



HAL
open science

Risque résiduel de décès chez les personnes vivant avec le VIH et guéries de l'hépatite C par antiviraux à action directe

Maria Bernarda Requena

► To cite this version:

Maria Bernarda Requena. Risque résiduel de décès chez les personnes vivant avec le VIH et guéries de l'hépatite C par antiviraux à action directe. Médecine humaine et pathologie. Sorbonne Université, 2023. Français. NNT : 2023SORUS624 . tel-04832449

HAL Id: tel-04832449

<https://theses.hal.science/tel-04832449v1>

Submitted on 12 Dec 2024

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.

Sorbonne Université

Ecole doctorale Pierre Louis de Santé Publique à Paris : épidémiologie et
sciences de l'information

IPLESP / CLEPIVIR

Risque résiduel de décès chez les personnes vivant avec le VIH et guéries de l'hépatite C par antiviraux à action directe.

Par María-Bernarda REQUENA

Thèse de doctorat en Epidémiologie

Dirigée par Karine LACOMBE

Présentée et soutenue publiquement le 11 décembre 2023

Devant un jury composé de :

Dr. Anders Boyd	Senior researcher GGD Amsterdam	Rapporteur
Pr. Alain Makinson	PU-PH CHU Montpellier	Rapporteur
Pr. Firouzé Bani-Sadr	PU-PH CHU Reims	Examinatrice
Dr. Sylvie Deuffic-Burban	Chargée de recherche Inserm U1137	Examinatrice
Pr. Slim Fourati	PU-PH AP-HP.HU Henri-Mondor	Président du jury
Pr. Karine Lacombe	PU-PH AP-HP.Sorbonne Université	Directrice de thèse

Cette thèse a été préparée dans le cadre du Réseau Doctoral en Santé Publique animé par
l'Ecole des Hautes Études en Santé Publique (EHESP).

A mon père.

Résumé

Depuis 2014, les antiviraux à action directe (AAD) permettent la guérison de près de 95% des personnes infectées par le virus de l'hépatite C (VHC) après un traitement de 12 semaines en moyenne, alors que peu d'options thérapeutiques efficaces existaient auparavant.

Cependant, plusieurs travaux menés chez des personnes ayant une mono-infection par le VHC ont montré que cette guérison ne s'accompagne pas toujours d'un retour à une espérance de vie égale à celle de la population n'ayant jamais été infectée par le VHC, du fait de la présence de comorbidités et de facteurs de risque socio-comportementaux. Peu de recherches se sont intéressées à la mortalité des personnes vivant avec le VIH (PVVIH) guéries du VHC par AAD.

Depuis leur mise sur le marché, la disponibilité des traitements AAD a été variable selon les pays, restreignant de fait l'accès aux populations les plus vulnérables. Il est donc essentiel de comprendre l'influence de facteurs de risque structurels et socio-comportementaux dans l'accès aux soins sur la mortalité des PVVIH guéries du VHC par AAD afin de mettre en place des interventions ciblées pour cette population.

Dans un premier temps, nous nous sommes intéressés à la détermination de la mortalité chez les PVVIH guéries du VHC par AAD et à la comparaison avec des personnes ayant une mono-infection par le VIH en France, grâce aux données de la cohorte hospitalière ANRS CO4 FHDH. Nous avons inclus 3961 PVVIH guéries du VHC par AAD entre 2013 et 2020 et 33 872 PVVIH avec une mono-infection VIH. Nous avons observé un risque de décès toutes causes plus élevé chez les personnes avec une coinfection VIH/VHC guéries du VHC par AAD par rapport aux personnes avec une mono-infection par le VIH, et ce malgré la guérison, la suppression du VIH et après contrôle sur le nadir des CD4 et sur d'autres variables potentiellement confondantes. Nous avons aussi constaté que ce risque est plus élevé après 12 mois de suivi.

Dans un deuxième temps, nous avons comparé les changements de mortalité chez les PVVIH ayant une coinfection par le VHC avant et après l'introduction des traitements AAD, dans différentes populations clés, en ajustant sur les caractéristiques individuelles biocliniques dans un contexte de systèmes de soins avec couverture universelle. Pour cela, nous avons analysé les données de 11 029 participants de cinq pays (Canada, France, Pays-Bas, Espagne,

Suisse) appartenant au consortium InCHEHC. Les analyses ont montré que malgré la disponibilité des traitements AAD dans les cinq pays, la mortalité toutes causes confondues n'a pas diminué chez les usagers de drogues injectables, contrairement aux hommes qui ont des relations rapports sexuelles avec des hommes. De plus, les femmes usagères de drogues injectables ont également gardé un risque de mortalité plus élevé que les autres femmes.

Enfin, nous avons cherché à connaître les facteurs prédictifs de mortalité chez les PVVIH après guérison du VHC par AAD en tenant compte des différents modes de transmission. Nous avons analysé les données de 3767 participants au consortium InCHEHC. Malgré la guérison, le mode de transmission du VIH ou du VHC par usage de drogues injectables, la présence d'une cirrhose et un indice de masse corporelle bas ont été associés à la mortalité toutes causes.

La prise en compte des facteurs de précarité et des modes de consommation de drogues sur la mortalité des PVVIH vivant avec le VIH/VHC est nécessaire pour permettre aux acteurs de cibler les besoins des populations clés afin d'atteindre les objectifs d'élimination du VHC et du VIH fixés par l'Organisation Mondiale de la Santé.

Mots-clés : Antiviraux à action directe, coinfection VIH/hépatite C, mortalité, réponse virologique soutenue, usagers de drogues injectables.

Abstract

Since 2014, direct-acting antivirals (DAAs) have cured nearly 95% of people treated for hepatitis C virus (HCV) after an average of 12 weeks' treatment, whereas few effective therapeutic options existed before. However, several studies of HCV monoinfected individuals have shown that this cure is not always accompanied by a return to a life expectancy equal to that of the HCV-naïve, due to comorbidities and socio-behavioral risk factors. Few studies have examined the mortality of people living with HIV (PLHIV) cured of HCV by DAAs.

Since being marketed, the availability of DAA treatments has varied from country to country, restricting access to the most vulnerable populations. It is critical to understand the influence on mortality of structural and socio-behavioral risk factors and of difficulties in access to care for developing targeted interventions in PLHIV cured of HCV by DAAs.

Firstly, we were interested in determining mortality in PLWH cured of HCV by DAA and comparing it with people with HIV monoinfection in France, using data from the ANRS CO4 FHDH hospital cohort. We included 4382 PLHIV cured of HCV by DAA between 2013 and 2020 and 37 305 PLHIV with an HIV monoinfection. We observed a higher risk of all-cause death in participants with an HIV/HCV coinfection HCV-cured by DAA compared to participants with an HIV monoinfection, despite cure, HIV suppression, and after control on CD4 nadir and other variables. We also found that this risk was higher after 12 months of follow-up.

Secondly, we sought to compare changes in mortality among PLHIV with HCV coinfection before and after the introduction of DAAs, in different key populations, adjusting for individual bioclinical characteristics in the context of care systems with universal coverage. We used data from the InCHEHC consortium, from five countries (Canada, France, Netherlands, Spain, Switzerland) and 105,806 PLHIV followed up since 1997. Analyses showed that despite the availability of DAAs in all five countries, all-cause mortality has not decreased among People who inject drugs (PWID), unlike among men who have sex with men. Moreover, female injecting drug users also had a higher mortality risk than other women.

Finally, we sought to identify the factors predicting mortality in PLWH after HCV cure by DAA, taking into account the different modes of transmission. We analyzed data from 3767

participants in the InCHEHC consortium. Despite cure, mode of transmission by injection drug use, presence of cirrhosis and low body mass index were associated with all-cause mortality.

Considering the uncertainty and drug use patterns on the mortality of PWID living with HIV/HCV is necessary to enable stakeholders to target the needs of key populations in order to achieve the HCV and HIV elimination targets set by the World Health Organization.

Keywords: Direct-acting antiviral agents, HIV/hepatitis C coinfection, mortality, sustained virologic response, people who inject drugs.

Remerciements

Je voudrais remercier tout d'abord les chercheuses que j'ai eu la chance de rencontrer pendant ma thèse.

En premier, ma directrice de thèse, Karine Lacombe, qui a permis que ce travail voie le jour grâce à un soutien matériel et intellectuel ineffable tout au long du parcours et qui a généreusement mobilisé son réseau pour continuer à croire en cette thèse quand la pandémie a frappé.

Je remercie Sophie Grabar et Dominique Costagliola qui ont assisté la première partie de cette thèse avec une présence constante et des exigences méthodologiques indispensables à l'apprentissage de la recherche en épidémiologie.

De même, je remercie Patrizia Carrieri et Camelia Protopopescu, qui m'ont accueilli les bras ouverts au sein du SESSTIM et qui m'ont montré comment faire équipe en alliant travail intellectuel de qualité et bienveillance. Je garderai toujours cet esprit comme guide.

Je remercie ensuite tous les membres du jury, merci à Anders Boyd et Alain Makinson d'avoir pris le temps de relire ces travaux et d'en être les rapporteurs. Merci Anders pour ton travail sur les grandes bases de données qui a été indispensable pour cette thèse.

Merci à Clémence, Vincent D., Vincent L., Alix et Andréa pour les discussions, les fous rires et les déjeuners sous le soleil marseillais. Merci aux membres de Clepivir de l'IPLESP, anciens et actuels. Merci à Marion, Priscilla, Lorenza, Marc-Antoine, Sephora, Clovis, Fred, Vincent, Greg, Isa, Sofia, Odile, je garderai toujours les bons souvenirs du Cosmic. Merci à Léa, celle qui voit toujours le bon côté des choses. Merci également aux doctorants et aux membres de l'autre côté de la Seine : Jonathan, Séverine, Aliou. Gracias Sofía por ser nuestra guía compatriota.

Merci à mes autres parents, Hélène et Jean-Louis pour leur soutien tout au long de ces années. Gracias a mis amigas, la pandemia nos unió y nos hizo más fuertes. Gracias a mi familia, en especial a mis papás que son la razón de todo. Y gracias a mi compañero de vida por ser mi pilar haciendo equipo todos los días y recordándome que no feeling is final.

Production scientifique durant la thèse

Articles

Requena, M.-B., Grabar, S., Lanoy, E., Pialoux, G., Billaud, E., Duvivier, C., Merle, P., Piroth, L., Tattevin, P., Salmon, D., Weiss, L., Costagliola, D., & Lacombe, K. (2023). Mortality in HCV-cured versus HCV-uninfected people with HIV : A matched analysis in the ANRS CO4 FHDH cohort. AIDS (London, England). [doi: 10.1097/QAD.0000000000003569](https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000003569)

Requena, M.-B., Protopopescu, C., Stewart, A., van Santen, D.K., Klein, M. B., Jarrin, I., Berenguer, J., Wittkop, L., Salmon, D., Rauch, A., Prins, M., van der Valk, M., Sacks-Davis, R., Hellard, M. E., Carrieri, P., & Lacombe, K. (2024). All-cause mortality before and after DAA availability among people living with HIV and HCV: an international comparison between 2010 and 2019. International Journal of Drug Policy. [doi: 10.1016/j.drugpo.2023.104311](https://doi.org/10.1016/j.drugpo.2023.104311)

En préparation

Requena, M.-B., Protopopescu, C., Stewart, A., van Santen, D. K., Klein, M. B., Jarrin, I., Berenguer, J., Wittkop, L., Salmon, D., Rauch, A., Prins, M., van der Valk, M., Sacks-Davis, R., Hellard, M. E., Carrieri, P., & Lacombe, K. Higher all-cause mortality in people who inject drugs cured of HCV and living with HIV: results from a multinational cohort between 2010 and 2019.

Travaux en collaboration

Sacks-Davis, R., van Santen, D. K., Boyd, A., Young, J., Stewart, A., Doyle, J. S., Rauch, A., Mugglin, C., Klein, M. B., van der Valk, M., Smit, C., Jarrin, I., Berenguer, J., Lacombe, K., Requena, M.-B., Wittkop, L., Leleux, O., Bonnet, F., Salmon, D., ... Hellard, M. E. (2024). Changes in hepatitis C virus reinfection incidence associated with access to direct-acting antiviral therapies in people with HIV from six countries, 2010-2019 : An international consortium of prospective cohort studies. The Lancet HIV. [doi: 10.1016/S2352-3018\(23\)00267-9](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(23)00267-9)

van Santen, D. K., Sacks-Davis, R., Stewart, A., Boyd, A., Young, J., van der Valk, M., Smit, C., Rauch, A., Braun, D. L., Jarrin, I., Berenguer, J., Lazarus, J. V., Lacombe, K., Requena, M.-B., Wittkop, L., Leleux, O., Salmon, D., Bonnet, F., Matthews, G., ... Hellard, M. (2023). Treatment as prevention effect of direct-acting antivirals on primary hepatitis C virus incidence : Findings from a multinational cohort between 2010 and 2019. eClinicalMedicine, 56, 101810. [doi: 10.1016/j.eclinm.2022.101810](https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2022.101810)

Communications orales

IWHOD 2022 - Requena MB. Residual risk of death in PLWH after HCV cure by direct-acting antivirals: Impact of individual factors and health policies. Panéliste 24th International Workshop on HIV and Hepatitis Observational Databases webinar 'HCV Cohort Research after DAAs: What questions remain and how best to answer them?'

Communication affichées

EASL 2021 - Requena MB, Grabar S, Costagliola D, Lacombe K. Higher all-cause mortality in individuals living with HIV cured of HCV by direct-acting antivirals compared to HIV mono-infection despite controlled HIV: Results from the ANRS CO4 FHDH cohort. International Liver Congress. June 23–26, 2021. Poster number PO-2836. *cf. Annexe 1*

CROI 2022 - Requena MB, Grabar S, Pialloux G, Costagliola D, Lacombe K. Higher Mortality of PLWH Cured of HCV By DAAs: Results from the ANRS CO4 FHDH Cohort. CROI: Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. February 12–16, 2022. Abstract number 532. *cf. Annexe 2*

INHSU 2023 - Requena MB, Protopopescu, C, Stewart, A, van Santen, DK, Klein, MB, Jarrin, I, Berenguer, J, Wittkop, L, Salmon, D, Rauch, A, Prins, M, van der Valk, M, Sacks-Davis, R, Hellard, ME, Carrieri, P, & Lacombe, K. Mortality Trends in People Who Inject Drugs and Other People Living with HIV and HCV in the DAA-era: An International Comparison (InCHEHC, 2010-2019). 11th International Conference on Health and Hepatitis Care in Substance Users. October 17–20, 2023. Poster number 184.

Prix du Meilleur abstract jeune chercheur en Epidémiologie. cf. Annexe 3

Table des matières

Résumé	v
Abstract	vii
Remerciements	ix
Production scientifique durant la thèse	x
Table des matières	xii
Liste des Figures	xiii
Liste des Tableaux	xiv
Abréviations	xv
Préface	xvi
1. Introduction générale	1
1.1. La révolution thérapeutique pour traiter l'hépatite C	4
1.1.1. Une première révolution : Les inhibiteurs de la protéase NS3/4A, premiers AAD	4
1.1.2. De nouveaux AAD : anti-NS5A, anti-NS5B et anti-NS3/4A de deuxième génération	5
1.1.3. Les traitements pangénotypiques et la simplification du schéma thérapeutique	5
1.2. Objectifs OMS : éradication de l'hépatite C d'ici 2030	6
1.2.1. Rôle des populations clés dans la lutte contre la syndémie VIH/VHC	6
1.2.1.1. Usagers de drogues par injection	7
1.2.1.2. Hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes (HSH) : quels enjeux au Nord ?	10
1.3. Epidémiologie de la coinfection VIH/VHC	11
2. Hypothèses de recherche	18
3. Participants et méthodes	19
4. Guéris du VHC et sous contrôle virologique VIH : toujours plus de décès ?	26
5. Utilisateurs de drogues injectables : une population vulnérable dans l'ère des AAD	38
6. Mortalité des PVVIH ayant eu une coinfection VHC au-delà de la guérison, quelles problématiques persistent ?	74
7. Discussion générale	82
7.1. Résumé	82
7.2. Mise en perspective	83
7.3. Avenir	85
Conclusion	87
Bibliographie	88
Annexes	109

Liste des Figures

- Figure 1. Dates d'accès au traitement par AAD dans différents pays au Nord 3
- Figure 2. Pourcentage de guérison selon le type de traitement VHC. PI, inhibiteur de la protéase de première génération (télaprévir ou bocéprévir); NA, analogue nucléotidique (sofosbuvir). D'après Pawlotsky et al., 2015. 4
- Figure 3. Proportion (%) de UDI avec une infection VHC qui ont une coinfection par le VIH en Europe ; données 2000-2011. D'après Wiessing et al., 2014. 12
- Figure 4. Carte du nombre de PVVIH prises en charge par région dans les centres COREVIH et incluses dans la cohorte FHDH après consentement. D'après COREVIH, 2022. 20
- Figure 5. Sélection de la population d'étude (PVVIH guéries du VHC par AAD participant à la cohorte InCHEHC, 2010-2019, n=3767). 76

Liste des Tableaux

Tableau 1. Taux de RVS chez les personnes ayant coinfection VIH/VHC vs. une monoinfection VHC. D'après N. Kim & Spach, 2021.	6
Tableau 2. Politiques de réduction de risque. D'après Hyshka et al., 2017 et EMCDDA, 2020.	8
Tableau 3. Politiques de criminalisation à l'usage de drogues (d'après EMCDDA,2022).	9
Tableau 4. Incidence et sur-risque de mortalité chez les personnes ayant une monoinfection par le VHC traitées par AAD par rapport à une population de référence	15
Tableau 5. Incidence et sur-risque de mortalité chez les personnes ayant une coinfection par le VIH/VHC par rapport à une population de référence	16
Tableau 6. Caractéristiques des cohortes ayant des données de mortalité	22
Tableau 7. Caractéristiques à l'inclusion chez les PVVIH guéries du VHC de la cohorte InCHEHC 2010-2019 (n=3767).	77
Tableau 8. Données comportementales chez les PVVIH guéries du VHC de la cohorte InCHEHC 2010-2019 (n=3767).	78
Tableau 9. Variables associées au décès chez les PVVIH guéries du VHC par AAD de la cohorte InCHEHC	79
Tableau 10. Variables associées au décès chez les PVVIH UDI guéries du VHC par AAD de la cohorte InCHEHC en incluant la disponibilité des traitements de substitution par opioïdes (TSO).	80

Abréviations

AAD : Antiviraux à action directe

ANRS : Agence National de Recherche sur le Sida et les hépatites virales

ANRS CO4 FHDH : Base de données hospitalière française sur l'infection à VIH

ARN : Acide ribonucléique

ARV : Antirétroviraux

CAARUD : Centre d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction des risques pour Usagers de Drogues

EASL : European Association for the Study of the Liver

HR : Hazard ratio (ratio de risque)

HSH : Homme ayant des rapports sexuels avec des hommes

IMC : Indice de masse corporelle

IQR : Intervalle interquartile

IRR : Rapports de taux d'incidences

IP : Inhibiteurs de protéase

IFN : Interféron alpha-pégylé

OMS : Organisation mondiale de la Santé

PA : Personnes-années

PCR : Réaction en chaîne de la polymérase

PVVIH : Personnes vivant avec le VIH

RBV : Ribavirine

RVS : Réponse virologique soutenue

SIDA : Syndrome d'immunodéficience acquise

SMR : Ratio standardisé de mortalité

TSO : Traitement de substitution aux opioïdes

UDI : Usager·e·s de drogue injectable

VHB : Virus de l'hépatite B

VHC : Virus de l'hépatite C

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

Préface

Cette thèse a été préparée au sein de l'Institut Pierre Louis d'Epidémiologie et de Santé Publique (IPLESP – unité mixte de recherche UMRS 1136 - Sorbonne Université et Inserm) dans l'équipe d'Epidémiologie Clinique des Maladies Virales Chroniques (CLEPIVIR).

Les quatre années de thèse ont été financées par une allocation de recherche de l'association Sidaction.

Cette thèse étudie l'évolution de la mortalité chez les personnes vivant avec le VIH après guérison de l'Hépatite C à l'ère des antiviraux à action directe. Il s'agit d'une thèse sur articles, structurée de la manière suivante : le premier chapitre présente le contexte général de la coinfection VIH/Hépatite C ; le deuxième et troisième chapitres présentent les hypothèses de recherche et les matériels et méthodes employés pour ces recherches ; le quatrième chapitre décrit les travaux menés et publiés dans un premier article scientifique présentant le risque de décès des personnes vivant avec le VIH et guéries de l'hépatite C par des antiviraux à action directe comparée à la mortalité des personnes ayant une mono-infection VIH (article 1) ; le cinquième chapitre, en exposant les travaux publiés dans un deuxième article scientifique (article 2), décrit l'évolution de la mortalité chez certaines populations clés ayant une coinfection VIH/VHC ; le sixième chapitre analyse les facteurs de risque associés à la mortalité des personnes vivant avec le VIH et guéries de l'hépatite C par des antiviraux à action directe. Le chapitre sept présente une discussion générale et les conclusions de ce travail.

1. Introduction générale

Dans les années 70 une série de cas d'hépatites post-transfusionnelles se présentant sous forme d'hépatite aiguë, pouvant évoluer vers une forme chronique après 6 mois et qui seront postérieurement reconnues comme responsables de nombreux décès par cirrhose, a entraîné la recherche d'un agent causal (Dienstag, 1983). Quinze ans plus tard, les avancées dans les techniques de biologie moléculaire et l'identification de clones viraux à partir d'ADN complémentaire aboutiront à la découverte du virus de l'hépatite C (VHC) (Choo et al., 1989; Yanagi et al., 1997).

En parallèle, en 1981 les premiers décès par ce qui serait défini ultérieurement comme le syndrome d'immunodéficience acquise (sida) étaient décrits et, plus tard, un agent causal identifié : le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) (Barré-Sinoussi et al., 1983).

Ces deux virus, aux modes de transmission communs, ont pu ainsi se retrouver chez une même personne, dans une coinfection qui induisait une réponse immunitaire altérée, diminuait la possibilité d'une élimination spontanée du VHC (possible dans 15-60 % des cas de monoinfection VHC), et accélérail l'évolution de la maladie hépatique avec un risque de cirrhose 2 à 5 fois plus élevé et un risque augmenté de carcinome hépatocellulaire (Di Martino et al., 2001; Seo et al., 2020).

Les avancées dans le traitement du VIH avec les thérapies antirétrovirales combinées (cART) développées dans les années 90, ont contribué à une réduction rapide de la mortalité chez les personnes vivant avec le VIH (PVVIH) (Lima et al., 2007). Cependant, la mortalité est restée dans les années 2010 plus élevée que dans la population générale (Croxford et al., 2017; Edwards et al., 2021). Parmi les causes de décès, les événements classant sida, c'est-à-dire la survenue d'une infection opportuniste ou de certaines tumeurs malignes chez une personne séropositive (Schneider et al., 2008), restaient prédominants avant 2012 et étaient souvent associés à un diagnostic tardif du VIH. Avec la mise au point des cART (combinaison d'antirétroviraux), les décès liés aux événements classant sida ont eu tendance à être remplacés par des comorbidités non liées au sida, telles que d'autres infections, des cancers, des maladies cardiovasculaires, des maladies du foie et des décès liés à la consommation de substances (Croxford et al., 2017).

En particulier avant 2014, les coinfections avec les virus des hépatites, y compris le virus de l'hépatite C (VHC), étaient associées à une progression accélérée de la maladie et à une mortalité plus élevée (Butt et al., 2020; J. Y. Chen et al., 2014; Thornton et al., 2017). Les facteurs prédictifs de décès dans cette population étaient un mauvais contrôle du VIH, avec un taux de CD4 plus faible et une charge virale du VIH plus élevée (Kronfli et al., 2019).

L'introduction des antiviraux à action directe (AAD) en 2014 a permis de guérir les hépatites chroniques par le VHC dans plus de 90% des cas (Pawlotsky et al., 2015). Avec une efficacité comparable des AAD contre le VHC chez les personnes avec et sans infection par le VIH (Schlabe & Rockstroh, 2018), cela a eu un impact positif sur la mortalité globale dans les années suivantes, que les personnes aient une monoinfection par le VHC (Carrat et al., 2019; Ogawa et al., 2023) ou une coinfection VIH/VHC (Berenguer et al., 2017). Pourtant, malgré la guérison du VHC, les personnes ayant une coinfection par le VIH garde un risque résiduel de décès plus élevé que celles ayant une monoinfection par le VHC (Chalouni et al., 2020; Wyles et al., 2023). Les études qui se sont intéressées à comparer la mortalité des personnes ayant une coinfection VIH/VHC à celle des personnes ayant une monoinfection VIH ont évalué le risque sur une période courte après la guérison et n'ont pas trouvé de sur-risque de mortalité chez les personnes ayant une coinfection (Chalouni et al., 2023). Notre *premier objectif* a voulu comparer la mortalité des PVVIH guéries par AAD d'une hépatite C à celle de personnes ayant une monoinfection VIH dans les périodes de 0-12 et 12-60 mois de suivi après la guérison.

La mortalité des personnes ayant une coinfection VIH/VHC serait liée à des facteurs de risque sociaux et comportementaux (tabagisme, overdose, pathologies liées à l'alcool, diabète, obésité) en plus des facteurs de sévérité d'atteinte hépatique (Breskin et al., 2019; Kronfli et al., 2019; Santos et al., 2019), résultats aussi observés chez les personnes avec une monoinfection VHC (Calvaruso et al., 2021; Fouad et al., 2021; Kim et al., 2019; Nevola et al., 2021). Dans cette population avec une plus grande vulnérabilité sociale, la disponibilité des traitements AAD n'a longtemps pas été la même selon les pays (Karlsen et al., 2022; Marshall et al., 2016). Un traitement antiviral direct pour le VHC pouvait être disponible uniquement pour les personnes ayant un stade de fibrose avancé, ne pas être donné en milieu carcéral ou pouvait ne pas être remboursé pour les personnes usagères de drogues (Behzadifar et al., 2019; Kronfli et al., 2019; Marshall et al., 2016). La plupart des pays du Nord ont séparément

changé ces politiques après quelques années ([figure 1](#)) mais des restrictions sont toujours présentes. Ainsi, dans la plupart des pays d'Europe, les PVVIH n'ont accès au traitement VHC qu'après une consultation dans un centre spécialisé et non en soins primaires, comme c'est le cas pour les personnes ayant une mono-infection VHC (Karlsen et al., 2022). L'impact de ces politiques nationales différenciées dans l'accès aux traitements AAD sur la mortalité après guérison du VHC chez des personnes avec une coinfection VIH/VHC a été très peu étudié jusqu'à présent (Politi et al., 2022). Une étude de modélisation au début de l'ère des AAD estimait que des politiques restrictives d'accès aux AAD diminueraient la survie des personnes ayant une coinfection VIH/VHC, avec un risque augmenté de décès à 10 ans de 1.1% par rapport à une politique sans restriction (Breskin et al., 2019). Ainsi, notre *deuxième objectif* a été d'étudier l'évolution de la mortalité selon la période d'accès restrictif aux traitements AAD en fonction de différents groupes de transmission du VIH et du VHC.

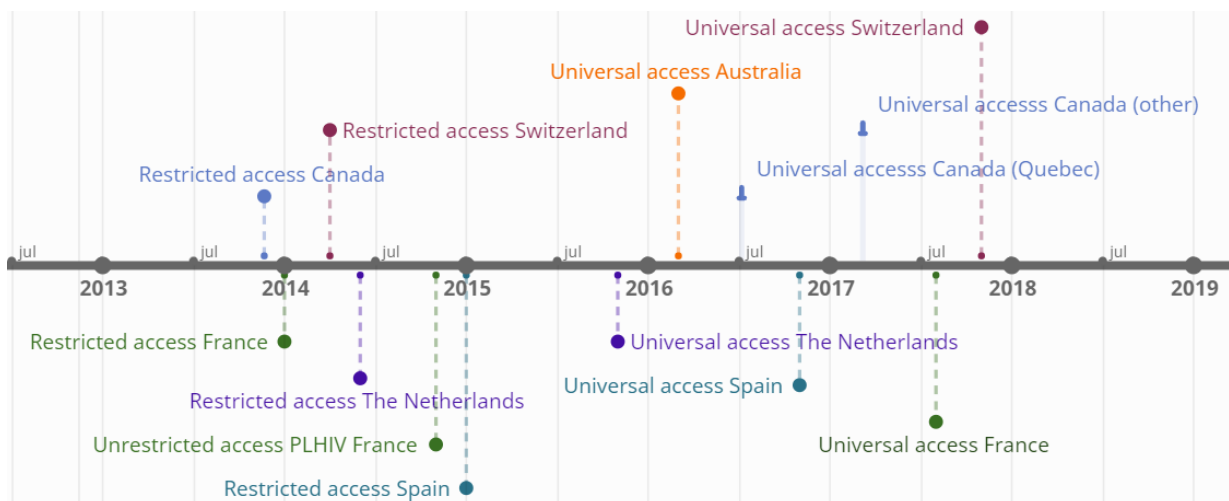


Figure 1. Dates d'accès au traitement par AAD dans différents pays au Nord

D'autre part, l'usage de drogues injectables, mode de transmission majoritaire chez les personnes avec une coinfection VIH/VHC, est associé à une mortalité plus élevée ; notamment à cause de décès accidentels, par pathologies respiratoires ou du système nerveux central. Des soins spécifiques pour cette population, comme un traitement opioïde de substitution et la mise en place de centres d'accompagnement et de réduction des risques peuvent réduire cette mortalité (Krawczyk et al., 2020; Sordo et al., 2017; Stone et al., 2021). L'implémentation de de ces programmes est également différenciée selon les pays ou même selon les territoires dans un même pays (Bouzanis et al., 2021; Larney et al., 2020). Ainsi, notre *troisième objectif*

a été d'étudier les facteurs associés à la mortalité chez les personnes coinfectées VIH/VHC guéries du VHC par AAD, en comparant l'usage de drogues injectables avec les autres groupes de transmission du VIH et du VHC.

1.1. La révolution thérapeutique pour traiter l'hépatite C

1.1.1. Une première révolution : Les inhibiteurs de la protéase NS3/4A, premiers AAD

Avant 2010, les options thérapeutiques pour l'hépatite C invitaient à un jeu de hasard, avec un taux de guérison inférieur à 40% ; ce taux de guérison étant évalué grâce à un test PCR mesurant l'ARN viral effectué 12 ou 24 semaines après la fin du traitement qui détermine la réponse virologique soutenue (RVS12 ou RVS24).

Arrivés en 2011 pour le VHC de génotype 1, les inhibiteurs de la protéase NS3/4A (bocéprévir et télaprévir) étaient des traitements novateurs mais fortement dépendants de l'hôte, de ses caractéristiques cliniques et du génotype du virus. Ils avaient aussi une mauvaise tolérance et de nombreuses interactions médicamenteuses (figure 2).

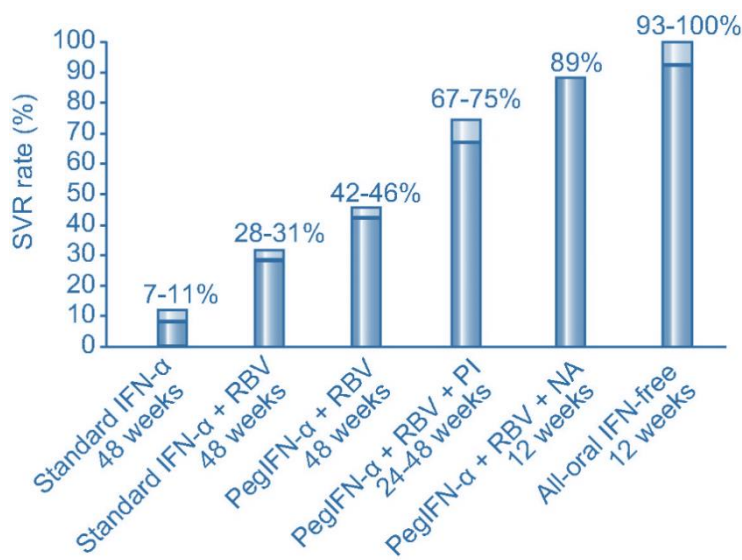


Figure 2. Pourcentage de guérison selon le type de traitement VHC. PI, inhibiteur de la protéase de première génération (télaprévir ou bocéprévir); NA, analogue nucléotidique (sofosbuvir). D'après Pawlotsky et al., 2015.

1.1.2. De nouveaux AAD : anti-NS5A, anti-NS5B et anti-NS3/4A de deuxième génération

Avec le sofosbuvir, le traitement a pu atteindre de forts taux de RVS12 lorsqu'il était en association avec l'interféron alpha-pégylé (PEG-IFN) et la ribavirine (RBV). L'arrivée des anti-NS5A (lédipasvir et daclatasvir) et anti-NS3/4A de deuxième génération (siméprévir), donnés en association avec le sofosbuvir et dans certaines situations, de la ribavirine, a permis d'augmenter de façon significative les chances de guérison. Cependant, le génotype 3 était toujours difficile à traiter (Virlogeux, 2018).

1.1.3. Les traitements pangénotypiques et la simplification du schéma thérapeutique

Quelque temps après, est venu le développement du glécaprévir (inhibiteur de la protéase NS3/4A) associé au pibrentasvir (anti-NS5A), velpatasvir (anti-NS5A) + sofosbuvir et dans certaines situations, de la ribavirine, et de l'elbasvir (anti-NS5A) associé au grazoprévir (inhibiteur de la protéase NS3/4A). Ces derniers traitements présentaient des taux de RVS12 élevés, aussi élevés que ceux de la 2^e vague. Ils avaient l'avantage d'être aussi des traitements courts (8 à 12 semaines de prise), bien tolérés, et efficaces chez les personnes avec une cirrhose aussi bien que chez les personnes ayant des présentations cliniques moins sévères (Dietz & Maasoumy, 2022).

1.1.4. Administration concomitante du traitement antirétroviral et des AAD chez les personnes ayant une coinfection VIH/VHC

Avec les nouveaux traitements AAD, les taux de RVS12 sont aussi comparables chez les personnes ayant une coinfection par le VIH et le VHC et chez les personnes avec une monoinfection VHC (tableau 1). De plus, le traitement ARV peut ralentir la progression de la maladie hépatique chez les personnes avec une coinfection par le VIH et le VHC. Recevoir les deux traitements est donc une priorité pour les personnes vivant avec le VIH et le VHC, tout en accordant une attention particulière à la surveillance et à la gestion des interactions entre les antirétroviraux et les antiviraux anti-VHC (Bischoff & Rockstroh, 2020), notamment pour les quelques personnes qui reçoivent toujours de la ribavirine en 2^e intention ou quand l'accès au traitement AAD est limité (Feld et al., 2017; Moreno et al., 2004).

Tableau 1. Taux de RVS chez les personnes ayant coinfection VIH/VHC vs. une monoinfection VHC. D'après N. Kim & Spach, 2021.

Taux de RVS avec différents AAD en coinfection VIH/VHC ou monoinfection VHC				
Schéma thérapeutique (12 semaines)	Génotype 1			
	Coinfection VIH/VHC		Monoinfection VHC	
	Essai	RVS	Essai	RVS
Elbasvir-Grazoprevir	C-EDGE Coinfection	95%	C-EDGE TN	95%
Glecaprevir-Pibrentasvir	EXPEDITION-2	98%	ENDURANCE-1	99%
Ledipasvir-Sofosbuvir	ION-4	96%	ION-1	99%
Sofosbuvir-Velpatasvir	ASTRAL-5	95%	ASTRAL-1	98%

1.2. Objectifs OMS : éradication de l'hépatite C d'ici 2030

Avec la révolution thérapeutique induite par ces nouveaux traitements et avec l'amélioration du dépistage des hépatites, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) s'est fixée en 2016 comme objectif l'élimination de l'hépatite C comme menace de santé publique en 2030. Cette élimination est définie comme une diminution de 90 % des nouvelles infections, associée à une réduction de la mortalité liée au VHC de 65 % par rapport à l'année 2015. Une mise à jour a eu lieu en 2021, afin d'améliorer la capacité d'évaluation de ces objectifs. Elle a inclus des valeurs absolues : une incidence annuelle <5/100 000 personnes avec une infection par le VHC, dont <2/100 usagers de drogues injectables (UDI) et une mortalité annuelle liée au VHC <2/100 000 personnes (WHO, 2021). Ces objectifs ambitieux, visant à éradiquer une maladie infectieuse sans vaccin dans les 7 prochaines années, présentent plusieurs défis dans l'ère post-AAD chez les personnes vivant avec le VIH et le VHC.

1.2.1. Rôle des populations clés dans la lutte contre la syndémie VIH/VHC

Un des principaux défis reste l'élimination dans certaines populations qui sont affectées de manière disproportionnée par l'hépatite C et le VIH : les hommes qui ont des rapports sexuels avec des hommes (HSH), les travailleur(se)s du sexe, les détenus, les UDI, les personnes transgenres, les migrants et les populations indigènes (World Health Organization, 2022).

Les facteurs associés à ce phénomène sont :

- Des facteurs sociaux (Harris & Rhodes, 2013) : la stigmatisation sociale qui répond à la théorie de l’attribution —les usagers de drogues par exemple sont tenus pour responsables de leur addiction (Livingston et al., 2012)— ; la criminalisation ; la précarité du logement et un difficile accès au système de soins de santé qui dépend du statut socioéconomique et de l’emploi.
- Des comportements liés à la santé : le partage de seringues pour les UDI et des comportements sexuels à risque comme la non-utilisation du préservatif et/ou de tests pour infections sexuellement transmissibles (World Health Organization, 2022). Ces facteurs sont influencés par les facteurs sociaux.

1.2.1.1. Usagers de drogues par injection

Dans le cas des personnes usagères de drogues par injection, les femmes et les personnes de moins de 25 ans sont plus à risque d’infection par le VIH et le VHC (Artenie et al., 2023). Certaines interventions permettent d’améliorer la prise en charge des infections par le VIH et le VHC chez les UDI. Il s’agit notamment de politiques de réduction des risques comme les programmes d’échanges de seringues et le traitement opioïde de substitution qui réduisent la transmission du VHC et du VIH (Palmateer et al., 2022; Platt et al., 2017).

Le tableau 2 présente les politiques de réduction de risque dans quelques pays du Nord.

Tableau 2. Politiques de réduction de risque. D’après Hyshka et al., 2017 et EMCDDA, 2020.

Politique de réduction de risques	France Circulaire du 12 avril 1995. Article L.3121-5 du code de la santé publique.	Pays-Bas Opium Act 1976	Espagne Real Decreto 1131/1990	Suisse Bundesrat Februar 1991	Canada Bill C-37 - December 2016
	<p>Développement à partir de 1987 avec l’aide d’associations d’usagers de drogues et autres acteurs de la société civile de programmes qui facilitent l’accès aux seringues stériles, au dépistage VIH et VHC et aux soins.</p> <p>En 1995, développement de dispositifs qui vont vers les usagers (bus, boutiques). Disponibilité de la méthadone comme traitement de substitution aux opioïdes (TSO), puis buprénorphine en 1996.</p> <p>En 2006, développement des centres d’accueil et d’accompagnement à la réduction des risques (CAARUD) pour usagers de drogue, avec une prise en charge anonyme et gratuite, avec un accompagnement dans l’accès aux droits, la mise à disposition de matériel de prévention, les soins spécialisés et le dépistage.</p>	<p>Les programmes de traitement à la méthadone et à l’héroïne, programmes d’échange d’aiguilles et de seringues (NSP), des salles de consommation de drogue supervisée, des projets de logement protégé et le traitement des maladies infectieuses liées à la drogue sont largement disponibles pour les personnes ayant des habitudes de consommation de drogue problématiques. La méthadone est introduite en 1968 comme TSO. La buprénorphine en 1999. Thérapie assistée par l’héroïne en 2004 (soins réguliers).</p>	<p>Depuis 1997, des unités mobiles, les pharmacies et les prisons offrent des services de réduction des risques et sont disponibles dans toute l’Espagne, bien qu’avec des profils de services différents dans les communautés autonomes. Méthadone introduite en 1990. Buprénorphine en 1996. Thérapie assistée par l’héroïne en 2003 (essais).</p>	<p>Depuis le milieu des années 1980, la réduction des risques constitue le quatrième pilier de la politique suisse en matière de drogues, avec la prévention, la thérapie et la répression (application de la loi). Méthadone introduite en 1975. Premier essai de thérapie assistée par l’héroïne (essai PROVE) en 1995 puis inclusion dans les soins réguliers. Modèle de réussite.</p>	<p>En 1988, la distribution informelle de seringues par les pairs est apparue à Montréal, Toronto et Vancouver. En 1989, le ministère fédéral de la Santé s’est associé à cinq provinces pour mettre en œuvre huit programmes officiels dans les grandes villes canadiennes.</p> <p>Les TSO (méthadone) ont été introduits en 1964, mais l’autorité a été transférée aux provinces en 1995. L’accès a été très hétérogène, avec une expansion rapide en Ontario et en Colombie-Britannique et limitée dans les provinces de l’Atlantique. Une extension se fait dans les années 2000 aux régions les plus peuplées. La buprénorphine est disponible en 2018. En 2007, l’essai NAOMI a testé le traitement assisté par l’héroïne, il est toujours en cours.</p>

Pourtant, certaines populations sont toujours difficiles d’accès, notamment à cause de politiques de criminalisation dans l’usage de drogues qui invisibilisent ces populations (Bonn et al., 2020; Hall et al., 2012). Le tableau 3 décrit ces politiques de criminalisation dans quelques pays du Nord.

Tableau 3. Politiques de criminalisation à l'usage de drogues (d'après EMCDDA,2022).

