

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE ROUEN

ANNEE 2016

THESE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'Etat

PAR

GAUTIER Alix

Née le 22 octobre 1986 à Paris

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT

LE 8 AVRIL 2016

**Evaluation de l'efficacité et de la tolérance du traitement
de l'Hépatite C chronique par les antiviraux d'action
directe chez les patients co-infectés VIH-VHC :
Etude rétrospective multicentrique**

PRESIDENT DU JURY :

Monsieur le Professeur Pierre MICHEL

DIRECTEUR DE THESE :

Monsieur le Docteur Ghassan RIACHI

MEMBRES DU JURY :

Monsieur le Professeur Philippe DUCROTTE

Monsieur le Professeur Renaud VERDON

Monsieur le Docteur Jérémie LEPORRIER

ANNEE UNIVERSITAIRE 2015 - 2016
U.F.R. DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESEURS : **Professeur Michel GUERBET**
Professeur Benoit VEBER
Professeur Pascal JOLY
Professeur Stéphane MARRET

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Bruno BACHY (<i>surnombre</i>)	HCN	Chirurgie pédiatrique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Jean-Paul BESSOU	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme Françoise BEURET-BLANQUART (<i>surnombre</i>)	HCN	Commission E.P.P. D.P.C. Pôle Qualité
Mr Guy BONMARCHAND (<i>surnombre</i>)	HCN	Réanimation médicale
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
Mr Pierre CZERNICHOW	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mme Danièle DEHESDIN (<i>surnombre</i>)	HCN	Oto-rhino-laryngologie

Mr Frédéric DI FIORE	CB	Cancérologie
Mr Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean DOUCET	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard DUBRAY	CB	Radiothérapie
Mr Philippe DUCROTTE	HCN	Hépatogastro-entérologie
Mr Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
Mr Pierre FREGER	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
Mr Michel GODIN (<i>surnombre</i>)	HB	Néphrologie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Philippe GRISE (<i>surnombre</i>)	HCN	Urologie
Mr Dominique GUERROT	HCN	Néphrologie
Mr Olivier GUILLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
Mr Fabrice JARDIN	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato - Vénérologie
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HB	Rhumatologie
Mr Eric LEREBOURS	HCN	Nutrition
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HB	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David MALTETE	HCN	Neurologie

Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépatogastro-entérologie
Mr Jean-François MUIR	HB	Pneumologie
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophtalmologie
Mr Philippe MUSETTE	HCN	Dermatologie - Vénérologie
Mr Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan PREVOST	HCN	Endocrinologie
Mr Bernard PROUST	HCN	Médecine légale
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Jean-Christophe RICHARD (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Horace ROMAN	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépatogastrologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Christian THUILLEZ	HB	Pharmacologie
Mr Hervé TILLY	CB	Hématologie et transfusion
Mr Olivier TROST	HCN	Chirurgie Maxillo Faciale
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre VANNIER	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HB	Rhumatologie

Mr Jacques **WEBER** HCN Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Noëlle **BARBIER-FREBOURG** HCN Bactériologie – Virologie
Mr Jeremy **BELLIEN** HCN Pharmacologie
Mme Carole **BRASSE LAGNEL** HCN Biochimie
Mme Valérie **BRIDOUX HUYBRECHTS** HCN Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard **BUCHONNET** HCN Hématologie
Mme Mireille **CASTANET** HCN Pédiatrie
Mme Nathalie **CHASTAN** HCN Physiologie
Mme Sophie **CLAEYSSENS** HCN Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse **COEFFIER** HCN Nutrition
Mr Stéphanie **DERREY** HCN Neurochirurgie
Mr Manuel **ETIENNE** HCN Maladies infectieuses et tropicales
Mr Serge **JACQUOT** UFR Immunologie
Mr Joël **LADNER** HCN Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste **LATOUCHE** UFR Biologie cellulaire
Mr Thomas **MOUREZ** HCN Bactériologie
Mme Muriel **QUILLARD** HCN Biochimie et biologie moléculaire
Mr Vincent **RICHARD** UFR Pharmacologie
Mr Mathieu **SALAUN** HCN Pneumologie
Mme Pascale **SAUGIER-VEBER** HCN Génétique
Mme Anne-Claire **TOBENAS-DUJARDIN** HCN Anatomie

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mme Dominique **LANIEZ** UFR Anglais
Mr Thierry **WABLE** UFR Communication

II - PHARMACIE

PROFESSEURS

Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Jean-Jacques BONNET	Pharmacologie
Mr Roland CAPRON (PU-PH)	Biophysique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE	Toxicologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Isabelle LEROUX - NICOLLET	Physiologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mme Dominique BOUCHER	Pharmacologie
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB santé	Législation pharmaceutique et économie de la
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mr Eric DITTMAR	Biophysique
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mr Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie

Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najla GHARBI	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique
Mr Hervé HUE	Biophysique et mathématiques
Mme Laetitia LE GOFF	Parasitologie - Immunologie
Mme Hong LU	Biologie
Mme Sabine MENAGER	Chimie organique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mr Jean-François HOUIVET	Pharmacie officinale

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde GUERIN	Anglais
----------------------------	---------

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

Mr Jérémie MARTINET	Immunologie
----------------------------	-------------

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mr Romy RAZAKANDRAINIBE	Parasitologie
Mr François HALLOUARD	Galénique
Mme Caroline LAUGEL	Chimie organique
Mr Souleymane ABDOUL-AZIZ	Biochimie
Mme Maïté NIEPCERON	Microbiologie

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mr Roland CAPRON	Biophysique
Mr Jean CHASTANG	Mathématiques
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mr Jean-Jacques BONNET	Pharmacodynamie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mr François ESTOUR	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX-NICOLLET	Physiologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR

Mr Jean-Loup **HERMIL** UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine Générale

Mr Alain **MERCIER** UFR Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

Mr Pascal **BOULET** UFR Médecine générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Serguei FETISSOV (med)	Physiologie (ADEN)
Mr Paul MULDER (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su RUAN (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil ADRIOUCH (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine CLEREN (phar)	Neurosciences (Néovasc)
Mme Pascaline GAILDRAT (phar)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas GUEROUT (phar)	Neurophysiologie
Mr Antoine OUVRARD-PASCAUD (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric PASQUET	Sciences du langage, orthophonie
Mme Isabelle TOURNIER (phar)	Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation SJ – Saint Julien Rouen

