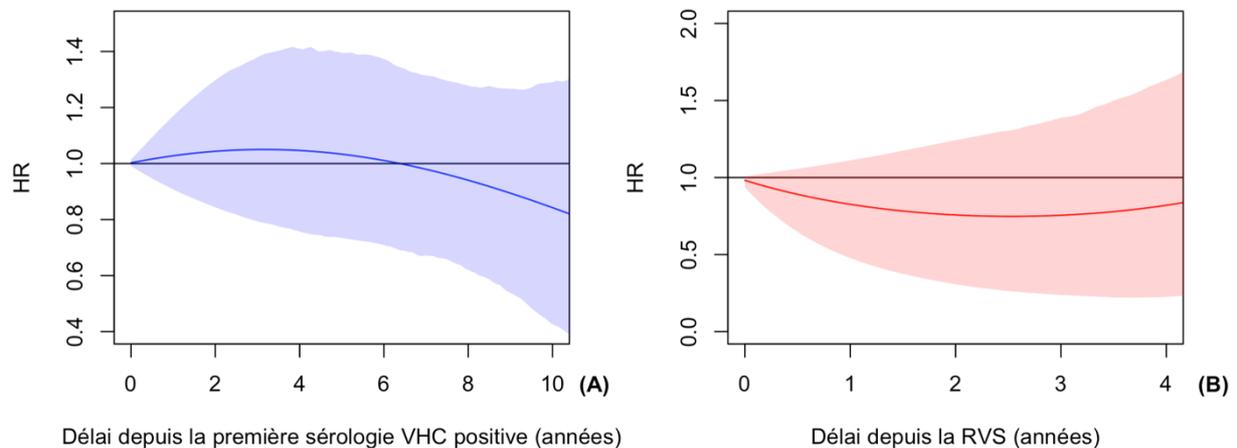


Figure 27. Effets dépendants du temps de la co-infection par le VHC (A) et de la RVS (B) sur le risque d'événements classant SIDA après l'initiation du traitement ARV, en comparaison aux participants mono-infectés VIH, chez les participants de la collaboration ART-CC (n = 62 311)

3.4 Cancers non-classant SIDA non-hépatiques

Après exclusion des participants ayant développé un cancer non-classant SIDA non-hépatique avant l'initiation du traitement ARV, 61 899 participants mono-infectés VIH ont été inclus. Parmi, ces participants 2 689 ont eu une sérologie VHC positive sans avoir développé un cancer non-classant SIDA non-hépatique au préalable dont 611 ont obtenu une RVS, toujours sans avoir développé de cancers non-classant SIDA non-hépatiques avant la RVS. Dans ces populations, 2 550, 81 et 40 cancers non-classant SIDA non-hépatiques ont été observés. Dans les trois populations, les cancers anaux étaient les cancers les plus observés (1 036, 44, 33, respectivement). Chez les patients mono-infectés par le VIH et co-infectés par le VIH et le VHC, les cancers du poumon (194 et 7) et les lymphomes Hodgkiniens étaient également fréquents (193 et 6) (Annexe 17).

Les taux d'incidences de cancers non-classant SIDA non-hépatiques étaient similaires chez les participants mono-infectés VIH (5,3 pour 1000 PA [5,1 ; 5,5]) et chez les participants co-infectés par le VIH et le VHC (5,7 pour 1000 PA [4,6 ; 7,1]). Les participants ayant obtenu une RVS avaient les taux d'incidences les plus élevés, atteignant 14,3 pour 1000 PA [10,5 ; 19,5].

Dans les trois populations, les taux d'incidences augmentaient avec l'âge des participants. (Tableau 19).

Tableau 19. Incidences de cancers non-classant SIDA non-hépatiques après l'initiation du traitement ARV en fonction de la co-infection par le VHC et la RVS chez les participants de la collaboration ART-CC

Caractéristiques	Mono-infectés VIH [‡] (n = 61 899)		Co-infectés VIH [‡] /VHC* (n = 2 689)		Participants RVS [°] (n = 611)	
	Cancer	Incidence [IC 95 % [¥]]	Cancer	Incidence [IC 95 % [¥]]	Cancer	Incidence [IC 95 % [¥]]
Globalement	2 550	5,3 [5,1 ; 5,5]	81	5,7 [4,6 ; 7,1]	40	14,3 [10,5 ; 19,5]
Age (années)						
< 30	243	2,3 [2,0 ; 2,6]	5	3,8 [1,6 ; 9,0]	1	8,7 [1,2 ; 61,4]
[30 ; 40[732	4,0 [3,7 ; 4,3]	26	4,5 [3,1 ; 6,6]	8	9,8 [4,9 ; 19,5]
[40 ; 50[851	6,9 [6,4 ; 7,4]	30	6,1 [4,3 ; 8,7]	16	13,1 [8,1 ; 21,4]
≥ 50	724	10,6 [9,8 ; 11,4]	20	9,3 [6,0 ; 14,4]	15	22,6 [13,6 ; 37,4]
Sexe						
Femmes	240	2,3 [2,0 ; 2,6]	11	4,3 [2,4 ; 7,7]	3	11,4 [3,7 ; 35,4]
Hommes	2 310	6,2 [5,9 ; 6,4]	70	6,1 [4,8 ; 7,7]	37	14,6 [10,6 ; 20,1]
CD4 (cellules/mm³)						
< 200	1 085	5,7 [5,4 ; 6,1]	13	6,8 [3,9 ; 11,6]	1	6,6 [0,9 ; 46,8]
[200 ; 500[1 143	5,0 [4,7 ; 5,3]	33	5,9 [4,2 ; 8,3]	19	14,9 [9,5 ; 23,3]
≥ 500	276	5,0 [4,4 ; 5,6]	44	5,5 [3,9 ; 7,7]	19	14,6 [9,3 ; 22,9]

[‡] Virus de l'Immunodéficience humaine, * Virus de l'hépatite C, [°] Réponse virologique soutenue, [¥] Intervalle de confiance à 95 %

Après prise en compte des facteurs de confusion, la co-infection par le VHC tendait à être associée à une augmentation du risque de cancers non-classant SIDA non-hépatiques par rapport aux participants mono-infectés VIH ayant des délais depuis la mise sous traitement ARV similaires. Le sur-risque de cancers non-classant SIDA non-hépatiques augmentait progressivement tout au long du suivi après la première sérologie VHC positive de 14 % à 2 ans (HR : 1,14 [0,95 ; 1,34], 33 % à 5 ans (HR : 1,33 [0,97 ; 1,70]) pour atteindre 51 % (HR : 1,51 [0,98 ; 2,16]) 10 ans après la première sérologie VHC positive, par rapport aux participants mono-infectés VIH (Figure 28A). Les résultats de l'analyse de sensibilité étaient similaires, la

co-infection par le VHC tendait globalement à être associée à une augmentation du risque de cancers non-hépatiques non-classant SIDA (HR : 1,22 [0,97 ; 1,53]) (Annexe 16).

De la même manière, après l'obtention de la RVS, les participants guéris du VHC avaient une augmentation du risque de cancers non-classant SIDA non-hépatiques par rapport aux participants mono-infectés VIH jamais infectés par le VHC ayant des délais depuis l'initiation des ARV similaires. Cette augmentation du risque était observée dès l'obtention de la RVS et s'accroissait tout au long de la période d'étude. A 1, 2 et 4, les HR associés au risque de cancers non-classant SIDA non-hépatiques étaient de 1,38 [1,04 ; 1,65], 1,78 [1,12 ; 2,39] et 2,64 [1,45 ; 3,91], respectivement (Figure 28B). Les résultats de l'analyse de sensibilité étant en accord avec ces résultats. Globalement, après l'obtention de la RVS, les participants avaient un risque de cancers non-hépatiques plus de deux fois supérieurs (HR : 2,38 [1,74 ; 3,25]) par rapport aux participants mono-infectés VIH. Cette augmentation du risque était plus marquée un an après l'obtention de la RVS (HR : 1,37 [0,57 ; 3,31]) que dans l'année suivant son obtention (HR : 2,65 [1,90 ; 3,70]) (Annexe 16).

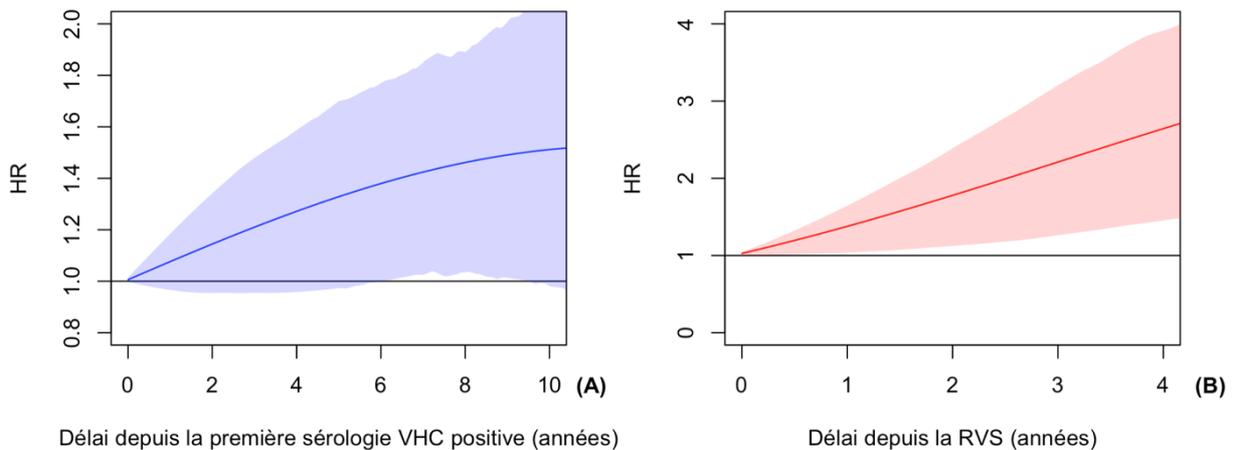


Figure 28. Effets dépendants du temps de la co-infection par le VHC (A) et de la RVS (B) sur le risque de cancers non-classant SIDA non-hépatiques après l'initiation du traitement ARV, en comparaison aux participants mono-infectés VIH, chez les participants de la collaboration ART-CC (n = 61 899)

4. Discussion

Après l'initiation du traitement ARV, les participants co-infectés par le VIH et le VHC avaient les taux de mortalité les plus élevés (10,6 pour 1000 PA), devant les participants mono-infectés VIH (7,5 pour 1000 PA) et les participants ayant guéri du VHC (4,3 pour 1000 PA).

Après prise en compte des facteurs de confusion, la co-infection par le VHC était associée à une augmentation du risque de mortalité toutes causes en tout temps après la première sérologie VHC positive par rapport aux participants mono-infectés VIH. Les participants ayant guéri du VHC avaient un risque inférieur de décès toutes causes par rapport aux participants mono-infectés VIH jamais séropositifs au VHC. Cette diminution du risque de décès chez les participants en RVS était observée dès l'obtention de la RVS et tout au long de la période étudiée.

Après la première sérologie VHC positive et à tous les temps suivants, les participants co-infectés par le VIH et le VHC tendaient à être plus à risque de cancers non-classant SIDA non-hépatiques que les participants mono-infectés par le VIH. Ce sur-risque engendré par la co-infection par le VHC chez les participants porteurs du VIH ne disparaissait pas après la guérison du VHC, puisqu'en tout temps après la RVS, les participants ayant guéris du VHC avaient un risque supérieur de cancers non-classant SIDA non-hépatiques par rapport aux participants mono-infectés VIH jamais porteurs du VHC.

Enfin, ni la co-infection par le VHC, ni la RVS n'était associées au risque d'événements classant SIDA chez les participants infectés par le VIH.

Nous avons estimé une association significative entre la co-infection par le VHC et le risque de mortalité toutes causes chez les participants porteurs du VIH. Plusieurs études précédentes avaient trouvé une association similaire (48,52,93,246,247). Bien qu'une étude récente, s'intéressant à l'effet de la co-infection par le VHC sur le risque de mortalité chez les participants porteurs du VIH à l'ère pré-AAD, n'avait pas retrouvé d'effet significatif de la co-infection par le VHC sur le risque de mortalité toutes causes. Cependant, dans cette étude, les participants ayant obtenu une RVS étaient considérés dans le groupe des participants infectés par le VHC après la RVS ce qui a pu entraîner une dilution de l'effet de la co-infection par le VHC sur le risque de mortalité (248). Nous avons également estimé que le sur-risque de

mortalité toutes causes, engendré par l'infection par le VHC, augmentait avec le temps. Cela pourrait être le reflet du mécanisme à long terme de l'infection par le VHC. En effet, chez la plupart des patients porteurs du VHC, les complications graves, telles que les décompensations hépatiques, CHC ou mortalité hépatique surviennent plusieurs années après l'infection (2).

Au contraire, la RVS était associée à une diminution du risque de mortalité toutes causes chez les participants porteurs du VIH en tout temps après l'obtention de la RVS. A notre connaissance, aucune étude n'avait comparé le risque de mortalité toutes causes ou le risque d'événements chez les participants ayant obtenu une RVS par rapport aux participants mono-infectés par le VIH.

Contrairement à notre hypothèse, nous n'avons pas estimé de sur-risque de mortalité chez les participants guéris du VHC dans les premiers temps suivant l'obtention de la RVS. Un effet protecteur de la RVS a même été observé dès son obtention. Ce résultat est en désaccord avec les résultats précédemment publiés qui soulignaient que malgré la guérison du VHC, les participants conservait un risque de mortalité toutes et de complications liées au VHC non-négligeable (149,249).

Ce résultat pourrait être causé par la sélection des participants ayant obtenu une RVS dans cette étude. En effet, une grande partie des participants ayant obtenu une RVS l'ont été suite à un traitement par interféron. Ces traitements étant les premiers disponibles, les participants ayant obtenu une RVS suite à ces traitements représentaient la majorité du temps de suivi des participants en RVS observé dans notre étude. Les traitements par interféron ne permettaient des taux de RVS que très limités chez les participants porteurs du VIH, étaient moins efficaces chez les participants ayant une atteinte hépatique avancée et étaient contre-indiqués pour les participants ayant une cirrhose décompensée (244,245). Chez les patients porteurs du VHC, l'atteinte hépatique est le principal facteur de complications et de mortalité (2). Si les participants ayant obtenu une RVS avaient une atteinte hépatique moins importante et une infection par le VHC moins avancée que l'ensemble des participants co-infectés par le VIH et le VHC cela a pu engendrer la sélection d'une sous-population particulière. Cette sous-population étant en meilleur état de santé, cela pourrait expliquer l'effet protecteur observé de la RVS sur le risque de mortalité.

Après l'initiation du traitement par ARV, l'infection par le VHC et la RVS n'était pas associée au risque d'événements classant SIDA chez les participants porteurs du VIH. Dans la littérature, les résultats concernant l'effet de la co-infection par le VHC sur l'histoire naturelle de l'infection par le VIH après l'initiation du traitement ARV sont contradictoires. Certaines études ont retrouvé que la co-infection par le VHC entraînait une moins bonne restauration immunologique et virologique après l'initiation du traitement ARV (48–50). Les dérèglements immunologiques et virologiques sont les principaux responsables du risque d'événements classant SIDA chez les patients porteurs du VIH (55,56). Une augmentation du risque d'événements classant SIDA chez les participants co-infectés par le VIH et le VHC par rapport aux mono-infectés VIH serait attendue. Cependant, d'autres études n'ont pas retrouvé cet impact négatif de l'infection par le VHC (51–53). De plus, parmi les études ayant identifié un impact de la co-infection par le VHC sur le contrôle de l'infection par le VIH, cet effet disparaissait rapidement au cours du temps (58,250). Il paraît donc peu probable que l'infection par le VHC ait un réel impact à long terme sur le risque d'événements classant SIDA dans cette population. D'ailleurs, certaines études se sont intéressées à cette association et n'ont pas mis en évidence d'impact de l'infection par le VHC (48,58). De plus, dans une étude menée chez des participants porteurs du VIH élite contrôleurs (infection par le VIH contrôlée en l'absence de traitement), la co-infection par le VHC était associée à une augmentation du risque de complications non-classant SIDA, mais pas à la progression de l'infection par le VIH (251). Comme pour la co-infection par le VHC, la RVS ne semble pas avoir d'impact sur la progression de l'infection par le VIH évaluée par la valeur de CD4 (182).

Enfin, nous avons trouvé une tendance pour une augmentation du risque de cancers non-classant SIDA non-hépatiques chez les participants co-infectés par le VIH. Dans des études précédentes, la relation entre l'infection par le VHC et le risque de cancers non-hépatiques a été bien démontrée dans la population générale (76,201) et également chez les participants porteurs du VIH (91). Ce sur-risque engendré par l'infection au VHC peut s'expliquer par plusieurs mécanismes, dont l'inflammation chronique causée par le VHC ainsi que la surexpression des signaux oncogènes et la sous-expression des signaux suppresseurs de tumeurs (82). Nos résultats pour l'association entre la co-infection par le VHC et le risque de cancers non-classant SIDA et non-hépatiques sont donc en accord par ceux de la littérature.

Nous avons également identifié une augmentation du risque de cancers non-classant SIDA non-hépatiques chez les participants ayant obtenu une RVS par rapport aux participants mono-infectés VIH. Contrairement à notre hypothèse initiale, ce sur-risque ne disparaissait pas progressivement après la RVS, mais augmentait avec le temps. Ces résultats pourraient être dus à la sélection de la population ayant obtenu une RVS. En effet, bien que les analyses soient ajustées sur les facteurs de confusion identifiés pour la relation entre RVS et le risque d'événements, pour intégrer le groupe des participants guéris du VHC, les participants devaient avoir survécu assez longtemps pour être diagnostiqués positifs au VHC, recevoir un traitement anti-VHC puis atteindre la RVS. Ces participants sont donc, entre autres, plus âgés que les participants mono-infectés VIH, ce qui a pu induire un biais de confusion résiduel et une surestimation de l'effet de la RVS.

D'autre part, avec l'avènement des trithérapies par ARV, les complications observées chez les participants porteurs du VIH ont été modifiées. Au début de l'histoire de l'infection par le VIH, les complications classant SIDA étaient les plus observées. Dans un second temps, ce sont les complications non-classant SIDA, tels que les cancers qui sont devenues les plus fréquentes (252). Dans notre étude, tous les participants avaient initié une trithérapie par ARV, la période d'initiation de ce traitement a été considérée comme une variable d'ajustement pour prendre en compte l'évolution des traitements au cours du temps et la RVS a été considérée comme une variable dépendante du temps pour comparer des participants ayant des délais depuis l'initiation du traitement ARV similaires. Cependant, il est possible que l'évolution des complications dans la population VIH ait engendré une modification des risques et donc une surestimation de l'effet de la RVS.

Il est également possible de penser que pour des participants ayant été co-infectés par le VHC pendant une longue période, la RVS ne permette pas de réduire le risque induit par le VHC immédiatement. Il faudrait donc suivre les participants durant une période plus importante pour observer l'élimination progressive du sur-risque engendré par le VHC. En effet, le développement d'un cancer est un mécanisme à long-terme, il semble donc probable qu'un délai important soit nécessaire pour effacer les dommages causés par le VHC. Néanmoins, chez les participants porteurs du VHC, la RVS a été identifiée comme étant un facteur protecteur de cancers non-hépatiques (161,253), suggérant qu'une diminution du risque au cours du temps aurait dû être observée. Cependant, chez des participants co-infectés par le

VIH et le VHC, Mocroft et al. n'ont pas observé de différences entre les participants guéris et non-guéris du VHC pour le risque de cancers non-classant SIDA non-hépatiques (254). De plus, une étude a comparé le risque de ces événements chez les participants porteurs du VHC cirrhotiques par rapport à la population générale, et les résultats étaient en accord avec ceux retrouvés ici. En effet, environ 9 ans après l'obtention de la RVS, les patients anciennement porteurs du VHC, conservaient des probabilités cumulées de cancers non-hépatiques supérieures à celles de la population générale, après appariement sur l'âge et le sexe (255).

Cette étude a certaines limites. En premier lieu, les générations de traitements anti-VHC antérieures aux AAD entraînaient des effets indésirables importants et leur efficacité était faible et dépendante des caractéristiques des participants. Les participants ayant obtenu une RVS suite à une thérapie par ces traitements représentaient donc une population spécifique des participants porteurs du VHC. En particulier, les traitements par interféron étaient déconseillés chez les participants ayant une cirrhose décompensée et peu efficaces chez les participants cirrhotiques (244,245). Les participants traités par interféron, qui représentent une part importante des participants ayant obtenu une RVS dans cette étude et la majeure partie du suivi observé, étaient donc vraisemblablement moins fréquemment cirrhotiques que l'ensemble de la population co-infectée VIH/VHC. Le stade de fibrose puis la cirrhose sont les principaux marqueurs reflétant l'avancement de l'infection par le VHC et sont associés à la plupart des complications liées au VHC (2). Il est donc possible que la population ayant obtenu une RVS soit dans un meilleur état de santé globale que l'ensemble de la population. Cette sélection aurait ainsi engendré une surestimation de l'effet protecteur de la RVS sur le risque d'événements. Une étude estimant l'effet de la RVS spécifiquement chez les participants traités par AAD permettrait de limiter cette sélection. D'autre part, la prise en compte de l'atteinte hépatique lors de l'analyse aurait également pu permettre de prendre en compte cela.

Cela représente notre deuxième limite. En effet, la collaboration ART-CC a pour objectif principal d'étudier l'évolution de l'infection par le VIH après la mise sous traitement ARV et non l'infection par le VHC. Les données concernant l'infection par le VHC et permettant d'évaluer l'atteinte hépatique n'ont pas été collectées en routine (les données permettant de calculer le FIB-4 étaient notamment fréquemment manquantes). Il n'a donc pas été

possible de prendre en compte la potentielle sélection de la population atteignant la RVS parmi la population porteuse du VHC au cours des analyses.

La troisième limite importante de cette étude est le faible nombre de participants ayant obtenu une RVS suite à un traitement par AAD. En effet, ces traitements ayant été développés plus récemment, le nombre de participants ayant obtenu une RVS suite à un traitement par AAD et plus encore le suivi de ces participants après la RVS étaient limités dans cette étude. Il n'était donc pas possible d'estimer l'impact de la RVS spécifiquement chez les participants ayant obtenu une RVS à la suite d'un traitement par AAD. Cela aurait été d'autant plus intéressant que les traitements par AAD sont dorénavant recommandés pour l'ensemble des participants porteurs du VHC.

La quatrième limite majeure de cette étude est le fait que les sérologies VHC n'étaient pas forcément réalisées en routine et surtout ne correspondent pas à la date réelle d'infection par le VHC. Il est donc possible que les participants co-infectés par le VIH et le VHC soient considérés à tort comme mono-infectés VIH entre l'infection par le VHC et la réalisation de la sérologie VHC, voir jusqu'à la fin du suivi au sein de l'étude. Cela pourrait avoir entraîné un biais de classification et une sous-estimation de l'effet de la co-infection par le VHC sur le risque d'événement et au contraire une surestimation de l'effet protecteur de la RVS sur le risque d'événement. Cependant, les patients étant suivi et tester de manière régulière, le délai entre la date de co-infection réelle par le VHC et la première sérologie VHC positive devrait donc être réduit.

Enfin, du fait de leur co-infection par le VHC, puis de leur mise sous traitement et du suivi jusqu'à la RVS et par la suite, les participants séropositifs au VHC ont pu bénéficier d'un meilleur suivi que les participants mono-infectés VIH. Ce suivi plus important pourrait avoir impacté les résultats de deux manières. Dans un premier temps, ce suivi plus important pourrait avoir permis une meilleure prise en charge des participants co-infectés par le VHC puis en RVS par rapport aux participants mono-infectés VIH et donc avoir entraîné une réduction du risque dans ces deux populations qui ne serait pas directement attribuable à l'infection par le VHC ou à la RVS. Dans un second temps, cela a également pu entraîner un diagnostic plus précoce des événements classant SIDA et des cancers non-classant SIDA non-hépatiques. Ce diagnostic plus précoce a pu artificiellement réduire le délai de suivi chez les

participants co-infectés par le VHC et ayant obtenu une RVS et donc engendrer une surestimation des effets délétères de ces deux expositions.

Cette étude a également plusieurs forces. La principale d'entre elles est la taille très importante de la population d'étude. Cela a permis d'observer un nombre suffisant de séroconversion au VHC puis de RVS et d'événements dans chacune des populations étudiées, pour pouvoir mettre en place les analyses souhaitées et obtenir une puissance statistique suffisante et pouvoir mettre en évidence un effet de ces expositions sur le risque d'événement s'il en existe un.

Dans un second temps, la collaboration ART-CC a collecté des données chez des participants ayant initié un traitement par ARV depuis 1996. Le suivi des participants est donc très important depuis la mise sous ARV, ce qui a également permis d'observer un nombre plus important d'événements. Cela a également participé à l'obtention d'une puissance statistique adéquate pour la mise en évidence d'un effet des deux expositions étudiées.

Finalement, la méthode statistique employée lors de cette étude a permis de prendre en compte à la fois la co-infection par le VHC et la RVS comme des variables dépendantes du temps, mais également de prendre en compte leurs effets comme dépendants du temps. Le VHC ayant un mécanisme au long cours, les complications importantes (décompensations hépatiques, CHC puis mortalité) surviennent chez la majorité des patients dans un délai long après le diagnostic du VHC (2). Alors que la RVS semble permettre de diminuer le sur-risque engendré par le VHC de manière progressive puisque malgré la RVS, les participants anciennement porteurs du VHC conservent un risque non-négligeable de complications (11,204). Ces modèles semblent donc particulièrement adaptés à ce contexte.

En conclusion, chez des participants porteurs du VIH traités par ARV, la co-infection par le VHC était associée à une augmentation du risque de mortalité toutes causes et tendait à augmenter le risque de cancers non-classant SIDA non-hépatiques en tout temps après la première sérologie VHC positive. Le sur-risque engendré par la co-infection par le VHC disparaissait dès l'obtention de la RVS et les participants guéris du VHC étaient moins à risque de mortalité toutes causes que les participants mono-infectés VIH, et ce, dès l'obtention de la RVS et en tout temps après cela. Cela n'était pas le cas pour les cancers non-classant SIDA non-hépatiques. En effet, pour ces événements, les participants ayant obtenu une RVS

conservaient des incidences élevées après l'obtention de la RVS et avoir un risque supérieur aux participants mono-infectés par le VIH en tout temps après la RVS. Du fait des recommandations et de la faible efficacité des traitements anti-VHC de premières générations, une sélection des participants inclus dans la population RVS a pu engendrer une surestimation de l'effet protecteur de la RVS sur le risque de mortalité. Une étude comparant les participants mono-infectés VIH et les participants ayant guéri du VHC suite à un traitement par AAD pourrait permettre de prendre en compte cette limite.

VIII. DISCUSSION

1. Synthèse des résultats

L'objectif de cette thèse était d'étudier l'évolution des patients porteurs du VIH et du VHC ayant été traité par AAD ou guéris du VHC en termes de mortalité et de morbidités. Pour cela, nous avons 1) estimé les incidences d'événements liés au VIH et/ou au VHC et identifié les facteurs associés à ces événements chez les patients co-infectés par le VIH et le VHC en RVS après un traitement par AAD (Objectif 1). Ensuite, nous avons estimé l'impact sur le risque de mortalité et de morbidités de la co-infection par 2) le VIH chez des patients porteurs du VHC traités par AAD (Objectif 2 et 3) et 3) le VHC ainsi que de sa guérison chez les patients porteurs du VIH (Objectif 4).

Globalement, chez les patients co-infectés par le VIH et le VHC après l'initiation d'un traitement par AAD ou l'obtention d'une RVS, le risque de complications hépatiques était réduit. En effet, après la RVS les complications hépatiques étaient les événements les moins fréquemment observés avec les événements classant SIDA chez ces patients. De plus, par rapport aux participants mono-infectés par le VHC, les participants co-infectés par le VIH et le VHC n'avaient pas de risques supérieurs de complications hépatiques (décès et événements) après l'initiation du traitement par AAD (Figure 29).

Au contraire, après l'obtention d'une RVS, nous avons observé des incidences élevées de mortalité toutes causes chez les participants co-infectés par le VIH et le VHC. Pourtant, le sur-risque de mortalité engendré par la co-infection par le VHC disparaissait dès l'obtention de la RVS. Par contre, après l'initiation du traitement par AAD, les participants co-infectés par le VIH et le VHC avaient un risque presque deux fois supérieurs de mortalité globale par rapport aux patients mono-infectés VHC. Ce sur-risque de mortalité s'expliquait par le risque pratiquement trois fois plus élevé de mortalité de cause non-hépatique. Alors que les risques de mortalité hépatique étaient similaires entre les deux populations (Figure 29).

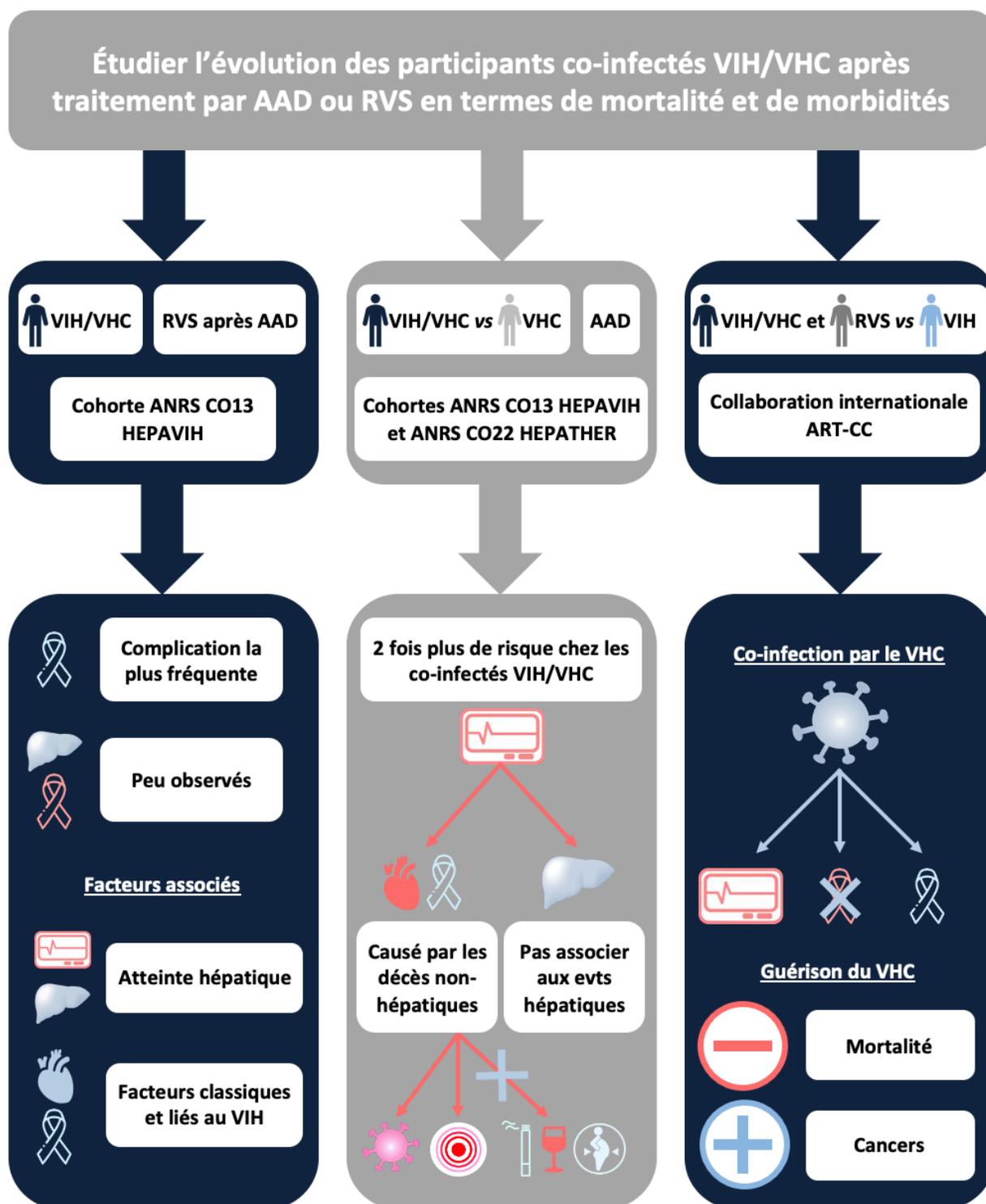


Figure 29. Résumé graphique des résultats obtenus dans le cadre de cette thèse

Après l'obtention de la RVS, les complications non-hépatiques, principalement les cancers, étaient les événements les plus fréquemment observés. D'ailleurs, en plus du risque de mortalité non-hépatique supérieur, les participants co-infectés VIH/VHC avaient un risque plus de trois fois supérieurs de cancers non-hépatiques après l'initiation du traitement par AAD, par rapport aux participants mono-infectés par le VHC. Ce sur-risque de cancers semblait

s'expliquer par l'immunodérégulation et l'inflammation chronique liées au VIH et non aux comportements à risque plus fréquents dans cette population. De plus, chez les patients porteurs du VIH, la co-infection par le VHC était également associée à une augmentation du risque de cancers non-hépatiques non-classant SIDA. Ce sur-risque persistait et s'accroissait après l'obtention de la RVS. Chez les participants co-infectés par le VIH et le VHC ayant obtenu une RVS, nous avons identifié la valeur de CD4 comme facteur associé au risque de cet événement (Figure 29).

2. Comparaison à la littérature

Globalement, les résultats obtenus lors de ces travaux sur l'évolution des patients co-infectés par le VIH et le VHC sont en accord avec les résultats de la littérature.

Chez des patients porteurs du VHC, certaines études avaient déjà démontré des risques similaires d'événements hépatiques chez des patients ayant une fibrose avancée (208) ou une cirrhose (218). De plus, les associations entre l'avancement de l'atteinte hépatique et le risque d'événements hépatiques chez les patients mono-infectés VHC (128,129,143) ou co-infectés par le VIH et le VHC (148) a bien été démontré, tout comme l'impact de la valeur de CD4 sur chez les patients porteurs du VIH et du VHC (2).

Les associations entre les co-infections par le VIH et le VHC et le risque de mortalité toutes causes ou non-hépatique par rapport aux patients cirrhotiques mono-infectés VHC traités par AAD (218) ainsi que chez les patients porteurs du VIH (48,52,93,246,247) avait également été identifiée.

A notre connaissance, aucune étude précédente n'avait comparé le risque de mortalité toutes causes des patients co-infectés par le VHC ayant obtenu une RVS par rapport aux patients mono-infectés VIH. De la même manière aucune étude n'avait comparé les participants porteurs du VIH et du VHC au patients mono-infectés par le VIH et le VHC après traitement par AAD ou RVS concernant le risque de cancers non-hépatiques.

Concernant le poids des complications hépatiques et non-hépatiques chez les participants traités porteurs du VIH et du VHC à l'ère des AAD aucune étude n'avait été réalisée à notre connaissance. Cependant, dans une étude récente chez des patients porteurs du VHC ou du VHB, les complications hépatiques étaient la principale cause de décès chez l'ensemble des

participants et chez les participants n'ayant pas obtenu un contrôle virologique, alors que les cancers non-hépatiques étaient la cinquième cause de décès dans l'ensemble de cette population. Au contraire, chez les patients ayant une infection contrôlée virologiquement, les cancers non-hépatiques étaient devenus la principale cause de décès. De la même manière, le poids des complications hépatiques sur la mortalité était grandement diminué chez les patients contrôlés virologiquement. Cela traduit également un changement des complications une fois la RVS obtenue, avec une diminution du poids des complications hépatiques et une augmentation de celui des cancers non-hépatiques (255).

3. Discussion des résultats

3.1 Effet du VIH sur le risque de complications hépatiques

Dans cette étude, nous n'avons pas trouvé d'association entre la co-infection par le VIH et le VHC et le risque de complications hépatiques chez les patients porteurs du VHC traités par AAD. Cela peut être dû au fait que nous nous sommes placés ici dans une population co-infectée par le VIH et le VHC ayant une infection VIH bien contrôlée. En effet, la grande majorité des patients co-infectés de cette étude était sous traitement ARV, avec une charge virale VIH indétectable et une valeur de CD4 élevée. Comme nous l'avons identifiée et cela a été montré dans plusieurs études précédentes, le contrôle de l'infection par le VIH affecte le risque d'événements hépatiques dans cette population. Lorsqu'il est atteint, il permet d'atténuer, voire d'éliminer, le sur-risque de progression de l'atteinte hépatique causée par le VIH chez les patients porteurs du VIH (70,212,213). Ces résultats suggèrent donc, que lorsque les patients co-infectés par le VIH et le VHC ont une infection par le VIH est contrôlée, ils n'ont plus d'augmentation de leur risque d'événements hépatiques par rapport aux patients mono-infectés par le VHC.

3.2 Effet du VIH sur le risque de complications non-hépatiques

Le sur-risque de mortalité toutes causes identifié après l'initiation du traitement AAD chez les patients co-infectés par le VIH et le VHC par rapport aux patients mono-infectés par le VHC, s'expliquait par le risque supérieur de mortalité non-hépatique. Plusieurs hypothèses pouvaient expliquer ce risque plus important, ainsi que le risque supérieur de cancers non-hépatiques. Dans un premier temps, malgré les traitements ARV qui permettent de réduire de manière importante le risque de mortalité classant SIDA ou non (252), les patients porteurs

du VIH conservent une altération immunitaire et une inflammation chronique non-négligeable (59,219,223,224). Ces deux facteurs sont associés aux risques de mortalité et de cancers non-hépatiques.

Dans un second temps, les participants co-infectés par le VIH et le VHC sont plus exposés aux virus oncogènes (231,232). D'ailleurs, lorsque l'analyse de médiation était restreinte aux cancers non-hépatiques et non liés aux virus oncogènes, l'effet total et direct de la co-infection par le VIH était réduit, bien que la co-infection par le VIH soit toujours associée fortement au risque d'événements.

Enfin, chez les patients co-infectés par le VIH et le VHC, les comportements à risques pour les complications non-hépatiques comme les consommations d'alcool et de tabac plus fréquentes peuvent expliquer ces résultats (63,220). En effet, chez les patients porteurs du VHC, les stratégies de réduction des consommations d'alcool et de tabac sont efficaces. Au contraire, chez les patients co-infectés par le VIH leur efficacité est bien moindre car étant une priorité faible à la fois pour les cliniciens et les patients (225–229). Malgré cela, les résultats de l'analyse de médiation ne montraient pas d'effet significatif de ces consommations plus importantes chez les patients porteurs du VIH et du VHC sur le risque de cancers non-hépatiques. Cependant, cette absence d'effet pourrait s'expliquer par les différences entre les deux populations, notamment la proportion supérieure d'infection par le VHC suite à l'usage de drogue injectable chez les patients porteurs du VIH. L'usage de drogue est à la fois associée aux consommations de tabac et d'alcool (237) et au risque d'événements, cela pourrait expliquer ce résultat (238,239).

3.3 Effet du VHC sur le risque de complications non-hépatiques

Le risque supérieur de mortalité toutes causes induit par la co-infection par le VHC chez les patients porteurs du VIH pourrait s'expliquer par l'augmentation de la mortalité de cause hépatique (256). En effet, chez les patients porteurs du VIH, la mortalité hépatique est devenue une des principales causes de décès depuis l'introduction des ARV (3,4), et cela s'explique notamment par les virus des hépatites dont le VHC (3,71,72).

D'autre part, l'infection par le VHC est également associée à une augmentation des complications non-hépatiques, dont les cancers, du fait de l'inflammation chronique qu'elle

engendre, des dommages endothéliaux, de l'accumulation lipidiques dans les vaisseaux sanguins, ou encore de l'insulino-résistance entre autres (82). Toutes ces détériorations, sont notamment responsables d'une augmentation des complications cardiovasculaires, rénales, du diabète ou encore des cancers non-hépatiques et à terme, d'une augmentation de la mortalité de cause non-hépatique (82).

3.4 Effet du VHC sur le risque de complications non-hépatiques

L'obtention de la RVS permet d'améliorer certaines des fonctions endommagées par l'infection par le VHC. Après la RVS, une amélioration des paramètres hépatiques est notamment observée (119,121,144). A termes cela devrait se traduire par une diminution du risque de survenue d'événements hépatiques et de complications hépatiques. Ceci permettrait en partie d'expliquer la réduction de la mortalité toutes causes. D'autre part, la RVS permet également de diminuer l'inflammation chronique engendrée par l'infection par le VHC (257), de réduire le risque de diabète (155,161,174) et de complications cardiovasculaires (155,163,258). Il semblerait également qu'une amélioration des capacités rénales soit permise par la RVS (178–180). Logiquement, cela devrait également permettre une réduction du risque de mortalité de causes non-hépatique et donc de la mortalité toutes causes.

Cependant, le fait que nous ayons estimé que les patients ayant obtenu une RVS soient moins à risque de décès que les patients mono-infectés VIH dès l'obtention de la RVS relève probablement d'une surestimation de l'effet protecteur de la RVS. En effet, il paraîtrait plus probable que les participants ayant obtenu une RVS conservent un sur-risque de mortalité durant une certaine période suivant la guérison du VHC qui soit éliminé progressivement au cours du temps. Cette surestimation de l'effet protecteur de la RVS sur le risque de mortalité pourrait avoir été engendrée par l'inefficacité des traitements anti-VHC de premières générations chez les patients porteurs du VHC ayant une atteinte hépatique avancée et particulièrement lorsque ceux-ci étaient également porteurs du VIH (244,245). L'atteinte hépatique avancée étant un des principaux facteurs affectant le risque de mortalité toutes causes dans cette population (2), cela pourrait avoir entraîné la sélection d'une population moins à risque de mortalité que la population VIH globale sans que cela ne soit lié à la RVS.

3.5 Poids des complications non-hépatiques à l'ère des AAD

L'augmentation du poids des complications non-hépatiques et des cancers non-hépatiques non-classant SIDA sur les événements chez les patients porteurs du VHC après l'obtention de la RVS peut s'expliquer par plusieurs facteurs. Dans un premier temps, comme cela a été le cas pour l'infection par le VIH avec l'émergence des ARV (1), la meilleure prise en charge de l'infection par le VHC et sa guérison a pu engendrer une modification des complications les plus observées. En effet, avec la diminution du risque de complications hépatiques et de la mortalité toutes causes, les patients anciennement porteurs du VHC pourraient être plus sujets aux complications liées au vieillissement comme les cancers.

D'autre part, la survenue d'un cancer est en général un mécanisme à long terme. Il est donc possible que le délai relativement court après l'obtention de la RVS ne permette pas d'observer la diminution du risque de cancers hépatiques engendré par la guérison du VHC. Un délai plus long après la RVS pourrait permettre d'observer une régression progressive du risque de cancers non-hépatiques.