Politiques de drogues	France	Pays-Bas	Espagne	Suisse	Canada
	Code de la santé publique, art. L3421-1. Code pénal, art. 132-10	Directive Opium Act 2011A021 2012	Loi organique 4/2015 sur la protection de la sécurité des citoyens 4/15	Loi sur les stupéfiants, article 19a	La loi sur le contrôle des drogues et des substances (CDSA) Projet de loi c-22
Sanction pour la consommation de drogues	L'usage de substances ou de plantes classées comme stupéfiants est un délit pénal, passible d'une peine maximale de 1 an d'emprisonnement et d'une amende de 3750 euros. Si l'infraction est commise par un fonctionnaire en service ou par une personne responsable qui met en danger la sécurité, la peine maximale est de cinq ans et une amende de 7500 €. L'utilisation de psychotropes n'est pas mentionnée comme une infraction.	La consommation de drogues n'est pas une infraction.	La consommation de drogues dans les lieux, rues, établissements ou moyens de transport publics est une infraction grave (pas un crime), punie d'une amende comprise entre 601 et 30 000 euros.	La consommation est passible d'une amende. Les affaires mineures peuvent être classées par une renonciation à la sanction, un classement sans suite ou un avertissement.	Oui, mais ce ne constitue pas un délit pour les substances incluses dans les tableaux I, II, III, IV ou V de la Loi CDSA (L.C. 1996, ch. 19)
Alternatives à la sanction pour l'infraction	Une peine prononcée à l'encontre d'utilisateurs habituels ou non habituels peut être suspendue en vue d'un traitement. Une fois le traitement achevé avec succès, la peine est levée. Circulaire du 16 février 2012 : Les juridictions sont encouragées à recourir à des mesures éducatives, telles que des stages de sensibilisation, pour une première infraction d'usage simple, et à des mesures socio-sanitaires pour les usagers dépendants.	-	La peine d'amende peut être suspendue si l'auteur de l'infraction est âgé de 14 à 18 ans et s'il se soumet à un programme de traitement et de rééducation.	Les poursuites peuvent être abandonnées si la personne se soumet à un traitement.	En 2021, le projet de loi C-22 a été introduit, abrogeant les peines minimales obligatoires pour les infractions mineures liées à la drogue qui affectent de manière disproportionnée les populations noires et indigènes. Il autorise la réorientation vers des programmes de traitement de l'addiction et des travaux d'intérêt général.
Variabilité de la peine en fonction de la drogue	La consommation de stupéfiants est interdite, mais pas celle de psychotropes.	-	La sanction ne varie pas en fonction de la drogue.	La sanction ne varie pas en fonction de la drogue.	La possession de drogues du tableau I est passible d'une peine maximale de 7 ans Oui, mais à partir de 2021.
Variabilité de la peine en fonction de l'addiction	Les poursuites peuvent être abandonnées si la personne se soumet à un traitement.	-	Ne varie pas en fonction de l'addiction.	Les poursuites peuvent être abandonnées si la personne se soumet à un traitement.	
Variabilité de la peine en fonction de la récidive	La peine est doublée en cas de récidive dans les 5 ans, comme pour tout autre crime.	-	En cas de récidive (2 infractions ou plus), l'amende peut être supérieure au minimum de 601 € mais toujours inférieure au maximum de 30 000 €.	La sanction ne varie pas en fonction de la récidive.	La sanction ne varie pas en fonction de la récidive.

D'autre part, la transformation du brevet pharmaceutique du sofosbuvir en un produit financier par le biais de la création d'actifs a conduit à un prix de vente qui était hors de la portée de nombreux gouvernements pour les premiers traitements AAD (Bourgeron & Geiger, 2022). En France, les estimations du coût supplémentaire pour la Sécurité sociale avec ces nouveaux traitements étaient de 3,5 à 7,2 milliards d'euros (Deuffic-Burban et al., 2016). De ce fait, l'accès aux traitements AAD a été restreint dans un premier temps. Chez les UDI, des critères d'abstinence de 6 mois sans usage de drogues ont été mis en place dans quelques pays (Marshall et al., 2016).

D'autres facteurs, comme une consommation d'alcool à risque pour la santé sont également prévalents chez les UDI. Peu de pays ont imposé une abstinence à l'alcool avant un traitement AAD. Cependant, des études ont démontré que chez les personnes avec une consommation d'alcool à risque, des facteurs contextuels font que l'accès aux AAD reste limité pour cette population (Barré et al., 2020; Haque et al., 2022).

1.2.1.2. Hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes (HSH) : quels enjeux au Nord ?

La transmission du VHC par contact sexuel est peu probable dans les relations hétérosexuelles, mais son rôle est discuté chez les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes : chez les HSH vivant avec le VIH, la transmission sexuelle du VHC a été identifiée dans quelques études, mais cette transmission n'est pas avérée chez les HSH séronégatifs (Gambotti & Group, 2005; Gorgos, 2013). Une pratique sexuelle avec un usage de drogues concomitant (Chemsex) pourrait expliquer certaines de ces différences (Mata-Marín et al., 2022). La diminution de l'utilisation du préservatif chez les HSH décrite par certaines études récemment (Durham et al., 2022; MacGregor et al., 2021) pourrait conduire à une augmentation de la transmission du VHC (Ingiliz et al., 2017; Jin et al., 2021), mais l'accès répandu aux traitements ARV et AAD dans cette population constitue un outil de prévention (Kipkoech et al., 2023; Sacks-Davis et al., 2023). L'impact de cet accès sur la santé des HSH à moyen et long terme reste à être expliqué.

1.3. Epidémiologie de la coinfection VIH/VHC

1.3.1. Prévalence de la coinfection VIH/VHC

Un total de 2.3 millions de personnes vit avec une coinfection VIH/VHC dans le monde. La prévalence de la coinfection VIH/VHC varie selon la population concernée, chez les UDI elle peut aller de 40% à 90% et chez les HSH de 0.2% à 14.7% (Platt et al., 2016). En France, la prévalence de la coinfection VIH/VHC chez les HSH est de 5.6% (intervalle interquartile : 4.0–7.5), plus faible qu'en Amérique du Nord où elle atteint 11.2% (8.9-13.7), et comparable aux autres pays européens, 5.5% (4.4-6.6), d'après une récente méta-analyse (Jin et al., 2021). La prévalence de la coinfection VIH/VHC chez les UDI est très variable en Europe avec 70% en médiane (37-91). Elle est plus élevée en Amérique du Nord, 83% (61-94%) (Platt et al., 2016; Wiessing et al., 2014). La variabilité de la prévalence de la coinfection parmi les UDI dans les pays européens est décrite dans la [figure 3](#).

Nous nous focaliserons par la suite sur les objectifs de mortalité, un indicateur systématique de l'état de santé d'une population et de l'efficacité du système de soins et nous restreindrons nos analyses à la population des personnes ayant une coinfection VIH/VHC.

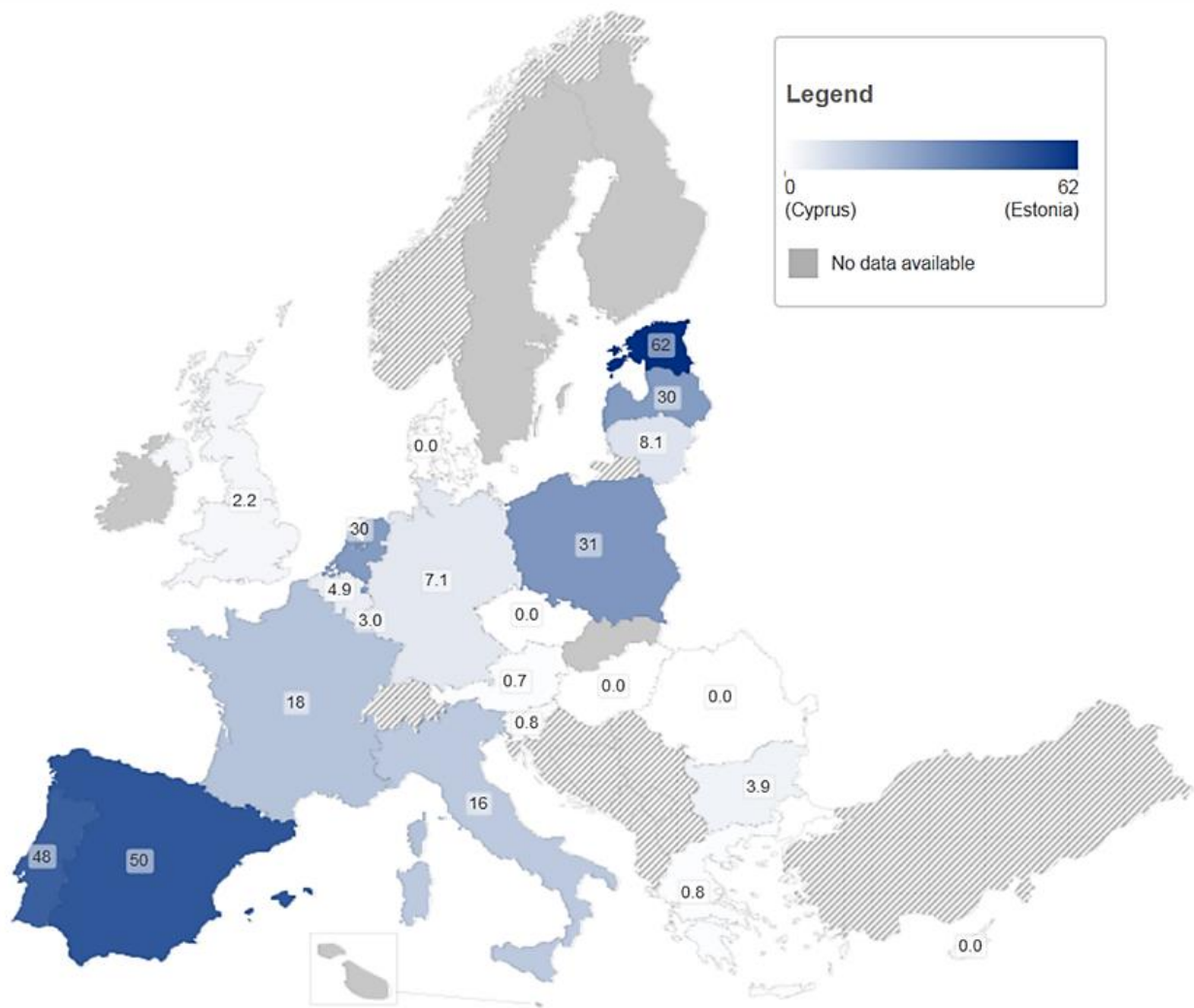


Figure 3. Proportion (%) de UDI avec une infection VHC qui ont une coinfection par le VIH en Europe ; données 2000-2011. D'après Wiessing *et al.*, 2014.

1.3.2. Revue de la littérature sur la mortalité des personnes vivant avec le VIH/VHC

1.3.2.1. Enjeux méthodologiques

Lors de l'étude de la mortalité chez les personnes ayant une coinfection VIH/VHC, quelques limites méthodologiques doivent être soulignées :

La comparaison avec d'autres études doit tenir compte de la prévalence des facteurs de risque de mortalité qui peut être différente selon le contexte ou le pays. Dans le cas des PVVIH avec une coinfection par le VHC, ces facteurs de risque peuvent être : la proportion d'UDI, certaines données comportementales comme la consommation d'alcool ou de tabac, ou encore la présence d'une triple-infection VIH/VHB/VHC.

Les durées de suivi peuvent être différentes, allant de quelques mois à des années, et les études plus récentes vont avoir plus de recul sur le suivi post-AAD.

Les études observationnelles anciennes ne sont pas comparables, notamment celles sur la mortalité des personnes avec une RVS comparée à celle des personnes qui n'ont pas atteint une RVS, car elles peuvent potentiellement présenter un biais de confusion. En effet, la cirrhose, le génotype 3 et l'âge étaient aussi bien associés aux échecs de traitements qu'à des résultats négatifs au long terme, ce qui ne veut pas nécessairement dire que l'absence de RVS conduit à des résultats négatifs au long terme. D'autres facteurs peuvent également être confondants : l'usage d'alcool et/ou drogues peut retarder l'accès au traitement et être associé à des échecs de traitement et donc à des résultats négatifs au long terme.

Les études observationnelles qui comparent des AAD à de l'IFN ont aussi un potentiel biais de confusion, car les patients qui avaient une maladie du foie avancée étaient rarement traités par de l'IFN alors qu'ils le sont par AAD actuellement, avec une potentielle fausse association entre traitement AAD et mortalité. On ne peut effectuer des comparaisons qu'entre des personnes qui seraient potentiellement éligibles à un traitement par IFN ou en ajustant par la durée du suivi. De même, les définitions de la guérison ne sont pas comparables pour les deux traitements (SVR24 pour le traitement avec IFN et SVR12 pour le traitement avec AAD) et peuvent induire un biais d'immortalité lorsque le suivi débute à la date de la guérison.

Les études observationnelles qui comparent les personnes vivant avec le VHC qui ont reçu des AAD à celles qui n'ont pas eu de traitement présentent un potentiel biais de sélection, car les personnes qui n'ont pas eu de traitement peuvent présenter des facteurs ayant un impact négatif à long terme. Par exemple, les personnes ayant une cirrhose n'étaient pas traitées par IFN alors que les critères de non-éligibilité au traitement AAD ne sont pas hépatiques mais plutôt socio-comportementaux (pathologies psychiatriques, abstinence chez les UDI ou les personnes dépendantes à alcool). Aussi un biais de détection peut être présent, car un patient non traité est souvent moins suivi et l'évènement d'intérêt ne sera pas mesuré. Il existe également un biais d'immortalité chez les patients traités, car la période entre diagnostic et traitement n'existe pas avec le groupe "non traité", et mène potentiellement à plus de détection et d'effets négatifs chez les non traités.

Enfin, les méthodes d'identification des décès peuvent varier selon les cohortes et notamment dans l'attribution des causes de décès. Les études récentes veillent à l'utilisation d'une méthode commune : CoDe qui a été développée pour le VIH, et adaptée à la coinfection par le VHC (Kowalska et al., 2011).

1.3.2.2. Etudes comparatives

Les études publiées sur l'incidence et le sur-risque de mortalité chez les personnes ayant une infection VHC en comparaison avec différentes populations de référence sont résumées dans le tableau 4. Les études publiées sur l'incidence et le sur-risque de mortalité chez les personnes ayant une coinfection VIH/VHC en comparaison avec différentes populations de référence sont résumées dans le tableau 5.

Tableau 4. Incidence et sur-risque de mortalité chez les personnes ayant une monoinfection par le VHC traitées par AAD par rapport à une population de référence

<i>Publication</i>	<i>Pays</i>	<i>Population</i>	<i>Population de référence</i>	<i>Incidence/1000 Personnes-Années (PA) [IC 95%]</i>	<i>Hazard Ratio (HR) ajusté [IC 95%]</i>
<i>(Simmons et al., 2015)</i>	Angleterre	Monoinfection VHC guéris par AAD	Non guéris par AAD	24 (13–42)	0.5 (0.37-0.67) Si cirrhose : 0.26 (0.18-0.74)
<i>(Backus et al., 2019)</i>	USA	Monoinfection VHC guéris par AAD	Non guéris par AAD	26 (24-28)	0.26 (0.22-0.31)
<i>(Carrat et al., 2019)</i>	France	Monoinfection VHC traités par AAD	Non traités, non guéris	9.5 (7.9-11.2)	0.48 (0.33-0.70)
<i>(Butt et al., 2020)</i>	USA	Monoinfection VHC guéris par AAD	Non guéris par AAD	FIB-4 <1.45 13.3 (11.6–15.2) FIB-4 : 1.46–3.25 16.8 (15.4–18.4) FIB-4 >3.25 38.5 (35.6–41.8)	0.1 (0.08-0.11)
<i>(Janjua et al., 2021)</i>	Canada	Monoinfection VHC guéris par AAD	Non traités, non guéris	19.5 (18.3–21.6)	0.19 (0.17-0.21)
<i>(Hamill et al., 2023)</i>	Canada (BC); Ecosse; Angleterre	Monoinfection VHC guéris par AAD	Population générale	Canada : 31.4 (29.3-33.7) Ecosse : 22.7 (20.7-25.0) Angleterre : 39.6 (35.4-44.3)	SMR sans cirrhose : 3.0 (2.7-3.2) SMR avec cirrhose : 13.6 (12.0-15.5)

SMR : ratio standardisé de mortalité

Tableau 5. Incidence et sur-risque de mortalité chez les personnes ayant une coinfection par le VIH/VHC par rapport à une population de référence

Publication	Pays	Population	Population de référence	Incidence/1000 PA [IC 95%]	HR ajusté [IC 95%]
(May et al., 2015)	Europe USA	Coinfection VIH/VHC	Monoinfection VIH		2.65 (2.31-3.04)
(Alejos et al., 2016)	Espagne	Coinfection VIH/VHC	Monoinfection VIH		1.37 (0.87-2.15)
(Kovari et al., 2016)	Suisse	Coinfection VIH/VHC guéris	Monoinfection VIH	10.2 (6.6-15.7)	
(Thornton et al., 2017)	Angleterre	Coinfection VIH/VHC	Monoinfection VIH	coinfection VIH/VHC 16.9 (14.5-19.6) coinfection VIH/VHB/VHC 21.9 (15.3-30.3)	RR 1.42 (1.15–1.76)
(Berenguer et al., 2017)	Espagne	Coinfection VIH/VHC	-	9.6 (7.4-12.4)	
(Salmon-Ceron et al., 2019)	France	Coinfection VIH/VHC	Monoinfection VHC		1.88 (1.15-3.06)
(X. Chen et al., 2019)	Chine	Coinfection VIH/VHC		-FIB-4 ≤ 3.25 2.9 (2.3-3.5) -FIB-4 > 3.25 5.8 (4.2-7.4)	
(Kronfli et al., 2019)	Canada	Coinfection VIH/VHC	-	32.9 (26.3–40.5)	
(Chalouni et al., 2020)	France	Coinfection VIH/VHC	Monoinfection VHC	22.2 (16.8–29.5)	1.93 (0.01-3.69)
(Butt et al., 2020)	Canada	Coinfection VIH/VHC	Sans infection	19.2 (18.0–20.6)	4.77 (4.43-5.13)
(Chalouni et al., 2023)	Europe USA	Coinfection VIH/VHC récente, guéris par AAD	Monoinfection VIH	2.7(1.1-5.5)	0.29 (0.12-0.73)
(Trickey et al., 2023)	Europe USA	Coinfection VIH/VHC guéris dans l'ère des AAD	-	Pas d'alcool 12.5 (9.3-16.8) - >20g/jour d'alcool 19.6 (11.4-33.7)	

La plupart des études chez les personnes avec une monoinfection VHC (tableau 4) se sont orientées vers les avantages d'une guérison par AAD par rapport aux patients non traités atteints d'une infection chronique par le VHC et par rapport à ceux chez qui le traitement a échoué et ont largement démontré un risque de mortalité plus faible (Hazard-ratio HR : 0.1-0.5).

Chez les PVVIH guéries par AAD (tableau 5), la mortalité varie de 10 à 22 décès pour 1000 personnes-années (PA) mais les études récentes en population coinfectée sont rares. Une étude qui a évalué les décès chez les PVVIH avec une infection récente par le VHC a trouvé une mortalité plus basse, de 2.7 décès pour 1000 PA (Chalouni et al., 2023).

Malgré des différences méthodologiques, les études décrites dans cette section montrent que la guérison par AAD améliore globalement la survie des personnes avec une monoinfection VHC ou une coinfection VIH/VHC. Cependant, la comparaison avec des populations similaires jamais infectées par l'hépatite C, en population générale ou avec des personnes ayant une monoinfection par le VIH ou par le VHC sont peu nombreuses et ne permettent pas de conclure sur l'évolution de la mortalité, au-delà de la guérison par AAD, chez les personnes ayant une coinfection VIH/VHC.

2. Hypothèses de recherche

Notre première hypothèse s'est orientée vers un sur-risque de décès chez les PVVIH ayant eu une coinfection par le VHC par rapport à une population comparable de PVVIH ayant une monoinfection. Nous avons choisi d'étudier cette comparaison car, d'une part, l'effet de l'infection par le VIH chez les personnes anciennement coinfectées par le VHC avait déjà été analysé en comparant la mortalité des PVVIH guéries par AAD à celle des personnes avec une monoinfection VHC guéries par AAD et un sur-risque de décès avait été trouvé (Chalouni et al., 2020) et d'autre part, nous voulions comprendre les spécificités de la population coinfectée par le VIH et le VHC en réduisant le biais de surveillance, car les PVVIH ont en général un suivi régulier, similaire entre les deux populations étudiées.

Par ailleurs, nous avons supposé que certains facteurs individuels, comme la consommation de tabac, d'alcool et de cannabis et certaines conditions de précarité ont un impact sur l'évolution post-guérison de l'hépatite C chez les personnes avec une coinfection VIH/VHC. Ces facteurs ont été décrits comme des potentiels facteurs de risque de morbidité et de mortalité prévalents chez les personnes avec une hépatite C ou une coinfection VIH/hépatite C (Innes et al., 2018; Santos et al., 2019).

De plus, nous avons supposé que, certaines variables contextuelles en termes de politiques sanitaires d'accès au traitement opioïde de substitution pour les usagers de drogues par voie injectable (qui représentent une grande partie des personnes avec une coinfection VIH/VHC) et de politiques sanitaires d'accès au traitement VHC ont un impact à long terme sur la mortalité des personnes avec une coinfection VIH/VHC ; ceci, en lien avec les caractéristiques intrinsèques de cette population, qui pourrait être sujette à un retard dans la prise en charge.

3. Participants et méthodes

3.1. ANRS CO4 FHDH

Les données de la base de données hospitalière française sur l'infection à VIH (Mary-Krause et al., 2014) ANRS CO4 FHDH ont été utilisées pour notre premier travail. Il s'agit d'une cohorte hospitalière et multicentrique avec des inclusions depuis 1989. Elle inclut des personnes vivant avec le VIH de type 1 ou 2. Les objectifs de la cohorte sont d'évaluer les différentes stratégies thérapeutiques, le risque de morbidité (principalement cancers et pathologies cardiovasculaires), de répondre à des questions de santé publique comme l'accès et le maintien dans la cascade de soins et de déterminer l'impact des coinfections.

Population étudiée

La cohorte ANRS CO4 FHDH rassemble les données de toutes les PVVIH des 186 comités régionaux de lutte contre le VIH (COREVIH) de France métropolitaine et d'outre-mer ([figure 4](#)) qui ont donné leur consentement éclairé pour participer à la cohorte. Les données d'hospitalisation ou de consultation à l'hôpital (consultation au minimum semestrielle) sont recueillies à partir des dossiers médicaux puis sont anonymisées et cryptées. Elles sont transmises sous le format Domevih à partir des sources Nadis (2/3 des centres), Domevih, Orbis et DIAMM-G. La mise à jour de la base de données après contrôle de données se fait une fois par an.

Les caractéristiques démographiques sont collectées à l'inclusion. Les biomarqueurs liés à l'infection par le VIH, les événements classant sida et non-classant sida et le traitement antirétroviral sont enregistrés à l'inclusion et à chaque suivi.

Collecte de données relatives à l'hépatite C

Depuis 2005, les données de coinfection par le virus de l'hépatite B ou C sont collectées. Elles incluent pour l'hépatite C, les biomarqueurs du VHC et les lignes de traitement.

La période d'étude s'étend du 01 septembre 2013, date de l'autorisation d'utilisation du Sofosbuvir (premier AAD), jusqu'au 30 septembre 2020. Les personnes perdues de vue ont

été définies comme celles n'ayant pas eu de recours dans les 18 mois précédant la dernière date de recours du centre, tous participants confondus.

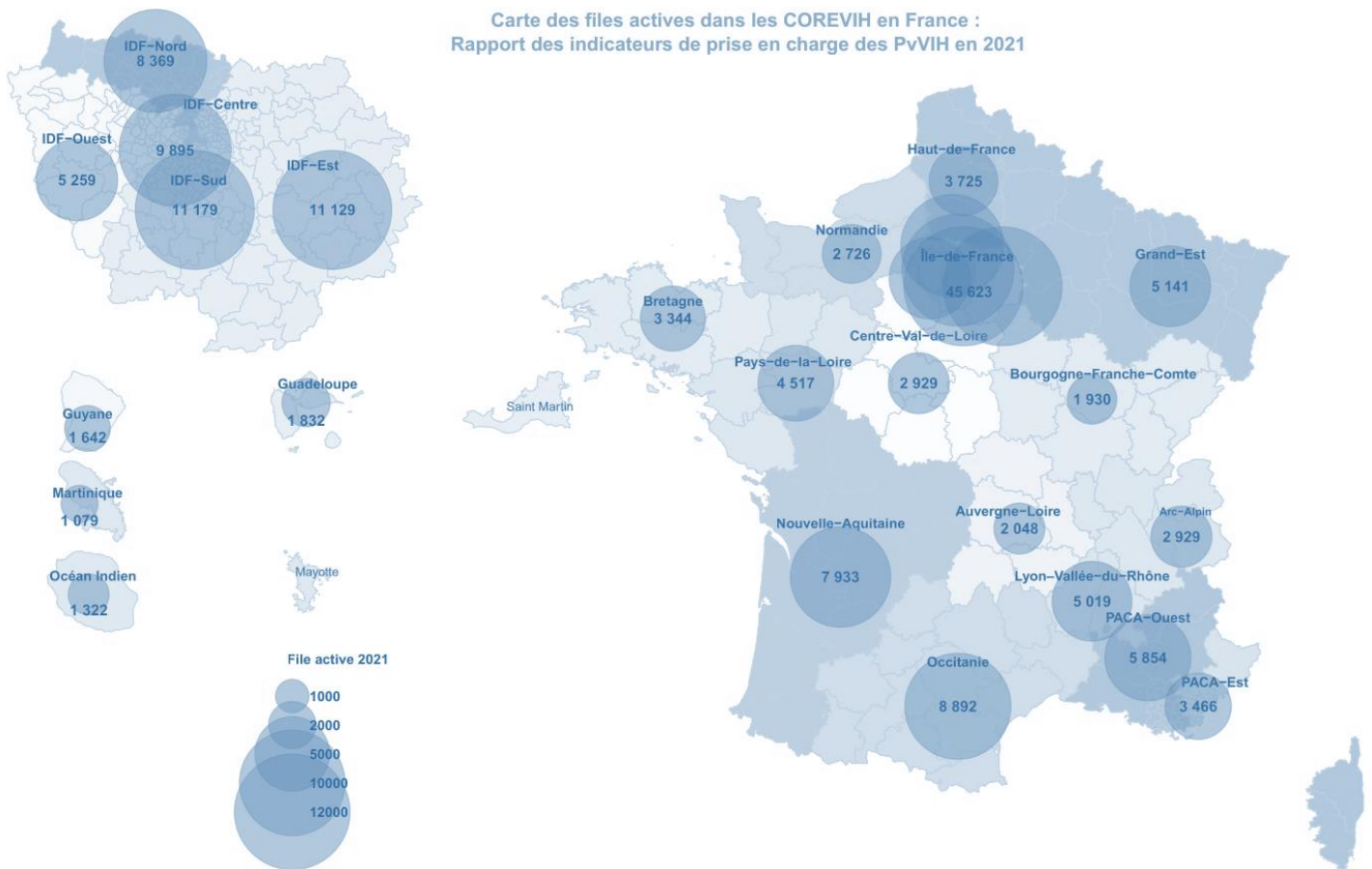


Figure 4. Carte du nombre de PVIH prises en charge par région dans les centres COREVIH et incluses dans la cohorte FHDH après consentement. D'après COREVIH, 2022.

Critères d'inclusion pour cette analyse :

- Participants avec une coinfection VIH/VHC présentant une réponse virologique soutenue – RVS12 – définie par une PCR négative obtenue au moins 12 semaines après la fin du traitement,
 - Après un traitement par AAD,
 - Avec une infection par le VIH-1 uniquement,
 - Présentant au moins une charge virale inférieure à 200 copies dans les 6 mois précédant la RVS12,
 - Ayant une mesure de CD4 dans les 6 mois autour de la RVS12,
 - Majeurs (âge ≥ 18 ans) au moment de la RVS12.
 - Absence de cirrhose
- Participants avec une mono-infection par le VIH-1 uniquement,

- Présentant une charge virale inférieure à 200 copies dans les 6 mois précédant la RVS12,
- Ayant au moins une mesure de CD4 dans les 6 mois autour de la RVS12,
- Majeurs (âge ≥ 18 ans) au moment de la RVS12.
- Absence de cirrhose

Critères d'exclusion :

- Participants traités par les inhibiteurs de protéase bocéprevir et télaprévir (à cause de leur courte durée sur le marché entre 2011 et 2013 et le peu d'intérêt clinique qu'ils présentent) et par des AAD qui n'ont pas eu d'autorisation de mise sur le marché (AMM).
- Participants ne présentant pas de recours dans le centre après la date de RVS12.

3.2. InCHEHC

Le consortium InCHEHC regroupe 11 cohortes de personnes vivant avec une mono-infection VIH ou une co-infection VIH/VHC dans 6 pays (France, Espagne, Australie, Pays-Bas, Canada, Suisse). Son but est d'améliorer les connaissances sur l'infection et la réinfection par le VHC des PVVIH, en identifiant les comportements à risque qui favorisent ces infections et de déterminer l'impact des interventions préventives, diagnostiques et thérapeutiques sur la co-infection, avant et après l'apparition des antiviraux à action directe. L'approbation d'un comité d'éthique réglementaire ou national a été demandée à chaque cohorte participant à InCHEHC. Le comité d'éthique de l'hôpital d'Alfred (Melbourne, Australie) a donné son accord pour InCHEHC (van Santen, Stewart, et al., 2023).

Population étudiée

InCHEHC inclut 105 806 PVVIH dont 10% ont une co-infection VIH/VHC traitée. Les données sont nationales, multicentriques ou hospitalières selon les cohortes. Seules les cohortes européennes et canadienne ont des données de mortalité (n=82 771) cf. tableau 6.

La sélection des cohortes nationales pour chaque pays a été faite sur des critères de représentation de la population d'intérêt, notamment le caractère multisite de la cohorte et la couverture de >50% de la population des PVVIH de chaque juridiction. Chaque cohorte

devait aussi inclure des sujets qui sont systématiquement dépistés pour le VHC et suivis, de même qu'une grande proportion de groupes avec des comportements à risque.

Les données collectées ont été recueillies par les investigateurs et médecins lors de visites médicales, dossiers médicaux et questionnaires. Un data manager a regroupé les informations dans une base de données sur chaque site et les a envoyées au coordinateur. Les données virologiques, sérologiques, immunologiques et génétiques, ont été transférées des laboratoires vers la base de données centrale de chaque site puis vers la base InCHEHC. Toutes les données ont été anonymisées avant l'envoi au centre et il n'y a pas eu d'analyses biologiques supplémentaires demandées aux participants. La fusion des bases de données des cohortes a été faite en 2020 et plusieurs projets en cours utilisent ces données (Harney et al., 2022; Isfordink et al., 2023; van Santen, Sacks-Davis, et al., 2023). Une nouvelle fusion des données est prévue pour fin 2023.

Tableau 6. Caractéristiques des cohortes ayant des données de mortalité

	<i>Cohorte</i>	<i>Participants</i>	<i>Coinfection VIH-VHC traitee (n)</i>	<i>Suivi</i>	<i>Date de début des inclusions</i>	<i>Mode de transmission (%)</i>	
						UDI	HSH
Canada	Canadian Coinfection Cohort	2077	741	6 mois	2003	83	24
France	ANRS CO3 Aquitaine	9296	1319	6-12 mois	1987	11	43
	SAIDCC	7466	59	6-12 mois	1992	4	54
	ANRS CO13 HEPAVIH	1723	466	6-12 mois	2005	65	14
Espagne	CORIS	16 725	644	annuel	2004	8	63
Pays-Bas	ATHENA	24 785	1040	annuel	1998	3	61
	MOSAIC	407		6 mois	2009	6	94
Suisse	Swiss HIV	20 740	857	annuel	1988	10	47
Total		83 219	5126				

UDI : usager de drogue injectable, HSH : hommes qui ont des rapports sexuels avec des hommes

Critères d'inclusion/exclusion pour ces analyses :

1) Première analyse :

Critères d'inclusion : Participants PVVIH avec test positif indiquant une infection antérieure ou en cours par le VHC.

Critères d'exclusion : Participants ne présentant pas de recours dans le centre après la date de premier test positif au VHC.

2) Deuxième analyse :

Critères d'inclusion : Participants avec une coinfection par le VIH/VHC présentant une réponse virologique soutenue – RVS12 – définie par une PCR négative obtenue au moins 12 semaines après la fin du traitement, après un traitement par AAD, ayant une mesure de CD4 dans les 6 mois autour de la RVS12 et majeurs (âge > 18 ans) au moment de la RVS12.

Critères d'exclusion :

- Participants traités par les inhibiteurs de protéase bocéprevir et télaprévir (à cause de leur courte durée sur le marché entre 2011 et 2013 et le peu d'intérêt clinique qu'ils présentent) et par des AAD qui n'ont pas eu d'AMM.
- Participants ne présentant pas de recours dans le centre après la date de RVS12.

La période d'étude s'étend du 01 septembre 2013, date de l'autorisation d'utilisation du sofosbuvir (premier AAD), jusqu'au 31 décembre 2019. Les personnes perdues de vue ont été définies comme celles n'ayant pas eu de recours dans les 18 mois précédant la dernière date de recours du centre, tous participants confondus.

3.3. Méthodes

Nous nous sommes intéressés à la survie des PVVIH avec une coinfection VHC. Pour étudier les variables explicatives associées à cette survie, nous avons utilisé deux types de modèles statistiques adaptés à l'analyse des données de durée (temps jusqu'à un évènement).

Modèle de Cox à risques proportionnels

Le modèle de Cox est un modèle semi-paramétrique basé sur l'hypothèse des risques proportionnels. Il permet de relier le risque instantané de survenue d'un évènement à des variables explicatives et permet de modéliser le délai de survenue de l'évènement étudié avec des données censurées, i.e. des données pour lesquelles on ne connaît pas l'état à la date de fin de l'étude.

Les évènements étudiés peuvent être la récurrence d'une maladie, la réponse à un traitement, ou le décès, entre autres. Les variables explicatives peuvent représenter des facteurs de

risque, des facteurs pronostiques, des traitements ou des caractéristiques intrinsèques au sujet.

Le modèle est exprimé sous la forme suivante :

$$\lambda(t) = \lambda_0(t) \exp(\beta z) \quad (1)$$

Où $\lambda_0(t)$ représente le risque de base, β le vecteur des coefficients de régression et z_i le vecteur des variables explicatives du patient i , ces variables pouvant être mesurées à la date d'entrée dans l'étude ou être dépendantes du temps.

Ainsi, le risque instantané se décompose en 2 termes dont l'un dépend du temps et l'autre des variables explicatives. Le rapport des risques instantanés de 2 individus dont les caractéristiques respectives sont différentes ne dépend pas du temps, il s'agit de risques proportionnels. Le modèle sera estimé par la maximisation de la vraisemblance partielle (Bradburn et al., 2003).

Modèle de Poisson modifié

Une approche alternative au modèle de Cox est l'extension de la régression de Poisson aux données de survie, à travers un modèle exponentiel par intervalles. En divisant le temps de suivi en $k = 1, \dots, K$ intervalles, où $K =$ le nombre d'évènements, et en supposant un risque constant dans chaque intervalle, on peut appliquer à des données de survie un modèle de Poisson :

$$d_{ik} \sim \text{Poisson}(\mu_{ik})$$

$$\log(\mu_{ik}) = \beta_1 x_i + \lambda_k + \log(y_{ik}) \quad (2)$$

Où d_{ik} est l'indicateur d'évènement, prenant la valeur 0 ou 1 (censuré ou évènement), représentant un processus de Poisson pour chaque patient pendant chaque intervalle de temps. β_1 est le coefficient de régression, λ_k est le risque de base au cours du kème intervalle de temps et y_{ik} le temps à risque. Si nous divisons le temps de suivi à chaque évènement en appliquant ce modèle de Poisson, l'estimation de β_1 est identique à celle d'un modèle de Cox à risques proportionnels. Ce modèle à l'avantage de pouvoir estimer des rapports de deux

taux d'incidences et des incidences ajustés sur des covariables (Crowther et al., 2012; Frome & Checkoway, 1985).

Estimation robuste de la variance

Nous avons dans les analyses effectuées dans le cadre de cette thèse des données corrélées (soit des données appariées avec une possible sélection multiple d'un même participant, soit des données répétées). Dans ces cas les estimations des coefficients peuvent être correctes mais la variance peut être estimée de façon incorrecte. La prise en compte de la corrélation a été faite par l'utilisation des méthodes adaptées (*generalized estimating equations* GEE ou modèle de Cox) avec un estimateur robuste de la variance, dit « estimateur sandwich », qui permet d'obtenir une estimation cohérente de la variance en attribuant des poids moindres aux valeurs aberrantes (Zou, 2004).

4. Guéris du VHC et sous contrôle virologique VIH : toujours plus de décès ?

La première partie du projet a comparé la mortalité, toutes causes confondues, chez les PVVIH sous contrôle virologique du VIH (< 200 copies/mL) guéries du VHC (groupe G1) par AAD à la mortalité, toutes causes confondues, chez les personnes ayant une monoïnfection par le VIH sous contrôle virologique de la cohorte nationale hospitalière ANRS-CO4 FHDH (groupe G2).

Les PVVIH de guéris du VHC avec une charge virale VIH contrôlée et ayant initié un AAD entre 09/2013 et 09/2020 ont été incluses. Un appariement à un maximum de 10 personnes ayant une monoïnfection VIH avec une charge virale VIH contrôlée (suivis à la date de guérison du VHC) a été fait sur l'âge (+/-5 ans), le sexe, le mode de transmission du VIH (HSH, UDI, ou autre), le statut SIDA et l'IMC (+/-1). Des modèles de régression de Poisson avec une estimation robuste de la variance ont été utilisés pour comparer la mortalité dans les deux groupes, en tenant compte des facteurs d'appariement, de l'année de la première sérologie VIH et du nadir des CD4.

Un total de 3961 PVVIH guéries du VHC par AAD (G1) et 33 872 PVVIH ayant une monoïnfection (G2) ont été incluses. La durée médiane du suivi était de 3.7 ans pour G1, intervalle interquartile : (2.0-4.6), et de 3.3 ans (1.7-4.4) pour G2. L'âge médian était de 52.0 ans (47.0-56.0) et 29 116 (77.0%) étaient des hommes. Dans G1, 373 (8.5%) avaient une cirrhose. 150 décès sont survenus dans G1 et 509 dans G2, avec des estimations respectives de survie à cinq ans de 93% (IC 95%, 92%-94%) et de 98% (IC 95%, 97%-98%). G1 était associé à un risque plus élevé de décès (rapport des taux d'incidence, IRR : 3.7; IC 95 % 2.0-4.6), tout comme le sexe masculin (IRR : 2.13; IC 95 % 1.54-2.95), le stade SIDA (IRR : 1.57; IC 95 % 1.09-2.28), un diagnostic VIH établi avant l'année 2000 (IRR : 1.69; IC 95 % 1.01-2.84) et un IMC bas (IRR : 1.95; IC 95 % 1.39-2.76). Le risque de décès dans G1 par rapport à G2 était plus élevé après 12 mois de suivi (IRR, 0-12 mois : 1.54; IC 95% 1.07-2.23 vs. IRR 12-60 mois : 2.89; IC 95% 1.90-4.38).

Malgré la guérison du VHC et la suppression virale du VIH, les PVVIH ayant une coinfection par le VHC guéries par AAD ont présenté un risque plus élevé de mortalité toutes causes

confondues que les PVVIH ayant une mono-infection, même après contrôle du nadir des CD4 et ce risque semble accru après 12 mois de suivi.

Le détail de ces résultats est présenté dans les prochaines pages dans l'article "Mortality in hepatitis C virus-cured vs. hepatitis C virus-uninfected people with HIV" analysant les données des participants de la cohorte ANRS CO4 FHDH (section 3.1) et publié en avril 2023 dans la revue *AIDS*.

Mortality in hepatitis C virus-cured vs. hepatitis C virus-uninfected people with HIV

Maria-Bernarda Requena^a, Sophie Grabar^{a,b}, Emilie Lanoy^a,
Gilles Pialoux^c, Eric Billaud^d, Claudine Duvivier^e, Philippe Merle^f,
Lionel Piroth^g, Pierre Tattevin^h, Dominique Salmonⁱ,
Laurence Weiss^j, Dominique Costagliola^a and Karine Lacombe^{a,j}

Objective: It is unknown whether hepatitis C virus (HCV)-cured people with HIV (PWH) without cirrhosis reached the same mortality risk as HCV-uninfected PWH. We aimed to compare mortality in PWH cured of HCV by direct-acting antivirals (DAAs) to mortality in individuals with HIV mono-infection.

Design: Nationwide hospital cohort.

Methods: HIV-controlled participants without cirrhosis and HCV-cured by DAAs started between September 2013 and September 2020, were matched on age (± 5 years), sex, HIV transmission group, AIDS status, and body mass index (BMI) (± 1 kg/m²) to up to 10 participants with a virally suppressed HIV mono-infection followed at the time of HCV cure ± 6 months. Poisson regression models with robust variance estimates were used to compare mortality in both groups after adjusting for confounders.

Results: The analysis included 3961 HCV-cured PWH (G1) and 33 872 HCV-uninfected PWH (G2). Median follow-up was 3.7 years in G1 [interquartile range (IQR): 2.0–4.6], and 3.3 years (IQR: 1.7–4.4) in G2. Median age was 52.0 years (IQR: 47.0–56.0), and 29 116 (77.0%) were men. There were 150 deaths in G1 [adjusted incidence rate (aIR): 12.2/1000 person-years] and 509 (aIR: 6.3/1000 person-years) in G2, with an incidence rate ratio (IRR): 1.9 [95% confidence interval (CI), 1.4–2.7]. The risk remained elevated 12 months post HCV cure (IRR: 2.4 [95% CI, 1.6–3.5]). Non-AIDS/non-liver-related malignancy was the most common cause of death in G1 (28 deaths).

Conclusions: Despite HCV cure and HIV viral suppression, after controlling on factors related to mortality, DAA-cured PWH without cirrhosis remain at higher risk of all-cause mortality than people with HIV mono-infection. A better understanding of the determinants of mortality is needed in this population.

Copyright © 2023 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.