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

TABLE DES MATIERES

<u>LISTE DES ABBREVIATIONS</u>	1
<u>LISTE DES FIGURES</u>	3
<u>LISTE DES TABLEAUX</u>	4

INTRODUCTION

1 Epidémiologie	5
1.1 A l'échelle mondiale	5
1.2 En France	7
1.3 Les différents modes de transmission	8
1.3.1 Transmission par voie parentérale	8
1.3.2 Transmission par voie sexuelle	9
1.3.3 Transmission verticale	10
2 Histoire naturelle de la co-infection VIH-VHC	11
2.1 Histoire naturelle et pathogénèse du VHC	11
2.1.1 Hépatite aigüe	11
2.1.2 Hépatite chronique	11
2.1.3 Cirrhose	12
2.1.4 Carcinome hépato-cellulaire	13
2.2 Influence du VIH sur l'histoire naturelle du VHC	14
2.3 Influence du VHC sur l'histoire naturelle du VIH	17
3 Méthodes diagnostiques en cas de co-infection VIH-VHC	18
3.1 Diagnostic sérologique et virologique du VHC	18
3.2 Evaluation de l'atteinte hépatique	19
3.2.1 La Ponction-biopsie hépatique	19
3.2.2 Les tests non invasifs de fibrose	19
4 Traitement de l'Hépatite C chez les co-infectés VIH-VHC	21
4.1 Historique des thérapeutiques chez les patients co-infectés	21
4.1.1 Bithérapie par interféron/ribavirine	21
4.1.2 Trithérapie avec inhibiteurs de protéase 1 ^{ère} génération.....	22
4.2 Nouveaux antiviraux d'action directe	24
4.2.1 Mécanismes d'action	24
4.2.2 Résultats des études de phases II et III.....	26
4.2.3 Interactions médicamenteuses avec les antirétroviraux	28
4.2.4 Indications du traitement.....	28
4.2.5 Autorisations de Mise sur le Marché (AMM).....	29

<u>RATIONNEL DE L'ETUDE</u>	30
--	-----------

<u>OBJECTIF DE L'ETUDE</u>	32
---	-----------

MATERIEL ET METHODES

1	Patients.....	32
2	Traitements	32
3	Recueil de données.....	33
4	Tolérance du traitement	35
5	Analyses statistiques	35

RESULTATS

1	Caractéristiques cliniques des patients	36
2	Traitements antiviraux d'action directe instaurés.....	39
3	Réponse virologique aux traitements	41
3.1	Réponse virologique soutenue globale.....	41
3.2	RVS selon le stade de fibrose et selon la situation thérapeutique antérieure.....	42
3.3	RVS selon le génotype.....	43
3.4	RVS selon la charge virale initiale et selon la réponse virologique rapide.....	43
3.5	RVS en fonction du traitement antiviral	44
4	Echecs thérapeutiques.....	45
4.1	Echecs virologiques.....	45
4.1.1	Analyse descriptive.....	45
4.1.2	Facteurs prédictifs d'échec virologique.....	47
4.2	Perdus de vue.....	48
5	Effets secondaires des traitements.....	49
5.1	Effets secondaires graves.....	49
5.2	Effets secondaires non graves	50
6	Maintien du contrôle de l'infection VIH	51
7	Interactions médicamenteuses avec les antirétroviraux	52
8	Suivi	53
8.1	Evaluation de la fonction hépatique chez les patients cirrhotiques après traitement antiviral VHC	53
8.2	Dépistage du CHC après traitement antiviral VHC.....	53

<u>DISCUSSION</u> .	54
----------------------------	-----------

<u>CONCLUSION</u>	63
--------------------------------	-----------

<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	64
-----------------------------------	-----------

LISTE DES ABBREVIATIONS

AAD : Antiviral d'Action Directe

ADN : Acide Désoxyribonucléique

AFEF : Association Française pour l'Etude du Foie

ALAT : Alanine Amino Transférase

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

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

ARN : Acide Ribonucléique

ARV : Antirétroviral

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

AUROC : Area Under A Receiver Operating Characteristic

CHC : Carcinome Hépato-Cellulaire

CHU : Centre Hospitalo-Universitaire

CV : Charge Virale

CVi : Charge Virale Initiale

DCV : Daclatasvir

EASL : European Association of Study Liver

EBR : Elbasvir

EPO : Erythropoïétine

F : Fibrose

G : Génotype

GZR : Gazoprevir

Hb : Hémoglobine

IC : Intervalle de Confiance

IFN : Interféron

INNTI : Inhibiteur Non Nucléosidique de la Transcriptase Inverse

INTI : Inhibiteur Nucléos(t)idique de la Transcriptase Inverse

IP : Inhibiteur de Protéase

IMC : Indice de Masse Corporelle

IT : Intention de traiter

IV : Intra-Veineuse

LDV : Ledipasvir

OR : Odds Ratio

PBH : Ponction Biopsie Hépatique

PCR : Polymerase Chain Reaction

pegIFN ou PEG : Interféron Pégylé

RBV : Ribavirine

RT-PCR : Retrotranscriptase Polymerase Chain Reaction

RVR : Réponse Virologique Rapide

RVS12 : Réponse Virologique Soutenue à 12 semaines de la fin du traitement

RVS 24 : Réponse Virologique Soutenue à 24 semaines de la fin du traitement

S : Semaines

SMV : Simeprevir

SOF : Sofosbuvir

TIPS : Transjugular Intrahepatic Porto-systemic Shunt

VHC : Virus de l'Hépatite C

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

3D : paritaprevir/ritonavir+ombitasvir+dasabuvir

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Nombre de personnes infectées par le VIH, par le VHC, et co-infectées par le VIH et le VHC dans le monde	5
Figure 2 : Prévalence de l'infection VHC dans le monde	6
Figure 3 : Prévalence de l'infection VIH dans le monde	6
Figure 4 : Prévalence de la co-infection VHC chez les patients VIH dans le monde	6
Figure 5 : Prévalence de l'infection VHC chez les patients infectés par le VIH en France, durant la période 2004-2011.	7
Figure 6 : Evolution des modes de contamination chez les patients co-infectés VIH-VHC en France, durant la période 2004-2011	7
Figure 7 : Représentation schématique de l'histoire naturelle de l'infection par le virus de l'Hépatite C.....	13
Figure 8 : Impact du VIH sur l'infection VHC et sur la progression de la fibrose hépatique.. ..	16
Figure 9 : organisation génomique du virus C	25
Figure 10 : Mécanismes d'action des antiviraux d'action directe.	26
Figure 11 : Date d'obtention d'Autorisation de Mise sur le Marché des antiviraux d'action directe	29
Figure 12 : Traitements antiviraux d'action directe initiés en fonction du génotype	40
Figure 13 : Diagramme de flux de l'étude.....	41
Figure 14 : Réponse virologique soutenue globale.....	42
Figure 15 : Réponse virologique soutenue selon le stade de fibrose (A.) et selon le statut thérapeutique antérieur (B.)	42
Figure 16 : Réponse virologique soutenue en fonction du génotype (A.) et du sous génotype 1 (B.)	43
Figure 17 : Réponse virologique soutenue en fonction de la charge virale initiale (A.) et de la réponse virologique rapide (B.).....	44
Figure 18 : RVS après analyse en IT et PP en fonction du traitement antiviral	44