4. Forces et limites

4.1 Forces

Dans un premier temps, l'originalité des études réalisées est une force de ces travaux. En effet, à notre connaissance, le risque de complications liées au VHC ou au VHC avait été peu étudié chez les patients co-infectés par le VIH et le VHC, après l'obtention d'une RVS suite à un traitement par AAD. L'impact de la co-infection par le VIH sur le risque de mortalité ou de morbidité chez les patients porteurs du VHC après traitement par AAD n'avait été étudié que chez des patients ayant une atteinte hépatique avancée. Enfin, la comparaison des patients co-infectés par le VIH et le VHC ayant obtenu une RVS aux participants mono-infectés par le VIH pour le risque de mortalité et de morbidité, n'avait pas été réalisée.

L'une des principales forces de cette étude réside dans les sources de données utilisées. En effet, que ce soit les cohortes ANRS CO13 HEPAVIH et ANRS CO22 HEPATHER ou la collaboration ART-CC, toutes les sources de données utilisées ont permis de travailler sur des larges populations, particulièrement pour la collaboration internationale ART-CC. Cela a permis d'observer un nombre plus important d'événements et d'améliorer la puissance

statistique des études. De plus, il s'agit de de cohortes avec une qualité de données importantes. Ces données sont recueillies de manière standardisées, monitorées par contrôles systématiques et data management et pour la plupart des événements étudiés une validation par un comité d'adjudication.

Les différentes méthodes statistiques (modèle de Poisson, modèle de Cox à risques proportionnels, modèle de médiation, modélisation des variables et de leurs effets dépendants du temps) ont permis de s'adapter au mieux au contexte. De plus, pour chaque objectif dont le but était d'estimer l'effet causal d'une exposition sur un événement, des DAG ont été construit afin de comprendre au mieux les différents mécanismes impliqués et d'identifier les facteurs d'ajustement à prendre en compte pour les analyses.

Les résultats obtenus lors de ces travaux sont également sujets à plusieurs limites.

4.2 Limites

Premièrement, étant donné que nous nous sommes particulièrement intéressés aux participants traités et/ou guéris par AAD, le suivi médian des participants pour les différentes études est relativement court. Ce suivi a pu réduire le nombre d'événements observés. D'autre part, il est possible que ce suivi n'est pas permis, ou seulement en partie, d'observer l'effet bénéfique de la RVS sur le risque d'événements chez les patients porteurs du VIH et guéris du VHC. En effet, l'infection par le VHC à un mécanisme au long terme et le diagnostic est souvent tardif (2). Les patients guéris du VHC étudiés avaient donc en général un délai important depuis l'infection par le VHC. Une période importante peut donc être nécessaire pour complètement éliminer les altérations engendrées par le VHC, d'autant plus si l'atteinte hépatique est avancée. Il est donc possible que, si les participants étaient suivis plus longtemps, les incidences des événements étudiés seraient moins élevées et l'effet protecteur de la RVS serait plus important.

Dans un second temps, à part pour le premier objectif, les données analysées étaient systématiquement issues de cohortes différentes (ANRS CO13 HEPAVIH et ANRS CO22 HEPATHER pour les objectifs 2 et 3 et collaboration de cohortes internationales ART-CC pour l'objectif 4). Cela a pu induire des biais de confusion et de classification si les données issues des différentes cohortes ne sont pas recueillies de manière similaire et particulièrement

concernant la survenue des événements. Cependant, les deux cohortes ANRS CO13 HEPAVIH et ANRS CO22 HEPATHER ont des modes de recueil des données et de monitorages similaires ce qui a permis de réduire le biais de classement potentiel. De la même manière, pour la collaboration ART-CC des procédures de recueil et de codage des données ont été mises en place avant d'obtenir des données homogènes.

Finalement, pour la plupart des objectifs de ces travaux nous avons pour objectif de comparer les patients co-infectés par le VIH et le VHC aux mono-infectés VIH ou VHC. Or, que ce soit chez les patients porteurs du VIH ou du VHC, la co-infection est particulièrement présente chez les UDI (24). L'usage de drogue est associé à un risque accru de complications. Les patients UDI sont plus à risque de décès (238,239), et particulièrement pour les causes violentes (242) ou les suicides (259), sans que cela ne soit directement lié à l'infection par le VIH ou le VHC. Malgré l'ajustement des analyses sur le mode de transmission du VIH ou du VHC, une surestimation des effets délétères de la co-infection par le VIH et le VHC sur le risque d'événements peut avoir été induit par ces différences entre les populations. D'autre part, chez les patients UDI, les comportements à risque comme les consommations d'alcool importantes et le tabagisme sont plus fréquents (237). Ces comportements à risques augmentent le risque de mortalité, d'événements hépatiques et de cancers non-hépatiques (2,220). Cela a pu entraîner une surestimation des effets de la co-infection par le VIH et le VHC sur le risque d'événements.

5. Perspectives

Comme discuté précédemment, l'une des limites de ce travail est le recul encore limité après l'obtention de la RVS, afin de mieux caractériser l'effet de la RVS après traitement par AAD un suivi plus important serait nécessaire. Il pourrait être intéressant de suivre les participants durant un délai plus long après la RVS afin d'observer si la guérison du VHC permet d'éliminer complètement le sur-risque engendré par l'infection par le VHC sur le risque des différents événements. Il serait également intéressant d'observer les facteurs associés à la survenue de ces événements dans des délais plus longs après l'obtention de la RVS. D'autre part, du fait de l'efficacité modérée des premières générations de traitements anti-VHC et de leurs contre-indications, les participants ayant obtenu une RVS par ces traitements représentaient une population spécifique des participants porteurs du VHC. Une étude évaluant l'impact de la

guérison du VHC après traitement par AAD permettrait de limiter cette sélection de la population et de se rapprocher du contexte actuel de l'infection par le VHC.

Lors de ces travaux nous avons mis en évidence une incidence élevée de cancers non-hépatiques non-classant SIDA après la RVS. De plus, un impact délétère de la co-infection par le VIH et le VHC sur le risque de complications non-hépatiques par rapport aux patients mono-infectés VHC ou VIH qui ne disparaissait pas après la RVS a également été retrouvé. Plusieurs raisons peuvent expliquer ce sur-risque, dont certains biais. Néanmoins, des études s'intéressant aux complications non-hépatiques dans cette population pour comprendre les mécanismes sous-jacents, mieux caractériser ces relations et identifier les facteurs associés au risque de ces événements sont nécessaires.

En effet, une des questions importantes restant concernant la co-infection par le VIH et le VHC porte sur le suivi des participants une fois la guérison du VHC obtenue. Pour les complications hépatiques, la RVS permet de grandement diminuer le risque de ces événements et la population à risque semble être bien caractérisée, les patients ayant une atteinte hépatique avancée avant l'initiation du traitement AAD. Par contre, concernant les complications non-hépatiques, la population à risque reste à définir. Pour cela, l'étude de données issues de collaborations internationales paraît être la meilleure option. En effet, cela permettra d'inclure un nombre suffisant de participants et donc d'observer plus d'événements et d'obtenir une puissance statistique suffisante. La collaboration internationale sur l'élimination de l'hépatite C dans les cohortes VIH (InCHEHC) (260) ou la collaboration internationale HepCAUSAL (261), seraient particulièrement adaptées.

Dans cette étude, nous avons comparé les participants co-infectés par le VIH et le VHC sur le risque des complications liées à ces deux virus. Il n'est pas apparu de sur-risque concernant les complications hépatiques par rapport aux patients mono-infectés par le VHC et pour la mortalité toutes causes par rapport aux participants mono-infectés par le VIH. Historiquement, par rapport à la population générale les patients co-infectés par le VIH et le VHC étaient plus à risque de mortalité, malgré les ARV (69). Cependant, à l'ère des AAD et grâce à la guérison du VHC cela pourrait avoir été modifié dans les dernières années ou l'être dans les prochaines années. Une comparaison à la population générale pourrait donc être intéressante dans ce nouveau contexte.

D'autre part, dans le cadre de ces travaux nous nous sommes concentrés sur l'impact de la RVS chez les patients co-infectés par le VIH et le VHC concernant des événements cliniques. Cependant, les infections par le VIH et par le VHC sont associées à une détérioration de la qualité de vie des patients. Il pourrait donc être intéressant d'étudier l'effet de la RVS sur la qualité de vie de ces participants par rapport aux patients porteurs du VIH jamais infectés par le VHC ou mono-infectés VHC.

Finalement, concernant l'infection par le VHC et son élimination plus globalement, les principaux challenges restant portent sur le diagnostic et l'initiation d'un traitement chez l'ensemble des patients porteurs du virus. Parmi les facteurs pouvant impacter le parcours de santé des patients porteurs du VHC, co-infectés par le VIH ou non, les critères socio-économiques, tels que la défavorisation, n'ont pas été étudié ici et rarement dans la littérature. Une étude spécifique de l'effet de ces facteurs sur l'ensemble du parcours des participants porteurs du VHC allant de la découverte de la sérologie VHC positive, l'initiation du traitement anti-VHC, la RVS, puis la survenue d'un événement permettrait d'identifier si la défavorisation impact la prise en charge de ces patients, à quel moment de l'histoire de l'infection par le VHC et pourrait permettre d'améliorer la prise en charge de ces patients. Cela pourrait être également intéressant chez les patients porteurs du VIH qui représentent une population spécifique, globalement fortement adhérente au suivi clinique et parmi laquelle l'impact de tels facteurs pourrait être différent.

6. Conclusion

En conclusion, chez les patients co-infectés par le VIH et le VHC, après la RVS, les complications non-hépatiques telles que les cancers sont les plus fréquentes alors que les complications hépatiques sont peu observées, en particulier chez les patients non cirrhotiques. Historiquement la co-infection par le VIH est associée à une augmentation des risques de complications hépatiques, non-hépatiques et de mortalité toutes causes. Après l'initiation d'un traitement par AAD, la co-infection par le VIH n'est plus associée au risque d'événements et de mortalité hépatique chez les patients porteurs du VHC. D'autre part, la RVS permet d'éliminer le sur-risque de mortalité toutes causes, engendré par le VHC chez les patients porteurs du VIH. Par contre, les participants co-infectés par le VIH et le VHC traités par AAD

ou en RVS étaient plus à risque de complications non-hépatiques que les participants mono-infectés VHC ou VIH, respectivement (Figure 30).

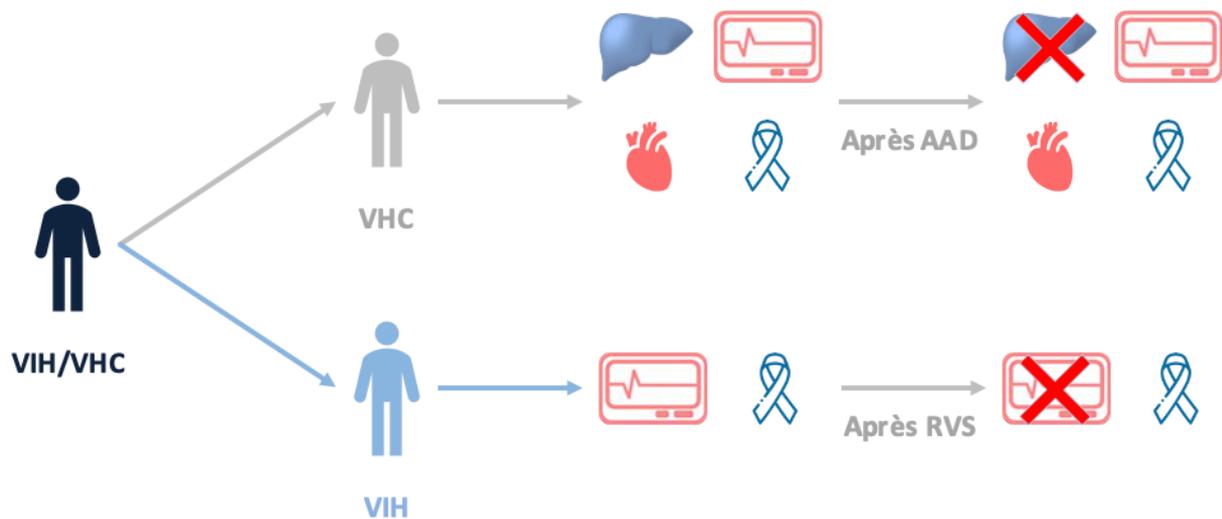


Figure 30. Effets des traitements par AAD et de la RVS sur l'impact de la co-infection par le VIH et le VHC sur le risque de complications liés au VIH ou au VHC

Une meilleure compréhension de ces relations est nécessaire, principalement en ce qui concerne l'effet de la RVS sur le risque de cancers non-hépatiques chez les participants porteurs du VIH. Néanmoins, il semblerait que chez les patients porteurs du VIH et anciennement infectés par le VHC, ces événements deviennent les plus fréquents et qu'un suivi particulier des patients doivent être mis en place afin de prendre en charge au mieux ces complications.

Le principal facteur associé au risque de mortalité toutes causes et aux complications hépatiques était le stade de la maladie hépatique au moment de la mise sous traitement AAD. Il paraît donc important de conserver un suivi plus conséquent chez les participants ayant un stade de maladie hépatique avancé au moment de l'initiation du traitement anti-VHC. Afin de savoir combien de temps après la RVS, le suivi rapproché de ces participants devrait être maintenu, des études avec un recul plus important chez des patients ayant guéri du VHC après avoir reçu un traitement par AAD sont pour cela nécessaires.

REFERENCES

1. Organization WH. Global hepatitis report 2017 [Internet]. World Health Organization; 2017 [cited 2020 Dec 31]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/255016>
2. Westbrook RH, Dusheiko G. Natural history of hepatitis C. *J Hepatol*. 2014 Nov;61(1 Suppl):S58-68.
3. Morlat P, Roussillon C, Henard S, Salmon D, Bonnet F, Cacoub P, et al. Causes of death among HIV-infected patients in France in 2010 (national survey): trends since 2000. *AIDS Lond Engl*. 2014 May 15;28(8):1181–91.
4. Klein MB, Rollet-Kurhajec KC, Moodie EEM, Yaphe S, Tyndall M, Walmsley S, et al. Mortality in HIV-hepatitis C co-infected patients in Canada compared to the general Canadian population (2003-2013). *AIDS Lond Engl*. 2014 Aug 24;28(13):1957–65.
5. Weber R, Ruppik M, Rickenbach M, Spoerri A, Furrer H, Battegay M, et al. Decreasing mortality and changing patterns of causes of death in the Swiss HIV Cohort Study. *HIV Med*. 2013 Apr;14(4):195–207.
6. Wyles D, Brau N, Kottlilil S, Daar E, Workowski K, Luetkemeyer A, et al. Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed Dose Combination for 12 Weeks in Patients Co-Infected with HCV and HIV-1: The Phase 3 Astral-5 Study. *J Hepatol*. 2016 Jan 1;64(2):S188–9.
7. Naggie S, Cooper C, Saag M, Workowski K, Ruane P, Towner WJ, et al. Ledipasvir and Sofosbuvir for HCV in Patients Coinfected with HIV-1. *N Engl J Med*. 2015 Aug 20;373(8):705–13.
8. Schulte B, Schmidt CS, Manthey J, Strada L, Christensen S, Cimander K, et al. Clinical and Patient-Reported Outcomes of Direct-Acting Antivirals for the Treatment of Chronic Hepatitis C Among Patients on Opioid Agonist Treatment: A Real-world Prospective Cohort Study. *Open Forum Infect Dis*. 2020 Aug;7(8):ofaa317.
9. Nahon P, Bourcier V, Layese R, Audureau E, Cagnot C, Marcellin P, et al. Eradication of Hepatitis C Virus Infection in Patients With Cirrhosis Reduces Risk of Liver and Non-Liver Complications. *Gastroenterology*. 2017 Jan;152(1):142-156.e2.
10. Bang CS, Song IH. Impact of antiviral therapy on hepatocellular carcinoma and mortality in patients with chronic hepatitis C: systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol*. 2017 Apr 4;17(1):46.
11. Hedenstierna M, Nangarhari A, Weiland O, Aleman S. Diabetes and Cirrhosis Are Risk Factors for Hepatocellular Carcinoma After Successful Treatment of Chronic Hepatitis C. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2016 Sep 15;63(6):723–9.
12. Mocroft A, Lundgren J, Gerstoft J, Rasmussen LD, Bhagani S, Aho I, et al. Clinical Outcomes in Persons Coinfected With Human Immunodeficiency Virus and Hepatitis C Virus: Impact of Hepatitis C Virus Treatment. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2020 May 6;70(10):2131–40.
13. Kanwal F, Kramer JR, Asch SM, Cao Y, Li L, El-Serag HB. Long-Term Risk of Hepatocellular Carcinoma in HCV Patients Treated With Direct Acting Antiviral Agents. *Hepatol Baltim Md*. 2020;71(1):44–55.

14. Barré-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, Gruest J, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science*. 1983 May 20;220(4599):868–71.
15. Katlama C, Ghosn J, Wandeler G. VIH, hépatites virales, santé sexuelle. Coutaboeuf (France): EDP sciences; 2020. xxiv+1192.
16. Sharp PM, Hahn BH. Origins of HIV and the AIDS pandemic. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2011 Sep;1(1):a006841.
17. Feinstone SM, Kapikian AZ, Purcell RH, Alter HJ, Holland PV. Transfusion-Associated Hepatitis Not Due to Viral Hepatitis Type A or B. *N Engl J Med*. 1975 Apr 10;292(15):767–70.
18. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science*. 1989 Apr 21;244(4902):359–62.
19. Hoofnagle JH, Feinstone SM. The Discovery of Hepatitis C — The 2020 Nobel Prize in Physiology or Medicine. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Dec 5 [cited 2021 Jul 6]; Available from: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMp2031110>
20. Simmonds P, Bukh J, Combet C, Deléage G, Enomoto N, Feinstone S, et al. Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology*. 2005 Oct;42(4):962–73.
21. OMS | Hépatite C [Internet]. WHO. [cited 2017 Mar 10]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/fr/>
22. OMS | VIH/sida [Internet]. [cited 2017 Mar 6]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs360/fr/>
23. OMS | Hépatite C [Internet]. WHO. [cited 2017 Mar 10]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/fr/>
24. World Health Organization. Global hepatitis report 2017 [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2017. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/255016>
25. UNAIDS_FactSheet_en.pdf [Internet]. [cited 2021 Jul 8]. Available from: https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_en.pdf
26. Infection par le VIH et les IST bactériennes. Point épidémiologique du 29 novembre 2016. / Actualités / Infection à VIH et sida / VIH-sida / IST / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cited 2017 Mar 10]. Available from: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/VIH-sida-IST/Infection-a-VIH-et-sida/Actualites/Infection-par-le-VIH-et-les-IST-bacteriennes.-Point-epidemiologique-du-29-novembre-2016>
27. Saboni L, Brouard C, Gautier A, Chevaliez S, Rahib D, Richard JB. Prévalence des hépatites chroniques C et B, et antécédents de dépistage en population générale en 2016 : contribution à une nouvelle stratégie de dépistage, Baromètre de Santé publique France-BaroTest. *Bull Epidemiol Hebd*. 2019;(24-25):469–77.
28. Brouard C, Saboni L, Gautier A, Chevaliez S, Rahib D, Richard J-B, et al. HCV and HBV prevalence based on home blood self-sampling and screening history in the general population in 2016: contribution to the new French screening strategy. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2019 Oct 28 [cited 2020 May 15];19. Available from:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6819439/>

29. experts-vih_prep2015.pdf [Internet]. [cited 2021 Jan 18]. Available from: https://cns.sante.fr/wp-content/uploads/2015/10/experts-vih_prep2015.pdf
30. Hughes MD, Johnson VA, Hirsch MS, Bremer JW, Elbeik T, Erice A, et al. Monitoring plasma HIV-1 RNA levels in addition to CD4+ lymphocyte count improves assessment of antiretroviral therapeutic response. ACTG 241 Protocol Virology Substudy Team. *Ann Intern Med*. 1997 Jun 15;126(12):929–38.
31. Chêne G, Biquet C, Moreau JF, Neau D, Pellegrin I, Malvy D, et al. Changes in CD4+ cell count and the risk of opportunistic infection or death after highly active antiretroviral treatment. Groupe d'Epidémiologie Clinique du SIDA en Aquitaine. *AIDS Lond Engl*. 1998 Dec 3;12(17):2313–20.
32. d'Arminio Monforte A, Testori V, Adorni F, Castelnovo B, Bini T, Testa L, et al. CD4 cell counts at the third month of HAART may predict clinical failure. *AIDS Lond Engl*. 1999 Sep 10;13(13):1669–76.
33. Daar ES, Moudgil T, Meyer RD, Ho DD. Transient high levels of viremia in patients with primary human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med*. 1991 Apr 4;324(14):961–4.
34. Clark SJ, Saag MS, Decker WD, Campbell-Hill S, Roberson JL, Veldkamp PJ, et al. High titers of cytopathic virus in plasma of patients with symptomatic primary HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 1991 Apr 4;324(14):954–60.
35. Tindall B, Cooper DA. Primary HIV infection: host responses and intervention strategies. *AIDS Lond Engl*. 1991 Jan;5(1):1–14.
36. Haase AT. Early events in sexual transmission of HIV and SIV and opportunities for interventions. *Annu Rev Med*. 2011;62:127–39.
37. Radebe M, Gounder K, Mokgoro M, Ndhlovu ZM, Mncube Z, Mkhize L, et al. Broad and persistent Gag-specific CD8+ T-cell responses are associated with viral control but rarely drive viral escape during primary HIV-1 infection. *AIDS Lond Engl*. 2015 Jan 2;29(1):23–33.
38. Pantaleo G, Graziosi C, Fauci AS. The Immunopathogenesis of Human Immunodeficiency Virus Infection. *N Engl J Med*. 1993 Feb 4;328(5):327–35.
39. Fauci AS. The human immunodeficiency virus: infectivity and mechanisms of pathogenesis. *Science*. 1988 Feb 5;239(4840):617–22.
40. Fauci AS. AIDS: immunopathogenic mechanisms and research strategies. *Clin Res*. 1987 Oct;35(6):503–10.
41. Chaisson RE, Allain JP, Leuther M, Volberding PA. Significant changes in HIV antigen level in the serum of patients treated with azidothymidine. *N Engl J Med*. 1986 Dec 18;315(25):1610–1.
42. Larder BA, Darby G, Richman DD. HIV with reduced sensitivity to zidovudine (AZT) isolated during prolonged therapy. *Science*. 1989 Mar 31;243(4899):1731–4.
43. Montaner JS, Reiss P, Cooper D, Vella S, Harris M, Conway B, et al. A randomized, double-blind trial comparing combinations of nevirapine, didanosine, and zidovudine for HIV-infected patients: the INCAS Trial. Italy, The Netherlands, Canada and Australia Study. *JAMA*. 1998 Mar 25;279(12):930–7.

44. Markowitz M, Saag M, Powderly WG, Hurley AM, Hsu A, Valdes JM, et al. A preliminary study of ritonavir, an inhibitor of HIV-1 protease, to treat HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 1995 Dec 7;333(23):1534–9.
45. Cahn P, Sued O. Raltegravir: a new antiretroviral class for salvage therapy. *Lancet Lond Engl*. 2007 Apr 14;369(9569):1235–6.
46. Guihot A, Bourgarit A, Carcelain G, Autran B. Immune reconstitution after a decade of combined antiretroviral therapies for human immunodeficiency virus. *Trends Immunol*. 2011 Mar;32(3):131–7.
47. Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe (COHERE) in EuroCoord, Lewden C, Bouteloup V, De Wit S, Sabin C, Mocroft A, et al. All-cause mortality in treated HIV-infected adults with CD4 \geq 500/mm³ compared with the general population: evidence from a large European observational cohort collaboration. *Int J Epidemiol*. 2012 Apr;41(2):433–45.
48. Marcus JL, Leyden WA, Chao CR, Xu L, Quesenberry CP, Tien PC, et al. Differences in Response to Antiretroviral Therapy by Sex and Hepatitis C Infection Status. *AIDS Patient Care STDs*. 2015 Jul 1;29(7):370–8.
49. Portocarrero Nuñez JA, Gonzalez-Garcia J, Berenguer J, Gallego MJV, Loyarte JAI, Metola L, et al. Impact of co-infection by hepatitis C virus on immunological and virological response to antiretroviral therapy in HIV-positive patients. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Sep;97(38):e12238.
50. Taye S, Lakew M. Impact of hepatitis C virus co-infection on HIV patients before and after highly active antiretroviral therapy: an immunological and clinical chemistry observation, Addis Ababa, Ethiopia. *BMC Immunol*. 2013 May 17;14:23.
51. Körner C, Krämer B, Schulte D, Coenen M, Mauss S, Fätkenheuer G, et al. Effects of HCV co-infection on apoptosis of CD4⁺ T-cells in HIV-positive patients. *Clin Sci Lond Engl* 1979. 2009 May 14;116(12):861–70.
52. Weis N, Lindhardt BO, Kronborg G, Hansen A-BE, Laursen AL, Christensen PB, et al. Impact of hepatitis C virus coinfection on response to highly active antiretroviral therapy and outcome in HIV-infected individuals: a nationwide cohort study. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2006 May 15;42(10):1481–7.
53. Sullivan PS, Hanson DL, Teshale EH, Wotring LL, Brooks JT. Effect of hepatitis C infection on progression of HIV disease and early response to initial antiretroviral therapy. *AIDS Lond Engl*. 2006 May 12;20(8):1171–9.
54. Kaufmann GR, Perrin L, Pantaleo G, Opravil M, Furrer H, Telenti A, et al. CD4 T-lymphocyte recovery in individuals with advanced HIV-1 infection receiving potent antiretroviral therapy for 4 years: the Swiss HIV Cohort Study. *Arch Intern Med*. 2003 Oct 13;163(18):2187–95.
55. Bellino S, Borghetti A, Lombardi F, Camoni L, Ciccullo A, Baldin G, et al. Trends of hospitalisations rates in a cohort of HIV-infected persons followed in an Italian hospital from 1998 to 2016. *Epidemiol Infect*. 2019 Jan;147:e89.
56. Fontela C, Aguinaga A, Moreno-Iribas C, Repáraz J, Rivero M, Gracia M, et al. Trends and causes of mortality in a population-based cohort of HIV-infected adults in Spain: comparison with the general population. *Sci Rep*. 2020 Jun 2;10(1):8922.
57. Wang Q, De Luca A, Smith C, Zangerle R, Sambatakou H, Bonnet F, et al. Chronic Hepatitis B and C Virus Infection and Risk for Non-Hodgkin Lymphoma in HIV-

Infected Patients: A Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2017 Jan 3;166(1):9–17.

58. Law WP, Duncombe CJ, Mahanontharit A, Boyd MA, Ruxrungtham K, Lange JMA, et al. Impact of viral hepatitis co-infection on response to antiretroviral therapy and HIV disease progression in the HIV-NAT cohort. *AIDS Lond Engl.* 2004 May 21;18(8):1169–77.
59. Franzetti M, Ricci E, Bonfanti P. The Pattern of Non-AIDS-defining Cancers in the HIV Population: Epidemiology, Risk Factors and Prognosis. A Review. *Curr HIV Res.* 2019;17(1):1–12.
60. Worm SW, Sabin C, Weber R, Reiss P, El-Sadr W, Dabis F, et al. Risk of myocardial infarction in patients with HIV infection exposed to specific individual antiretroviral drugs from the 3 major drug classes: the data collection on adverse events of anti-HIV drugs (D:A:D) study. *J Infect Dis.* 2010 Feb 1;201(3):318–30.
61. Izzedine H, Harris M, Perazella MA. The nephrotoxic effects of HAART. *Nat Rev Nephrol.* 2009 Oct;5(10):563–73.
62. De Wit S, Sabin CA, Weber R, Worm SW, Reiss P, Cazanave C, et al. Incidence and risk factors for new-onset diabetes in HIV-infected patients: the Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D:A:D) study. *Diabetes Care.* 2008 Jun;31(6):1224–9.
63. Santos ME, Protopopescu C, Sogni P, Yaya I, Piroth L, Bailly F, et al. HCV-Related Mortality Among HIV/HCV Co-infected Patients: The Importance of Behaviors in the HCV Cure Era (ANRS CO13 HEPAVIH Cohort). *AIDS Behav.* 2020 Apr;24(4):1069–84.
64. Kirkegaard-Klitbo DM, Bendtsen F, Lundgren J, de Knegt RJ, Kofoed KF, Nielsen SD, et al. Increased prevalence of liver fibrosis in people living with HIV without viral hepatitis compared to population controls. *J Infect Dis.* 2020 Dec 15;
65. Maurice JB, Patel A, Scott AJ, Patel K, Thursz M, Lemoine M. Prevalence and risk factors of nonalcoholic fatty liver disease in HIV-monoinfection. *AIDS Lond Engl.* 2017 Jul 17;31(11):1621–32.
66. Torgersen J, So-Armah K, Freiberg MS, Goetz MB, Budoff MJ, Lim JK, et al. Comparison of the prevalence, severity, and risk factors for hepatic steatosis in HIV-infected and uninfected people. *BMC Gastroenterol.* 2019 Apr 15;19(1):52.
67. Maucort-Boulch D, Martel C de, Franceschi S, Plummer M. Fraction and incidence of liver cancer attributable to hepatitis B and C viruses worldwide. *Int J Cancer.* 2018;142(12):2471–7.
68. Thein H-H, Yi Q, Dore GJ, Krahn MD. Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: A meta-analysis and meta-regression. *Hepatology.* 2008;48(2):418–31.
69. Klein MB, Althoff KN, Jing Y, Lau B, Kitahata M, Lo Re V, et al. Risk of End-Stage Liver Disease in HIV-Viral Hepatitis Coinfected Persons in North America From the Early to Modern Antiretroviral Therapy Eras. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2016 Nov 1;63(9):1160–7.
70. Sun J, Althoff KN, Jing Y, Horberg MA, Buchacz K, Gill MJ, et al. Trends in Hepatocellular Carcinoma Incidence and Risk Among Persons With HIV in the US and Canada, 1996-2015. *JAMA Netw Open.* 2021 Feb 1;4(2):e2037512.

71. Salmon-Ceron D, Lewden C, Morlat P, Bévilacqua S, Jouglu E, Bonnet F, et al. Liver disease as a major cause of death among HIV infected patients: role of hepatitis C and B viruses and alcohol. *J Hepatol*. 2005 Jun;42(6):799–805.
72. Klein MB, Rockstroh JK, Wittkop L. Effect of coinfection with hepatitis C virus on survival of individuals with HIV-1 infection. *Curr Opin HIV AIDS*. 2016 Sep;11(5):521–6.
73. Charles ED, Green RM, Marukian S, Talal AH, Lake-Bakaar GV, Jacobson IM, et al. Clonal expansion of immunoglobulin M+CD27+ B cells in HCV-associated mixed cryoglobulinemia. *Blood*. 2008 Feb 1;111(3):1344–56.
74. Carbonari M, Caprini E, Tedesco T, Mazzetta F, Tocco V, Casato M, et al. Hepatitis C virus drives the unconstrained monoclonal expansion of VH1-69-expressing memory B cells in type II cryoglobulinemia: a model of infection-driven lymphomagenesis. *J Immunol Baltim Md 1950*. 2005 May 15;174(10):6532–9.
75. Kuller LH, Tracy R, Bellosso W, De Wit S, Drummond F, Lane HC, et al. Inflammatory and coagulation biomarkers and mortality in patients with HIV infection. *PLoS Med*. 2008 Oct 21;5(10):e203.
76. Duberg A-S, Nordström M, Törner A, Reichard O, Strauss R, Janzon R, et al. Non-Hodgkin's lymphoma and other nonhepatic malignancies in Swedish patients with hepatitis C virus infection. *Hepatol Baltim Md*. 2005 Mar;41(3):652–9.
77. Allison RD, Tong X, Moorman AC, Ly KN, Rupp L, Xu F, et al. Increased incidence of cancer and cancer-related mortality among persons with chronic hepatitis C infection, 2006-2010. *J Hepatol*. 2015 Oct;63(4):822–8.
78. Adinolfi LE, Restivo L, Guerrera B, Sellitto A, Ciervo A, Iuliano N, et al. Chronic HCV infection is a risk factor of ischemic stroke. *Atherosclerosis*. 2013 Nov 1;231(1):22–6.
79. Lee M-H, Yang H-I, Lu S-N, Jen C-L, You S-L, Wang L-Y, et al. Chronic Hepatitis C Virus Infection Increases Mortality From Hepatic and Extrahepatic Diseases: A Community-Based Long-Term Prospective Study. *J Infect Dis*. 2012 Aug 15;206(4):469–77.
80. Mason AL, Lau JY, Hoang N, Qian K, Alexander GJ, Xu L, et al. Association of diabetes mellitus and chronic hepatitis C virus infection. *Hepatol Baltim Md*. 1999 Feb;29(2):328–33.
81. McPherson S, Gosrani S, Hogg S, Patel P, Wetten A, Welton R, et al. Increased cardiovascular risk and reduced quality of life are highly prevalent among individuals with hepatitis C. *BMJ Open Gastroenterol*. 2020 Aug;7(1).
82. Cacoub P, Saadoun D. Extrahepatic Manifestations of Chronic HCV Infection. *N Engl J Med*. 2021 Mar 18;384(11):1038–52.
83. Montes ML, Pulido F, Barros C, Condes E, Rubio R, Cepeda C, et al. Lipid disorders in antiretroviral-naïve patients treated with lopinavir/ritonavir-based HAART: frequency, characterization and risk factors. *J Antimicrob Chemother*. 2005 May;55(5):800–4.
84. Siagris D, Christofidou M, Theocharis GJ, Pagoni N, Papadimitriou C, Lekkou A, et al. Serum lipid pattern in chronic hepatitis C: histological and virological correlations. *J Viral Hepat*. 2006 Jan;13(1):56–61.

85. Rodríguez-Guardado A, Maradona JA, Asensi V, Cartón JA, Casado L. Hepatitis C virus in patients with HIV infection and lipodystrophy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 2003 Mar 1;32(3):348–9.
86. Koike K. Hepatitis C as a metabolic disease: Implication for the pathogenesis of NASH. *Hepatol Res Off J Jpn Soc Hepatol*. 2005 Oct;33(2):145–50.
87. Duong M, Petit JM, Piroth L, Grappin M, Buisson M, Chavanet P, et al. Association between insulin resistance and hepatitis C virus chronic infection in HIV-hepatitis C virus-coinfected patients undergoing antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 2001 Jul 1;27(3):245–50.
88. Shaheen M, Echeverry D, Oblad MG, Montoya MI, Teklehaimanot S, Akhtar AJ. Hepatitis C, metabolic syndrome, and inflammatory markers: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey [NHANES III]. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007 Mar;75(3):320–6.
89. Butt AA, Yan P, Chew KW, Currier J, Corey K, Chung RT, et al. Risk of Acute Myocardial Infarction Among Hepatitis C Virus (HCV)-Positive and HCV-Negative Men at Various Lipid Levels: Results From ERCHIVES. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2017 Aug 15;65(4):557–65.
90. de Castro IF, Micheloud D, Berenguer J, Guzmán-Fulgencio M, Catalán P, Miralles P, et al. Hepatitis C virus infection is associated with endothelial dysfunction in HIV/hepatitis C virus coinfecting patients. *AIDS Lond Engl*. 2010 Aug 24;24(13):2059–67.
91. Meijide H, Pértega S, Rodríguez-Osorio I, Castro-Iglesias Á, Baliñas J, Rodríguez-Martínez G, et al. Increased incidence of cancer observed in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients versus HIV-monoinfected. *AIDS Lond Engl*. 2017 15;31(8):1099–107.
92. Crowell TA, Gebo KA, Balagopal A, Fleishman JA, Agwu AL, Berry SA. Impact of Hepatitis Co-Infection on Hospitalization Rates and Causes in a Multi-Center Cohort of Persons Living with HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 2014 Apr 1;65(4):429–37.
93. Greub G, Ledergerber B, Battegay M, Grob P, Perrin L, Furrer H, et al. Clinical progression, survival, and immune recovery during antiretroviral therapy in patients with HIV-1 and hepatitis C virus coinfection: the Swiss HIV Cohort Study. *Lancet Lond Engl*. 2000 Nov 25;356(9244):1800–5.
94. Benova L, Mohamoud YA, Calvert C, Abu-Raddad LJ. Vertical transmission of hepatitis C virus: systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2014 Sep 15;59(6):765–73.
95. Danta M, Brown D, Bhagani S, Pybus OG, Sabin CA, Nelson M, et al. Recent epidemic of acute hepatitis C virus in HIV-positive men who have sex with men linked to high-risk sexual behaviours. *AIDS Lond Engl*. 2007 May 11;21(8):983–91.
96. Götz HM, van Doornum G, Niesters HG, den Hollander JG, Thio HB, de Zwart O. A cluster of acute hepatitis C virus infection among men who have sex with men--results from contact tracing and public health implications. *AIDS Lond Engl*. 2005 Jun 10;19(9):969–74.
97. Thomas DL, Astemborski J, Rai RM, Anania FA, Schaeffer M, Galai N, et al. The natural history of hepatitis C virus infection: host, viral, and environmental factors.

JAMA. 2000 Jul 26;284(4):450–6.

98. Körner C, Tolksdorf F, Riesner K, Krämer B, Schulte D, Nattermann J, et al. Hepatitis C coinfection enhances sensitization of CD4(+) T-cells towards Fas-induced apoptosis in viraemic and HAART-controlled HIV-1-positive patients. *Antivir Ther*. 2011;16(7):1047–55.

99. Ingiliz P, Rockstroh JK. Natural history of liver disease and effect of hepatitis C virus on HIV disease progression. *Curr Opin HIV AIDS*. 2015 Sep;10(5):303–8.

100. Rockstroh JK, Mohr R, Behrens G, Spengler U. Liver fibrosis in HIV: which role does HIV itself, long-term drug toxicities and metabolic changes play? *Curr Opin HIV AIDS*. 2014 Jul;9(4):365–70.

101. Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med*. 1998 Mar 26;338(13):853–60.

102. Swain MG, Lai M-Y, Shiffman ML, Cooksley WGE, Zeuzem S, Dieterich DT, et al. A sustained virologic response is durable in patients with chronic hepatitis C treated with peginterferon alfa-2a and ribavirin. *Gastroenterology*. 2010 Nov;139(5):1593–601.

103. Yoshida EM, Sulkowski MS, Gane EJ, Herring RW, Ratziu V, Ding X, et al. Concordance of sustained virological response 4, 12, and 24 weeks post-treatment with sofosbuvir-containing regimens for hepatitis C virus. *Hepatol Baltim Md*. 2015 Jan;61(1):41–5.

104. Torriani FJ, Rodriguez-Torres M, Rockstroh JK, Lissen E, Gonzalez-García J, Lazzarin A, et al. Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. *N Engl J Med*. 2004 Jul 29;351(5):438–50.

105. Chung RT, Andersen J, Volberding P, Robbins GK, Liu T, Sherman KE, et al. Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin versus interferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C in HIV-coinfected persons. *N Engl J Med*. 2004 Jul 29;351(5):451–9.

106. APRIL 2014 - Recommandations-AFEF-Hepatite-C-Juin-2015.pdf [Internet]. [cited 2017 May 30]. Available from: <http://www.afef.asso.fr/ckfinder/userfiles/files/actualites/veille/Recommandations-AFEF-Hepatite-C-Juin-2015.pdf>

107. Scheel TKH, Rice CM. Understanding the hepatitis C virus life cycle paves the way for highly effective therapies. *Nat Med*. 2013 Jul;19(7):837–49.

108. Sogni P, Gilbert C, Lacombe K, Piroth L, Rosenthal E, Mialhes P, et al. All-oral Direct-acting Antiviral Regimens in HIV/Hepatitis C Virus-coinfected Patients With Cirrhosis Are Efficient and Safe: Real-life Results From the Prospective ANRS CO13-HEPAVIH Cohort. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2016 Sep 15;63(6):763–70.

109. Sulkowski MS, Sherman KE, Dieterich DT, Bsharat M, Mahnke L, Rockstroh JK, et al. Combination therapy with telaprevir for chronic hepatitis C virus genotype 1 infection in patients with HIV: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2013 Jul 16;159(2):86–96.

110. Conteduca V, Sansonno D, Russi S, Pavone F, Dammacco F. Therapy of chronic hepatitis C virus infection in the era of direct-acting and host-targeting antiviral agents. *J Infect*. 2014 Jan;68(1):1–20.

111. experts-vih_prep2015.pdf [Internet]. [cited 2021 Jan 18]. Available from: https://cns.sante.fr/wp-content/uploads/2015/10/experts-vih_prep2015.pdf
112. Geddawy A, Ibrahim YF, Elbahie NM, Ibrahim MA. Direct Acting Anti-hepatitis C Virus Drugs: Clinical Pharmacology and Future Direction. *J Transl Intern Med*. 2017 Mar 31;5(1):8–17.
113. Nelson DR, Cooper JN, Lalezari JP, Lawitz E, Pockros PJ, Gitlin N, et al. All-oral 12-week treatment with daclatasvir plus sofosbuvir in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection: ALLY-3 phase III study. *Hepatology*. 2015 Apr 1;61(4):1127–35.
114. Bischoff J, Mauss S, Cordes C, Lutz T, Scholten S, Moll A, et al. Rates of sustained virological response 12 weeks after the scheduled end of direct-acting antiviral (DAA)-based hepatitis C virus (HCV) therapy from the National German HCV registry: does HIV coinfection impair the response to DAA combination therapy? *HIV Med*. 2018;19(4):299–307.
115. Milazzo L, Lai A, Calvi E, Ronzi P, Micheli V, Binda F, et al. Direct-acting antivirals in hepatitis C virus (HCV)-infected and HCV/HIV-coinfected patients: real-life safety and efficacy. *HIV Med*. 2017;18(4):284–91.
116. Recommandations-AFEF-Hepatite-C-Juin-2015.pdf [Internet]. [cited 2017 May 29]. Available from: <http://www.afef.asso.fr/ckfinder/userfiles/files/actualites/veille/Recommandations-AFEF-Hepatite-C-Juin-2015.pdf>
117. 250516_-_cp_-_hepatite_c.pdf [Internet]. [cited 2017 May 30]. Available from: http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/250516_-_cp_-_hepatite_c.pdf
118. Carrat F, Nahon P, Fontaine H, Pol S, Hejblum G. Comparing interferon-free with interferon-based regimens in HCV patients: Rogers phenomenon and Simpson's paradox. *J Viral Hepat*. 2020 Mar;27(3):329–32.
119. Tada T, Kumada T, Toyoda H, Sone Y, Takeshima K, Ogawa S, et al. Viral eradication reduces both liver stiffness and steatosis in patients with chronic hepatitis C virus infection who received direct-acting anti-viral therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018 Apr;47(7):1012–22.
120. Mauro E, Crespo G, Montironi C, Londoño M-C, Hernández-Gea V, Ruiz P, et al. Portal pressure and liver stiffness measurements in the prediction of fibrosis regression after sustained virological response in recurrent hepatitis C. *Hepatology*. 2018 May;67(5):1683–94.
121. Knop V, Hoppe D, Welzel T, Vermehren J, Herrmann E, Vermehren A, et al. Regression of fibrosis and portal hypertension in HCV-associated cirrhosis and sustained virologic response after interferon-free antiviral therapy. *J Viral Hepat*. 2016 Dec;23(12):994–1002.
122. Persico M, Rosato V, Aglitti A, Precone D, Corrado M, De Luna A, et al. Sustained virological response by direct antiviral agents in HCV leads to an early and significant improvement of liver fibrosis. *Antivir Ther*. 2018;23(2):129–38.
123. Pons M, Santos B, Simón-Talero M, Ventura-Cots M, Riveiro-Barciela M, Esteban R, et al. Rapid liver and spleen stiffness improvement in compensated advanced chronic liver disease patients treated with oral antivirals. *Ther Adv Gastroenterol*. 2017 Aug;10(8):619–29.
124. Tachi Y, Hirai T, Kojima Y, Ishizu Y, Honda T, Kuzuya T, et al. Liver stiffness

reduction correlates with histological characteristics of hepatitis C patients with sustained virological response. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver*. 2018 Jan;38(1):59–67.