AIDS 2023, **37**:1297–1306

Keywords: direct-acting antiviral agents, HIV/hepatitis C coinfection, mortality, sustained virologic response

^aSorbonne Université, INSERM, Pierre Louis Institute of Epidemiology and Public Health, IPLESP, ^bAP-HP, Public Health Unit, Saint-Antoine Hospital, ^cSorbonne Université, AP-HP, Department of Infectious Diseases, Tenon Hospital, Paris, ^dUniversité de Nantes, INSERM UIC 1413, Department of Infectious Diseases, CHU Hôtel Dieu, Nantes, ^e Université de Paris Cité, AP-HP, Necker Hospital, Department of Infectious Diseases, INSERM, U1016, Institut Cochin, CNRS, UMR8104, Necker-Pasteur Infectiology Center, IHU Imagine, Institut Pasteur, Necker-Pasteur Infectiology Center, Paris, ^fUniversité Lyon 1, Department of Hepatology, de la Croix-Rousse Hospital, Hospices Civils de Lyon, Lyon, ^gUniversity of Bourgogne-Franche-Comté, INSERM, Clinical Epidemiology unit CIC1432, Department of Infectious Diseases, Dijon University Hospital, Dijon, ^hDepartment of Infectious Diseases and Intensive Care Medicine, CHU de Rennes, Rennes, ⁱ Université Paris Cité, Department of Immunology and Infectious Diseases, AP-HP Hôtel-Dieu, and ^jAP-HP, Department of Infectious Diseases, Saint-Antoine Hospital, Paris, France.

Correspondence to Maria-Bernarda Requena, Inserm UMR-S1136, 27 rue Chaligny, 75012 Paris, France.

E-mail: maria.requena@iplesp.upmc.fr

Received: 10 January 2023; revised: 29 March 2023; accepted: 31 March 2023.

DOI:10.1097/QAD.0000000000003569

ISSN 0269-9370 Copyright © 2023 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.
Copyright © 2023 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.

1297

Introduction

Over the past 20 years, all-cause mortality in people with HIV (PWH) has declined thanks to combination antiretroviral therapy (cART) [1,2]. However, mortality remains higher than in the general population [1,3]. Among causes of death, AIDS-defining events were predominant before 2012 and were often associated to late HIV diagnosis [4]. Yet, deaths related to AIDS-defining events tended to be replaced by non-AIDS defining causes: non-AIDS infections, cancers, cardiovascular disease, liver disease, and substance use-related deaths [1,5]. Coinfections with chronic hepatitis viruses, including hepatitis C virus (HCV), were particularly associated with a higher mortality [6–8]. Predictors for death in this population were poor HIV control with lower CD4 cell counts and a higher HIV viral load [9]. The introduction of interferon-free therapies with direct-acting antivirals (DAAs) in 2014 resulted in the cure of >90% of persons living with HCV with and without HIV infection [10], and positively impacted overall mortality in the following years [11,12]. Still, despite recovery from HCV, people with HIV coinfection have a higher residual risk of death than people with an HCV mono-infection, and this risk persists long after HCV cure [13]. This is mainly due to the presence of nonhepatic factors often existing in individuals living with HIV/HCV, such as cardiovascular disease, diabetes, alcohol consumption, drug use, and smoking [14]. Few studies have compared the mortality in people with HIV mono-infection to the mortality in PWH cured of HCV by DAAs in the absence of cirrhosis and studied potential predictors of mortality risk in HCV-cured PWH. To better explore mortality in HCV-cured PWH without severe hepatic disease and with HIV control this study estimated the incidence of death and compared all-cause mortality in PWH achieving HIV viral suppression (<200 copies/ml) and cured of HCV by DAAs without cirrhosis, to all-cause mortality in individuals with a virally suppressed HIV mono-infection.

Methods and participants

ANRS CO4 FHDH cohort

For this analysis, participants were selected from the Agence Nationale de Recherches sur le SIDA et les hépatites virales (ANRS) CO4 French Hospital Database on HIV cohort (ANRS CO4 FHDH), a nationwide hospital-based multicenter, open cohort with ongoing inclusions since 1989. By December 2020, 217 257 participants with HIV infection had been included from 186 hospital centers located throughout France. Individuals are included in ANRS CO4 FHDH if they have documented HIV-1 or HIV-2 infection and have given their written informed consent for their data to be used for research purposes. Participants are followed at each outpatient visit or hospital admission, and standardized variables are collected if a new clinical manifestation, a

new treatment, or a change in biological markers is noted in a 6-month interval [15].

The cohort was initially approved by the French data protection agency (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés; CNIL) on 27 November 1991 (Journal Officiel, 17 January 1992). The research authorization was updated to comply with the new regulations, including the General Data Protection Regulation. The ANRS CO4 FHDH cohort was approved by the CERES (Comité d'Expertise pour les Recherches, les Études et les Évaluations dans le domaine de la Santé) on 20 July 2018 and as a hospital data warehouse by the CNIL on 19 February 2021. The CNIL authorized the cohort to conduct research projects on the data warehouse on 30 March 2021.

Data collection

Demographic characteristics are collected at study inclusion. HIV-related biomarkers, AIDS and non-AIDS clinical events, and antiretroviral treatment are collected prospectively at study entry and at each follow-up visit. Since 2005, information on coinfection with hepatitis B and C has been added to the database. Data on hepatitis C includes HCV-related biomarkers and information on HCV treatments at study entry and each follow-up visit. Deaths are also recorded prospectively with their date and cause, using the cause of death (CoDe) in HIV protocol [3], which is specifically designed for classifying causes of death in HIV-infected persons.

Eligibility criteria

Participants with HIV/hepatitis C virus coinfection and hepatitis C virus cured with direct-acting antivirals

For this analysis, participants with HIV/HCV coinfection cured by DAAs [Group 1 (G1)] were eligible if they were over 18 years old, if they had at least one cohort visit after baseline, at least one HIV viral load <200 copies/ml within 6 months before the index date (date of HCV cure), and if they started DAAs between September 2013 and September 2020. The <200 copies/ml threshold was used for HIV suppression to account for changes in lower detection limits of viral load assays. We included participants who were enrolled in clinical trials in 2013–2014 and received DAAs before marketing authorization, as well as nonresponders to interferon therapy. Participants treated with boceprevir or telaprevir (first generation DAAs) and those who did not have at least one cohort visit after baseline were excluded from the analysis, as well as participants with reinfection, defined as the first positive HCV RNA test after the index date. Participants with cirrhosis, as determined by the algorithm provided in Figure S1, Supplemental Digital Content, <http://links.lww.com/QAD/C862>, were also excluded. This was done to avoid selection bias, as cirrhosis prevalence was higher in G1, probably due to a better screening in this group, and is related to liver mortality. These participants were included in a sensitivity analysis. Follow-up began at the index date,

that is, the date of HCV cure in participants living with HIV/HCV.

HCV cure was determined by the presence of a sustained virological response (SVR12), defined as an undetectable HCV RNA in serum or plasma (≤ 15 IU/ml) 12 weeks after DAA completion, as defined by the European Association for the Study of the Liver (EASL) [16]. Since some participants did not have an SVR strictly evaluated at 12 weeks after the end of treatment, and since median treatment duration was 12 weeks [12,13] for 3898/3961 participants with available DAA treatment dates on medical records, a negative HCV PCR >24 weeks after treatment initiation or an SVR12 date registered in the database before the end date for this analysis (31/12/2020) were used as a surrogate definition for SVR12.

Participants with HIV mono-infection

Up to 10 participants with HIV mono-infection followed at the index date were matched to PWH cured of HCV by DAAs. In participants with HIV mono-infection, the index date corresponded to the HCV cure date of the matched participant living with HIV/HCV ± 6 months. Participants with HIV mono-infection were selected if they were over 18 years old, had at least one follow-up visit after the index date, had at least one HIV plasma viral load <200 copies/ml within 6 months before the index date, did not have cirrhosis, and if they never had a positive HCV-RNA or anti-HCV antibody test. Matching was performed on age (± 5 years), HIV transmission group (men who have sex with men (MSM), injecting drug users (IDUs), or other), AIDS status, and body mass index (BMI) (± 1 kg/m²). Multiple selections of a given participant with HIV-mono-infection, possibly at different index dates, were allowed. When BMI values were missing, participants living with HIV cured of HCV by DAAs were matched only on the other matching factors.

Statistical analysis

Continuous baseline characteristics were described by their median (interquartile range), and categorical baseline characteristics by their absolute and relative frequencies. The Pearson χ^2 test was used to compare categorical variables, and the Wilcoxon test for continuous variables.

The primary outcome was death. Follow-up began at the index date and continued until the date of death, last visit, 31 December 2020, or 60 months, whichever occurred first. Loss to follow-up was defined as not having a visit for 18 months or more. The maximum follow-up (60 months) was selected based on the DAA availability for PWH (2015). Follow-up of participants with HIV-mono-infection was right-censored to the follow-up duration of the participant with DAA-cured HIV/HCV-co-infection to which they were matched, as the main interest was to measure the effect of past co-infection in participants with HIV/HCV co-infection and HCV cured with DAAs.

Kaplan–Meier 5-year survival rates were estimated in participants with DAA-cured HIV/HCV-co-infection and in those with HIV-mono-infection. All-cause death rates per 1000 person-years (PY) and 95% confidence intervals (CIs) were estimated using Poisson regression with robust sandwich variance estimators calculated using a GEE model with an independent correlation structure; to account for clustering and multiple selection of a given participant with HIV-mono-infection [17]. Poisson regression models with robust sandwich variance estimators were used to compare mortality between participants with DAA-cured HIV/HCV-co-infection and those with HIV-mono-infection adjusting for age, sex, HIV transmission group, AIDS status, year of HIV diagnosis, CD4⁺ T-cell nadir, and BMI. Primary analyses were done to evaluate the risk of death from 0 to 60 months, and separate models evaluated the risk between 0 and 12 and 12–60 months. The 12-month cutoff was selected according to the incidences per 6-month period of follow-up as shown in Table S1, Supplemental Digital Content, <http://links.lww.com/QAD/C856>. Four sensitivity analyses were performed, adding time with ART exposure in the model, including participants with cirrhosis, restricting analyses to participants with HIV viral load <200 copies/ml, and modeling with Cox proportional hazards. Statistical significance was defined as a *P*-value <0.05. All statistical analyses were completed using SAS software, Version 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, North Carolina, USA).

Role of the funding source

The funding sources did not have any role in study design, collection of data, analysis, manuscript writing or the decision to submit for publication.

Results

Population characteristics

G1 participant selection is described in Figure 1. In the ANRS-CO4 FHDH cohort, there were 3970 participants living with HIV cured of HCV by DAAs (G1) who had at least one HIV-1 viral load <200 copies/ml in the 6-month period before HCV cure, and no HCV reinfection nor cirrhosis. Of these, 3961 were matched to 33 872 participants with HIV mono-infection (G2) who had at least one HIV-1 viral load <200 copies/ml in the 6-month period preceding the index date. Matching on the five criteria was possible for 3690 (93%) G1 participants, and there were 30 835 participants in G2 that were matched more than once. Participants in G1 who inject drugs had a smaller number of matched participants with HIV mono-infection than the other HIV transmission groups, resulting in some imbalance of the baseline characteristics of the two groups despite matching.

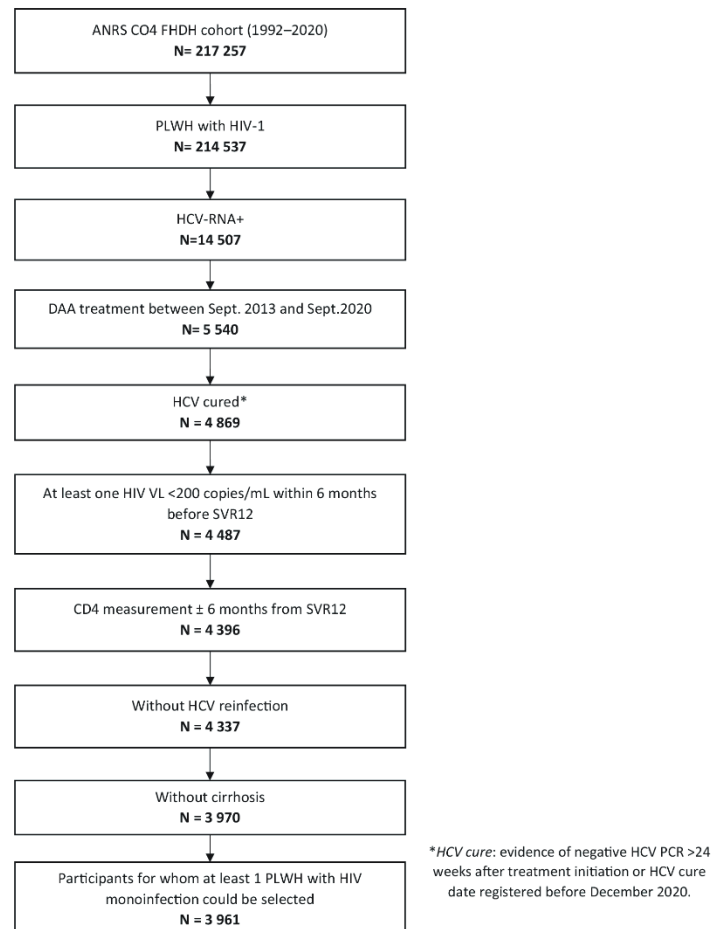


Fig. 1. Participant selection – Group 1: participants with DAA-cured HIV/HCV coinfection. AIDS, acquired immunodeficiency syndrome; DAA, direct-acting antiviral; HCV, hepatitis C virus; HIV, human immunodeficiency virus; SVR12, sustained virologic response 12 weeks after the end of treatment.

Participants' characteristics are described in Table 1. Median age was 52.0 years [interquartile range (IQR), 47.0–56.0]. Male participants were predominant ($n = 29, 116, 77.0\%$). Median BMI was 22.9 (IQR, 20.8–25.2). The HIV transmission group was IDUs for 12 326 participants (32.6%) and MSM for 12 480 (33.0%). Also, 7892 participants (20.9%) had an AIDS status before the index date.

Compared to those in G2, participants in G1 were diagnosed with HIV infection at an earlier period (median: 1993 vs. 2000) and had a lower median CD4⁺ T-cell nadir before HCV cure (183 [81–304] vs. 214 [88–341] cells/mm³). Median time between first positive anti-HCV antibody test and DAA treatment was 14.0 years (IQR 3.2–22.5) in G1. The proportion of HBV coinfection was low in both groups. The median testing

Mortality of people with HIV/hepatitis C virus-cured compared to people with HIV only Requena *et al.* 1301

Table 1. Participants' baseline characteristics.

Characteristics at index date (date of HCV cure from matched participant with HIV/HCV coinfection ± 6 months)	Participants with HIV/HCV coinfection cured by DAAs – Group 1* (n = 3961)		Participants with HIV mono-infection – Group 2* (n = 33 872) ¹	
	N	Median [IQR] or n (%)	N	Median [IQR] or n (%)
Age (years) ¹	3961	52.4 [47.5; 56.4]	33 872	51.9 [46.9; 56.0]
Men ²	3961	2963 (74.8%)	33 872	26 153 (77.2%)
Origin	3961		33 872	
Metropolitan France		2915 (73.6%)		24 231 (71.5%)
Sub-Saharan Africa		289 (7.3%)		4465 (13.2%)
Other ³		757 (19.1%)		5176 (15.3%)
HIV acquisition group ²	3961		33 872	
IDU		1625 (41.0%)		10 701 (31.6%)
MSM		1140 (28.8%)		11 340 (33.5%)
Other		1196 (30.2%)		11 831 (34.9%)
Year of HIV+ diagnosis	3952	1993 [1987; 2004]	33 828	2000 [1992; 2008]
Time with HIV VL <200 copies/ml (years)	3961	9.0 [5.0; 13.5]	33 872	8.0 [4.0; 12.5]
Time with ART (years)	3948	17.2 [8.2; 21.1]	33 813	13.9 [6.1; 19.8]
AIDS before index date ⁴	3961	948 (23.9%)	33 872	6944 (20.5%)
BMI (kg/m ²) ⁵	3804	22.8 [20.4; 25.2]	33 611	22.9 [20.8; 25.2]
CD4 ⁺ cell count ± 6 months (cells/ μ l)	3961	665 [470; 896]	33 872	660 [464; 878]
CD4 T-cell nadir (cells/ μ l)	3961	183 [81; 304]	33 872	214 [88; 341]
Alcohol consumption (daily)	2185		4505	
None		1281 (58.6%)		2811 (62.4%)
<40 g		732 (33.5%)		1513 (33.6%)
>40 g		172 (7.9%)		181 (4.0%)
Positive HBsAg ± 6 months	1131	48 (4.2%)	10 741	529 (4.9%)
Year of HCV cure	3958	2017 [2016; 2018]	–	–
Time between first positive anti-HCV antibody and DAA treatment (years)	3961	14.0 [3.2; 22.5]	–	–
HCV genotype	3593		–	
1		1881 (52.3%)		–
2		121 (3.4%)		–
3		565 (15.7%)		–
4		1012 (28.2%)		–
Other		14 (0.4%)		–
		Participants with HIV/HCV coinfection cured by DAAs – Group 1* (n = 3961)		Participants with HIV mono-infection – Group 2* (n = 33 872)
	N	n (%)	N	n (%)
HIV treatment	3898		33 365	
2 NRTI + 1 INSTI		1649 (42.3%)		10 983 (32.9%)
2 NRTI + 1 NNRTI		955 (24.5%)		10 212 (30.6%)
2 NRTI + 1 boosted PI		438 (11.2%)		4497 (13.5%)
Other triple therapy or >3 ARV		401 (10.3%)		3515 (10.5%)
Dual therapy		385 (9.9%)		3513 (10.5%)
PI boosted monotherapy		70 (1.8%)		645 (2.0%)
HCV treatment	3961		–	
Sofosbuvir/Ledipasvir		2011 (50.8%)		–
Sofosbuvir/Velpatasvir		590 (14.9%)		–
Daclatasvir/Sofosbuvir		535 (13.5%)		–
Sofosbuvir/Ribavirin		393 (9.9%)		–
Other		432 (10.9%)		–

AIDS, acquired immunodeficiency syndrome; BMI, body mass index; DAAs, direct-acting antivirals; HCV, hepatitis C virus; HIV, human immunodeficiency virus; IDU, injecting drug user; INSTI, integrase strand transfer inhibitor; MSM, men who have sex with men; NNRTI, nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor; NRTI, nucleos(t)ide reverse transcriptase inhibitor; VL, viral load.

*Note: Having at least one HIV VL <200 copies/ml 6 months before the index date was required for baseline.

¹The dataset of participants with HIV mono-infection (Group 2) includes participants that were matched to more than one participant in Group 1 and that were therefore repeated.

²Matching criteria.

³Other origins were: Western Europe, northern Africa, Eastern Europe, Asia, Central & South America, Middle East, French Antilles, other French West Indies countries, North America, non-French West Indies, and French Guyana

frequency for HCV antibodies during the study period was every 343 days (IQR: 167–552).

Median follow-up time was 3.7 years in G1 (IQR = 2.0–4.6), and 3.3 years (IQR = 1.7–4.4) in G2, corresponding to 12 915 PY and 103 778 PY, respectively. Overall, 307 (7.8%) individuals in G1 and 2368 (7.0%) in G2 were lost to follow-up, respectively.

Incidence of all-cause mortality

During the first 5 years of follow-up, 150 participants died in G1 and 509 in G2, yielding respective 5-year death probability estimates of 6% (95% CI 5–7) and 2% (95% CI 2–3), respectively (Fig. 2). The adjusted incidence rate (aIR) was 12.2/1000 PY (95% CI 8.7–17.1) in G1 and 6.3/1000 PY (95% CI 4.9–8.0) in G2 (Table 2). The absolute risk of death in G1 was not significantly different in the 0–12 and 12–60 months periods [aIR/1000 PY 9.8 (5.9; 16.4) vs. 12.1 (7.9; 18.7), respectively, $P=0.06$], while the risk of death in G2 was lower in the 12–60 months period compared to the 0–12-month period [aIR/1000 PY 0–12 months: 8.1 (5.8; 11.3) vs. 12–60 months: 5.1 (3.8; 7.0), $P<0.0001$] (Table 2).

Causes of death

During the 0–60 month-period of follow-up, cause of death was reported for 118 of the 150 deaths in G1 and 400 of the 509 deaths in G2. The most common causes of death in G1 were non-AIDS/non-liver related malignancies [$n=28$ (17.3%)], liver-related disease [$n=26$ (17.3%)], cardiovascular disease [$n=12$ (8.0%)], and AIDS-defining disease [$n=11$ (7.3%)]. G2 had a higher proportion of non-AIDS/non-liver related malignancies [$n=134$ (26.3%)] and cardiovascular disease [$n=59$ (11.6%)] but a lower proportion of AIDS-defining disease [$n=23$ (4.5%)] and liver-related disease [$n=20$ (3.9%)]. There were five deaths (2.5%) attributed to overdose in G1 and 0 in G2. Liver-related deaths were deaths related to HCC: 8 in G1 and 10 in G2; hepatic failure: 1 in G1 and 1 in G2; and progression of viral hepatitis disease: 17 in G1 and 9 in G2 (Table S2, Supplemental Digital Content, <http://links.lww.com/QAD/C857>).

Risk factors of death after hepatitis C virus cure

Results from model evaluating the risk of death from 0 to 60 months are presented in Table 3. HCV past coinfection was associated with a higher risk of all-cause death despite cure (IRR = 1.9, 95% CI 1.4–2.7), as first HIV diagnosis

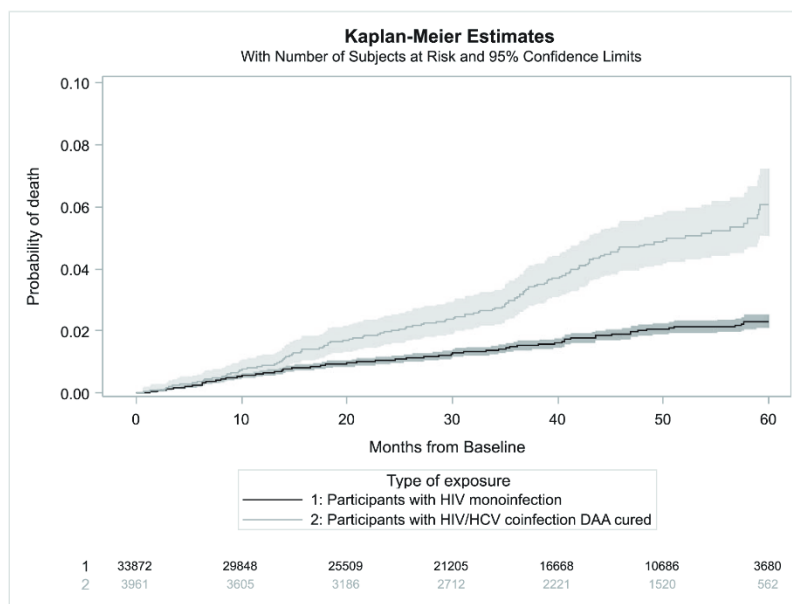


Fig. 2. Predicted probability of death over time according to HCV coinfection. HCV, hepatitis C virus.

Mortality of people with HIV/hepatitis C virus-cured compared to people with HIV only Requena *et al.* 1303**Table 2.** Adjusted analysis for the association of HIV/HCV coinfection group and mortality – comparison between overall, 0–12 months, 12–60 months analysis.

Analysis	Overall censored at 60 months		0–12 months		12–60 months	
	N	Deaths	N	Deaths	N	Deaths
Exposure						
HIV/HCV Coinfection DAA cured – Group 1	3961	150	3961	33	3531	117
HIV Mono-infection – Group 2*	33 872	509	33 872	197	28 996	312
Adjusted incidence rate/1000 PY [95% CI]						
in Group 1	12.2	[8.7; 17.1]	9.8	[5.9; 16.4]	12.1	[7.9; 18.7]
in Group 2*	6.3	[4.9; 8.0]	8.1	[5.8; 11.3]	5.1	[3.8; 7.0]
Incidence Rate Ratio Group 1/Group 2 [†]	1.9	[1.4; 2.7]	1.2	[0.8; 1.9]	2.4	[1.6; 3.5]

CI, confidence interval; DAAs, direct-acting antivirals; HCV, hepatitis C virus; HIV, human immunodeficiency virus; IR, incidence rate; IRR, incidence rate ratio; PY, person years.

*The dataset of participants with HIV mono-infection (Group 2) includes participants that were matched to more than one participant in Group 1 and that therefore were repeated.

[†]Adjusted for age, sex, HIV transmission route, AIDS status, year of HIV diagnosis, CD4⁺ T-cell nadir, and BMI.

before 2000 (IRR = 2.7, 95% CI 1.7–4.3), and BMI <18.5 (IRR = 2.1, 95% CI 1.5–3.1).

In the first 12 months of follow-up, HCV past coinfection was not associated with mortality (IRR = 1.2, 95% CI 0.78–1.9) (Table S3, Supplemental Digital Content, <http://links.lww.com/QAD/C858>). After 12 months of follow-up, the risk of death was higher in G1 compared to G2 (IRR = 2.4, 95% CI 1.6–3.5). The same factors identified in the model with 0–60 months of follow-up were associated with the risk of death after 12 months of follow-up (Table S4, Supplemental Digital Content, <http://links.lww.com/QAD/C859>). Sensitivity analyses adding time with ART to the model with 0–60 months of follow-up, resampling the dataset to include 362 (in G1) and 118 (in G2) patients with cirrhosis, and restricting analyses to participants with HIV viral load <200 copies/ml during follow-up retrieved similar results (Table S5, Supplemental Digital Content, <http://links.lww.com/QAD/C860>). A time-to-event analysis using a Cox proportional hazards model with robust sandwich variance estimators for paired data that excluded participants with HIV VL <200 copies/ml

during follow-up and adjusted for matching variables, year of HIV diagnosis, time-varying CD4⁺ T-cell values, and BMI also retrieved similar results (Table S6, Supplemental Digital Content, <http://links.lww.com/QAD/C861>).

Discussion

In the ANRS CO4 FHDH cohort [15] the overall mortality in participants with HIV and a DAA-virologically cured HCV infection without cirrhosis was found to be higher compared to participants with HIV mono-infection, all with cART-mediated HIV suppression (12.2/1000 PY vs. 6.3/1000 PY, adjusted IRR = 1.9 95% CI 1.4–2.7). The risk of death was significantly higher after 12 months following HCV cure while there was no difference in the first 12 months of follow-up.

One of our major results is that, despite being HCV cured and after adjusting for potential confounding factors such as CD4⁺ cell counts and group of transmission described in

Table 3. Factors associated with death. Data censored at 60 months of follow-up.

	N	deaths	Unadjusted IR/ 1000 PY [95% CI]	Adjusted IR*/1000 PY [95% CI]	Unadjusted IRR [95% CI]	Adjusted IRR* [95% CI]	P-value
Exposure							
HIV/HCV coinfection DAA cured	3961	150	11.6 [9.9;13.6]	12.2 [8.7;17.1]	2.3 [1.7;3.1]	1.9 [1.4;2.7]	<0.0001
HIV mono-infection	33 872	509	5.0 [3.9;6.4]	6.3 [4.9;8.0]	1.00	1.00	
Year of the HIV diagnosis							0.0002
<2000	19 460	500	7.9 [6.3;10.0]	13.3 [10.5;16.2]	1.00	1.00	
≥ 2000	18 320	158	3.1 [2.2;4.3]	5.9 [3.9;8.8]	0.4 [0.3;0.6]	0.5 [0.3;0.7]	
BMI (kg/m ²)							<0.0001
<18.5	2435	87	11.8 [8.6;16.2]	12.7 [8.7;18.6]	2.2 [1.5;3.3]	2.1 [1.5;3.1]	
≥18.5	34 980	564	5.3 [4.2;6.6]	6.0 [4.8;7.5]	1.00	1.00	

AIDS, acquired immunodeficiency syndrome; BMI, body mass index; CI, confidence interval; DAAs, direct-acting antivirals; HCV, hepatitis C virus; HIV, human immunodeficiency virus; IDU, injecting drug user; IR, incidence rate; IRR, incidence rate ratio; MSM, men who have sex with men; PY, person years; SVR12, sustained virologic response 12 weeks after the end of treatment.

*Adjusted for age, sex, HIV transmission route, AIDS status, year of HIV diagnosis, CD4⁺ T-cell nadir, and BMI.

previous studies, participants with HIV/HCV cured with DAAs were more likely to die than participants with HIV mono-infection in the first 5 years following cure [6]. In a study of HIV/HCV coinfecting and HCV-mono-infected participants by Chalouni *et al.* [18], individuals with HIV/HCV were found to remain at a higher risk of all-cause mortality than participants with an HCV mono-infection, despite HCV cure with DAAs. In conjunction with our results, this suggests that HIV/HCV coinfection leads to worse survival outcomes than either HIV or HCV mono-infection, even after HCV cure, at least in the first 5 years following cure. Chalouni *et al.* [18] also found that the higher risk of all-cause death in participants with HIV/HCV compared to those with HCV mono-infection was related to an elevated risk of non-liver-related death, in a population of tobacco and alcohol users. This concurs with our findings, where non-liver non-AIDS related malignancies account for a high proportion of deaths in participants with a previous coinfection, whatever the period of follow-up considered.

Contrary to Chalouni *et al.* [18], we found that liver-related deaths are still a common cause of death in this population despite HCV cure even in the absence of cirrhosis at time of DAA treatment. We also found that all-cause mortality was associated with male sex, HIV diagnosis before 2000, AIDS status, and low BMI – risk factors that have also been described elsewhere [19,20]. In vitro studies have shown a persistent T-cell exhaustion after HCV-RNA cure in HCV infection that depends on time with the infection. In addition, persistence of low levels of chronic immune activation as well as an immune suppressive environment may contribute in some cases to an increased risk of cardiovascular diseases and to decreased immune control against cancer and viral reactivation, especially in people with an HIV/HCV coinfection [21,22]. Participants in the HIV/HCV coinfection group in our study had a median time between first positive anti-HCV antibody and DAA treatment of 14.9 years [3.7; 22.8]. This could support the hypothesis of a longstanding HCV infection that could lead to worse outcomes in the group of people with HIV/HCV coinfection compared with people with HIV mono-infection. A longer follow-up may show whether this will disappear overtime.

Another finding in our analysis was that participants with HIV mono-infection had a lower risk of death after the first 12 months from baseline compared to the first 12 months, while the absolute risk of death was consistent at 0–12 months and at 12–60 months in participants living with HIV/HCV cured of HCV with DAAs.

A higher risk of all-cause mortality compared to the general population has been described to persist in HCV mono-infected patients in the years following HCV cure [23,24]. It has been hypothesized that late presentation and frequent lost-to-follow-up periods in people living

with HCV, due to the silent progression of the disease and experience with previous ineffective HCV treatments, hinders the care cascade and results in poorer outcomes [25,26]. To our knowledge, the difference in mortality between periods in participants with HIV/HCV cured by DAAs and in those with HIV-mono-infection has not been described elsewhere, due to the relatively recent arrival of DAA treatments and thus short follow-up periods after DAA cure.

Strengths and limitations

A major strength in our study is the large number of participants. As a result, the comparison between the mortality of participants living with HIV/HCV to participants with HIV mono-infection can yield estimates that are more precise. This, combined with a median follow-up of 3.7 and 3.3 years for G1 and G2, respectively, permitted the observation of a sufficient number of events in both groups. Moreover, our population is comparable to other major European and American cohorts and population-based studies: [27,28] The EUROSIDA study reported 74% of males, a median age of 56 years, 27.8% of prior AIDS diagnosis, and 8% of cirrhosis in 1178 participants with HIV/HCV from Western European countries [27]. Similarly, a U.S.-based study including 1346 Medicare beneficiaries with HIV/HCV and who were DAA treated had 87.5% men, a median age of 56 years, and 7.3% participants with cirrhosis [28]. These findings give us greater confidence in the generalization of results for the HIV/HCV and DAA-cured population globally.

This study has several limitations. First, behavioral data were often missing (alcohol and tobacco) or not collected (active IDU). These factors have been independently associated with mortality in previous studies [29,30]. Secondly, there may be an underreporting of deaths in the ANRS CO4 FHDH cohort but, if so, the proportion of underreported deaths should be the same in G1 and G2, as illustrated by the similar percentage of lost-to-follow-up participants in the two groups. In addition, not all causes of death were available, but most were well characterized. Thirdly, as we considered only treatments that are currently the standard of care, PWH cured for HCV with interferon were excluded from our study. This is a potentially different HCV-cured population, which used to be carefully selected for treatment, without decompensated liver disease or other comorbidities. Lastly, we observed an absolute risk of death that remains high in HIV/HCV participants cured of HCV after 12 months while it decreases in HIV mono-infected patients. A longer period of follow-up may change this estimation and be necessary to eventually witness a decrease in mortality.

Conclusion

PWH enrolled in the ANRS CO4 FHDH cohort with HCV infection, without cirrhosis, and cured with oral DAAs have worse survival outcomes than participants

with HIV mono-infection, despite HIV viral suppression, after adjusting for confounding factors, with no significant difference in the first 12 months, and a significant difference from 12 to 60 months. Tailoring health services to reach WHO targets for HCV micro-elimination in the HIV population is one component of the strategy to defeat HCV as a public health threat [31,32]. In addition, it is paramount to address the issue of mortality in PWH with cured HCV, even in those who do not have cirrhosis. A closer and longer follow-up and further research on the determinants, including the social and behavioral ones, of liver and non-liver-related causes of death are needed to elucidate the reasons for the persistence of a higher relative risk of death over the first 5 years in people with HIV who are cured of HCV compared to people with HIV mono-infection.

Acknowledgements

We thank the ANRS CO4 FHDH (French Hospital Database on HIV) team for providing the data and Jonathan Bellen for providing useful computer algorithms.

Funding: This work was funded by Sidaction, grant n°12275. The French Hospital Database on HIV is funded by ANRS | Maladies infectieuses émergentes, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), and the French Ministry of Health.

Author contributions: K.L. and M.B.R. conceptualized the study and obtained funding. M.B.R., E.L., S.G., and D.C. had full access to the data. D.C. and S.G. coordinated data analysis and data collection. M.B.R. and E.L. were responsible for data management. M.B.R. did the statistical analysis. This manuscript was drafted by M.B.R., S.G., D.C., and K.L. M.B.R., S.G., C.D., D.S., G.P., E.B., L.P., L.W., P.M., P.T., D.C., and K.L. edited the manuscript for important intellectual content. All authors approved the final version for publication and had ultimate responsibility for the decision to submit for publication.

Declaration of interests: D.C. reports an HIV grant from Janssen (2019–2020), personal fees from Gilead (2020) and Pfizer (2022) for lectures outside the submitted work. K.L. reports support for boards, educational activities, and travel grants from Gilead, MSD, Janssen, Abbvie, and ViiV Healthcare outside the submitted work. E.B. reports support for attending meetings from Gilead and MSD outside the submitted work. All other authors declare no competing interests.

Data sharing: The data that support the findings of this study are available upon reasonable request and will be subject to approval by the scientific committee. The data are not publicly available due to privacy or ethical restrictions.

Funding source: Sidaction, ANRS/MIE, INSERM, and the French Ministry of Health.

Posted history: This manuscript was previously posted to SSRN: doi: <https://dx.doi.org/10.2139/ssrn.4196958>.

Conflicts of interest

There are no conflicts of interest.

Part of this work was presented at the International Liver Congress 2021 under poster number PO-2836.

References

- Croxford S, Kitching A, Desai S, Kall M, Edelstein M, Skingsley A, *et al.* Mortality and causes of death in people diagnosed with HIV in the era of highly active antiretroviral therapy compared with the general population: an analysis of a national observational cohort. *Lancet Public Health* 2017; **2**:e35–e46.
- 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**:e349–e356.
- Edwards JK, Cole SR, Breger TL, Rudolph JE, Filiaireau LM, Buchacz K, *et al.* Mortality among persons entering HIV care compared with the general U.S. population: an observational study. *Ann Intern Med* 2021; **174**:1197–1206.
- Revised surveillance case definitions for HIV infection among adults, adolescents, and children aged <18 months and for HIV infection and AIDS among children aged 18 months to <13 years – United States, 2008. Available at: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5710a1.htm> [Accessed 25 August 2021].
- 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; **28**:1181–1191.
- Bull ZA, Wong S, Rossi C, Binka M, Wong J, Yu A, *et al.* Concurrent hepatitis C and B virus and human immunodeficiency virus infections are associated with higher mortality risk illustrating the impact of syndemics on health outcomes. *Open Forum Infect Dis* 2020; **7**:ofaa347.
- Thornton AC, Jose S, Bhagani S, Chadwick D, Dunn D, Gilson R, *et al.* Hepatitis B, hepatitis C, and mortality among HIV-positive individuals. *AIDS Lond Engl* 2017; **31**:2525–2532.
- Alejos B, Hernandez V, Iribarren J, Gonzalez-Garcia J, Hernando A, Santos J, *et al.* Overall and cause-specific excess mortality in HIV-positive persons compared with the general population: role of HCV coinfection. *Medicine (Baltimore)* 2016; **95**:e4727.
- Kronfli N, Bhatnagar SR, Hull MW, Moodie EEM, Cox J, Walmsley S, *et al.* Trends in cause-specific mortality in HIV-hepatitis C co-infection following hepatitis C treatment scale-up. *AIDS Lond Engl* 2019; **33**:1013–1022.
- Schlabe S, Rockstroh JK. Advances in the treatment of HIV/HCV coinfection in adults. *Expert Opin Pharmacother* 2018; **19**:49–64.
- 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.
- Berenguer J, Rodríguez-Castellano E, Carrero A, Von Wichmann MA, Montero M, Galindo MJ, *et al.* Eradication of hepatitis C virus and nonliver-related nonacquired immune deficiency syndrome-related events in human immunodeficiency virus/hepatitis C virus coinfection. *Hepatology* 2017; **66**:344–356.
- Chalouni M, Pol S, Sogni P, Fontaine H, Lacombe K, Jean-Marc-Lacombe, *et al.* Increased mortality in HIV/HCV-coinfected compared to HCV-monoinfected patients in the DAA era due to nonliver-related death. *J Hepatol* 2020; **74**:37–47.
- Tacke F, Boeker KH, Klinker H, Heyne R, Buggisch P, Pathil A, *et al.* Baseline risk factors determine lack of biochemical response after SVR in chronic hepatitis C patients treated with DAAs. *Liver Int* 2019; **40**:539–548.

15. Mary-Krause M, Grabar S, Lievre L, Abgrall S, Billaud E, Boue F, et al. **Cohort profile: French hospital database on HIV (FHDH-ANRS CO4).** *Int J Epidemiol* 2014; **43**:1425–1436.
16. Pawlowsky J-M, Negro F, Aghemo A, Berenguer M, Dalgard O, Dusheiko G, et al. **EASL recommendations on treatment of hepatitis C: final update of the series.** *J Hepatol* 2020; **73**:1170–1218.
17. Royall RM. **Model robust confidence intervals using maximum likelihood estimators.** *Int Stat Rev Rev Int Stat* 1986; **54**:221–226.
18. Chalouni M, Pol S, Sogni P, Fontaine H, Lacombe K, Marc-Lacombe J, et al. **Increased mortality in HIV/HCV-coinfected compared to HCV-monoinfected patients in the DAA era due to nonliver-related death.** *J Hepatol* 2021; **74**:37–47.
19. Shili-Masmoudi S, Sogni P, de Ledinghen V, Esterle L, Valantin M-A, Poizat-Martin I, et al. **Increased liver stiffness is associated with mortality in HIV/HCV coinfected subjects: The French nationwide ANRS CO13 HEPAVIH cohort study.** *PLoS One* 2019; **14**:e0211286.
20. Janjua NZ, Wong S, Abdia Y, Jeong D, Buller-Taylor T, Adu PA, et al. **Impact of direct-acting antivirals for HCV on mortality in a large population-based cohort study.** *J Hepatol* 2021; **75**:1049–1057.
21. Tomerle P, Wolski D, Subudhi S, Aljabban J, Hoogeveen RC, Damasio M, et al. **Differentiation of exhausted CD8+ T cells after termination of chronic antigen stimulation stops short of achieving functional T cell memory.** *Nat Immunol* 2021; **22**:1030–1041.
22. Gobran ST, Ancuta P, Shoukry NH. **A tale of two viruses: immunological insights into HCV/HIV coinfection.** *Front Immunol* 2021; **12**:3192.
23. D'Ambrosio R, Degasperis E, Anolli MP, Fanetti I, Borghi M, Soffredini R, et al. **Incidence of liver- and nonliver-related outcomes in patients with HCV-cirrhosis after SVR.** *J Hepatol* 2022; **76**:302–310.
24. Innes H, McDonald S, Hayes P, Dillon JF, Allen S, Goldberg D, et al. **Mortality in hepatitis C patients who achieve a sustained viral response compared to the general population.** *J Hepatol* 2017; **66**:19–27.
25. Santos M, Protopopescu C, Delarocque-Astagneau E, Bourlière M, Petrov-Sanchez V, Di Beo V, et al. **Late presentation for HCV care: Time to target people with diabetes and/or hazardous alcohol use (ANRS CO22 HEPATHER cohort).** *Liver Int* 2022; **42**:38–49.
26. Aleman S, Söderholm J, Büsch K, Kövamees J, Duberg A-S. **Frequent loss to follow-up after diagnosis of hepatitis C virus infection: a barrier towards the elimination of hepatitis C virus.** *Liver Int* 2020; **40**:1832–1840.
27. Fursa O, Mccroft A, Lazarus JV, Amele S, Lundgren J, Matulionyte R, et al. **The hepatitis C cascade of care in HIV/HCV-coinfected individuals in Europe- regional and intra-regional differences.** *AIDS* 2021; **36**:423–435.
28. Yin X, Kong L, Du P, Jung J. **Effects of direct-acting antiviral treatment on reducing mortality among Medicare beneficiaries with HIV and HCV coinfection.** *AIDS Care* 2021; **0**:1–8.
29. 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* 2019; **24**:1069–1084.
30. Cotte L, Hocqueloux L, Lefebvre M, Pradat P, Bani-Sadr F, Huleux T, et al. **Microelimination or not? The changing epidemiology of human immunodeficiency virus-hepatitis C virus coinfection in France 2012–2018.** *Clin Infect Dis* 2021; **73**:e3266–e3274.
31. Mangia A, Cotugno R, Cocomazzi G, Squillante MM, Piazzolla V. **Hepatitis C virus micro-elimination: where do we stand?** *World J Gastroenterol* 2021; **27**:1728–1737.
32. Loko M-A, Salmon D, Carrieri P, Winnock M, Mora M, Merchadou L, et al. **The French national prospective cohort of patients co-infected with HIV and HCV (ANRS CO13 HEPAVIH): early findings, 2006–2010.** *BMC Infect Dis* 2010; **10**:303.