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Tests non invasifs d'évaluation de la fibrose chez les patients co-infectésVIH-VHC	20
Tableau 2 : Résultats des études de phase II et III.	27
Tableau 3 : Caractéristiques cliniques des patients inclus.	38
Tableau 4 : Stade de fibrose et statut thérapeutique antérieur en fonction du génotype.	38
Tableau 5 : Combinaison et durée des traitements antiviraux d'action directe instaurés.	39
Tableau 6 : Caractéristiques des 4 patients présentant une rechute virologique.	46
Tableau 7 : Facteurs prédictifs d'échec virologique chez les patients traités par AAD...	47
Tableau 8 : Description des effets secondaires non graves.	50

INTRODUCTION

1 Epidémiologie

1.1 A l'échelle mondiale

A l'échelle mondiale, plus de 185 millions de personnes sont infectés par le VHC, 37 millions par le VIH, et parmi eux 2,8 millions sont co-infectés par le VHC et le VIH (*Figure 1*) (1-5).

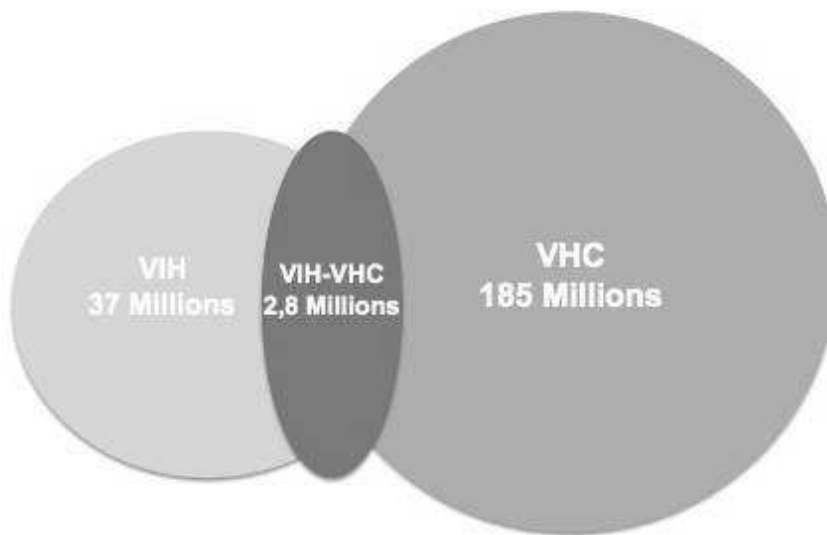


Figure 1: Nombre de personnes infectées par le VIH, par le VHC, et co-infectées par le VIH et le VHC dans le monde.

Concernant le VHC, la prévalence mondiale est estimée à environ 3% (4). Elle varie en fonction des pays. L'Asie centrale et de l'est, l'Afrique du Nord et le Moyen-Orient sont les régions avec la plus forte prévalence, de plus de 3,5% (*Figure 2*) (3).

Concernant le VIH, la région la plus touchée est l'Afrique sub-saharienne avec 25,8 millions de personnes infectées par le VIH, 5 millions de personnes sont infectées dans l'Asie et le Pacifique et 2,4 millions en Europe occidentale et centrale et Amérique du Nord (*Figure 3*)(4).

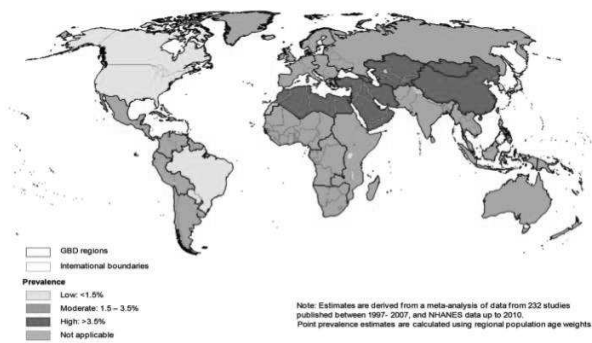


Figure 2 : Prévalence de l'infection VHC dans le monde (3)

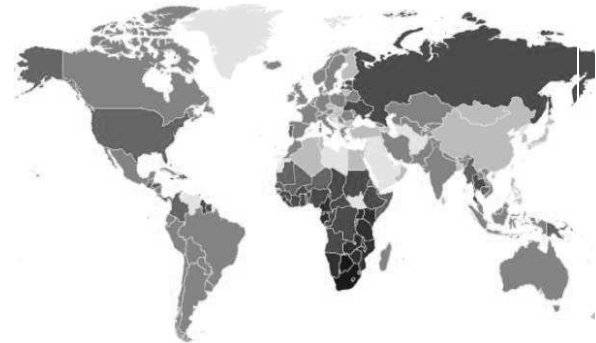


Figure 3 : Prévalence de l'infection VIH dans le monde (4).

La prévalence de la co-infection VIH-VHC est très variable selon les pays et varie selon les modes de contamination (*Figure 4*) (5). Plus de 50% des patients infectés par le VIH sont co-infectés par le VHC en Europe de l'Est où la contamination se fait principalement par toxicomanie IV. En revanche en Afrique sub-saharienne où la prévalence de l'infection VIH est la plus importante, la prévalence de l'infection VHC chez les patients infectés par le VIH est d'environ 3% (6,7), principalement liée à une transmission nosocomiale.

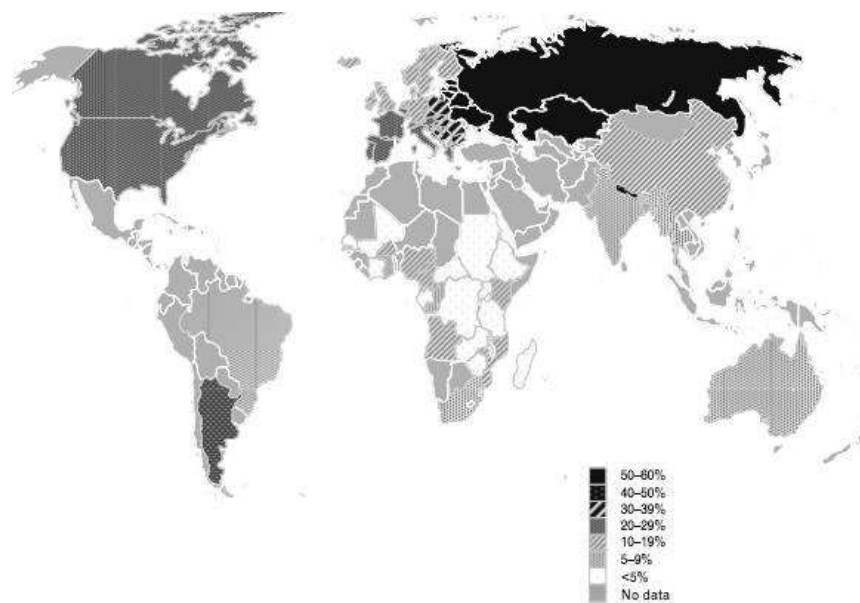


Figure 4 : Prévalence de la co-infection VHC chez les patients VIH dans le monde (5).