125. Singh S, Facciorusso A, Loomba R, Falck-Ytter YT. Magnitude and Kinetics of Decrease in Liver Stiffness After Antiviral Therapy in Patients With Chronic Hepatitis C: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2018 Jan;16(1):27-38.e4.

126. Oliveira A, Domínguez L, Troya J, Arias A, Pulido F, Ryan P, et al. Persistently altered liver test results in hepatitis C patients after sustained virological response with direct-acting antivirals. *J Viral Hepat*. 2018 Jul;25(7):818–24.

127. McDonald SA, Pollock KG, Barclay ST, Goldberg DJ, Bathgate A, Bramley P, et al. Real-world impact following initiation of interferon-free hepatitis C regimens on liver-related outcomes and all-cause mortality among patients with compensated cirrhosis. *J Viral Hepat*. 2020 Mar;27(3):270–80.

128. Mendizabal M, Piñero F, Ridruejo E, Herz Wolff F, Anders M, Reggiardo V, et al. Disease Progression in Patients With Hepatitis C Virus Infection Treated With Direct-Acting Antiviral Agents. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2020 Oct;18(11):2554-2563.e3.

129. Carrat F, Fontaine H, Dorival C, Simony M, Diallo A, Hezode C, et al. Clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C after direct-acting antiviral treatment: a prospective cohort study. *Lancet Lond Engl*. 2019 Apr 6;393(10179):1453–64.

130. Ikeda K, Kawamura Y, Kobayashi M, Kominami Y, Fujiyama S, Sezaki H, et al. Direct-Acting Antivirals Decreased Tumor Recurrence After Initial Treatment of Hepatitis C Virus-Related Hepatocellular Carcinoma. *Dig Dis Sci*. 2017 Oct;62(10):2932–42.

131. Ioannou GN, Green PK, Berry K. HCV eradication induced by direct-acting antiviral agents reduces the risk of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2017 Sep 5;

132. Merchante N, Rivero-Juárez A, Téllez F, Merino D, Ríos-Villegas MJ, Villalobos M, et al. Sustained virological response to direct-acting antiviral regimens reduces the risk of hepatocellular carcinoma in HIV/HCV-coinfected patients with cirrhosis. *J Antimicrob Chemother*. 2018 Sep 1;73(9):2435–43.

133. Virlogeux V, Pradat P, Hartig-Lavie K, Bailly F, Maynard M, Ouziel G, et al. Direct-acting antiviral therapy decreases hepatocellular carcinoma recurrence rate in cirrhotic patients with chronic hepatitis C. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver*. 2017 Aug;37(8):1122–7.

134. Shiha G, Mousa N, Soliman R, Nnh Mikhail N, Adel Elbasiony M, Khattab M. Incidence of HCC in chronic hepatitis C patients with advanced hepatic fibrosis who achieved SVR following DAAs: A prospective study. *J Viral Hepat*. 2020 Jul;27(7):671–9.

135. Butt AA, Yan P, Shaikh OS, Lo Re V, Abou-Samra A-B, Sherman KE. Treatment of HCV reduces viral hepatitis-associated liver-related mortality in patients: An ERCHIVES study. *J Hepatol*. 2020 Aug;73(2):277–84.

136. Sáez-González E, Vinaixa C, San Juan F, Hontangas V, Benlloch S, Aguilera V, et al. Impact of hepatitis C virus (HCV) antiviral treatment on the need for liver transplantation (LT). *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver*. 2018 Jun;38(6):1022–7.

137. Bittermann T, Reddy KR. In the Era of Direct-Acting Antivirals, Liver Transplant Delisting Due to Clinical Improvement for Hepatitis C Remains Infrequent. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* 2020 Sep 21;
138. Hutchinson SJ, Valerio H, McDonald SA, Yeung A, Pollock K, Smith S, et al. Population impact of direct-acting antiviral treatment on new presentations of hepatitis C-related decompensated cirrhosis: a national record-linkage study. *Gut.* 2020 Dec;69(12):2223–31.
139. Cabibbo G, Petta S, Calvaruso V, Cacciola I, Cannavò MR, Madonia S, et al. Is early recurrence of hepatocellular carcinoma in HCV cirrhotic patients affected by treatment with direct-acting antivirals? A prospective multicentre study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017 Oct;46(7):688–95.
140. Huang C-F, Yeh M-L, Huang C-I, Lin Y-J, Tsai P-C, Lin Z-Y, et al. Risk of hepatitis C virus related hepatocellular carcinoma between subjects with spontaneous and treatment-induced viral clearance. *Oncotarget.* 2017 Jul 4;8(27):43925–33.
141. D'Ambrosio R, Aghemo A, Rumi MG, Degaspero E, Sangiovanni A, Maggioni M, et al. Persistence of hepatocellular carcinoma risk in hepatitis C patients with a response to IFN and cirrhosis regression. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver.* 2018;38(8):1459–67.
142. Montaldo C, Terri M, Riccioni V, Battistelli C, Bordoni V, D'Offizi G, et al. Fibrogenic signals persist in DAA-treated HCV patients after sustained virological response. *J Hepatol [Internet].* 2021 Jul 13 [cited 2021 Jul 15];0(0). Available from: [https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(21\)01901-2/abstract](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(21)01901-2/abstract)
143. Ogawa E, Furusyo N, Nomura H, Dohmen K, Higashi N, Takahashi K, et al. Short-term risk of hepatocellular carcinoma after hepatitis C virus eradication following direct-acting anti-viral treatment. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018 Jan;47(1):104–13.
144. Fabbri G, Mastroianni I, Vergori A, Timelli L, Lorenzini P, Zaccarelli M, et al. Liver stiffness reduction and serum fibrosis score improvement in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients treated with direct-acting antivirals. *HIV Med.* 2018 Jun 28;
145. Malin JJ, Boesecke C, Schwarze-Zander C, Wasmuth JC, Schlabe S, Trebicka J, et al. Liver stiffness regression after successful Hepatitis C treatment is independent of HIV coinfection. *HIV Med.* 2019 Mar;20(3):230–6.
146. Macías J, Granados R, Téllez F, Merino D, Pérez M, Morano LE, et al. Similar recovery of liver function after response to all-oral HCV therapy in patients with cirrhosis with and without HIV coinfection. *J Viral Hepat.* 2019 Jan;26(1):16–24.
147. Berenguer J, Zamora FX, Carrero A, Von Wichmann MA, Crespo M, López-Aldeguer J, et al. Effects of sustained viral response in patients with HIV and chronic hepatitis C and nonadvanced liver fibrosis. *J Acquir Immune Defic Syndr 1999.* 2014 Jul 1;66(3):280–7.
148. Guardigni V, Toschi A, Badia L, del Turco ER, Salsi E, Cristini F, et al. Patients living with HIV and cirrhosis: the risk for hepatocellular carcinoma after direct-acting antivirals for HCV. *AIDS [Internet].* 2021 Jun 10 [cited 2021 Jun 14]; Publish Ahead of Print. Available from: https://journals.lww.com/aidsonline/Abstract/9000/Patients_living_with_HIV_and_cirrhosis__the_risk.96387.aspx
149. Backus LI, Belperio PS, Shahoumian TA, Mole LA. Impact of Sustained

Virologic Response with Direct-Acting Antiviral Treatment on Mortality in Patients with Advanced Liver Disease. *Hepatology*. 2019;69(2):487–97.

150. Backus LI, Belperio PS, Shahoumian TA, Mole LA. Direct-acting antiviral sustained virologic response: Impact on mortality in patients without advanced liver disease. *Hepatology*. 2018;68(3):827–38.

151. Butt AA, Yan P, Simon TG, Abou-Samra A-B. Effect of Paritaprevir/Ritonavir/Ombitasvir/Dasabuvir and Ledipasvir/Sofosbuvir Regimens on Survival Compared With Untreated Hepatitis C Virus-Infected Persons: Results From ERCHIVES. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2017 Sep 15;65(6):1006–11.

152. Kalidindi Y, Jung J, Feldman R, Riley T. Association of Direct-Acting Antiviral Treatment With Mortality Among Medicare Beneficiaries With Hepatitis C. *JAMA Netw Open*. 2020 Jul 1;3(7):e2011055.

153. Berenguer J, Alvarez-Pellicer J, Martín PM, López-Aldeguer J, Von-Wichmann MA, Quereda C, et al. Sustained virological response to interferon plus ribavirin reduces liver-related complications and mortality in patients coinfecting with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus. *Hepatology*. 2009 Aug;50(2):407–13.

154. Casado JL, Esteban MA, Bañón S, Moreno A, Perez-Elías MJ, Mateos ML, et al. Fibrosis Regression Explains Differences in Outcome in HIV-/HCV-Coinfected Patients with Cirrhosis After Sustained Virological Response. *Dig Dis Sci*. 2015 Nov;60(11):3473–81.

155. Leone S, Prosperi M, Costarelli S, Nasta P, Maggiolo F, Di Giambenedetto S, et al. Incidence and predictors of cardiovascular disease, chronic kidney disease, and diabetes in HIV/HCV-coinfected patients who achieved sustained virological response. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*. 2016 Sep;35(9):1511–20.

156. Bang CS, Song IH. Impact of antiviral therapy on hepatocellular carcinoma and mortality in patients with chronic hepatitis C: systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol*. 2017 Apr 4;17(1):46.

157. Bruno S, Di Marco V, Iavarone M, Roffi L, Boccaccio V, Crosignani A, et al. Improved survival of patients with hepatocellular carcinoma and compensated hepatitis C virus-related cirrhosis who attained sustained virological response. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver*. 2017 Apr 18;

158. Bruno S, Di Marco V, Iavarone M, Roffi L, Crosignani A, Calvaruso V, et al. Survival of patients with HCV cirrhosis and sustained virologic response is similar to the general population. *J Hepatol*. 2016 Jun;64(6):1217–23.

159. Janjua NZ, Wong S, Abdia Y, Jeong D, Buller-Taylor T, Adu P, et al. Impact of direct-acting antivirals for HCV on mortality in a large population-based cohort study. *J Hepatol* [Internet]. 2021 Jun 4 [cited 2021 Jun 14];0(0). Available from: [https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(21\)00401-3/abstract](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(21)00401-3/abstract)

160. Simmons B, Saleem J, Heath K, Cooke GS, Hill A. Long-Term Treatment Outcomes of Patients Infected With Hepatitis C Virus: A Systematic Review and Meta-analysis of the Survival Benefit of Achieving a Sustained Virological Response. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2015 Sep 1;61(5):730–40.

161. Mahale P, Engels EA, Li R, Torres HA, Hwang L-Y, Brown EL, et al. The effect

of sustained virological response on the risk of extrahepatic manifestations of hepatitis C virus infection. *Gut*. 2018 Mar;67(3):553–61.

162. Adinolfi LE, Petta S, Fracanzani AL, Coppola C, Narciso V, Nevola R, et al. Impact of hepatitis C virus clearance by direct-acting antiviral treatment on the incidence of major cardiovascular events: A prospective multicentre study. *Atherosclerosis*. 2020 Mar;296:40–7.

163. Yang Y-H, Chiang H-J, Yip H-K, Chen K-J, Chiang JY, Lee MS, et al. Risk of New-Onset Atrial Fibrillation Among Asian Chronic Hepatitis C Virus Carriers: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *J Am Heart Assoc*. 2019 Nov 19;8(22):e012914.

164. Dalbeni A, Romano S, Bevilacqua M, Piccoli A, Imbalzano E, Mantovani A, et al. Beneficial effects of DAAs on cardiac function and structure in hepatitis C patients with low-moderate liver fibrosis. *J Viral Hepat*. 2020 Nov;27(11):1214–21.

165. Muñoz-Hernández R, Ampuero J, Millán R, Gil-Gómez A, Rojas Á, Macher HC, et al. Hepatitis C Virus Clearance by Direct-Acting Antivirals Agents Improves Endothelial Dysfunction and Subclinical Atherosclerosis: HEPCAR Study. *Clin Transl Gastroenterol*. 2020 Aug;11(8):e00203.

166. Chew KW, Hua L, Bhattacharya D, Butt AA, Bornfleth L, Chung RT, et al. The effect of hepatitis C virologic clearance on cardiovascular disease biomarkers in human immunodeficiency virus/hepatitis C virus coinfection. *Open Forum Infect Dis*. 2014 Dec;1(3):ofu104.

167. Carrero A, Berenguer J, Hontañón V, Navarro J, Hernández-Quero J, Galindo MJ, et al. Effects of Eradication of HCV on Cardiovascular Risk and Preclinical Atherosclerosis in HIV/HCV-Coinfected Patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 2020 Mar 1;83(3):292–300.

168. Wang W, Lo Re V, Guo Y, Xiao H, Brown J, Park H. Impact of hepatitis C virus treatment on the risk of non-hepatic cancers among hepatitis C virus-infected patients in the US. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020 Nov;52(10):1592–602.

169. Adinolfi LE, Petta S, Fracanzani AL, Nevola R, Coppola C, Narciso V, et al. Reduced incidence of type 2 diabetes in patients with chronic hepatitis C virus infection cleared by direct-acting antiviral therapy: A prospective study. *Diabetes Obes Metab*. 2020 Dec;22(12):2408–16.

170. Graf C, Welzel T, Bogdanou D, Vermehren J, Beckel A, Bojunga J, et al. Hepatitis C Clearance by Direct-Acting Antivirals Impacts Glucose and Lipid Homeostasis. *J Clin Med*. 2020 Aug 21;9(9).

171. Hum J, Jou JH, Green PK, Berry K, Lundblad J, Hettinger BD, et al. Improvement in Glycemic Control of Type 2 Diabetes After Successful Treatment of Hepatitis C Virus. *Diabetes Care*. 2017 Sep;40(9):1173–80.

172. Huang J-F, Huang C-F, Yeh M-L, Dai C-Y, Hsieh M-H, Yang J-F, et al. The outcomes of glucose abnormalities in chronic hepatitis C patients receiving interferon-free direct antiviral agents. *Kaohsiung J Med Sci*. 2017 Nov;33(11):567–71.

173. Russo FP, Zanetto A, Gambato M, Bortoluzzi I, Al Zoairy R, Franceschet E, et al. Hepatitis C virus eradication with direct-acting antiviral improves insulin resistance. *J Viral Hepat*. 2020 Feb;27(2):188–94.

174. Pandya P, Pant C, Taylor R, Oni O. Impact of sustained virological response to

chronic hepatitis C antiviral therapy on new onset diabetes mellitus type 2 after controlling for metabolic syndrome. *J Investig Med Off Publ Am Fed Clin Res*. 2017 Apr;65(4):765–71.

175. Álvarez-Ossorio MJ, Sarmiento E, Castro R, Granados R, Macías J, Morano-Amado LE, Ríos MJ, et al. Impact of interferon-free regimens on the glomerular filtration rate during treatment of chronic hepatitis C in a real-life cohort. *J Viral Hepat*. 2018 Jun;25(6):699–706.

176. Soeiro CASP, Gonçalves CAM, Marques MSC, Méndez MJV, Tavares APRA, Horta AMLMF de C de A, et al. Glomerular filtration rate change during chronic hepatitis C treatment with Sofosbuvir/Ledipasvir in HCV/HIV Coinfected patients treated with Tenofovir and a boosted protease inhibitor: an observational prospective study. *BMC Infect Dis*. 2018 Aug 3;18(1):364.

177. Liu C-H, Lee M-H, Lin J-W, Liu C-J, Su T-H, Tseng T-C, et al. Evolution of eGFR in chronic HCV patients receiving sofosbuvir-based or sofosbuvir-free direct-acting antivirals. *J Hepatol*. 2020 May;72(5):839–46.

178. Sise ME, Chute DF, Oppong Y, Davis MI, Long JD, Silva ST, et al. Direct-acting antiviral therapy slows kidney function decline in patients with Hepatitis C virus infection and chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2020 Jan;97(1):193–201.

179. Fabrizi F, Cerutti R, Dixit V, Messa P. The impact of antiviral therapy for HCV on kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Nefrol Publicacion Of Soc Espanola Nefrol*. 2020 Jun;40(3):299–310.

180. Nevola R, Rinaldi L, Zeni L, Sasso FC, Pafundi PC, Guerrera B, et al. Metabolic and renal changes in patients with chronic hepatitis C infection after hepatitis C virus clearance by direct-acting antivirals. *JGH Open Open Access J Gastroenterol Hepatol*. 2020 Aug;4(4):713–21.

181. Driedger M, Galanakis C, Cooper C. Direct acting antiviral HCV treatment does not influence renal function. *Medicine (Baltimore)*. 2020 May 29;99(22):e20436.

182. Saracino A, Bruno G, Scudeller L, Ladisa N, de Gennaro N, Allegrini M, et al. CD4 and CD4/CD8 ratio progression in HIV-HCV infected patients after achievement of SVR. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol*. 2016 Aug;81:94–9.

183. Bandera A, Lorenzini P, Taramasso L, Cozzi-Lepri A, Lapadula G, Mussini C, et al. The impact of DAA-mediated HCV eradication on CD4+ and CD8+ T lymphocyte trajectories in HIV/HCV coinfecting patients: Data from the ICONA Foundation Cohort. *J Viral Hepat*. 2021;28(5):779–86.

184. Pearl J. Causal Diagrams for Empirical Research. *Biometrika*. 1995;82(4):669–88.

185. Robins JM. Data, design, and background knowledge in etiologic inference. *Epidemiol Camb Mass*. 2001 May;12(3):313–20.

186. Ferguson KD, McCann M, Katikireddi SV, Thomson H, Green MJ, Smith DJ, et al. Evidence synthesis for constructing directed acyclic graphs (ESC-DAGs): a novel and systematic method for building directed acyclic graphs. *Int J Epidemiol*. 2020 Feb;49(1):322–9.

187. Greenland S, Pearl J, Robins JM. Causal diagrams for epidemiologic research. *Epidemiol Camb Mass*. 1999 Jan;10(1):37–48.

188. Nilsson A, Bonander C, Strömberg U, Björk J. A directed acyclic graph for interactions. *Int J Epidemiol*. 2021 May 17;50(2):613–9.
189. VanderWeele TJ. Causal mediation analysis with survival data. *Epidemiol Camb Mass*. 2011 Jul;22(4):582–5.
190. Fasanelli F, Giraud MT, Ricceri F, Valeri L, Zugna D. Marginal Time-Dependent Causal Effects in Mediation Analysis With Survival Data. *Am J Epidemiol*. 2019 01;188(5):967–74.
191. Commenges D, Jacqmin-Gadda H. Modèles biostatistiques pour l'épidémiologie [Internet]. de Boeck; 2015 [cited 2021 Jun 16]. Available from: <https://hal.inria.fr/hal-01580144>
192. Breslow NE, Lubin JH, Marek P, Langholz B. Multiplicative Models and Cohort Analysis. *J Am Stat Assoc*. 1983;78(381):1–12.
193. Thomas DC. Models for exposure-time-response relationships with applications to cancer epidemiology. *Annu Rev Public Health*. 1988;9:451–82.
194. Sylvestre M-P, Abrahamowicz M. Flexible modeling of the cumulative effects of time-dependent exposures on the hazard. *Stat Med*. 2009 Nov 30;28(27):3437–53.
195. Vacek PM. Assessing the effect of intensity when exposure varies over time. *Stat Med*. 1997 Mar 15;16(5):505–13.
196. Hauptmann M, Wellmann J, Lubin JH, Rosenberg PS, Kreienbrock L. Analysis of exposure-time-response relationships using a spline weight function. *Biometrics*. 2000 Dec;56(4):1105–8.
197. May MT, Ingle SM, Costagliola D, Justice AC, de Wolf F, Cavassini M, et al. Cohort profile: Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration (ART-CC). *Int J Epidemiol*. 2014 Jun;43(3):691–702.
198. Kjaer J, Ledergerber B. HIV cohort collaborations: proposal for harmonization of data exchange. *Antivir Ther*. 2004 Aug;9(4):631–3.
199. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology Baltim Md*. 2006 Jun;43(6):1317–25.
200. Petta S, Di Marco V, Bruno S, Enea M, Calvaruso V, Boccaccio V, et al. Impact of virus eradication in patients with compensated hepatitis C virus-related cirrhosis: competing risks and multistate model. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver*. 2016 Dec;36(12):1765–73.
201. Allison RD, Tong X, Moorman AC, Ly KN, Rupp L, Xu F, et al. Incidence of Cancer and Cancer-related Mortality Among Persons with Chronic Hepatitis C Infection, 2006–2010. *J Hepatol*. 2015 Oct;63(4):822–8.
202. Piroth L, Wittkop L, Lacombe K, Rosenthal E, Gilbert C, Mialhes P, et al. Efficacy and safety of direct-acting antiviral regimens in HIV/HCV-co-infected patients - French ANRS CO13 HEPAVIH cohort. *J Hepatol*. 2017 Feb 22;
203. Tada T, Kumada T, Toyoda H, Kiriya S, Tanikawa M, Hisanaga Y, et al. Viral eradication reduces all-cause mortality, including non-liver-related disease, in patients with progressive hepatitis C virus-related fibrosis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2017 Mar;32(3):687–94.

204. El-Serag HB, Kanwal F, Richardson P, Kramer J. Risk of hepatocellular carcinoma after sustained virological response in Veterans with hepatitis C virus infection. *Hepatology*. 2016 Jul;64(1):130–7.
205. Pons M, Rodríguez-Tajes S, Esteban JI, Mariño Z, Vargas V, Lens S, et al. Non-invasive prediction of liver-related events in patients with HCV-associated compensated advanced chronic liver disease after oral antivirals. *J Hepatol*. 2020 Mar 1;72(3):472–80.
206. Aalen OO, Johansen S. An Empirical Transition Matrix for Non-Homogeneous Markov Chains Based on Censored Observations. *Scand J Stat*. 1978;5(3):141–50.
207. Tacke F, Günther R, Buggisch P, Klinker H, Schober A, John C, et al. Treatment of HCV genotype 2 with sofosbuvir and ribavirin results in lower sustained virological response rates in real life than expected from clinical trials. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver*. 2017;37(2):205–11.
208. Corma-Gómez A, Morano L, Téllez F, Rivero-Juárez A, Real LM, Alados JC, et al. HIV infection does not increase the risk of liver complications in hepatitis C virus-infected patient with advanced fibrosis, after sustained virological response with direct-acting antivirals. *AIDS Lond Engl*. 2019 01;33(7):1167–74.
209. Ioannou GN, Green PK, Beste LA, Mun EJ, Kerr KF, Berry K. Development of models estimating the risk of hepatocellular carcinoma after antiviral treatment for hepatitis C. *J Hepatol*. 2018 Nov;69(5):1088–98.
210. Lee M-H, Yang H-I, Lu S-N, Jen C-L, You S-L, Wang L-Y, et al. Chronic hepatitis C virus infection increases mortality from hepatic and extrahepatic diseases: a community-based long-term prospective study. *J Infect Dis*. 2012 Aug 15;206(4):469–77.
211. Semmler G, Binter T, Kozbial K, Schwabl P, Hametner-Schreil S, Zanetto A, et al. Non-invasive risk stratification after HCV-eradication in patients with advanced chronic liver disease. *Hepatology*. 2020 Jul 13;
212. Corma-Gómez A, Macías J, Téllez F, Freyre-Carrillo C, Morano L, Rivero-Juárez A, et al. Liver Stiffness at the Time of Sustained Virological Response Predicts the Clinical Outcome in People Living With Human Immunodeficiency Virus and Hepatitis C Virus With Advanced Fibrosis Treated With Direct-acting Antivirals. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2020 Dec 3;71(9):2354–62.
213. Kramer JR, Kowalkowski MA, Duan Z, Chiao EY. The effect of HIV viral control on the incidence of hepatocellular carcinoma in veterans with hepatitis C and HIV coinfection. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2015 Apr 1;68(4):456–62.
214. Tan BK, Chalouni M, Ceron DS, Cinaud A, Esterle L, Loko MA, et al. Atherosclerotic Cardiovascular Events in Patients Infected With Human Immunodeficiency Virus and Hepatitis C Virus. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2020 Jul 20;
215. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*. 1998 May 12;97(18):1837–47.
216. Fine JP, Gray RJ. A Proportional Hazards Model for the Subdistribution of a Competing Risk. *J Am Stat Assoc*. 1999 Jun 1;94(446):496–509.
217. Buuren S van, Groothuis-Oudshoorn K. mice: Multivariate Imputation by

Chained Equations in R. *J Stat Softw.* 2011 Dec 12;45(1):1–67.

218. Salmon-Ceron D, Nahon P, Layese R, Bourcier V, Sogni P, Bani-Sadr F, et al. Human Immunodeficiency Virus/Hepatitis C Virus (HCV) Co-infected Patients With Cirrhosis Are No Longer at Higher Risk for Hepatocellular Carcinoma or End-Stage Liver Disease as Compared to HCV Mono-infected Patients. *Hepatology* Baltim Md. 2019 Sep;70(3):939–54.

219. Tien PC, Choi AI, Zolopa AR, Benson C, Tracy R, Scherzer R, et al. Inflammation and mortality in HIV-infected adults: analysis of the FRAM study cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 2010 Nov;55(3):316–22.

220. Silverberg MJ, Chao C, Leyden WA, Xu L, Tang B, Horberg MA, et al. HIV infection and the risk of cancers with and without a known infectious cause. *AIDS* Lond Engl. 2009 Nov 13;23(17):2337–45.

221. Borges AH, Dubrow R, Silverberg MJ. Factors contributing to risk for cancer among HIV-infected individuals, and evidence that earlier combination antiretroviral therapy will alter this risk. *Curr Opin HIV AIDS.* 2014 Jan;9(1):34–40.

222. Gjørde LI, Shepherd L, Jablonowska E, Lazzarin A, Rougemont M, Darling K, et al. Trends in Incidences and Risk Factors for Hepatocellular Carcinoma and Other Liver Events in HIV and Hepatitis C Virus-coinfected Individuals From 2001 to 2014: A Multicohort Study. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2016 Sep 15;63(6):821–9.

223. Franzetti M, Adorni F, Parravicini C, Vergani B, Antinori S, Milazzo L, et al. Trends and predictors of non-AIDS-defining cancers in men and women with HIV infection: a single-institution retrospective study before and after the introduction of HAART. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 2013 Apr 1;62(4):414–20.

224. Grulich AE, van Leeuwen MT, Falster MO, Vajdic CM. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet* Lond Engl. 2007 Jul 7;370(9581):59–67.

225. Fredericksen R, Edwards T, Crane HM, Crane PK, Merlin J, Gibbons LE, et al. Patient and provider priorities for self-reported domains of HIV clinical care. *AIDS Care.* 2015 Oct;27(10):1255–64.

226. Strauss SM, Tiburcio NJ, Munoz-Plaza C, Gwadz M, Luniewicz J, Osborne A, et al. HIV care providers' implementation of routine alcohol reduction support for their patients. *AIDS Patient Care STDs.* 2009 Mar;23(3):211–8.

227. Pacek LR, McClernon FJ, Bosworth HB. Adherence to Pharmacological Smoking Cessation Interventions: A Literature Review and Synthesis of Correlates and Barriers. *Nicotine Tob Res.* 2018 Oct;20(10):1163–72.

228. Shahrir S, Crothers K, McGinnis KA, Chan KCG, Baeten JM, Wilson SM, et al. Receipt and predictors of smoking cessation pharmacotherapy among veterans with and without HIV. *Prog Cardiovasc Dis.* 2020 Mar 1;63(2):118–24.

229. Proeschold-Bell RJ, Evon DM, Yao J, Niedzwiecki D, Makarushka C, Keefe KA, et al. A Randomized Controlled Trial of an Integrated Alcohol Reduction Intervention in Patients With Hepatitis C Infection. *Hepatology* Baltim Md. 2020 Jun;71(6):1894–909.

230. Krishnan S, Schouten JT, Atkinson B, Brown T, Wohl D, McComsey GA, et al. Metabolic syndrome before and after initiation of antiretroviral therapy in treatment-naive HIV-infected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 2012 Nov

1;61(3):381–9.

231. Humans IWG on the E of CR to. Biological Agents. International Agency for Research on Cancer; 2012.

232. de Martel C, Shiels MS, Franceschi S, Simard EP, Vignat J, Hall HI, et al. Cancers attributable to infections among adults with HIV in the United States. *AIDS Lond Engl*. 2015 Oct 23;29(16):2173–81.

233. Kalinowski A, Humphreys K. Governmental standard drink definitions and low-risk alcohol consumption guidelines in 37 countries. *Addiction*. 2016;111(7):1293–8.

234. Article - Bulletin épidémiologique hebdomadaire [Internet]. [cited 2021 Mar 10]. Available from: http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2019/10-11/2019_10-11_2.html

235. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001 May 16;285(19):2486–97.

236. Royston P, Parmar MKB. Flexible parametric proportional-hazards and proportional-odds models for censored survival data, with application to prognostic modelling and estimation of treatment effects. *Stat Med*. 2002 Aug 15;21(15):2175–97.

237. Le Marchand C, Evans J, Page K, Davidson PJ, Hahn JA. Hazardous alcohol consumption among young adult IDU and its association with high risk behaviors. *Drug Alcohol Depend*. 2013 Jan 1;127(1–3):143–9.

238. Degenhardt L, Charlson F, Stanaway J, Larney S, Alexander LT, Hickman M, et al. Estimating the burden of disease attributable to injecting drug use as a risk factor for HIV, hepatitis C, and hepatitis B: findings from the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet Infect Dis*. 2016 Dec;16(12):1385–98.

239. Hickman M, Hope V, Coleman B, Parry J, Telfer M, Twigger J, et al. Assessing IDU prevalence and health consequences (HCV, overdose and drug-related mortality) in a primary care trust: implications for public health action. *J Public Health Oxf Engl*. 2009 Sep;31(3):374–82.

240. Platt L, Easterbrook P, Gower E, McDonald B, Sabin K, McGowan C, et al. Prevalence and burden of HCV co-infection in people living with HIV: a global systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2016 Jul;16(7):797–808.

241. Kovari H, Ledergerber B, Cavassini M, Ambrosioni J, Bregenzer A, Stöckle M, et al. High hepatic and extrahepatic mortality and low treatment uptake in HCV-coinfected persons in the Swiss HIV cohort study between 2001 and 2013. *J Hepatol*. 2015 Sep;63(3):573–80.

242. May MT, Justice AC, Birnie K, Ingle SM, Smit C, Smith C, et al. Injection Drug Use and Hepatitis C as Risk Factors for Mortality in HIV-Infected Individuals: The Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 2015 Jul 1;69(3):348–54.

243. Cacoub P, Dabis F, Costagliola D, Almeida K, Lert F, Piroth L, et al. Burden of HIV and hepatitis C co-infection: the changing epidemiology of hepatitis C in HIV-infected patients in France. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver*. 2015 Jan;35(1):65–70.

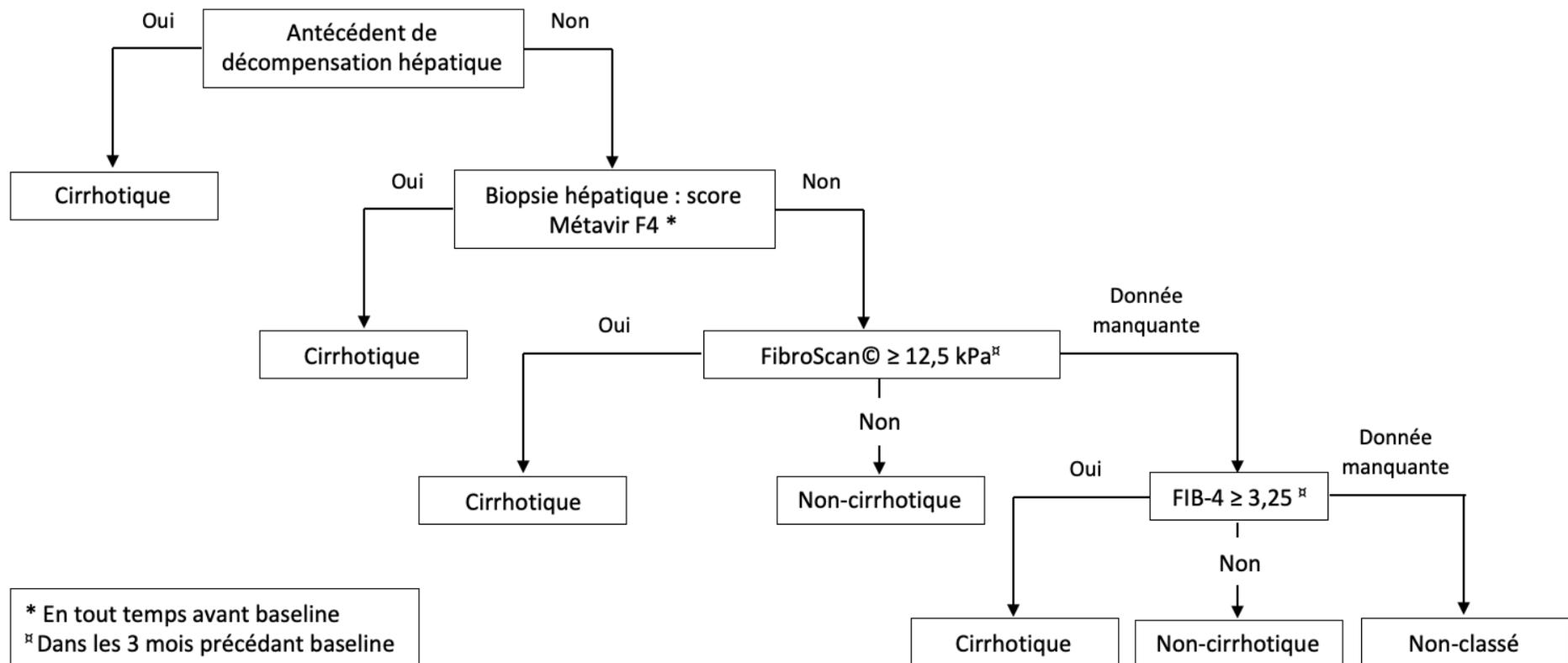
244. Heathcote EJ. Treatment considerations in patients with hepatitis C and cirrhosis. *J Clin Gastroenterol*. 2003 Dec;37(5):395–8.
245. Fried MW. Side effects of therapy of hepatitis C and their management. *Hepatol Baltim Md*. 2002 Nov;36(5 Suppl 1):S237-244.
246. Vivithanaporn P, Nelles K, DeBlock L, Newman SC, Gill MJ, Power C. Hepatitis C virus co-infection increases neurocognitive impairment severity and risk of death in treated HIV/AIDS. *J Neurol Sci*. 2012 Jan 15;312(1–2):45–51.
247. Hansen A-BE, Lohse N, Gerstoft J, Kronborg G, Laursen A, Pedersen C, et al. Cause-Specific Excess Mortality in Siblings of Patients Co-Infected with HIV and Hepatitis C Virus. *PLoS ONE* [Internet]. 2007 Aug 15 [cited 2021 May 28];2(8). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1939735/>
248. Dold L, Schwarze-Zander C, Boesecke C, Mohr R, Langhans B, Wasmuth J-C, et al. Survival of HIV/HCV co-infected patients before introduction of HCV direct acting antivirals (DAA). *Sci Rep* [Internet]. 2019 Aug 29 [cited 2021 May 28];9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6715635/>
249. van der Meer AJ, Feld JJ, Hofer H, Almasio PL, Calvaruso V, Fernández-Rodríguez CM, et al. Risk of cirrhosis-related complications in patients with advanced fibrosis following hepatitis C virus eradication. *J Hepatol*. 2017 Mar;66(3):485–93.
250. Santin M, Mestre M, Shaw E, Barbera MJ, Casanova A, Niubo J, et al. Impact of hepatitis C virus coinfection on immune restoration during successful antiretroviral therapy in chronic human immunodeficiency virus type 1 disease. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*. 2008 Jan;27(1):65–73.
251. Stafford KA, Rikhtegaran Tehrani Z, Saadat S, Ebadi M, Redfield RR, Sajadi MM. Long-term follow-up of elite controllers. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2017 Jun 30 [cited 2021 May 28];96(26). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5500077/>
252. Smith CJ, Ryom L, Weber R, Morlat P, Pradier C, Reiss P, et al. Trends in underlying causes of death in people with HIV from 1999 to 2011 (D:A:D): a multicohort collaboration. *Lancet Lond Engl*. 2014 Jul 19;384(9939):241–8.
253. Wang M-Y, Li B, Chen D, Liu A-L, Qamar S, Sun M-Y. Spleen implanting in the fatty liver mimicking hepatocarcinoma in a patient with hepatitis B&C: A case report and literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Jun;96(25):e7217.
254. Mocroft A, Reiss P, Gasiorowski J, Ledergerber B, Kowalska J, Chiesi A, et al. Serious fatal and nonfatal non-AIDS-defining illnesses in Europe. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 2010 Oct;55(2):262–70.
255. Allaire M, Nahon P, Layese R, Bourcier V, Cagnot C, Marcellin P, et al. Extrahepatic cancers are the leading cause of death in patients achieving hepatitis B virus control or hepatitis C virus eradication. *Hepatology*. 2018;68(4):1245–59.
256. Anderson KB, Guest JL, Rimland D. Hepatitis C Virus Coinfection Increases Mortality in HIV-Infected Patients in the Highly Active Antiretroviral Therapy Era: Data from the HIV Atlanta VA Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 2004 Nov 15;39(10):1507–13.
257. Sun B, Abadjian L, Monto A, Freasier H, Pulliam L. Hepatitis C Virus Cure in Human Immunodeficiency Virus Coinfection Dampens Inflammation and Improves Cognition Through Multiple Mechanisms. *J Infect Dis*. 2020 Jul 6;222(3):396–406.

258. Berenguer J, Rodríguez-Castellano E, Carrero A, Von Wichmann MA, Montero M, Galindo MJ, et al. Eradication of hepatitis C virus and non-liver-related non-acquired immune deficiency syndrome-related events in human immunodeficiency virus/hepatitis C virus coinfection. *Hepatology* Baltim Md. 2017 Aug;66(2):344–56.
259. Keiser O, Spoerri A, Brinkhof MWG, Hasse B, Gayet-Ageron A, Tissot F, et al. Suicide in HIV-infected individuals and the general population in Switzerland, 1988-2008. *Am J Psychiatry*. 2010 Feb;167(2):143–50.
260. The International Collaboration on Hepatitis C Elimination in HIV Cohorts (InCHEHC) | Burnet Institute [Internet]. [cited 2021 Jul 13]. Available from: https://www.burnet.edu.au/projects/414_the_international_collaboration_on_hepatitis_c_elimination_in_hiv_cohorts_inchehc
261. The Co-Infection of Hepatitis C and HIV | SPH [Internet]. [cited 2021 Jul 13]. Available from: <https://www.bu.edu/sph/news/articles/2021/the-co-infection-of-hepatitis-c-and-hiv/>

ANNEXES

Annexe 1. Liste des événements définis comme classant SIDA par le centre pour le contrôle et la prévention des maladies

Cachexie
Candidose de l'œsophage, des bronches, de la trachée ou des poumons
Cancer du col de l'utérus
Coccidioïdomycose disséminée ou extra pulmonaire
Cryptococose extra pulmonaire
Cryptosporidiose intestinale chronique
Encéphalopathie dû au VIH
Histoplasmosse disséminée ou extra pulmonaire
Infections récurrentes à salmonelle
Isosporiose intestinale chronique
Leucoencéphalopathie multifocal progressive
Lymphome non-Hodgkinien
Maladie à Cytomégalovirus non-hépatique, rate ou ganglions
Mycobactérie non tuberculeuse
Pneumonie à pneumocystose
Pneumonie récurrente
Sarcome de Kaposi
Toxoplasmose
Tuberculose
Ulcère chronique, bronchique, pneumonie ou œsophagique par le virus herpès simplex



Annexe 2. Algorithme pour la définition de la cirrhose chez les participants co-infectés VIH/VHC de la cohorte ANRS CO13 HEPAVIH

Annexe 3. Logiciels et fonctions utilisés pour répondre aux différents objectifs

Tâches	Objectifs	Logiciels	Package / Fonction
Création de la base de données	Tous	SAS® 9.4	
Estimation des incidences et de leurs intervalles de confiance	Tous	SAS® 9.4	PROC GENMOD
Imputation multiple	2 et 3	R 3.6.1	mice / mice
Modèles de Cox à risques proportionnels	2	R 3.6.1	survival / coxph
Analyse de médiation contrefactuelle			
<i>Modèles logistiques</i>	3	R 3.6.1	stats / glm
<i>Modèle de Cox à risque proportionnels</i>	3	R 3.6.1	survival / coxph
Estimation des effets dépendants du temps	4	R 3.6.1	WCE / WCE et HR.WCE

Annexe 4 : Risque de mortalité et de morbidité post-RVS chez les patients co-infectés VIH/VHC traités par AAD : Article publié dans HIV Medicine

Received: 1 March 2021 | Accepted: 6 May 2021
DOI: 10.1111/hiv.13127

ORIGINAL ARTICLE

Risk of severe clinical events after sustained virological response following direct-acting antiviral therapy in HIV and hepatitis C virus coinfecting participants

Mathieu Chalouni¹ | Linda Wittkop^{1,2} | Firouzé Bani-Sadr³ | Karine Lacombe^{4,5} | Laure Esterle¹ | Camille Gilbert¹ | Patrick Miaillhes⁶ | David Zucman⁷ | Marc Antoine Valantin⁸ | Sylvie Bréigéon-Ronot⁹ | Philippe Morlat^{1,10} | Eric Billaud¹¹ | Lionel Piroth^{12,13} | Alissa Naqvi¹⁴ | Philippe Sogni^{15,16} | Dominique Salmon^{16,17} | for the ANRS CO13 HEPAVIH Cohort Study Group*

¹University of Bordeaux, ISPED, Inserm, Bordeaux Population Health Research Center, team MORPH3EUS, UMR 1219, Bordeaux, France

²Department of Public Health, CHU de Bordeaux, Bordeaux, France

³Department of Internal Medicine, Clinical Immunology and Infectious Diseases, Robert Debré Hospital, University Hospital, Reims, France

⁴INSERM Pierre Louis Institute of Epidemiology and Public Health, IPLESP, Sorbonne University, Paris, France

⁵Infectious Diseases Department, Saint-Antoine Hospital, APHP, Paris, France

⁶Department of Infectious and Tropical Diseases, Croix Rousse Hospital, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France

⁷Internal Medicine Unit, Hôpital Foch, Suresnes, France

⁸Inserm, Department of Infectious Diseases, Pierre Louis Institute of Epidemiology and Public Health, Pitié-Salpêtrière Hospital, Sorbonne University, AP-HP, Paris, France

⁹Clinical Immunohematology Department, Marseille Public University Hospital System (AP-HM), Sainte-Marguerite Hospital, Aix-Marseille University, Marseille, France

¹⁰Department of Internal Medicine and Infectious Diseases, Saint André Hospital, Bordeaux University Hospital, Bordeaux, France

¹¹Infectious Disease Unit, CHU Nantes, CIC 1413 INSERM, COREVIH, Pays de la Loire, Nantes, France

¹²Infectious Diseases Department, Dijon University Hospital, Dijon, France

¹³University of Bourgogne-Franche-Comté, Dijon, France

¹⁴Infectious Diseases Department, Nice University Hospital, Archet Hospital, Nice, France

¹⁵Hepatology Department, APHP, Cochin Hospital, INSERM U-1223 and ICD, Pasteur Institute, Paris University, Paris, France

¹⁶Paris University, Paris, France

¹⁷Infectious and Tropical Diseases Department, AP-HP Centre, Cochin Hospital, Hôtel Dieu, Paris, France

Correspondence

Linda Wittkop, 146 rue Léo Saignat,
CS61292, 33076 Bordeaux cedex, France.
Email: linda.wittkop@u-bordeaux.fr

Funding information

ANRS: France Recherche Nord & Sud
Sida-HIV Hépatites

Abstract

Objectives: Sustained virological response (SVR) decreases the risk of hepatitis C virus (HCV)-related events. Nevertheless, a substantial risk of events persists. We estimated incidences and identified factors associated with severe clinical events after SVR following treatment with a direct-acting antiviral (DAA) in HIV/HCV-coinfecting patients.