5. Utilisateurs de drogues injectables : une population vulnérable dans l'ère des AAD

Parmi les personnes vivant avec le VIH et le VHC, les UDI ont historiquement connu des taux de mortalité plus élevés que les autres groupes de population. Les AAD, qui ont permis un taux de guérison du VHC de plus de 90 % indépendamment de la coinfection par le VIH, ont fait diminuer cette mortalité. Cependant, on ne connaît pas encore les tendances en matière de mortalité chez les personnes vivant avec le VIH et le VHC à l'ère des AAD. En utilisant les données de l'International Collaboration on Hepatitis C Elimination in HIV Cohorts (InCHEHC), nous avons comparé les changements de mortalité avant/après la disponibilité des AAD dans trois groupes : UDI, HSH et tous les autres participants.

Nous avons inclus les participants de l'InCHEHC avec le VIH/VHC suivis entre 2010 et 2019 au Canada, en France, aux Pays-Bas, en Espagne et en Suisse. Le risque de mortalité toutes causes confondues a été comparé dans les trois groupes à l'aide de modèles de régression à risques proportionnels de Cox, ajustés pour le sexe, l'âge, la fibrose avancée/cirrhose et la période avant/après la disponibilité des AAD.

Sur les 11 029 participants, 76 % étaient des hommes, 46 % étaient des UDI, l'âge médian de départ était de 46 ans (intervalle interquartile [IQR] : 40 ; 51), et le nombre médian de cellules T CD4 était de 490 cellules/mm³ (IQR : 327 ; 689). Au cours de la période d'étude (suivi médian 7.2 ans (IQR : 3.7 ; 10.0)), 6143 (56%) participants ont reçu un traitement contre le VHC, 4880 (44%) ont été guéris, et 1322 participants sont décédés (taux de mortalité : 1.81/100 PA [intervalle de confiance à 95% (IC 95%) : 1.72-1.91]).

Dans l'ensemble, les taux de mortalité étaient plus élevés chez les UDI que chez les HSH (2.5/100 PA [IC 95% : 2.3-2.6] contre 0.8/100 PA [IC 95% : 0.7-0.9], respectivement).


Contrairement aux femmes ayant d'autres modes de transmission, celles qui s'injectaient des drogues avaient un risque de mortalité plus élevé que les hommes qui ne s'injectaient pas de drogues et que les hommes qui n'étaient pas des HSH (Hazard-Ratio ajusté (aHR) [IC 95%] : 1.3 [1.0-1.6]). Après la disponibilité des AAD, la mortalité a diminué chez les HSH aux Pays-

Bas, en Espagne et en Suisse et a augmenté chez les UDI au Canada (aHR [IC 95%] : 1.39 [0.95-2.04]).

La mortalité toutes causes confondues n'a pas diminué chez les UDI vivant avec le VIH après la mise à disposition des AAD. Les déterminants des décès cause-spécifique (liés à la drogue, au VIH ou au VHC) doivent être identifiés pour expliquer la persistance d'une mortalité élevée chez les PVVIH UDI à l'ère des AAD.

Ces résultats sont présentés dans les prochaines pages dans l'article "All-cause mortality before and after DAA availability among people living with HIV and HCV: an international comparison between 2010 and 2019" analysant les données des participants de la multi-cohorte InCHEHC (section 3.2) et publié dans la revue *International Journal of Drug Policy*.

1 **All-cause mortality before and after DAA availability among people**
2 **living with HIV and HCV: an international comparison between 2010**
3 **and 2019**

4 Maria-Bernarda Requena¹, Camelia Protopopescu^{2, }, Ashleigh C. Stewart^{3,4}, Daniela K. van Santen⁵,
5 Marina B. Klein⁶, Inmaculada Jarrin^{7,8}, Juan Berenguer^{8,9}, Linda Wittkop^{10,11,12}, Dominique Salmon¹³,
6 Andri Rauch¹⁴, Maria Prins^{5,15}, Marc van der Valk^{15,16}, Rachel Sacks-Davis^{3,4,17}, Margaret E
7 Hellard^{3,4,17,18}, Patrizia Carrieri², Karine Lacombe^{1,19}, on behalf of the INCHEHC Collaboration

8 Corresponding author

9 Affiliations

- 10 1. Sorbonne Université, INSERM, Pierre Louis Institute of Epidemiology and Public Health, iPLESP, Paris, France
11 2. Aix Marseille Univ, INSERM, IRD, SESSTIM, Sciences Economiques & Sociales de la Santé & Traitement de
12 l'Information Médicale, ISSPAM, Marseille, France
13 3. Disease Elimination Program, Burnet Institute, Melbourne, Australia
14 4. School of Public Health and Preventive Medicine, Monash University, Melbourne, Australia
15 5. Department of Infectious Diseases, Public Health Service of Amsterdam, Amsterdam, the Netherlands
16 6. Division of Infectious Diseases, McGill University Health Centre, Montreal, Canada
17 7. Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain
18 8. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Infecciosas, CIBERINFEC, Madrid, Spain
19 9. Infectious Diseases. Hospital General Universitario Gregorio Marañón, IISGM, Madrid, Spain
20 10. Université de Bordeaux, ISPED, INSERM, Bordeaux Population Health Research Center, U1219, CIC-EC 1401,
21 Bordeaux, France
22 11. Inria équipe SISTM, Talence, France
23 12. CHU de Bordeaux, Service d'information médicale, INSERM, Institut Bergonié, CIC-EC 1401, Bordeaux,
24 France
25 13. Université Paris Descartes, Service Maladies Infectieuses et Tropicales, AP-HP, Hôpital Cochin, Paris, France
26 14. Department of Infectious Diseases, Inselspital, Bern University Hospital, University of Bern, Bern,
27 Switzerland
28 15. Department of Infectious Diseases, Amsterdam Infection and Immunity Institute, AI&II, Amsterdam UMC,
29 University of Amsterdam, Amsterdam, the Netherlands
30 16. Stichting HIV Monitoring, Amsterdam, the Netherlands
31 17. Melbourne School of Population and Global Health, University of Melbourne, Melbourne, Australia

32 18. Department of Infectious Diseases, The Alfred and Monash University, Melbourne, Australia

33 19. AP-HP, Department of Infectious Diseases, Saint-Antoine Hospital, Paris, France

34

35 **Words: 4187**

36

37 **Abstract Words: 295 (max. 300)**

38 **Background:**

39 Among people living with HIV and hepatitis C virus (HCV), people who inject drugs (PWID) have
40 historically experienced higher mortality rates. Direct-acting antivirals (DAA), which have led to a 90%
41 HCV cure rate independently of HIV co-infection, have improved mortality rates. However, DAA era
42 mortality trends among PWID with HIV/HCV remain unknown. Using data from the International
43 Collaboration on Hepatitis C Elimination in HIV Cohorts (InCHEHC), we compared pre/post-DAA
44 availability mortality changes in three groups: PWID, men who have sex with men (MSM), and all other
45 participants.

46 **Methods:**

47 We included InCHEHC participants with HIV/HCV followed between 2010 and 2019 in Canada, France,
48 the Netherlands, Spain, and Switzerland. All-cause mortality hazard was compared in the three groups,
49 using Cox proportional hazards regression models adjusted for sex, age, advanced fibrosis/cirrhosis,
50 and pre/post DAA availability.

51 **Results:**

52 Of the 11 029 participants, 76% were men, 46% were PWID, baseline median age was 46 years
53 (interquartile range [IQR]=40;51), and median CD4 T-cell count was 490 cells/mm³ (IQR=327;689). Over
54 the study period (median follow-up=7.2 years (IQR=3.7;10.0)), 6143 (56%) participants received HCV
55 treatment, 4880 (44%) were cured, and 1322 participants died (mortality rate=1.81/100 person-years
56 (PY) [95% confidence interval (CI)=1.72-1.91]).

57 Overall, PWID had higher mortality rates than MSM (2.5/100 PY [95%CI=2.3-2.6] vs. 0.8/100 PY
58 [95%CI=0.7-0.9], respectively). Unlike women with other transmission modes, those who injected
59 drugs had a higher mortality hazard than men who did not inject drugs and men who were not MSM
60 (adjusted Hazard-Ratio (aHR) [95%CI]=1.3[1.0-1.6]). Post-DAA availability, mortality decreased among
61 MSM in the Netherlands, Spain, and Switzerland and increased among PWID in Canada (aHR
62 [95%CI]=1.73 [1.15-2.61]).

63 **Conclusion:**

64 Post-DAA availability, all-cause mortality did not decrease in PWID. Determinants of cause-specific
65 deaths (drug-related, HIV-related, or HCV-related) need to be identified to explain persistently high
66 mortality among PWID in the DAA era.

67 **Keywords:** HIV; Hepatitis C virus; Direct-acting antivirals; Mortality; People Who Inject Drugs

68 **Introduction**

69 The introduction of direct-acting antivirals (DAA) in 2014 resulted in shorter treatment durations,
70 fewer side effects, and hepatitis C virus (HCV) cure rates over 90% for people living with HCV,
71 independently of HIV co-infection (Carrat et al., 2019; Patel et al., 2020). This positively impacted HCV-
72 related morbidity and mortality in subsequent years (Janjua et al., 2021; Salmon-Ceron et al., 2019).

73 Among people who inject drugs (PWID) living with HCV, several factors associated with all-cause
74 mortality may counteract the benefits of DAA treatment. In high-income countries, these factors
75 include late presentation (including late screening) and poorer retention in HCV care (Yousafzai et al.,
76 2021), leading to a higher HCV-related cirrhosis and liver cancer burden in PWID, especially in Western
77 Europe (Degenhardt et al., 2016). Furthermore, in the context of the current opioid crisis in North
78 America, opioid-related deaths in PWID have dramatically increased over the last decade (Fischer et
79 al., 2019; Hayashi et al., 2018; OECD, 2019; Sun et al., 2022). Modifiable harms, such as tobacco and
80 unhealthy alcohol use (Kronfli et al., 2019), as well as HIV-coinfection with delayed access to HIV care
81 (Chalouni et al., 2020; Farhadian et al., 2022), may also impact all-cause mortality in this population.
82 Despite the potential reasons for excess mortality in PWID living with HIV/HCV, the impact of DAA
83 treatment on all-cause death rates in this population is still unknown.

84 Besides individual factors, context may also induce considerable inter-country variability in mortality
85 trends in PWID living with HIV/HCV. Context-related factors include differences in national HIV/HCV
86 care strategies, non-uniform access to DAA across countries and over time, as well as different local
87 HIV/HCV transmission epidemiology (Beletsky et al., 2021; Yousafzai et al., 2021).

88 Using data from participants living with HIV/HCV in the International Collaboration on Hepatitis C
89 Elimination in HIV Cohorts (InCHEHC) - which comprises eleven cohorts from six countries in three
90 continents (van Santen et al., 2023) - we aimed to compare inter-country all-cause mortality changes
91 in the pre-DAA and DAA eras, in PWID, MSM, and all other cohort participants.

92

93 **Methods and participants**

94 ***Data collection***

95 InCHEHC is an ongoing consortium of eleven prospective cohorts of people living with HIV, with or
 96 without HCV co-infection, from Australia, Canada, France, the Netherlands, Spain, and Switzerland.
 97 InCHEHC cohorts prospectively collect sociodemographic and clinical data, including longitudinal HCV
 98 antibody and RNA testing, HIV viral load, CD4 T-cell count, and HIV and HCV treatment.

99 Data for InCHEHC were prepared and combined using an adapted version of the HIV Cohorts Data
 100 Exchange Protocol (HICDEP – <https://hicdep.org/>) for HIV collaborations.

101 Ethical approval for each participating prospective cohort was provided by a regulatory or national
 102 ethics committee. Approval for the multi-cohort InCHEHC was granted by the Alfred Hospital Ethics
 103 Committee in Melbourne, Australia.

104 The number of visits per participant varied by cohort and was primarily guided by the standard of care
 105 guidelines for people living with HIV in Europe or North America.

106 ***Definitions***

107 HCV exposure was defined as a positive HCV antibody or HCV RNA test result. In this article, the term
 108 ‘pre-DAA period’ corresponds to the period between 2010 and the country-specific date when DAA
 109 became available. Note that DAA was initially restricted in all the countries involved but was mostly
 110 available for people living with HIV. Access criteria are detailed in [Supplementary Table S1](#).
 111 Unrestricted availability only arrived between March and November 2017, depending on the country.
 112 The term ‘post-DAA period’ corresponds to the period between the country-specific date of restricted
 113 DAA availability and 2019. Spontaneous clearance was defined as two negative HCV tests at least 28
 114 days apart, with no evidence of treatment. HCV treatment clearance was defined as a sustained
 115 virologic response (SVR), understood here as either the first negative HCV RNA test 12 weeks after the
 116 end of DAA treatment (SVR12), or the first negative HCV RNA test 24 weeks after the end of interferon-
 117 based treatment (SVR24). Reinfection was defined as any positive HCV RNA test after spontaneous or
 118 treatment clearance as described above.

119 ***Study population and follow-up period***

120 For the present analysis, we included data for people living with both HIV and HCV from seven InCHEHC
 121 cohorts with mortality data from five countries (no mortality data on Australia were available)
 122 ([Supplementary Table S1](#)). To be included, participants had to have at least one visit after cohort
 123 inclusion between 1 January 2010 and 31 December 2019. The former date was chosen as most

124 cohorts had available data, while the latter was chosen as mortality rates and mortality ascertainment
 125 may have varied during the COVID-19 pandemic. Only visits more than thirty days apart were included.
 126 Follow-up began at the baseline date, which was defined as either 1 January 2010 for individuals with
 127 prior HCV exposure, or as the first HCV exposure date for individuals with no HCV positive exposure
 128 before 1 January 2010. Follow-up ended at the date of death, last visit, or 31 December 2019,
 129 whichever occurred first. All cohorts provided data until 31 December 2019 except the Saint-Antoine
 130 Infectious Disease Clinical Cohort (SAIDCC), which provided data until 31 December 2017.

131 ***Statistical analysis***

132 Continuous baseline characteristics were described by their median and interquartile range (IQR).
 133 Categorical baseline characteristics were described by their absolute and relative frequencies. Follow-
 134 up was dichotomized into the two DAA periods defined above (i.e., pre- and post-DAA periods)
 135 ([Supplementary Table S1](#)). We used Lexis expansion to account for participants transitioning between
 136 periods, so that participants contributed with their corresponding at-risk time in pre- and post-DAA
 137 periods. The study outcome was time between the baseline date and death from all causes, as a
 138 continuous variable. Deaths were ascertained individually by each cohort, as linkage with national
 139 deaths registries was not available.

140 ***Mortality rates***

141 All-cause mortality rates per 100 person-years (PY) and their 95% confidence intervals (CI) were
 142 described by country for both DAA periods. Standardized mortality rates by country and period were
 143 computed using standardization to a reference participant cohort (SHCS Swiss cohort) on age, sex,
 144 year, and HIV and/or HCV mode of transmission. The Swiss cohort was chosen as it has exhaustive data
 145 and the greatest number of person-years. The three following groups according to HIV and/or HCV
 146 transmission mode were considered: PWID, men who have sex with men (MSM), and all other
 147 participants. As MSM who inject drugs have similar demographics to other PWID (Schroeder et al.,
 148 2023), MSM who were PWID were included in the PWID group. HIV transmission mode was better
 149 characterized than HCV transmission mode for most cohorts. In participants with discordant
 150 transmission modes for HIV and HCV, only the HIV mode was considered. Standardized mortality rates
 151 in participants with an HIV monoinfection followed during the studied periods were also calculated for
 152 comparison. The Kaplan–Meier estimator was used to compute 9-year death risk in each country.

153 ***Factors associated with all-cause mortality***

154 We modelled all-cause mortality to describe the variation in death rates according to individual
 155 characteristics in each country, without estimating causal effects. We used Cox proportional hazards
 156 regression models to compare all-cause mortality in the three groups according to HIV and/or HCV

157 transmission mode, adjusting for a limited set of nuisance variables including sex, age, advanced
158 fibrosis/cirrhosis stage and DAA period; an interaction term between DAA period and HIV/HCV mode
159 of transmission was also added to the multivariable model. Advanced fibrosis or cirrhosis was defined
160 as a liver stiffness measurement >9.5 kPa or Fib-4 >3.25 , and was a proxy for longstanding HCV
161 infection (Sterling et al., 2006). The proportional-hazard assumption was graphically verified using log-
162 log survivor plots adjusted for the other variables in the multivariable models, using the *stphplot* Stata
163 command. We plotted $-\ln\{ \ln(\text{survival}) \}$ curves for each category of the covariates versus $\ln(\text{analysis}$
164 *time*).

165 Four sensitivity analyses to assess all-cause mortality in participants living with HIV and HCV were
166 performed (Supplementary Table S2): (1) using a combined variable based on sex and HIV/HCV
167 transmission mode as an adjustment variable; (2) using a time-varying age variable; (3) using inverse
168 probability of treatment and censoring-weighted (IPTW/IPCW) analysis; (4) including only participants
169 with their first positive HCV test between 1 January 2010 and 31 December 2019. All statistical analyses
170 were performed using STATA software 17.0 (StataCorp LLC, College Station, TX USA).

171 **Role of funding**

172 The funders had no role in the study design, data collection, analyses, or interpretation of the data.

173

174 **Results**175 ***Study population characteristics***

176 Participant selection is described in [Figure 1](#). Of 105 756 InCHEHC participants living with HIV, 17 553
177 were positive for HCV. Of the latter, 11 029 were followed between 1 January 2010 and 31 December
178 2019.

179 Participants' characteristics are described in [Table 1](#). At baseline, median age was 46 years (IQR =
180 40;51); it was lowest in Spain (42 years [IQR = 36;48]) and highest in France (48 years [IQR = 44;52]).
181 Most participants were men (8415; 76%); specifically, 3449 (31.3%) were MSM, and 5094 (46%) were
182 PWID. The proportion of men was lowest in France (2041; 64%) and highest in the Netherlands (2206;
183 87%). HIV/HCV transmission modes by gender are detailed in [Supplementary Table S3](#). At baseline,
184 median CD4 T-cell count was 490 cells/mm³ (IQR = 327;689), 2892 (26%) participants had an HIV viral
185 load >200 copies/mL, and 6928 (87.3%) participants were on combination antiretroviral therapy (cART)
186 (median time with cART = 8 years [IQR = 3;13]). Median time between HIV diagnosis and HCV diagnosis
187 was 11 years (IQR = 4;20). Participants in Spain and France had, respectively, the shortest and longest
188 median times between HIV diagnosis and HCV diagnosis (4 years; IQR = 1;8 and 19 years; IQR = 11;23).
189 HIV diagnosis occurred at or after HCV diagnosis for 937 (9%) participants. At the end of follow-up (31
190 December 2019), 5865 (53%) participants had evidence of spontaneous (N=985; 9%) or post-treatment
191 (N=4880; 44%) HCV clearance, and 6143 (56%) were HCV treated ([Table 2](#)).

192 Cohorts from France, the Netherlands, and Switzerland contributed the most data (i.e., more
193 participants and longer follow-up time). Each of the four countries involved provided a near-equal
194 amount of data in terms of follow-up time for the pre- and post-DAA periods. On average, the median
195 number of study visits was 37 (IQR = 23;51). This varied from 2.0 (IQR = 1.0;2.0) in the SAIDCC cohort,
196 to 65.0 (IQR = 45.0;88.0) in the AQUITAINE cohort. The median time between visits was 131 days
197 (IQR=99;189) and varied from 96 days (IQR = 84;119) in AQUITAINE to 249 days (IQR = 179;354) in
198 HEPAVIH. Participant cohorts are described in [Supplementary Table S1](#).

199 Overall, 1322 InCHEHC participants died between 01 January 2010 and 31 December 2019, and median
200 participant follow-up duration was 7.2 years (IQR = 3.7;10.0).

201 ***All-cause mortality – overall***

202 All-cause mortality rates are presented in [Table 5](#). Overall, the mortality rate of participants living with
203 HIV/HCV was 1.8/100 PY [95%CI = 1.7-1.9].

204 Mortality rates by HIV/HCV transmission mode are presented in [Figure 2](#) and in [Supplementary Table](#)
 205 [S4](#). Between 2010 and 2019, PWID had higher mortality rates than MSM (2.5/100 PY [95%CI = 2.3 -
 206 2.6] vs. 0.8/100 PY [95%CI = 0.7-0.9], respectively).

207 ***All-cause mortality – overall and by DAA period***

208 When combining data from all countries, no difference in mortality rates was observed between the
 209 pre- and post-DAA periods (1.9 deaths/100 PY [95%CI = 1.7-2.1] vs. 1.8 deaths/100 PY [95%CI = 1.6-
 210 1.9]) ([Table 5](#)).

211 PWID mortality rates tended to be higher in the post-DAA period (2.6 deaths/100 PY [95%CI = 2.4-2.9]
 212 vs. 2.3 deaths/100 PY [95%CI = 2.1-2.5 in the pre-DAA period]), although confidence intervals partially
 213 overlapped. Furthermore, MSM had lower mortality rates in the post-DAA period (0.6 deaths/100 PY
 214 [95%CI = 0.5-0.8] vs. 1.1 deaths/100 PY [95%CI = 0.9-1.4]) ([Supplementary Table S4](#)). When assessing
 215 mortality rates in the group of participants with HIV mono-infection followed during both DAA periods,
 216 mortality rates were lower than in participants with HIV/HCV in all HIV transmission groups, and no
 217 differences between periods were observed in any of the HIV transmission groups ([Supplementary](#)
 218 [Table S5](#)).

219 ***All-cause mortality by country***

220 *All-cause mortality by DAA period*

221 In Canada, the post-DAA mortality rate was higher than the pre-DAA rate (3.8 deaths/100 PY [95%CI =
 222 3.3-4.4] vs. 2.5 deaths/100 PY [95%CI = 2.0-3.1]), whereas the opposite was true in Spain (1.1 deaths
 223 /100 PY [95%CI = 0.9-1.4] vs. 2.1 deaths /100 PY [95%CI = 1.7-2.5]). No difference in mortality rates
 224 between the two periods was observed for the other three countries. Standardization of mortality
 225 rates for age, sex, year of follow-up and HIV/HCV transmission mode, using the SHCS cohort as
 226 reference, showed similar results ([Table 5](#)). Standardized annual mortality rates by country showed
 227 similar trends ([Supplementary Figure S1](#)).

228 *All-cause mortality by DAA period and HIV/HCV transmission mode*

229 Mortality rates by HIV/HCV transmission mode, DAA period, and country are presented in
 230 [Supplementary Figure S2](#). When comparing the post-DAA and pre-DAA periods, PWID had higher
 231 mortality rates in Canada (4.2 deaths/100 PY [95%CI = 3.5-5.0] vs. 2.4 deaths/100 PY [95%CI = 1.8-3.2]),
 232 whereas MSM had lower mortality rates in the Netherlands (0.5 deaths/100 PY [95%CI = 0.4-0.7] vs.
 233 1.0 deaths/100 PY [95%CI = 0.7-1.3]), although confidence intervals slightly overlapped for the latter.

234 [Figure 3](#) describes Kaplan-Meier estimates for all-cause mortality by country and HIV/HCV transmission
 235 mode; [Supplementary Table S6](#) describes unadjusted hazard-ratio estimates for the variables of
 236 interest, stratified by country.

237 ***Factors associated with all-cause mortality***

238 The proportional-hazards assumption was not violated in all the Cox proportional hazards models of
 239 our study, as all the log-log curves were parallel, even after adjustment for the other variables of the
 240 multivariable models. In unadjusted analyses PWID had a higher hazard of death than MSM in most
 241 countries.

242 After adjusting for age, sex, advanced fibrosis or cirrhosis, and the interaction between HIV/HCV
 243 transmission mode and time period (pre-DAA vs post-DAA) ([Table 3](#)), in the pre-DAA period, PWID had
 244 a higher hazard of death than MSM in all countries except Canada, although confidence intervals
 245 included the value 1 in France, Spain and Switzerland; the Netherlands had the highest relative hazard
 246 of death for PWID compared to MSM: adjusted Hazard-Ratio (aHR) = 3.2 [95%CI = 2.0 - 5.2].

247 When considering the DAA period, no decline post-DAA was observed in all-cause mortality for PWID
 248 in any country except Canada. In Canada, the post-DAA period was associated with a 73% increase in
 249 mortality hazard among PWID, but no increase was observed for the other transmission modes. In
 250 contrast, the post-DAA period was moderately associated with a reduction in all-cause mortality for
 251 MSM in all European countries except France. Nevertheless, confidence intervals for the adjusted
 252 hazard ratios included one for all countries other than the Netherlands, where the post-DAA period
 253 was associated with a 53% reduction in all-cause mortality in MSM.

254 ***Factors associated with all-cause mortality by HIV/HCV transmission mode and sex***

255 In the sensitivity analysis using the combined variable based on HIV/HCV transmission mode and sex
 256 ([Table 4](#) and [Figure 4](#)), women who inject drugs (WWID) had a higher mortality hazard than other
 257 women in France (aHR = 3.2 [95%CI = 1.8-5.5]), the Netherlands (aHR = 2.7 [95%CI = 1.4-5.4]), and
 258 Switzerland (aHR = 1.9 [95%CI = 1.1-3.3]). In all five countries, men who inject drugs (MWID) and WWID
 259 had a higher mortality hazard than MSM, although confidence intervals included the value 1 when
 260 comparing WWID to MSM in Canada and Spain; the highest relative hazard for MWID and WWID
 261 compared to MSM was in the Netherlands (aHR = 4.8 [95%CI = 3.1-7.5] and aHR = 4.7 [95%CI = 3.4-
 262 6.6], respectively).

263 ***Sensitivity analyses***

264 When assessing mortality only in participants with HIV/HCV followed during 2010-2019 without a
265 positive HCV test before 2010 (n=4535, 281 deaths), no differences between periods were perceived
266 in any of the HIV/HCV transmission groups (data not shown).

267 Sensitivity analyses using time-varying age or inverse probability of treatment and censoring-weighted
268 (IPTW/IPCW) analysis also found a higher mortality post-DAA for PWID, all countries combined
269 (Supplementary Tables S7 and S8).

270

271

272 Discussion

273 This analysis aimed to describe all-cause mortality in different groups of people living with both HIV
274 and HCV, categorized according to HIV/HCV transmission modes, in seven cohorts of five countries
275 participating in InCHEHC (Canada, France, the Netherlands, Spain, and Switzerland). We also assessed
276 whether PWID had a higher mortality hazard than MSM and other participants in the InCHEHC
277 consortium. After adjustment for sex, age, advanced fibrosis/cirrhosis and DAA period (i.e., pre-DAA
278 and post-DAA), the mortality hazard in PWID was higher than in MSM in all the study countries except
279 Canada.

280 Previous findings have described that HCV and HIV cascades of care for PWID often start late or are
281 less than optimal, leading to poorer health outcomes (Farhadian et al., 2022; Yousafzai et al., 2021).
282 Unstable housing is another important risk factor for all-cause mortality in PWID (Zivanovic et al.,
283 2015). Although data on the causes of death were not available for this analysis, previous studies found
284 higher non-HIV/non-HCV related mortality in PWID with HCV in the pre-DAA and post-DAA periods
285 (Chalouni et al., 2021; Kovari et al., 2015). Likewise, higher HCV-related (Janjua et al., 2021; May et al.,
286 2015) and drug-related (Aldridge et al., 2018) mortality risks have been described in PWID; this could
287 be related to HCV persistence of marginalized PWID with no access to care and high-frequency
288 injection drug use in the DAA era (Rossi et al., 2019; Saeed et al., 2020).

289 We found that standardized mortality rates were high, with the highest rates in Canada (pre-DAA: 2.4
290 deaths/100 PY [95%CI = 1.8-3.0]; post-DAA: 3.6 deaths/100 PY [95%CI = 3.0-4.2]). In comparison, the
291 all-cause mortality rates in the general population of the participating countries standardized for age
292 varied from 0.35 deaths/100 PY in 2010 to 0.31 deaths/100 PY in 2019 in Switzerland to 0.37
293 deaths/100 PY in 2010 to 0.41 deaths/100 PY in 2019 in The Netherlands (World Health Organization,
294 2020).

295 We also examined whether follow-up in the post-DAA period was significantly associated with a decline
296 in all-cause mortality in InCHEHC participants in different HIV/HCV transmission groups and found this
297 to be the case in all five analysed countries for MSM; however, this decline was only statistically
298 significant in the Netherlands. The latter finding may be related to the fact that there was a larger
299 proportion of MSM in the Netherlands and therefore greater statistical power to detect a difference.
300 Despite a higher treatment uptake and higher rates of cure in the DAA era in our study, non-statistically
301 significant declines in all-cause mortality were observed across the two DAA periods for PWID. In
302 Canada, an increase in all-cause mortality was observed, despite the fact that DAA treatment has
303 previously been associated with engagement in care, leading to a reduction in drug-related mortality
304 in people with HCV there (Janjua et al., 2021). In Canada the opioid epidemic has triggered a public

305 health crisis, even decreasing life expectancy in some provinces, and slowing the progress made in
 306 national life expectancy (Fischer et al., 2019; Health Canada, 2021), with drug-related mortality
 307 becoming one of the major causes of mortality in PWID in the past decade (Kronfli et al., 2019;
 308 McDonald et al., 2020). With regard to HCV-related mortality, in previous analyses of the Canadian
 309 Coinfection Cohort (CCC) - a participant cohort in InCHEHC - most patients with HIV/HCV coinfection
 310 had a history of incarceration, which in turn was related to lower HCV treatment uptake (Kronfli et al.,
 311 2018). In addition, a previous analysis of the InCHEHC consortium found lower DAA uptake in PWID in
 312 Canada, when availability to DAA was still restricted there (Isfordink et al., 2023). Lower DAA uptake
 313 could lead to longer exposure to HCV and to a higher risk of HCV-related mortality.

314 Although our findings for Spain did not highlight differences in mortality hazard for PWID between the
 315 two studied DAA periods, all-cause mortality was lower in the post-DAA period, all transmission modes
 316 combined. This could be related to a younger population benefiting from DAA treatment, more recent
 317 HIV diagnoses, and shorter exposure time to HCV in comparison with other countries in the InCHEHC
 318 consortium. Furthermore, misclassification of transmission modes may have occurred in Spain, as most
 319 participants who identified as “other” (i.e., not MSM or PWID) declared they were infected by both
 320 HIV and HCV through heterosexual transmission, which is a rare event in hepatitis C epidemiology
 321 (Terrault et al., 2013). A third possible reason for the lower all-cause mortality in Spain could be the
 322 recent development of a network of drug consumption rooms, greater uptake of drug dependence
 323 services (Folch et al., 2018), the dedicated national drug overdose action plan, and the fact that take-
 324 home naloxone is widely available in that country (Rigoni et al., 2021).

325 Another important result from our study is that WWID had a higher all-cause mortality hazard than
 326 women with other modes of transmission (who were predominantly exposed to HIV through
 327 heterosexual relations), and to MSM in three of the five InCHEHC countries included in the analysis;
 328 specifically, their mortality hazard was two to five times higher compared to MSM. WWID experience
 329 trauma and violence more frequently (Azim et al., 2015; Valencia et al., 2020) and have higher
 330 mortality rates than women who do not inject drugs (Hser et al., 2012; Roberts, A. et al., 2010). Studies
 331 also describe a rapid increase in drug overdose deaths in the last decade in WWID (VanHouten et al.,
 332 2019); in Canada, indigenous WWID are particularly vulnerable (Jongbloed et al., 2017). In meta-
 333 analyses, excess mortality and the effect of social exclusion on mortality have been shown to be more
 334 prevalent in WWID than in MWID (Aldridge et al., 2018; Larney et al., 2020), reflecting gender-specific
 335 barriers to support services for substance use (Iversen et al., 2015). Some gender-based studies have
 336 suggested poorer HIV/HCV-related outcomes for WWID compared to MWID (Adimora et al., 2021;
 337 Iversen et al., 2015; Leung et al., 2019). This may be explained by lower HCV treatment uptake in the
 338 former group (Rojas Rojas et al., 2019). Whereas pre-DAA studies found a steeper decline in mortality

339 in WWID compared to MWID (van Santen et al., 2014), the present analysis found no difference in the
340 mortality hazard between MWID and WWID; however, this could be related to the much lower
341 proportion of women compared to men in our study.

342 *Study limitations*

343 The study has several limitations. First, as our objective was to describe the changes in mortality
344 patterns between the pre- and post-DAA periods, we only adjusted the analyses for a limited set of
345 nuisance variables, and not for all individual HIV-related variables or HCV duration and HCV cure; the
346 results of the analyses presented in this study should thus be interpreted with caution as they
347 represent descriptive correlations, not indications of causal effects.. We performed a sensitivity
348 analysis adjusting for age, sex and the interaction between HIV/HCV transmission mode and time-
349 varying HCV cure status ([Supplementary Table S5](#)), which highlighted a lower mortality hazard in HCV-
350 cured participants. Further analyses with appropriate adjustment need to be performed to assess the
351 association between HCV cure and mortality in people living with HIV/HCV.

352

353 Second, adjusting for recent injection use and other behavioural and socioeconomic data was not
354 possible in this analysis due to variations in data availability between cohorts. Further research is
355 needed to determine whether changes in mortality rates in people living with HIV/HCV in the DAA era
356 are associated with recent injection use, reduced access to harm reduction services, reduced access to
357 opioid agonist maintenance therapy, a history of incarceration, or alcohol use disorder, as suggested
358 by studies in the pre-DAA era (Degenhardt et al., 2016; Santos et al., 2019).

359 Third, cohorts from Australia could not be included in this present analysis due to missing data on
360 mortality.

361 Fourth, the increase in HCV testing frequency in the post-DAA era that has been described in other
362 studies on the cohort collaboration (van Santen et al., 2023) may bias the detection of spontaneous
363 clearance in the pre-DAA era in our study. In the group of untreated participants, HCV tests were
364 available for only 444 (1.2%) participants in the pre-DAA era, while in the post-DAA era, HCV tests were
365 available for 1759 (14.4%) participants.

366 Finally, the causes of death could not be determined with certainty in this analysis. Accordingly, we
367 were not able to differentiate between HCV-related, HIV-related, drug-related deaths, and deaths
368 from other causes. In order to better explain differences in all-cause mortality in a syndemic context,
369 and to better assess WHO targets in the reduction of HCV-related deaths (WHO, 2021), additional
370 research is needed.

371 **Conclusion**

372 To our knowledge, this is the first international comparison of all-cause mortality in people living with
373 HIV and HCV in the DAA era, according to different HIV/HCV transmission modes.

374 Up until 2019, despite DAA availability in all five countries with mortality data collaborating in InCHEHC,
375 all-cause mortality did not decline in MWID or WWID. In fact, in some settings, mortality rates tended
376 to increase. WWID also had a higher mortality hazard than women who did not inject drugs. Specific
377 interventions for this key population are needed to engage them in the cascade of care. Investigating
378 the causes of death after HCV cure, including liver and non-liver-related outcomes, and the impact of
379 socioeconomic factors and drug use patterns on mortality in PWID living with HIV/HCV, will enable
380 actors to target key populations' needs in order to achieve the World Health Organisation's elimination
381 goals for HCV and HIV.

382 **References**

- 383 Adimora, A. A., Ramirez, C., Poteat, T., Archin, N. M., Averitt, D., Auerbach, J. D., Agwu, A. L., Currier,
 384 J., & Gandhi, M. (2021). HIV and women in the USA: What we know and where to go from
 385 here. *The Lancet*, 397(10279), 1107–1115. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00396-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00396-2)
- 386 Aldridge, R. W., Story, A., Hwang, S. W., Nordentoft, M., Luchenski, S. A., Hartwell, G., Tweed, E. J.,
 387 Lewer, D., Vittal Katikireddi, S., & Hayward, A. C. (2018). Morbidity and mortality in homeless
 388 individuals, prisoners, sex workers, and individuals with substance use disorders in high-
 389 income countries: A systematic review and meta-analysis. *Lancet (London, England)*,
 390 391(10117), 241–250. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31869-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31869-X)
- 391 Azim, T., Bontell, I., & Strathdee, S. A. (2015). Women, drugs and HIV. *International Journal of Drug*
 392 *Policy*, 26, S16–S21. <https://doi.org/10.1016/j.drugpo.2014.09.003>
- 393 Beletsky, L., Thumath, M., Haley, D. F., Gonsalves, G., & Jordan, A. (2021). HIV's Trajectory:
 394 Biomedical Triumph, Structural Failure. *American Journal of Public Health*, 111(7), 1258–
 395 1260. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2021.306354>
- 396 Carrat, F., Fontaine, H., Dorival, C., Simony, M., Diallo, A., Hezode, C., Ledinghen, V. D., Larrey, D.,
 397 Haour, G., Bronowicki, J.-P., Zoulim, F., Asselah, T., Marcellin, P., Thabut, D., Leroy, V., Tran,
 398 A., Habersetzer, F., Samuel, D., Guyader, D., ... Pol, S. (2019). Clinical outcomes in patients
 399 with chronic hepatitis C after direct-acting antiviral treatment: A prospective cohort study.
 400 *The Lancet*, 0(0). [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32111-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32111-1)
- 401 Chalouni, M., Pol, S., Sogni, P., Fontaine, H., Lacombe, K., Jean-Marc-Lacombe, Esterle, L., Dorival, C.,
 402 Bourlière, M., Bani-Sadr, F., Ledinghen, V. de, Zucman, D., Larrey, D., Salmon, D., Carrat, F., &
 403 Wittkop, L. (2020). Increased mortality in HIV/HCV-coinfected compared to HCV-
 404 monoinfected patients in the DAA era due to non-liver-related death. *Journal of Hepatology*,
 405 74(1), 37–47. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.08.008>
- 406 Chalouni, M., Pol, S., Sogni, P., Fontaine, H., Lacombe, K., Lacombe, J.-M., Esterle, L., Dorival, C.,
 407 Bourlière, M., Bani-Sadr, F., de Ledinghen, V., Zucman, D., Larrey, D., Salmon, D., Carrat, F.,

- 408 Wittkop, L., the ANRS CO13 HEPAVIH, A. C. H. C. S. G., & Martinez, V. (2021). Direct, indirect
 409 and total effect of HIV coinfection on the risk of non-liver-related cancer in hepatitis C virus-
 410 infected patients treated by direct-acting antivirals: A mediation analysis. *HIV Medicine*,
 411 22(10), 924–935. <https://doi.org/10.1111/hiv.13153>
- 412 Degenhardt, L., Charlson, F., Stanaway, J., Larney, S., Alexander, L. T., Hickman, M., Cowie, B., Hall, W.
 413 D., Strang, J., Whiteford, H., & Vos, T. (2016). Estimating the burden of disease attributable to
 414 injecting drug use as a risk factor for HIV, hepatitis C, and hepatitis B: Findings from the
 415 Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet Infectious Diseases*, 16(12), 1385–1398.
 416 [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)30325-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30325-5)
- 417 Farhadian, N., Karami Matin, B., Farnia, V., Zamanian, M. H., Najafi, F., & Farhadian, M. (2022). The
 418 prevalence of people who inject drugs among those with HIV late presentation: A meta-
 419 analysis. *Substance Abuse Treatment, Prevention, and Policy*, 17(1), 11.
 420 <https://doi.org/10.1186/s13011-022-00439-5>
- 421 Fischer, B., Pang, M., & Tyndall, M. (2019). The opioid death crisis in Canada: Crucial lessons for
 422 public health. *The Lancet Public Health*, 4(2), e81–e82. [https://doi.org/10.1016/S2468-](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(18)30232-9)
 423 [2667\(18\)30232-9](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(18)30232-9)
- 424 Folch, C., Lorente, N., Majó, X., Parés-Badell, O., Roca, X., Brugal, T., Roux, P., Carrieri, P., Colom, J.,
 425 Casabona, J., & REDAN study group. (2018). Drug consumption rooms in Catalonia: A
 426 comprehensive evaluation of social, health and harm reduction benefits. *The International*
 427 *Journal on Drug Policy*, 62, 24–29. <https://doi.org/10.1016/j.drugpo.2018.09.008>
- 428 Hayashi, K., Milloy, M.-J., Lysyshyn, M., DeBeck, K., Nosova, E., Wood, E., & Kerr, T. (2018). Substance
 429 use patterns associated with recent exposure to fentanyl among people who inject drugs in
 430 Vancouver, Canada: A cross-sectional urine toxicology screening study. *Drug and Alcohol*
 431 *Dependence*, 183, 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2017.10.020>
- 432 Health Canada. (2021, May 12). *Measuring the impact of the opioid overdose epidemic on life*
 433 *expectancy at birth in Canada* [Research]. <https://www.canada.ca/en/health->