1.2 En France

En 2004, la prévalence des anticorps anti-VHC, estimée par l'enquête InVS, était de 0,84% soit 367 055 personnes ayant été infectées par le VHC au cours de la vie. Près de deux tiers des personnes ayant des anticorps anti-VHC (65%) étaient porteuses de l'ARN du VHC. Ainsi en 2004, 232 196 personnes étaient atteintes d'une infection chronique par le VHC soit une prévalence de 0,53% (8).

En 2008, la prévalence de l'infection par le VIH était estimée à 152 000 personnes, avec une incidence de 7000 nouveaux cas par an (9).

La séroprévalence de l'infection par le VHC chez les personnes infectées par le VIH a diminué ces dix dernières années, passant de 22-24% entre 2003-2004 à 16-18% en 2010-2011 (*Figure 5*).

La distribution des différents modes de transmission chez les patients co-infectés en France s'est modifiée ces dix dernières années. La proportion des usagers de drogues IV a diminué de 72-78% (2004-2006) à 62-54% (2010-2012). En parallèle la proportion des homosexuels masculins a augmenté de moins de 5% à 20% en lien en partie avec la survenue d'hépatites C transmises par voie sexuelle chez les homosexuels masculins (*Figure 6*).

La distribution des différents génotypes a aussi évolué avec une augmentation de la proportion de génotype 1 (augmentation de 45-50% à 58%) qui reste majoritaire en France, une augmentation du génotype 4 (de 15% à 22%) qui est majoritaire en France chez les homosexuels masculins, et une diminution du génotype 2 et 3 en partie du fait de l'impact des traitements antiviraux VHC (10).

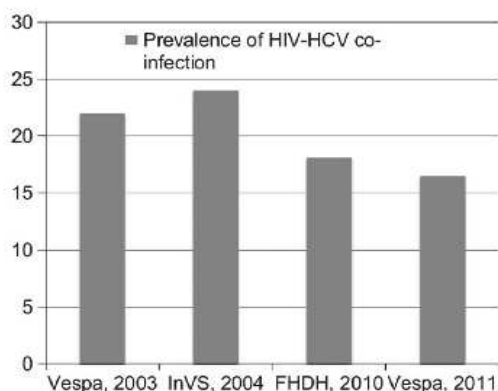


Figure 5 : Prévalence de l'infection VHC chez les patients infectés par le VIH en France, durant la période 2004-2011 (10).

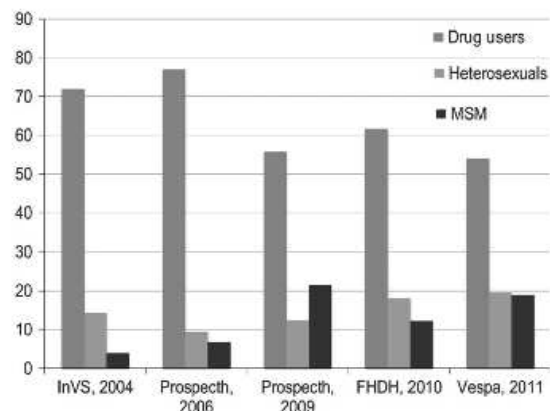


Figure 6 : Evolution des modes de contamination chez les patients co-infectés VIH-VHC en France, durant la période 2004-2011 (10).

1.3 Les différents modes de transmission

La prévalence élevée de l'hépatite C chez les patients VIH résulte de modes de transmission communs.

1.3.1 Transmission par voie parentérale

➤ Transmission nosocomiale

Concernant le VHC, la transfusion de produits sanguins labiles a joué un rôle majeur dans la diffusion du virus en Europe et en Amérique du Nord dans les années 1970-1990. Les personnes les plus concernées étaient les polytransfusés, les hémophiles, les dialysés et les transplantés. Depuis 1990, le test de dépistage du VHC est obligatoire avant le don du sang. En 2001, le dépistage systématique par PCR a permis de réduire encore le risque de transmission. Entre 2010 et 2013, le risque résiduel de transmission du VHC a été estimé à 1/10 000 000 dons en France, soit 1 don tous les 3,2 ans (11).

Concernant le VIH, la transfusion de produits sanguins labiles était aussi un vecteur de transmission dans les années 1980-1990 (« affaire du sang contaminé »). La mise en place en août 1985 du dépistage obligatoire des anticorps anti-VIH pour tout don du sang a considérablement diminué le risque de contamination par le VIH. En 2001, le dépistage systématique par PCR a permis de réduire encore ce risque. Entre 2010 et 2013, le risque de transmission du VIH a été estimé à 1/2 750 000 dons en France (11).

Les mesures de sécurité accompagnant tout geste médical invasif dans les pays développés ont fait également diminuer le risque de transmission du VHC et du VIH.

Ainsi la transfusion de produits sanguins contaminés et les procédures médicales invasives non sécurisées ont été un mode de transmission commun majeure dans les années 1980-1990 du VIH et du VHC. Actuellement le risque de transmission nosocomiale du VIH et du VHC dans les pays développés est extrêmement faible, mais il persiste dans les pays où la transfusion et les procédures médicales invasives ne sont pas sécurisées.

➤ Usage de drogues par voie intra-veineuse (IV)

Les usagers de drogues constituent une population particulièrement à risque vis-à-vis de l'infection par le VIH et par le VHC. La transmission se fait par le partage des seringues, des aiguilles ou du matériel de préparation contaminés, mais le VHC est dix fois plus

transmissible que le VIH (12). La prévalence de l'hépatite C est très élevée chez les usagers de drogues intra-veineuses (50 à 90% selon les pays).

A l'échelle mondiale, parmi les usagers de drogue par voie IV, environ 10 millions sont infectés par le VHC, soit bien plus que les 2,8 millions infectés par le VIH (13,14). Le taux de co-infection VHC chez les personnes infectées par le VIH utilisant des drogues par voie IV excède souvent 90%.