Methods: Participants from the ANRS CO13 HEPAVIH were included if they reached SVR. Incidence rates of overall mortality, liver-related events, AIDS-defining events,

*Listed in the Acknowledgements.

ischaemic events and non-liver non-AIDS-defining cancers (NLNA) were estimated. Factors associated with the risk of those events were identified using Poisson models adjusted on age at SVR and sex.

Results: In all, 775 participants were included. Incidence rates (95% confidence interval) of liver-related events, overall mortality, AIDS-defining events, ischaemic events and NLNA cancers per 1000 person-years were 5.9 (3.3–10.3), 22.2 (16.8–29.5), 0.6 (0.1–4.5), 7.3 (4.4–12.2) and 13.7 (9.4–20.0), respectively. For all events, incidence rates were higher in cirrhotic than in non-cirrhotic participants. Cirrhosis, liver stiffness and CD4 count were associated with liver-related events. Factors associated with overall mortality were age, cirrhosis, liver stiffness and gamma-glutamyl transferase (GGT). For ischaemic events and NLNA cancers, associated factors were total cholesterol and CD4 count, respectively.

Conclusions: After SVR following a DAA treatment, liver-related and AIDS-defining events were observed less frequently than NLNA cancers. Severity of liver disease was associated with the risk of liver-related events and of overall mortality but not with ischaemic events and NLNA cancers. Factors reflecting HIV infection were associated with NLNA cancers and liver-related events.

KEY WORDS

DAA treatment, HCV coinfection, HIV, mortality, morbidity, SVR

INTRODUCTION

Hepatitis C virus (HCV) infection is associated with several liver-related and non-liver-related complications and with mortality [1–4]. Indeed, notably, due to chronic inflammation, endothelial damage and lipid accumulation, HCV infection increased the risk of ischaemic events and of non-liver-related cancers due to up-regulation of oncogenic signals and down-regulation of tumour suppressive signals [5]. Since 2014 and the availability of direct-acting antivirals (DAAs) for the treatment of HCV chronic infection, the course of HCV disease has been largely modified. Direct-acting antivirals allow a sustained virological response (SVR) to be reached in more than 95%, in both HCV-monoinfected [6] and HIV/HCV-coinfected [7,8] patients. A SVR after anti-HCV treatment is associated with a reduction in risk of liver and non-liver-related complications related to HCV infection [9–13]. However, a risk of HCV-related events remains despite SVR, especially for cirrhotic patients [14–17]. In addition, historically, HIV coinfection negatively impacted the natural history of HCV infection, with a faster progression of liver fibrosis and a higher risk of HCV-related complications [1,18]. The emergence of antiretroviral therapies substantially decreased the impact of HIV infection on the course of HCV history [19,20]. In HIV/HCV-coinfected patients, few studies were conducted to identify factors associated with the risk of HCV-related events in participants who reached SVR, and especially for non-liver-related events. Our

aim was to estimate incidence rates of HCV-related events, overall mortality, liver-related events, ischaemic events and non-liver-related non-AIDS-defining (NLNA) cancers and of AIDS-defining events, and to identify factors associated with the risk of these events, using an exploratory method, in HIV/HCV-coinfected participants who reached SVR. Despite that the effect of HCV infection on the natural history of HIV has not been clearly demonstrated, AIDS-defining events were studied as our population was at risk and could present specific risk factors for this event.

POPULATION AND METHODS

Patients

HIV/HCV-coinfected patients from the ANRS CO13 HEPAVIH cohort (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03324633), a multicentre, prospective, nationwide French cohort study, were included. Participants were followed semi-annually for cirrhotic participants and annually for non-cirrhotic participants, with supplementary visits scheduled during HCV therapies. Written informed consent was obtained from each participant included in the cohort. The study followed the ethical principles of the World Medical Association (Declaration of Helsinki) and was approved by an Institutional Review Board (Comité de protection des Personnes Ile de France III, Paris, France).

Participants were included if they reached SVR after a treatment by DAA. For each outcome, participants with a history for the investigated event were excluded. Participants were classified as having reached SVR if they had an undetectable HCV RNA at least 12 weeks after the end of the anti-HCV treatment. The SVR date was defined as 12 weeks after the end of the anti-HCV therapy.

Outcomes

The outcomes were time between SVR and the occurrence of a liver-related event, death from any cause, AIDS-defining event, NLNA cancer and ischaemic event. Causes of death were validated by an adjudication committee of the cohort. A liver-related event was defined according to *International Classification of Diseases, Tenth Revision (ICD10)* codes as the occurrence of a liver decompensation [liver encephalopathy (ICD10: 10019660), hepatorenal syndrome (ICD10: 10019846), oesophageal varices bleeding (ICD10: 10058122; 10056084; 10030210; 10055968), oedemato-ascitic decompensation (10003445; 10014210) and icterus (ICD10: 10021206; 10023126; 10023139; 10057488)], a hepatocellular carcinoma (HCC) (ICD10: 10008593; 10049010; 10024659; 10027761; 10051969), or a death due to one of these causes. For ascites, it was checked that no cancers or cardiovascular events occurred in the 6 months before the occurrence of the event, and for icterus that no atazanavir treatment was taken, which could have caused the event. The occurrence of an AIDS-defining event was defined using the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) criteria. The NLNA cancers were all cancers excluding HCC, Kaposi sarcoma, cervical cancer and non-Hodgkin's lymphoma. Ischaemic events were defined as the occurrence of an ischaemic cardiac angina, transient ischaemic attacks, ischaemic heart diseases, strokes, myocardial infarction or death from a cardiovascular cause.

Statistical analysis

Incidence rates of each event and their confidence intervals at 95% were estimated using Poisson models. Incidence rates were estimated overall and according to participants' characteristics selected *a priori* for each event. Age (< 50, 50–60, ≥ 60 years), sex, alcohol consumption (never, past or current consumption as declared by participants), CD4 count (< 200, 200–500, ≥ 500 cells/μL), undetectable HIV viral load and cirrhosis were selected for every event. Cirrhosis status was defined by a cohort-specific algorithm: an F4 classification on the Metavir Score by liver biopsies at any time before DAA treatment, liver stiffness ≥ 12.5 kPa (assessed by FibroScan) in a 3-month window before the initiation of

DAA, or a fibrosis-4 (FIB-4) index value ≥ 3.25 in a 3-month window before DAA initiation for participants without an available liver stiffness value. In addition, HCV genotype (1, 3, others) liver stiffness (< 12.5, ≥ 12.5 kPa), FIB-4 (1.45, 1.45–3.25, ≥ 3.25), platelets (< 150, ≥ 150 cells/μL), albumin (< 40, ≥ 40 g/L) and gamma-glutamyl transferase (GGT) (< 50, ≥ 50 IU/L) were included for the analysis of liver-related events. For ischaemic events, body mass index (BMI; < 18.5, 18.5–25, ≥ 25 kg/m²), tobacco consumption (never, past, current), total cholesterol (< 5.0, ≥ 5.0 mmol/L), HDL cholesterol (< 1.0, ≥ 1.0 mmol/L), LDL cholesterol (1.4, ≥ 1.4 mmol/L) and arterial hypertension were selected. Finally, for NLNA cancers, BMI, tobacco consumption, metabolic syndrome (defined following the National Cholesterol Education Program recommendations [21]) and CD4 count nadir (< 150, 150–300, ≥ 300 cells/μL) were added. For overall mortality, every variable included for the analysis of event incidence rates was included. All variables were measured at time of SVR, except for variables reflecting liver damage (cirrhosis, liver stiffness, FIB-4, platelets, albumin and GGT), which were measured at time of DAA treatment initiation as their values could have evolved during and after anti-HCV treatment.

Cumulative probabilities of events over time were estimated according to treatment generation and cirrhosis status using Aalen–Johansen methodology.

To identify factors associated with the risk of each event, incidence rate ratios (IRRs) were estimated for every variable selected. The IRRs were estimated using Poisson models adjusted on age and sex.

RESULTS

Population description

In all, 897 participants received a DAA treatment and 775 reached SVR. Seven hundred and thirty-seven participants did not have a history of liver-related events, 576 for AIDS-defining events, 742 for ischaemic events and 721 for NLNA cancers.

Median age (interquartile range, IQR) at treatment initiation was 53.1 (50.1–56.7) years and 577 (74.5%) were men. At time of HCV treatment initiation, 149 (27.9%) were cirrhotic, the median CD4 count was of 600 (402–831) cells/μL and 82 (12.6%) participants had a detectable HIV viral load (Table 1).

Events after SVR

After a median (IQR) follow-up of 3.0 (1.7–3.8) years, 48 deaths were observed, 11 due to liver causes, 10 NLNA

TABLE 1 Baseline characteristics of participants from the ANRS CO13 HEPAVIH cohorts who reached sustained virological response (SVR) following treatment with a direct-acting antiviral (DAA)^a

Characteristics	N	Median (IQR) or n (%)
Age (years)	775	53.1 (50.1–56.7)
Men	774	577 (74.5)
BMI (kg/m ²)	740	22.2 (20.3–24.7)
< 18.5		67 (9.1)
18.5–25.0		509 (68.8)
25.0–30.0		135 (18.2)
≥ 30.0		29 (3.9)
Alcohol consumption	760	
Never		195 (25.7)
Past		206 (27.1)
Current		359 (47.2)
Tobacco consumption	756	
Never		132 (17.5)
Past		153 (20.2)
Current		471 (62.3)
Time since first positive HCV serology (years)	746	18.3 (12.8–22.3)
Means of HCV contamination	694	
Drug use		435 (62.7)
Sexual		121 (17.4)
Transfusion		55 (7.9)
Unknown		78 (11.2)
Other		5 (0.7)
HCV genotype	766	
1		415 (54.2)
3		109 (14.2)
Others		242 (31.6)
Cirrhosis	535	149 (27.9)
Liver stiffness (kPa)	593	7.9 (5.7–13.5)
< 7.1		263 (44.4)
7.1–9.5		93 (15.7)
9.5–12.5		74 (12.5)
≥ 12.5		163 (27.5)
FIB-4	564	1.9 (1.3–3.0)
< 1.45		172 (30.5)
1.45–3.25		261 (46.3)
≥ 3.25		131 (23.2)
HIV CDC stage	767	
1		329 (42.9)
2		211 (27.5)
3		227 (29.6)

(Continues)

TABLE 1 (Continued)

Characteristics	N	Median (IQR) or n (%)
CD4 count (cells/μL)	763	600.0 (402.0–831.0)
> 500		489 (64.1)
200–500		218 (28.6)
≤ 200		56 (7.3)
CD4 count nadir (cells/μL)	667	410.0 (255.0–598.0)
Undetectable HIV ^c viral load	653	571 (87.4)
ARV treatment	775	761 (98.2)
Platelets (cells/μL)	576	185.0 (139.0–223.0)
Albumin (g/L)	455	42.0 (39.0–44.4)
Gamma-glutamyl transferase (GGT) (IU/L)	766	85.0 (43.0–155.0)
Total cholesterol (mmol/L)	592	4.3 (3.6–5.2)
HDL cholesterol (mmol/L)	650	1.2 (0.9–1.5)
LDL cholesterol (mmol/L)	640	2.5 (1.8–3.1)
Arterial hypertension	775	401 (51.7)

Abbreviations: ARV, antiretroviral; BMI, body mass index; CDC, Centers for Disease Control and Prevention; HCV, hepatitis C virus; IQR, interquartile range.

cancers, six cardiovascular, one AIDS and 20 other causes. Twelve participants developed a liver-related event, six HCC, five liver decompensations and one liver-related death due to HCC. One AIDS-defining event (recurrent broncopneumopathy) was observed. Fifteen ischaemic events were observed, five deaths from cardiovascular causes, five with ischaemic heart disease, two strokes, two transient ischaemic attacks and one myocardial infarction. Finally, 27 NLNA cancers were observed, four non-melanoma skin, three anal, three breast, three lung, two melanoma, two nasopharynx/tongue, two pancreas, two prostate, one oesophagus and five others.

Liver-related events

Overall, the incidence (95% confidence interval, 95% CI) of liver-related events per 1000 person-years (PY) was 5.9 (3.3–10.3). Incidence rates per 1000 PY were 1.9 (0.3–13.8), 7.7 (4.1–14.3) and 4.3 (0.6–30.7) for participants aged < 50 years, between 50 and 60 years and > 60 years, respectively. Men [7.0 (3.9–12.7)] and genotype 3 infected participants [19.5 (8.1–46.9)] seemed to have higher incidence rates than women [2.1 (0.3–15.0)] and participants infected by HCV genotype 1 [5.2 (2.3–11.5)] or others genotype [1.6 (0.2–11.7)], respectively. Participants with liver damage exhibited higher incidence rates of liver-related events: 16.0 (7.2–35.7) in cirrhotic participants, 15.4 (7.4–32.4) when liver stiffness value was > 12.5 kPa, 18.0 (8.1–40.1) when

FIB-4 was > 3.25 , and 13.5 (6.1–30.1) when platelets value was < 150 cells/ μL . Finally, incidence of liver-related events per 1000 PY decreased with CD4 count: 29.1 (10.9–77.6) in participants with CD4 < 200 cells/ μL vs. 7.2 (2.7–19.1) in those with CD4 between 200 and 500 cells/ μL , and 3.0 (1.1–8.1) in those with CD4 > 500 cells/ μL (Table 2).

When taking into account age and sex, cirrhosis [IRR = 12.2 (1.4–105.5)], liver stiffness value > 12.5 kPa [12.0 (1.5–93.2)] and CD4 count value [1.7 (0.4–7.7) and 9.7 (2.4–39.2), respectively, for participants with CD4 count between 200 and 500 cells/ μL and < 200 cells/ μL vs. participants with CD4 count > 500 cells/ μL] were associated with increased incidence of liver-related events. HCV genotype 3 seemed to be associated with an increased incidence of liver-related events [3.0 (0.8–10.7)] compared with HCV genotype 1, but the association was not significant (Table 2; Fig. 1).

Overall mortality

After SVR, overall mortality rate was 22.2 (16.8–29.5) per 1000 PY. Mortality rates increased with age, being 5.7 (1.8–17.6), 25.5 (18.3–35.5) and 38.2 (20.6–71.1) per 1000 PY in participants aged < 50 years, between 50 and 60 years, and > 60 years, respectively. Mortality rates were 20.6 (14.7–28.8) in men and 27.7 (16.4–46.8) in women. Participants with liver damage had higher mortality rates after SVR [44.7 (28.5–70.0) in cirrhotic participants, 32.8 (20.1–53.5) when liver stiffness was > 12.5 kPa, and 32.2 (18.3–56.8) when FIB-4 was > 3.25]. But mortality rates decreased with CD4 count, being 45.1 (21.5–94.5), 30.1 (19.0–47.8) and 16.0 (10.5–24.3), for CD4 counts < 200 cells/ μL , between 200 and 500 cells/ μL , and > 500 cells/ μL , respectively. Finally, participants with albumin < 40 g/L or GGT > 50 IU/L had higher mortality rates [30.6 (17.8–52.7) and 30.0 (22.4–40.2), respectively] (Table 2).

After taking into account age and sex, older age [IRR = 4.5 (1.4–14.5) between 50 and 60 years and 6.5 (1.8–23.7) after 60 years, compared with participants < 50 years], cirrhosis [IRR = 2.6 (1.3–5.4)], liver stiffness > 12.5 kPa [2.4 (1.3–4.6)], and GGT value > 50 IU/L [9.2 (2.2–38.0)] were associated with an increased risk of mortality after SVR. A trend for an increased risk according to CD4 count was also observed [1.5 (0.8–2.9) for CD4 between 200 and 500 cells/ μL and 2.7 (1.1–6.4) for CD4 < 200 cells/ μL compared with participants with CD4 count > 500 cells/ μL] (Table 2; Figure 2).

Ischaemic events

The incidence of ischaemic events per 1000 PY was 7.3 (4.4–12.2) and increased with age, being 1.9 (0.3–13.8) for those

aged < 50 years, 8.5 (4.7–15.4) for those aged between 50 and 60 years, and 12.4 (4.0–38.6) for those aged > 60 years. The incidence was 6.4 (3.4–11.9) in men and 10.4 (4.3–24.9) in women. Current tobacco consumer had higher incidence per 1000 PY [10.5 (6.1–18.1)] compared with never-consumer [3.1 (0.4–22.2)] and past consumer [3.5 (0.9–14.0)]. High total [13.7 (6.1–30.4)] and LDL [9.1 (4.9–16.9)] cholesterol incidence rates per 1000 PY were similar between cirrhotic [10.1 (3.8–27.0)] and non-cirrhotic [7.0 (3.3–14.7)] participants (Table 3).

After taking into account age and sex, total cholesterol value > 5 mmol/L was the only factor significantly associated with the incidence of ischaemic events (IRR = 3.6 (1.0–12.9)) (Table 3; Fig. 3a,b).

Non-liver-related non-AIDS-defining cancers

After SVR, the incidence of NLNA cancers was 13.7 (9.4–20.0) per 1000 PY. The incidence increased with age, being 7.9 (3.0–21.2), 15.5 (9.9–24.2) and 16.5 (6.2–44.0) per 1000 PY for those aged < 50 years, between 50 and 60 years, and > 60 years, respectively. Incidence rates per 1000 PY were similar between men [13.2 (8.5–20.4)] and women [15.7 (7.5–32.9)]. Cirrhotic participants [20.8 (10.4–41.6)], those with CD4 count between 200 and 500 cells/ μL [27.0 (16.0–45.6)] and those with nadir CD4 count between 150 and 300 cells/ μL [21.2 (10.6–42.3)] had higher incidence rates of NLNA cancers after SVR (Table 3).

After adjustment for age and sex, CD4 count was the only factor significantly associated with incidence of NLNA cancers after SVR [IRR = 2.8 (1.3–6.1) for CD4 between 200 and 500 cells/ μL , and 0.7 (0.1–5.7) for CD4 < 200 cells/ μL compared with those with CD4 > 500 cells/ μL]. A trend for a significant association between cirrhosis and NLNA cancer incidence was observed [2.3 (0.9–6.3)] (Table 3; Fig. 3c,d).

DISCUSSION

In a population of HIV/HCV-coinfected participants, the most frequent event after SVR was overall mortality, whereas liver-related events and even more AIDS-defining events were the least observed events. The incidence rates of every event were higher in cirrhotic than in non-cirrhotic participants. After SVR, markers of liver disease (cirrhosis and liver stiffness) and those related to HIV infection (CD4 count) were associated with the risk of liver-related events; age and markers of liver disease (cirrhosis, liver stiffness and GGT) were associated with increased risk of overall mortality; higher total cholesterol was associated with increased incidence of ischaemic events; and age and CD4 count were associated with the risk of NLNA cancers.

TABLE 2 Incidence rates of liver-related events and overall mortality in participants from the ANRS CO13 HEPAVIH cohort who reached sustained virological response following treatment with a direct-acting antiviral.

Characteristics	Liver-related event (<i>n</i> = 736)			Overall mortality (<i>n</i> = 775)		
	Incidence (95% CI) ^a	IRR (95% CI) ^b	<i>P</i> -value	Incidence (95% CI) ^a	IRR (95% CI)	<i>P</i> -value
Overall	5.9 (3.3–10.3)	-	-	22.2 (16.8–29.5)	-	-
Age (years)			0.26			< 0.01
< 50	1.9 (0.3–13.8)	Ref.		5.7 (1.8–17.6)	Ref.	
50–60	7.7 (4.1–14.3)	4.1 (0.5–31.9)		25.5 (18.3–35.5)	4.5 (1.4–14.5)	
≥ 60	4.3 (0.6–30.7)	2.6 (0.2–41.7)		38.2 (20.6–71.1)	6.5 (1.8–23.7)	
Sex			0.17			0.53
Men	7.0 (3.9–12.7)	Ref.		20.6 (14.7–28.8)	Ref.	
Women	2.1 (0.3–15.0)	0.3 (0.1–2.3)		27.7 (16.4–46.8)	1.2 (0.7–2.3)	
BMI (kg/m ²)						0.40
< 18.5	-	-		33.8 (14.1–81.3)	Ref.	
18.5–25	-	-		21.2 (14.8–30.3)	0.7 (0.3–1.9)	
≥ 25	-	-		21.3 (16.0–28.5)	0.5 (0.1–1.5)	
Alcohol consumption			0.89			0.13
Never	4.3 (1.1–17.0)	Ref.		21.9 (12.1–39.6)	Ref.	
Past	5.1 (1.7–15.9)	1.0 (0.2–6.2)		12.9 (6.5–25.9)	0.6 (0.2–1.6)	
Current	7.3 (3.5–15.4)	1.3 (0.3–6.8)		29.1 (20.2–41.9)	1.3 (0.7–2.7)	
Tobacco consumption						0.13
Never	-	-		21.9 (12.1–39.6)	Ref.	
Past	-	-		12.9 (6.5–25.9)	0.6 (0.2–1.6)	
Current	-	-		29.1 (20.2–41.9)	1.3 (0.7–2.7)	
HCV genotype			0.07			0.56
1	5.2 (2.3–11.5)	Ref.		18.0 (11.9–27.4)	Ref.	
3	19.5 (8.1–46.9)	3.0 (0.8–10.7)		36.8 (19.8–68.5)	1.5 (0.7–3.5)	
Others	1.6 (0.2–11.7)	0.3 (0.1–2.7)		24.7 (15.2–40.4)	1.3 (0.7–2.4)	
Cirrhosis			0.02			0.01
No	1.0 (0.1–6.9)	Ref.		13.3 (7.9–22.5)	Ref.	
Yes	16.0 (7.2–35.7)	12.2 (1.4–105.5)		44.7 (28.5–70.0)	2.6 (1.3–5.4)	
Liver stiffness (kPa)			< 0.01			< 0.01
< 12.5	0.9 (0.1–6.3)	Ref.		12.0 (7.1–20.3)	Ref.	
≥ 12.5	15.4 (7.4–32.4)	12.0 (1.5–93.2)		32.8 (20.1–53.5)	2.4 (1.3–4.6)	
FIB-4			-			0.10
< 1.45	Ref.	-		8.9 (3.3–23.6)	Ref.	
1.45–3.25	-	-		19.8 (11.7–33.4)	2.1 (0.6–7.4)	
≥ 3.25	18.0 (8.1–40.1)	-		32.2 (18.3–56.8)	3.6 (1.0–13.0)	
Platelets (cells/μL)			-			0.48
< 150	13.5 (6.1–30.1)	Ref.		26.0 (15.1–44.8)	Ref.	
≥ 150	-	-		16.0 (9.9–25.7)	0.8 (0.4–1.6)	
Albumin (g/L)			0.20			0.12
≥ 40	2.5 (0.6–9.9)	Ref.		30.6 (17.8–52.7)	Ref.	
< 40	7.6 (2.4–23.5)	3.3 (0.6–19.9)		14.1 (8.0–24.9)	0.5 (0.2–1.2)	

(Continues)

TABLE 2 (Continued)

Characteristics	Liver-related event (<i>n</i> = 736)			Overall mortality (<i>n</i> = 775)		
	Incidence (95% CI) ^a	IRR (95% CI) ^b	<i>P</i> -value	Incidence (95% CI) ^a	IRR (95% CI)	<i>P</i> -value
Gamma-glutamyl transferase (IU/L)			0.36			< 0.01
< 50	3.2 (0.8–12.8)	Ref.		4.5 (1.5–14.1)	Ref.	
≥ 50	7.0 (3.8–13.1)	1.9 (0.4–8.9)		30.0 (22.4–40.2)	9.2 (2.2–38.0)	
CD4 count (cells/μL)			0.01			0.09
≥ 500	3.0 (1.1–8.1)	Ref.		16.0 (10.5–24.3)	Ref.	
200–500	7.2 (2.7–19.1)	1.7 (0.4–7.7)		30.1 (19.0–47.8)	1.5 (0.8–2.9)	
< 200	29.1 (10.9–77.6)	9.7 (2.4–39.2)		45.1 (21.5–94.5)	2.7 (1.1–6.4)	
Nadir CD4 (cells/μL)						0.36
< 150	-	-		23.1 (13.1–40.7)	Ref.	
150–300	-	-		31.1 (18.0–53.5)	1.4 (0.4–1.7)	
≥ 300	-	-		18.8 (12.5–28.3)	0.8 (0.6–3.0)	
HIV ^c viral load			0.90			0.38
Undetectable	4.0 (1.8–8.9)	Ref.		19.5 (13.7–27.7)	Ref.	
Detectable	4.7 (0.7–33.4)	1.1 (0.1–9.5)		31.0 (14.8–65.1)	1.5 (0.6–3.3)	
Total cholesterol (mmol/L)						0.99
< 5.0	-	-		22.6 (15.4–33.2)	Ref.	
≥ 5.0	-	-		24.1 (13.4–43.5)	1.0 (0.5–2.1)	
HDL cholesterol (mmol/L)						0.57
< 1.0	-	-		18.2 (10.1–32.8)	Ref.	
≥ 1.0	-	-		20.8 (13.9–31.0)	1.2 (0.6–2.6)	
LDL cholesterol (mmol/L)						0.89
< 1.4	-	-		22.5 (13.1–38.8)	Ref.	
≥ 1.4	-	-		19.1 (12.6–29.0)	1.1 (0.5–2.2)	
Hypertension						0.89
Yes	-	-		19.3 (12.4–29.9)	Ref.	
No	-	-		24.9 (17.2–36.1)	1.0 (0.6–1.9)	

Abbreviations: BMI, body mass index; CI, confidence interval; HCV, hepatitis C virus; HDL, high-density lipoprotein; IRR, incidence rate ratio; LDL, low-density lipoprotein.

^aIncidence per 1000 person years (PY) (95% confidence interval).

We estimated incidence rates of liver-related events of 5.9 (3.3–10.3) per 1000 PY after SVR induced by DAA treatment, with higher incidence in cirrhotic participants [vs. 16.0 (7.2–35.7)] than in non-cirrhotic participants [1.0 (0.1–6.9)]. These results are similar to those reported in previous studies. In participants reaching SVR after DAA treatment, incidence of liver decompensation was 5.5 per 1000 PY [11], and incidence of HCC was 19.0 per 1000 PY in participants with an advanced fibrosis [16]. In HIV-coinfected participants treated with DAA, Cormà-Gomez et al. [22] observed a higher incidence of liver-related complications, 12.0 per 1000 PY, which could be due to the inclusion solely of participants with an advanced fibrosis. In participants treated with DAA, the incidence rates of liver-related events were higher in cirrhotic than in non-cirrhotic participants as described

previously [11,23]. We identified cirrhosis, liver stiffness and lower CD4 count to be associated with an increased risk of liver-related events. Liver stiffness [4,16,17,24] or factors reflecting the advancement of the liver damage [14,23,25] were previously described as factors associated with the risk of liver events. In HIV-coinfected participants, the association between CD4 count and risk of liver-related event has already been shown. In the NA-ACCORD collaboration, CD4 count < 500 cells/μL was associated with higher risk of HCC [26]. CD4 count < 200 cells/μL was associated with the risk of liver-related event in HIV/HCV-coinfected participants both with and without DAA treatment [27,28]. The association between low CD4 count and liver-related events could be due to other mechanisms not taken into account here, as our models were adjusted for age and sex only. Indeed, in cirrhotic

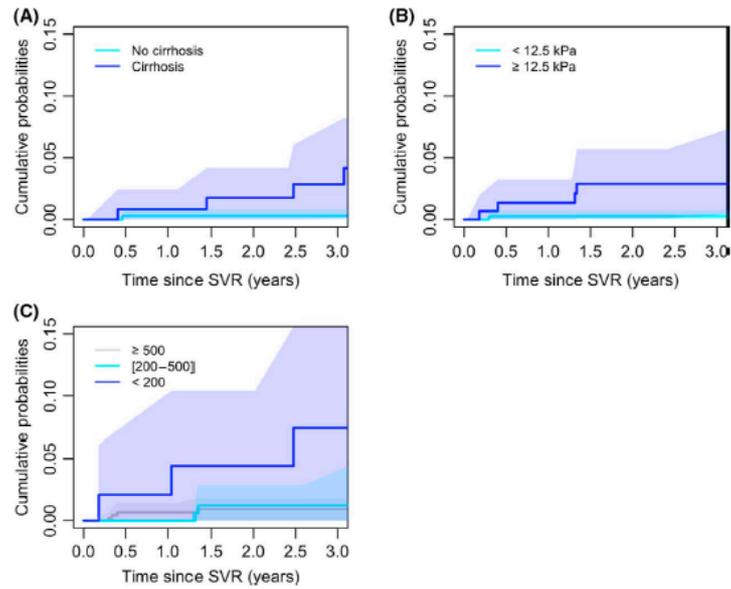


FIGURE 1 Cumulative probabilities of liver-related events according to cirrhosis status (A), liver stiffness value (B) and CD4 count (C) in participants reaching sustained virological response (SVR) after treatment with a direct-acting antiviral in the ANRS CO13 HEPAVIH cohort ($n = 736$)

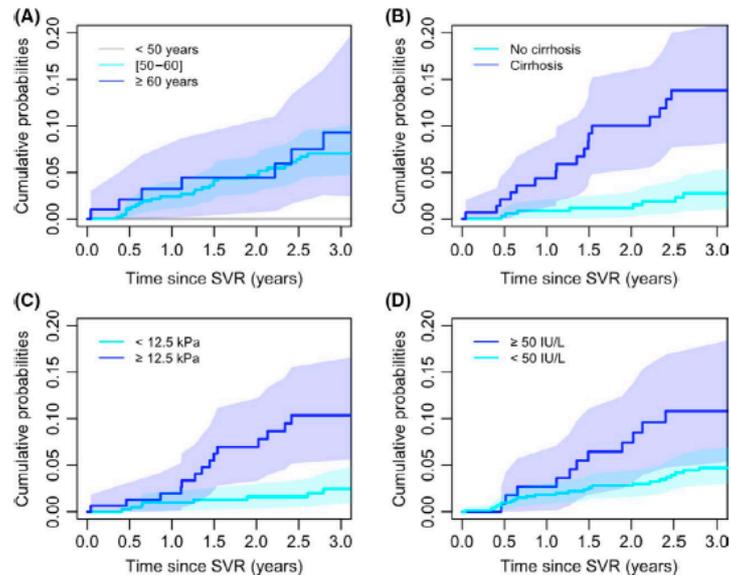


FIGURE 2 Cumulative probabilities of mortality according to age (A), cirrhosis status (B), liver stiffness value (C) and gamma-glutamyl transferase value (D) in participants reaching sustained virological response (SVR) after treatment with a direct-acting antiviral in the ANRS CO13 HEPAVIH cohort ($n = 775$)

HIV-infected participants, low CD4 count may also reflect portal hypertension or splenic sequestration [29] but also longer HIV duration, comorbidities induced by HIV, lower CD4/CD8 ratio or detectable HIV viral load. However, we did not

find an association between detectable HIV viral load and the risk of liver-related events.

For overall death, we estimated a high incidence of overall mortality of 22.2 per 1000 PY, which was even higher

TABLE 3 Incidence rates of ischaemic events and non-liver-related non-AIDS-defining (NLNA) cancers in participants from the ANRS CO13 HEPAVIH cohort who reached sustained virological response following treatment with a direct-acting antiviral

Characteristics	Ischaemic event (<i>n</i> = 742)			NLNA cancers (<i>n</i> = 721)		<i>P</i> -value
	Incidence (95% CI) ^a	IRR (95% CI)	<i>P</i> -value	Incidence (95% CI) ^a	IRR (95% CI)	
Overall	7.3 (4.4–12.2)	-	-	13.7 (9.4–20.0)	-	-
Age (years)			0.17			
< 50	1.9 (0.3–13.8)	Ref.		7.9 (3.0–21.2)	Ref.	0.40
50–60	8.5 (4.7–15.4)	4.3 (0.6–33.4)		15.5 (9.9–24.4)	2.0 (0.7–5.7)	
≥ 60	12.4 (4.0–38.6)	6.0 (0.6–56.0)		16.5 (6.2–44.0)	2.0 (0.5–8.2)	
Sex						0.75
Men	6.4 (3.4–11.9)	Ref.	0.49	13.2 (8.5–20.4)	Ref.	
Women	10.4 (4.3–24.9)	1.5 (0.5–4.4)		15.7 (7.5–32.9)	1.2 (0.5–2.8)	
BMI ^d (kg/m ²)			0.18			0.53
< 18.5	14.6 (3.6–58.3)	Ref.		14.2 (3.6–56.8)	Ref.	
18.5–25	8.1 (4.5–14.7)	0.6 (0.1–2.7)		15.0 (9.5–23.5)	1.2 (0.3–5.3)	
≥ 25	2.1 (0.3–15.1)	0.1 (0.1–1.6)		8.6 (3.2–22.9)	0.7 (0.1–3.7)	
Alcohol consumption			0.44			0.88
Never	8.5 (3.2–22.7)	Ref.		11.4 (4.7–27.4)	Ref.	
Past	3.5 (0.9–14.0)	0.4 (0.1–2.3)		12.4 (5.9–26.0)	1.2 (0.3–3.6)	
Current	9.4 (4.9–18.0)	1.0 (0.3–3.4)		14.0 (8.1–24.1)	1.3 (0.4–3.7)	
Tobacco consumption			0.10			0.19
Never	3.1 (0.4–22.2)	Ref.		22.2 (10.6–46.5)	Ref.	
Past	2.3 (0.3–16.4)	0.8 (0.1–13.6)		7.0 (2.3–21.7)	0.3 (0.1–1.2)	
Current	10.5 (6.1–18.1)	3.8 (0.5–30.5)		12.7 (7.7–21.1)	0.5 (0.2–1.4)	
Cirrhosis			0.66			0.10
No	7.0 (3.3–14.7)	Ref.		8.2 (4.1–16.4)	Ref.	
Yes	10.1 (3.8–27.0)	1.3 (0.4–4.5)		20.8 (10.4–41.6)	2.3 (0.9–6.3)	
CD4 count (cells/μL)						0.02
≥ 500	-	-		9.3 (5.3–16.4)	Ref.	
200–500	-	-		27.0 (16.0–45.6)	2.8 (1.3–6.1)	
< 200	-	-		7.1 (1.0–50.7)	0.7 (0.1–5.7)	
CD4 count (cells/μL)			0.29			
≥ 500	7.7 (4.1–14.3)	Ref.		-	-	
< 500	5.6 (2.1–14.8)	0.5 (0.1–1.9)		-	-	
Nadir CD4 (cells/μL)						0.31
< 150	-	-		10.5 (6.0–18.5)	Ref.	
150–300	-	-		21.2 (10.6–42.3)	2.0 (0.8–4.9)	
≥ 300	-	-		15.7 (7.5–32.9)	1.5 (0.6–3.7)	
HIV viral load			0.48			0.65
Undetectable	4.7 (2.2–9.8)	Ref.		12.5 (7.9–19.9)	Ref.	
Detectable	9.1 (2.3–36.5)	1.8 (0.4–8.8)		9.4 (2.4–37.8)	0.7 (0.2–3.1)	
Total cholesterol (mmol/L)			0.05			
< 5.0	4.6 (1.9–11.1)	Ref.		-	-	
≥ 5.0	13.7 (6.1–30.4)	3.6 (1.0–12.9)		-	-	

(Continues)

TABLE 3 (Continued)

Characteristics	Ischaemic event (<i>n</i> = 742)			NLNA cancers (<i>n</i> = 721)		
	Incidence (95% CI) ^a	IRR (95% CI)	<i>P</i> -value	Incidence (95% CI) ^a	IRR (95% CI)	<i>P</i> -value
HDL cholesterol (mmol/L)			0.28			
< 1.0	5.4 (1.7–16.6)	Ref.		-	-	
≥ 1.0	8.1 (4.2–15.6)	2.3 (0.5–11.0)		-	-	
LDL cholesterol (mmol/L)			0.12			
< 1.4	1.9 (0.3–13.2)	Ref.		-	-	
≥ 1.4	9.1 (4.9–16.9)	5.1 (0.7–40.1)		-	-	
Hypertension			0.37			
Yes	8.1 (4.0–16.1)	Ref.		-	-	
No	6.7 (3.2–14.0)	0.6 (0.2–1.8)		-	-	

Abbreviations: BMI, body mass index; CI, confidence interval; HDL, high-density lipoprotein; IRR, incidence rate ratio; LDL, low-density lipoprotein.

^aIncidence per 1000 person-years (95% confidence interval).

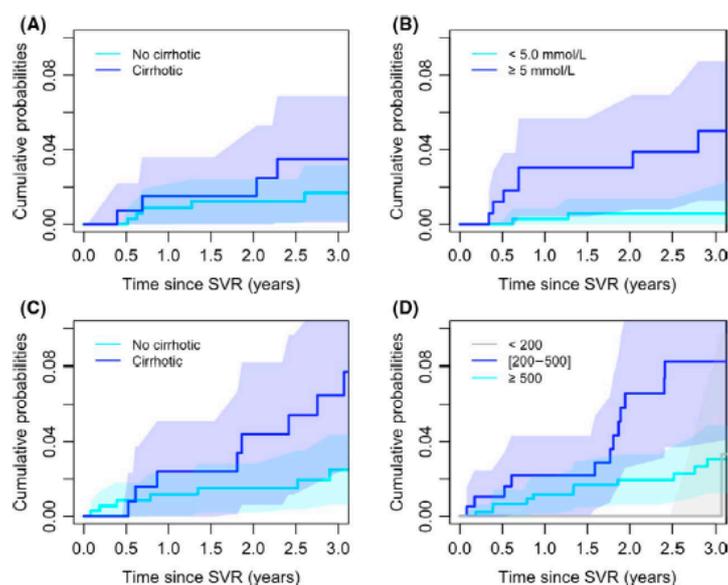


FIGURE 3 Cumulative probabilities of ischaemic events according to cirrhosis status (A) and total cholesterol value (B) and of non-liver, non-AIDS-defining cancers according to cirrhosis status (C) and CD4 count (D) in participants reaching sustained virological response (SVR) after treatment with a direct-acting antiviral (DAA) in the ANRS CO13 HEPAVIH cohort (*n* = 742 and 721)

in cirrhotic participants (44.7 per 1000 PY) than in non-cirrhotic participants (13.3 per 1000 PY). These incidence rates were close to that estimated by Backus et al. [16] in HCV-monoinfected participants (26.0 per 1000 PY) and also in non-cirrhotic participants (11.8 per 1000 PY) [30], but higher than that estimated by Carrat et al. [11] (9.5 per 1000 PY) in HCV-monoinfected participants who also reported a higher mortality rate in cirrhotic (14.9 per 1000 PY) than in non-cirrhotic participants (4.8 per 1000 PY). As in previous studies, age at time of SVR, cirrhosis, liver stiffness and GGT

increased were associated with an increased risk of overall mortality [16,31,32].

For ischaemic events and NLNA cancers, to our knowledge, no other studies estimated their incidence rates or identified factors associated with their occurrence after SVR induced by DAA treatment. In HCV-monoinfected people who did not reach SVR, Chew et al. [33] estimated a higher incidence of atherosclerotic cardiovascular disease events (13.2 per 1000 PY), whereas in HIV/HCV-coinfected participants who reached SVR after an interferon-based

treatment, the incidence was slightly lower (5.2 per 1000 PY), potentially due to younger age [34]. Finally in HIV-monoinfected participants, the incidence of ischaemic events was lower than that estimated by Ryom et al. [35] (5.3 per 1000 PY). The incidence of NLNA cancers was close to that estimated by Berenguer et al. [36] in HIV/HCV-coinfected people who reached SVR after an interferon-based treatment (10.4 per 1000 PY). In this study we identified total cholesterol > 5.0 mmol/L as the only factor associated with an increased risk of ischaemic events. High total cholesterol has been identified as a risk factor for ischaemic events in HCV-infected participants [37,38]. Previous studies also identified LDL cholesterol as a factor associated with the risk of ischaemic events [37,38]. Participants with LDL cholesterol > 1.4 mmol/L had increased incidence rates [9.1 (4.9–16.9)] compared with participants with lower values [1.9 (0.3–13.2)]. However, the association was not statistically significant, potentially due to the low number of events observed and a lack of statistical power. The only factor identified as associated with an increased risk of NLNA cancers after SVR was CD4 count < 500 cells/ μ L. The increased risk of NLNA cancers due to low CD4 count had highly been demonstrated [39].