- 434 canada/services/opioids/data-surveillance-research/measuring-impact-on-life-
 435 expectancy.html
- 436 Hser, Y.-I., Kagihara, J., Huang, D., Evans, E., & Messina, N. (2012). Mortality among substance-using
 437 mothers in California: A 10-year prospective study. *Addiction (Abingdon, England)*, *107*(1),
 438 215–222. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2011.03613.x>
- 439 Isfordink, C. J., Boyd, A., Sacks-Davis, R., van Santen, D. K., Smit, C., Martinello, M., Stooove, M.,
 440 Berenguer, J., Wittkop, L., Klein, M. B., Rauch, A., Salmon, D., Lacombe, K., Stewart, A.,
 441 Schinkel, J., Doyle, J. S., Hellard, M., van der Valk, M., & Matthews, G. V. (2023). Reasons for
 442 not commencing direct-acting antiviral treatment despite unrestricted access for individuals
 443 with HIV and hepatitis C virus: A multinational, prospective cohort study. *The Lancet Public
 444 Health*, *8*(4), e294–e304. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(23\)00056-7](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(23)00056-7)
- 445 Iversen, J., Page, K., Madden, A., & Maher, L. (2015). HIV, HCV and health-related harms among
 446 women who inject drugs: Implications for prevention and treatment. *Journal of Acquired
 447 Immune Deficiency Syndromes (1999)*, *69*(0 1), S176–S181.
 448 <https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000000659>
- 449 Janjua, N. Z., Wong, S., Abdia, Y., Jeong, D., Buller-Taylor, T., Adu, P. A., Samji, H., Wilton, J., Pearce,
 450 M., Butt, Z. A., Yu, A., Binka, M., Bartlett, S., Alvarez, M., & Kraiden, M. (2021). Impact of
 451 direct-acting antivirals for HCV on mortality in a large population-based cohort study. *Journal
 452 of Hepatology*, S0168827821004013. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.05.028>
- 453 Jongbloed, K., Pearce, M. E., Pooyak, S., Zamar, D., Thomas, V., Demerais, L., Christian, W. M.,
 454 Henderson, E., Sharma, R., Blair, A. H., Yoshida, E. M., Schechter, M. T., & Spittal, P. M.
 455 (2017). The Cedar Project: Mortality among young Indigenous people who use drugs in
 456 British Columbia. *Canadian Medical Association Journal*, *189*(44), E1352–E1359.
 457 <https://doi.org/10.1503/cmaj.160778>
- 458 Kovari, H., Ledergerber, B., Cavassini, M., Ambrosioni, J., Bregenzer, A., Stöckle, M., Bernasconi, E.,
 459 Kouyos, R., Weber, R., Rauch, A., & Swiss HIV Cohort Study. (2015). High hepatic and

- 460 extrahepatic mortality and low treatment uptake in HCV-coinfected persons in the Swiss HIV
 461 cohort study between 2001 and 2013. *Journal of Hepatology*, 63(3), 573–580.
 462 <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.04.019>
- 463 Kronfli, N., Bhatnagar, S. R., Hull, M. W., Moodie, E. E. M., Cox, J., Walmsley, S., Gill, J., Cooper, C.,
 464 Martel-Laferriere, V., Pick, N., Klein, M. B., & Canadian Co-Infection Cohort Investigators.
 465 (2019). Trends in cause-specific mortality in HIV-Hepatitis C co-infection following hepatitis C
 466 treatment scale-up. *AIDS (London, England)*, 33(6), 1013–1022.
 467 <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000002156>
- 468 Kronfli, N., Nitulescu, R., Cox, J., Moodie, E. E., Wong, A., Cooper, C., Gill, J., Walmsley, S., Martel-
 469 Laferrière, V., Hull, M. W., Klein, M. B., & Canadian Co-Infection Cohort Study. (2018).
 470 Previous incarceration impacts access to hepatitis C virus (HCV) treatment among HIV-HCV
 471 co-infected patients in Canada. *Journal of the International AIDS Society*, 21(11), e25197.
 472 <https://doi.org/10.1002/jia2.25197>
- 473 Larney, S., Tran, L. T., Leung, J., Santo, T., Santomauro, D., Hickman, M., Peacock, A., Stockings, E., &
 474 Degenhardt, L. (2020). All-Cause and Cause-Specific Mortality Among People Using
 475 Extramedical Opioids: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*, 77(5), 493–
 476 502. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2019.4170>
- 477 Leung, J., Peacock, A., Colledge, S., Grebely, J., Cunningham, E. B., Hickman, M., Vickerman, P., Stone,
 478 J., Trickey, A., Dumchev, K., Lynskey, M., Hines, L., Griffiths, P., Mattick, R. P., Degenhardt, L.,
 479 & Larney, S. (2019). A Global Meta-analysis of the Prevalence of HIV, Hepatitis C Virus, and
 480 Hepatitis B Virus Among People Who Inject Drugs—Do Gender-Based Differences Vary by
 481 Country-Level Indicators? *The Journal of Infectious Diseases*, 220(1), 78–90.
 482 <https://doi.org/10.1093/infdis/jiz058>
- 483 May, M. T., Justice, A. C., Birnie, K., Ingle, S. M., Smit, C., Smith, C., Neau, D., Guiguet, M., Schwarze-
 484 Zander, C., Moreno, S., Guest, J. L., Monforte, A. d’Arminio, Tural, C., Gill, M. J., Bregenzer, A.,
 485 Kirk, O., Saag, M., Sterling, T. R., Crane, H. M., & Sterne, J. A. C. (2015). Injection drug use and

- 486 Hepatitis C as risk factors for mortality in HIV-infected individuals: The Antiretroviral Therapy
 487 Cohort Collaboration. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* (1999), 69(3), 348–
 488 354. <https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000000603>
- 489 McDonald, S. A., Pollock, K. G., Barclay, S. T., Goldberg, D. J., Bathgate, A., Bramley, P., Dillon, J. F.,
 490 Fraser, A., Innes, H. A., Kennedy, N., Morris, J., Went, A., Hayes, P. C., & Hutchinson, S. J.
 491 (2020). Real-world impact following initiation of interferon-free hepatitis C regimens on liver-
 492 related outcomes and all-cause mortality among patients with compensated cirrhosis.
 493 *Journal of Viral Hepatitis*, 27(3), 270–280. <https://doi.org/10.1111/jvh.13232>
- 494 OECD. (2019). *Addressing Problematic Opioid Use in OECD Countries*. OECD.
 495 <https://doi.org/10.1787/a18286f0-en>
- 496 Patel, S. V., Jayaweera, D. T., Althoff, K. N., Eron, J. J., Radtchenko, J., Mills, A., Moyle, G., Santiago, S.,
 497 Sax, P. E., Gillman, J., Mounzer, K., Elion, R. A., & Huhn, G. D. (2020). Real-world efficacy of
 498 direct acting antiviral therapies in patients with HIV/HCV. *PLoS ONE*, 15(2), e0228847.
 499 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0228847>
- 500 Rigoni, R., Tammi, T., van der Gouwe, D., & Schatz, E. (2021). Harm reduction in Europe: A framework
 501 for civil society-led monitoring. *Harm Reduction Journal*, 18(1), 3.
 502 <https://doi.org/10.1186/s12954-020-00451-7>
- 503 Roberts, A., Mathers, B., & Degenhardt, L. (2010). *Women who inject drugs*. United Nations : Office
 504 on Drugs and Crime. [//www.unodc.org/unodc/en/hiv-aids/women-who-inject-drugs.html](http://www.unodc.org/unodc/en/hiv-aids/women-who-inject-drugs.html)
- 505 Rojas Rojas, T., Di Beo, V., Delorme, J., Barre, T., Mathurin, P., Protopopescu, C., Bailly, F., Coste, M.,
 506 Authier, N., Carrieri, M. P., Rolland, B., & Marcellin, F. (2019). Lower HCV treatment uptake in
 507 women who have received opioid agonist therapy before and during the DAA era: The ANRS
 508 FANTASIO project. *The International Journal on Drug Policy*, 72, 61–68.
 509 <https://doi.org/10.1016/j.drugpo.2019.05.013>
- 510 Rossi, C., Young, J., Martel-Laferrrière, V., Walmsley, S., Cooper, C., Wong, A., Gill, M. J., Klein, M. B., &
 511 The Canadian Co-Infection Cohort Investigators. (2019). Direct-Acting Antiviral Treatment

- 512 Failure Among Hepatitis C and HIV–Coinfected Patients in Clinical Care. *Open Forum*
 513 *Infectious Diseases*, 6(3), ofz055. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofz055>
- 514 Saeed, S., Strumpf, E., Moodie, E. E. M., Wong, L., Cox, J., Walmsley, S., Tyndall, M., Cooper, C.,
 515 Conway, B., Hull, M., Martel-Laferriere, V., Gill, J., Wong, A., Vachon, M.-L., Klein, M. B., &
 516 Canadian Coinfection Cohort Study Investigators. (2020). Eliminating Structural Barriers: The
 517 Impact of Unrestricted Access on Hepatitis C Treatment Uptake Among People Living With
 518 Human Immunodeficiency Virus. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the*
 519 *Infectious Diseases Society of America*, 71(2), 363–371. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz833>
- 520 Salmon-Ceron, D., Nahon, P., Layese, R., Bourcier, V., Sogni, P., Bani-Sadr, F., Audureau, E.,
 521 Merchadou, L., Dabis, F., Wittkop, L., & Roudot-Thoraval, F. (2019). Human
 522 Immunodeficiency Virus/Hepatitis C Virus (HCV) Co-infected Patients With Cirrhosis Are No
 523 Longer at Higher Risk for Hepatocellular Carcinoma or End-Stage Liver Disease as Compared
 524 to HCV Mono-infected Patients. *Hepatology*, 70(3), 939–954.
 525 <https://doi.org/10.1002/hep.30400>
- 526 Santos, M. E., Protopopescu, C., Sogni, P., Yaya, I., Piroth, L., Bailly, F., Marcellin, F., Esterle, L.,
 527 Wittkop, L., Rosenthal, E., Morlat, P., Roux, P., de Araujo, W. N., Salmon-Ceron, D., Carrieri,
 528 M. P., & ANRS CO13 HEPAVIH Study Group. (2019). HCV-Related Mortality Among HIV/HCV
 529 Co-infected Patients: The Importance of Behaviors in the HCV Cure Era (ANRS CO13 HEPAVIH
 530 Cohort). *AIDS and Behavior*. <https://doi.org/10.1007/s10461-019-02585-7>
- 531 Schroeder, S. E., Wilkinson, A. L., O’Keefe, D., Bourne, A., Doyle, J. S., Hellard, M., Dietze, P., &
 532 Pedrana, A. (2023). Does sexuality matter? A cross-sectional study of drug use, social
 533 injecting, and access to injection-specific care among men who inject drugs in Melbourne,
 534 Australia. *Harm Reduction Journal*, 20, 9. <https://doi.org/10.1186/s12954-023-00737-6>
- 535 Sterling, R. K., Lissen, E., Clumeck, N., Sola, R., Correa, M. C., Montaner, J., S. Sulkowski, M., Torriani,
 536 F. J., Dieterich, D. T., Thomas, D. L., Messinger, D., & Nelson, M. (2006). Development of a

- 537 simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection.
 538 *Hepatology*, 43(6), 1317–1325. <https://doi.org/10.1002/hep.21178>
- 539 Sun, J., Mehta, S. H., Astemborski, J., Piggott, D. A., Genberg, B. L., Woodson-Adu, T., Benson, E.-M.,
 540 Thomas, D. L., Celentano, D. D., Vlahov, D., & Kirk, G. D. (2022). Mortality among people who
 541 inject drugs: A prospective cohort followed over three decades in Baltimore, MD, USA.
 542 *Addiction (Abingdon, England)*, 117(3), 646–655. <https://doi.org/10.1111/add.15659>
- 543 Terrault, N. A., Dodge, J. L., Murphy, E. L., Tavis, J. E., Kiss, A., Levin, T. R., Gish, R. G., Busch, M. P.,
 544 Reingold, A. L., & Alter, M. J. (2013). Sexual transmission of hepatitis C virus among
 545 monogamous heterosexual couples: The HCV partners study. *Hepatology*, 57(3), 881–889.
 546 <https://doi.org/10.1002/hep.26164>
- 547 Valencia, J., Alvaro-Meca, A., Troya, J., Gutiérrez, J., Ramón, C., Rodríguez, A., Vázquez-Morón, S.,
 548 Resino, S., Moreno, S., & Ryan, P. (2020). Gender-based vulnerability in women who inject
 549 drugs in a harm reduction setting. *PLoS ONE*, 15(3), e0230886.
 550 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0230886>
- 551 van Santen, D. K., Sacks-Davis, R., Stewart, A., Boyd, A., Young, J., van der Valk, M., Smit, C., Rauch,
 552 A., Braun, D. L., Jarrin, I., Berenguer, J., Lazarus, J. V., Lacombe, K., Requena, M.-B., Wittkop,
 553 L., Leleux, O., Salmon, D., Bonnet, F., Matthews, G., ... Hellard, M. (2023). Treatment as
 554 prevention effect of direct-acting antivirals on primary hepatitis C virus incidence: Findings
 555 from a multinational cohort between 2010 and 2019. *eClinicalMedicine*, 56, 101810.
 556 <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2022.101810>
- 557 van Santen, D. K., van der Helm, J. J., Grady, B. P. X., de Vos, A. S., Kretzschmar, M. E. E., Stolte, I. G.,
 558 & Prins, M. (2014). Temporal trends in mortality among people who use drugs compared
 559 with the general Dutch population differ by hepatitis C virus and HIV infection status. *AIDS*,
 560 28(17), 2589–2599. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000000450>
- 561 WHO. (2021, June 1). *Interim guidance for country validation of viral hepatitis elimination*.
 562 <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240028395>

- 563 Yousafzai, M. T., Bajis, S., Alavi, M., Grebely, J., Dore, G. J., & Hajarizadeh, B. (2021). Global cascade of
564 care for chronic hepatitis C virus infection: A systematic review and meta-analysis. *Journal of*
565 *Viral Hepatitis*, 28(10), 1340–1354. <https://doi.org/10.1111/jvh.13574>
- 566 Zivanovic, R., Milloy, M. J., Hayashi, K., Dong, H., Sutherland, C., Kerr, T., & Wood, E. (2015). Impact of
567 unstable housing on all-cause mortality among persons who inject drugs. *BMC Public Health*,
568 15(1), Article 1. <https://doi.org/10.1186/s12889-015-1479-x>
- 569

570 **Tables and Figures**

571 **Table 1.** Baseline characteristics* of InCHEHC participants living with HIV/HCV (N=11 029)

	Canada (N=1399)	France (N=2787)	The Netherlands (N=2547)	Spain (N=1825)	Switzerland (N=2471)	TOTAL (N=11 029)
Characteristics at baseline*	N (%) or median [IQR]					
Age (years)	46.5 [39.6;52.3]	47.5 [43.8;51.6]	44.6 [37.7;50.5]	42.4 [35.9;48.1]	45.5 [40.5;50.5]	45.6 [39.5;50.5]
Gender						
Men	994 (71.1)	2041 (63.8)	2206 (86.6)	1460 (80.0)	1714 (69.4)	8415 (76.3)
Women	385 (27.5)	740 (24.5)	339 (13.3)	365 (20.0)	754 (30.5)	2583 (23.4)
Transgender/non-binary	20 (1.4)	6 (0.2)	2 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.1)	31 (0.3)
Place of birth						
Western Europe		2302 (82.6)	1899 (74.6)	1522 (83.4)		5723 (51.9)
Eastern Europe		25 (0.9)	121 (4.8)	81 (4.4)		227 (2.0)
Northern Africa		168 (6.0)	31 (1.2)	10 (0.5)		209 (1.9)
Sub-Saharan Africa		175 (6.3)	115 (4.5)	28 (1.5)		318 (2.9)
Latin America & the Caribbean		28 (1)	187 (7.3)	170 (9.3)		385 (3.5)
Other		43 (1.5)	170 (6.7)	8 (0.4)		221 (2.0)
Missing/unknown	1399 (100)	46 (1.7)	24 (0.9)	6 (0.3)	2471 (100)	3946 (35.8)
HIV/HCV transmission mode						
MSM	220 (15.7)	582 (20.9)	1562 (61.3)	544 (29.8)	541 (21.9)	3449 (31.3)
PWID	875 (62.5)	1526 (54.7)	443 (17.4)	844 (46.3)	1407 (56.9)	5094 (46.2)
Other [‡]	227 (16.2)	595 (21.4)	353 (13.9)	407 (22.3)	493 (20.0)	2075 (18.8)
Missing/unknown	78 (5.6)	84 (3.0)	189 (7.4)	30 (1.6)	30 (1.2)	411 (3.7)
Year of HIV diagnosis	2000 [1996;2007]	1992 [1987;2000]	2004 [1997;2009]	2007 [2004;2012]	1996 [1989;2004]	2000 [1991;2007]
Missing/unknown	43 (3.1)	7 (0.3)	14 (0.5)	0	0	64 (0.6)

25

	Canada (N=1399)	France (N=2787)	The Netherlands (N=2547)	Spain (N=1825)	Switzerland (N=2471)	TOTAL (N=11 029)
<i>(Continued from previous page)</i>	N (%) or median [IQR]					
Detectable VL [†]						
No	877 (62.7)	1755 (63.0)	1650 (64.8)	697 (38.2)	1780 (72.0)	6759 (61.3)
Yes	256 (18.3)	412 (14.8)	753 (29.6)	893 (48.9)	578 (23.4)	2892 (26.2)
Missing/unknown	266 (19.0)	620 (22.2)	144 (5.6)	235 (12.9)	113 (4.6)	1378 (12.5)
History of AIDS	321 (22.9)	676 (24.3)	529 (20.8)	300 (16.4)	595 (24.1)	2421 (22.0)
CD4 T-cell count (cells/mm ³) [‡]	430 [266;630]	514 [346;715]	500 [350;690]	468 [292;671]	502 [338;695]	490 [327;689]
Missing/Unknown	266 (19.0)	621 (22.3)	213 (8.4)	235 (12.9)	120 (4.9)	1482 (13.4)
CD4 T-cell nadir (cells/mm ³) [‡]	354 [210;540]	297 [178;465]	220 [114;350]	263 [123;416]	164 [71;269]	240 [122;390]
Missing/ Unknown	266 (19.0)	621 (22.3)	213 (8.4)	235 (12.9)	120 (4.9)	1482 (13.4)
Fibroscan [‡]						
≤ 9.5 kPa	561 (40.1)	1051 (37.7)		765 (41.9)	1042 (42.2)	3419 (31.0)
>9.5 kPa	157 (11.2)	464 (16.7)		199 (10.9)	301 (12.2)	1121 (10.2)
Missing/unknown	681 (48.7)	1272 (45.6)	2547 (100)	861 (47.2)	1128 (45.6)	6489 (58.8)
Fib-4 score						
≤ 3.25	1064 (76.0)	1897 (68.1)	2023 (79.4)	1358 (74.4)	2039 (82.5)	8381 (76.0)
>3.25	318 (23.0)	762 (27.3)	335 (13.2)	256 (14.0)	414 (16.8)	2085 (18.9)
Missing/unknown	17 (1.0)	128 (4.6)	189 (7.4)	211 (11.6)	18 (0.7)	563 (5.1)
Year of HCV diagnosis	2011[2008;2014]	2006[2001;2012]	2009[2004;2014]	2010[2006;2014]	2002[1997;2010]	2008 [2002;2013]
Time between HIV diagnosis and HCV diagnosis	10.6 [5.0;16.6]	18.9 [11.0;23.2]	7.5 [2.9;13.6]	3.8 [0.5;8.1]	13.7 [6.3;21.4]	11.0 [4.1;19.5]
BMI (kg/m ²) [§]	24.1 [21.3;27.7]	22.3 [19.8;25.1]	23.5 [21.5;26.0]	24.1 [21.6;26.7]	22.8 [20.4;25.7]	23.2 [20.7;26.0]
Missing/unknown	213 (15.2)	496 (17.8)	169 (6.6)	995 (54.5)	44 (1.8)	1917 (17.4)

572 * Baseline was defined either as 1 January 2010 for individuals with prior HCV infection, or as the date of the first HCV-RNA or HCV Ab positive test.

573 †Other transmission modes are described in [Supplementary Table S2](#).

574 ‡ Measurement within 6 months of baseline date. Where multiple measurements were available for the same person, the measurement closest to the baseline date was used.

575 † Closest measurement to most recent visit.

576 ‡ Measurement within 5 years of baseline date.

577 Abbreviations: HCV, hepatitis C virus; HIV, human immunodeficiency virus; IQR, interquartile range; MSM, men who have sex with men; PWID, people who inject drugs; VL, viral load; AIDS, acquired immunodeficiency syndrome; BMI, body mass index.

578

26

579 **Table 2.** HCV treatment uptake* and HCV clearance of InCHEHC participants living with HIV/HCV between 2010-2019 (N=11 029)

HCV clearance in 2010-2019 N (%)	Canada N=1399		France N=2787		The Netherlands N=2547		Spain N=1825		Switzerland N=2471		TOTAL N=11 029	
	Pre-DAA [†] N=512	Post-DAA [‡] N=887	Pre-DAA [†] N=1174	Post-DAA [‡] N=1613	Pre-DAA [†] N=1044	Post-DAA [‡] N=1503	Pre-DAA [†] N=823	Post-DAA [‡] N=1002	Pre-DAA [†] N=1007	Post-DAA [‡] N=1464	Pre-DAA [†] N=4560	Post-DAA [‡] N=6469
Spontaneous clearance [†]	0 (0)	71 (8)	15 (1)	223 (14)	19 (2)	189 (13)	10 (1)	119 (12)	12 (1)	327 (22)	56 (1)	929 (14)
No treatment	321 (63)	315 (36)	459 (39)	464 (29)	485 (46)	448 (30)	672 (82)	461 (46)	603 (60)	658 (45)	2540 (56)	2346 (36)
On treatment	17 (3)	71 (8)	39 (3)	91 (6)	27 (3)	102 (7)	38 (5)	99 (10)	22 (2)	69 (5)	143 (3)	432 (7)
Treated and cured	150 (29)	470 (53)	505 (43)	1006 (62)	431 (41)	854 (57)	80 (10)	386 (39)	333 (33)	665 (45)	1499 (33)	3381 (52)
IFN	114	0	358	2	384	24	59	5	296	0	1211	31
DAA	10	446	15	663	6	788	13	374	1	630	45	2901
IFN + DAA	26	24	132	341	41	42	8	7	36	35	243	449
Treated and not cured	22 (4)	21 (2)	153 (13)	21 (1)	40 (4)	17 (1)	23 (3)	32 (3)	31 (3)	22 (2)	269 (6)	113 (2)
IFN	22	1	142	0	38	1	20	1	31	1	253	4
DAA	0	20	0	16	0	16	1	30	0	21	1	103
IFN + DAA	0	0	11	5	2	0	2	1	0	0	15	6
Treated and reinfected	2 (0)	10 (1)	18 (2)	31 (2)	61 (6)	82 (5)	10 (1)	24 (2)	18 (2)	50 (3)	109 (2)	197 (3)

580 * Last treatment received, no restriction on date of initiation.

581 † Spontaneous clearance defined as two negative HCV tests at least 28 days apart with no evidence of treatment.

582 ‡ Pre-DAA period corresponds to the period between 2010 and the country-specific date when DAA became available but was restricted. The post-DAA period corresponds to the
583 period between the country-specific date of restricted DAA availability and 2019.

584 Abbreviations: HCV, hepatitis C virus; DAA, direct-acting antivirals; IFN, interferon.

27

585 **Table 3.** Factors associated with all-cause deaths, multivariable analysis with HIV/HCV transmission mode and sex (InCHEHC participants with HIV/HCV
586 coinfection, 2010-2019, N=10 062*)

	Canada (N=1286)		France (N=2573)	Netherlands (N=2196)	Spain (N=1587)	Switzerland (N=2420)	
	N	Deaths	aHR [95%CI]	aHR [95%CI]	aHR [95%CI]	aHR [95%CI]	
Sex							
Male	7757	856	1	1	1	1	
Female	2305	280	0.89 [0.65-1.21]	0.97 [0.73-1.28]	0.89 [0.63-1.27]	0.61 [0.37-1.00]	0.86 [0.67-1.12]
Age at baseline / 10 years [†]	10 062	1136	1.17 [0.99-1.37]	1.84 [1.53-2.21]	1.85 [1.57-2.18]	2.00 [1.60-2.51]	1.78 [1.51-2.09]
HIV/HCV transmission mode							
MSM	3315	149	1	1	1	1	
PWID	4785	780	0.91 [0.46-1.76]	1.74 [0.92-3.29]	3.21 [2.00-5.16]	2.38 [0.94-6.04]	1.69 [0.95-3.00]
Other	1962	207	1.19 [0.54-2.60]	0.99 [0.47-2.12]	1.81 [0.95-3.44]	2.60 [0.96-6.99]	1.24 [0.63-2.45]
DAA period							
Pre-DAA [‡]	4562	467	1	1	1	1	
Post-DAA	5500	669	0.70 [0.31-1.59]	0.44 [0.19-1.00]	0.47 [0.24-0.92]	0.31 [0.07-1.32]	0.49 [0.21-1.14]
Advanced fibrosis/cirrhosis[‡]							
No	7747	626	1	1	1	1	
Yes	2315	510	1.98 [1.51-2.61]	2.10 [1.65-2.68]	2.99 [2.26-3.96]	2.92 [2.07-4.12]	2.41 [1.91-3.04]
HIV/HCV transmission mode # period interaction							
MSM # Post-DAA [‡]	3096	80	0.70 [0.31-1.59]	0.44 [0.19-1.00]	0.47 [0.24-0.92]	0.31 [0.07-1.32]	0.49 [0.21-1.14]
PWID # Post-DAA [‡]	4059	473	1.73 [1.15-2.61]	0.81 [0.50-1.32]	0.88 [0.45-1.73]	0.94 [0.52-1.71]	0.87 [0.46-1.65]
Other # Post-DAA [‡]	1746	116	1.29 [0.66-2.53]	0.40 [0.19-0.84]	0.81 [0.36-1.86]	0.62 [0.29-1.33]	0.87 [0.40-1.89]

587 * Main analysis excluded 31 transgender/non-binary participants, those with missing gender, and/or HIV/HCV transmission mode. Five deaths were identified in this group.

588 † Baseline defined as either 1 January 2010 for individuals with prior HCV infection, or as the first HCV-RNA or HCV Ab positive test. ‡ Advanced fibrosis and cirrhosis defined as a
589 liver stiffness measurement >9.5 kPa or Fib-4 >3.25. †pre-DAA: period between 2010 and country specific DAA restricted date. Abbreviations: aHR, adjusted hazard-ratio; CI, confidence
590 interval; HCV: hepatitis C virus; HIV: human immunodeficiency virus; MSM: men who have sex with men; PWID: people who inject drugs.

28

591 **Table 4. Factors associated with all-cause deaths, multivariable analysis with combined HIV/HCV transmission mode and sex (InCHEHC participants with**
 592 **HIV/HCV coinfection, 2010-2019, N=10 062*)**

			Canada (N=1286)	France (N=2573)	Netherlands (N=2196)	Spain (N=1587)	Switzerland (N=2420)
	N	Deaths	aHR [95%CI]	aHR [95%CI]	aHR [95%CI]	aHR [95%CI]	aHR [95%CI]
Age at baseline/ 10 years [†]	10 062	1136	1.18 [1.00-1.39]	1.81 [1.51-2.18]	1.83 [1.55-2.15]	1.98 [1.59-2.48]	1.80 [1.52-2.12]
Advanced fibrosis / cirrhosis[‡]							
No	7747	626	1	1	1	1	1
Yes	2315	510	1.94 [1.47-2.56]	2.08 [1.64-2.65]	2.99 [2.26-3.96]	2.96 [2.10-4.17]	2.41 [1.91-3.04]
HIV/HCV transmission mode and sex							
MSM	3315	149	1	1	1	1	1
MWID	3403	568	1.56 [1.00-2.43]	2.66 [1.76-4.01]	4.68 [3.35-6.55]	4.30 [2.07-8.95]	2.36 [1.57-3.55]
WWID	1382	212	1.53 [0.92-2.56]	2.73 [1.72-4.33]	4.83 [3.13-7.46]	2.65 [1.04-6.75]	2.29 [1.47-3.57]
Other men	1055	140	1.88 [1.09-3.23]	1.14 [0.64-2.00]	2.93 [1.86-4.61]	3.80 [1.71-8.44]	2.08 [1.27-3.40]
Other women	907	67	1.27 [0.64-2.50]	0.87 [0.46-1.62]	1.79 [0.94-3.41]	2.35 [0.93-5.95]	1.18 [0.65-2.16]

593 * Main analysis excluded 31 transgender/non-binary participants, those with missing gender and/or HIV/HCV transmission mode. Five deaths were identified in this group.

594 † Baseline defined as either 1 January 2010 for individuals with prior HCV infection, or as the first HCV-RNA or HCV Ab positive test.

595 ‡ Advanced fibrosis and cirrhosis defined as a liver stiffness measurement >9.5 kPa or Fib-4 >3.25.

596 Abbreviations: aHR, adjusted hazard-ratio; CI, confidence interval; HCV: hepatitis C virus; HIV: human immunodeficiency virus; MSM: men who have sex with men; MWID: men
 597 who inject drugs; WWID: women who inject drugs.

598

29

599 **Table 5. All-cause deaths and mortality rates between 2010-2019, overall and by DAA access period, among InCHEHC participants living with HIV/HCV**
 600 **(N=11 029)**

	Canada	France	Netherlands	Spain	Switzerland	All
Overall (2010-2019)						
PY	7412	18 105	17 395	11 837	18 424	73 173
Deaths	243	301	291	183	309	1327
Mortality rate/100 PY [95% CI]						
Crude	3.3 [2.9 - 3.7]	1.7 [1.5 - 1.9]	1.7 [1.5 - 1.9]	1.5 [1.3 - 1.8]	1.7 [1.5 - 1.9]	1.8 [1.7 - 1.9]
Standardised [†]	3.1 [2.6-3.5]	1.6 [1.4-1.8]	2.8 [2.4-3.3]	1.8 [1.6-2.0]	1.7 [1.5-1.9]	
Pre-DAA*						
PY	3038	7314	7744	5130	8003	30 929
Deaths	76	120	142	108	139	585
Mortality rate/100 PY [95% CI]						
Crude	2.5 [2.0 - 3.1]	1.6 [1.4 - 2.0]	1.9 [1.6 - 2.2]	2.1 [1.7 - 2.5]	1.7 [1.5 - 2.1]	1.9 [1.7 - 2.1]
Standardised [†]	2.4 [1.8 - 3.0]	1.6 [1.2-2.0]	2.9 [2.2-3.5]	2.6 [2.3-2.8]	1.7 [1.5-2.1]	
Post-DAA*						
PY	4373	10791	9951	6708	10 420	42 243
Deaths	167	181	149	75	170	742
Mortality rate/100 PY [95% CI]						
Crude	3.8 [3.3 - 4.4]	1.7 [1.4 - 1.9]	1.5 [1.3 - 1.8]	1.1 [0.9 - 1.4]	1.6 [1.4 - 1.9]	1.8 [1.6 - 1.9]
Standardised [†]	3.6 [3.0-4.2]	1.6 [1.3-1.8]	2.8 [2.2-3.4]	1.2 [0.9-1.5]	1.6 [1.4-1.9]	

601

602 *Pre-DAA period corresponds to the period between 2010 and the country-specific date when DAA became available but was restricted. Abbreviations: CI, confidence interval; PY,
 603 person-years.

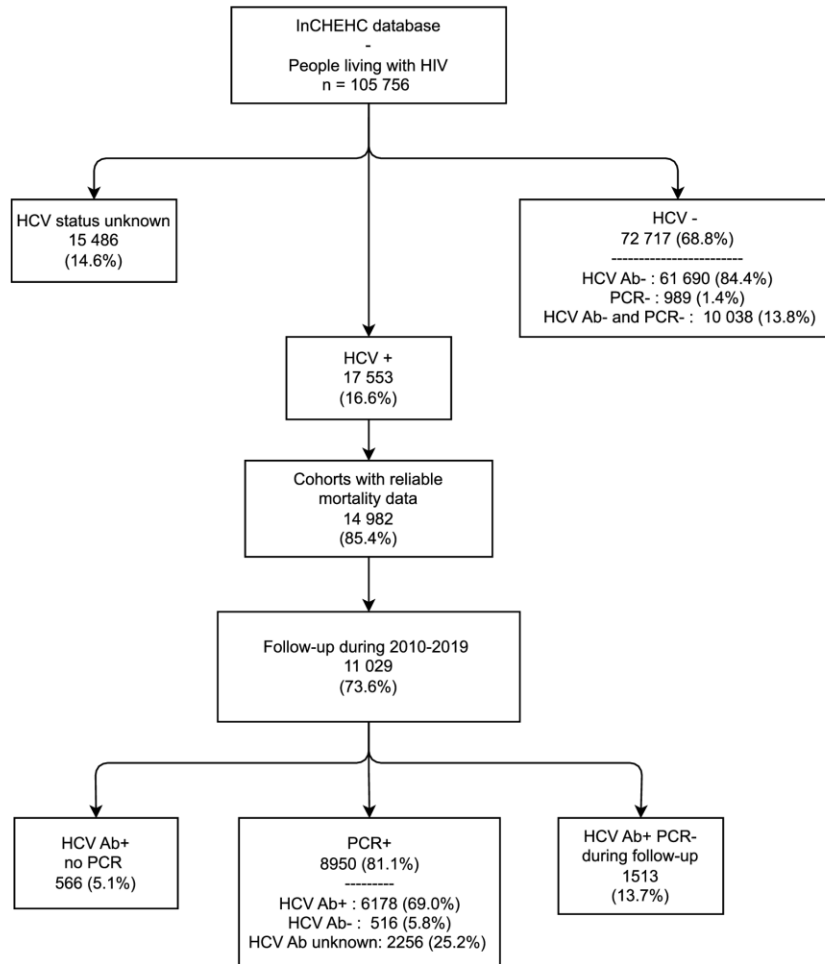
604 †Standardized on age, sex, year, and mode of transmission to the SHCS Swiss cohort.

605

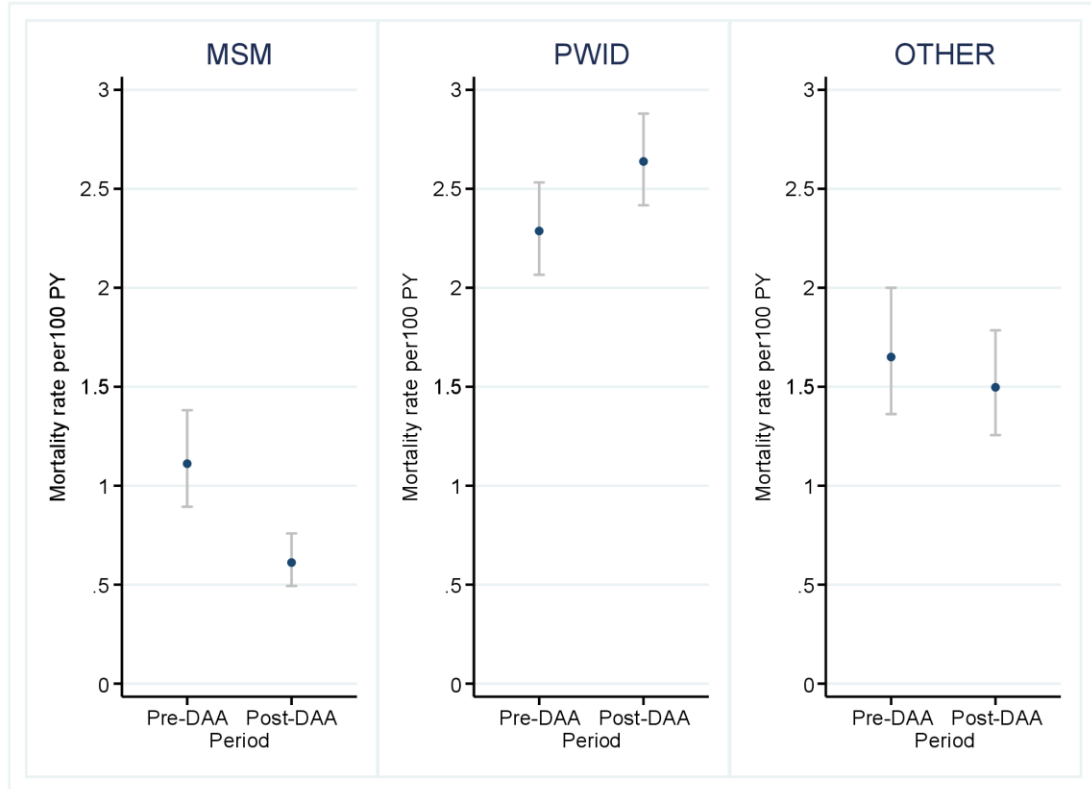
30

606 **Figure 1.** Study population selection (InCHEHC participants with HIV/HCV coinfection, 2010-2019, N=11
 607 029)

608
 609



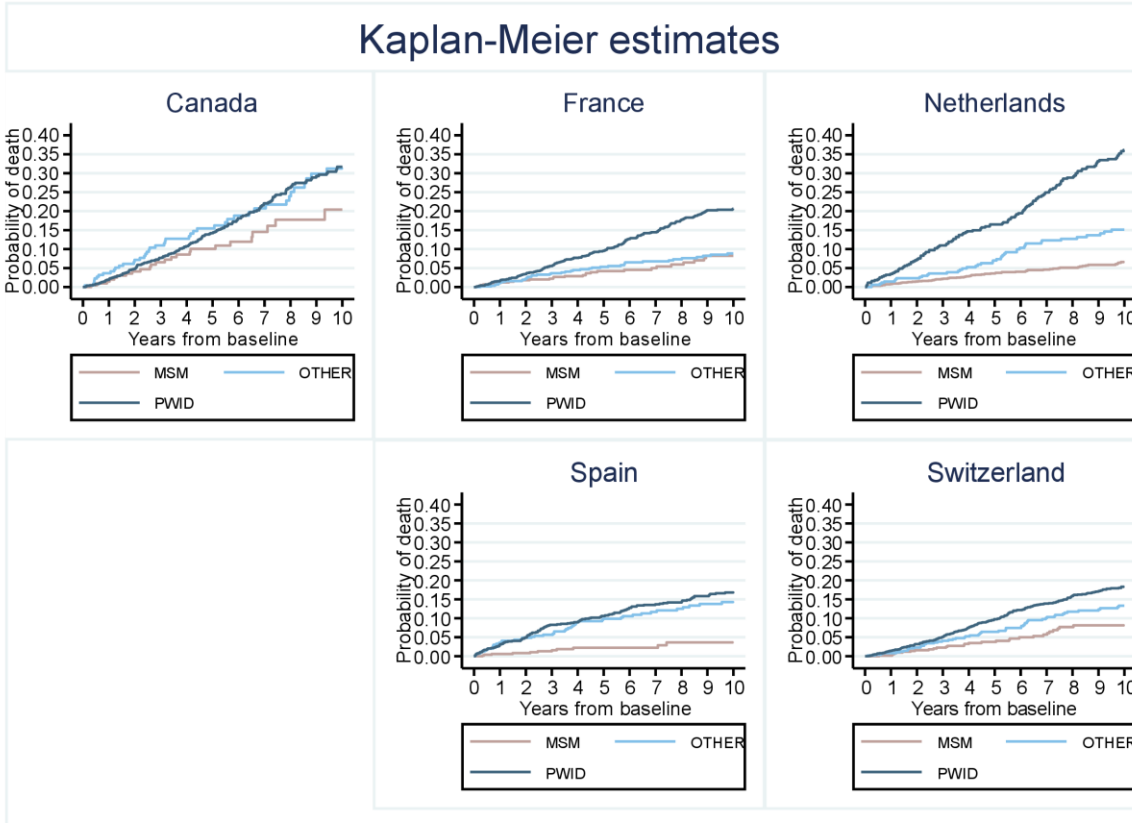
610 **Figure 2. Mortality rates by HIV/HCV transmission mode and DAA period (InCHEHC participants living**
611 **with HIV/HCV, 2010-2019, N=11 029)**



612

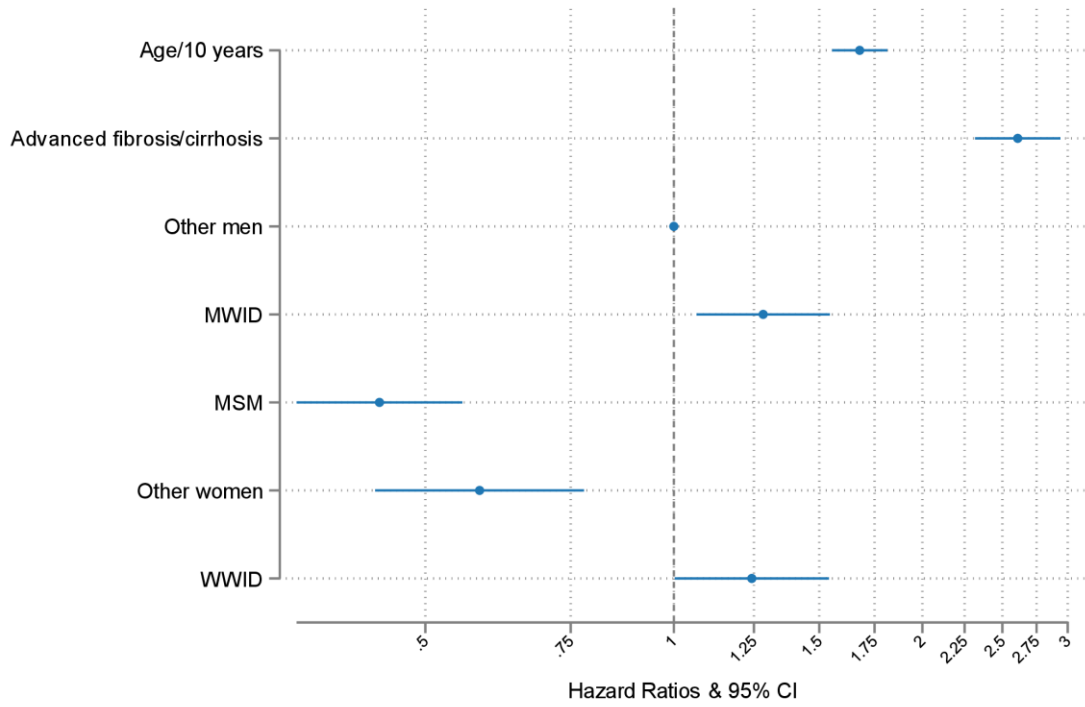
613 **Figure 3.** Kaplan-Meier estimates for all-cause mortality by country and HIV/HCV transmission mode

614 (InCHEHC participants living with HIV/HCV, 2010-2019, N=11 029)



615

616 **Figure 4.** Factors associated with all-cause deaths, analysis with age, advanced fibrosis/cirrhosis and
 617 combined HIV/HCV transmission mode and sex (InCHEHC participants with HIV/HCV coinfection, 2010-
 618 2019, N=10 590)



619 Abbreviations: CI, confidence interval; HCV: hepatitis C virus; HIV: human immunodeficiency virus; MSM: men who
 620 have sex with men; MWID: men who inject drugs. WWID: women who inject drugs.