En France, d'après l'enquête ANRS-Coquelicot 2011 (15), la séroprévalence du VIH est de 10% (IC_{95%} = [7-12]) et celle du VHC de 44% (IC_{95%} = [39-48]) chez les usagers de drogues. Les séroprévalences du VIH et du VHC augmentent régulièrement avec l'âge. Chez les moins de 30 ans, la séroprévalence du VIH est de 0,6% et celle du VHC est de 9%. En comparaison avec l'enquête Coquelicot réalisée en 2004 (16), la séroprévalence du VHC a diminué entre 2004 et 2011 passant de 59,8% à 44% alors que la séroprévalence du VIH reste stable.

➤ Transmission iatrogène

La pratique de tatouage ou piercing peut être à l'origine de la transmission du VHC et VIH si les précautions d'hygiène recommandées ne sont pas appliquées.

➤ Accident d'exposition aux liquides biologiques

Le taux de transmission, lors d'une piqure percutanée par aiguille contaminée, est estimé à 0,3% pour le VIH et entre 0,5 et 3% pour le VHC. Le risque diminue fortement, d'un facteur 10, en cas de contact cutanéomuqueux.

1.3.2 Transmission par voie sexuelle

A l'échelle mondiale, plus de 90% des infections par le VIH ont été acquises à l'occasion de rapports sexuels non protégés. Certains facteurs locaux augmentent le risque de transmission : rapport anal, lésion génitale, co-existence d'une infection sexuellement transmissible avec ulcérations favorisant le passage du virus. Les rapports oraux-génitaux sont contaminants.

Concernant le VHC, la transmission sexuelle du virus est extrêmement rare dans les couples hétérosexuels monogames, avec un taux de transmission de 0 à 0,5% par an (17-19).

Depuis une dizaine d'années, on observe une augmentation de l'incidence de l'infection par le VHC chez les homosexuels infectés par le VIH (20-22). Ce phénomène est lié à l'apparition de nouvelles pratiques sexuelles traumatiques et à de nouvelles pratiques d'injections de drogues en intra-nasale et intra-rectale, en contexte sexuel chez les homosexuels masculins, appelées « SLAM ».

1.3.3 Transmission verticale

La transmission materno-fœtale du VIH a lieu principalement dans la période périnatale : au dernier trimestre de la grossesse, au moment de l'accouchement, et lors de l'allaitement. Le niveau de la charge virale plasmatique de la mère est un déterminant majeur du risque de transmission à l'enfant, ainsi que les conditions d'accouchement qui, si elles sont traumatiques, majorent le risque de transmission à l'enfant. Le taux de transmission est réduit par l'administration d'antirétroviraux chez la mère, au plus tard lors du dernier trimestre et un traitement post-exposition est administré à l'enfant après la naissance. Une césarienne prophylactique à 38 SA doit être réalisée si la charge virale VIH est supérieure à 400 copies/ml (23). Actuellement en France, grâce à ces mesures, le taux de transmission mère-enfant est inférieur à 1% (23).

Concernant le VHC, la contamination materno-fœtale est estimée entre 2 et 8%, mais le mécanisme et le moment de la transmission ne sont pas précisément compris (24). Certains facteurs de risque de transmission ont été mis en évidence : la charge virale élevée de la mère, l'exposition au sang maternel, la rupture prolongée des membranes. La co-infection VIH est aussi associée à une augmentation du risque de transmission materno-fœtale du VHC avec un OR=2,8 (IC_{95%} [1,17-6,81]) (25), probablement en lien avec une charge virale VHC plus élevée, une altération de la fonction immunitaire de la barrière placentaire et une fissure du placenta due à l'infection des trophoblastes par le VIH.

L'allaitement n'est pas contre-indiqué en cas de mono-infection VHC en l'absence de lésions au niveau du mamelon. En revanche, en cas de co-infection VIH-VHC, l'allaitement est contre-indiqué.

2 Histoire naturelle de la co-infection VIH-VHC

2.1 Histoire naturelle et pathogénèse du VHC

L'histoire naturelle de l'infection par le VHC est représentée de façon schématique dans la *Figure 7* (26).

2.1.1 Hépatite aiguë

L'incubation moyenne du VHC est de 7 à 8 semaines, mais elle peut être très variable. Dans 80% des cas, l'hépatite aiguë C est asymptomatique. Le cas échéant, les symptômes sont rarement spécifiques : fatigue, nausées, douleurs de l'hypocondre droit, ictère. Le diagnostic est rarement fait à ce stade. Les transaminases s'élèvent rapidement, l'ARN VHC est détectable dans le sang dès la première semaine, les Ac anti-VHC sont encore négatifs. L'incidence de l'éradication spontanée du VHC (disparition de l'ARN viral) varie de 11% à 46%. Les facteurs associés à une clairance spontanée du virus sont le sexe féminin, sujet de race blanche, absence de co-infection par le VIH, hépatite aiguë ictérique, faible pic de virémie et le génotype IL28B CC. La guérison spontanée ne protège pas contre une réinfection. En Europe, l'infection par le VHC est responsable d'environ 10% des cas d'hépatite aiguë.

2.1.2 Hépatite chronique

Parmi les patients porteurs chroniques du VHC, l'infection peut évoluer de deux manières : le portage sain (30%) ou l'hépatite chronique active (70%).

Les porteurs sains, ou encore « hépatite chronique à transaminases normales » ont une activité des amino-transférases constamment normale, liée à une faible réponse immunitaire de l'hôte vis à vis de l'infection virale. Parmi eux, 80% présenteront des lésions d'hépatite chronique à l'histologie. La fibrose est rare, peu abondante et la cirrhose extrêmement rare.

Les patients ayant une hépatite chronique active sont divisés en deux groupes : patients avec hépatite chronique minime et patients avec hépatite chronique modérée ou sévère.

L'hépatite chronique minime a une définition histologique caractérisée par un infiltrat inflammatoire exclusivement situé dans l'espace porte sans envahissement de la lame bordante et sans fibrose.

Le symptôme principal en cas d'hépatite chronique active est l'asthénie, sans qu'elle soit proportionnelle à la gravité de la maladie. Des manifestations extra-hépatiques peuvent apparaître telles que la cryoglobulinémie mixte, la porphyrie cutanée tardive, le lichen plan ou la glomérulonéphrite extra-membraneuse. Le bilan hépatique met en évidence une élévation des aminotransférases, souvent de façon plus élevée dans le stade modéré ou sévère. L'inflammation chronique est responsable de nécrose hépatocytaire, d'apoptose et d'activation de stimuli inflammatoires. La conséquence est la prolifération de cellules myeloblastiques et de synthèse de collagène, responsable de l'apparition de fibrose. La progression de la fibrose est un phénomène non linéaire, dont la vitesse augmente au cours de l'évolution. La progression de l'atteinte hépatique ne dépend ni de la charge virale ni du génotype du VHC. Les facteurs de progression sont : l'âge au moment de la contamination (>40-50ans), le sexe masculin, et la présence de cofacteurs d'agression hépatique tels que le surpoids, la stéatose hépatique, l'insulino-résistance, la consommation d'alcool, l'immunodépression, la co-infection avec le VIH ou le VHB (27,28).