The main limitations of this study are, first, despite a relatively long follow-up of participants after SVR in both groups, we observed few events. This low number of observed events led to a reduced statistical power which could have resulted in the inability to identify other factors associated with risk of the events studied. Due to the low number of events, we chose to use a Poisson model to identify factors associated with the risk of the event, as this model is adapted for rare events. Second, the aim of this study was to identify factors associated with the risk of different events. The statistical methods used have therefore been adapted to identify these factors, but they did not take into account potential confounding factors and could have resulted in the identification of factors reflecting other mechanisms.

The main strength of this study is the size of the studied population and the relatively long follow-up of participants after they reached SVR. Indeed, participants were followed for 3.0 (1.7–3.8) years. This relatively long follow-up allowed us to observe more events. In addition, to our knowledge, no other studies have explored the factors associated with the risk of non-liver-related complications related to HCV after SVR, except for overall mortality, whereas, as observed in our study, these complications are the more frequent.

To conclude, in a population of HIV/HCV-coinfected participants who reached SVR after treatment with a DAA, we observed lower incidence of liver-related or AIDS-defining events than of NLNA events. Severity of liver damage was associated with the risk of liver-related events and overall mortality but not with the risk of non-liver-related complications, whereas CD4 count, reflecting HIV infection control,

was associated with risk of liver-related events and NLNA cancers. For ischaemic events, total cholesterol was the only factor associated with an increased risk. The results of this analysis are exploratory and have to be confirmed.

ACKNOWLEDGEMENTS

Patients of the ANRS CO13 HEPAVIH Cohort: Scientific Committee of the ANRS CO13 HEPAVIH Study Group: D. Salmon (co-principal investigator), L. Wittkop (co-principal Investigator & Methodologist), P. Sogni (co-principal Investigator), L. Esterle (project manager), P. Trimoulet, J. Izopet, L. Serfaty, V. Paradis, B. Spire, P. Carrieri, M.A. Valantin, G. Pialoux, J. Chas, I. Poizot-Martin, K. Barange, A. Naqvi, E. Rosenthal, A. Bicart-See, O. Bouchaud, A. Gervais, C. Lascoux-Combe, C. Goujard, K. Lacombe, C. Duvivier, D. Neau, P. Morlat, F. Bani-Sadr, L. Meyer, F. Boufassa, B. Autran, A.M. Roque, C. Solas, H. Fontaine, D. Costagliola, L. Piroth, A. Simon, D. Zucman, F. Boué, P. Mialhes, E. Billaud, H. Aumaître, D. Rey, G. Peytavin, V. Petrov-Sanchez, D. Lebrasseur-Longuet. Clinical Centres (ward/participating physicians): APHP, Hôpitaux Universitaires Paris Centre, Paris (Médecine Interne et Maladies Infectieuses: D. Salmon, R. Usubillaga; Hépatogastro-entérologie: P. Sogni; Anatomopathologie: B. Terris; Virologie: P. Tremeaux); APHP Pitié-Salpêtrière, Paris (Maladies Infectieuses et Tropicales: C. Katlama, M.A. Valantin, H. Stitou; Médecine Interne: A. Simon, P. Cacoub, S. Nafissa; Hépatogastro-entérologie: Y. Benhamou; Anatomopathologie: F. Charlotte; Virologie: S. Fourati); APHM Sainte-Marguerite, Marseille (Service d'Immuno-Hématologie Clinique: I. Poizot-Martin, O. Zaegel, H. Laroche; Virologie: C. Tamalet); APHP Tenon, Paris (Maladies Infectieuses et Tropicales: G. Pialoux, J. Chas; Anatomopathologie: P. Callard, F. Bendjaballah; Virologie: C. Amiel, C. Le Pendeven); CHU Purpan, Toulouse (Maladies Infectieuses et Tropicales: B. Marchou; Médecine interne: L. Alric; Hépatogastro-entérologie: K. Barange, S. Metivier; Anatomopathologie: J. Selves; Virologie: F. Larroquette); CHU Archet, Nice (Médecine Interne: E. Rosenthal; Infectiologie: A. Naqvi, V. Rio; Anatomopathologie: J. Haudebourg, M.C. Saint-Paul; Virologie: A. De Monte, V. Giordanengo, C. Partouche); APHP Avicenne, Bobigny (Médecine Interne – Unité VIH: O. Bouchaud; Anatomopathologie: A. Martin, M. Ziou; Virologie: Y. Baazia, V. Iwaka-Bande, A. Gerber); Hôpital Joseph Ducuing, Toulouse (Médecine Interne: M. Uzan, A. Bicart-See, D. Garipuy, M.J. Ferro-Collados; Anatomopathologie: J. Selves; Virologie: F. Nicot); APHP Bichat – Claude-Bernard, Paris (Maladies Infectieuses: A. Gervais, Y. Yazdanpanah; Anatomopathologie: H. Adle-Biasette; Virologie: G. Alexandre, Pharmacologie: G. Peytavin); APHP Saint-Louis, Paris (Maladies infectieuses: C. Lascoux-Combe, J.M. Molina; Anatomopathologie: P.

Bertheau; Virologie: M.L. Chaix, C. Delaugerre, S. Maylin); APHP Saint-Antoine (Maladies Infectieuses et Tropicales: K. Lacombe, J. Krause, P.M. Girard, Anatomopathologie: D. Wendum, P. Cervera, J. Adam; Virologie: C. Viala); APHP, Hôpitaux Paris Sud, Bicêtre, Paris (Maladies Infectieuses et Tropicales: D. Vittecoq; Médecine Interne: C. Goujard, Y. Quertainmont, E. Teicher; Virologie: C. Pallier); APHP Necker, Paris (Maladies Infectieuses et Tropicales: O. Lortholary, C. Duvivier, C. Rouzaud, J. Lourenco, F. Touam, C. Louisin; Virologie: V. Avettand-Fenoel, E. Gardiennet, A. Mélard); CHU Bordeaux Hôpital Pellegrin, Bordeaux (Maladies Infectieuses et Tropicales: D. Neau, A. Ochoa, E. Blanchard, S. Castet-Lafarie, C. Cazanave, D. Malvy, M. Dupon, H. Dutronc, F. Dauchy, L. Lacaze-Buzy, A. Desclaux; Anatomopathologie: P. Bioulac-Sage; Virologie: P. Trimoulet, S. Reigadas); CHU Bordeaux Hôpital Saint-André, Bordeaux (Médecine Interne et Maladies Infectieuses: Médecine Interne et Maladies Infectieuses: P. Morlat, D. Lacoste, F. Bonnet, N. Bernard, M. Hessamfar, J. F. Paccalin, C. Martell, M. C. Pertusa, M. Vandenhende, P. Mercié, D. Malvy, T. Pistone, M.C. Receveur, M. Méchain, P. Duffau, C. Rivoisy, I. Faure, S. Caldato; Anatomopathologie: P. Bioulac-Sage; Virologie: P. Trimoulet, S. Reigadas, P. Bellecave, C. Tumiotto); CHU Bordeaux Hôpital du Haut-Levêque, Bordeaux (Médecine Interne: J.L. Pellegrin, J.F. Viillard, E. Lazzaro, C. Greib; Anatomopathologie: P. Bioulac-Sage; Virologie: P. Trimoulet, S. Reigadas); Hôpital FOCH, Suresnes (Médecine Interne: D. Zucman, C. Majerholc; Virologie: M. Brollo, E. Farfour); APHP Antoine Béclère, Clamart (Médecine Interne: F. Boué, J. Polo Devoto, I. Kansau, V. Chambrin, C. Pignon, L. Berroukeche, R. Fior, V. Martinez, S. Abgrall, M. Favier; Virologie: C. Deback); CHU Henri Mondor, Créteil (Immunologie Clinique: Y. Lévy, S. Dominguez, J.D. Lelièvre, A.S. Lascaux, G. Melica); CHU Nantes Hôpital Hôtel Dieu, Nantes (Maladies Infectieuses et Tropicales: E. Billaud, F. Raffi, C. Allavena, V. Reliquet, D. Boutoille, C. Biron; M. Lefebvre, N. Hall, S. Bouchez; Virologie: A. Rodallec, L. Le Guen, C. Hemon); Hôpital de la Croix Rousse, Lyon (Maladies Infectieuses et Tropicales: P. Miaillhes, D. Peyramond, C. Chidiac, F. Ader, F. Biron, A. Boibieux, L. Cotte, T. Ferry, T. Perpoint, J. Koffi, F. Zoulim, F. Bailly, P. Lack, M. Maynard, S. Radenne, M. Amiri, F. Valour; Hépatogastro-entérologie: J. Koffi, F. Zoulim, F. Bailly, P. Lack, M. Maynard, S. Radenne, C. Augustin-Normand; Virologie: C. Scholtes, T.T. Le-Thi); CHU Dijon, Dijon (Département d'infectiologie: L. Piroth, P. Chavanet M. Duong Van Huyen, M. Buisson, A. Waldner-Combernoux, S. Mahy, R. Binois, A.L. Simonet-Lann, D. Croisier-Bertin, A. Salmon Rousseau, C. Martins); CH Perpignan, Perpignan (Maladies infectieuses et tropicales: H. Aumaître, Virologie: S. Galim); CHU Robert Debré, Reims (Médecine interne, maladies

infectieuses et immunologie clinique: F. Bani-Sadr, D. Lambert, Y. Nguyen, J.L. Berger, M. Hentzien, Virologie: V. Brodard); CHRU Strasbourg (Le Trait d'Union: D. Rey, M. Partisani, M.L. Batard, C. Cheneau, M. Priester, C. Bernard-Henry, E. de Mautort, Virologie: P. Gantner et S. Fafi-Kremer). Data collection: F. Roustant, P. Platterier, I. Kmiec, L. Traore, M-K. Youssouf, A. Benmammar, M-G. Tateo, S. Lepuil, Pomes Chloé V. Sicart-Payssan, S. Anriamiandrisoa, C. Pomes, F. Touam, C. Louisin, M. Mole, P. Catalan, M. Mebarki, A. Adda-Lievin, P. Thilbaut, Y. Ousidhoum, F.Z. Makhoukhi, O. Braik, R. Bayoud, C. Gatey, M.P. Pietri, V. Le Baut, R. Ben Rayana, F. Barret, C. Chesnel, D. Beniken, M. Pauchard, S. Akel, S. Caldato, T. Rojas-Rojas, C. Debreux, L. Chalal, J. Zelig, A. Soria, M. Cavellec, S. Breau, P. Fisher, C. Charles, D. Croisier-Bertin, S. Ogoudjobi, C. Brochier, V. Thoirain-Galvan, M. Le Cam. Management, statistical analyses: P. Carrieri, M. Chalouni, V. Conte, L. Dequae-Merchadou, M. Desvallees, L. Esterle, C. Gilbert, S. Gillet, R. Knight, T. Lemboub, F. Marcellin, L. Michel, M. Mora, C. Protopopescu, P. Roux, B. Spire, S. Tezkratt, T. Barré, T. Rojas, M. Baudoin, M. Santos V. Di Beo, M. Nishimwe, L. Wittkop. This work was supported by the French national Agency for Research on Aids and Viral Hepatitis (ANRS: France Recherche Nord & Sud Sida-HIV Hépatites).

The clinical trial number of the study is: ANRS CO13 HEPAVIH: NCT03324633.

CONFLICT OF INTEREST

KL has received funding grants from Gilead, MSD, Abbie, Viiv Healthcare and Janssen; has been on advisory boards for Gilead, MSD, Abbvie, ViiV Healthcare and Janssen; and taken part in training and educational activities for Gilead, MSD, Abbvie, ViiV Healthcare and Janssen. PM reports personal fees and non-financial support from MSD, non-financial support from Gilead, and non-financial support from ViiV Health Care, outside the submitted work.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

MC, LW, PS and DS were investigators of the study. LW, LE, PS and DS secured the funding for the study. LW, FB-S, KL, PM, DZ, MV, SBR, PM, EB, LP, AN, PS and DS were responsible for data collection, and LE and CG for data curation. MC and LW were responsible for the analysis. All authors contributed to the development of the study design and establishment of the analysis. MC led on preparing the manuscript. All authors critically reviewed and approved the final version of the manuscript.

ORCID

Mathieu Chalouni  <https://orcid.org/0000-0002-0016-8896>

Linda Wittkop  <https://orcid.org/0000-0003-2403-0960>

Firouzé Bani-Sadr  <https://orcid.org/0000-0001-8268-866X>

REFERENCES

- Westbrook RH, Dusheiko G. Natural history of hepatitis C. *J Hepatol*. 2014; 61 (1 Suppl): S58-68.
- Petta S, Di Marco V, Bruno S, et al. Impact of virus eradication in patients with compensated hepatitis C virus-related cirrhosis: competing risks and multistate model. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver*. 2016; 36 (12): 1765-1773.
- Allison RD, Tong X, Moorman AC, et al. Incidence of cancer and cancer-related mortality among persons with chronic hepatitis C infection, 2006–2010. *J Hepatol*. 2015; 63(4): 822-828.
- Lee M-H, Yang H-I, Lu S-N, et al. Chronic hepatitis C virus infection increases mortality from hepatic and extrahepatic diseases: a community-based long-term prospective study. *J Infect Dis*. 2012; 206 (4): 469-477.
- Cacoub P, Saadoun D. Extrahepatic manifestations of chronic HCV infection. *N Engl J Med*. 2021; 384(11): 1038-1052.
- Nelson DR, Cooper JN, Lalezari JP, et al. All-oral 12-week treatment with daclatasvir plus sofosbuvir in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection: ALLY-3 phase III study. *Hepatology* 2015; 61 (4): 1127-1135.
- Naggie S, Cooper C, Saag M, et al. Ledipasvir and Sofosbuvir for HCV in Patients Coinfected with HIV-1. *N Engl J Med*. 2015; 373 (8): 705-713.
- Piroth L, Wittkop L, Lacombe K, et al. Efficacy and safety of direct-acting antiviral regimens in HIV/HCV-co-infected patients – French ANRS CO13 HEPAVIH cohort. *J Hepatol* 2017; 67 (1): 23-31.
- Bang CS, Song IH. Impact of antiviral therapy on hepatocellular carcinoma and mortality in patients with chronic hepatitis C: systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol*. 2017; 17 (1): 46.
- Tada T, Kumada T, Toyoda H, et al. Viral eradication reduces all-cause mortality, including non-liver-related disease, in patients with progressive hepatitis C virus-related fibrosis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2017; 32 (3): 687-694.
- Carrat F, Fontaine H, Dorival C, et al. Clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C after direct-acting antiviral treatment: a prospective cohort study. *Lancet* 2019; 393 (10179): 1453-1464.
- Chew KW, Hua L, Bhattacharya D, et al. The effect of hepatitis C virologic clearance on cardiovascular disease biomarkers in human immunodeficiency virus/hepatitis C virus coinfection. *Open Forum Infect Dis*. 2014;1(3):ofu104.
- Salmon-Ceron D, Nahon P, Layese R, et al. Human Immunodeficiency Virus/Hepatitis C Virus (HCV) Co-infected patients with cirrhosis are no longer at higher risk for hepatocellular carcinoma or end-stage liver disease as compared to HCV mono-infected patients. *Hepatol Baltim Md*. 2019; 70 (3): 939-954.
- El-Serag HB, Kanwal F, Richardson P, Kramer J. Risk of hepatocellular carcinoma after sustained virological response in Veterans with hepatitis C virus infection. *Hepatol Baltim Md*. 2016; 64 (1): 130-137.
- Ioannou GN, Green PK, Berry K. HCV eradication induced by direct-acting antiviral agents reduces the risk of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2017; 68 (1): 25-32.
- Backus LI, Belperio PS, Shahoumian TA, Mole LA. Impact of sustained virologic response with direct-acting antiviral treatment on mortality in patients with advanced liver disease. *Hepatology* 2019; 69 (2): 487-497.
- Pons M, Rodríguez-Tajes S, Esteban JI, et al. Non-invasive prediction of liver-related events in patients with HCV-associated compensated advanced chronic liver disease after oral antivirals. *J Hepatol*. 2020; 72 (3): 472-480.
- Grint D, Peters L, Rockstroh JK, et al. Liver-related death among HIV/hepatitis C virus-co-infected individuals: implications for the era of directly acting antivirals. *AIDS*. 2015; 29 (10): 1205-1215.
- Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Survival of HIV-positive patients starting antiretroviral therapy between 1996 and 2013: a collaborative analysis of cohort studies. *Lancet HIV*. 2017; 4 (8): e349-e356.
- Smith CJ, Ryom L, Weber R, et al. Trends in underlying causes of death in people with HIV from 1999 to 2011 (D:A:D): a multicohort collaboration. *Lancet* 2014; 384 (9939): 241-248.
- JAMA Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. Executive summary of the third report of the national cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III). 2001; 285 (19): 2486-2497.
- Corma-Gómez A, Morano L, Téllez F, et al. HIV infection does not increase the risk of liver complications in hepatitis C virus-infected patient with advanced fibrosis, after sustained virological response with direct-acting antivirals. *AIDS*. 2019; 33 (7): 1167-1174.
- Ioannou GN, Green PK, Beste LA, Mun EJ, Kerr KF, Berry K. Development of models estimating the risk of hepatocellular carcinoma after antiviral treatment for hepatitis C. *J Hepatol*. 2018; 69 (5): 1088-1098.
- Semmler G, Binter T, Kozbial K, et al. Non-invasive risk stratification after HCV-eradication in patients with advanced chronic liver disease. *Hepatology*. 2020; 73 (4): 1275-1289.
- Kanwal F, Kramer JR, Asch SM, Cao Y, Li L, El-Serag HB. Long-term risk of hepatocellular carcinoma in HCV patients treated with direct acting antiviral agents. *Hepatology* 2020; 71 (1): 44-55.
- Sun J, Althoff KN, Jing Y, et al. Trends in hepatocellular carcinoma incidence and risk among persons with HIV in the US and Canada, 1996–2015. *JAMA Netw Open*. 2021; 4 (2): e2037512.
- Corma-Gómez A, Macías J, Téllez F, et al. Liver stiffness at the time of sustained virological response predicts the clinical outcome in people living with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus with advanced fibrosis treated with direct-acting antivirals. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2020; 71 (9): 2354-2362.
- Kramer JR, Kowalkowski MA, Duan Z, Chiao EY. The effect of HIV viral control on the incidence of hepatocellular carcinoma in veterans with hepatitis C and HIV coinfection. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2015; 68 (4): 456-462.
- McGovern BH, Golan Y, Lopez M, et al. The impact of cirrhosis on CD4+ T cell counts in HIV-seronegative patients. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2007; 44 (3): 431-437.
- Backus LI, Belperio PS, Shahoumian TA, Mole LA. Direct-acting antiviral sustained virologic response: impact on mortality in patients without advanced liver disease. *Hepatology* 2018; 68 (3): 827-838.
- Tacke F, Günther R, Buggisch P, et al. Treatment of HCV genotype 2 with sofosbuvir and ribavirin results in lower sustained virological response rates in real life than expected from clinical trials. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver*. 2017; 37 (2): 205-211.
- Bruno S, Di Marco V, Iavarone M, et al. Survival of patients with HCV cirrhosis and sustained virologic response is similar to the general population. *J Hepatol*. 2016; 64 (6): 1217-1223.
- Chew KW, Bhattacharya D, Horwich TB, et al. Performance of the Pooled Cohort atherosclerotic cardiovascular disease risk score in

- hepatitis C virus-infected persons. *J Viral Hepat.* 2017; 24 (10): 814-822.
34. Kovari H, Rauch A, Kouyos R, et al. Hepatitis C infection and the risk of non-liver-related morbidity and mortality in HIV-infected persons in the swiss HIV cohort study. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2017; 64 (4): 490-497.
35. Ryom L, Lundgren JD, El-Sadr W, et al. Cardiovascular disease and use of contemporary protease inhibitors: the D:A: D international prospective multicohort study. *Lancet HIV.* 2018; 5 (6): e291-e300.
36. Berenguer J, Rodríguez-Castellano E, Carrero A, et al. Eradication of hepatitis C virus and non-liver-related non-acquired immune deficiency syndrome-related events in human immunodeficiency virus/hepatitis C virus coinfection. *Hepatology* 2017; 66 (2): 344-356.
37. Butt AA, Yan P, Chew KW, et al. Risk of acute myocardial infarction among hepatitis C virus (HCV)-Positive and HCV-negative men at various lipid levels: results from erchives. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2017; 65 (4): 557-565.
38. Tan BK, Chalouni M, Ceron DS, et al. Atherosclerotic cardiovascular events in patients infected with human immunodeficiency virus and hepatitis C Virus. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2020; 72 (9): e215-e223.
39. Franzetti M, Ricci E, Bonfanti P. The pattern of non-AIDS-defining cancers in the HIV population: epidemiology, risk factors and prognosis. *A Review. Curr HIV Res.* 2019; 17 (1): 1-12.

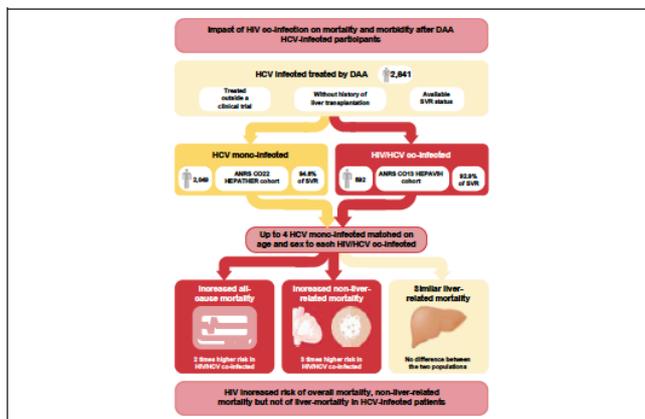
How to cite this article: Chalouni M, Wittkop L, Bani-Sadr F, et al. Risk of severe clinical events after sustained virological response following direct-acting antiviral therapy in HIV and hepatitis C virus coinfecting participants. *HIV Med.* 2021;00:1–14. <https://doi.org/10.1111/hiv.13127>

Annexe 5. Description des traitement utilisés chez les patients ayant obtenu une RVS après un traitement par AAD au sein de la cohorte ANRS CO13 HEPAVIH (n = 775)

Caractéristiques	N	Médiane [IQR] ou n (%)
Molécules	775	
Sofosbuvir		85 (1,0 %)
Simeprevir		1 (0,1 %)
Sofosbuvir + Daclatasvir		251 (32,4 %)
Sofosbuvir + Simeprevir		22 (2,8 %)
Sofosbuvir +Ledipasvir		337 (43,5 %)
Sofosbuvir + Daclatasvir + Simeprevir		2 (0,3 %)
Ombitasvir + Paritaprevir + ritonavir		18 (2,3 %)
Ombitasvir + Paritaprevir + ritonavir + Dasabuvir		3 (0,4 %)
Elbasvir + Gazoprevir		5 (0,6 %)
Sofosbuvir +Velpatasvir		12 (1,5 %)
Asunaprevir + Daclatasvir		19 (2,5 %)
Daclatasvir		10 (1,3 %)
Faldaprevir		4 (0,5 %)
Asunaprevir		1 (0,1 %)
Glecaprevir + Pibrentasvir		2 (0,3 %)
Sofosbuvir + Glecaprevir + Pibrentasvir		1 (0,1 %)
Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprevir		2 (0,3 %)
Ribavirine	775	230 (29,7 %)
Durée de traitement	775	
12 semaines		509 (65,7 %)
24 semaines		266 (34,6 %)

Increased mortality in HIV/HCV-coinfected compared to HCV-monoinfected patients in the DAA era due to non-liver-related death

Graphical abstract



Authors

Mathieu Chalouni, Stanislas Pol, Philippe Sogni, ..., Dominique Salmon, Fabrice Carrat, Linda Wittkop

Correspondence

linda.wittkop@u-bordeaux.fr
(L. Wittkop).

Lay summary

We compared the risk of several clinical events in participants infected by human immunodeficiency virus and hepatitis C virus with those infected with hepatitis C virus alone, matched on age and sex, after treatment with contemporary direct-acting antivirals. We found a higher risk of all-cause deaths, non-liver-related deaths, and non-liver-related cancers in participants coinfected with the human immunodeficiency virus and hepatitis C virus, and no differences for the risk of liver-related deaths or events.

Highlights

- Similar rates of SVR exist between HIV/HCV co-infected and HCV mono-infected participants.
- There is a higher risk of all-cause deaths, non-liver-related deaths, and cancers in HIV/HCV co-infected participants.
- There is a similar risk of liver-related deaths and liver-related events in both populations.

<https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.08.008>

© 2020 European Association for the Study of the Liver. Published by Elsevier B.V. All rights reserved. J. Hepatol. 2021, 74, 37–47



Increased mortality in HIV/HCV-coinfected compared to HCV-monoinfected patients in the DAA era due to non-liver-related death

Mathieu Chalouni¹, Stanislas Pol², Philippe Sogni², Hélène Fontaine², Karine Lacombe^{3,4}, Jean Marc-Lacombe⁵, Laure Esterle¹, Celine Dorival³, Marc Bourli ere⁶, Firouzé Bani-Sadr⁷, Victor de Ledinghen^{8,9}, David Zucman¹⁰, Dominique Larrey¹¹, Dominique Salmon^{12,13}, Fabrice Carrat^{3,14,†}, Linda Wittkop^{1,15,*†}, for the ANRS CO13 HEPAVIH and ANRS CO22 HEPATHER cohort study groups[‡]

¹ISPED, INSERM, Bordeaux Population Health Research Center, Team MORPH3EUS, UMR 1219, CIC-EC 1401, University of Bordeaux, Bordeaux, France; ²Assistance Publique – Hôpitaux de Paris, Hôpital Cochin, Département d’H epatoLOGIE, Université de Paris, INSERM U-1223 et ICD, Institut Pasteur, Paris, France; ³INSERM, Institut Pierre Louis d’Epidémiologie et de Santé Publique, IPLESP, Sorbonne Université, Paris, France; ⁴APHP, Hôpital Saint-Antoine, Service de Maladies Infectieuses et Tropicales, Paris, France; ⁵INSERM Transfert, Paris, France; ⁶Department of Hepatology and Gastroenterology, Hôpital Saint Joseph, Marseille, France; ⁷Department of Internal Medicine, Clinical Immunology and Infectious Diseases, Robert Debré Hospital, University Hospital, Reims, France; ⁸Service d’H epatoLOGIE, Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux, Hôpital Haut-Lévêque, Bordeaux, France; ⁹INSERM U1053, Université de Bordeaux, Bordeaux, France; ¹⁰Service de Médecine Interne, Hôpital Foch, Suresnes, France; ¹¹Service des Maladies de l’Appareil Digestif, Hôpital Saint Eloi, IBR – INSERM, Montpellier, France; ¹²Universit e de Paris, Paris, France; ¹³Service Maladies Infectieuses et Tropicales, AP-HP, Hôpital Cochin Hôtel Dieu, Paris, France; ¹⁴AP-HP, Hôpital Saint-Antoine, Unité de Santé Publique, Paris, France; ¹⁵CHU de Bordeaux, Pôle de Santé Publique, Bordeaux, France

Background & Aims: Direct-acting antivirals (DAA) lead to high sustained virological response (SVR) rates and decrease the risk of disease progression. We compared SVR rates and all-cause, liver- and non-liver-related deaths, liver-related events, and non-liver-related cancers in HIV/HCV-coinfected and HCV-monoinfected participants from 2 French cohort studies after initiation of DAA treatment.

Methods: Up to 4 HCV-monoinfected participants from the ANRS CO22 HEPATHER cohort were matched by age and sex to each HIV/HCV-coinfected patient from the ANRS CO13 HEPAVIH cohort; both are nationwide, prospective, multicentre, and observational. Participants were initiated on DAAs between March 2014 and December 2017. Cox proportional hazards models adjusted by age, sex, duration since HCV diagnosis, HCV transmission routes, HCV genotypes, cirrhosis, tobacco, alcohol consumption, and SVR (time dependent) were used.

Results: A total of 592 HIV/HCV-coinfected and 2,049 HCV-monoinfected participants were included; median age was 53.3 years (inter-quartile range: 49.6–56.9) and 52.9 years

(49.6; 56.7), 1,498 (73.1%) and 436 (73.6%) were men, and 159 (28.8%) and 793 (41.2%) had cirrhosis, respectively. SVR was observed in 92.9% and 94.6%, respectively. HIV coinfection was associated with higher risk of all-cause death (hazard ratio [HR] 1.93; 95% CI 1.01–3.69), non-liver-related death (HR 2.84; 95% CI 1.27–6.36), and non-liver-related cancer (HR 3.26; 95% CI 1.50–7.08), but not with liver-related-death (HR 1.04; 95% CI 0.34–3.15) or liver-related events (HR 0.66; 95% CI 0.31–1.44).

Conclusions: After DAA treatment, HIV-coinfected individuals had similar SVR rates and risk of liver-related deaths and events compared with HCV-monoinfected individuals, but had a higher risk of all-cause and non-liver-related deaths and non-liver-related cancers.

Lay summary: We compared the risk of several clinical events in participants infected by human immunodeficiency virus and hepatitis C virus with those infected with hepatitis C virus alone, matched on age and sex, after treatment with contemporary direct-acting antivirals. We found a higher risk of all-cause deaths, non-liver-related deaths, and non-liver-related cancers in participants coinfecting with the human immunodeficiency virus and hepatitis C virus, and no differences for the risk of liver-related deaths or events.

  2020 European Association for the Study of the Liver. Published by Elsevier B.V. All rights reserved.

Keywords: HIV coinfection; DAA treatment; SVR; Death; Non-liver-related cancers; Liver-related events.

Received 20 April 2020; received in revised form 16 July 2020; accepted 11 August 2020; available online 14 August 2020

ClinicalTrials registration: ANRS CO13 HEPAVIH; NCT03324633; ANRS CO22 HEPATHER; ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01953458.

* Corresponding author. Address: CHU de Bordeaux, Pôle de Santé Publique, 146 rue L eo Saignat, CS61292, 33076 Bordeaux cedex, France. Tel.: +33 5 57 57 45 26; fax: +33 5 56 24 00 81.

E-mail address: linda.wittkop@u-bordeaux.fr (L. Wittkop).

† Equal contribution.

‡ The ANRS CO13 HEPAVIH and ANRS CO22 HEPATHER cohort study groups are listed in Appendix 1.

<https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.08.008>

Introduction

HCV infection can lead to several liver-related (e.g. liver decompensation, hepatocellular carcinoma [HCC], liver-related deaths)¹ and non-liver-related (e.g. cardiovascular,² non-liver cancer,³ non-liver-related deaths⁴) events. Owing to similar transmission routes, HCV coinfection is common in patients



infected with human immunodeficiency virus (HIV).⁵ Among HIV/HCV-coinfected patients, risk factors for HCV-related events included detectable HIV viral load and low levels of CD4 counts.^{1,6} However, in the era of combination antiretroviral therapy risk, HIV- and HCV-related complications have decreased substantially.^{7,8} Direct-acting antivirals (DAA) lead to a sustained virological response (SVR; corresponding to HCV cure) in more than 90% of treated patients, both in HCV-monoinfected patients and in HIV/HCV-coinfected patients.^{9,10} HCV cure positively affects the course of HCV infection, both in HCV-monoinfected and in HIV/HCV-coinfected patients.^{11–17} Nevertheless, disease evolution after DAA treatment in HIV/HCV-coinfected compared with HCV-monoinfected patients has rarely been studied. Our main objectives were to compare SVR rates as well as risk of all-cause death, liver-related and non-liver-related deaths, liver-related events, and non-liver-related cancers, between HIV/HCV-coinfected and HCV-monoinfected patients after DAA initiation, using data from 2 large, prospective, nationwide French cohort studies.

Population and methods

Patients

HIV/HCV-coinfected participants from the ANRS CO13 HEPAVIH cohort ([ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) Identifier: NCT03324633) and HCV-monoinfected participants from the ANRS CO22 HEPATHER cohort ([ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) Identifier: NCT01953458) were included. Both are multicentre, prospective, nationwide French cohort studies.

The ANRS CO13 HEPAVIH cohort started in 2005 and included HIV infected adults with past or present HCV infection (2005–2010). From 2011, patients treated with first-generation protease inhibitor HCV treatments, and from 2014 onwards patients treated with any anti-HCV treatment, were eligible for enrolment. The main objectives of the study were to characterise the natural history of HCV infection, to identify factors associated with the development of liver complications, and to study the interactions between HIV and HCV. From 2011 onwards, one of the main objectives was to study the efficacy and safety of anti-HCV treatments in everyday clinical practice.

The ANRS CO22 HEPATHER cohort started in 2012 and included participants with active or inactive hepatitis B virus or past or present HCV infection. The main objectives of the study were to quantify the clinical efficacy and safety of new hepatitis treatments in everyday clinical practice. The main exclusion criteria were HIV coinfection and ongoing treatment for HCV at inclusion. We included only participants with chronic HCV infection in the current analysis.

Follow-up visits are scheduled annually in both studies with supplementary visits during anti-HCV treatment. Participants with cirrhosis in the ANRS CO13 HEPAVIH cohort attend a supplementary visit every 6 months.

Written informed consent was obtained from all participants. Both studies followed the ethical principles laid out by the World Medical Association (Declaration of Helsinki) and were approved by an Institutional Review board (Comité de Protection des Personnes (CPP) Ile de France III, Paris, France – ANRS CO13 HEPAVIH and ANRS CO22 HEPATHER).

Participants treated with DAA (with or without ribavirin and/or peg-interferon) between 1 March 2014 and 31 December 2017, who were not enrolled in a clinical trial, with no history of liver transplantation and with an available SVR status were included

in the present analysis. Participants with previous liver-related events or non-liver-related cancers were excluded from the analyses that assessed the risk of these events. Baseline was defined as the date of DAA initiation.

For each coinfected participant, up to 4 HCV-monoinfected participants were matched on age (± 3 years) at treatment initiation and sex.

Outcomes

The primary study outcomes were SVR rates and the time between baseline and the occurrence of death from any cause, liver-related death, non-liver-related death, liver-related events, and non-liver-related cancers. Participants were classified as having reached SVR if they had undetectable HCV RNA at least 12 weeks after the end of DAA treatment. Participants with detectable HCV RNA at any time after the end of DAA treatment were classified as not having reached SVR. Cause of death was validated by an adjudication committee. Liver-related death was defined as that caused by a liver decompensation (liver encephalopathy, hepatorenal syndrome, oesophageal varices bleeding, oedemato-ascites decompensation, icterus), HCC, or liver transplantation. Non-liver-related death was defined as death from any other cause. Liver-related events were defined as the occurrence of a liver decompensation, liver cancer (HCC or cholangiocarcinoma), liver transplantation, or liver-related death. Non-liver-related cancer was defined as the occurrence of any non-liver-related cancer. Participants were followed until death (or a non-liver-related cancer or a liver-related event) or last follow-up visit, whichever came first.

Statistical analysis

SVR rates were compared between HIV/HCV-coinfected and HCV-monoinfected patients according to DAA treatment (with/without ribavirin) overall, and stratified by sex, cirrhosis, HCV genotype, and prescribed HCV treatment duration (12 or 24 weeks). Risk of all-cause death, liver-related death, non-liver-related death, liver-related events, and non-liver-related cancers between HIV/HCV-coinfected and HCV-monoinfected patients was compared using cause-specific Cox proportional hazard models adjusted on age at treatment initiation, sex, alcohol, and tobacco consumption (both defined as never, past, or current), time since first HCV seropositivity, HCV transmission route (drug use, sexual, transfusion, unknown, other), HCV genotype, SVR (as a time-dependent variable), and cirrhosis. Cirrhosis was defined by cohort-specific algorithms. For HIV/HCV-coinfected participants, cirrhosis was defined as: an F4 classification on the Metavir Score by liver biopsy at any time before DAA treatment; or liver-stiffness ≥ 12.5 kPa (assessed by FibroScan) in a 3-month window before the initiation of DAA; or a fibrosis-4 index value ≥ 3.25 in a 3-month window before DAA initiation for participants without an available liver-stiffness value. For HCV-monoinfected participants, cirrhosis was defined as a platelet count $\leq 150,000/\text{ml}$ or a prothrombin time $\leq 70\%$. These criteria were validated in patients who had been classified as having cirrhosis using other techniques ≤ 1 year before, and up to 3 months after, the time of evaluation.¹⁵ Participants who died from a cause other than that studied were censored at time of death.

Confounding factors were identified using directed acyclic graph (DAG) methodology. We estimated predicted event probabilities over time for each event according to parameters

estimated by the Cox models described earlier for HIV/HCV-coinfected and HCV-monoinfected participants. Therefore, we set all co-variables used in the model as follows: mean observed age and time since first seropositivity, male sex, infected by HCV genotype 1 as a result of drug use, non-consumers of alcohol and tobacco, and without cirrhosis. We compared participants with at least 1 missing datum for variables included in the analysis to participants without missing data. Assuming data were missing at random, missing data for explanatory variables included in the models were imputed by multiple imputation methods using chained equations in R 3.6.2 software using the mice package (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).¹⁸ Ten tables were generated by 10 iterations. Quantitative variables were imputed using linear models and qualitative variables by logistic regression or multinomial regression, as appropriate. Imputation models included history of each event and of anti-HCV treatment, class and duration of DAA treatment, platelets and albumin values, body mass index (BMI), and diabetes, in addition to variables listed earlier and included in the multivariable models for the main analyses. Normality of quantitative variables included in the imputation model was checked graphically. As a sensitivity analysis, we studied the effect of HIV coinfection on the risk of all-cause, liver-related and non-liver-related death, liver-related events, and non-liver-related cancer in complete case analysis. Cumulative incidences of each event were estimated using the Fine and Gray methodology¹⁹ in a sensitivity analysis.

Results

Baseline characteristics

We included 592 HIV/HCV-coinfected and 2,049 HCV-monoinfected participants. Respectively, median age at treatment initiation was 52.9 (interquartile range [IQR]: 49.6–56.7) years and 53.3 [IQR 49.6–56.9] years; and 73.6% and 73.1% were men (Table 1). Compared with HCV-monoinfected participants, HIV/HCV-coinfected less frequently had cirrhosis (28.8% vs 41.2%), had lower BMI (22.7 [IQR 20.2–25.3] vs 24.7 [IQR 22.3–27.5] kg/m²), a higher proportion of current alcohol (53.4% vs 2.1%) and tobacco (60.6% vs 48.5%) use, had HCV seropositivity for a longer time (18.0 [IQR 12.4–22.2] years vs 14.5 [IQR 6.4–20.8] years), were less frequently infected by HCV genotype 1 (53.7% vs 63.6%) and more frequently infected by HCV genotype 4 (27.4% vs 15.0%).

Overall, 914 participants had at least 1 missing datum for variables included in the analysis models (145 in HIV/HCV-coinfected and 769 in HCV-monoinfected participants; Table S1). Participants with missing data appeared to differ from participants without missing data for some characteristics in both populations (Table S2).

SVR rates

Overall, 550 (92.9%) HIV/HCV-coinfected and 1,939 (94.6%) of HCV-monoinfected reached SVR. In participants treated without ribavirin, SVR rates were 93.5% in HIV/HCV-coinfected and 95.8% in HCV-monoinfected participants whereas in participants treated with DAA and ribavirin, SVR rates were 91.0% in HIV/HCV-coinfected and of 92.0% in HCV-monoinfected participants (Table 2). HCV-monoinfected participants with cirrhosis appeared to have lower SVR rates than non-cirrhosis participants (respectively, 91.5% vs 97.7% in participants treated without ribavirin and 89.4% vs 95.8% in participants treated with DAA and

ribavirin). Cirrhosis status did not seem to affect SVR rates in HIV/HCV-coinfected participants (respectively, 93.0% vs 93.5% in participants treated without ribavirin and 91.1% and 92.0% in participants treated with DAA and ribavirin). SVR rates were inferior to 90% only in participants infected by HCV genotype 2 treated with DAA and ribavirin (83.3% in HIV/HCV-coinfected and 80.0% in HCV-monoinfected, respectively).

Risk of death

All-cause death

After a median follow-up of 1.8 years (1.1; 2.5) in HIV/HCV-coinfected and 2.3 years (1.6; 3.1) in HCV-monoinfected participants, 82 participants died. Cumulative incidence of death is shown in Fig. S1A. Twenty-six deaths were observed in HIV/HCV-coinfected participants (8 liver-related, 6 non-liver-related cancer, 3 cardiovascular, 1 HIV, and 8 other) and 56 in HCV-monoinfected participants (28 liver-related, 3 non-liver-related cancer, 4 cardiovascular, and 21 other) (Table S3). Among the 26 HIV/HCV-coinfected participants who died, 23 (88.5%) had reached SVR. Of the 56 HCV-monoinfected participants who died, 46 (82.1%) had reached SVR.

After adjusting on confounding factors, HIV coinfection was associated with a higher risk of all-cause death (HR 1.93, confidence interval [CI] at 95% 1.01–3.69) in HCV-infected participants after DAA treatment was observed (Table 3 and Fig. 1A). The association between HIV coinfection and risk of all-cause death was similar in complete case analysis (HR 1.99, 95% CI 1.04–3.83) (Table S4).

Liver-related death

In HIV/HCV-coinfected participants, 8 liver-related-deaths (5 as a result of an HCC, 2 liver decompensation, 1 liver transplantation) occurred after initiation of DAA therapy, of which 6 were observed in participants with cirrhosis, 1 in a participant who did not have cirrhosis, and 1 in a participant without available data on cirrhosis at initiation of DAA treatment. Among HCV-monoinfected participants, 28 liver-related deaths were observed (15 as a result of an HCC, 9 liver decompensation, 2 liver transplantation, 2 cholangiocarcinoma), of which 26 were observed in participants with cirrhosis (Table S3 and Fig. S1B). Among the 8 liver-related deaths observed in HIV/HCV-coinfected individuals, 6 occurred in those who reached SVR; 21 HCV-monoinfected participants died after reaching SVR.

After adjusting on confounding factors, no association between HIV coinfection and the risk of liver-related death was found (HR 1.04; 95% CI 0.34–3.15) in HCV-infected participants treated with DAA (Table 3 and Fig. 1B). In complete case analysis, there was also no effect of HIV coinfection on the risk of liver-related death after DAA treatment (HR 1.09; 95% CI 0.35–3.35) (Table S4).

Non-liver-related death

Forty-six participants died from non-liver-related causes. In HIV/HCV-coinfected participants, 18 died from a non-liver-related cause (6 non-liver-related cancer, 3 cardiovascular, 1 HIV, 8 other) and 28 in HCV-monoinfected participants (3 non-liver-related cancer, 4 cardiovascular, 21 other) (Table S3 and Fig. S1C). Seventeen HIV/HCV-coinfected participants and 25 HCV-monoinfected participants died after reaching SVR.

After adjustment, HIV coinfection was associated with a higher risk of non-liver-related death (HR 2.84 95% CI 1.27–6.36)

Table 1. Characteristics at time of DAA initiation according to HIV coinfection in HCV-infected participants from the ANRS C013 HEPAVIH and ANRS C022 HEPATHER cohorts.