621 **Acknowledgments**

622 The authors wish to thank the study participants for their contribution to the research.

623 We would like to acknowledge the contribution of the following cohort teams/members:

624 -**ACCESS team** members and ACCESS advisory committee members who are not co-authors of this
 625 article, and all the clinical services participating in ACCESS. The complete list of ACCESS team
 626 members, ACCESS advisory committee members, and participating ACCESS services can be found
 627 on the ACCESS website (<https://accessproject.org.au>). ACCESS is a partnership between the Burnet
 628 Institute, Kirby Institute and National Reference Laboratory.

629 -The **ATHENA** database is maintained by ‘Stichting HIV monitoring’ and supported by a grant from
 630 the Dutch Ministry of Health, Welfare and Sport through the Centre for Infectious Disease Control
 631 of the National Institute for Public Health and the Environment ([https://www.hiv-
 632 monitoring.nl/en/research-using-our-data/submit-research-proposal/rules-acknowledgement](https://www.hiv-monitoring.nl/en/research-using-our-data/submit-research-proposal/rules-acknowledgement)).

633 -The **Swiss HIV Cohort Study** participants and team members ([https://shcs.ch/184-for-shcs-
 634 publications](https://shcs.ch/184-for-shcs-publications)). This study was financed within the framework of the Swiss HIV Cohort Study,
 635 supported by the Swiss National Science Foundation (grant #201369), and by the SHCS research
 636 foundation. Data from the SHCS are gathered by the Five Swiss University Hospitals, two Cantonal
 637 Hospitals, 15 affiliated hospitals and 36 private physicians (listed in [http://www.shcs.ch/180-health-
 638 care-providers](http://www.shcs.ch/180-health-care-providers)).

639 -All the clinicians and clinical research technicians participating in the **SAIDCC** cohort of the
 640 Infectious Diseases Unit of St. Antoine Hospital, AP-HP, Paris, France.

641 -The **AQUITAINE (ANRS CO3 AQUITAINE / AquIVIH-NA)** scientific committee ([https://aquivih-
 642 na.fr/](https://aquivih-na.fr/)) and the cohort’s participants, study coordinators, central coordinating team, and nurses for
 643 their assistance with study coordination, participant recruitment, and care. The ANRS CO3 Aquitaine
 644 cohort is supported by the ANRS | MIE and the CHU de Bordeaux.

645 -The **CoRIS** steering committee members Santiago Moreno, Inma Jarrín, David Dalmau, María Luisa
 646 Navarro, María Isabel González, Federico García, Eva Poveda, José Antonio Iribarren, Felix Gutiérrez,
 647 Rafael Rubio, Francesc Vidal, Juan Berenguer, Juan González, and M Ángeles Muñoz-Fernández.

648 -The scientific Committee of the **ANRS CO13 HEPAVIH** including representatives of the sponsor
 649 (clinical research and pharmacovigilance department) and representatives of patient organizations
 650 including TRT5, the cohort’s participants, study coordinators, central coordinating team, and nurses

651 for their assistance with study coordination, participant recruitment, and care. The ANRS CO13
652 HEPAVIH cohort is supported by the ANRS|MIE.

653 -The **Canadian Coinfection Cohort (CCC)** steering committee members, central coordinating staff,
654 study participants and community advisors, as well as the CCC co-investigators, study coordinators
655 and nurses for their assistance with study coordination, participant recruitment and care. The CCC
656 is supported by Fonds de recherche du Québec-Santé (*Réseau sida/maladies infectieuses*); the
657 Canadian Institute for Health Research (CIHR; FDN-143270); and the CIHR Canadian HIV Trials
658 Network (CTN222).

659 Finally, our thanks to Jude Sweeney (Milan, Italy) for the English language copyediting of the
660 manuscript.

661 **Funding:**

662 This work was funded by Sidaction, grant n°12275. InCHEHC was funded by the Australian Government
663 National Health and Medical Research Council (Grant n°GNT1132902).

664 **Authors' contributions:**

665 **MB Requena:** Writing - Original Draft. **C Protopopescu and P Carrieri:** Conceptualization,
666 Visualization, Methodology, Software, Formal analysis, Writing - Review & Editing. **DK van Santen**
667 **AC Stewart and R Sacks-Davis:** Conceptualization, Data Curation, Project administration, Writing -
668 Review & Editing. **M van der Valk, A Rauch, I Jarrin, J Berenguer, M Hellard, L Wittkop, D Salmon,**
669 **M Klein, M Prins:** Conceptualization, Resources, Writing - Review & Editing. **K Lacombe:**
670 Conceptualization, Resources, Supervision, Funding acquisition, Writing - Review & Editing.

671

672 **Declaration of interest:**

673 Juan Berenguer reports honoraria for advice and public speaking from ABBVIE, GILEAD, MSD,
674 JANSSEN, and ViiV Healthcare, as well as grants from ABBVIE, GILEAD, MSD, and ViiV Healthcare.
675 Marina Klein reports grants for investigator-initiated studies from ViiV Healthcare, AbbVie, and
676 Gilead, and consulting fees from ViiV Healthcare, AbbVie, and Gilead, all outside the submitted
677 work. Marina Klein is supported by a Tier I Canada Research Chair. Andri Rauch reports support to
678 his institution for advisory boards and/or travel grants from MSD, Gilead Sciences, and Pfizer, and
679 an investigator-initiated trial (IIT) grant from Gilead Sciences. All remuneration to Andri Rauch went

680 to his home institution and not to Andri Rauch personally; furthermore this remuneration was
681 provided outside the submitted work. Karine Lacombe reports honoraria for advice and public
682 speaking from Abbvie, Gilead, MSD, Janssen and ViiH Healthcare.

683

684 **Data sharing:**

685 The data dictionary based on the HIV Cohorts Data Exchange Protocol available at
686 <https://hicdep.org/> is available upon request. Data (analyses) requests are welcome subject to
687 approval by the study steering committee. Requests and enquiries should be directed to the data
688 coordinator, Rachel Sacks-Davis (rachel.sacks-davis@burnet.edu.au).

689

6. Mortalité des PVVIH ayant eu une coinfection VHC au-delà de la guérison, quelles problématiques persistent ?

Nous avons voulu, dans un troisième temps, évaluer les caractéristiques qui impactent la mortalité des PVVIH guéries du VHC par AAD avec un intérêt particulier sur l'impact des variables socio-démographiques.

Contexte

Notre premier travail (Requena et al., 2023) a montré que la guérison du VHC chez les personnes coinfectées VIH/VHC ne s'accompagne pas pour le moment d'un retour à une espérance de vie égale à celle de la population des PVVIH n'ayant jamais été infectée par le VHC. Le lien avec les comorbidités et les facteurs de risque comportementaux décrits dans des études faites auprès de personnes ayant une mono-infection par le VHC reste à préciser (Hamill et al., 2023; May et al., 2015; Schwarzinger et al., 2017).

Ainsi notre objectif a été d'évaluer les facteurs de risque qui ont un impact sur la mortalité des personnes vivant avec le VIH et guéries du virus de l'hépatite C grâce aux AAD.

Méthodes

Pour la présente analyse, nous avons inclus des données sur les personnes vivant avec le VIH guéries du VHC de sept cohortes de cinq pays participant à InCHEHC qui avaient des données disponibles sur la mortalité (tous les pays participants à InCHEHC à l'exception de l'Australie).

Les critères d'inclusion étaient la co-infection VIH/VHC guérie par AAD et le suivi entre le 1er janvier 2010 et le 31 décembre 2019. La période d'analyse a été choisie pour commencer lorsque la plupart des cohortes avaient des données disponibles et pour se terminer avant la pandémie de COVID-19, lorsque les taux de décès et la vérification des décès peuvent avoir varié. Le suivi a commencé à la date de référence, définie comme la date de guérison par AAD (date de premier test négatif au plus tôt 12 semaines après la fin du traitement par AAD).

Le suivi s'est terminé à la date du décès, à la dernière visite ou au 31 décembre 2019, selon la première occurrence. La plupart des cohortes ont fourni des données jusqu'au 31 décembre 2019 ; la cohorte clinique des maladies infectieuses de Saint-Antoine (SAIDCC) a fourni des

données jusqu'au 31 décembre 2017. Pour cette analyse, le suivi maximal des patients a été censuré à 4 ans.

Les variables continues ont été décrites par leur médiane et leur intervalle interquartile (IQR), et les variables catégorielles par leurs fréquences absolues et relatives. Le critère de jugement principal était le délai jusqu'au décès, toutes causes confondues. Les décès et les dates de décès ont été déterminés séparément par chaque cohorte, le lien avec les registres nationaux des décès n'étant pas disponible. Les taux de mortalité toutes causes confondues pour 100 personnes-années (PA) et leurs intervalles de confiance (IC) à 95 % ont été décrits pour chaque variable d'intérêt.

Nous avons utilisé des modèles de régression de Cox à risques proportionnels pour comparer la mortalité toutes causes confondues dans les groupes suivants selon le mode de transmission du VIH et/ou du VHC : UDI, HSH et toutes les autres sous-populations. Comme les HSH qui sont usagers de drogues injectables présentent des caractéristiques démographiques similaires à celles des autres UDI (Schroeder et al., 2023), les HSH qui étaient UDI ont été inclus dans le groupe des UDI. Le mode de transmission du VIH a été le mieux caractérisé pour la plupart des cohortes et a été préféré chez les participants dont les modes de transmission du VIH et du VHC étaient différents. Les analyses ont été ajustées en fonction du pays, de l'âge, du stade avancé de fibrose/cirrhose et de l'IMC. La fibrose avancée/cirrhose a été définie comme une mesure de Fibroscan >9.5 kPa ou un score Fib-4 >3.25. Une analyse de sensibilité en ajustant pour la période d'accès à un traitement opioïde de substitution a été réalisée dans le sous-groupe de personnes UDI.

Résultats

La sélection de la population d'étude est décrite par la [figure 5](#). Sur 105 756 PVVIH, 3767 personnes guéries du VHC par des AAD ont été incluses.

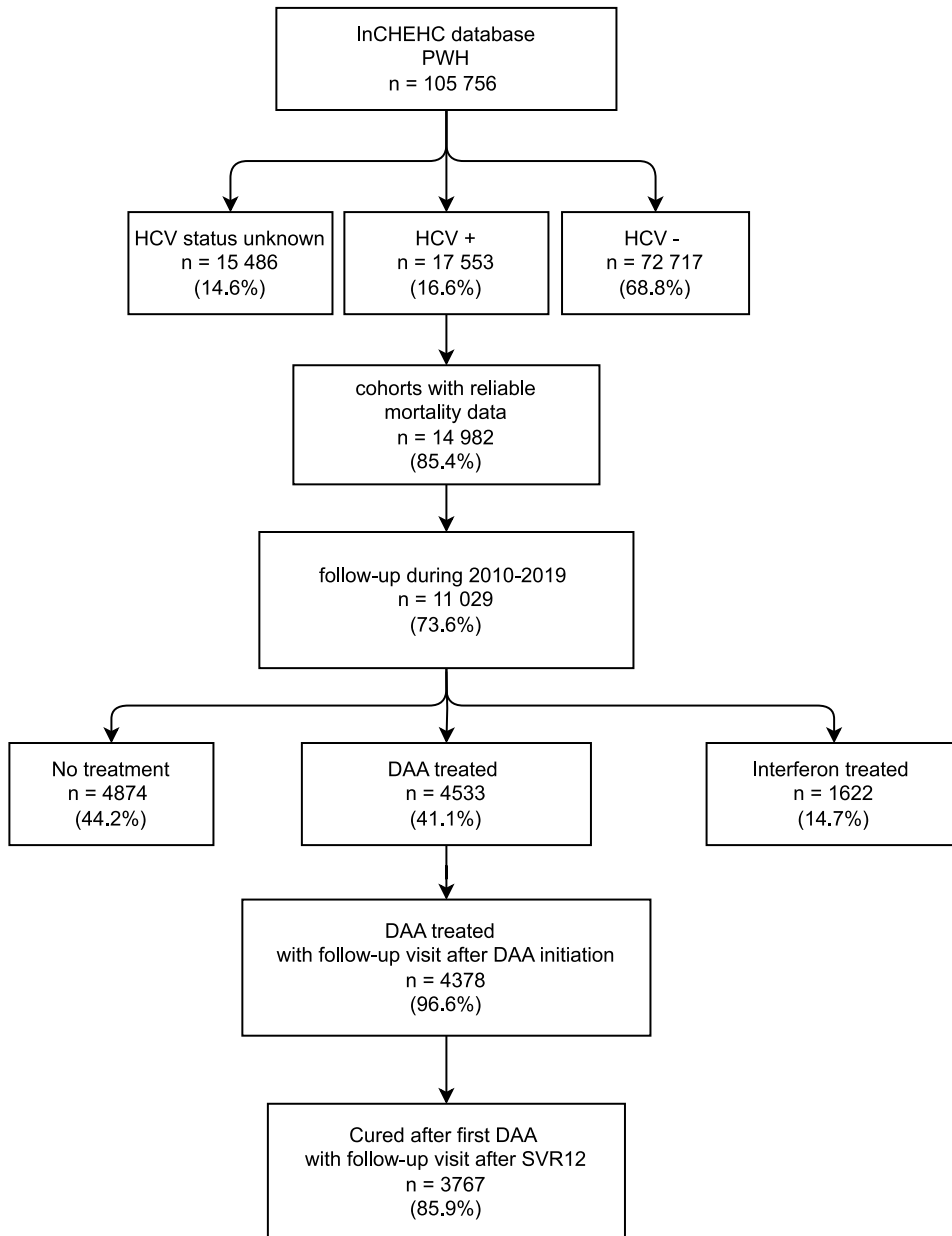


Figure 5. Sélection de la population d'étude (PVVIH guéries du VHC par AAD participant à la cohorte InCHEHC, 2010-2019, n=3767).

Les caractéristiques à l'inclusion sont reportées dans le [tableau 7](#). Les PVVIH guéries du VHC par AAD de la multi-cohorte InCHEHC incluses dans cette analyse étaient majoritairement des hommes (2975 ; 79.5%) originaires d'Europe de l'Ouest (2037 ; 54.1%), âgées de 51 ans en médiane et UDI pour 1731 (46%) d'entre elles. Une proportion importante des participants (23.7%) présentait des caractéristiques de fibrose avancée ou cirrhose au dernier suivi.

Tableau 7. Caractéristiques à l'inclusion chez les PVVIH guéries du VHC de la cohorte InCHEHC 2010-2019 (n=3767).

Caractéristiques à l'inclusion si n'est pas autrement précisé	<i>n (%) ou médiane [IQR]</i>		N=3767
Âge (années)	51.0 [45.1;55.2]	SIDA au début du suivi	902 (23.9)
Sexe		Temps écoulé entre le diagnostic du VIH et la date de début de suivi (années)	12.5 [4.7; 20.5]
Homme	2975 (79.5)	Nombre de CD4 ± 6m (cellules/mm ³)	516 [346 ; 710]
Femme	773 (20.5)	Manquant/ Inconnu	628 (16.3)
Transgenre/autre	19 (0.4)	Nadir des lymphocytes T CD4 (cellules/mm ³)	259 [140 ; 410]
Pays		Manquant/ Inconnu	105 (2.7)
Canada	493 (13.1)	Année du diagnostic du VHC	2009 [2003; 2014]
France	1164 (30.9)	Durée du traitement DAA (semaines)	12 [11.9;13.1]
Pays-Bas	938 (24.9)	Manquant/ Inconnu	45 (1.1)
Espagne	422 (11.2)	Temps entre le premier test VHC positif et la date de début de suivi (années)	6.3 [1.3-12.5]
Suisse	750 (19.9)	Fibrose avancée/cirrhose au dernier suivi	
Origine		0	2826 (75.0)
Europe de l'Ouest	2037 (54.1)	1	893 (23.7)
Europe de l'Est	73 (1.9)	Manquant/ Inconnu	48 (1.3)
Afrique du Nord	88 (2.3)	IMC ± 5 ans (kg/m ²)	23.5 [21.1; 26.4]
Afrique sub-saharienne	88 (2.3)	Manquant/ Inconnu	394 (9.0)
Amérique latine et Caraïbes	118 (3.1)		
Autre	77 (2.3)		
Manquant/ Inconnu	1276 (33.9)		
Population clé			
HSH	1295 (34.4)		
UDI	1731 (46.0)		
Autre	623 (16.5)		
Manquant/ Inconnu	118 (3.1)		
Année du diagnostic VIH+	1999 [1990; 2007]		
Manquant/ Inconnu	33 (0.1)		
Charge virale VIH détectable (>200 copies/ml) ± 6 mois			
Non	3536 (93.9)		
Oui	231 (6.1)		
Manquant/ Inconnu	21 (0.5)		

Une des principales limites de notre étude a été la proportion de données manquantes sur les variables d'intérêt, malgré un échantillon important et la contribution de plusieurs cohortes recueillant ce type de données (tableau 8).

Tableau 8. Données comportementales chez les PVVIH guéries du VHC de la cohorte InCHEHC 2010-2019 (n=3767).

Caractéristiques à l'inclusion n (%)	N=3767
Logement	
Stable	1829 (41.8)
Instable	77 (1.8)
Manquant/inconnu	2472 (56.4)
Niveau d'éducation 3 catégories	
Secondaire ou inférieur	966 (22.1)
Tertiaire ou supérieur	1104 (25.2)
Manquant/inconnu	2308 (52.7)
Utilisation de l'injection	
Jamais	1114 (25.4)
> 12 mois	44 (1.0)
≤ 12 mois	695 (15.9)
Manquant/inconnu	2525 (57.7)
Consommation d'autres substances	
Jamais	1216 (27.8)
> 12 mois	73 (1.7)
≤ 12 mois	759 (17.3)
Manquant/inconnu	2330 (53.2)
Consommation de tabac lors du premier suivi n(%)	
Non	1032 (27.4)
Oui	1640 (43.5)
Manquant/inconnu	1095 (29.1)
Consommation à risque d'alcool au cours des 6 derniers mois* n (%)	
Non	789 (21.0)
Oui	350 (9.2)
Manquant/inconnu	2628 (69.8)

* Déterminée par un score AUDIT-C > 3 chez les femmes et > 4 chez les hommes.

Le suivi médian des participants a été de 3.1 années (1.99-3.98). Au total, 134 décès toutes causes confondues ont été recensés, avec un suivi de 11 169 personnes-années (PA). La mortalité a été de 12.0 décès pour 1000 PA (10.1-14.2).

Nous avons retrouvé une meilleure survie pour les HSH par rapport aux autres populations étudiées (UDI et autres). Un indice de masse corporelle (IMC) bas était aussi un facteur de risque de décès. En analyse univariée le tabac était associé à une surmortalité chez les PVVIH guéries du VHC par AAD (annexe 5). Cependant, nous n'avons pas trouvé d'association avec l'usage de tabac lors de l'analyse multivariée en ajustant sur d'autres facteurs comme la fibrose avancée/cirrhose et l'âge (tableau 9).

Tableau 9. Variables associées au décès chez les PVVIH guéries du VHC par AAD de la cohorte InCHEHC

N= 3313	HR	[95% CI]
Pays†		
Canada	1,34	[0,86; 2,10]
France	0,81	[0,60; 1,08]
Pays-Bas	1,56	[1,03; 2,36]
Espagne	0,80	[0,35; 1,79]
Suisse	0,82	[0,58; 1,16]
Mode de transmission du VIH/VHC		
HSH	1	
UDI	2,90	[1,52; 5,54]
Autres	2,77	[1,39; 5,55]
Âge au premier suivi/10 ans	1,45	[1,11; 1,91]
Fibrose avancée/cirrhose		
Non	1	
Oui	3,71	[2,51; 5,49]
IMC (kg/m ²)		
<18.5	2,17	[1,30; 3,60]
18.5-24.99	1	
25-29.99	0,88	[0,54; 1,42]
≥30	0,97	[0,52; 1,81]

† L'association entre le pays et la mortalité toutes causes a été comparée à la moyenne générale en utilisant un codage de l'effet pondéré, afin d'éviter la sélection d'un pays comme catégorie de référence.

Lorsqu'une analyse de sensibilité a été réalisée pour évaluer l'impact des différentes périodes d'accès au traitement de substitution par opioïdes (TSO), nous n'avons pas trouvé d'association entre la période d'accès au TSO et la mortalité toutes causes chez les PVVIH UDI guéries du VHC par AAD de la cohorte. Cette analyse a inclus 1574 UDI et 78 décès ([tableau 10](#)).

Tableau 10. Variables associées au décès chez les PVVIH UDI guéries du VHC par AAD de la cohorte InCHEHC en incluant la disponibilité des traitements de substitution par opioïdes (TSO).

N=1574	HR	[95% CI]
Âge au premier suivi/10 ans	1.21	[0.78; 1.86]
Fibrose avancée/cirrhose		
Non	1	
Oui	3.05	[1.93; 4.81]
IMC (kg/m ²)		
<18.5	2.27	[1.27; 4.04]
18.5-24.99	1	
25-29.99	0.84	[0.45; 1.59]
≥30	1.31	[0.66; 2.61]
Disponibilité TSO		
Précoce (Avant 1980)	1	
Tardive (Après 1990)	0.85	[0.51; 1.40]
Hétérogène	1.40	[0.76; 2.60]

Discussion

Ainsi, pour les PVVIH guéries de l'hépatite C par des traitements AAD, la cirrhose représente un risque de décès malgré la guérison, de même que d'avoir été ou d'être UDI, l'âge et la présence d'un IMC bas à l'inclusion (<18.5). Ces résultats sont en accord avec des études précédentes qui montrent que la cirrhose, l'âge et un IMC bas sont associés à la mortalité toutes causes chez la population ayant une coinfection VIH/VHC guérie ou une monoinfection VHC guérie (Bruno et al., 2016; Janjua et al., 2021; Leone et al., 2016; Shili-Masmoudi et al., 2019).

La proportion de maladie hépatique dans cette analyse a été plus élevée que celle d'autres études (24 vs. 8%) (Chalouni et al., 2023; Fursa et al., 2021). Ceci peut être dû à la façon différenciée dont la cirrhose a été déterminée et à la durée d'infection avec une hépatite C. Nous avons choisi d'inclure pour l'analyse InCHEHC la fibrose avancée dans la définition de maladie hépatique afin d'étudier l'impact de cette variable sur le risque de mortalité. Avec la

tendance d'un accès plus large aux traitements AAD, la proportion de personnes qui se présentent tardivement pour une thérapie par AAD et qui potentiellement ont développé une maladie hépatique avancée sera de plus en plus faible et une diminution dans le risque de décès devra être attendue.

Notre étude a été limitée par les données manquantes sur les variables socio-comportementales qui pourraient être liées à la mortalité toutes causes dans la population des PVVIH avec une coinfection VHC. Des études qui recueillent exhaustivement la consommation d'alcool, la fréquence et les modes d'injection chez les UDI, le tabac et d'autres comorbidités comme le diabète sont nécessaires pour comprendre la surmortalité dans cette population.

Une analyse de sensibilité qui regroupait les pays de l'étude en fonction de la date de disponibilité des TSO n'a pas retrouvé d'association avec la mortalité. Des études récentes sur la mortalité des UDI montrent une mortalité plus élevée liée à l'usage de drogues dans les dernières années malgré un effet bénéfique des TSO (McAuley et al., 2023; Santo et al., 2021). Nous avons conscience que la date de disponibilité des TSO comme variable contextuelle serait mieux étudiée par une analyse multiniveaux qui tiendrait compte des facteurs non mesurés dans chaque pays. Cependant, un manque de puissance (nombre de pays étudiés) a limité la possibilité de conduire cette étude. Ce type d'analyse aurait pu aussi mesurer l'impact d'autres variables contextuelles comme l'accès différencié au traitement AAD en fonction des restrictions mises en place dans d'autres pays non inclus dans InCHEHC.

Ainsi l'impact des comportements liés au tabac et à l'alcool, ainsi que l'accès au TSO sur la mortalité doit être précisé chez les PVVIH guéries du VHC par les traitements AAD, notamment chez les UDI, afin d'améliorer la prévention et l'accès aux soins de cette population.

7. Discussion générale

7.1. Résumé

Dans nos travaux, nous avons mis en évidence un risque de décès toutes causes plus élevé chez les participants de la cohorte ANRS CO4 FHDH ayant une coinfection VIH/VHC guéris par AAD par rapport aux participants ayant une monoinfection par le VIH, et ce malgré la guérison, la suppression du VIH et après contrôle sur le nadir des CD4 et sur d'autres variables. Le risque absolu de décès chez les participants ayant une coinfection VIH/VHC guéris par AAD était constant entre 0-12 mois et 12-60 mois, tandis que le risque de décès chez les participants ayant une monoinfection par le VIH était beaucoup plus faible dans la période de 12 à 60 mois par rapport à la période de 0 à 12 mois.

Nous avons essayé d'expliquer ce surrisque de décès en étudiant de plus près les groupes de personnes selon leur mode de transmission VIH/VHC dans la cohorte internationale multicentrique InCHEHC. Ainsi, nous avons trouvé qu'après ajustement pour le sexe, l'âge, le stade avancé de fibrose/cirrhose et la période d'utilisation des antiviraux à action directe (AAD) (c'est-à-dire avant et après la disponibilité des AAD pour les PVVIH), le risque de mortalité chez les UDI était plus élevé que chez les HSH dans les pays européens étudiés. Nous avons aussi constaté qu'au Canada, une augmentation de la mortalité toutes causes confondues a été observée chez les UDI, probablement due à des décès liés à l'usage de drogues injectables (overdose notamment), l'une des principales causes de mortalité chez les PVVIH au Canada au cours de la dernière décennie, obérant le gain de survie qui pourrait être attribué à la guérison du VHC. Nous avons aussi trouvé un risque de mortalité toutes causes confondues plus élevé chez les femmes UDI que chez celles ayant un autre mode de transmission, principalement exposées au VIH lors de relations hétérosexuelles et que chez les HSH dans trois des cinq pays inclus dans l'analyse ; avec un risque de mortalité deux à cinq fois plus élevé que celui des HSH.

En étudiant uniquement les PVVIH guéris du VHC par AAD, nous avons également trouvé un sur-risque de décès chez les UDI, en comparaison avec les HSH. Nous avons par ailleurs trouvé une association avec l'indice de masse corporelle bas, après ajustement sur la fibrose

avancée/cirrhose et l'âge. Nous n'avons pas trouvé d'association avec d'autres données comportementales ou socio-démographiques, ce qui peut être dû à un manque de puissance statistique.

7.2. Mise en perspective

Lors de nos trois études, nous avons constaté que la mortalité toutes causes confondues était associée à un faible IMC. D'autres travaux ont pu trouver cette même association, qui pourrait être liée à des facteurs de risque sociaux et une plus grande précarité (Janjua et al., 2021).

Contrairement à une étude publiée récemment (Chalouni et al., 2023) nous avons observé un sur-risque de décès chez les PVVIH guéries du VHC par AAD et que les décès liés au foie restent une cause fréquente de décès dans cette population malgré la guérison du VHC. Cette disparité peut être due à des différences dans la durée du suivi et la puissance. Notre étude a de plus, choisi de ne pas prendre les cas incidents de VHC chez les PVVIH mais de regarder la mortalité sur les cas prévalents de coinfection avec le VHC à partir de leur guérison. Ainsi, nous avons choisi d'étudier une population différente, avec une infection chronique VHC de plus longue durée. D'autres études avec un suivi plus long sont nécessaires pour confirmer cette tendance.

Malgré un bénéfice avéré en vie réelle de l'accès aux AAD pour réduire la maladie hépatique et la mortalité liée au VHC chez les UDI (Cepeda et al., 2022), plusieurs études ont trouvé une mortalité non liée au VIH/non liée au VHC plus élevée chez les UDI atteints du VHC au cours des périodes pré- et post-AAD (Chalouni et al., 2021 ; Kovari et al., 2015). De même, des risques de mortalité plus élevés liés au VHC (Janjua et al., 2021 ; May et al., 2015) et aux drogues (Aldridge et al., 2018) ont été décrits chez les UDI. Ceci est en accord avec les résultats de nos deux dernières analyses.

Forces

L'un des principaux atouts de nos trois études est le grand nombre de participants. En effet, l'analyse de cohortes regroupe une partie représentative de la population des PVVIH vue à l'hôpital en France pour la cohorte ANRS CO4 FHDH et en Espagne, Suisse, Canada, Pays-Bas et France pour la multi-cohorte InCHEHC.

D'autre part, l'utilisation de données issues d'une même cohorte (ANRS CO 4 FHDH) pour effectuer la comparaison de la mortalité toutes causes entre la population avec une coinfection VIH/VHC et la population de personnes avec une mono-infection VIH permet de contrôler les potentiels biais de sélection issus d'une comparaison de deux cohortes différentes.

De plus, la possibilité d'étudier la mortalité dans plusieurs pays pour nos deux dernières études permet une vision plus globale de l'impact de l'ère post-AAD et de la guérison par AAD chez les PVVIH sur la mortalité toutes causes.

Enfin, l'ancienneté de ces deux cohortes et la disponibilité de données correspondant au moment de la mise sur le marché des AAD a permis d'avoir un suivi au moyen terme de 3 ans en médiane pour les PVVIH guéries du VHC de la cohorte ANRS CO4 FHDH et 7 ans pour les PVVIH avec une coinfection VHC de la multi-cohorte InCHEHC.

Limites

Nos études ont également présenté plusieurs limites qui doivent être considérées. Premièrement, le risque de sous-déclaration des décès en fonction des cohortes peut conduire à des résultats qui doivent être mis à jour avec des données de décès recueillies à posteriori. Pour l'étude sur la cohorte ANRS CO4 FHDH, cette sous-déclaration a un impact limité du fait de la proportion égale de données manquantes dans les deux populations étudiées.

Deuxièmement, la comparaison entre pays pour les deux dernières analyses est délicate en raison d'importantes différences dans la distribution de certaines variables démographiques.

Troisièmement, il n'a pas été possible dans ces analyses d'ajuster l'utilisation récente de drogues par injection et d'autres données comportementales et socio-économiques en raison des variations dans la disponibilité des données et un grand nombre de données manquantes. Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour déterminer si les changements dans les taux de mortalité chez les personnes vivant avec le VIH/VHC à l'ère des AAD sont associés à une utilisation récente de l'injection, à un accès réduit aux services de réduction des risques, à un accès réduit au traitement d'entretien par agoniste opioïde, à des antécédents

d'incarcération ou à des troubles liés à la consommation d'alcool, comme le suggèrent les études réalisées avant l'ère des AAD (Degenhardt et al., 2016; Santos et al., 2019).

Quatrièmement, afin d'éviter les biais méthodologiques cités auparavant, nous n'avons pris en compte que les traitements par AAD qui sont actuellement le gold standard, les PVVIH guéries du VHC par interféron ont donc été exclues de notre étude.

Enfin, les causes de décès n'ont pas pu être déterminées avec certitude dans nos analyses. Par conséquent, nous n'avons pas été en mesure de différencier les décès liés au VHC (hépatiques et extra-hépatiques), ceux liés au VIH, à l'utilisation de drogues injectables et les décès dus à d'autres causes.

7.3. Avenir

Ces résultats soulignent l'importance d'une approche globale de la santé pour les personnes vivant avec le VIH (PVVIH) guéries du VHC par AAD, en tenant compte non seulement des facteurs virologiques, mais aussi des facteurs socio-démographiques et comportementaux. Il est nécessaire de mener d'autres études avec un suivi plus long pour confirmer ces tendances. Les nouvelles données de la cohorte ANRS CO FHDH et de la multi-cohorte InCHEHC pourront contribuer à ces connaissances.

De plus, ces résultats renforcent la nécessité d'un accès précoce aux traitements antiviraux à action directe (AAD) pour réduire la survenue de maladie hépatique et la mortalité liée au VHC chez les UDI et obtenir une survie comparable à la population des HSH. Cependant, notre étude a trouvé une mortalité plus élevée chez les UDI atteints du VHC au cours des périodes pré- et post-AAD, mortalité qui serait d'après d'autres études, non liée au VIH et non liée au VHC. La guérison de l'infection par le VHC chez les UDI n'empêche pas les décès par overdose, ceux liés aux disparités de santé en général ou ceux associés à la prise de risque lors des injections (Degenhardt et al., 2023; Padmanathan et al., 2022). En outre, d'après nos résultats, le risque de mortalité liée à une maladie hépatique chez les patients atteints de cirrhose pourrait persister même après la guérison virologique.

Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour déterminer si les changements dans les taux de mortalité chez les personnes vivant avec le VIH/VHC à l'ère des AAD sont associés

à une utilisation récente de l'injection, à un accès réduit aux services de réduction des risques, à un accès réduit au traitement de substitution aux opioïdes, à des antécédents d'incarcération ou à des troubles liés à la consommation d'alcool. La nécessité d'une surveillance continue de la maladie hépatique même après guérison et de sa durée doit aussi être évaluée.

Avec ces données, les décideurs doivent tenir compte du contexte de chaque épidémie locale de VIH et de VHC et des comorbidités qui l'accompagnent, notamment des maladies non transmissibles avec des facteurs de risque potentiellement modifiables liés à la consommation de tabac, d'alcool et au surpoids. De même, les politiques publiques mises en place doivent intégrer le traitement par AAD comme n'étant qu'une partie de la réponse dans la prise en charge des personnes appartenant aux populations clés, en particulier les UDI et la prise en charge doit intégrer une thérapie curative qui doit être efficacement associée à des services de réduction des risques et d'accompagnement social.

Conclusion

Nous avons ainsi pu montrer que la mortalité des PVVIH guéries par AAD d'une hépatite C était plus élevée que celle de personnes ayant une mono-infection VIH et que cette mortalité était probablement liée à des facteurs de risque présents chez certaines populations clés, notamment chez les personnes qui vivent ou ont vécu l'expérience de l'usage de drogues injectables, comme l'accès tardif aux soins et la précarité. Ces comparaisons nationale et internationale de la mortalité toutes causes confondues chez les personnes vivant avec le VIH et le VHC à l'ère des AAD, nous ont permis de mieux comprendre les spécificités de la population de PVVIH ayant une co-infection VHC et la nécessité d'un suivi rapproché et adapté chez les personnes usagères de drogues injectables.

Il est important de souligner que ces résultats sont issus de cinq pays du Nord et ne peuvent pas être généralisés au contexte de pays à revenus faibles et intermédiaires, où les conditions épidémiques sont différentes.

Bibliographie

- Alejos, B., Hernando, V., Iribarren, J., Gonzalez-García, J., Hernando, A., Santos, J., Asensi, V., Gomez-Berrocal, A., Del Amo, J., Jarrin, I., & CoRIS (Cohort of the Spanish Network on HIV/AIDS Research). (2016). Overall and cause-specific excess mortality in HIV-positive persons compared with the general population : Role of HCV coinfection. *Medicine*, 95(36), e4727. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000004727>
- Artenie, A., Stone, J., Fraser, H., Stewart, D., Arum, C., Lim, A. G., McNaughton, A. L., Trickey, A., Ward, Z., Abramovitz, D., Alary, M., Astemborski, J., Bruneau, J., Clipman, S. J., Coffin, C. S., Croxford, S., DeBeck, K., Emanuel, E., Hayashi, K., ... Wisse, E. (2023). Incidence of HIV and hepatitis C virus among people who inject drugs, and associations with age and sex or gender : A global systematic review and meta-analysis. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, 8(6), 533-552. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(23\)00018-3](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(23)00018-3)
- Backus, L. I., Belperio, P. S., Shahoumian, T. A., & Mole, L. A. (2019). Impact of Sustained Virologic Response with Direct-Acting Antiviral Treatment on Mortality in Patients with Advanced Liver Disease. *Hepatology*, 69(2), 487-497. <https://doi.org/10.1002/hep.29408>
- Barré, T., Marcellin, F., Di Beo, V., Delorme, J., Rojas Rojas, T., Mathurin, P., Protopopescu, C., Bailly, F., Coste, M., Authier, N., Carrieri, M. P., & Rolland, B. (2020). Untreated alcohol use disorder in people who inject drugs (PWID) in France : A major barrier to HCV treatment uptake (the ANRS-FANTASIO study). *Addiction*, 115(3), 573-582. <https://doi.org/10.1111/add.14820>

- Barré-Sinoussi, F., Chermann, J. C., Rey, F., Nugeyre, M. T., Chamaret, S., Gruest, J., Dauguet, C., Axler-Blin, C., Vézinet-Brun, F., Rouzioux, C., Rozenbaum, W., & Montagnier, L. (1983). Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science (New York, N.Y.)*, *220*(4599), 868-871. <https://doi.org/10.1126/science.6189183>
- Behzadifar, M., Gorji, H. A., Rezapour, A., Behzadifar, M., & Bragazzi, N. L. (2019). The role of insurance providers in supporting treatment and management of hepatitis C patients. *BMC Health Services Research*, *19*(1), 25. <https://doi.org/10.1186/s12913-019-3869-8>
- Berenguer, J., Rodríguez-Castellano, E., Carrero, A., Wichmann, M. A. V., Montero, M., Galindo, M. J., Mallolas, J., Crespo, M., Téllez, M. J., Quereda, C., Sanz, J., Barros, C., Tural, C., Santos, I., Pulido, F., Guardiola, J. M., Rubio, R., Ortega, E., Montes, M. L., ... Group, the G. H. C. S. (2017). 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 (Baltimore, Md.)*, *66*(2), 344. <https://doi.org/10.1002/hep.29071>
- Bischoff, J., & Rockstroh, J. K. (2020). Are there any challenges left in hepatitis C virus therapy of HIV-infected patients? *International Journal of Antimicrobial Agents*, *56*(1), 105527. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2018.08.019>
- Bonn, M., Palayew, A., Bartlett, S., Brothers, T. D., Touesnard, N., & Tyndall, M. (2020). Addressing the Syndemic of HIV, Hepatitis C, Overdose, and COVID-19 Among People Who Use Drugs : The Potential Roles for Decriminalization and Safe Supply. *Journal of Studies on Alcohol and Drugs*, *81*(5), 556-560. <https://doi.org/10.15288/jsad.2020.81.556>

- Bourgeron, T., & Geiger, S. (2022). (De-)assetizing pharmaceutical patents : Patent contestations behind a blockbuster drug. *Economy and Society*, 51(1), 23-45.
<https://doi.org/10.1080/03085147.2022.1987752>
- Bouzanis, K., Joshi, S., Lokker, C., Pavalagantharajah, S., Qiu, Y., Sidhu, H., Mbuagbaw, L., Qutob, M., Henedi, A., Levine, M. A. H., Lennox, R., Tarride, J.-E., Kalina, D., & Alvarez, E. (2021). Health programmes and services addressing the prevention and management of infectious diseases in people who inject drugs in Canada : A systematic integrative review. *BMJ Open*, 11(9), e047511.
<https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-047511>
- Bradburn, M. J., Clark, T. G., Love, S. B., & Altman, D. G. (2003). Survival Analysis Part II : Multivariate data analysis – an introduction to concepts and methods. *British Journal of Cancer*, 89(3), Article 3. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6601119>
- Breskin, A., Westreich, D., Hurt, C. B., Cole, S. R., Hudgens, M. G., Seaberg, E. C., Thio, C. L., Tien, P. C., & Adimora, A. A. (2019). The effects of hepatitis C treatment eligibility criteria on all-cause mortality among people with HIV. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*.
<https://doi.org/10.1093/cid/ciz008>
- Bruno, S., Di Marco, V., Iavarone, M., Roffi, L., Crosignani, A., Calvaruso, V., Aghemo, A., Cabibbo, G., Viganò, M., Boccaccio, V., Craxì, A., Colombo, M., & Maisonneuve, P. (2016). Survival of patients with HCV cirrhosis and sustained virologic response is similar to the general population. *Journal of Hepatology*, 64(6), 1217-1223.
<https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.01.034>
- Butt, Z. A., Wong, S., Rossi, C., Binka, M., Wong, J., Yu, A., Darvishian, M., Alvarez, M., Chapinal, N., Mckee, G., Gilbert, M., Tyndall, M. W., Kraiden, M., & Janjua, N. Z.

- (2020). Concurrent Hepatitis C and B Virus and Human Immunodeficiency Virus Infections Are Associated With Higher Mortality Risk Illustrating the Impact of Syndemics on Health Outcomes. *Open Forum Infectious Diseases*, 7(9), ofaa347. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa347>
- Calvaruso, V., Petta, S., Cacciola, I., Cabibbo, G., Cartabellotta, F., Distefano, M., Scifo, G., Di Rosolini, M. A., Russello, M., Prestileo, T., Madonna, S., Malizia, G., Montineri, A., Digiacomo, A., Licata, A., Benanti, F., Bertino, G., Enea, M., Battaglia, S., ... Rete Sicilia Selezione Terapia - HCV (RESIST-HCV). (2021). Liver and cardiovascular mortality after hepatitis C virus eradication by DAA : Data from RESIST-HCV cohort. *Journal of Viral Hepatitis*, 28(8), 1190-1199. <https://doi.org/10.1111/jvh.13523>
- Carrat, F., Fontaine, H., Dorival, C., Simony, M., Diallo, A., Hezode, C., Ledinghen, V. D., Larrey, D., Haour, G., Bronowicki, J.-P., Zoulim, F., Asselah, T., Marcellin, P., Thabut, D., Leroy, V., Tran, A., Habersetzer, F., Samuel, D., Guyader, D., ... Pol, S. (2019). Clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C after direct-acting antiviral treatment : A prospective cohort study. *The Lancet*, 0(0). [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32111-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32111-1)
- Cepeda, J. A., Thomas, D. L., Astemborski, J., Rudolph, J. E., Gicquelais, R., Kirk, G. D., & Mehta, S. H. (2022). Impact of Hepatitis C Treatment Uptake on Cirrhosis and Mortality in Persons Who Inject Drugs : A Longitudinal, Community-Based Cohort Study. *Annals of Internal Medicine*, 175(8), 1083-1091. <https://doi.org/10.7326/M21-3846>
- Chalouni, M., Pol, S., Sogni, P., Fontaine, H., Lacombe, K., Jean-Marc-Lacombe, Esterle, L., Dorival, C., Bourlière, M., Bani-Sadr, F., Ledinghen, V. de, Zucman, D., Larrey, D., Salmon, D., Carrat, F., & Wittkop, L. (2020). Increased mortality in HIV/HCV-

coinfected compared to HCV-monoinfected patients in the DAA era due to non-liver-related death. *Journal of Hepatology*, 74(1), 37-47.