2.1.3 Cirrhose

Le VHC est la deuxième cause de cirrhose en France. La cirrhose serait présente au moment du diagnostic dans 14 à 56% des cas. Le délai de survenue d'une cirrhose par rapport à la date de contamination est estimé entre 10 et 40 ans. Cette variabilité est liée à l'hétérogénéité des populations. Après 20-30 ans d'infection chronique par le VHC, la progression vers la cirrhose est estimée entre 10% et 20% (29, 30). Les facteurs de progression vers la cirrhose sont les mêmes que ceux de la progression de la fibrose (31). Une fois la cirrhose établie, le risque est la décompensation de cirrhose et est estimée à 3-6% par an (29).

2.1.4 Carcinome hépato-cellulaire

La cirrhose virale C est la première cause de CHC en Europe et la deuxième en France (32). Dans la plupart des cas, le CHC survient sur foie cirrhotique, mais dans 7 à 20% des cas il survient sur foie non cirrhotique (33-35). L'incidence annuelle de survenue d'un CHC chez les patients qui ont une cirrhose virale est estimée entre 1 et 5%. La pathogénie du CHC compliquant une cirrhose virale C reste encore mal connue. Il ne semble pas s'agir d'un effet carcinogène direct du VHC puisque le génome du VHC n'est pas intégré au génome de l'hôte. L'inflammation chronique, le renouvellement hépatocytaire et la stimulation continue de la prolifération cellulaire par des facteurs de croissance pourraient en être responsables. Les principaux facteurs de risque associés à la survenue d'un CHC sont le sexe masculin, l'âge supérieur à 60 ans, et la co-infection virale B.

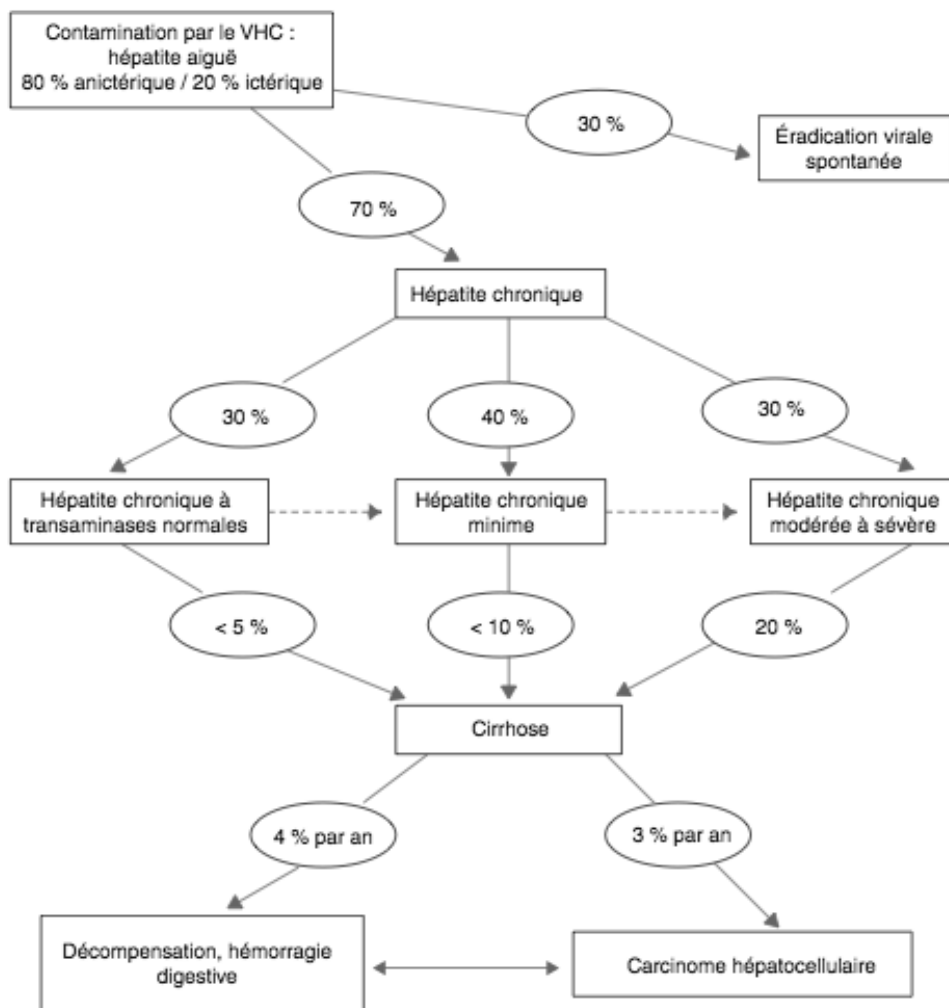


Figure 7 : Représentation schématique de l'histoire naturelle de l'infection par le virus de l'Hépatite C (26).

2.2 Influence du VIH sur l'histoire naturelle du VHC

L'histoire naturelle du VHC est influencée de façon défavorable en cas de co-infection avec le VIH sur différents points. Une interaction directe entre les deux virus n'a jamais été démontrée, l'effet délétère du VIH sur la réponse cellulaire immune est probablement un des principaux mécanismes de cette interaction négative, en lien avec la diminution du taux de CD4 (36-37) et la surexpression de médiateurs profibrotiques tel que le TGF β 1 (38).

Après une hépatite aigüe C, la clairance spontanée du VHC est seulement de 5-10% chez les co-infectés, contre 20% chez les mono-infectés (39, 40), en lien probablement avec un défaut d'inhibition de la réplication virale C secondaire à une diminution de la sécrétion d'IFN gamma par les cellules Natural Killer (NK) (41).