Characteristics	HIV/HCV-coinfected (n = 592)		HCV-monoinfected (n = 2,049)	
	N	Median (IQR) or n (%)	N	Median (IQR) or n (%)
Age (years)	592	52.9 (49.6; 56.7)	2,049	53.3 (49.6; 56.9)
Men	592	436 (73.6%)	2,049	1,498 (73.1)
BMI (kg/m ²)	586	22.7 (20.2; 25.3)	2,042	24.7 (22.3; 27.5)
<18.5		61 (10.4)		53 (2.6)
(18.5; 25.0)		370 (63.1)		1,043 (51.1)
(25.0; 30.0)		122 (20.8)		693 (33.9)
≥30		33 (5.6)		253 (12.4)
Alcohol consumption	581		1,375	
Never		134 (23.1)		832 (60.5)
Past		137 (23.6)		514 (37.4)
Current		310 (53.4)		29 (2.1)
Tobacco consumption	578		2,045	
Never		98 (17.0)		504 (24.6)
Past		130 (22.5)		550 (26.9)
Current		350 (60.6)		991 (48.5)
Diabetes	592	56 (9.5)	2,049	228 (11.1)
Time since first HCV seropositivity (years)	566	18.0 (12.4; 22.2)	2,049	14.5 (6.4; 20.8)
HCV contamination routes	520		2,037	
Drug use		325 (62.5)		765 (37.6)
Sexual		92 (17.7)		21 (1.0)
Transfusion		40 (7.7)		476 (23.4)
Unknown		57 (11.0)		465 (22.8)
Other		6 (1.2)		310 (15.2)
HCV genotype	583		2,034	
1		313 (53.7)		1,293 (63.6)
2		22 (3.8)		80 (3.9)
3		85 (14.6)		334 (16.4)
4		160 (27.4)		306 (15.0)
5/6/7		3 (0.5)		21 (1.0)
History of anti-HCV treatment	592	343 (57.9)	1,927	1,072 (55.7)
Cirrhosis	553	159 (28.8)	1,927	793 (41.2)
Platelets (10 ³ cells/mm ³)	574	179.0 (138.0; 222.0)	2,029	185.0 (138.0; 233.0)
Albumin (g/L)	469	42.0 (39.0; 44.2)	1,905	42.0 (38.8; 44.7)
Time since first HIV seropositivity (years)	590	24.7 (18.8; 28.2)	-	-
CD4 count (cells/mm ³)	587	614.0 (411.0; 861.0)	-	-
>500		375 (63.9)		-
(200; 500)		175 (29.8)		-
≤200		37 (6.3)		-
Undetectable HIV viral load	562	488 (86.8)	-	-
ARV intake	592	577 (97.5)	-	-
Time since ARV initiation (years)	577	17.6 (10.9; 20.3)	-	-

ARV, antiretroviral; BMI, body mass index; DAA, direct-acting antiviral.

compared with HCV-infected participants treated with DAA (Table 4 and Fig. 1C). In complete case analysis HIV coinfection was also associated with a higher risk of non-liver-related death (HR: 2.92 [1.29; 6.60]) (Table S4).

Risk of liver-related events and non-liver-related cancers

Liver-related events

Eighty-three participants developed at least 1 liver-related event after the initiation of DAA therapy: 17 HIV/HCV-coinfected participants (8 liver decompensation, 5 HCC, 4 liver-related deaths) and 66 HCV-monoinfected (55 HCC, 10 liver decompensation, 1 liver-related death) (Table S3 and Fig. S2A). In HIV/HCV-coinfected participants, 11 participants developed a first liver-related event after reaching SVR, 4 developed a liver-related event then reached SVR, and 2 liver-related events occurred in participants who did not reach SVR. In HCV-monoinfected participants, 41 participants developed a liver-related event after reaching SVR, 11 before reaching SVR, and 14 participants developed a liver-related event and did not reach SVR.

In adjusted analysis, HIV infection was not associated with risk of liver-related events (HR 0.66; 95% CI 0.31–1.44) in HCV-infected participants treated with DAA (Table 4 and Fig. 2A). Similar results were found in complete case analysis (HR = 0.40 [0.20; 0.81]).

Non-liver-related cancers

Non-liver-related cancers occurred in 50 participants; 22 in HIV/HCV-coinfected participants and 28 in HCV-monoinfected participants. Among the non-liver-related cancers observed in HIV/HCV-coinfected participants, 2 were AIDS-defining events (1 cervical cancer, 1 non-Hodgkin's lymphoma) (Table S3 and Fig. S2B). Among HIV/HCV-coinfected participants, 15 developed a non-liver-related cancer after reaching SVR, 6 developed a non-liver-related cancer and then reached SVR, and 1 who did not reach SVR developed a non-liver-related cancer. In HCV-monoinfected participants, 26 developed a non-liver-related cancer after reaching SVR, 1 reached SVR after developing a

Table 2. Sustained virological response according to HIV coinfection and use of ribavirin in HCV-infected participants from the ANRS CO13 HEPAVIH and ANRS CO22 HEPATHER cohorts.

Characteristics	HIV/HCV-coinfected (n = 592)				HCV-monoinfected (n = 2,049)			
	DAA		DAA + RBV		DAA		DAA + RBV	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
Overall	447	418 (93.5)	145	132 (91.0)	1,411	1,352 (95.8)	638	587 (92.0)
Men	324	314 (93.8)	112	102 (91.1)	988	945 (95.6)	510	468 (91.8)
Women	123	114 (92.7)	33	30 (90.9)	423	407 (96.2)	128	119 (93.0)
Cirrhosis	114	106 (93.0)	45	41 (91.1)	434	397 (91.5)	359	321 (89.4)
Non-cirrhosis	306	286 (93.5)	88	81 (92.0)	897	876 (97.7)	237	227 (95.8)
Treatment naïve	213	198 (93.0)	36	32 (88.9)	645	630 (97.7)	209	196 (93.8)
Treatment experienced	234	220 (94.0)	109	100 (91.7)	691	650 (94.1)	381	348 (91.3)
Genotype 1	258	243 (94.2)	55	51 (92.7)	1,001	971 (97.0)	292	274 (93.8)
Genotype 2	10	10 (100.0)	12	10 (83.3)*	25	25 (100.0)	55	44 (80.0)†
Genotype 3	43	41 (95.3)	42	39 (92.9)	168	150 (89.3)	166	152 (91.6)
Genotype 4	126	115 (91.3)	34	30 (88.1)	186	176 (94.6)	120	112 (93.3)
Genotype 5/6/7	3	3 (100.0)	0	–	17	17 (100.0)	4	4 (100.0)
Treated for 12 weeks	338	312 (92.3)	82	74 (90.2)	1,181	1,138 (96.4)	437	401 (91.8)
Treated for 24 weeks	109	106 (97.2)	63	58 (92.1)	230	214 (93.0)	201	186 (92.5)
Undetectable HIV viral load	362	342 (94.5)	126	115 (91.3)	–	–	–	–
Detectable HIV viral load	62	55 (88.7)	12	11 (91.7%)	–	–	–	–

*Participants treated with sofosbuvir + interferon (1), or sofosbuvir (53) or sofosbuvir + simeprevir (1).

†Participants treated with sofosbuvir (11) or sofosbuvir + daclatasvir (1). DAA, direct-acting antiviral; RBV, ribavirin.

Table 3. Association between HIV coinfection and risk of all-cause, liver-related and non-liver-related death in HCV-infected participants from the ANRS CO13 HEPAMH and ANRS CO22 HEPATHER cohorts.

	All-cause death		Liver-related death		Non-liver-related death	
	HR (95% CI)**	p value	HR (95% CI)	p value	HR (95% CI)	p value
HCV-monoinfected	Ref.	0.05	Ref.	0.95	Ref.	0.01
HIV/HCV-coinfected	1.93 (1.01; 3.69)		1.04 (0.34; 3.15)		2.84 (1.27; 6.36)	

Adjusted on age, sex, time since first HCV seropositivity, HCV transmission routes, HCV genotype, cirrhosis, time-dependent SVR, alcohol consumption, and tobacco consumption. P value of Wald-test. HR, hazard ratio; HIV, human immunodeficiency virus; SVR, sustained virological response.

**95% CI: Confidence interval at 95%.

non-liver-related cancer, and 1 did not reach SVR and developed a non-liver-related cancer.

After adjustment, HIV coinfection was significantly associated with a higher risk of non-liver-related cancer (HR 3.26; 95% CI 1.50–7.08) compared with HCV-infected participants treated with DAA (Table S5 and Fig. 2B). In complete case analysis, HIV coinfection was also associated with a higher risk of non-liver-related cancer (HR 3.26 [1.49; 7.10]) (Table S5).

Discussion

In a population of HCV-infected participants treated with DAA, we observed similar SVR rates between HIV/HCV-coinfected and HCV-monoinfected participants. After adjustment on confounding factors, HIV coinfection was associated with an increased risk of all-cause death after DAA initiation compared with HCV-monoinfected participants. This increased risk of all-cause death appears to be as a result of a higher risk of non-liver-related death. Indeed, after adjustment on confounding factors, HIV coinfection was strongly associated with the risk of non-liver-related death and was not associated with the risk of liver-related death in participants infected by HCV. HIV/HCV-coinfected also had a higher risk than HCV-monoinfected participants of developing non-liver-related cancers after DAA initiation. Finally, we did not observe an association between HIV coinfection and the risk of liver-related events, after DAA initiation in HCV-infected participants.

In this study, the SVR rates were high and were similar between HIV/HCV-coinfected and HCV-monoinfected participants, overall and by subgroup. These results are in agreement with previous reports.^{20–22} Neukam *et al.*²³ reported a lower rate of SVR in an HIV/HCV-coinfected cohort compared with an HCV-monoinfected cohort. Nevertheless, in their study, HIV-coinfected patients more frequently had cirrhosis, infected by HCV genotype 4 and had been exposed to anti-HCV therapy, which may explain the difference in SVR rates observed between the 2 populations.

We compared the risk of all-cause death between HIV/HCV-coinfected and HCV-monoinfected participants treated with DAA. Similar to the study by Salmon-Ceron *et al.*,²⁴ which included participants with cirrhosis from the ANRS CO13 HEP-AMH cohort (the same cohort as in the present study) and the ANRS CO12 CirVir cohort (a cohort including Child A biopsy-proven cirrhosis), we observed a higher risk of all-cause death, linked to a higher risk of non-liver-related death, in HIV-coinfected compared with HCV-monoinfected participants.

In our study, the higher risk of all-cause death in HIV/HCV-coinfected individuals was essentially because of a higher risk of non-liver-related death, whereas the risk of liver-related death was similar between the 2 populations. To our knowledge, no other study has compared the risk of non-liver-related death between HIV/HCV-coinfected and HCV-monoinfected participants after DAA therapy. Salmon-Ceron *et al.*²⁴ also identified an higher risk of non-liver-related death in HIV-coinfected

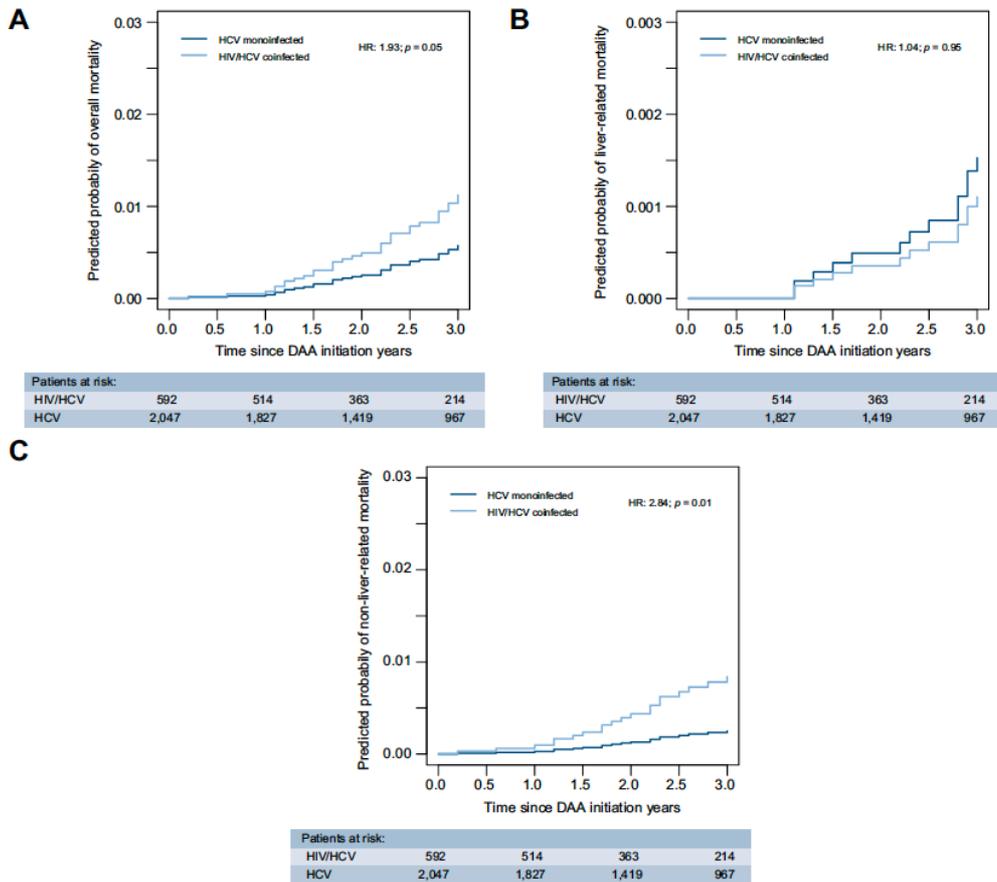


Fig. 1. Predicted probability over time of death according to HIV coinfection. (A) Predicted probability of all-cause death. (B) Predicted probability of liver-related death. (C) Predicted probability of non-liver-related death. Estimates reflect the probability of an event for 53-year-old, male participants infected by HCV genotype 1 as a result of drug use, seropositive for HCV for 15 years, non-alcohol, non-tobacco consumer, without cirrhosis at time of DAA initiation. Estimated in participants from the ANRS CO13 HEPAVIH and ANRS CO22 HEPATHER cohorts, treated with DAA between March 2014 and December 2017. *P* value of the Wald test. DAA, direct-acting antiviral; HCV, hepatitis C virus; HR, hazard ratio.

Table 4. Association between HIV coinfection and risk of liver-related events and non-liver-related cancers in HCV-infected participants from the ANRS CO13 HEPAMH and ANRS CO22 HEPATHER cohorts.

	Liver-related events			Non-liver-related cancer		
	HR	95% CI	<i>p</i> value	HR	95% CI	<i>p</i> value
HCV-monoinfected	Ref.	–	0.30	Ref.	–	<0.01
HIV/HCV-coinfected	0.66	(0.31; 1.44)		3.26	(1.50; 7.08)	

Adjusted on age, sex, time since first HCV seropositivity, HCV transmission routes, HCV genotype, cirrhosis, time-dependent SVR, alcohol consumption, and tobacco consumption. *P* value of the Wald test. HR, hazard ratio; SVR, sustained virological response.

participants compared with HCV-monoinfected participants in a population with cirrhosis that included both DAA-treated and untreated participants.²⁴ From the 18 non-liver-related deaths observed in HIV/HCV-coinfected participants, only 1 was related to HIV. Several studies in HIV populations highlight a high risk of non-AIDS-defining cancers.^{25,26} The higher risk of non-AIDS death in HIV infected patients can be explained by chronic inflammation and immune system dysregulation caused by the HIV infection,^{25,27–29} but also by high-risk behaviours such as tobacco smoking and alcohol consumption.^{30,31} High-risk

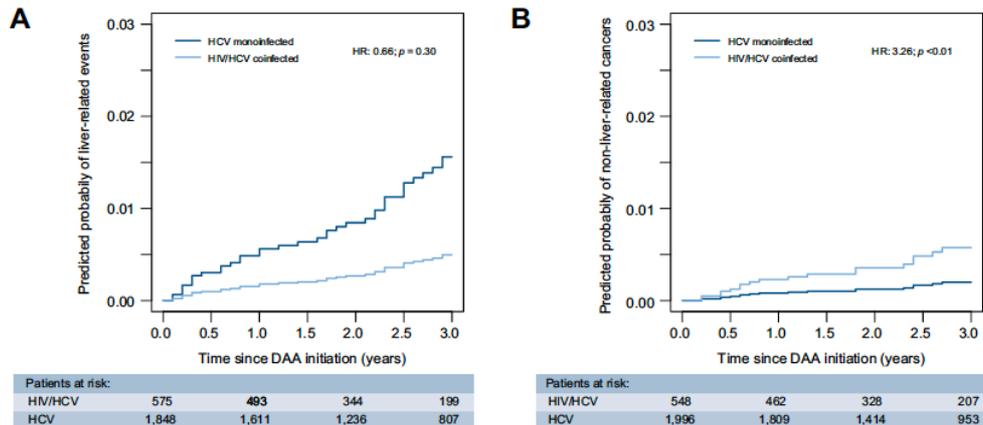


Fig. 2. Predicted probability over time of events according to HIV coinfection. (A) Predicted probability over time of liver-related-events. (B) Predicted probability over time of non-liver-related cancers. Estimates reflect the probability of an event for 53-year-old, male participants infected by HCV genotype 1 as a result of drug use, seropositive for HCV for 15 years, non-alcohol, non-tobacco consumer, without cirrhosis at time of DAA initiation. Estimated in participants from the ANRS CO13 HEPAVIH and ANRS CO22 HEPATHER cohorts treated with DAA between March 2014 and December 2017. P value of the Wald test. DAA, direct-acting antiviral; HCV, hepatitis C virus; HR, hazard ratio.

behaviours were observed in our study in HIV/HCV-coinfecting participants, with high rates of tobacco (60.6%) and alcohol (53.4%) consumption. The higher risk of non-liver-related cancers observed in HIV/HCV-coinfecting participants treated with DAA compared with HCV-monoinfecting participants could not be explained by a higher incidence of AIDS-defining malignancies. Indeed, among the 22 non-liver-related cancers observed in HIV/HCV-coinfecting participants, only 2 (non-Hodgkin's lymphoma and cervical cancer) were AIDS-defining. As for non-liver-related death, the higher risk of non-liver-related cancers in HIV/HCV-coinfecting participants could be partly explained by the immunodeficiency induced by HIV. HIV induced immunodeficiency appears to increase the risk of non-AIDS-defining cancers through the reduced control of oncogenic virus infection and the reduced surveillance of malignant cells.³² The chronic inflammation and coagulation defects induced by HIV could also explain the higher risk of non-AIDS-defining cancers.³³ Finally, the higher risk of non-liver-related cancers in HIV-coinfecting participants may also be explained by the higher consumption of alcohol and tobacco in this population.^{30,31}

Finally, we observed similar risks of liver-related death and liver-related events between HIV/HCV-coinfecting and HCV-monoinfecting participants after DAA treatment. In 2 previous studies, no differences were found between these populations. Salmon-Ceron *et al.*²⁴ did not observe any difference in risk of liver decompensation and HCC between HIV/HCV-coinfecting and HCV-monoinfecting participants with cirrhosis. In another study comparing participants with advanced fibrosis, coinfection by HIV was not associated with the risk of liver complications in HCV participants who achieved SVR with DAA therapy.³⁴ Several reasons may explain these results. First, owing to French recommendations, HCV-monoinfecting individuals appeared to more frequently have cirrhosis (41.2%) than HIV/HCV-coinfecting individuals (28.8%).

Second, in this study, coinfecting patients had an optimal immune virological status, demonstrated by the median CD4 value was of 614.0 cells/mm³, 97.5% were treated with antiretroviral therapy and 86.8% had an undetectable HIV viral load at DAA therapy initiation. These factors are protective factors against the development of a liver-related event.^{1,6} Third, potentially better follow-up of HIV-coinfecting participants before the emergence of DAA therapies for their HIV infection could have led to better control of HCV infection and a decreased risk of liver-related events.

This study has several limitations. First, owing to recommendations for initiation of DAA treatment, HCV-monoinfecting patients more frequently had cirrhosis than HIV/HCV-coinfecting patients at treatment start-up. This may explain why we did not observe differences between HIV/HCV-coinfecting and HCV-monoinfecting participants in the risk of liver-related events and liver-related death. Even if all analysis were adjusted for cirrhosis, residual confounding could persist. Second, as we included participants from 2 different cohorts, data on events, specifically non-liver-related events, were not necessarily collected in the same way, which may have led to misclassification. In addition, a supplementary semi-annual visit was scheduled for HIV/HCV-coinfecting participants with cirrhosis, but not for HCV-monoinfecting participants with cirrhosis. This difference in follow-up could have led to earlier diagnosis of liver-related events and non-liver-related cancers in HIV/HCV-coinfecting participants with cirrhosis, and thus to an overestimation of the effect of HIV coinfection on the risk of these events. Nevertheless, the recommendation of semi-annual hepatic ultrasonography in HCV-monoinfecting participants with cirrhosis was highly respected. In addition, event collection was independent of follow-up. Thus, it seems unlikely that this supplementary semi-annual follow-up in HIV/HCV-coinfecting patients affected the estimated association between HIV coinfection and the risk of events in HCV-infected participants. Furthermore, we cannot exclude closer follow-up of

events in HIV/HCV-coinfected participants compared with HCV-monoinfected participants because of their HIV infection, leading to overestimation of the risk of non-liver-related cancers induced by HIV infection. However, both cohorts used similar procedures to report all serious adverse events that occurred during the follow-up, with extensive data-quality controls and monitoring. Third, participants with missing data for SVR were excluded from the analysis. It can be expected that missing data for SVR was related to higher risks of liver-related and non-liver-related events, potentially leading to an underestimation of events in both cohorts. Fourth, to study the risk of non-liver-related events in HIV/HCV-coinfected participants treated with DAA a comparison with HIV infected participants who were never infected by HCV, or with the general population, may be more suitable. Finally, we matched on age and sex, which led to the exclusion of 76 HIV/HCV-coinfected participants (12.8% of the total population). The reduced sample size could have led to a loss of statistical power.

This study also had several strengths. First, this study included more participants than similar previous studies.^{24,34} Second, the main confounding factors identified using DAG methodology were included in our models, limiting the risk of confusion bias. Third, both cohorts are prospective, nationwide French cohorts, underlying strict data quality and monitoring rules, allowing for high-quality data. Finally, to our knowledge, this is the first study comparing the risk of non-liver-related cancers between HIV/HCV-coinfected and HCV-monoinfected participants after DAA therapy.

In conclusion, in a population of HIV/HCV-coinfected participants with a controlled HIV infection, no difference of SVR rates after DAA therapy was observed compared with HCV-monoinfected participants. After DAA therapy, we observed an almost 2-fold higher risk of all-cause death, owing to a higher risk of non-liver-related deaths in HIV/HCV-coinfected compared to HCV-monoinfected participants. We also observed a 3-fold higher risk of non-liver-related cancer in HIV/HCV-coinfected compared with HCV-monoinfected participants, whereas no differences were observed in risk of liver-related death or events after DAA therapy.

Abbreviations

ARV, antiretroviral; BMI, body mass index; DAA, direct-acting antiviral; DAG, directed acyclic graph; HCC, hepatocellular carcinoma; HR, hazard ratio; IQR, interquartile range; SVR, sustained virological response.

Financial support

This work was supported by the French national Agency for Research on Aids and Viral Hepatitis (ANRS: France Recherche Nord & Sud Sida-HIV Hépatites).

Conflicts of interest

S.P. has received consulting and lecturing fees from Bristol-Myers Squibb, Janssen, Gilead, Roche, MSD and Abbvie, Biotest, Shinogi, ViiV, and grants from Bristol-Myers Squibb, Gilead, Roche, and MSD. P.S. has received consulting and lecturing fees from Abbvie, Genfit, Gilead, Janssen, Mayoly-Spindler, and MSD. H.F. has received lecturing fees from Abbvie, Gilead and MSD. D.S. has received lecturing fees from Abbvie and Gilead. The other authors declare no conflicts of interest that pertain to this work.

Please refer to the accompanying ICMJE disclosure forms for further details.

Authors' contributions

Data collection: S.P., P.S., H.F., K.L., M.B., F.B.-S., V.d.L., D.Z., D.L., D.S.

Data curation: J.-M.-L., L.E., C.D.

Formal analysis: M.C., L.W.

Funding acquisition: S.P., P.S., H.F., D.S., F.C., L.W.

Methodology: M.C., F.C., L.W.

Project administration: S.P., P.S., H.F., L.E., C.D., D.S., F.C., L.W.

Writing – original draft: M.C., F.C., L.W.

Writing – review and editing: all authors.

Acknowledgements

Sophie K. Rushton-Smith (MedLink Healthcare Communications, London) provided editorial assistance for the final version of the manuscript (limited to editing for style, as well as figure and table editing) and was funded by the authors.

Data availability

The ANRS CO13 HEPAVIH cohort is a French nationwide cohort sponsored by the ANRS (France Recherche Nord & Sud Sida-HIV Hépatites). Data are owned by ANRS and there are also legal restrictions to share data publicly. Nonetheless, data can be accessed upon demand to the scientific committee and the ANRS which can allow a contractual access for collaboration purposes (laure.esterle@u-bordeaux.fr/secretariat-clinique@anrs.fr). Applicants will be asked to complete a Research Application Form specifying details for their planned study which will then be reviewed by the ANRS CO13 Hepaviv Scientific committee. The ANRS CO13 Hepaviv cohort is keen to promote collaboration among researchers and to see their unique coinfected HIV-HCV patients database and biobank used in studies which meet their ethics and consenting process.

Appendix 1

For the ANRS CO13 HEPAVIH cohort study group

Patients of the ANRS CO13 HEPAVIH Cohort Scientific Committee of the ANRS CO13 HEPAVIH Study Group: D. Salmon (co-principal investigator), L. Wittkop (co-principal investigator and methodologist), P. Sogni (co-principal investigator), L. Esterle (project manager), P. Trimoulet, J. Izopet, L. Serfaty, V. Paradis, B. Spire, P. Carrieri, M.A. Valantin, G. Pialoux, J. Chas, I. Poizot-Martin, K. Barange, A. Naqvi, E. Rosenthal, A. Bicart-See, O. Bouchaud, A. Gervais, C. Lascoux-Combe, C. Goujard, K. Lacombe, C. Duvivier, D. Neau, P. Morlat, F. Bani-Sadr, L. Meyer, F. Boufassa, B. Autran, A.M. Roque, C. Solas, H. Fontaine, D. Costagliola, L. Piroth, A. Simon, D. Zucman, F. Boué, P. Mialhes, E. Billaud, H. Aumaitre, D. Rey, G. Peytavin, V. Petrov-Sanchez, D. Lebrasseur-Longuet.

Clinical Centres (ward/participating physicians): APHP, Hôpitaux Universitaires Paris Centre, Paris (Médecine Interne et Maladies Infectieuses: D. Salmon, R. Usubillaga; Hépatogastro-entérologie: P. Sogni; Anatomopathologie: B. Terris; Virologie: P. Tremeaux); APHP Pitié-Salpêtrière, Paris (Maladies Infectieuses et Tropicales: C. Katlama, M.A. Valantin, H. Stitou; Médecine Interne: A. Simon, P. Cacoub, S. Nafissa; Hépatogastro-entérologie: Y. Benhamou; Anatomopathologie: F. Charlotte; Virologie: S. Fourati); APHM Sainte-Marguerite, Marseille (Service d'Immuno-Hématologie Clinique: I. Poizot-Martin, O. Zaegel, H. Laroche; Virologie: C. Tamalet); APHP Tenon, Paris (Maladies Infectieuses et Tropicales: G. Pialoux, J. Chas; Anatomopathologie: P. Sogni; Anatomopathologie: B. Terris; Virologie: P. Tremeaux); APHP Pitié-Salpêtrière, Paris (Maladies Infectieuses et Tropicales: C. Katlama, M.A. Valantin, H. Stitou; Médecine Interne: A. Simon, P. Cacoub, S. Nafissa; Hépatogastro-entérologie: Y. Benhamou; Anatomopathologie: F. Charlotte; Virologie: S. Fourati); APHM Sainte-Marguerite, Marseille (Service d'Immuno-Hématologie Clinique: I. Poizot-Martin, O. Zaegel, H. Laroche; Virologie: C. Tamalet); APHP Tenon, Paris (Maladies Infectieuses et Tropicales: G. Pialoux, J. Chas; Anatomopathologie: P. Sogni; Anatomopathologie: B. Terris; Virologie: P. Tremeaux).

- pathologie: P. Callard, F. Bendjaballah; Virologie: C. Amiel, C. Le Pendevan; CHU Purpan, Toulouse (Maladies Infectieuses et Tropicales: B. Marchou; Médecine interne: L. Alric; Hépatogastro-entérologie: K. Barange, S. Metivier; Anatomopathologie: J. Selves; Virologie: F. Larroquette); CHU Archet, Nice (Médecine Interne: E. Rosenthal; Infectiologie: A. Naqvi, V. Rio; Anatomopathologie: J. Haudebourg, M.C. Saint-Paul; Virologie: A. De Monte, V. Giordanengo, C. Partouche); APHP Avicenne, Bobigny (Médecine Interne – Unité VIH: O. Bouchaud; Anatomopathologie: A. Martin, M. Zioli; Virologie: Y. Baazia, V. Iwaka-Bande, A. Gerber); Hopital Joseph Ducuing, Toulouse (Médecine Interne: M. Uzan, A. Bicart-See, D. Garipuy, M.J. Ferro-Collados; Anatomopathologie: J. Selves; Virologie: F. Nicot); APHP Bichat – Claude-Bernard, Paris (Maladies Infectieuses: A. Gervais, Y. Yazdanpanah; Anatomopathologie: H. Adle-Biassette; Virologie: G. Alexandre, Pharmacologie: G. Peytavin); APHP Saint-Louis, Paris (Maladies Infectieuses: C. Lascoux-Combe, J.M. Molina; Anatomopathologie: P. Bertheau; Virologie: M.L. Chaix, C. Delaugerre, S. Maylin); APHP Saint-Antoine (Maladies Infectieuses et Tropicales: K. Lacombe, J. Krause, P.M. Girard; Anatomopathologie: D. Wendum, P. Cervera, J. Adam; Virologie: C. Viala); APHP, Hopitaux Paris Sud, Bicêtre, Paris (Maladies Infectieuses et Tropicales: D. Vittecoq; Médecine Interne: C. Goujard, Y. Quertainmont, E. Teicher; Virologie: C. Pallier); APHP Necker, Paris (Maladies Infectieuses et Tropicales: O. Lortholary, C. Duvivier, C. Rouzaud, J. Lourenco, F. Touam, C. Louisin; Virologie: V. Avettand-Fenoel, E. Gardiennet, A. Mélard); CHU Bordeaux Hopital Pellegrin, Bordeaux (Maladies Infectieuses et Tropicales: D. Neau, A. Ochoa, E. Blanchard, S. Castet-Lafarie, C. Cazanave, D. Malvy, M. Dupon, H. Dutronc, F. Dauchy, L. Lacaze-Buzy, A. Desclaux; Anatomopathologie: P. Bioulac-Sage; Virologie: P. Trimoulet, S. Reigadas); CHU Bordeaux Hopital Saint-André, Bordeaux (Médecine Interne et Maladies Infectieuses: Médecine Interne et Maladies Infectieuses: P. Morlat, D. Lacoste, F. Bonnet, N. Bernard, M. Hessamfar, J.F. Paccalin, C. Martell, M.C. Pertusa, M. Vandenhende, P. Mercié, D. Malvy, T. Pistone, M.C. Receveur, M. Méchain, P. Duffau, C. Rivoisy, I. Faure, S. Caldato; Anatomopathologie: P. Bioulac-Sage; Virologie: P. Trimoulet, S. Reigadas, P. Bellecave, C. Tumiottio); CHU Bordeaux Hopital du Haut-Leveque, Bordeaux (Médecine Interne: J.L. Pellegrin, J.F. Viillard, E. Lazzaro, C. Greib; Anatomopathologie: P. Bioulac-Sage; Virologie: P. Trimoulet, S. Reigadas); Hopital FOCH, Suresnes (Médecine Interne: D. Zucman, C. Majerholc; Virologie: M. Brollo, E. Farfour); APHP Antoine Béclère, Clamart (Médecine Interne: F. Boué, J. Polo Devoto, I. Kansau, V. Chambrin, C. Pignon, L. Berroukeche, R. Fior, V. Martinez, S. Abgrall, M. Favier; Virologie: C. Deback); CHU Henri Mondor, Créteil (Immunologie Clinique: Y. Lévy, S. Dominguez, J.D. Lelievre, A.S. Lascaux, G. Melica); CHU Nantes Hopital Hotel Dieu, Nantes (Maladies Infectieuses et Tropicales: E. Billaud, F. Raffi, C. Allavena, V. Reliquet, D. Boutoille, C. Biron; M. Lefebvre, N. Hall, S. Bouchez; Virologie: A. Rodallec, L. Le Guen, C. Hemon); Hopital de la Croix Rousse, Lyon (Maladies Infectieuses et Tropicales: P. Miallhes, D. Peyramond, C. Chidiac, F. Ader, F. Biron, A. Boibieux, L. Cotte, T. Ferry, T. Perpoint, J. Koffi, F. Zoulim, F. Bailly, P. Lack, M. Maynard, S. Radenne, M. Amiri, F. Valour; Hépatogastro-entérologie: J. Koffi, F. Zoulim, F. Bailly, P. Lack, M. Maynard, S. Radenne, C. Augustin-Normand; Virologie: C. Scholtes, T.T. Le-Thi); CHU Dijon, Dijon (Département d'infectiologie: L. Piroth, P. Chavanet, M. Duong Van Huyen, M. Buisson, A. Waldner-Combernoux, S. Mahy, R. Binois, A.L. Simonet-Lann, D. Croisier-Bertin, A. Salmon Rousseau, C. Martins); CH Perpignan, Perpignan (Maladies Infectieuses et Tropicales: H. Aumaitre; Virologie: S. Galim); CHU Robert Debré, Reims (Médecine Interne, Maladies Infectieuses et Immunologie Clinique: F. Bani-Sadr, D. Lambert, Y. Nguyen, J.L. Berger, M. Hentzien; Virologie: V. Brodard); CHRU Strasbourg (Le Trait d'Union: D. Rey, M. Partisani, M.L. Batard, C. Cheneau, M. Priester, C. Bernard-Henry, E. de Mautort; Virologie: P. Gantner, S. Fafi-Kremer).
Data collection: F. Roustant, P. Platterier, I. Kmiec, L. Traore, M-K. Youssouf, A. Benmammar, M-G. Tateo, S. Lepuil, Pomes Chloé, V. Sicart-Payssan, S. Anriamiandrisoa, C. Pomes, F. Touam, C. Louisin, M. Mole, P. Catalan, M. Mebarki, A. Adda-Lievin, P. Thilbaut, Y. Ousidhoum, F.Z. Makhoukhi, O. Braik, R. Bayoud, C. Gatey, M.P. Pietri, V. Le Baut, R. Ben Rayana, F. Barret, C. Chesnel, D. Beniken, M. Pauchard, S. Akel, S. Caldato, T. Rojas-Rojas, C. Debreux, L. Chalal, J. Zélie, A. Soria, M. Cavellec, S. Breaux, P. Fisher, C. Charles, D. Croisier-Bertin, S. Ogoudjobi, C. Brochier, V. Thoirain-Galvan, M. Le Cam.
Management, statistical analyses: P. Carrier, M. Chalouni, V. Conte, L. Dequae-Merchadou, M. Desvallees, L. Esterle, C. Gilbert, S. Gillet, R. Knight, T. Lemboub, F. Marcellin, L. Michel, M. Mora, C. Protopopescu, P. Roux, B. Spire, S. Tezkratt, T. Barré, T. Rojas, M. Baudoin, M. Santos, V. Di Beo, M. Nishimwe, L. Wittkop.
Funding: ANRS (France Recherche Nord & sud Sida-HIV Hépatites).
For the ANRS CO22 HEPATHER cohort study group
Funding: INSERM-ANRS (France Recherche Nord & Sud Sida-HIV Hépatites), ANR (Agence Nationale de la Recherche), DGS (Direction Générale de la Santé), and MSD, Janssen, Gilead, Abbvie, BMS, Roche.
ANRS-AFEF HEPATHER Study group
Laurent Alric, Delphine Bonnet, Virginie Payssan-Sicart, Chloé Pomes (CHU Purpan, Toulouse, France), Fabien Zoulim, François Bailly, Marjolaine Beaudoin, Dominique Giboz, Kerstin Hartig-Lavie, Marianne Maynard (Hospices Civils de Lyon, Lyon, France), François Raffi, Eric Billaud, David Boutoille, Morane Cavellec, Marjorie Cheraud-Carpentier (Hôpital Hôtel-Dieu, Nantes, France), Paul Cales, Isabelle Hubert, Pierre Goepfert, Adrien Lannes, Françoise Lunel, Jérôme Boursier (CHU Angers, Angers, France), Tarik Asselah, Nathalie Boyer, Nathalie Guily, Corinne Castelnau, Giovanna Scaozec (Hôpital Beaujon, Clichy, France), Stanislas Pol, Hélène Fontaine, Aziza Chibah, Sylvie Keser, Karim Bonardi, Anaïs Vallet-Pichard, Philippe Sogni (Hôpital Cochin, Paris, France), Victor De Ledinghen, Juliette Foucher, Jean-Baptiste Hiriart, Amandine Legendre, Faiza Chermak, Marie Irlès-Depé (Hôpital Haut-Lévêque, Pessac, Bordeaux, France), Marc Bourlière, Si Nafa Si Ahmed, Christelle Ansaldo, Nisserine Ben Amara, Valérie Oules, Jacqueline Dunette (Hôpital Saint Joseph, Marseille, France), Albert Tran, Rodolphe Anty, Eve Gelsi, Régine Truchi (CHU de Nice, Nice, France), Dominique Thabut, Elena Luckina, Nadia Messaoudi, Joseph Moussali (Hôpital de la Pitié Salpêtrière, Paris, France), Xavier Causse, Barbara De Dieuleveult, Héroïse Goin, Damien Labarrière, Pascal Potier, Si Nafa Si Ahmed (CHR La Source, Orléans, France), Nathalie Ganne, Véronique Grando-Lemaire, Pierre Nahon, Séverine Brulé, Rym Monard (Hôpital Jean Verdier, Bondy, France), Dominique Guyader, Caroline Jezequel, Audrey Brenner, Anne Laligant, Aline Rabot, Isabelle Renard (CHU Rennes, Rennes, France), François Habersetzer, Thomas F. Baumert, Michel Doffoel, Catherine Mutter, Pauline Simo-Noumbissie, Esma Razi

(Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France), Jean-Pierre Bronowicki, Hélène Barraud, Mouni Bensenane, Abdelbasset Nani, Sarah Hassani-Nani, Marie-Albertine Bernard (CHU de Nancy, Nancy, France), Dominique Larrey, Georges-Philippe Pageaux, Michael Bismuth, Ludovic Caillio, Stéphanie Faure, Marie Pierre Ripault (Hôpital Saint Eloi, Montpellier, France), Sophie Métivier, Christophe Bureau, Sarah Launay, Jean Marie Peron, Marie Angèle Robic, Léa Tarallo (CHU Purpan, Toulouse, France), Thomas Decaens, Marine Faure, Bruno Froisart, Marie-Noëlle Hilleret, Jean-Pierre Zarski (CHU de Grenoble, Grenoble, France), Ghassan Riachi, Odile Gorla, Victorien Grard, Hélène Montaloux (CHU Charles Nicolle, Rouen, France), Vincent Leroy, Muriel François, Christian Ouedraogo, Christelle Pauleau, Anne Varault (Hôpital Henri Mondor, Créteil, France), Olivier Chazouillères, Tony Andreani, Bénédicte Angoulevant, Azeline Chevanche, Lawrence Serfaty (Hôpital Saint-Antoine, Paris, France), Didier Samuel, Teresa Antonini, Audrey Coilly, Jean-Charles Duclos Vallée, Mariagrazia Tateo (Hôpital Paul Brousse, Villejuif, France), Armand Abergel, Corinne Bonny, Chanteranne Brigitte, Géraldine Lamblin, Léon Muti (Hôpital Estaing, Clermont-Ferrand, France), Claire Geist, Abdenour Babouri, Virginie Filipe (Centre Hospitalier Régional, Metz, France), Isabelle Rosa, Camille Barrault, Laurent Costes, Hervé Hagège, Soraya Merbah (Centre Hospitalier Intercommunal, Créteil, France), Véronique Loustaud-Ratti, Paul Carrier, Maryline Debette-Gratien, Jérémie Jacques (CHU Limoges, Limoges, France), Philippe Mathurin, Guillaume Lassailly, Florent Artu, Valérie Canva, Sébastien Dharancy, Alexandre Louvet (CHRU Claude Huriez, Lille, France), Anne Minello, Marianne Latourmerie, Marc Bardou, Thomas Mouillot (Dijon University Hospital, Dijon, France), Louis D'Alteroche, Yannick Bacq, Didier Barbereau, Charlotte Nicolas (CHU Trousseau, 37044 Tours, France), Jérôme Gournay, Caroline Chevalier, Isabelle Archambeaud, Sarah Habes (CHU de Nantes, Nantes, France), Isabelle Portal, Nisserine Ben Amara, Danièle Botta-Fridlund, (CHU Timone, Marseille, France), Moana Gellu-Simeon, Eric Saillard, Marie-Josée Lafrance, (CHU de Pointe-à-Pitre, Pointe-à-Pitre, Guadeloupe).

Scientific Committee

Voting members: Marc Bourlière (Hôpital St Joseph, Marseille), Jérôme Boursier (CHU Angers, Angers, France), Fabrice Carrat (Scientific Coordinator, Hôpital Saint-Antoine, Paris, France), Patrizia Carrieri (INSERM U912, Marseille, France), Elisabeth Delarocque-Astagneau (Inserm UMR1181, Paris), Victor De Ledinghen (Hôpital Haut-Lévêque, Pessac, Bordeaux, France), Céline Dorival (UPMC and INSERM U1136, Paris, France), Hélène Fontaine (Hôpital Cochin, Paris, France), Slim Fourati (Hôpital Henri Mondor, Créteil, France), Chantal Housset (Inserm UMR-S938 1 IFR65, Paris), Dominique Larrey (Hôpital Saint Eloi, Montpellier, France), Pierre Nahon (Hôpital Jean Verdier, Bondy, France), Georges-Philippe Pageaux (Hôpital Saint Eloi, Montpellier, France), Ventzislava Petrov-Sanchez (ANRS, Paris, France), Stanislas Pol (Principal Investigator, Hôpital Cochin, Paris, France), Sophie Vaux (Agence Nationale de Santé Publique, Saint Maurice, France), Linda Wittkop (ISPED-INSERM U1219, Bordeaux, France), Fabien Zoulim (Hospices Civils de Lyon, Lyon, France), Jessica Zucman-Rossi (Inserm U674/1162, Paris).