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

Chalouni, M., Trickey, A., Ingle, S. M., Sepuvelda, M. A., Gonzalez, J., Rauch, A., Crane, H. M., Gill, M. J., Rebeiro, P. F., Rockstroh, J. K., Franco, R. A., Touloumi, G., Neau, D., Laguno, M., Rappold, M., Smit, C., Sterne, J. A. C., Wittkop, L., & Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration (ART-CC). (2023). Impact of hepatitis C cure on risk of mortality and morbidity in people with HIV after antiretroviral therapy initiation. *AIDS (London, England)*, 37(10), 1573-1581.

<https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000003594>

Chen, J. Y., Feeney, E. R., & Chung, R. T. (2014). HCV and HIV co-infection : Mechanisms and management. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 11(6), 362-371.

<https://doi.org/10.1038/nrgastro.2014.17>

Chen, X., Liu, X., Tang, R., Ye, R., Yang, Y., Yao, S., Wang, J., Ding, Y., Duan, S., & He, N. (2019). Fibrosis-4 index predicts mortality in HIV/HCV co-infected patients receiving combination antiretroviral therapy in rural China. *Bioscience Trends*, 13(1), 32-39.

<https://doi.org/10.5582/bst.2018.01299>

Choo, Q. L., Kuo, G., Weiner, A. J., Overby, L. R., Bradley, D. W., & Houghton, M. (1989). Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science (New York, N.Y.)*, 244(4902), 359-362.

<https://doi.org/10.1126/science.2523562>

Crowther, M. J., Riley, R. D., Staessen, J. A., Wang, J., Gueyffier, F., & Lambert, P. C. (2012). Individual patient data meta-analysis of survival data using Poisson regression

models. *BMC Medical Research Methodology*, 12, 34. <https://doi.org/10.1186/1471-2288-12-34>

Croxford, S., Kitching, A., Desai, S., Kall, M., Edelstein, M., Skingsley, A., Burns, F., Copas, A., Brown, A. E., Sullivan, A. K., & Delpech, V. (2017). Mortality and causes of death in people diagnosed with HIV in the era of highly active antiretroviral therapy compared with the general population : An analysis of a national observational cohort. *The Lancet Public Health*, 2(1), e35-e46. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(16\)30020-2](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(16)30020-2)

Degenhardt, L., Charlson, F., Stanaway, J., Larney, S., Alexander, L. T., Hickman, M., Cowie, B., Hall, W. D., Strang, J., Whiteford, H., & Vos, T. (2016). 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. *The Lancet Infectious Diseases*, 16(12), 1385-1398. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)30325-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30325-5)

Degenhardt, L., Webb, P., Colledge-Frisby, S., Ireland, J., Wheeler, A., Ottaviano, S., Willing, A., Kairouz, A., Cunningham, E. B., Hajarizadeh, B., Leung, J., Tran, L. T., Price, O., Peacock, A., Vickerman, P., Farrell, M., Dore, G. J., Hickman, M., & Grebely, J. (2023). Epidemiology of injecting drug use, prevalence of injecting-related harm, and exposure to behavioural and environmental risks among people who inject drugs : A systematic review. *The Lancet. Global Health*, 11(5), e659-e672. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(23\)00057-8](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(23)00057-8)

Deuffic-Burban, S., Obach, D., Canva, V., Pol, S., Roudot-Thoraval, F., Dhumeaux, D., Mathurin, P., & Yazdanpanah, Y. (2016). Cost-effectiveness and budget impact of interferon-free direct-acting antiviral-based regimens for hepatitis C treatment : The

French case. *Journal of Viral Hepatitis*, 23(10), 767-779.

<https://doi.org/10.1111/jvh.12546>

Di Martino, V., Rufat, P., Boyer, N., Renard, P., Degos, F., Martinot-Peignoux, M., Matheron, S., Le Moing, V., Vachon, F., Degott, C., Valla, D., & Marcellin, P. (2001). The influence of human immunodeficiency virus coinfection on chronic hepatitis C in injection drug users : A long-term retrospective cohort study. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 34(6), 1193-1199. <https://doi.org/10.1053/jhep.2001.29201>

Dienstag, J. L. (1983). Non-A, non-B hepatitis. I. Recognition, epidemiology, and clinical features. *Gastroenterology*, 85(2), 439-462. [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(83\)90336-0](https://doi.org/10.1016/0016-5085(83)90336-0)

Dietz, C., & Maasoumy, B. (2022). Direct-Acting Antiviral Agents for Hepatitis C Virus Infection—From Drug Discovery to Successful Implementation in Clinical Practice. *Viruses*, 14(6), 1325. <https://doi.org/10.3390/v14061325>

Durham, M. D., Armon, C., Novak, R. M., Mahnken, J. D., Carlson, K., Li, J., Buchacz, K., Akridge, C., Purinton, S., Agbobil-Nuwoaty, S., Chagaris, K., Hou, Q., Battalora, L., Palella, F. J., Flaherty, C. D., Firnhaber, C., Widick, B., Franklin, R., Thomas, B., ... and the HOPS Investigators. (2022). Longitudinal Changes in, and Factors Associated with, the Frequency of Condomless Sex Among People in Care for HIV Infection, HIV Outpatient Study USA, 2007–2019. *AIDS and Behavior*, 26(10), 3199-3209. <https://doi.org/10.1007/s10461-022-03655-z>

Edwards, J. K., Cole, S. R., Breger, T. L., Rudolph, J. E., Filiaudeau, L. M., Buchacz, K., Humes, E., Rebeiro, P. F., D'Souza, G., Gill, M. J., Silverberg, M. J., Mathews, W. C., Horberg, M. A., Thorne, J., Hall, H. I., Justice, A., Marconi, V. C., Lima, V. D., Bosch, R. J., ... Eron, J. J. (2021). Mortality Among Persons Entering HIV Care Compared With the General

- U.S. Population : An Observational Study. *Annals of Internal Medicine*, 174(9), 1197-1206. <https://doi.org/10.7326/M21-0065>
- Feld, J. J., Jacobson, I. M., Sulkowski, M. S., Poordad, F., Tatsch, F., & Pawlotsky, J. (2017). Ribavirin revisited in the era of direct-acting antiviral therapy for hepatitis C virus infection. *Liver International*, 37(1), 5-18. <https://doi.org/10.1111/liv.13212>
- Fouad, Y., Lazarus, J. V., Negro, F., Peck-Radosavljevic, M., Sarin, S. K., Ferenci, P., Esmat, G., Ghazinian, H., Nakajima, A., Silva, M., Lee, S., & Colombo, M. (2021). MAFLD considerations as a part of the global hepatitis C elimination effort : An international perspective. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 53(10), 1080-1089. <https://doi.org/10.1111/apt.16346>
- Frome, E. L., & Checkoway, H. (1985). USE OF POISSON REGRESSION MODELS IN ESTIMATING INCIDENCE RATES AND RATIOS. *American Journal of Epidemiology*, 121(2), 309-323. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a114001>
- Fursa, O., Mocroft, A., Lazarus, J. V., Amele, S., Lundgren, J., Matulionyte, R., Rasmussen, L. D., Rockstroh, J. K., Parczewski, M., Jilich, D., Moreno, S., Vassilenko, A., Lacombe, K., Wandeler, G., Borodulina, E., Brännström, J., Wiese, L., Orkin, C., Behrens, G. M. N., ... Study*, on behalf of the E. (2021). The hepatitis C cascade of care in HIV/HCV-coinfected individuals in Europe— regional and intra-regional differences. *AIDS*, 36(3), 423-435. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000003112>
- Gambotti, L., & Group, A. hepatitis C. collaborating. (2005). Acute hepatitis C infection in HIV positive men who have sex with men in Paris, France, 2001-2004. *Eurosurveillance*, 10(5), 3-4. <https://doi.org/10.2807/esm.10.05.00535-en>
- Gorgos, L. (2013). Sexual Transmission of Viral Hepatitis. *Infectious Disease Clinics of North America*, 27(4), 811-836. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2013.08.002>

- Hall, W., Babor, T., Edwards, G., Laranjeira, R., Marsden, J., Miller, P., Obot, I., Petry, N., Thamarangsi, T., & West, R. (2012). Compulsory detention, forced detoxification and enforced labour are not ethically acceptable or effective ways to treat addiction. *Addiction*, *107*(11), 1891-1893. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2012.03888.x>
- Hamill, V., Wong, S., Benselin, J., Krajden, M., Hayes, P. C., Mutimer, D., Yu, A., Dillon, J. F., Gelson, W., García, H. A. V., Yeung, A., Johnson, P., Barclay, S. T., Alvarez, M., Toyoda, H., Agarwal, K., Fraser, A., Bartlett, S., Aldersley, M., ... Innes, H. (2023). Mortality rates among patients successfully treated for hepatitis C in the era of interferon-free antivirals : Population based cohort study. *BMJ*, *382*, e074001. <https://doi.org/10.1136/bmj-2022-074001>
- Haque, L. Y., Fiellin, D. A., Tate, J. P., Esserman, D., Bhattacharya, D., Butt, A. A., Crystal, S., Edelman, E. J., Gordon, A. J., Lim, J. K., Tetrault, J. M., Williams, E. C., Bryant, K., Cartwright, E. J., Rentsch, C. T., Justice, A. C., Lo Re, V., & McGinnis, K. A. (2022). Association Between Alcohol Use Disorder and Receipt of Direct-Acting Antiviral Hepatitis C Virus Treatment. *JAMA Network Open*, *5*(12), e2246604. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.46604>
- Harney, B. L., Sacks-Davis, R., van Santen, D. K., Matthews, G., Klein, M., Lacombe, K., & Witkopp, L. (2022). *Understanding unsuccessful direct-acting antiviral hepatitis C treatment among people with HIV: An international cohort study*. <https://programme.aids2022.org/Abstract/Abstract/?abstractid=1383>
- Harris, M., & Rhodes, T. (2013). Hepatitis C treatment access and uptake for people who inject drugs : A review mapping the role of social factors. *Harm Reduction Journal*, *10*, 7. <https://doi.org/10.1186/1477-7517-10-7>

- Ingiliz, P., Martin, T. C., Rodger, A., Stellbrink, H.-J., Mauss, S., Boesecke, C., Mandorfer, M., Bottero, J., Baumgarten, A., Bhagani, S., Lacombe, K., Nelson, M., Rockstroh, J. K., & NEAT study group. (2017). HCV reinfection incidence and spontaneous clearance rates in HIV-positive men who have sex with men in Western Europe. *Journal of Hepatology*, *66*(2), 282-287. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.09.004>
- Innes, H., McAuley, A., Alavi, M., Valerio, H., Goldberg, D., & Hutchinson, S. J. (2018). The contribution of health risk behaviors to excess mortality in American adults with chronic hepatitis C : A population cohort-study. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, *67*(1), 97-107. <https://doi.org/10.1002/hep.29419>
- Isfordink, C. J., Boyd, A., Sacks-Davis, R., van Santen, D. K., Smit, C., Martinello, M., Stooze, M., Berenguer, J., Wittkop, L., Klein, M. B., Rauch, A., Salmon, D., Lacombe, K., Stewart, A., Schinkel, J., Doyle, J. S., Hellard, M., van der Valk, M., & Matthews, G. V. (2023). Reasons for not commencing direct-acting antiviral treatment despite unrestricted access for individuals with HIV and hepatitis C virus : A multinational, prospective cohort study. *The Lancet Public Health*, *8*(4), e294-e304. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(23\)00056-7](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(23)00056-7)
- Janjua, N. Z., Wong, S., Abdia, Y., Jeong, D., Buller-Taylor, T., Adu, P. A., Samji, H., Wilton, J., Pearce, M., Butt, Z. A., Yu, A., Binka, M., Bartlett, S., Alvarez, M., & Kraiden, M. (2021). Impact of direct-acting antivirals for HCV on mortality in a large population-based cohort study. *Journal of Hepatology*, S0168827821004013. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.05.028>
- Jin, F., Dore, G. J., Matthews, G., Luhmann, N., Macdonald, V., Bajis, S., Baggaley, R., Mathers, B., Verster, A., & Grulich, A. E. (2021). Prevalence and incidence of hepatitis C virus infection in men who have sex with men : A systematic review and meta-

analysis. *The Lancet. Gastroenterology & Hepatology*, 6(1), 39-56.

[https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30303-4](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30303-4)

Karlsen, T. H., Sheron, N., Zelber-Sagi, S., Carrieri, P., Dusheiko, G., Bugianesi, E., Pryke, R., Hutchinson, S. J., Sangro, B., Martin, N. K., Cecchini, M., Dirac, M. A., Belloni, A., Serra-Burriel, M., Ponsioen, C. Y., Sheena, B., Lerouge, A., Devaux, M., Scott, N., ... Manns, M. P. (2022). The EASL–Lancet Liver Commission : Protecting the next generation of Europeans against liver disease complications and premature mortality. *The Lancet*, 399(10319), 61-116. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01701-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01701-3)

Kim, D., Adejumo, A. C., Yoo, E. R., Iqbal, U., Li, A. A., Pham, E. A., Cholankeril, G., Glenn, J. S., & Ahmed, A. (2019). Trends in Mortality From Extrahepatic Complications in Patients With Chronic Liver Disease, From 2007 Through 2017. *Gastroenterology*, 157(4), 1055-1066.e11. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.06.026>

Kipkoech, K., Vickerman P, Stone J, Fraser H, Cheema JS, Trickey A, McNaughton AL, Artenie A, Ambia J, Lim AG, Allen L, Kassa GM, Scheibe A, Martin N, & Johnson L. (2023, octobre 19). *HIV Treatment Outcomes among People Who Inject Drugs : A Global Systematic Review and Meta-Analysis*. INHSU 2023. <https://az659834.vo.msecnd.net/eventsairaeuprod/production-ashm-public/03cb2c1bb1894cf996a1ae5fff1a21d9>

Kovari, H., Rauch, A., Kouyos, R., Rougemont, M., Cavassini, M., Schmid, P., Stöckle, M., Bernasconi, E., Weber, R., Ledergerber, B., & the Swiss HIV Cohort Study. (2016). Hepatitis C infection and the risk of non-liver-related morbidity and mortality in HIV-positive persons in the Swiss HIV Cohort Study. *Clinical Infectious Diseases*, ciw809. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw809>

- Kowalska, J. D., Friis-Møller, N., Kirk, O., Bannister, W., Mocroft, A., Sabin, C., Reiss, P., Gill, J., Lewden, C., Phillips, A., D'Arminio Monforte, A., Law, M., Sterne, J., De Wit, S., & Lundgren, J. D. (2011). The Coding Causes of Death in HIV (CoDe) Project : Initial Results and Evaluation of Methodology. *Epidemiology*, 22(4), 516-523.
- Krawczyk, N., Mojtabai, R., Stuart, E. A., Fingerhood, M., Agus, D., Lyons, B. C., Weiner, J. P., & Saloner, B. (2020). Opioid agonist treatment and fatal overdose risk in a state-wide US population receiving opioid use disorder services. *Addiction (Abingdon, England)*, 115(9), 1683-1694. <https://doi.org/10.1111/add.14991>
- Kronfli, N., Bhatnagar, S. R., Hull, M. W., Moodie, E. E. M., Cox, J., Walmsley, S., Gill, J., Cooper, C., Martel-Laferriere, V., Pick, N., Klein, M. B., & Canadian Co-Infection Cohort Investigators. (2019). Trends in cause-specific mortality in HIV-Hepatitis C co-infection following hepatitis C treatment scale-up. *AIDS (London, England)*, 33(6), 1013-1022. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000002156>
- Larney, S., Tran, L. T., Leung, J., Santo, T., Santomauro, D., Hickman, M., Peacock, A., Stockings, E., & Degenhardt, L. (2020). All-Cause and Cause-Specific Mortality Among People Using Extramedical Opioids : A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*, 77(5), 493-502. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2019.4170>
- Leone, S., Prosperi, M., Costarelli, S., Nasta, P., Maggiolo, F., Di Giambenedetto, S., Saracino, A., Di Pietro, M., & Gori, A. (2016). Incidence and predictors of cardiovascular disease, chronic kidney disease, and diabetes in HIV/HCV-coinfected patients who achieved sustained virological response. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases: Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology*, 35(9), 1511-1520. <https://doi.org/10.1007/s10096-016-2692-y>

- Lima, V. D., Hogg, R. S., Harrigan, P. R., Moore, D., Yip, B., Wood, E., & Montaner, J. S. (2007). Continued improvement in survival among HIV-infected individuals with newer forms of highly active antiretroviral therapy. *AIDS*, *21*(6), 685.
<https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e32802ef30c>
- Livingston, J. D., Milne, T., Fang, M. L., & Amari, E. (2012). The effectiveness of interventions for reducing stigma related to substance use disorders : A systematic review: Reducing substance use-related stigma. *Addiction*, *107*(1), 39-50.
<https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2011.03601.x>
- MacGregor, L., Speare, N., Nicholls, J., Harryman, L., Horwood, J., Kesten, J. M., Lorenc, A., Horner, P., Edelman, N. L., Muir, P., North, P., Gompels, M., & Turner, K. M. E. (2021). Evidence of changing sexual behaviours and clinical attendance patterns, alongside increasing diagnoses of STIs in MSM and TPSM. *Sexually Transmitted Infections*, *97*(7), 507-513. <https://doi.org/10.1136/sextrans-2020-054588>
- Marshall, A. D., Saeed, S., Barrett, L., Cooper, C. L., Treloar, C., Bruneau, J., Feld, J. J., Gallagher, L., Klein, M. B., Kraiden, M., Shoukry, N. H., Taylor, L. E., & Grebely, J. (2016). Restrictions for reimbursement of direct-acting antiviral treatment for hepatitis C virus infection in Canada : A descriptive study. *CMAJ Open*, *4*(4), E605-E614. <https://doi.org/10.9778/cmajo.20160008>
- Mary-Krause, M., Grabar, S., Lievre, L., Abgrall, S., Billaud, E., Boue, F., Boyer, L., Cabie, A., Cotte, L., De Truchis, P., Duval, X., Duvivier, C., Enel, P., Gasnault, J., Gaud, C., Gilquin, J., Guiguet, M., Katlama, C., Khuong-Josses, M.-A., ... Costagliola, D. (2014). Cohort Profile : French hospital database on HIV (FHDH-ANRS CO4). *International Journal of Epidemiology*, *43*(5), 1425-1436. <https://doi.org/10.1093/ije/dyu002>

Mata-Marín, J. A., Pablos-Leal, A. A. de, Mauss, S., Arroyo-Anduiza, C. I., Rodríguez-Evaristo, M. S., Uribe-Noguéz, L. A., Berrospe-Silva, M. de los Á., Lara-Castañeda, J. C., Pérez-Barragán, E., & Gaytán-Martínez, J. (2022). Risk factors for HCV transmission in HIV-positive men who have sex with men in México. *PLOS ONE*, *17*(7), e0269977.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0269977>

May, M. T., Justice, A. C., Birnie, K., Ingle, S. M., Smit, C., Smith, C., Neu, D., Guiguet, M., Schwarze-Zander, C., Moreno, S., Guest, J. L., Monforte, A. d'Arminio, Tural, C., Gill, M. J., Bregenzer, A., Kirk, O., Saag, M., Sterling, T. R., Crane, H. M., & Sterne, J. A. C. (2015). Injection drug use and Hepatitis C as risk factors for mortality in HIV-infected individuals : The Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*, *69*(3), 348-354.

<https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000000603>

Moreno, A., Quereda, C., Moreno, L., Perez-Elías, M. J., Muriel, A., Casado, J. L., Antela, A., Dronda, F., Navas, E., Bárcena, R., & Moreno, S. (2004). High rate of didanosine-related mitochondrial toxicity in HIV/HCV-coinfected patients receiving ribavirin. *Antiviral Therapy*, *9*(1), 133-138.

Nevola, R., Rinaldi, L., Zeni, L., Romano, C., Marrone, A., Galiero, R., Pafundi, P. C., Acierno, C., Vetrano, E., & Adinolfi, L. E. (2021). Changes in clinical scenarios, management, and perspectives of patients with chronic hepatitis C after viral clearance by direct-acting antivirals. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, *15*(6), 643-656.

<https://doi.org/10.1080/17474124.2021.1877136>

Ogawa, E., Chien, N., Kam, L., Yeo, Y. H., Ji, F., Huang, D. Q., Cheung, R., & Nguyen, M. H. (2023). Association of Direct-Acting Antiviral Therapy With Liver and Nonliver

Complications and Long-term Mortality in Patients With Chronic Hepatitis C. *JAMA*

Internal Medicine, 183(2), 97-105.

<https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2022.5699>

Padmanathan, P., Forbes, H., Redaniel, M. T., Gunnell, D., Lewer, D., Moran, P., Watson, B., Degenhardt, L., & Hickman, M. (2022). Self-harm and suicide during and after opioid agonist treatment among primary care patients in England : A cohort study. *The Lancet. Psychiatry*, 9(2), 151-159. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(21\)00392-8](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(21)00392-8)

Palmateer, N., Hamill, V., Bergenstrom, A., Bloomfield, H., Gordon, L., Stone, J., Fraser, H., Seyler, T., Duan, Y., Tran, R., Trayner, K., Biggam, C., Smith, S., Vickerman, P., Hickman, M., & Hutchinson, S. (2022). Interventions to prevent HIV and Hepatitis C among people who inject drugs : Latest evidence of effectiveness from a systematic review (2011 to 2020). *International Journal of Drug Policy*, 109, 103872. <https://doi.org/10.1016/j.drugpo.2022.103872>

Pawlotsky, J.-M., Feld, J. J., Zeuzem, S., & Hoofnagle, J. H. (2015). From non-A, non-B hepatitis to hepatitis C virus cure. *Journal of Hepatology*, 62(1), S87-S99. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.02.006>

Platt, L., Easterbrook, P., Gower, E., McDonald, B., Sabin, K., McGowan, C., Yanny, I., Razavi, H., & Vickerman, P. (2016). Prevalence and burden of HCV co-infection in people living with HIV : A global systematic review and meta-analysis. *The Lancet. Infectious Diseases*, 16(7), 797-808. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)00485-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00485-5)

Platt, L., Minozzi, S., Reed, J., Vickerman, P., Hagan, H., French, C., Jordan, A., Degenhardt, L., Hope, V., Hutchinson, S., Maher, L., Palmateer, N., Taylor, A., Bruneau, J., & Hickman, M. (2017). Needle syringe programmes and opioid substitution therapy for preventing hepatitis C transmission in people who inject drugs. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2017(9). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012021.pub2>

Politi, J., Regidor, E., Donat, M., Pulido, J., Guerras, J. M., Barrio, G., & Belza, M. J. (2022).

Free access to direct-acting antivirals in Spain : More favorable impact on hepatitis C mortality among highly educated people. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, ciac928.

<https://doi.org/10.1093/cid/ciac928>

Requena, M.-B., Grabar, S., Lanoy, E., Pialoux, G., Billaud, E., Duvivier, C., Merle, P., Piroth, L.,

Tattevin, P., Salmon, D., Weiss, L., Costagliola, D., & Lacombe, K. (2023). Mortality in HCV-cured versus HCV-uninfected people with HIV : A matched analysis in the ANRS CO4 FHDH cohort. *AIDS (London, England)*.

<https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000003569>

Sacks-Davis, R., van Santen, D. K., Boyd, A., Young, J., Stewart, A., Doyle, J. S., Rauch, A.,

Mugglin, C., Klein, M. B., van der Valk, M., Smit, C., Jarrin, I., Berenguer, J., Lacombe, K., Requena, M.-B., Wittkop, L., Leleux, O., Bonnet, F., Salmon, D., ... Hellard, M. E.

(2023). Changes in hepatitis C virus reinfection incidence associated with access to direct-acting antiviral therapies in people with HIV from six countries, 2010-2019 : An international consortium of prospective cohort studies. *The Lancet HIV, To be issued*.

Salmon-Ceron, D., Nahon, P., Layese, R., Bourcier, V., Sogni, P., Bani-Sadr, F., Audureau, E.,

Merchadou, L., Dabis, F., Wittkop, L., & Roudot-Thoraval, F. (2019). 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*, 70(3), 939-954.

<https://doi.org/10.1002/hep.30400>

Santos, M. E., Protopopescu, C., Sogni, P., Yaya, I., Piroth, L., Bailly, F., Marcellin, F., Esterle,

L., Wittkop, L., Rosenthal, E., Morlat, P., Roux, P., de Araujo, W. N., Salmon-Ceron, D.,

- Carrieri, M. P., & ANRS CO13 HEPAVIH Study Group. (2019). HCV-Related Mortality Among HIV/HCV Co-infected Patients : The Importance of Behaviors in the HCV Cure Era (ANRS CO13 HEPAVIH Cohort). *AIDS and Behavior*.
<https://doi.org/10.1007/s10461-019-02585-7>
- Schlabe, S., & Rockstroh, J. K. (2018). Advances in the treatment of HIV/HCV coinfection in adults. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, *19*(1), 49-64.
<https://doi.org/10.1080/14656566.2017.1419185>
- Schneider, E., Whitmore, S., Glynn, K. M., Dominguez, K., Mitsch, A., McKenna, M. T., & Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2008). Revised surveillance case definitions for HIV infection among adults, adolescents, and children aged <18 months and for HIV infection and AIDS among children aged 18 months to <13 years—United States, 2008. *MMWR. Recommendations and Reports: Morbidity and Mortality Weekly Report. Recommendations and Reports*, *57*(RR-10), 1-12.
- Schroeder, S. E., Wilkinson, A. L., O’Keefe, D., Bourne, A., Doyle, J. S., Hellard, M., Dietze, P., & Pedrana, A. (2023). Does sexuality matter? A cross-sectional study of drug use, social injecting, and access to injection-specific care among men who inject drugs in Melbourne, Australia. *Harm Reduction Journal*, *20*, 9.
<https://doi.org/10.1186/s12954-023-00737-6>
- Schwarzinger, M., Baillot, S., Yazdanpanah, Y., Rehm, J., & Mallet, V. (2017). Contribution of alcohol use disorders on the burden of chronic hepatitis C in France, 2008-2013 : A nationwide retrospective cohort study. *Journal of Hepatology*, *67*(3), 454-461.
<https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.03.031>
- Seo, S., Silverberg, M. J., Hurley, L. B., Ready, J., Saxena, V., Witt, D., Hare, C. B., Champs, J. H., Korn, D. G., Pauly, M. P., Chamberland, S., Lai, J. B., & Marcus, J. L. (2020).

Prevalence of Spontaneous Clearance of Hepatitis C Virus Infection Doubled From 1998 to 2017. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 18(2), 511-513.

<https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.04.035>

Shili-Masmoudi, S., Sogni, P., de Ledinghen, V., Esterle, L., Valantin, M.-A., Poizot-Martin, I., Simon, A., Rosenthal, E., Lacombe, K., Pialoux, G., Bouchaud, O., Gervais-Hasenknoff, A., Goujard, C., Piroth, L., Zucman, D., Dominguez, S., Raffi, F., Alric, L., Bani-Sadr, F., ... ANRS CO13 HEPAVIH study group. (2019). Increased liver stiffness is associated with mortality in HIV/HCV coinfecting subjects : The French nationwide ANRS CO13 HEPAVIH cohort study. *PloS One*, 14(1), e0211286.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0211286>

Simmons, B., Saleem, J., Heath, K., Cooke, G. S., & Hill, A. (2015). 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. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 61(5), 730-740. <https://doi.org/10.1093/cid/civ396>

Sollutia.com. (2019, novembre 7). *INFORME SOBRE DROGAS 2019, ESPAÑA | AESED*.

<https://www.aesed.com/es/informe-sobre-drogas-2019-espaaa>

Sordo, L., Barrio, G., Bravo, M. J., Indave, B. I., Degenhardt, L., Wiessing, L., Ferri, M., & Pastor-Barriuso, R. (2017). Mortality risk during and after opioid substitution treatment : Systematic review and meta-analysis of cohort studies. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 357, j1550. <https://doi.org/10.1136/bmj.j1550>

Stone, J., Degenhardt, L., Grebely, J., Larney, S., Altice, F. L., Smyrnov, P., Rahimi-Movaghar, A., Alavi, M., Young, A. M., Havens, J. R., Miller, W. C., Hickman, M., & Vickerman, P. (2021). Modelling the intervention effect of opioid agonist treatment on multiple

mortality outcomes in people who inject drugs : A three-setting analysis. *The Lancet Psychiatry*, 8(4), 301-309. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30538-1](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30538-1)

Thornton, A. C., Jose, S., Bhagani, S., Chadwick, D., Dunn, D., Gilson, R., Main, J., Nelson, M., Rodger, A., Taylor, C., Youssef, E., Leen, C., Gompels, M., Kegg, S., Schwenk, A., & Sabin, C. (2017). Hepatitis B, hepatitis C, and mortality among HIV-positive individuals. *AIDS (London, England)*, 31(18), 2525-2532. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000001646>

Trickey, A., Ingle, S. M., Boyd, A., Gill, M. J., Grabar, S., Jarrin, I., Obel, N., Touloumi, G., Zangerle, R., Rauch, A., Rentsch, C. T., Satre, D. D., Silverberg, M. J., Bonnet, F., Guest, J., Burkholder, G., Crane, H., Teira, R., Berenguer, J., ... Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. (2023). Contribution of alcohol use in HIV/hepatitis C virus co-infection to all-cause and cause-specific mortality : A collaboration of cohort studies. *Journal of Viral Hepatitis*, 30(9), 775-786. <https://doi.org/10.1111/jvh.13863>

van Santen, D. K., Sacks-Davis, R., Stewart, A., Boyd, A., Young, J., van der Valk, M., Smit, C., Rauch, A., Braun, D. L., Jarrin, I., Berenguer, J., Lazarus, J. V., Lacombe, K., Requena, M.-B., Wittkop, L., Leleux, O., Salmon, D., Bonnet, F., Matthews, G., ... Hellard, M. (2023). Treatment as prevention effect of direct-acting antivirals on primary hepatitis C virus incidence : Findings from a multinational cohort between 2010 and 2019. *eClinicalMedicine*, 56, 101810. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2022.101810>

van Santen, D. K., Stewart, A., Young, J., Boyd, A., Doyle, J. S., Rauch, A., Mugglin, C., Klein, M. B., van der Valk, M., Smit, C., Jarrin, I., Berenguer, J., Lacombe, K., Wittkop, L., Bonnet, F., Stoové, M. A., Salmon, D., Matthews, G. V., Prins, M., ... Hellard, M. E. (2023). *Cohort profile : International Collaboration on Hepatitis C Elimination in HIV Cohorts (InCHEHC). To be issued.*

- Virlogeux, V. (2018). *Traitement du virus de l'hépatite C (VHC) par agents antiviraux directs : Modélisation de l'optimisation des traitements et impact sur l'histoire naturelle et l'épidémiologie* [Phdthesis, Université de Lyon]. <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01927298>
- WHO. (2021, juin 1). *Interim guidance for country validation of viral hepatitis elimination*. <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240028395>
- Wiessing, L., Ferri, M., Grady, B., Kantzanou, M., Sperle, I., Cullen, K. J., EMCDDA DRID group, Hatzakis, A., Prins, M., Vickerman, P., Lazarus, J. V., Hope, V. D., & Matheï, C. (2014). Hepatitis C Virus Infection Epidemiology among People Who Inject Drugs in Europe : A Systematic Review of Data for Scaling Up Treatment and Prevention. *PLoS ONE*, *9*(7), e103345. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0103345>
- World Health Organization. (2022). *Consolidated guidelines on HIV, viral hepatitis and STI prevention, diagnosis, treatment and care for key populations*. World Health Organization.
- Wyles, D. L., Kang, M., Matining, R. M., Murphy, R. L., Peters, M. G., & on behalf of the VHICS Study Team. (2023). Adverse Impact of HIV-1 on Long-term Outcomes Following HCV DAA Treatment : Final Results of ACTG A5320, the Viral Hepatitis C Infection Long-term Cohort Study (VHICS). *Open Forum Infectious Diseases*, *10*(3), ofad115. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofad115>
- Yanagi, M., Purcell, R. H., Emerson, S. U., & Bukh, J. (1997). Transcripts from a single full-length cDNA clone of hepatitis C virus are infectious when directly transfected into the liver of a chimpanzee. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *94*(16), 8738-8743.

Zou, G. (2004). A Modified Poisson Regression Approach to Prospective Studies with Binary Data. *American Journal of Epidemiology*, 159(7), 702-706.

<https://doi.org/10.1093/aje/kwh090>

Annexes

Annexe 1. Poster présenté à EASL 2021



Higher all-cause mortality in individuals living with HIV cured of HCV by direct-acting antivirals compared to HIV mono-infection despite controlled HIV: Results from the ANRS-CO4 FHDH cohort

M. REQUENA¹, S. GRABAR^{1,2,3}, D. COSTAGLIOLA¹ and K. LACOMBE^{1,4}

¹ Sorbonne Université, INSERM, Institut Pierre Louis d'Epidémiologie et de Santé Publique (IPLESP), Paris, France.
² AP-HP, Unité de Biostatistiques et d'Epidémiologie, Hôpital Cochin, Paris, France.
³ Université Paris-Descartes, Paris, France.
⁴ AP-HP, Service de maladies infectieuses et tropicales, Hôpital Saint-Antoine, Paris, France.





INTRODUCTION

Liver disease is one of the leading causes of mortality among people who live with HIV (PLWH), in part due to hepatitis coinfection (1). Since 2014, direct-antiviral agents (DAAs) have enabled a 95% cure rate (measured by SVR12) and decreased hepatic complications in mono-infected patients with Hepatitis C virus (HCV) (2). Despite HCV cure, there is an increased risk of death and morbid events in monoinfected individuals (3,4). Few studies exist in HIV/HCV coinfecting patients (5).

AIM

To compare all-cause mortality in PLWH achieving HIV viral suppression (< 200 copies/mL) cured of HCV by DAAs to all-cause mortality in virally suppressed HIV mono-infected individuals of the nationwide ANRS-CO4 French Hospital Database on HIV (FHDH) cohort.

METHOD

Population: Exposed (E): HIV/HCV coinfecting cured by DAA. Unexposed (U): HIV monoinfected.

ANRS-CO4 FHDH cured HCV participants >18 years old with controlled HIV viral load who started DAAs between September 2013 and September 2018. Matched on age (+/- 5 years), gender, HIV transmission route (men who have sex with men, MSM; intravenous drug use -IVDU- or other) AIDS status, and BMI (+/- 1). To up to 10 HIV mono-infected patients with controlled HIV viral load (VL), followed at the index date (date of SVR12).

Follow-up period: Index date (E: SVR12 of DAA cured participants; U: SVR12 or morbid OAA used participant) is 0. Follow-up: 31/12/2018. Death: LTFU.

Outcome: All-cause mortality.

Statistical analysis: Multivariable Cox proportional hazards models with robust variance estimates were used to compare mortality in both groups adjusting for age, gender, HIV transmission route, AIDS status, year of first HIV serology, CD4 nadir, and BMI. Analysis were performed at 0-36, 0-17 months and 18-36 months of follow-up.

RESULTS

Sample: 3 574 HCV infected participants cured by DAAs, co-infected by HIV and with at least one VL < 200 copies/mL within 6 months before SVR12; matched to 28 846 HIV monoinfected participants, followed at the index date and after, with at least one VL < 200 copies/mL 6 months before the index date.

Table 1. Baseline participant characteristics according to HCV cure

Characteristics at Index date (exposed SVR12 +/- 6 months)	E: HIV monoinfected, HIV VL < 200 copies/mL for 6 months before SVR12 date (n = 28,846)	Median [IQR] or n (%)	E+: HIV/HCV coinfecting cured by DAA, HIV VL < 200 copies/mL for 6 months before SVR12 (n = 3,574)	Median [IQR] or n (%)
Age (years)	28,846	52.0 [47.2; 56.9]	3,574	52.8 [48.4; 58.3]
Men	28,846	22,085 (76.6%)	3,574	2,649 (74.1%)
Origin	28,846		3,574	
Metropolitan France		19,459 (67.5%)		2,706 (75.7%)
Sub-Saharan Africa		4,751 (16.5%)		750 (21.1%)
Other ^a		4,636 (16.1%)		616 (17.2%)
HIV transmission route	28,846		3,574	
IDU		8,135 (28.2%)		1,580 (44.2%)
MSM		8,666 (30.1%)		873 (24.4%)
Other		11,325 (39.2%)		112 (3.1%)
Year of first HIV diagnosis	28,789	1,900 (190; 2,500)	3,567	1,900 (1,567; 2,600)
Time having VL < 200 copies/mL (years)	28,846	7.87 [3.26; 12.25]	3,574	0.31 [0.48; 13.62]
AIDS before index date	28,846	5,389 (20.3%)	3,574	840 (23.2%)
BDI (ng/mL)	28,844	73 [21.0; 25.4]	3,426	22.6 [20.4; 25.3]
CD4 < 6 months (cells/mm ³)	28,846	633 [442; 860]	3,574	631 [442; 867]
CD4 Nadir 6 months (cells/mm ³)	28,846	211 [85; 340]	3,574	170 [79; 288]
Alcohol intake	4,105		1,740	
None		2,680 (64.4%)		1,040 (59.8%)
<40 g		1,270 (30.5%)		577 (33.2%)
>40 g		215 (5.2%)		123 (7.1%)

Figure 1. Probability of death according to HIV/HCV coinfection – data censored at 36 months



Table 2. Adjusted analysis for the association of HIV/HCV coinfection group and mortality - data censored at 36 months

Multivariable analysis (Cox)	N	deaths	3-year survival [95% CI]	HR	p
Exposure group					0.06
E-: HIV monoinfected	28,846	376	0.980 [0.977; 0.982]	1.00	
E+: HIV/HCV coinfecting DAA cured	3,574	99	0.957 [0.947; 0.966]	1.00 [0.982; 1.02]	
HIV transmission group					0.12
MSM	9,559	95	0.982 [0.977; 0.986]	1.12 [0.992; 1.25]	
IDU	10,715	256	0.987 [0.982; 0.991]	1.75 [1.023; 3.01]	
Other	12,146	124	0.984 [0.980; 0.987]	1.00	
Gender					0.05
Females	7,080	76	0.981 [0.975; 0.985]	1.00	
Males	24,794	390	0.976 [0.973; 0.978]	1.63 [1.012; 2.64]	
Age at SVR12 (years)					0.001
<50	12,223	119	0.983 [0.979; 0.986]	1.00	
50-60	16,644	271	0.976 [0.973; 0.979]	1.14 [0.622; 2.12]	
> 60	3,553	91	0.958 [0.945; 0.969]	2.49 [1.374; 4.54]	
First HIV diagnosis					0.24
< 2000	17,567	356	0.970 [0.967; 0.973]	1.00	
≥ 2000	14,789	119	0.986 [0.983; 0.989]	0.70 [0.391; 1.27]	
AIDS before SVR12					0.89
no	23,533	350	0.978 [0.977; 0.981]	1.00	
yes	8,888	120	0.970 [0.963; 0.976]	0.90 [0.641; 1.20]	
CD4 nadir (cells/mm ³)					0.02
<600	16,750	336	0.969 [0.965; 0.972]	1.00	
200-349	9,286	101	0.982 [0.978; 0.986]	0.80 [0.261; 2.5]	
≥ 350	7,384	38	0.980 [0.980; 0.980]	0.34 [0.15; 0.77]	
BMI (kg/m ²)					0.17
< 18.5	1,777	48	0.987 [0.980; 0.994]	1.90 [0.36; 4.22]	
≥ 18.5	30,496	428	0.978 [0.975; 0.980]	1.00	

Table 3. Association between HIV/HCV coinfection group and mortality by follow-up time

Analysis	Overall censored at 36 months		0-18 months		18-36 months	
	N	deaths	N	deaths	N	deaths
Monoinfected	28 846	376	28 846	252	18 837	84
Coinfected	3 754	99	3 754	67	2 540	37
	value	95% CI	value	95% CI	value	95% CI
Monoinfected: Incidence / 1000 PY	7.0	[6.4; 7.6]	8.2	[7.3; 9.1]	4.8	[3.5; 5.8]
Coinfected: Incidence / 1000 PY	19.9	[13.3; 16.8]	19.5	[10.4; 17.3]	14.7	[10.9; 20.0]
Incidence Rate Ratio I.R.R.	1.57	[1.20; 2.40]	1.95	[1.25; 2.37]	2.99	[2.07; 4.51]
HR E- vs E+ (univariable)	1.58	[1.58; 2.47]	1.64	[1.58; 2.78]	3.08	[1.83; 5.11]
HR E- vs E+ (Cox Multivariable)	1.40	[0.98; 2.40]	1.34	[0.78; 2.37]	2.41	[1.39; 4.19]

*adjusted for age, gender, HIV transmission route, AIDS status, year of first HIV serology, CD4 nadir, and BMI

CONCLUSIONS

- The risk of death in the first 36 months of SVR is higher in DAA cured HIV/HCV co-infected patients than in HIV mono-infected patients, despite HCV cure, HIV viral suppression and after controlling for CD4 nadir, age, gender, HIV transmission route, AIDS status, year of first HIV diagnosis and BMI.
- The absolute risk of death in HIV/HCV coinfecting participants cured by DAAs remains constant between 0-18 months and 18-36 months, while the risk of death in HIV monoinfected participants is much lower in the 18-36 months period compared to the 0-18-month period.
- An update of the database will allow us to see if these results are confirmed with a longer follow-up.

ACKNOWLEDGEMENTS

Participants of the ANRS-CO4 FHDH cohort. Clinical and research centers, FHDH methodology staff.
 → For more information visit <https://anrs-co4.fhdh.fr/>


REFERENCES

- Patella FJ, Baker RK, Brooks JT, et al. Mortality in the highly active antiretroviral therapy era: changing causes of death and disease in the HIV outpatient study. J Acquir Immune Defic Syndr. 2006 Sep;43(1):27-34.
- Sikavi C, Chen PH, Lee AD, Saab EG, Choi G, Saab S. Hepatitis C and human immunodeficiency virus coinfection in the era of direct-acting antiviral agents: No longer a difficult-to-treat population. Hepatology. 2018;67(3):847-871.
- Innes H, Hutchinson SJ, Doel N, Goldberg D, et al. Liver mortality attributable to chronic hepatitis C virus infection in Denmark and Scotland—Using spontaneous responders as the benchmark comparator. Hepatology. 2016;63(5):1506-16.
- Schwarzinger M, Baillet S, Yazdanpanah Y, Rehm J, Mallet V. Contribution of alcohol use disorders on the burden of chronic hepatitis C in France, 2008-2013: A nationwide retrospective cohort study. J Hepatol. 2017;67(3):454-61.
- Breskin A, Seaberg EC, et al. The effects of hepatitis C treatment eligibility criteria on all-cause mortality among people with HIV. Clin Infect Dis. 2019 Jan 7.