Au stade d'infection chronique, les patients co-infectés VIH-VHC présentent un taux d'ARN VHC plus élevé que les mono-infectés (42, 43), et ce probablement de façon inversement proportionnelle au taux de CD4 (42). Un taux élevé d'ARN VHC n'est pas associé à une augmentation de la morbi-mortalité hépatique. Cependant plusieurs études ont montré que les patients co-infectés VIH-VHC présentent un taux plus élevé de fibrose, de cirrhose, de décompensation hépatique et de CHC. Dans une étude cas-témoin de Benhamou et al (44), incluant 122 patients co-infectés VIH-VHC et 122 patients mono-infectés VHC, le taux de progression de la fibrose était significativement plus élevé chez les patients co-infectés. Dans une méta-analyse publiée par Graham et al (45), incluant huit études, les patients co-infectés avaient un risque relatif de 2,07 (IC95%=1,40-3,07) de développer une cirrhose et un risque relatif de 6,14 (IC95%=2,86-13,20) de décompensation hépatique par rapport aux mono-infectés. Une étude rétrospective publiée par Pineda et al (46) met en évidence une diminution de la survie médiane après un 1^{er} épisode de décompensation hépatique chez les patients co-infectés (16 mois) par rapport aux mono-infectés (48 mois), avec un risque relatif de mortalité de 2,26 (IC95%=1,51-3,38). Enfin, les patients co-infectés développent un CHC plus rapidement après le début de l'infection par le VHC que les mono-infectés (26,1 ans vs 33,8 ans, $p=0,002$) (47).

Ces résultats sont controversés par un nombre minoritaire d'études, qui ne mettent pas en évidence de différence sur la progression de la fibrose hépatique entre les patients co-infectés et mono-infectés.

L'introduction des antirétroviraux hautement actifs semble atténuer l'effet du VIH sur l'histoire naturelle du VHC. Certaines études ont mis en évidence que la virosuppression induite par les ARV diminuaient la mortalité liée à une cause hépatique (48), et que la suppression de la charge virale VIH (49) ou qu'une augmentation du taux de CD4 (50) étaient associées à une diminution de la progression de la fibrose. Cependant, dans une méta-analyse incluant 27 études et 3567 patients, Thein et al (51) met en évidence un risque augmenté de développer une cirrhose chez les patients co-infectés par rapport aux mono-infectés, mais avec un faible impact des traitements antirétroviraux hautement actifs avec un risque relatif à 2,11 (IC_{95%} = 1,51-2,96) contre 2,92 (IC_{95%} = 1,70-5,01). Des conclusions provenant des différentes études portant sur l'histoire naturelle de la co-infection VIH-VHC sont difficiles à établir en raison de leurs caractères rétrospectifs, de l'hétérogénéité des patients inclus, et des données manquantes concernant le taux de CD4 ou la charge virale VIH.

En France, la cohorte prospective HEPAVIH-ANRCO13 a pour objectif notamment d'étudier l'histoire naturelle de la co-infection VIH-VHC en termes de morbidité et de mortalité. La première cause de décès des personnes co-infectées est hépatique (43%). D'après l'étude Mortavic, la proportion du carcinome hépato-cellulaire a très fortement augmenté en France depuis quinze ans et représente aujourd'hui 40% des décès d'origine hépatique (contre 5% en 1995) (52).

Les personnes co-infectées VIH-VHC ont actuellement deux profils différents. L'un, majoritaire, avec une co-infection souvent ancienne et avec une proportion élevée de patients ayant une fibrose sévère ou une cirrhose. L'autre, minoritaire, correspondant aux co-infections VIH-VHC plus récentes avec une prise en charge de l'infection par le VIH plus précoce, l'utilisation d'antirétroviraux plus efficaces et moins hépatotoxiques et une histoire naturelle de l'hépatite chronique C qui se rapproche de celle des personnes mono-infectées par le VHC.

Cependant il persiste toujours un sur-risque d'aggravation hépatique liée à l'augmentation de l'inflammation et de la fibrose hépatique chez les patients co-infectés résultant de la combinaison de plusieurs mécanismes qui sont résumés dans la *Figure 8* (53).

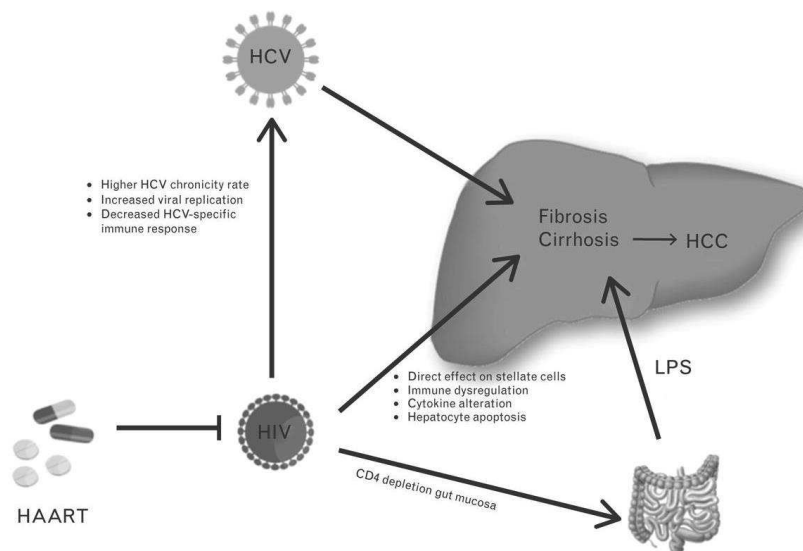


Figure 8 : Impact du VIH sur l'infection VHC et sur la progression de la fibrose hépatique. HAART : traitements antirétroviraux hautement actifs ; HCC : carcinome hépato-cellulaire ; HCV : hépatite virale C ; LPS : lipopolysaccharides.

De plus, les patients co-infectés VIH-VHC présentent fréquemment d'autres comorbidités à retentissement hépatique telles qu'une co-infection VIH-VHC-VHB, un syndrome métabolique, une consommation excessive d'alcool ou d'autres toxiques, voire la toxicité hépatique de certains antirétroviraux.

En effet, une hépatotoxicité du traitement antirétroviral survient dans 2 à 20% des patients co-infectés en fonction des études, soit un risque plus élevé que chez les patients mono-infectés VIH. L'hépatotoxicité peut être liée à :

- des modifications pharmacologiques, notamment en cas de cirrhose (toxicité intrinsèque dose dépendante)
- un mécanisme immuno-allergique en particulier avec les INNTI, surtout de première génération, et l'abacavir.
- une hyperplasie nodulaire régénérative (avec la didanosine) et/ou déficit en protéine S
- une stéato-hépatite avec syndrome métabolique (en particulier avec les IP) et/ou à une cytopathie mitochondriale (avec certains INTI)
- une restauration immunitaire, avec tous les traitements antirétroviraux, a fortiori en cas d'immunodépression sévère.