Non-voting members: Marianne L'hennaff (ARCAT-TRT-5-CHV, France), Michèle Sizom (SOS hépatites, France); one representative of INSERM-ANRS Pharmacovigilance team, Paris,

France (Lena Wadouachi, Alpha Diallo), Carole Cagnot (INSERM-ANRS, Paris, France), one member of Inserm Transfert, Paris, France (Alice Bousselet, Mireille Caralp), and one representative of each pharmaceutical company (MSD, Gilead, Abbvie).

Sponsor: Alpha Diallo, Carole Cagnot, Lena Wadouachi (INSERM-ANRS, Paris, France), Ventzi Petrov-Sanchez (coordinator).

Methodology and Coordinating Centre: Douae Ammour, Loubna Ayour, Jaouad Benhida, Fabrice Carrat (coordinator), Frederic Chau, Céline Dorival, Isabelle Goderel, Warda Hadi, Clovis Lusivika-Nzinga, Grégory Pannetier, François Pinot, Odile Stahl, François Téloulé (Sorbonne Université & INSERM U1136, Paris, France).

Supplementary data

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.08.008>.

References

Author names in bold designate shared co-first authorship

- [1] Westbrook RH, Dusheiko G. Natural history of hepatitis C. *J Hepatol* 2014;61(Suppl 1):S58–S68.
- [2] Petta S, Di Marco V, Bruno S, Enea M, Calvaruso V, Boccaccio V, et al. Impact of virus eradication in patients with compensated hepatitis C virus-related cirrhosis: competing risks and multistate model. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver* 2016;36:1765–1773.
- [3] Allison RD, Tong X, Moorman AC, Ly KN, Rupp L, Xu F, et al. Incidence of cancer and cancer-related mortality among persons with chronic hepatitis C infection, 2006–2010. *J Hepatol* 2015;63:822–828.
- [4] Lee M-H, Yang H-I, Lu S-N, Jen C-I, You S-L, Wang L-Y, et al. Chronic hepatitis C virus infection increases mortality from hepatic and extrahepatic diseases: a community-based long-term prospective study. *J Infect Dis* 2012;206:469–477.
- [5] Platt L, Easterbrook P, Gower E, McDonald B, Sabin K, McGowan C, et al. Prevalence and burden of HCV coinfection in people living with HIV: a global systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2016;16:797–808.
- [6] Gjaerde LI, Shepherd L, Jablonowska E, Lazzarin A, Rougemont M, Darling K, et al. Trends in incidences and risk factors for hepatocellular carcinoma and other liver events in HIV and hepatitis C virus-coinfected individuals from 2001 to 2014: a multicohort study. *Clin Infect Dis* 2016;63:821–829.
- [7] Qurishi N, Kreuzberg C, Lüchters G, Effenberger W, Kupfer B, Sauerbruch T, et al. Effect of antiretroviral therapy on liver-related mortality in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection. *Lancet* 2003;362:1708–1713.
- [8] Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med* 1998;338:853–860.
- [9] Naggie S, Cooper C, Saag M, Workowski K, Ruane P, Townner WJ, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for HCV in patients coinfecting with HIV-1. *N Engl J Med* 2015;373:705–713.
- [10] Nelson DR, Cooper JN, Lalezari JP, Lawitz E, Pockros PJ, Gitlin N, et al. All-oral 12-week treatment with daclatasvir plus sofosbuvir in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection: ALLY-3 phase III study. *Hepatology* 2015;61:1127–1135.
- [11] Bang CS, Song IH. Impact of antiviral therapy on hepatocellular carcinoma and mortality in patients with chronic hepatitis C: systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol* 2017;17:46.
- [12] Nahon P, Bourcier V, Layese R, Audureau E, Cagnot C, Marcellin P, et al. Eradication of hepatitis C virus infection in patients with cirrhosis reduces risk of liver and non-liver complications. *Gastroenterology* 2017;152:142–156.e2.
- [13] Tada T, Kumada T, Toyoda H, Kiriya S, Tanikawa M, Hisanaga Y, et al. Viral eradication reduces all-cause mortality, including non-liver-related disease, in patients with progressive hepatitis C virus-related fibrosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2017;32:687–694.

- [14] Bruno S, Di Marco V, Iavarone M, Roffi L, Crosignani A, Calvaruso V, et al. Survival of patients with HCV cirrhosis and sustained virologic response is similar to the general population. *J Hepatol* 2016;64:1217–1223.
- [15] Carrat F, Fontaine H, Dorival C, Simony M, Diallo A, Hezode C, et al. Clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C after direct-acting antiviral treatment: a prospective cohort study. *Lancet* 2019;393:1453–1464.
- [16] Loko M-A, Bani-Sadr F, Valantin M-A, Lascoux-Combe C, Fontaine H, Bonnard P, et al. Antiretroviral therapy and sustained virological response to HCV therapy are associated with slower liver fibrosis progression in HIV-HCV-coinfected patients: study from the ANRS CO 13 HEPAVIH cohort. *Antivir Ther* 2012;17:1335–1343.
- [17] ANRS CO13 HEPAVIH Cohort. Regression of liver stiffness after sustained hepatitis C virus (HCV) virological responses among HIV/HCV-coinfected patients. *AIDS* 2015;29:1821–1830.
- [18] van Buuren S, Groothuis-Oudshoorn K. mice: multivariate imputation by chained equations in R. *J Stat Softw* 2011;45:1–67.
- [19] Fine JP, Gray RJ. A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk. *J Am Stat Assoc* 1999;94:496–509.
- [20] Bruno G, Saracino A, Scudeller L, Fabrizio C, Dell'Acqua R, Milano E, et al. HCV monoinfected and HIV/HCV coinfecting individuals treated with direct-acting antivirals: to what extent do they differ? *Int J Infect Dis* 2017;62:64–71.
- [21] Bischoff J, Mauss S, Cordes C, Lutz T, Scholten S, Moll A, et al. Rates of sustained virological response 12 weeks after the scheduled end of direct-acting antiviral (DAA)-based hepatitis C virus (HCV) therapy from the National German HCV registry: does HIV coinfection impair the response to DAA combination therapy? *HIV Med* 2018;19:299–307.
- [22] Milazzo L, Lai A, Calvi E, Ronzi P, Micheli V, Binda F, et al. Direct-acting antivirals in hepatitis C virus (HCV)-infected and HCV/HIV-coinfected patients: real-life safety and efficacy. *HIV Med* 2017;18:284–291.
- [23] Neukam K, Morano-Amado LE, Rivero-Juárez A, Mancebo M, Granados R, Téllez F, et al. HIV-coinfected patients respond worse to direct-acting antiviral-based therapy against chronic hepatitis C in real life than HCV-monoinfected individuals: a prospective cohort study. *HIV Clin Trials* 2017;18:126–134.
- [24] Salmon-Ceron D, Nahon P, Layese R, Bourcier V, Sogni P, Bani-Sadr F, et al. Human immunodeficiency virus/hepatitis C virus (HCV) coinfecting patients with cirrhosis are no longer at higher risk for hepatocellular carcinoma or end-stage liver disease as compared to HCV monoinfected patients. *Hepatology* 2019;70:939–954.
- [25] Franzetti M, Ricci E, Bonfanti P. The pattern of non-AIDS-defining cancers in the HIV population: epidemiology, risk factors and prognosis. a review. *Curr HIV Res* 2019;17:1–12.
- [26] Billa O, Chalouni M, Salmon D, Poizat-Martin I, Gilbert C, Katlama C, et al. Factors associated with non-AIDS-defining cancers and non HCV-liver related cancers in HIV/HCV-coinfected patients – ANRS-CO13 HEPAVIH cohort. *PLoS One* 2018;13:e0208657.
- [27] Grulich AE, van Leeuwen MT, Falster MO, Vajdic CM. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet* 2007;370:59–67.
- [28] Franzetti M, Adomi F, Parravicini C, Vergani B, Antinori S, Milazzo L, et al. Trends and predictors of non-AIDS-defining cancers in men and women with HIV infection: a single-institution retrospective study before and after the introduction of HAART. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013;62:414–420.
- [29] Tien PC, Choi AI, Zolopa AR, Benson C, Tracy R, Scherzer R, et al. Inflammation and mortality in HIV-infected adults: analysis of the FRAM study cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010;55:316–322.
- [30] Silverberg MJ, Chao C, Leyden WA, Xu L, Tang B, Horberg MA, et al. HIV infection and the risk of cancers with and without a known infectious cause. *AIDS* 2009;23:2337–2345.
- [31] Santos ME, Protopopescu C, Sogni P, Yaya I, Piroth L, Bailly F, et al. HCV-related mortality among HIV/HCV-coinfected patients: the importance of behaviors in the HCV cure era (ANRS CO13 HEPAVIH Cohort). *AIDS Behav* 2020;24:1069–1084.
- [32] Borges AH, Dubrow R, Silverberg MJ. Factors contributing to risk for cancer among HIV-infected individuals, and evidence that earlier combination antiretroviral therapy will alter this risk. *Curr Opin HIV AIDS* 2014;9:34–40.
- [33] Borges AH, Silverberg MJ, Wentworth D, Grulich AE, Fätkenheuer G, Mitsuyasu R, et al. Predicting risk of cancer during HIV infection: the role of inflammatory and coagulation biomarkers. *AIDS* 2013;27:1433–1441.
- [34] Corma-Gómez A, Morano L, Téllez F, Rivero-Juárez A, Real LM, Alados JC, et al. HIV infection does not increase the risk of liver complications in hepatitis C virus-infected patient with advanced fibrosis, after sustained virological response with direct-acting antivirals. *AIDS* 2019;33:1167–1174.

Annexe 7. Description des participants traités par AAD en fonction de la co-infection par le VIH et de la présence de données manquantes chez les participants issus des cohortes ANRS CO13 HEPAVIH et ANRS CO22 HEPATHER

Caractéristiques	Co-infectés VIH [‡] /VHC* (n = 592)				Mono-infectés VHC* (n = 2049)			
	Sans DM ^ψ (n = 447)		DM ^ψ (n = 145)		Sans DM ^ψ (n = 1280)		DM ^ψ (n = 769)	
	N	Médiane [IQR [§] ou n (%)]	N	Médiane [IQR [§] ou n (%)]	N	Médiane [IQR [§] ou n (%)]	N	Médiane [IQR [§] ou n (%)]
Age (années)	447	52,8 [49,2 ; 56,5]	145	53,8 [51,1 ; 56,8]	1280	53,3 [49,4 ; 57,0]	762	53,2 [49,9 ; 56,9]
Hommes	447	332 (74,3 %)	145	104 (71,7 %)	1280	935 (73,0 %)	762	563 (73,2 %)
Consommation d'alcool	447		134		1280		95	
Never		107 (23,9 %)		27 (20,1 %)		776 (60,6 %)		56 (58,9 %)
Passée		108 (24,9 %)		29 (21,6 %)		477 (37,3 %)		37 (38,9 %)
Actuelle		232 (51,9 %)		78 (58,2 %)		27 (2,1 %)		2 (2,1 %)
Consommation de tabac	447		131		1280		765	
Jamais		82 (18,3 %)		16 (12,2 %)		356 (27,8 %)		148 (19,3 %)
Passée		92 (20,6 %)		38 (29,0 %)		345 (27,0 %)		205 (26,8 %)
Actuelle		273 (61,1 %)		77 (58,8 %)		579 (45,2 %)		412 (53,9 %)
Délai depuis la sérologie VHC* positive (années)	447	18,4 [11,8 ; 22,4]	119	16,2 [13,7 ; 19,7]	1280	14,3 [6,7 ; 20,8]	769	14,8 [5,7 ; 20,7]
Mode de contamination VHC*	447		73		1280		750	
Sexuel		76 (17,0 %)		16 (21,9 %)		12 (0,9 %)		9 (1,2 %)
Usage de drogue		280 (62,6 %)		45 (61,6 %)		450 (35,2 %)		315 (41,6 %)
Transfusion		36 (8,1 %)		4 (5,5 %)		307 (24,0 %)		169 (22,3 %)
Inconnu		50 (11,2 %)		7 (9,6 %)		301 (23,5 %)		164 (21,7 %)
Autre		5 (1,1 %)		1 (1,4 %)		210 (16,4 %)		100 (13,2 %)
Génotype VHC*	447		136		1280			
1		250 (55,9 %)		63 (46,3 %)		798 (62,3 %)		495 (65,6 %)
2		19 (4,3 %)		3 (2,2 %)		46 (3,6 %)		34 (4,5 %)
3		59 (13,2 %)		26 (19,1 %)		215 (16,8 %)		119 (15,8 %)
4		116 (26,0 %)		44 (32,4 %)		209 (16,3 %)		97 (12,9 %)
5/6/7		3 (0,7 %)		0 (0,0 %)		12 (0,9 %)		9 (1,2 %)
Antécédents de traitement anti-VHC*	447	266 (59,5 %)	145	77 (53,1 %)	1207	679 (56,3 %)	719	393 (54,7 %)
Cirrhose	447	123 (27,5 %)	106	36 (34,0 %)	1280	579 (45,2 %)	647	214 (33,1 %)

* Virus de l'hépatite C, [‡] Virus de l'Immunodéficience humaine, [§] Intervalle interquartile, ^ψ Données manquantes

Annexe 8. Réponse virologique soutenue au traitement par AAD en fonction de la co-infection VIH et de l'utilisation de ribavirine chez les participants infectés par le VHC des cohortes ANRS CO13 HEPAVIH et ANRS CO22 HEPATHER

Caractéristiques	Co-infectés VIH [‡] /VHC* (n = 592)				Mono-infectés VHC* (n = 2049)			
	AAD**		AAD** + RBV ^ψ		AAD**		AAD** + RBV ^ψ	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
Globalement	447	418 (93,5 %)	145	132 (91,0 %)	1411	1352 (95,8 %)	638	587 (92,0 %)
Hommes	324	314 (93,8 %)	112	102 (91,1 %)	988	945 (95,6 %)	510	468 (91,8 %)
Femmes	123	114 (92,7 %)	33	30 (90,9 %)	423	407 (96,2 %)	128	119 (93,0 %)
Cirrhotiques	114	106 (93,0 %)	45	41 (91,1 %)	434	397 (91,5 %)	359	321 (89,4 %)
Non-cirrhotiques	306	286 (93,5 %)	88	81 (92,0 %)	897	876 (97,7 %)	237	227 (95,8 %)
Naïf de traitement	213	198 (93,0 %)	36	32 (88,9 %)	645	630 (97,7 %)	209	196 (93,8 %)
Antécédents de traitement	234	220 (94,0 %)	109	100 (91,7 %)	691	650 (94,1 %)	381	348 (91,3 %)
Génotype 1	258	243 (94,2 %)	55	51 (92,7 %)	1001	971 (97,0 %)	292	274 (93,8 %)
Génotype 2	10	10 (100,0 %)	12	10 (83,3 %) [§]	25	25 (100,0 %)	55	44 (80,0 %) ^Δ
Génotype 3	43	41 (95,3 %)	42	39 (92,9 %)	168	150 (89,3 %)	166	152 (91,6 %)
Génotype 4	126	115 (91,3 %)	34	30 (88,1 %)	186	176 (94,6 %)	120	112 (93,3 %)
Génotype 5/6/7	3	3 (100,0 %)	0	-	17	17 (100,0 %)	4	4 (100,0 %)
12 semaines de traitement	338	312 (92,3 %)	82	74 (90,2 %)	1181	1138 (96,4 %)	437	401 (91,8 %)
24 semaines de traitement	109	106 (97,2 %)	63	58 (92,1 %)	230	214 (93,0 %)	201	186 (92,5 %)
Charge virale VIH[‡] détectable	362	342 (94,5 %)	126	115 (91,3 %)	-	-	-	-
Charge virale VIH[‡] indétectable	62	55 (88,7 %)	12	11 (91,7 %)	-	-	-	-

* Virus de l'hépatite C, [‡] Virus de l'immunodéficience humaine, ** Antiviraux à action directe, ^ψ Ribavirine, [§]

Participants traités par Sofosbuvir + interféron (1), ou Sofosbuvir (53) ou Sofosbuvir + Simeprevir (1), ^Δ

Participants traités par Sofosbuvir (11) ou Sofosbuvir + Daclatasvir (1)

Annexe 9. Association entre co-infection par le VIH et le risque de mortalité toutes causes, hépatique, non-hépatique en analyse sur cas-complet chez les participants infectés VHC des cohortes ANRS CO13 HEPAVIH et ANRS CO22 HEPATHER

	Mortalité toutes causes	Mortalité hépatique	Mortalité non-hépatique
	HR* [IC 95%**]	HR* [IC 95%**]	HR* [IC 95%**]
Mono-infectés VHC[‡]	ref	ref	ref
Co-infectés VIH^ψ/VHC[‡]	1,99 [1,04 ; 3,83]	1,09 [0,35 ; 3,35]	2,92 [1,29 ; 6,60]

* Hazard ratio, ** Intervalle de confiance à 95%, ‡ Virus de l'hépatite C, ^ψ Virus de l'immunodéficience humaine
Ajusté sur l'âge, sexe, délai depuis la première sérologie VHC positive, mode de contamination VHC, génotype VHC, cirrhose, RVS dépendante du temps, consommation d'alcool et consommation de tabac

Annexe 10. Association entre co-infection par le VIH et le risque d'événements hépatiques et de cancers non-hépatiques en analyse sur cas-complet chez les participants infectés VHC des cohortes ANRS CO13 HEPAVIH et ANRS CO22 HEPATHER

	Événements hépatiques	Cancers non-hépatiques
	HR* [IC 95%**]	HR* [IC 95%**]
Mono-infectés VHC[‡]	ref	ref
Co-infectés VIH^ψ/VHC[‡]	0,40 [0,20 ; 0,81]	3,26 [1,49 ; 7,10]

* Hazard ratio, ** Intervalle de confiance à 95%, ‡ Virus de l'hépatite C, ^ψ Virus de l'immunodéficience humaine
Ajusté sur l'âge, sexe, délai depuis la première sérologie VHC positive, mode de contamination VHC, génotype VHC, cirrhose, RVS dépendante du temps, consommation d'alcool et consommation de tabac

Annexe 11. Manuscrit sur les effets direct, indirect et total de la co-infection par le VIH sur le risque de cancers non-hépatiques chez les patients infectés par le VHC traités par AAD

Received: 29 June 2021 | Accepted: 19 July 2021

DOI: 10.1111/hiv.13153

ORIGINAL RESEARCH

Direct, indirect and total effect of HIV coinfection on the risk of non-liver-related cancer in hepatitis C virus-infected patients treated by direct-acting antivirals: a mediation analysis

Mathieu Chalouni¹  | Stanislas Pol^{2,3} | Philippe Sogni^{2,3} | Helene Fontaine² | Karine Lacombe^{4,5} | Jean-Marc Lacombe⁶ | Laure Esterle¹ | Céline Dorival⁴ | Marc Bourlière⁷ | Firouzé Bani-Sadr⁸  | Victor de Ledinghen^{9,10} | David Zucman¹¹ | Dominique Larrey¹² | Dominique Salmon^{3,13} | Fabrice Carrat^{4,14} | Linda Wittkop^{1,15} | for the ANRS CO13 HEPAVIH, ANRS CO22 HEPATHER Cohorts Study Groups* | V. Martinez

¹Univ. Bordeaux, ISPED, Inserm, Bordeaux Population Health Research Center, team MORPH3EUS, UMR 1219, CIC-EC 1401, F-33000 Bordeaux, France

²Université de Paris, Assistance Publique - Hôpitaux de Paris Centre, Hôpital Cochin, Département d'Hépatologie, INSERM U-1223, Institut Pasteur, Paris, France

³Université de Paris, Paris, France

⁴Sorbonne Université, INSERM, Institut Pierre Louis d'Epidémiologie et de Santé Publique, IPLESP, F75012, Paris, France

⁵APHP, Est, Hôpital Saint-Antoine, Service de Maladies Infectieuses et Tropicales, Paris, F75012, France

⁶INSERM Transfert, Paris, France

⁷Department of Hepatology and Gastroenterology, Hôpital Saint Joseph, Marseille, France

⁸Department of Internal Medicine, Clinical Immunology and Infectious Diseases, Robert Debré Hospital, University Hospital, Reims, France

⁹Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux, Hôpital Haut-Lévêque, Service d'Hépatologie, Bordeaux, France

¹⁰INSERM U1053, Université de Bordeaux, Bordeaux, France

¹¹Hôpital Foch, service de médecine interne, Suresnes, France

¹²Service des maladies de l'appareil digestif, Hôpital Saint Eloi, IBR - Inserm, Montpellier, France

¹³Service Maladies infectieuses et tropicales, AP-HP, Centre, Hôpital Cochin Hôtel Dieu, Paris, France

¹⁴AP-HP, Est, Hôpital Saint-Antoine, Unité de Santé Publique, Paris, France

¹⁵CHU de Bordeaux, Pôle de santé publique, F-33000 Bordeaux, France

Correspondence

Mathieu Chalouni, 146 rue Léo Saignat, CS61292, 33076 Bordeaux cedex, France. E-mail: mathieu.chalouni@u-bordeaux.fr

Financial disclosure

This work was supported by the French national Agency for Research on Aids and Viral Hepatitis (ANRS: France Recherche Nord & Sud Sida-HIV Hépatites).

Abstract

Objectives: HIV-coinfected patients experience higher incidences of non-liver-related cancers than HCV-monoinfected patients. Chronic inflammation, immunosuppression, but also higher tobacco or alcohol consumption and metabolic dysregulation could explain this higher risk. We aimed to estimate the direct, indirect and total effects of HIV coinfection on the risk of non-liver-related cancers in HCV participants treated with direct-acting antivirals (DAAs).

¹⁷Listed in the Acknowledgements section.

Methods: Up to four HCV-monoinfected participants from the ANRS CO22 HEPATHER cohort were matched by age and sex to HIV/HCV-coinfected participants from the ANRS CO13 HEPAVIH cohort. Participants were followed from DAA initiation until the occurrence of a non-liver-related cancer. Counterfactual mediation analysis was carried out to estimate the direct (chronic inflammation and immunosuppression), indirect (tobacco and alcohol consumption and metabolic syndrome) and total effect of HIV coinfection on the risk of non-liver-related cancers.

Results: 548 HIV/HCV-coinfected and 2016 monoinfected participants were included. Overall, HIV coinfection was associated with a 3.7-fold [95% confidence interval (CI): 1.7–7.0] higher risk of non-liver-related cancers in HCV participants. This increased risk was explained by significant direct effect [hazard ratio (HR) = 3.4, 95% CI: 1.7–6.6] but not indirect effect (HR = 1.1, 95% CI: 0.8–1.5) of HIV coinfection.

Conclusions: In HCV participants treated with DAAs, the direct effect of HIV coinfection, reflecting chronic inflammation and immunosuppression, was associated with a 3.7-fold higher risk of non-liver-related cancer. By contrast, the indirect effect of HIV coinfection, reflecting higher tobacco and alcohol consumption and metabolic dysregulation, was not significantly associated with the risk of non-liver-related cancers.

KEY WORDS

direct-acting antiviral (DAA) treatment, HCV, HIV coinfection, mediation analysis, non-liver-related cancers

INTRODUCTION

Hepatitis C virus (HCV) infection can lead to several liver-related complications [e.g. liver decompensation, hepatocellular carcinoma (HCC) or liver-related death] [1], but also to non-liver-related events such as non-liver-related cancer [2]. Direct-acting antivirals (DAAs) allow to achieve a sustained virological response (SVR) in more than 90% of treated participants [3,4]. The SVR is associated with a decreased risk of liver- and non-liver-related events [4–9]. In a previous study, HIV coinfection was associated with a three-fold higher risk of non-liver-related cancer compared with HCV-monoinfected participants after DAA treatment [10]. This could be explained by chronic inflammation and immunosuppression induced by HIV infection [11–14]. HIV coinfection is associated with higher prevalence of alcohol consumption, tobacco consumption [15,16] and metabolic syndrome [17]. These factors have been identified as risk factors for several cancers and could explain the higher risk of non-liver-related cancers observed in HIV-coinfected patients [15,18–20]. HIV-coinfected patients are also more exposed to oncogenic viruses [21,22]. These viruses are responsible or are risk factors for several cancers, which could explain the

higher risk observed in HIV-infected patients. To better understand the mechanisms explaining the higher risk of non-liver-related cancer due to HIV coinfection we aimed to estimate the direct effect (reflecting chronic inflammation and immunosuppression), indirect effect (reflecting higher alcohol and tobacco consumptions and metabolic syndrome) and total effect of HIV coinfection on the risk of non-liver-related cancer in HCV-infected participants treated with DAAs. Sensitivity analyses were carried out to estimate the specific effect of each mediator on the risk of non-liver-related cancers. Finally, to take into account the potential increase of non-liver-related cancers in HIV/HCV-coinfected participants due to oncogenic viruses, a sensitivity analysis was carried out focusing on non-liver-related non-oncogenic virus-related cancers.

POPULATION AND METHODS

Patients

HIV/HCV-coinfected patients from the ANRS CO13 HEPAVIH cohort (clinicaltrials.gov identifier: NCT03324633) and HCV-monoinfected patients from the

ANRS CO22 HEPATHER cohort (clinicaltrials.gov identifier: NCT01953458) were included. Both are multicentre, prospective, nationwide French cohort studies, with follow-up of participants every year with supplementary visits scheduled during anti-HCV treatment. Cirrhotic participants from the ANRS CO13 HEPAVIH cohort had a supplementary visit every 6 months.

The ANRS CO13 HEPAVIH cohort was initiated in 2005 and included HIV/HCV-coinfected participants. Due to the development of new anti-HCVs, there were several inclusion periods. The last one, between 2014 and 2016, included participants according to DAA treatment initiation. Whereas the ANRS CO22 HEPATHER cohort was opened in 2012 and included participants infected by hepatitis B virus or HCV.

Participants treated with DAAs with or without ribavirin and/or pegylated-interferon between 1 March 2014 and 31 December 2017, not participating in a clinical trial, without history of liver transplantation or non-liver-related cancer and with an available SVR status were eligible. For each HIV/HCV-coinfected participant, a maximum of four HCV-monoinfected participants were matched by age at treatment initiation (3 years, more or less) and sex.

Ethics

Written informed consent was obtained from each participant included in both cohorts. The study followed the ethical principles of the World Medical Association (Declaration of Helsinki) and was approved by an institutional review board [Comité de Protection des Personnes (CPP) Ile de France III, Paris, France – ANRS CO13 HEPAVIH and ANRS CO22 HEPATHER].

Non-liver-related cancer

The primary outcome was time between DAA initiation and the occurrence of a non-liver-related cancer, defined as the occurrence of a cancer which was not an HCC, cholangiocarcinoma or hepato-cholangiocarcinoma. The occurrence of a non-liver-related cancer was declared by investigator centres, with validation by an adjudication committee on medical records. Participants were followed until the occurrence of a non-liver-related cancer, death or the last follow-up visit.

For the sensitivity analysis on non-oncogenic virus-related cancers, the occurrence of a cervical uterine cancer, anal cancer, Hodgkin or non-Hodgkin lymphoma or Kaposi sarcoma was considered a competing event.

Mediators

All data concerning mediators were measured using a standardized questionnaire during medical follow-up of participants. Data on alcohol and tobacco consumption were collected during participant interviews by a physician. All data were measured at the time of DAA treatment initiation.

Even though HIV infection does not induce alcohol or tobacco consumption, the higher rates of these consumptions in HIV-coinfected patients [15,16] could reflect higher risk behaviours in this population. This suggests the need to consider these consumptions as confounding factors. In our population, participants were infected by HIV at baseline. Therefore, the consumptions were measured after HIV infection. The temporality hypothesis needed to define a mediator is thus respected [23]. In addition, due to HIV infection, the reduction of these consumptions is seen as a low priority for both patients and clinicians, leading to lower cessation rates in this population [24–27]. Indeed, whereas in HCV-monoinfected participants the cessation rates are rather high [28], in HIV/HCV-coinfected participants the cessation rates are markedly low [25]. Consequently, although the HIV coinfection did not directly increase the alcohol and tobacco consumption, these consumptions should be considered as mediators in the relationship between HIV coinfection and the risk of non-liver-related cancer (Fig. 1).

Alcohol consumption

Alcohol consumption was classified into four categories: participants declaring no consumption, and consumption of between 0 and 20, between 20 and 60 and > 60 grams of alcohol per day. Alcohol consumption in grams per day was estimated by multiplying the number of glasses of alcoholic beverages consumed per day by 10 [29].

Tobacco consumption

Tobacco consumption was classified into four categories: participants declaring no tobacco consumption, consumption of between 0 and 15, between 15 and 25 and > 25 cigarettes/day.

Metabolic syndrome

Following the definition of the national cholesterol education programme [30], metabolic syndrome was defined by the presence of at least three of the following criteria: high

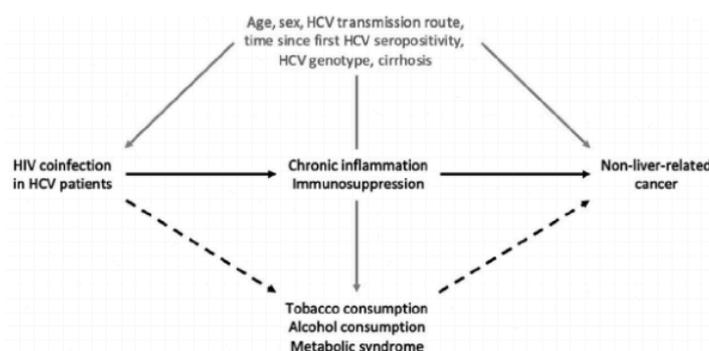


FIG. 1 Assumed causal relationship between HIV coinfection in hepatitis C virus-infected patients, alcohol consumption, tobacco consumption, metabolic syndrome and non-liver-related cancer.

TABLE 1 Risk factors and levels for defining a metabolic syndrome following the national cholesterol education programme recommendations

Risk factor	Level
High blood pressure	
Systolic blood pressure	≥130 mmHg
Diastolic blood pressure	≥ 85 mmHg
Hypertriglyceridaemia	≥ 150 mg/dL
Reduced HDL-cholesterol	
Men	≤ 40 mg/dL
Women	≤ 50 mg/dL
Hyperglycaemia	≥ 100 mg/dL
Obesity	≥ 30 kg/m ²

HDL, high-density lipoprotein.

blood pressure, hypertriglyceridaemia, reduced high-density lipoprotein (HDL) cholesterol, hyperglycaemia and obesity. Due to the lack of available data for waist circumference, obesity was defined according to body mass index (BMI) (Table 1).

Statistical analysis

Pure direct effect (PDE), total indirect effect (TIE) and total effect (TE) of HIV coinfection on the risk of non-liver-related cancer at 3 years after the initiation of DAA therapy were estimated using mediation analysis [23]. Exposure was HIV coinfection, mediators were alcohol consumption, tobacco consumption and metabolic syndrome, and confounding factors were sex, age (in years), HCV transmission routes (intravenous drug use, sexual, transfusion, unknown and others), time since first HCV seropositivity (years), HCV genotype and cirrhosis status defined by previously published cohort-specific algorithms [10], taking into account liver biopsy, liver stiffness

and non-invasive liver markers (Fig. 1). TIE reflected the effect of mediators on the risk of non-liver-related cancers, whereas PDE reflected the effect of chronic inflammation and immunosuppression in the absence of other unmeasured mediators [23].

The PDE of HIV coinfection (solid pathway) reflects how much the hazard of non-liver-related-cancer at a given time (here, 3 years) would change if all participants were HIV-coinfected vs. if none of the participants were HIV-coinfected but mediator values were kept at their observed levels. To estimate PDE, first a flexible Cox proportional-hazards model, estimating the baseline hazard with natural cubic splines [31], was fitted to estimate the association between HIV coinfection and the risk of non-liver-cancer adjusted for mediators, age, sex, time since first HCV seropositivity, HCV genotype and cirrhosis. Then, for each HCV-monoinfected participants the hazard function λ_{T_1, M^0} was estimated by the ratio of the weighted means of survival and density functions if all those participants had been HIV-coinfected, but mediator values were kept at their observed levels. The hazard function λ_{T_0, M^0} was estimated by the ratio of the weighted means of survival and density functions estimated in the sub-population of HCV-monoinfected patients, and mediator values were kept at their observed values. In the same way, the hazard function λ_{T_1, M^1} was estimated in the HIV-coinfected sub-population. For each participant, the weight for the estimation of weighted means of survival and density functions was equal to the inverse of the probability that the exposure was at the observed level. The probability was estimated by a logistic model explaining HIV coinfection by confounding factors. The PDE was estimated using the equation $\lambda_{T_1, M^0} / \lambda_{T_0, M^0}$.

The TIE of HIV coinfection (dashed pathway) reflects how much the hazard of non-liver-related-cancer would change if exposure was kept at the observed level but mediator values were changed from the level they

would have if participants were HIV-coinfected vs. the value they would have if participants were not HIV-coinfected. The TIE was estimated using the equation $\lambda_{T1,M1} / \lambda_{T1,M0}$.

Finally, TE of HIV coinfection reflects how much the hazard of non-liver-related cancer would change if all participants were HIV-coinfected compared with no participants being HIV-coinfected, and mediator values were also changed from the values they would have if none of the participants were HIV coinfected to the values they would have if all participants were HIV-coinfected. The TE was estimated by multiplying PDE and TIE. Confidence intervals at 95% of the effects were estimated using percentile bootstrap.

Participants with missing data were compared with participants with at least one missing data for variables included in the analysis, according to HIV coinfection. Assuming data were missing at random, missing data for the explanatory variables included in the analysis were imputed by multiple imputation methods using chained equations in R v.3.6.2 software using the mice package [32]. Ten tables were generated by 10 iterations. Quantitative variables were imputed using linear models, while qualitative variables were imputed by logistic or multinomial regression as appropriate. Imputation models included history of non-liver-related cancer or of liver-related event and of anti-HCV treatment, class and duration of DAA treatment, platelet and albumin values, and diabetes, in addition to variables included in the multivariable models for the analysis. The normality of the quantitative variables included in the imputation model was graphically checked.

We carried out several sensitivity analyses. First, only tobacco consumption, and then only alcohol consumption were considered as mediators. Then, as for the main analysis, we estimated the direct, indirect and total effects of HIV coinfection on the risk of non-liver-related non-oncogenic virus-related cancers.

RESULTS

Population description

Five-hundred and forty-eight HIV/HCV-coinfected and 2016 HCV-monoinfected participants were included. Among them, 292 and 1416, respectively, had at least one missing data. In HIV/HCV-coinfected participants, 164 (39.9%), 154 (28.1%) and 223 (40.7%) had missing data, respectively, for alcohol consumption, tobacco consumption and metabolic syndrome, whereas in HCV-monoinfected participants missing data were observed in 679 (33.7%), 64 (3.2%) and 1037 (51.4%), respectively. HIV-coinfected

participants with at least one missing data consumed more alcohol than participants without missing data (51.6% vs. 56.6% declared no alcohol consumption, and 12.5% vs. 7.0% reported consuming 20–60 g/day) and more were cirrhotic (32.3% vs. 23.5%, respectively). HCV-monoinfected participants with at least one missing data consumed more tobacco than participants without missing data (48.1% vs. 42.2% reported consuming 0–15 cigarettes/day) and less frequently had a metabolic syndrome (10.8% vs. 15.0%, respectively) (Table S1).

The median [interquartile range (IQR)] ages of the HIV-coinfected and HIV-monoinfected populations were 52.9 (49.5–56.6) and 53.3 (49.5–56.9) years, respectively, and 405 (73.9%) and 1478 (73.3%) were men. Compared with HCV-monoinfected participants, HIV-coinfected participants were more often infected by HCV due to intravenous drug use (62.2% vs. 37.7%), consumed more alcohol (45.1% vs. 0.4% declared consuming alcohol), consumed more tobacco (62.9% vs. 46.6% declared consuming tobacco) and had a longer time since their first HCV seropositivity [17.9 (12.1–22.2) vs. 14.5 (6.3–20.8) years], but were less frequently cirrhotic (28.1% vs. 41.1%) and seemed to be less exposed to a metabolic syndrome (9.2% vs. 13.4%). The SVR rates (93.6% vs. 94.5%) were similar between both populations (Table 2).

Risk of non-liver-related cancer

After median (IQR) follow-ups of 2.4 (1.2–3.3) and 2.9 (1.7–3.9) years in HIV/HCV-coinfected and HCV-monoinfected participants, respectively, a non-liver-related cancer occurred in 22 (of which 17 were unrelated to an oncogenic virus) and 28 (all unrelated to an oncogenic virus), respectively. Among HIV/HCV-coinfected participants, the more frequently occurring cancers were non-melanoma skin ($n = 4$), anal ($n = 2$), lung ($n = 2$), melanoma ($n = 2$), nasopharynx ($n = 2$) and prostate ($n = 2$) cancers; two were AIDS-defining cancers (one cervical cancer and one non-Hodgkin lymphoma). In HCV-monoinfected participants, the most observed cancers were non-melanoma skin ($n = 5$), pancreas ($n = 5$), colon-rectal ($n = 3$), lung ($n = 3$), renal-urethra ($n = 3$) and prostate ($n = 2$) cancers (Table S2).

The TE of HIV coinfection was significantly associated with a more than three-fold increased risk (HR = 3.7, 95% CI: 1.7–7.0) of non-liver-related cancer in HCV-monoinfected participants. This increased risk in HIV-coinfected participants was mainly explained by the PDE of HIV coinfection (HR = 3.4, 95% CI: 1.7–6.6). By contrast, the TIE of HIV coinfection, reflecting the effect of alcohol consumption, tobacco consumption and metabolic syndrome, was not significantly associated with

TABLE 2 Description of hepatitis C virus-infected participants from the ANRS CO13 HEPAVIH and ANRS CO22 HEPATHER cohorts at the time of initiation of direct-acting antivirals according to HIV coinfection

Characteristics	HIV/HCV-coinfected (n = 548)		HCV-monoinfected (n = 2016)	
	n	Median (IQR) or n (%)	n	Median (IQR) or n (%)
Age (years)	548	52.9 (49.5–56.6)	2016	53.2 (49.5–56.9)
Men	548	405 (73.9%)	2016	1478 (73.3%)
HCV transmission routes	481		2004	
Injecting drug use		299 (62.2%)		756 (37.7%)
Sexual		85 (17.7%)		21 (1.0%)
Transfusion		37 (7.7%)		465 (23.2%)
Unknown		55 (11.4%)		459 (22.9%)
Other		5 (1.0%)		303 (15.1%)
Time since first HCV seropositivity (years)	522	17.9 (12.1–22.2)	2016	14.4 (6.3–20.8)
Cirrhosis	512	144 (28.1%)	1896	779 (41.1%)
Current alcohol consumption (g/day)	384	0.0 (0.0–5.7)	1337	0.0 (0.0–0.0)
0		211 (54.9%)		1330 (99.5%)
0–20		133 (34.6%)		3 (0.2%)
20–60		34 (8.9%)		1 (0.1%)
> 60		6 (1.6%)		3 (0.2%)
Current tobacco consumption (cigarettes/year)	394	7.0 (0.0–20.0)	1952	0.0 (0.0–1.0)
0		149 (37.8%)		1048 (53.3%)
0–15		136 (34.5%)		903 (46.3%)
15–25		75 (19.0%)		1 (0.1%)
> 25		34 (8.6%)		0 (0.0%)
Metabolic syndrome	325	30 (9.2%)	979	131 (13.4%)
CD4 count (in cells/mm ³)	543	622 [431; 864.5]	-	-
<200		31 (5.7%)		
[200; 500]		156 (28.7%)		
≥500		356 (65.6%)		
Nadir CD4 count (in cells/mm ³)	547	167.0 [80.0; 282.0]	-	-
CD4/CD8 ratio	533	0.8 [0.6; 1.1]	-	-
Detectable HIV ^a viral load	520	68 (13.1%)	-	-
History of AIDS defining events	548	148 (27.0%)	-	-

HCV, hepatitis C virus; IQR, interquartile range.

the risk of non-liver-related cancer (HR = 1.1, 95% CI: 0.8–1.5) in HCV-infected participants treated by DAA (Fig. 2).

When considering only tobacco consumption as a potential mediator of the association between HIV coinfection and the risk of non-liver-related cancers, similar results were found. The PDE, TIE and TE of HIV coinfection on the risk of non-liver-related cancers were 3.4 (1.7–6.6), 1.0 (0.8–1.3) and 3.5 (1.7–6.7), respectively. The same results were found when considering only alcohol consumption as a potential mediator. Estimates of PDE, TIE and TE were 3.4 (1.7–6.7), 1.0 (0.7–1.3) and 3.4 (1.7–6.7), respectively (Table 3).

When excluding oncogenic virus-related cancers, HIV coinfection was still associated with a more than three-fold (HR = 3.1, 95% CI: 1.6–4.9) increase in the risk of non-liver-related cancers, mainly due to the direct effect of HIV coinfection (HR = 2.4, 95% CI: 1.3–1.7) but not to the indirect effect of HIV coinfection (HR = 1.3, 95% CI: 0.9–1.7) (Table 3).

DISCUSSION

In a population of HCV-infected participants treated with DAAs followed for up to 3 years after the initiation of the

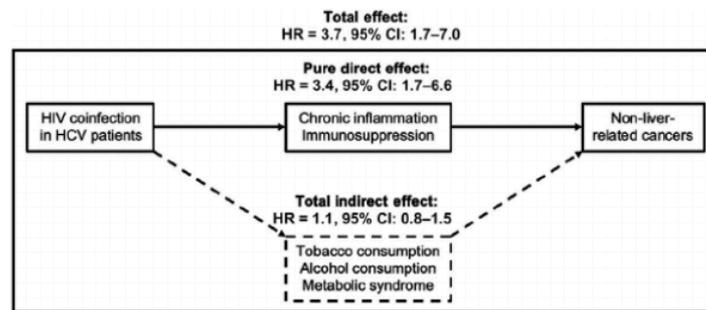


FIG. 2 Direct, indirect and total effects of HIV coinfection on the risk of non-liver-related cancers in participants from the ANRS CO13 HEPAVIH and ANRS CO22 HEPATHER cohorts.

TABLE 3 Direct, indirect and total effects of HIV coinfection on the risk of non-liver-related cancer and non-liver-related, non-oncogenic, virus-related cancers at 3 years after the initiation of direct-acting antivirals in hepatitis C virus-infected participants from the ANRS CO13 HEPAVIH and ANRS CO22 HEPATHER cohorts

Effects	HR	95% CI
Current tobacco consumption as only mediator		
Pure direct effect	3.4	1.7–6.6
Total indirect effect	1.0	0.8–1.3
Total effect	3.5	1.7–6.7
Current alcohol consumption as only mediator		
Pure direct effect	3.4	1.7–6.5
Total indirect effect	1.0	0.7–1.3
Total effect	3.4	1.7–6.7
Non-liver-related, non-oncogenic, virus-related cancers		
Pure direct effect	2.4	1.2–5.0
Total indirect effect	1.3	0.9–1.7
Total effect	3.1	1.6–4.9

HR, hazard ratio; CI, confidence interval.