CONTACT INFORMATION

maria.requena@iplesp.upmc.fr


Annexe 2. Poster présenté à CROI 2022



SORBONNE UNIVERSITÉ
CRÉATEURS DE FUTURS DEPUIS 1257




iPLESP
INSTITUT PIERRE LOUIS D'ÉPIDÉMIOLOGIE ET DE SANTÉ PUBLIQUE



Inserm

Higher Mortality of PLWH Cured of HCV by DAAs: Results from the ANRS-CO4-FHDH Cohort

María B. Requena¹, Sophie Grabar², Gilles Pialoux³, Dominique Costagliola¹, Karine Lacombe⁴
¹Institut Pierre Louis d'Epidémiologie et de Santé Publique, Paris, France, ²AP-HP, Unité de Santé Publique, Hôpital Saint-Antoine, Paris, France, ³AP-HP, Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, Hôpital Tenon, Hôpitaux Universitaires de l'Est Parisien, Paris, France, ⁴APHP, Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, Hôpital Saint-Antoine, Paris, France



00532

BACKGROUND

- Liver disease: one of the main causes of death in PLWH¹
 - Partly attributable to HIV/HCV coinfection.
- Since 2014, DAAs for HCV: 95 % cure and ↓ hepatic complications^{2,3}.
 - Cure → sustained virologic response (SVR12) – negative PCR 12 weeks after treatment completion.
- Despite cure in HCV mono-infection: Excess mortality and morbidity⁴
- Small number of studies on HIV/HCV coinfection⁵


AIM

To compare **all-cause mortality** in PLWH achieving HIV viral suppression (< 200 copies/mL) **cured of HCV by DAAs** to **all-cause mortality** in virally suppressed **HIV mono-infected** individuals of the nationwide ANRS-CO4 French Hospital Database on HIV (FHDH) cohort.

METHODS

Exposed (E+):
HIV/HCV coinfecting cured by DAA

ANRS-CO4 FHDH cured HCV participants >18 years old with controlled HIV viral load with controlled HIV viral load who started DAAs between September 2013 and September 2018.



Matched on age (+/- 5 years), gender, HIV transmission route (men who have sex with men-MSM- intravenous drug user-IVDU- or other) AIDS status, and BMI (+/- 1)

Unexposed (E-):
HIV mono-infected

To up to 10 HIV mono-infected patients with controlled HIV viral load (VL), followed at the index date (date of SVR12).

Outcome: All-cause mortality. Analysis were performed at 0-36, 0-18 months and 18-36 months of follow-up (FU).

Statistical analysis: Poisson regression models with robust variance estimates, to compare mortality in both groups adjusting for **age, gender, HIV transmission route, AIDS status, year of first HIV serology, CD4 nadir, and BMI**.

Index date → Follow-up → 31/12/2018 → Death LTFU

E+ : SVR12 of DAA cured participant
E- : SVR12 of matched DAA cured participant +/- 6 months

There is a higher risk of death in the first 36 months of SVR in DAA cured HIV/HCV co-infected patients compared to HIV mono-infected patients despite HCV cure, with a lower absolute risk of death in HIV mono-infected participants after 18 months of follow-up.

RESULTS

3 574 HCV infected participants cured by DAAs, co-infected by HIV and with at least one VL < 200 copies/mL within 6 months before SVR12 were matched to 28 846 HIV mono-infected participants, followed at the index date and after, with at least one VL < 200 copies/mL 6 months before the index date.
Median FU time was 26.4 months [15.6;34.8] in E+ and 24 months [13.2;32.4] in E-.

Table 1. Baseline participant characteristics according to HCV cure

Characteristics at SVR12 +/- 6 months	HIV VL < 200 copies/mL for 6 months before exposed SVR12 date	
	E-: HIV mono-infected. (n = 28 846)	E+: HIV/HCV coinfecting cured by DAA. (n = 3,574)
Age (years)	28 846 52.0 [47.2; 55.9]	3574 52.6 [48.4; 56.3]
Sex	28 846 22 085 (76.6%)	3574 2 649 (74.1%)
Origin	28 846	3574
	Metropolitan France 19 459 (67.5%)	2706 (75.7%)
	Sub-Saharan Africa 4 751 (16.5%)	252 (7.1%)
	Other 4 636 (16.1%)	616 (17.2%)
HIV transmission route	28 846	3574
	IDU 9 135 (31.6%)	1580 (44.2%)
	MSM 8 686 (30.1%)	873 (24.4%)
	Other 11 025 (38.2%)	1121 (31.4%)
Year of first HIV diagnosis	28 789 1992 [1992; 2008]	3567 1992 [1997; 2002]
Time having VL < 200 copies/mL (years)	28 846 7.87 [3.26; 12.25]	3574 9.31 [5.46; 13.62]
AIDS before index date	28 846 5 988 (20.8%)	3574 900 (25.2%)
BMI (kg/m ²)	28 844 23.1 [21.0; 25.4]	3426 22.8 [20.4; 25.3]
CD4 ± 6 months (cells/mm ³)	28 846 633 [442; 860]	3574 631 [442; 867]
CD4 Nadir ± 6 months (cells/mm ³)	28 846 211 [86; 340]	3574 170 [76; 266]
Alcohol (daily)	4165	1740
	None 2 680 (64.4%)	1040 (59.8%)
	<40 g 1 270 (30.5%)	577 (33.2%)
	>40 g 215 (5.2%)	123 (7.1%)

Table 2. Association between HIV/HCV coinfection group and mortality by follow-up time

Exposure	N	IRR 95% CI	Person-years	deaths	Incidence / 1000 PY
mono-infected	28 846		53,435	376	7.0 [6.4; 7.8]
co-infected	3754	1.97 [1.25; 3.10]	7,135	99	13.9 [11.3; 16.8]
		1.59 [0.97; 2.62]*			
mono-infected	28 846		35,779	292	8.2 [7.3; 9.1]
co-infected	3754	1.65 [0.98; 2.76]	4,608	62	13.5 [10.4; 17.1]
		1.34 [0.76; 2.38]*			
mono-infected	18 837		17,656	84	4.8 [3.8; 5.9]
co-infected	2540	3.08 [1.83; 5.13]	2,526	37	14.7 [10.5; 20.0]
		2.42 [1.40; 4.20]*			

*adjusted for age, gender, HIV transmission route, AIDS status, year of first HIV diagnosis, CD4 nadir, and BMI.

CONCLUSIONS

- Higher risk of death in first 36 months of SVR in DAA cured HIV/HCV co-infected patients / HIV mono-infected patients (HR = 1.59)
 - despite HCV cure, HIV viral suppression and after controlling for variables associated with mortality.
- Similar absolute risk of death in HIV/HCV coinfecting participants cured by DAAs between 0-18 months and 18-36 months but lower risk of death in HIV mono-infected participants in the 18-36 months / 0-18 months period.
 - An update of the database will gauge these results with a longer follow-up.

ACKNOWLEDGMENTS

Participants of the ANRS-CO4 FHDH cohort. Clinical and research centers, FHDH methodology staff.

→ For more information visit <https://ansr-co4.fhdh.fr/>

REFERENCES

- Croxford S, Blighting AP, et al. Mortality and causes of death in people diagnosed with HIV in the era of highly active antiretroviral therapy compared with the general population: an analysis of a national observational cohort. *Lancet Public Health*. 2017; Jan;20(1):e35-46.
- Caron F, Fontana G, et al. Clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C after direct-acting antiviral treatment: a prospective cohort study. *The Lancet*. 2018; Feb 11; [Epub 2018 Mar 18].
- Janjigal NN, Wang B, Nelson K, et al. Impact of direct-acting antiviral for HCV on mortality in a large population-based cohort study. *J Hepatol*. 2020; Jun 4.
- Bur Z, Wong S, et al. Concurrent Hepatitis C and B Virus and Human Immunodeficiency Virus Infections Are Associated With Higher Mortality Risk: Illustrating the Impact of Seroregulation on Health Outcomes. *Clinical Infectious Diseases*. 2020 Sep 1; 70(9):e163-7.
- Chakravarti M, et al. Increased mortality in HIV/HCV-coinfecting compared to HIV-monoinfected patients in the DAA era due to non-liver-related death. *J Hepatol*. 2021 Jan 1; 74(1):37-47.

CONTACT INFORMATION
maria.requena@iplep.upmc.fr

Annexe 3. Poster présenté à INHSU 2023



Inserm



Mortality Changes In People Who Inject Drugs and Other People Living with HIV and HCV In the DAA-era: An International Comparison (InCHEHC, 2010-2019)

Requena MB^{1,3}, Protopopescu C², Carrieri P², Lacombe K^{1,3}, InCHEHC Study Group

¹Sorbonne Université, INSERM, Pierre Louis Institute of Epidemiology and Public Health, Paris, France

²Aix Marseille Univ, INSERM, IRD, SESSTIM, Sciences Economiques & Sociales de la Santé & Traitement de l'Information Médicale, ISSPAM, Marseille, France

³AP-HP, Department of Infectious Diseases, Saint-Antoine Hospital, Paris, France



maria.requena@iplesp.upmc.fr

Background

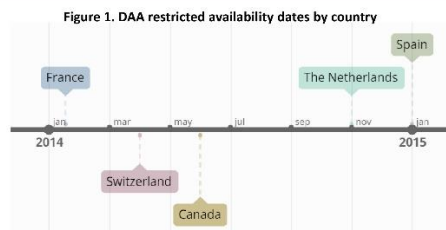
- Liver disease: one of the main causes of death in people living with HIV¹.
 - Partly attributable to HIV/HCV coinfection.
- Since 2014, direct-acting antivirals (DAA) for HCV: >90 % cure and ↓ hepatic complications^{2,3}.
 - Among people who inject drugs (PWID) living with HCV, several factors including access to care and other comorbidities may counteract the benefits of DAA treatment.
 - The impact of DAA treatment on all-cause mortality in PWID remains unknown.

Objective

To compare pre/post-DAA availability mortality changes in three HIV/HCV transmission mode groups: **PWID**, men who have sex with men (**MSM**), and all other participants living with HIV/HCV of the International Collaboration on Hepatitis C Elimination in HIV Cohorts (InCHEHC).

Methods

- InCHEHC participants with HIV with a history of a positive HCV antibody or HCV RNA test, followed between 01/2010 and 12/2019 :
 - ✳ Canada, France, the Netherlands, Spain, and Switzerland
- Comparison of all-cause mortality risk in PWID, MSM and other participants
 - ⊆ Cox proportional hazards regression models
 - adjusted for sex, age, advanced fibrosis/cirrhosis, and country-specific pre/post-DAA availability (Figure 1).



Results

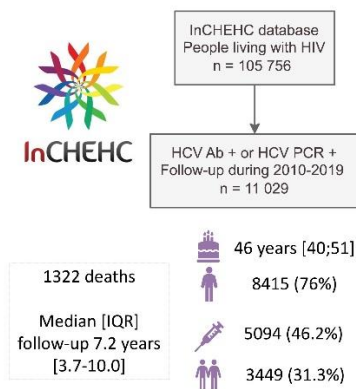
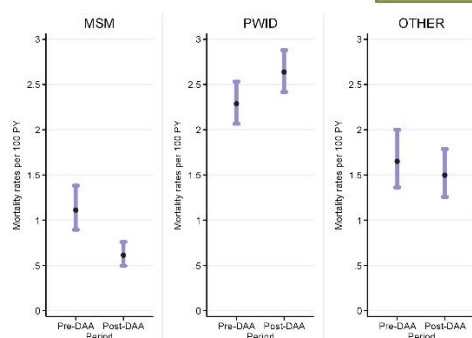


Figure 2. Mortality rates by HIV/HCV transmission mode and pre/post-DAA period (N=11 029)



- Unlike in MSM, all-cause mortality did not decline in PWID after DAA availability (post-DAA rate: 2.6/100 person-years)

- In Canada, mortality in PWID increased after DAA availability (HR [95%CI]: 1.7 [1.2-2.6])

- Overall, women who inject drugs had a higher risk mortality than other women (HR [95%CI]: 3.2 [1.8-5.5])

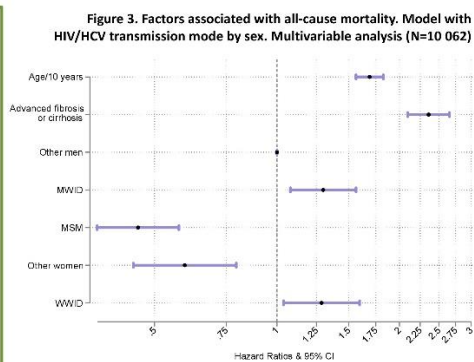


Figure 3. Factors associated with all-cause mortality. Model with HIV/HCV transmission mode by sex. Multivariable analysis (N=10 062)

Table 1. Factors associated with all-cause mortality by country. Model with pre/post-DAA period and HIV/HCV transmission mode interaction. Multivariable analysis* (N=10 062)

	Canada (N=1286)	France (N=2573)	Netherlands (N=2196)	Spain (N=1587)	Switzerland (N=2420)
HIV/HCV transmission mode # period	N	Deaths	aHR [95%CI]	aHR [95%CI]	aHR [95%CI]
MSM # Post-DAA [†]	3096	80	0.70 [0.31-1.59]	0.44 [0.19-1.00]	0.47 [0.24-0.92]
PWID # Post-DAA [†]	4059	473	1.73 [1.15-2.61]	0.81 [0.50-1.32]	0.88 [0.45-1.73]
Other # Post-DAA [†]	1746	116	1.29 [0.66-2.53]	0.40 [0.19-0.84]	0.81 [0.36-1.86]

* Adjusted for sex, age, HIV/HCV transmission mode, advanced fibrosis/cirrhosis, and an interaction between HIV/HCV transmission mode # pre/post-DAA availability. Abbreviations: PWID: People who inject drugs; MSM: Men who have sex with men; aHR: adjusted hazard ratio.

References

1. Croxford S, Kitching A et al. Mortality and causes of death in people diagnosed with HIV in the era of highly active antiretroviral therapy compared with the general population: an analysis of a national observational cohort. *Lancet Public Health*. 2017 Jan;2(1):e35-46.
2. Carrat F, Fontaine H et al. Clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C after direct acting antiviral treatment: a prospective cohort study. *The Lancet*. 2019 Feb 11 [cited 2019 Mar 13];9(10).
3. Jitnua NZ, Wong S, Abdia Y, Jeong D, Buller-Tyler T, Adu R, et al. Impact of direct-acting antivirals for HCV on mortality in a large population-based cohort study. *J Hepatol*. 2021 Jun 4.

Acknowledgments: Sacks-Davis R, van Santen DK, Stewart A, van der Valk M, Rauch A, Berenguer J, Wittkop L, Klein M, Hellard M and the InCHEHC Study Group.

Annexe 4. Matériel supplémentaire lié à l'article 2 : "All-cause mortality before and after DAA availability among people living with HIV and HCV: an international comparison between 2010 and 2019 »

Supplementary Table S1. Cohort description (InCHEHC participants, cohorts with available mortality data, 1987-2020; N=81 019)

Cohort (country)	Study design	Start year	Total N	Participants with a positive HCV test N (%)	Deaths N (%)	Official date for initial (i.e., restricted) access to DAA	Restrictions during the initial DAA access period	Official date for unrestricted access to DAA
CCC (Canada)	Nationwide linked database from 68 primary care, community clinics, hospitals, and pathology laboratories	2002	2077	1399 (12.7)	243 (18.3)	June 2014	Severe fibrosis, except patients with comorbidities, including HIV coinfection.	June 2014 in Québec March 2017 in other provinces
AQUITAINE (France)	Multi-site prospective hospital-based cohort (13 sites throughout South-Western France)	1987	9296	931 (8.4)	173 (13.0)	January 2014	Severe fibrosis, except patients with comorbidities, including HIV coinfection	August 2017
SAIDCC (France)	Single-site (Paris) hospital and clinic-recruited prospective cohort	1992	7466	318 (2.9)	2 (.2)	January 2014		August 2017
ATHENA (The Netherlands)	Nationwide prospective cohort	1998	24 785	2547 (23.1)	291 (21.9)	November 2014	Moderate to severe fibrosis	November 2015
CORIS (Spain)	Multicentre cohort study in 28 sites	2004	16 725	1825 (16.6)	183 (13.8)	January 2015	Severe fibrosis and persons at high risk of transmission, such as MSM w/ongoing risk behaviours	June 2017
SHCS (Switzerland)	Nationwide prospective cohort	1988	20 740	2471 (22.4)	309 (23.3)	April 2014	Severe fibrosis or defined extrahepatic manifestation. Later including moderate fibrosis.	November 2017

Supplementary Table S2. List of sensitivity analyses with differences relative to the primary analysis

Number	Objective	Primary analysis	Sensitivity analysis
1	Assess factors associated with all-cause mortality in participants living with HIV and HCV	Cox proportional hazards regression models. Adjustment for HIV/HCV mode of transmission, sex, age, advanced fibrosis/cirrhosis stage, and DAA period	Adjustment for sex and HIV/HCV mode of transmission as a combined variable, age, advanced fibrosis/cirrhosis stage, and DAA period
2	Assess factors associated with all-cause mortality in participants living with HIV and HCV	Cox proportional hazards regression models. Adjustment for HIV/HCV mode of transmission, sex, age, advanced fibrosis/cirrhosis stage, and DAA period	Adjustment for sex, HIV/HCV mode of transmission, advanced fibrosis/cirrhosis stage, DAA period, and time-varying age
3	Assess factors associated with all-cause mortality in participants living with HIV and HCV	Country-specific Cox proportional hazards regression models, no weighting approach on censoring or confounding variables. Adjustment for sex, HIV/HCV mode of transmission, advanced fibrosis/cirrhosis stage, DAA period, and age	Inverse probability of treatment and censoring weighted (IPTW/PCW) analysis. Response model included only confounding variables of the association model (Metten <i>et al.</i> , 2022): country, sex, age, and advanced fibrosis/cirrhosis stage. Standardized differences between groups of HIV/HCV mode of transmission were assessed after weighting. The association model after weighting included HIV/HCV mode of transmission, period of follow-up, and period/ mode of transmission interaction.
4	Measure all-cause mortality in participants living with HIV with incident HCV infection	Standardized mortality rates in participants living with HIV with incident and prevalent HCV infection	Standardized mortality rates in participants living with HIV with their first positive HCV test between 1 January 2010 and 31 December 2019

Metten, M.-A., Costet, N., Multigner, L., Viel, J.-F., & Chauvet, G. (2022). Inverse probability weighting to handle attrition in cohort studies: Some guidance and a call for caution. *BMC Medical Research Methodology*, 22(1), 45. <https://doi.org/10.1186/s12874-022-01533-9>

Supplementary Table S3. Detailed HIV/HCV transmission mode of InCHEHC participants living with HIV/HCV by gender according to country (N=11 029)

	Canada (N=1399)	France (N=2787)	The Netherlands (N=2547)	Spain (N=1825)	Switzerland (N=2471)	TOTAL (N=11 029)
HIV/HCV transmission mode	N (%)					
MSM	220 (15.7)	582 (20.9)	1562 (61.3)	544 (29.8)	541 (21.9)	3449 (31.3)
MWID	616 (44.1)	1109 (39.8)	320 (12.6)	671 (36.8)	906 (36.7)	3622 (32.8)
WWID	249 (17.8)	416 (14.9)	123 (4.8)	173 (9.5)	501 (20.3)	1462 (13.3)
Other men*	129 (9.2)	298 (10.7)	207 (8.1)	219 (12.0)	252 (10.2)	1105 (10.0)
Heterosexual	0	193	153	197	218	761
Sexual not specified	79	0	3	0	0	84
Transfusion	42	46	20	0	5	114
Hemophilia	0	54	27	0	17	99
Perinatal	0	2	0	0	3	5
Not specified	8	3	4	22	9	47
Other women*	94 (6.7)	296 (10.6)	146 (5.8)	188 (10.3)	241 (9.7)	965 (8.7)
Heterosexual	0	243	136	183	228	790
Sexual not specified	84	0	0	0	0	84
Transfusion	8	50	7	0	5	70
Perinatal	1	1	0	0	2	4
Not specified	1	2	3	5	6	17
Unknown	91 (6.5)	86 (3.1)	189 (7.4)	30 (1.6)	30 (1.2)	426 (3.9)

*Other men/Other women categories correspond to HIV mode of transmission, due to missing data for HCV mode of transmission.

Abbreviations: MSM: men who have sex with men; MWID: men who inject drugs; WWID: women who inject drugs.

Supplementary Table S4. All-cause deaths and mortality rates between 2010-2019, overall and by DAA period*, among InCHEHC participants living with HIV/HCV by HIV/HCV transmission mode (N=11 029)

HIV/HCV transmission mode	Overall (2010-2019)		Pre-DAA*		Post-DAA*	
	PY	Deaths	PY	Deaths	PY	Deaths
MSM	20 855	164	7289	81	13 566	83
PWID	35 174	871	16 222	371	18 952	500
Other	14 584	228	6302	104	8282	124

HIV/HCV transmission mode	Overall (2010-2019)		Pre-DAA*		Post-DAA*	
	Mortality rate/100 PY	[95%CI]	Mortality rate/100 PY	[95%CI]	Mortality rate/100 PY	[95%CI]
MSM	0.8	[0.7 - 0.9]	1.1	[0.9 - 1.4]	0.6	[0.5 - 0.8]
PWID	2.5	[2.3 - 2.6]	2.3	[2.1 - 2.5]	2.6	[2.4 - 2.9]
Other	1.6	[1.4 - 1.8]	1.7	[1.4 - 2.0]	1.5	[1.3 - 1.8]

* Pre-DAA period corresponds to the period between 2010 and the country-specific date when DAA became available but was restricted. The post-DAA period corresponds to the period between the country-specific date of restricted DAA availability and 2019.

Abbreviations: DAA, Direct-acting antivirals; PY, person-years; CI, confidence interval; HCV: hepatitis C virus; HIV: human immunodeficiency virus; MSM: men who have sex with men; PWID: people who inject drugs.

Supplementary Table S5. Mortality rates by HIV transmission group (InCHEHC participants with HIV mono-infection followed during each corresponding DAA period*, 2010-2019, N=50 162)

	Overall (2010-2019)		Pre-DAA *		Post-DAA*	
	PY	Deaths	PY	Deaths	PY	Deaths
HIV transmission mode						
MSM	212468	1217	85676	516	126792	701
PWID	2778	30	1238	14	1540	16
OTHER	143179	960	59812	423	83367	537
	Overall (2010-2019)		Pre-DAA		Post-DAA	
	Mortality/100 PY	[95%CI]	Mortality/100 PY	[95%CI]	Mortality/100 PY	[95%CI]
HIV transmission mode						
MSM	0.57	[0.54-0.61]	0.60	[0.55-0.66]	0.55	[0.51-0.60]
PWID	1.08	[0.75-1.54]	1.13	[0.67-1.91]	1.04	[0.64-1.70]
OTHER	0.67	[0.63-0.71]	0.71	[0.64-0.78]	0.64	[0.59-0.70]

* Pre-DAA period corresponds to the period between 2010 and the country-specific date when DAA became available but was restricted. The post-DAA period corresponds to the period between the country-specific date of restricted DAA availability and 2019.

Abbreviations: DAA, Direct-acting antivirals; PY, person-years; CI, confidence interval; HIV, human immunodeficiency virus; MSM: men who have sex with men; PWID: people who inject drugs.

Supplementary Table S6. Factors associated with all-cause deaths, Cox proportional hazards regression models, univariable and bivariable analyses (InCHEHC participants living with HIV/HCV, 2010-2019, N=10 590*)

	N	Deaths	Canada	France	Netherlands	Spain	Switzerland
			(N=1303)	(N=2697)	(N=2357)	(N=1795)	(N=2438)
			HR [95%CI]	HR [95%CI]	HR [95%CI]	HR [95%CI]	HR [95%CI]
Sex							
Male	8415	949	1	1	1	1	1
Female	2583	309	0.84 [0.63-1.13]	0.85 [0.65-1.10]	1.55 [1.17-2.05]	0.77 [0.53-1.12]	0.83 [0.65-1.07]
Age at baseline / 10 years [†]	10 590	1258	1.25 [1.08-1.44]	1.64 [1.41-1.91]	1.89 [1.66-2.15]	1.94 [1.64-2.30]	1.72 [1.50-1.98]
HIV/HCV transmission category							
MSM	3443	164	1	1	1	1	1
PWID	5078	867	1.46 [0.95-2.24]	2.70 [1.82-4.00]	6.21 [4.67-8.26]	5.12 [2.76-9.50]	2.36 [1.60-3.47]
Other	2069	227	1.55 [0.94-2.56]	1.15 [0.71-1.87]	2.35 [1.61-3.44]	4.32 [2.24-8.34]	1.66 [1.06-2.61]
HIV/HCV transmission category # period interaction (bivariable analysis)							
HIV/HCV transmission category							
MSM	3443	164	1	1		1	1
PWID	5078	867	0.89 [0.47-1.72]	1.82 [0.97-3.42]	4.08 [2.74-6.08]	2.74 [1.26-5.96]	1.49 [0.85-2.61]
Other	2069	227	1.17 [0.54-2.53]	1.11 [0.53-2.32]	1.38 [0.77-2.47]	2.77 [1.21-6.30]	1.02 [0.52-2.00]
MSM # post-DAA [‡]	3154	78	0.71 [0.31-1.63]	0.58 [0.26-1.31]	0.35 [0.19-0.66]	0.29 [0.08-1.00]	0.39 [0.17-0.90]
PWID # post-DAA [‡]	4122	448	1.60 [1.07-2.39]	1.05 [0.67-1.65]	0.66 [0.35-1.25]	0.91 [0.53-1.56]	0.76 [0.40-1.45]
Other # post-DAA [‡]	1793	111	1.17 [0.61-2.25]	0.57 [0.28-1.16]	0.84 [0.38-1.86]	0.60 [0.30-1.20]	0.81 [0.37-1.76]

* Main analysis excluded transgender/non-binary participants, those with missing gender data and/or HIV/HCV transmission category.

[†] Baseline was defined as 01/01/2010 for individuals with prior HCV infection or as the first HCV-RNA or HCV Ab positive test.

[‡] Pre-DAA period corresponds to the period between 2010 and the country-specific date when DAA became available but was restricted. The post-DAA period corresponds to the period between the country-specific date of restricted DAA availability and 2019. Pre-DAA is the reference category for this analysis.

Abbreviations: HR, hazard-ratio; CI, confidence interval; HCV: hepatitis C virus; HIV: human immunodeficiency virus; MSM: men who have sex with men; PWID: people who inject drugs.

Supplementary Table S7. Factors associated with all-cause deaths, multivariable analysis with time-varying age, HIV/HCV transmission mode and sex. Stratified by country. (InCHEHC participants with HIV/HCV coinfection, 2010-2019, N=10 062*)

	N	Deaths	aHR [95%CI]
Sex			
Male	7757	856	1
Female	2305	280	0.88 [0.77-1.02]
Age at baseline / 10 years[†]			
	10 062	1136	1.67 [1.54-1.80]
HIV/HCV transmission mode			
MSM	3315	149	1
PWID	4785	780	2.02 [1.53-2.68]
Other	1962	207	1.59 [1.15-2.20]
Period of follow-up			
Pre-DAA	4562	467	1
Post-DAA	5500	669	0.49 [0.34-0.71]
Advanced fibrosis/cirrhosis[†]			
No	7747	626	1
Yes	2315	510	2.39 [2.12-2.70]
HIV/HCV transmission mode # period interaction			
MSM # Post-DAA [†]	3096	80	1
PWID # Post-DAA [†]	4059	473	2.16 [1.49-3.11]
Other # Post-DAA [†]	1746	116	1.59 [1.03-2.45]

* stratified by country

† time-varying age

Supplementary Table S8. Factors associated with all-cause deaths, inverse probability of treatment and censoring-weighted (IPTW/IPCW) analysis (InCHEHC participants living with HIV/HCV, 2010-2019, N=10 590*)

	N	Deaths	HR [95%CI]
HIV/HCV transmission category			
MSM	3443	164	1
PWID	5078	867	2.27 [1.71-3.00]
Other	2069	227	2.27 [1.24-2.39]
Period of follow-up			
Pre-DAA	8828	817	1
Post-DAA	9598	584	0.51 [0.33-0.79]
HIV/HCV transmission category # period interaction			
MSM # post-DAA [†]	3154	78	1
PWID # post-DAA [†]	4122	448	1.99 [1.39-2.84]
Other # post-DAA [†]	1793	111	1.55 [1.00-2.38]

* Variables included in IPTW/IPCW response model were country, sex, age, advanced fibrosis/cirrhosis stage.

Supplementary Table S9. Factors associated with all-cause mortality, Cox proportional hazards regression models, multivariable analysis including HCV status (InCHEHC participants living with HIV/HCV, 2010-2019, N=10 574*)

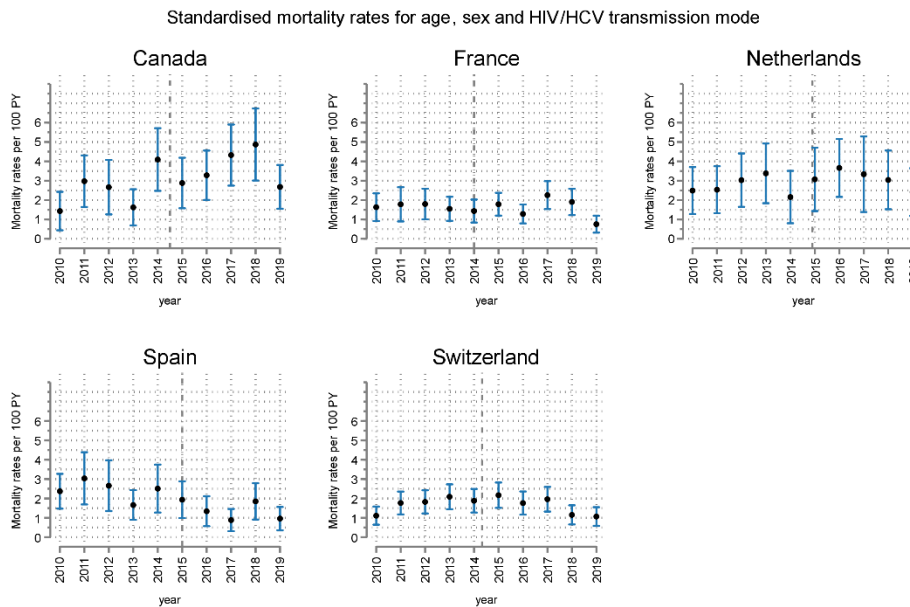
	N	Deaths	aHR [95%CI]
Age at baseline / 10 years[†]	10 574	1257	1.78 [1.66-1.92]
HIV/HCV transmission category			
Other men	1102	150	1
MWID	3609	635	1.52 [1.22-1.89]
MSM	3442	164	0.49 [0.37-0.65]
Other women	963	77	0.55 [0.40-0.76]
WWID	1458	231	1.26 [0.98-1.62]
HIV/HCV transmission category # HCV status interaction[‡]			
Other men # No treatment	532	104	1
Other men # On treatment	52	11	0.40 [0.22-0.74]
Other men # Treated and cured	446	24	0.42 [0.27-0.67]
Other men # Treated not cured	72	11	1.76 [0.88-3.51]
MWID # No treatment	1560	435	1
MWID # On treatment	178	34	0.21 [0.15-0.30]
MWID # Treated and cured	1564	106	0.39 [0.31-0.48]
MWID # Treated not cured	307	60	1.88 [1.46-2.43]
MSM # No treatment	1307	103	1
MSM # On treatment	212	13	0.33 [0.18-0.58]
MSM # Treated and cured	1547	30	0.36 [0.24-0.54]
MSM # Treated not cured	376	18	2.05 [1.25-3.36]
Other women # No treatment	531	57	1
Other women # On treatment	42	5	0.44 [0.17-1.11]
Other women # Treated and cured	337	10	0.45 [0.23-0.89]
Other women # Treated not cured	53	5	2.54 [1.00-6.47]
WWID # No treatment	717	167	1
WWID # On treatment	73	16	0.39 [0.23-0.65]
WWID # Treated and cured	562	32	0.40 [0.27-0.58]
WWID # Treated not cured	106	16	1.81 [1.09-3.00]

* Analysis excluded transgender/non-binary participants, those with missing gender data, and/or HIV/HCV transmission mode.

[†] Baseline defined as either 1 January 2010 for individuals with prior HCV infection, or as the first HCV-RNA or HCV Ab positive test.

[‡] Time-varying. Abbreviations: aHR, adjusted hazard-ratio; CI, confidence interval; HCV: hepatitis C virus; HIV: human immunodeficiency virus; MSM: men who have sex with men; MWID: men who inject drugs; WWID: women who inject drugs.

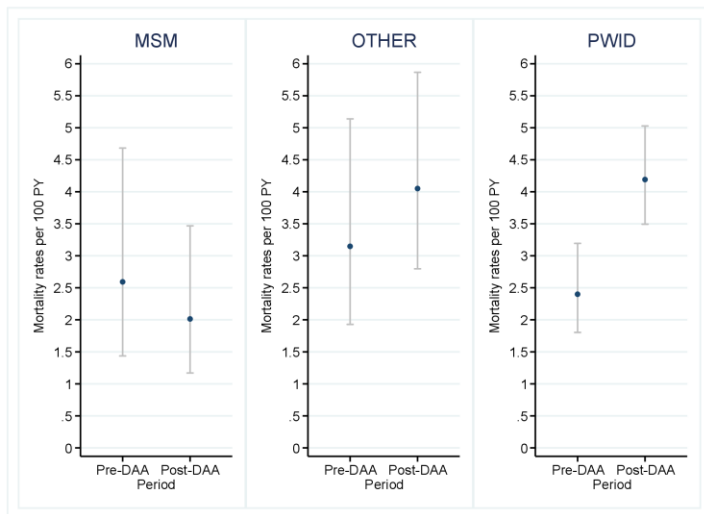
Supplementary Figure S1. Standardized mortality rates by year and country (InCHEHC participants with HIV/HCV coinfection, 2010-2019, N=11 029)*



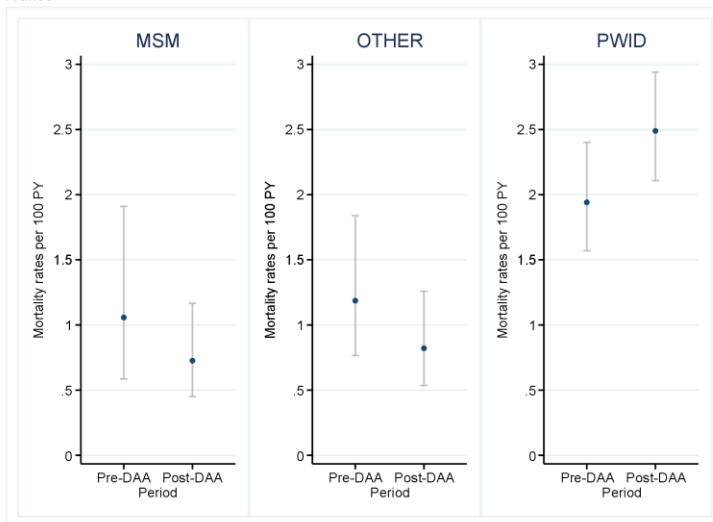
Dashed vertical lines indicate the country-specific date when DAA became available but was restricted.

Supplementary Figure S2. Mortality rates by HIV/HCV transmission group and DAA period, according to country (InCHEHC participants with HIV/HCV coinfection, 2010-2019, N=11 029)*

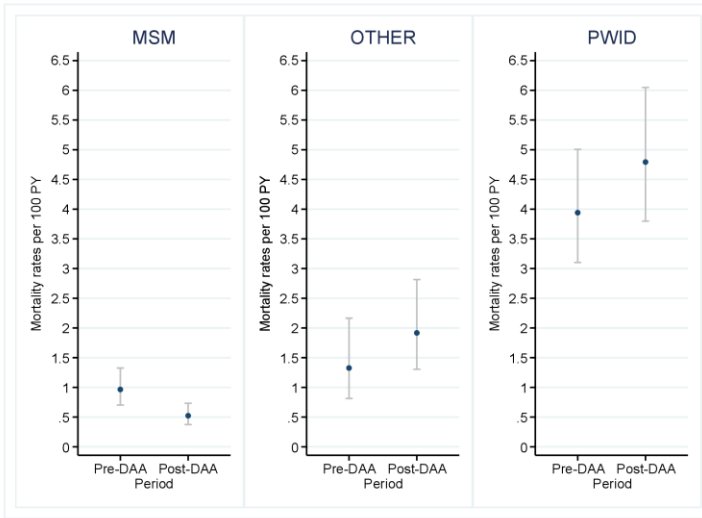
A. Canada



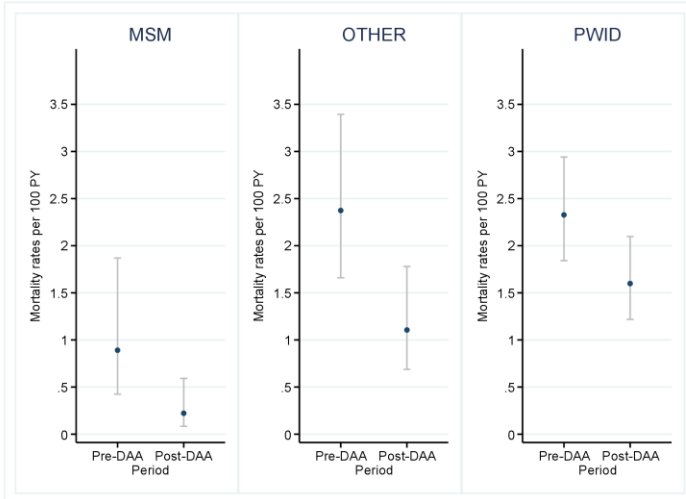
B. France



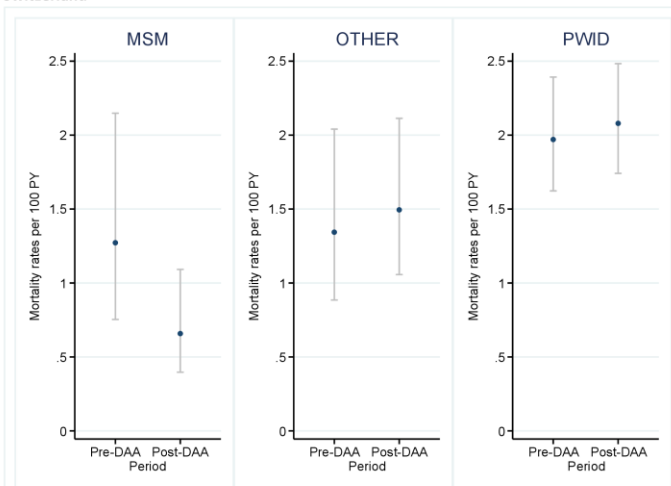
C. The Netherlands



D. Spain



E. Switzerland



* Pre-DAA period corresponds to the period between 2010 and the country-specific date when DAA became available but was restricted. The post-DAA period corresponds to the period between the country-specific date of restricted DAA availability and 2019.

Annexe 5. Facteurs associés à la mortalité chez les PVVIH guéries du VHC -Analyse uni et multivariable.

	N	deaths	Univariable analysis HR [95% CI]	Multivariable analysis HR [95% CI]
Mode of HIV/HCV transmission				
MSM	1149	15	1	1
PWID	1284	76	4.05 [2.38-6.90]	2.51 [1.26;5.00]
Other	448	22	3.03 [1.61-5.73]	2.66 [1.27;5.56]
Sex				
Male	2567	85	1	1
Female	663	28	1.20 [0.80-1.79]	0.85 [0.55;1.32]
Age at first FU/10 yrs	3230	113	1.67 [1.38-2.02]	1.41 [1.05;1.89]
CD4 T-cell nadir (cells/mm3)				
<200	1213	62	1	1.02 [0.62;1.66]
200-349	953	28	0.58 [0.38-0.90]	0.68 [0.39;1.20]
≥350	1064	36	0.75 [0.50-1.11]	1
Detectable HIV viral load (>200 copies/				
No	3140	109	1	1
Yes	90	4	1.57 [0.70-3.55]	1.04 [0.38;2.88]
AIDS at baseline				
No	2457	77	1	1
Yes	773	36	1.36 [0.94-1.96]	1.04 [0.70;1.56]
Advanced fibrosis/cirrhosis				
No	2475	48	1	1
Yes	755	65	3.87 [2.73-5.49]	3.62 [2.43;5.40]
Time since HCV diagnosis	3230	113	1.04 [1.01-1.06]	1.03 [0.99;1.06]
Country†				
Canada	401	20	1.54 [1.02-2.32]	1.57 [0.95;2.61]
France	1024	40	1.19 [0.93-1.53]	0.88 [0.64;1.20]
Netherlands	812	23	0.79 [0.58-1.10]	1.49 [0.99;2.26]
Spain	255	5	0.67 [0.36-1.23]	0.86 [0.38;1.95]
Switzerland	738	25	1.02 [0.74-1.41]	0.72 [0.49;1.05]
BMI (kg/m2)				
<18.5	193	21	2.38 [1.46-3.88]	2.39 [1.46;3.91]
18.5-24.99	1609	58	1	1
25-29.99	752	25	0.80 [0.51-1.26]	0.90 [0.55;1.48]
≥30	237	9	0.98 [0.52-1.86]	0.84 [0.42;1.68]
Sensitivity analysis : Smoking status				
No	916	24	1	1
Yes	1430	60	1.97 [1.25-3.10]	1.43 [0.85-2.40]