DAA therapy, using a methodology allowing us to estimate the direct and indirect effects of an exposure on an outcome, we found that HIV coinfection was directly associated with a 3.4-fold increased risk of non-liver-related cancer in HCV-infected participants. The indirect effect of HIV coinfection, reflecting the effects of higher alcohol consumption, tobacco consumption and metabolic syndrome, was not significantly associated with the risk of non-liver-related cancer in this population. Overall, the total effect of HIV coinfection was associated with a 3.7-fold higher risk of non-liver-related cancers in HCV-infected participants.

To our knowledge, no other study has evaluated the potential impact of HIV coinfection on the risk of non-liver-related cancers after DAA treatment in HCV-infected participants or the potential mediating effect of alcohol

consumption, tobacco consumption and metabolic syndrome on the relationship between HIV coinfection and risk of non-liver-related cancers. Whereas alcohol consumption, tobacco consumption and metabolic syndrome are known risk factors for several cancers [15–17], we did not observe here a significant mediating effect of these factors on the relationship between HIV coinfection and the risk of non-liver-related cancer, despite a higher declared alcohol consumption and tobacco consumption in HIV-coinfected participants. This could be explained by the very low alcohol and tobacco consumption declared by HCV-monoinfected participants, which led to decreased statistical power and did not allow us to perform an analysis with alcohol and tobacco consumption as continuous variables (expressed in g/day and number of packs/year) rather than categorial variables or to study the direct and indirect effects of HIV coinfection on the risk of each specific cancer. A classification bias due to under-declaration of alcohol and tobacco consumption could also explain why we did not observe a significant TIE in this study. Nevertheless, higher consumption of alcohol and tobacco in HIV-coinfected participants has been observed in previous studies [15,16], suggesting that the differences observed in our study for alcohol and tobacco consumption between HIV/HCV-coinfected and HCV-monoinfected patient were not due to bias.

This study had several limitations. First, due to the design of the study we included participants from two different cohorts. If data on non-liver-related cancers or on alcohol and tobacco consumption were not collected in the same way in the two cohorts, this could induce misclassification of participants and result in biased estimation of PDE, TIE and TE. However, both cohorts used similar procedures to report all serious adverse events occurring during the follow-up, with extensive data quality controls and monitoring. Moreover, all deaths were adjudicated by a dedicated committee, and consistent checks for non-liver-related cancers were carried out, limiting the risk of differential misclassification.

In addition, as the participants came from two different cohorts, this could explain the important differences observed, including on alcohol and tobacco consumption. These differences could have made the two populations incomparable and could explain why we did not observe a significant TIE of HIV coinfection on the risk of non-liver-related cancers. Second, alcohol and tobacco consumption was measured at baseline only. So, we did not take into account past consumption or potential cessation before the initiation of DAAs. We cannot exclude the possibility that the difference observed between the two populations for alcohol and tobacco consumption was due to higher cessation rates in HCV-monoinfected than in HIV/HCV-coinfected participants. The measurement of consumption at DAA treatment initiation may therefore not reflect the differences between the two populations concerning lifetime consumption and could explain the absence of a significant indirect effect of HIV coinfection on the risk of non-liver-related cancers. Third, to estimate the unbiased total, direct and indirect causal effects using mediation analysis, some assumptions have to be ensured. These assumptions are: (1) no unmeasured confounding factors between the exposure and the outcome, (2) between the mediator and the outcome, (3) and between the exposure and the mediator, and (4) none of the mediator-outcome confounders is affected by the exposure. In addition, the direct effect of HIV coinfection estimated here reflects the effect of chronic inflammation and immunosuppression only if no unmeasured mediators are involved. We identified confounding factors of the different studied relations using directed acyclic graph methodology, and no unconsidered factor were identified. Nevertheless, we cannot rule out the possibility that some confounding factors were not included in the analysis, resulting in bias in the effects estimated. Fourth, the mediation methodology used did not allow us to estimate the mediator-specific indirect effect of HIV coinfection [23]. The estimation of the TIE of HIV coinfection, rather than the indirect effects specific to each mediator, could lead to a dilution of the mediating effect if one mediator was not associated with the risk of non-liver-related cancer. To take this limitation into account, sensitivity analyses were carried out considering only alcohol and tobacco consumption as potential mediators. The results of these sensitivity analyses were similar to those observed in the main analysis. Fifth, the important amount of missing data for mediator values could lead to a selection bias, especially if missing data were missing not a random. To reduce this hazard, in addition to variables included in the mediation models, we included in the imputation models factors related to variables with missing values. In addition, missing data were frequent for metabolic syndrome due to its definition, which

depends on five criteria. To reduce the impact of this definition, we first imputed the five criteria and then defined the presence of metabolic syndrome for each participant. Sixth, owing to recommendations for the initiation of DAA treatment, HCV-monoinfected patients were more frequently cirrhotic than HIV/HCV-coinfected patients at the beginning of treatment. Even if all analyses were adjusted for cirrhosis, residual confounding could persist. Finally, due to differences between both populations, notably concerning the mode of transmission of HCV [299 (62.6%) and 756 (37.7%) infected due to intravenous drug use in HIV/HCV-coinfected and HCV-monoinfected participants, respectively] which could affect the estimation of the direct, indirect and total effects of HIV coinfection on the risk of non-liver-related cancers, it might be more suitable to estimate the effects of HIV infection in the general population.

This study also had several strengths. First, the large size of the studied population, including 2564 participants who were all treated with DAAs. Importantly, the considerable size of the population allows us to have sufficient statistical power. Second, the mediation methodology we used has several advantages: as this approach does not require models for mediators, it allowed us to study non-independent continuous or categorical mediators without needing the rare outcome assumption [23]. Third, both cohorts are prospective French nationwide cohorts with strict monitoring rules allowing for high-quality data. Finally, to our knowledge this is the first study estimating the direct and mediating effects of HIV coinfection on the risk of non-liver-related cancers in HCV-infected participants treated with DAAs.

CONCLUSIONS

In conclusion, in a population of HIV/HCV-coinfected participants with controlled HIV viral load, HIV coinfection was associated with a 3.7-fold higher risk of non-liver-related cancers at 3 years after DAA initiation, compared with HCV-monoinfected participants. The three-fold increased risk of non-liver-related cancers in HIV-coinfected participants is supposed to be explained by chronic inflammation and immunosuppression and can be interpreted as such only if no other mechanism that could explain the increased risk of non-liver-related cancers in HIV-coinfected patients exists and this should have been taken into account in the models. By contrast, no significant association was observed for the indirect effect of HIV coinfection (reflecting the more frequent alcohol consumption, tobacco consumption and metabolic syndrome) with the risk of non-liver-related cancer.

ACKNOWLEDGEMENTS

MC was supported by a doctoral award from the French national Agency for Research on Aids and Viral Hepatitis (ANRS: France Recherche Nord & Sud Sida-HIV Hépatites)

For the ANRS CO13 HEPAVIH Cohort Study Group

Patients of the ANRS CO13 HEPAVIH Cohort

Scientific Committee of the ANRS CO13 HEPAVIH Study Group: DS (co-principal investigator), LW (co-principal investigator and methodologist), PS (co-principal investigator), LE (project manager), P. Trimoulet, J. Izopet, L. Serfaty, V. Paradis, B. Spire, P. Carrieri, M.A. Valantin, G. Pialoux, J. Chas, I. Poizot-Martin, K. Barange, A. Naqvi, E. Rosenthal, A. Bicart-See, O. Bouchaud, A. Gervais, C. Lascoux-Combe, C. Goujard, K. Lacombe, C. Duvivier, D. Neau, P. Morlat, F. Bani-Sadr, L. Meyer, F. Boufassa, B. Autran, A.M. Roque, C. Solas, H. Fontaine, D. Costagliola, L. Piroth, A. Simon, D. Zucman, F. Boué, P. Miaillhes, E. Billaud, H. Aumaître, D. Rey, G. Peytavin, V. Petrov-Sanchez, A. Levier.

Clinical centres (ward/participating physicians): APHP, Hôpitaux Universitaires Paris Centre, Paris (Médecine Interne et Maladies Infectieuses: D. Salmon, R. Usbillaga; Hépatogastro-entérologie: P. Sogni; Anatomopathologie: B. Terris; Virologie: P. Tremeaux); APHP Pitié-Salpêtrière, Paris (Maladies Infectieuses et Tropicales: C. Katlama, M.A. Valantin, H. Stitou; Médecine Interne: A. Simon, P. Cacoub, S. Nafissa; Hépatogastro-entérologie: Y. Benhamou; Anatomopathologie: F. Charlotte; Virologie: S. Fourati); APHM Sainte-Marguerite, Marseille (Service d'Immuno-Hématologie Clinique: I. Poizot-Martin, O. Zaegel, H. Laroche; Virologie: C. Tamalet); APHP Tenon, Paris (Maladies Infectieuses et Tropicales: G. Pialoux, J. Chas; Anatomopathologie: P. Callard, F. Bendjallah; Virologie: C. Amiel, C. Le Pendeven); CHU Purpan, Toulouse (Maladies Infectieuses et Tropicales: B. Marchou; Médecine interne: L. Alric; Hépatogastro-entérologie: K. Barange, S. Metivier; Anatomopathologie: J. Selves; Virologie: F. Larroquette); CHU Archet, Nice (Médecine Interne: E. Rosenthal; Infectiologie: A. Naqvi, V. Rio; Anatomopathologie: J. Haudebourg, M.C. Saint-Paul; Virologie: A. De Monte, V. Giordanengo, C. Partouche); APHP Avicenne, Bobigny (Médecine Interne – Unité VIH: O. Bouchaud; Anatomopathologie: A. Martin, M. Zioli; Virologie: Y. Baazia, V. Iwaka-Bande, A. Gerber); Hôpital Joseph Ducuing, Toulouse (Médecine Interne: M. Uzan, A. Bicart-See, D. Garipuy, M.J. Ferro-Collados; Anatomopathologie: J. Selves; Virologie: F. Nicot); APHP Bichat – Claude-Bernard, Paris (Maladies Infectieuses: A. Gervais, Y. Yazdanpanah; Anatomopathologie: H. Adle-Biassette; Virologie: G. Alexandre, Pharmacologie: G. Peytavin); APHP Saint-Louis, Paris (Maladies infectieuses: C. Lascoux-Combe, J.M. Molina; Anatomopathologie:

P. Bertheau; Virologie: M.L. Chaix, C. Delaugerre, S. Maylin); APHP Saint-Antoine (Maladies Infectieuses et Tropicales: K. Lacombe; J. Krause, P.M. Girard, Anatomopathologie: D. Wendum, P. Cervera, J. Adam; Virologie: C. Viala); APHP, Hôpitaux Paris Sud, Bicêtre, Paris (Maladies Infectieuses et Tropicales: D. Vittecoq; Médecine Interne: C. Goujard, Y. Quertainmont, E. Teicher; Virologie: C. Pallier); APHP Necker, Paris (Maladies Infectieuses et Tropicales: O. Lortholary, C. Duvivier, C. Rouzaud, J. Lourenco, F. Touam, C. Louisin; Virologie: V. Avettand-Fenoel, E. Gardiennet, A. Mélard); CHU Bordeaux Hôpital Pellegrin, Bordeaux (Maladies Infectieuses et Tropicales: D. Neau, A. Ochoa, E. Blanchard, S. Castet-Lafarie, C. Cazanave, D. Malvy, M. Dupon, H. Dutronc, F. Dauchy, L. Lacaze-Buzy, A. Desclaux; Anatomopathologie: P. Bioulac-Sage; Virologie: P. Trimoulet, S. Reigadas); CHU Bordeaux Hôpital Saint-André, Bordeaux (Médecine Interne et Maladies Infectieuses: Médecine Interne et Maladies Infectieuses: P. Morlat, D. Lacoste, F. Bonnet, N. Bernard, M. Hessamfar, J. F. Paccalin, C. Martell, M. C. Pertusa, M. Vandenhende, P. Mercié, D. Malvy, T. Pistone, M.C. Receveur, M. Méchain, P. Duffau, C. Rivoisy, I. Faure, S. Caldato; Anatomopathologie: P. Bioulac-Sage; Virologie: P. Trimoulet, S. Reigadas, P. Bellocave, C. Tumiotta); CHU Bordeaux Hôpital du Haut-Levêque, Bordeaux (Médecine Interne: J.L. Pellegrin, J.F. Viallard, E. Lazzaro, C. Greib; Anatomopathologie: P. Bioulac-Sage; Virologie: P. Trimoulet, S. Reigadas); Hôpital FOCH, Suresnes (Médecine Interne: D. Zucman, C. Majerholc; Virologie: M. Brollo, E. Farfour); APHP Antoine Bécclère, Clamart (Médecine Interne: F. Boué, J. Polo Devoto, I. Kansau, V. Chambrin, C. Pignon, L. Berroukeche, R. Fior, V. Martinez, S. Abgrall, M. Favier; Virologie: C. Deback); CHU Henri Mondor, Créteil (Immunologie Clinique: Y. Lévy, S. Dominguez, J.D. Lelièvre, A.S. Lascaux, G. Melica); CHU Nantes Hôpital Hôtel Dieu, Nantes (Maladies Infectieuses et Tropicales: E. Billaud, F. Raffi, C. Allavena, V. Reliquet, D. Boutoille, C. Biron; M. Lefebvre, N. Hall, S. Bouchez; Virologie: A. Rodallec, L. Le Guen, C. Hemon); Hôpital de la Croix Rousse, Lyon (Maladies Infectieuses et Tropicales: P. Miaillhes, D. Peyramond, C. Chidiac, F. Ader, F. Biron, A. Boibieux, L. Cotte, T. Ferry, T. Perpoint, J. Koffi, F. Zoulim, F. Bailly, P. Lack, M. Maynard, S. Radenne, M. Amiri, F. Valour; Hépatogastro-entérologie: J. Koffi, F. Zoulim, F. Bailly, P. Lack, M. Maynard, S. Radenne, C. Augustin-Normand; Virologie: C. Scholtes, T.T. Le-Thi); CHU Dijon, Dijon (Département d'infectiologie: L. Piroth, P. Chavanet, M. Duong Van Huyen, M. Buisson, A. Waldner-Combernoux, S. Mahy, R. Binois, A.L. Simonet-Lann, D. Croisier-Bertin, A. Salmon Rousseau, C. Martins); CH Perpignan, Perpignan (Maladies infectieuses et tropicales: H. Aumaître, Virologie: S. Galim); CHU Robert Debré, Reims (Médecine interne, maladies infectieuses

et immunologie clinique: F. Bani-Sadr, D. Lambert, Y. Nguyen, J.L. Berger, M. Hentzien, Virologie: V. Brodard); CHRU Strasbourg (Le Trait d'Union: D Rey, M Partisani, ML Batard, C Cheneau, M Priester, C Bernard-Henry, E de Mautort, Virologie: P Gantner et S Fafi-Kremer).

Data collection: F. Roustant, P. Platterier, I. Kmiec, L. Traore, M-K. Youssouf, A. Benmammar, M-G. Tateo, S. Lepuil, Pomes Chloé, V. Sicart-Payssan, S. Anriamiandrisoa, C. Pomes, F. Touam, C. Louisin, M. Mole, P. Catalan, M. Mebarki, A. Adda-Lievin, P. Thilbaut, Y. Ousidhoum, F.Z. Makhoukhi, O. Braik, R. Bayoud, C. Gatey, M.P. Pietri, V. Le Baut, R. Ben Rayana, F. Barret, C. Chesnel, D. Beniken, M. Pauchard, S. Akel, S. Caldato, T. Rojas-Rojas, C. Debreux, L. Chalal, J.Zelie, A. Soria, M. Cavellec, S. Breau, P. Fisher, C. Charles, D. Croisier-Bertin, S. Ogoudjobi, C. Brochier, V. Thoirain-Galvan, M. Le Cam.

Management, statistical analyses: P. Carrieri, M. Chalouni, V. Conte, L. Dequae-Merchadou, M. Desvallees, L. Esterle, C. Gilbert, S. Gillet, R. Knight, T. Lemboub, F. Marcellin, L. Michel, M. Mora, C. Protopopescu, P. Roux, B. Spire, S. Tezkratt, T. Barré, T. Rojas, M. Baudoin, M. Santos, V. Di Beo, M. Nishimwe, L Wittkop.

Funding: ANRS (France Recherche Nord & sud Sida-hiv Hépatites).

For the ANRS CO22 HEPATHER Cohort Study Group

Funding: ANRS (France REcherche Nord&sud Sida-hiv Hépatites), ANR (Agence Nationale de la Recherche), DGS (Direction Générale de la Santé) and MSD, Janssen, Gilead, Abbvie, BMS, Roche.

ANRS-AFEF Hepather Study Group

Laurent Alric, Delphine Bonnet, Virginie Payssan-Sicart, Chloé Pomes (CHU Purpan, Toulouse, France), Fabien Zoulim, François Bailly, Marjolaine Beaudoin, Dominique Giboz, Kerstin Hartig-Lavie, Marianne Maynard (Hospices Civils de Lyon, Lyon, France), François Raffi, Eric Billaud, David Boutoille, Morane Cavellec, Marjorie Cheraud-Carpentier (Hôpital Hôtel-Dieu, Nantes, France), Paul Cales, Isabelle Hubert, Pierre Goepfert, Adrien Lannes, Françoise Lunel, Jérôme Boursier (CHU Angers, Angers, France), Tarik Asselah, Nathalie Boyer, Nathalie Giuily, Corinne Castelnau, Giovanna Scoazec (Hôpital Beaujon, Clichy, France), Stanislas Pol, Hélène Fontaine, Aziza Chibah, Sylvie Keser, Karim Bonardi, Anaïs Vallet-Pichard, Philippe Sogni (Hôpital Cochin, Paris, France), Victor De Ledinghen, Juliette Foucher, Jean-Baptiste Hiriart, Amandine Legendre, Faiza Chermak, Marie Irlès-Depé (Hôpital Haut-Lévêque, Pessac, Bordeaux, France), Marc Bourlière, Si Nafa Si Ahmed, Christelle Ansaldo, Nisserine Ben Amara, Valérie Oules, Jacqueline Dunette (Hôpital Saint Joseph, Marseille, France), Albert Tran, Rodolphe Santy, Eve Gelsi, Régine Truchi (CHU de Nice, Nice, France), Dominique Thabut, Elena Luckina,

Nadia Messaoudi, Joseph Moussali (Hôpital de la Pitié Salpêtrière, Paris, France), Xavier Causse, Barbara De Dieuleveult, Héroïse Goin, Damien Labarrière, Pascal Potier, Si Nafa Si Ahmed (CHR La Source, Orléans, France), Nathalie Ganne, Véronique Grando-Lemaire, Pierre Nahon, Séverine Brulé, Rym Monard (Hôpital Jean Verdier, Bondy, France), Dominique Guyader, Caroline Jezequel, Audrey Brener, Anne Laligant, Aline Rabot, Isabelle Renard (CHU Rennes, Rennes, France), François Habersetzer, Thomas FBaumert, Michel Doffoel, Catherine Mutter, Pauline Simo-Noumbissie, Esma Razi (Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France), Jean-Pierre Bronowicki, Hélène Barraud, Mouni Bensenane, Abdelbasset Nani, Sarah Hassani-Nani, Marie-Albertine Bernard (CHU de Nancy, Nancy, France), Dominique Larrey, Georges-Philippe Pageaux, Michael Bismuth, Ludovic Caillo, Stéphanie Faure, Marie Pierre Ripault (Hôpital Saint Eloi, Montpellier, France), Sophie Métivier, Christophe Bureau, Sarah Launay, Jean Marie Peron, Marie Angèle Robic, Léa Tarallo (CHU Purpan, Toulouse, France), Thomas Decaens, Marine Faure, Bruno Froissart, Marie-Noelle Hilleret, Jean-Pierre Zarski (CHU de Grenoble, Grenoble, France), Ghassan Riachi, Odile Gorla, Victorien Gard, Hélène Montialoux (CHU Charles Nicolle, Rouen, France), Vincent Leroy, Muriel François, Christian Ouedraogo, Christelle Pauleau, Anne Varault (Hôpital Henri Mondor, Créteil, France), Olivier Chazouillères, Tony Andreani, Bénédicte Angoulevant, Azeline Chevance, Lawrence Serfaty (Hôpital Saint-Antoine, Paris, France), Didier Samuel, Teresa Antonini, Audrey Coilly, Jean-Charles Duclos Vallée, Mariagrazia Tateo (Hôpital Paul Brousse, Villejuif, France), Armand Abergel, Corinne Bonny, Chanteranne Brigitte, Géraldine Lamblin, Léon Muti (Hôpital Estaing, Clermont-Ferrand, France), Claire Geist, Abdenour Babouri, Virginie Filipe (Centre Hospitalier Régional, Metz, France), Isabelle Rosa, Camille Barrault, Laurent Costes, Hervé Hagège, Soraya Merbah (Centre Hospitalier Intercommunal, Créteil, France), Véronique Loustaud-Ratti, Paul Carrier, Maryline Debette-Gratien, Jérémie Jacques (CHU Limoges, Limoges, France), Philippe Mathurin, Guillaume Lassailly, Florent Artu, Valérie Canva, Sébastien Dharancy, Alexandre Louvet (CHRU Claude Huriez, Lille, France), Anne Minello, Marianne Latournerie, Marc Bardou, Thomas Mouillot (Dijon University Hospital, Dijon, France), Louis D'Alteroche, Yannick Bacq, Didier Barbereau, Charlotte Nicolas (CHU Trousseau, 37044 Tours, France), Jérôme Gournay, Caroline Chevalier, Isabelle Archambeaud, SarahHaves (CHU de Nantes, Nantes, France), Isabelle Portal, Nisserine Ben Amara, Danièle Botta-Fridlund, (CHU Timone, Marseille, France), Moana Gellu-Simeon, Eric Saillard, Marie-Josée Lafrance, (CHU de Pointe-à-Pitre, Pointe-à-Pitre, Guadeloupe).

Scientific Committee

Voting members: Marc Bourlière (Hôpital St Joseph, Marseille), Jérôme Boursier (CHU Angers, Angers, France), Fabrice Carrat (Scientific Coordinator, Hôpital Saint-Antoine, Paris, France), Patrizia Carrieri (INSERM U912, Marseille, France), Elisabeth Delarocque-Astagneau (Inserm UMR1181, Paris), Victor De Ledinghen (Hôpital Haut-Lévêque, Pessac, Bordeaux, France), Céline Dorival (UPMC & INSERM U1136, Paris, France), Hélène Fontaine (Hôpital Cochin, Paris, France), Slim Fourati (Hôpital Henri Mondor, Créteil, France), Chantal Housset (Inserm UMR-S938 1 IFR65, Paris), Dominique Larrey (Hôpital Saint Eloi, Montpellier, France), Pierre Nahon (Hôpital Jean Verdier, Bondy, France), Georges-Philippe Pageaux (Hôpital Saint Eloi, Montpellier, France), Ventzislava Petrov-Sanchez (ANRS, Paris, France), Stanislas Pol (Principal Investigator, Hôpital Cochin, Paris, France), Sophie Vaux (Agence Nationale de Santé Publique, Saint Maurice, France), Linda Wittkop (ISPED-INSERM U1219, Bordeaux, France), Fabien Zoulim (Hospices Civils de Lyon, Lyon, France), Jessica Zucman-Rossi (Inserm U674/1162, Paris).

Non-voting members: Marianne L'hennaff (ARCAT-TRT-5-CHV, France), Michèle Sizorn (SOS hépatites, France); one representative of INSERM-ANRS Pharmacovigilance team, Paris, France (Lena Wadouachi, Alpha Diallo), Laure Nailler (INSERM-ANRS, Paris, France), one member of Inserm Transfert, Paris, France (Alice Bousselet, Mireille Caralp), and one representative of each pharmaceutical company (MSD, Gilead, Abbvie).

Sponsor: Alpha Diallo, Laura Nailler, Lena Wadouachi (INSERM-ANRS, Paris, France), Ventzi Petrov-Sanchez (coordinator).

Methodology and Coordinating Centre: Douae Ammour, Loubna Ayour, Jaouad Benhida, Fabrice Carrat (coordinator), Frederic Chau, Céline Dorival, Isabelle Goderel, Warda Hadi, Clovis Lusivika-Nzinga, Grégory Pannetier, François Pinot, Odile Stahl, François Téloulé (Sorbonne Université & INSERM U1136, Paris, France).

AUTHOR CONTRIBUTIONS

MC, FC and LW were investigators of the study. SP, PS, HF, LE, CD, DS, FC, LW secured the funding for the study. SP, PS, HF, KL, MB, FB-S, VL, DZ, DL and DS were responsible for data collection, and J-ML, LE, CD for data curation. MC, FC and LW were responsible for the analysis. All authors contributed to the development of the study design and establishment of the analysis. MC led on preparing the manuscript. All authors critically reviewed and approved the final version of the manuscript.

CONFLICT OF INTEREST

SP has received consulting and lecturing fees from Bristol-Myers Squibb, Janssen, Gilead, Roche, MSD and Abbvie,

Biotest, Shinogi, ViiV and grants from Bristol-Myers Squibb, Gilead, Roche and MSD. PS has received consulting and lecturing fees from AbbVie, Genfit, Gilead, Janssen, Mayoly-Spindler, and MSD. HF has received lecturing fees from Abbvie Gilead and MSD. DS has received lecturing fees from Abbvie and Gilead.

ORCID

Mathieu Chalouni  <https://orcid.org/0000-0002-0016-8896>

Firouzé Bani-Sadr  <https://orcid.org/0000-0001-8268-866X>

REFERENCES

- Westbrook RH, Dusheiko G. Natural history of hepatitis C. *J Hepatol* 2014;61(1 Suppl): S58-S68.
- Allison RD, Tong X, Moorman AC, et al. Incidence of cancer and cancer-related mortality among persons with chronic hepatitis C infection, 2006–2010. *J Hepatol* 2015;63(4):822-828.
- Naggie S, Cooper C, Saag M, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for HCV in patients coinfecting with HIV-1. *N Engl J Med* 2015;373(8):705-713.
- Bang CS, Song IH. Impact of antiviral therapy on hepatocellular carcinoma and mortality in patients with chronic hepatitis C: systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol* 2017;17(1):46.
- Nahon P, Bourcier V, Layese R, et al. Eradication of hepatitis C virus infection in patients with cirrhosis reduces risk of liver and non-liver complications. *Gastroenterology* 2017;152(1):142-156.e2.
- Chew KW, Hua L, Bhattacharya D, et al. The effect of hepatitis C virologic clearance on cardiovascular disease biomarkers in human immunodeficiency virus/hepatitis C virus coinfection. *Open Forum. Infect Dis* 2014;1(3):ofu104.
- Tada T, Kumada T, Toyoda H, et al. Viral eradication reduces all-cause mortality, including non-liver-related disease, in patients with progressive hepatitis C virus-related fibrosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2017;32(3):687-694.
- Bruno S, Di Marco V, Iavarone M, et al. Improved survival of patients with hepatocellular carcinoma and compensated hepatitis C virus-related cirrhosis who attained sustained virological response. *Liver Int* 2017;37(10):1526–1534.
- Carrat F, Fontaine H, Dorival C, et al. Clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C after direct-acting antiviral treatment: a prospective cohort study. *Lancet Lond Engl* 2019;393(10179):1453-1464.
- Chalouni M, Pol S, Sogni P, et al. Increased mortality in HIV/HCV-coinfecting compared to HCV-monoinfecting patients in the DAA era due to non-liver-related death. *J Hepatol* 2020;74, P37–P47.
- Franzetti M, Ricci E, Bonfanti P. The pattern of non-AIDS-defining cancers in the HIV population: epidemiology, risk factors and prognosis. A Review. *Curr HIV Res* 2019;17(1):1-12.
- Franzetti M, Adorni F, Parravicini C, et al. Trends and predictors of non-AIDS-defining cancers in men and women with HIV infection: a single-institution retrospective study before and after the introduction of HAART. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 2013;62(4):414-420.
- Grulich AE, van Leeuwen MT, Falster MO, Vajdic CM. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with

- immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet Lond Engl*. 2007;370(9581):59-67.
14. Tien PC, Choi AI, Zolopa AR, et al. Inflammation and mortality in HIV-infected adults: analysis of the FRAM study cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 2010;55(3):316-322.
 15. Silverberg MJ, Chao C, Leyden WA, et al. HIV infection and the risk of cancers with and without a known infectious cause. *AIDS Lond Engl*. 2009;23(17):2337-2345.
 16. Santos ME, Protopopescu C, Sogni P, et al. HCV-related mortality among HIV/HCV co-infected patients: the importance of behaviors in the HCV cure era (ANRS CO13 HEPAVIH Cohort). *AIDS Behav*. 2020;24(4):1069-1084.
 17. Krishnan S, Schouten JT, Atkinson B, et al. Metabolic syndrome before and after initiation of antiretroviral therapy in treatment-naïve HIV-infected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 2012;61(3):381-389.
 18. Choi YJ, Lee DH, Han K-D, Shin CM, Kim N. Abdominal obesity, glucose intolerance and decreased high-density lipoprotein cholesterol as components of the metabolic syndrome are associated with the development of colorectal cancer. *Eur J Epidemiol*. 2018;33(11):1077-1085.
 19. Gathirua-Mwangi WG, Song Y, Monahan PO, Champion VL, Zollinger TW. Associations of metabolic syndrome and C-reactive protein with mortality from total cancer, obesity-linked cancers and breast cancer among women in NHANES III. *Int J Cancer*. 2018;143(3):535-542.
 20. Gacci M, Russo GI, De Nunzio C, et al. Meta-analysis of metabolic syndrome and prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2017;20(2):146-155.
 21. Humans IWG on the E of CR to Biological Agents. International Agency for Research on Cancer; 2012.
 22. de Martel C, Shiels MS, Franceschi S, et al. Cancers attributable to infections among adults with HIV in the United States. *AIDS Lond Engl*. 2015;29(16):2173-2181.
 23. Fasanelli F, Giraudo MT, Ricceri F, Valeri L, Zugna D. Marginal time-dependent causal effects in mediation analysis with survival data. *Am J Epidemiol*. 2019;188(5):967-974.
 24. Fredericksen R, Edwards T, Crane HM, et al. Patient and provider priorities for self-reported domains of HIV clinical care. *AIDS Care*. 2015;27(10):1255-1264.
 25. Strauss SM, Tiburcio NJ, Munoz-Plaza C, et al. HIV care providers' implementation of routine alcohol reduction support for their patients. *AIDS Patient Care STDs*. 2009;23(3):211-218.
 26. Pacek LR, McClernon FJ, Bosworth HB. Adherence to pharmacological smoking cessation interventions: a literature review and synthesis of correlates and barriers. *Nicotine Tob Res*. 2018;20(10):1163-1172.
 27. Shahrir S, Crothers K, McGinnis KA, et al. Receipt and predictors of smoking cessation pharmacotherapy among veterans with and without HIV. *Prog Cardiovasc Dis* 2020;63(2):118-124.
 28. Proeschold-Bell RJ, Evon DM, Yao J, et al. A randomized controlled trial of an integrated alcohol reduction intervention in patients with hepatitis C infection. *Hepatol Baltim Md*. 2020;71(6):1894-1909.
 29. Kalinowski A, Humphreys K. Governmental standard drink definitions and low-risk alcohol consumption guidelines in 37 countries. *Addiction* 2016;111(7):1293-1298.
 30. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285(19):2486-2497.
 31. Royston P, Parmar MKB. Flexible parametric proportional-hazards and proportional-odds models for censored survival data, with application to prognostic modelling and estimation of treatment effects. *Stat Med*. 2002;21(15):2175-2197.
 32. van Buuren S, Groothuis-Oudshoorn K. mice: multivariate imputation by chained equations in R. *J Stat Softw* 2011;45(1):1-67.

SUPPORTING INFORMATION

Additional supporting information may be found online in the Supporting Information section.

How to cite this article: Chalouni M, Pol S, Sogni P, et al; for the ANRS CO13 HEPAVIH, ANRS CO22 HEPATHER Cohorts Study Groups. Direct, indirect and total effect of HIV coinfection on the risk of non-liver-related cancer in hepatitis C virus-infected patients treated by direct-acting antivirals: a mediation analysis. *HIV Med*. 2021;00:1–12. <https://doi-org.docelec.u-bordeaux.fr/10.1>

Annexe 12. Description des participants infectés par le VHC avec et sans données manquantes des cohortes ANRS CO13 HEPAVIH et ANRS CO22 au moment de l'initiation du traitement AAD en fonction de la co-infection par le VIH

Caractéristiques	Co-infectés VIH [†] /VHC [‡] (n = 548)		Mono-infectés VHC [‡] (n = 2016)	
	Sans données manquantes (n = 256)	Données manquantes (n = 292)	Sans données manquantes (n = 600)	Données manquantes (n = 1416)
	Médiane [IQR [¥]] ou n (%)	Médiane [IQR [¥]] ou n (%)	Médiane [IQR [¥]] ou n (%)	Médiane [IQR [¥]] ou n (%)
Age (années)	52.9 [49.3 ; 56.2]	52.9 [49.6 ; 56.8]	53.8 [50.2 ; 57.3]	52.8 [49.3 ; 56.7]
Hommes	189 (73.8%)	216 (74.0%)	436 (72.7%)	1042 (73.6%)
Mode de transmission VHC[‡]				
Usage de drogue injectable	157 (61.3%)	142 (63.1%)	222 (37.0%)	534 (38.0%)
Sexuel	39 (15.2%)	46 (20.4%)	7 (1.2%)	14 (1.0%)
Transfusion	22 (8.6%)	15 (6.7%)	148 (24.7%)	317 (22.6%)
Inconnu	34 (13.3%)	21 (9.3%)	135 (22.5%)	324 (23.1%)
Autre	4 (1.6%)	1 (0.4%)	88 (14.7%)	215 (15.3%)
Consommation d'alcool (g/jour)				
0	145 (56.6%)	66 (51.6%)	598 (99.7%)	732 (99.3%)
]0 ; 20]	88 (34.4%)	45 (35.2%)	2 (0.3%)	1 (0.1%)
]20 ; 60]	18 (7.0%)	16 (12.5%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
> 60	5 (2.0%)	1 (0.8%)	0 (0.0%)	3 (0.4%)
Consommation de tabac (cig/jour)				
0	99 (38.7%)	50 (36.2%)	347 (57.8%)	701 (51.8%)
]0 ; 15]	81 (31.6%)	55 (39.9%)	253 (42.2%)	650 (48.1%)
]15 ; 25]	53 (20.7%)	22 (15.9%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
> 25	23 (9.0%)	11 (8.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Syndrome métabolique	23 (9.0%)	7 (10.1%)	90 (15.0%)	41 (10.8%)
Délai de séropositivité VHC[‡] (années)	18.5 [12.5 ; 22.1]	17.1 [11.7 ; 22.3]	14.8 [7.4 ; 20.9]	14.3 [6.0 ; 20.8]
Cirrhose	57 (23.5%)	87 (32.3%)	246 (43.1%)	533 (40.2%)
RVS[¶] au cours du suivi	242 (94.5%)	271 (92.8%)	568 (94.7%)	1338 (94.5%)

[†] Virus de l'immunodéficience humaine, [‡] Virus de l'hépatite C, [¥] Interquartile Range, [¶] Réponse virologique soutenue définie par une charge virale VHC indétectable 12 semaines après la fin du traitement AAD

Annexe 13. Caractéristiques au moment de la première séropositivité VHC des participants de la collaboration ART-CC ayant une première sérologie VHC positive après l'initiation du traitement ARV (n = 2 756)

Caractéristiques	N	Médiane [IQR[‡]] ou n (%)
Age (années)	2 756	41,7 [35,5 ; 48,5]
Femmes	2 756	337 (12,2 %)
Mode de transmission VIH[‡]	2 756	
Homo/bisexuel		1 604 (58,2 %)
Injection de drogue		664 (24,1 %)
Hétérosexuel		388 (14,1 %)
Autres		39 (1,4 %)
Inconnu		61 (2,2 %)
Année d'initiation ARV^ψ	2 756	
1996-1999		478 (17,3 %)
2000-2003		479 (17,4 %)
2004-2007		533 (19,3 %)
2008-2011		719 (26,1 %)
2012-2015		479 (17,4 %)
2016-2019		68 (2,5 %)
Délai initiation ARV^ψ (années)	2 756	3,9 [1,5 ; 7,5]
CD4 (cellules/mm³)	2 641	522 [340 ; 736]
< 200		269 (10,2 %)
[200 ; 500[951 (36,0 %)
≥ 500		1 421 (53,8 %)
Charge virale VIH[‡] (log cop/mL)	465	5,0 [4,4 ; 5,4]
Classification SIDA[¶]	2 756	544 (19,7 %)
Année de la première sérologie positive au VHC*	2 756	
1996-1999		73 (2,7 %)
2000-2003		214 (7,8 %)
2004-2007		334 (12,1 %)
2008-2011		602 (21,8 %)
2012-2015		899 (32,6 %)
2016-2019		634 (23,0 %)
FIB-4	1 285	1,1 [0,8 ; 1,7]

[‡] Virus de l'Immunodéficience humaine, [‡] Intervalle interquartile, ^ψ Antirétroviral, [¶] Syndrome d'immunodéficience acquise, * Virus de l'hépatite C

Annexe 14. Caractéristiques au moment de l'obtention de la RVS des participants de la collaboration ART-CC ayant obtenu une RVS après avoir eu une première sérologie VHC positive après l'initiation du traitement ARV (n = 649)

Caractéristiques	N	Médiane [IQR[‡]] ou n (%)
Age (années)	649	45,5 [38,1 ; 51,6]
Femmes	649	49 (7,6 %)
Mode de transmission VIH[‡]	649	
Homo/bisexuel		462 (71,2 %)
Injection de drogue		120 (18,5 %)
Hétérosexuel		48 (7,4 %)
Autres		9 (1,4 %)
Inconnu		10 (1,5 %)
Année d'initiation ARV^ψ	649	
1996-1999		117 (18,0 %)
2000-2003		108 (16,6 %)
2004-2007		131 (20,2 %)
2008-2011		168 (25,9 %)
2012-2015		114 (17,6 %)
2016-2019		11 (1,4 %)
Délai initiation ARV^ψ (années)	649	6,6 [3,7 ; 11,1]
CD4 (cellules/mm ³)	617	570 [388 ; 750]
< 200		25 (4,1 %)
[200 ; 500[225 (36,5 %)
≥ 500		367 (59,5 %)
Charge virale VIH[‡] (log cop/mL)	-	-
Classification SIDA[¶]	649	153 (23,6 %)
Année d'obtention de la RVS[*]	649	
1996-1999		-
2000-2003		10 (1,5 %)
2004-2007		38 (5,9 %)
2008-2011		115 (17,7 %)
2012-2015		180 (27,7 %)
2016-2019		306 (47,2 %)
FIB-4	479	1,1 [0,8 ; 1,6]

[‡] Virus de l'Immunodéficience humaine, [‡] Intervalle interquartile, [¶] Syndrome d'immunodéficience acquise, ^{*} Réponse virologique soutenue

Annexe 15. Délai médian entre la première sérologie VHC positive et l'obtention de la RVS en fonction de la période de la première sérologie VHC positive chez les participants de la collaboration ART-CC séronégatif au VHC au moment de l'initiation du traitement ARV ayant obtenu une RVS (n = 649)

Période de co-infection par le VHC[¶]	N	Délai médian (années) [IQR[‡]]
<i>1996 – 1999</i>	15	10,2 [4,2 ; 17,3]
<i>2000 – 2003</i>	57	7,8 [3,0 ; 13,5]
<i>2004 – 2007</i>	105	5,1 [1,7 ; 9,3]
<i>2008 – 2011</i>	177	1,9 [1,2 ; 5,4]
<i>2012 - 2015</i>	203	1,4 [1,0 ; 2,2]
<i>2016 – 2019</i>	92	0,8 [0,6 ; 1,1]

[¶]Virus de l'hépatite C, [‡]Intervalle interquartile

Annexe 16. Analyse de sensibilité pour l'association entre la co-infection par le VHC et la RVS et le risque de mortalité toutes causes, d'événements classant SIDA, de cancers non-classant SIDA non-hépatiques chez les participants mono-infectés par le VIH

	Mortalité toutes causes	Événements SIDA*	Cancers non-hépatiques non-classant SIDA*
Co-infection VHC[¶]	1,40 [1,18 ; 1,67]	1,21 [0,99 ; 1,48]	1,22 [0,97 ; 1,53]
RVS[‡]	0,56 [0,32 ; 0,97]	0,98 [0,56 ; 1,74]	2,38 [1,74 ; 3,25]
<i>Avant 1 an</i>	0,72 [0,23 ; 2,24]	0,69 [0,17 ; 2,75]	1,37 [0,57 ; 3,31]
<i>Après 1 an</i>	0,52 [0,28 ; 0,98]	1,08 [0,58 ; 2,01]	2,65 [1,90 ; 3,70]

* Syndrome d'immunodéficience acquise, [¶]Virus de l'hépatite C, [‡]Réponse virologique soutenue

Annexe 17. Type de cancers chez les participants de la collaboration ART-CC ayant une sérologie VHC négative au moment de l'initiation du traitement ARV en fonction de la co-infection par le VHC et de la RVS

Type de cancers	Mono-infectés VIH [‡]	Co-infectés VIH [‡] /VHC [¶]	RVS [‡]
Amygdale	0	1	0
Anal	1036	44	33
Colorectal	95	0	2
Leucémie	36	3	0
Lymphome Hodgkinien	193	6	0
Mélanome	81	0	0
Nasopharynx / Langue	9	0	0
Œsophage	21	0	0
Ovaire	5	0	0
Pancréas	12	0	0
Peau non-mélanome	18	0	0
Pénis	17	0	0
Poumons	194	7	1
Prostate	143	2	0
Rénal/urètre	41	3	0
Seins	46	3	1
Vaginal	2	0	0
Vessie	53	0	1
Autres	275	11	2
Inconnu	273	1	0

[‡] Virus de l'immunodéficience humaine, [¶] Virus de l'hépatite C, [‡] Réponse virologique soutenue

Annexe 18. Activités pendant la thèse

Enseignement

2018 – 2019	Missions complémentaires d’enseignements (32h), Université de Bordeaux
2019 – 2020	Missions complémentaires d’enseignements (64h), Université de Bordeaux
2020 - 2021	Missions complémentaires d’enseignements 64h), Université de Bordeaux

Encadrement stages

2019 – 2020	Co-encadrement d’un stagiaire de Master 2 Épidémiologie de l’ISPED
2019 – 2020	Co-encadrement de 2 stagiaires de Master 2 Épidémiologie de l’ISPED

Activités annexes

2018 - 2021	Membre du Réseau doctorale de l’EHESP
2019 - 2021	Organisation du séminaire des doctorants du centre BPH U1219