2.3 Influence du VHC sur l'histoire naturelle du VIH

L'influence du VHC sur l'histoire de l'infection VIH est controversée. Les résultats des différentes études sont contradictoires concernant la réponse virologique et immunologique aux traitements antirétroviraux hautement actifs, la progression du VIH avec la survenue d'évènements classant SIDA ou le décès, selon le statut sérologique VHC. Dans la cohorte EuroSIDA, il n'a pas été mis en évidence d'association entre la survenue d'un évènement classant SIDA ou décès et la séropositivité VHC chez les patients VIH. Il n'a pas non plus été mis en évidence de différence entre les patients séropositifs VHC et séronégatifs VHC sur la réponse virologique et immunologique après l'initiation des traitements antirétroviraux hautement actifs. Par contre le risque de décès lié à une cause hépatique était fortement augmenté chez les patients séropositifs VHC (IRR=11,71, IC_{95%}=6,42-21,34) (54). Or dans une méta-analyse récente incluant plus de 3000 patients, la co-infection VIH-VHC était associée à un échec virologique plus précoce, une augmentation plus faible du taux de CD4 après initiation du traitement antirétroviral et à une augmentation des évènements classant SIDA ou décès (55). Kovacs et al ont mis en évidence une augmentation de l'activation des cellules T chez les patients co-infectés, en particulier des cellules CD8, en lien avec une probable dérégulation immunologique, associée à la progression du VIH avec la survenue d'évènements classant VIH (56).

3 Méthodes diagnostiques en cas de co-infection VIH-VHC

3.1 Diagnostic sérologique et virologique du VHC

La fenêtre sérologique entre la contamination et l'apparition des anticorps (Ac) anti-VHC est en moyenne de 70 jours avec les tests EIA (enzyme immunosorbent assay) de troisième génération. Les anticorps détectés sont des anticorps dirigés contre des protéines structurales (protéine de capsid) et non structurales (NS) du virus (NS3, NS4, NS5). Ces tests sont très spécifiques et très sensibles. Mais des résultats faussement négatifs peuvent être observés chez des patients hémodialysés ou profondément immunodéprimés comme certains patients infectés par le VIH (57-59).

La détection simultanée de l'antigène de capsid du VHC (Ag-HC) et des Ac anti-VHC par un même test (test Combo) peut alors avoir un intérêt chez les patients VIH avec une immunodépression sévère, chez lesquels l'Ag-HC peut être détecté alors que du fait de l'immunodépression, les Ac anti-VHC peuvent être absents.

Pour le diagnostic de l'hépatite C, la recherche des Ac anti-VHC à l'aide d'un test EIA de 3^{ème} génération ou directement la recherche de l'ARN viral par PCR en cas d'immunodépression sévère est recommandée. Si la sérologie anti-VHC est positive, le résultat doit être confirmé par un second prélèvement en utilisant une technique différente. La recherche de l'ARN du VHC doit être également réalisée sur ce second prélèvement par une méthode sensible ayant un seuil de détection de l'ordre de 10-15 UI/mL.

La présence simultanée des Ac anti-VHC et de l'ARN viral permet d'affirmer l'existence d'une contamination par le VHC mais ne permet pas de distinguer l'infection aiguë de l'infection chronique. Lorsque les Anticorps sont absents mais l'ARN du VHC présent, le diagnostic d'hépatite aiguë C est certain en l'absence d'immunodépression sévère et sera confirmé par l'apparition des Ac anti-VHC quelques semaines plus tard.

La persistance de l'ARN du VHC au-delà de six mois définit l'infection chronique par le VHC. La quantification de l'ARN VHC et la détermination du génotype doivent être réalisées si un traitement est envisagé. La détermination du génotype du VHC avec détermination du sous-type viral se fait par des techniques d'amplification par RT-PCR de différentes régions du génome viral (capsid ou NS5B), puis de leur séquençage.

3.2 *Evaluation de l'atteinte hépatique*

En cas d'Hépatite C chronique, il est primordial d'évaluer le degré de fibrose hépatique, et ce d'autant plus quand il existe une co-infection VIH.

3.2.1 *La Ponction-biopsie hépatique*

Historiquement le degré de fibrose était évalué par examen anatomopathologique d'une carotte de foie, obtenue par ponction biopsie hépatique (PBH), qui informe sur l'importance des lésions nécrotico-inflammatoires et le degré de fibrose, permettant d'établir le score Métavir.

L'examen anatomopathologique permet aussi de mettre en évidence des maladies hépatiques associées, dont la prévalence est importante en cas de co-infection VIH, comme la stéatose et la stéatohépatite métabolique (NASH) ou l'hyperplasie nodulaire régénérative. La stéatose hépatique est plus importante en cas de co-infection VIH (60) et est associée à une progression de la fibrose hépatique (61). L'hyperplasie nodulaire régénérative, associée à une exposition prolongée à la didanosine (62), entraîne une hypertension portale non cirrhotique qui est faussement diagnostiquée comme une cirrhose par les techniques non invasives.

En raison des limites de la PBH (variabilité intra et inter-observateur, échantillonnage) et des risques de complications, plusieurs tests non invasifs ont été développés.

3.2.2 *Les tests non invasifs de fibrose*

Les tests non invasifs sont divisés en deux catégories : les tests sanguins et l'élastométrie hépatique (Fibroscan®). La performance de ces tests a été évaluée dans plusieurs études chez les patients ayant une co-infection VIH-VHC (Tableau 1).

La principale étude ayant évalué les tests sanguins a porté sur 272 patients inclus dans l'étude Fibrovic (63). La performance diagnostique des tests était inférieure à celle habituellement rapportée chez les patients mono-infectés, avec des AUROC pour les cibles thérapeutiques \geq F2 et F4 de 0,64 et 0,81 pour le FibroTest®, 0,70 et 0,84 pour le FibroMètre®, et 0,69 et 0,83 pour l'Hépatoscore. Plus récemment, Castéra et al. (64) ont montré chez 116 patients des résultats plus satisfaisants avec le FibroTest® pour la fibrose significative avec une AUROC à 0,85, mais les résultats étaient inférieurs pour le

diagnostic de cirrhose avec une AUROC à 0,78. Il est difficile de conclure à une moindre performance des tests sanguins chez les co-infectés en raison de l'absence d'études comparatives. Par contre, les tests sanguins chez les co-infectés peuvent être plus fréquemment sujets à des erreurs d'interprétations en raison de variation forte d'un seul marqueur du fait d'une hyperbilirubinémie médicamenteuse liée à l'atazanavir, d'une augmentation des GGT liée à la nevirapine ou à l'efavirenz, d'une hyperhémolyse, ou d'un syndrome inflammatoire.

Le FibroScan® a également été évalué dans plusieurs études avec une excellente performance diagnostique, les AUROC étant entre 0,87 et 0,93 pour le diagnostic de fibrose significative et entre 0,92 et 0,97 pour le diagnostic de cirrhose (65,66). Dans l'étude de Castéra et al. (64), la performance du FibroScan® était égale pour le diagnostic de fibrose significative mais supérieure pour le diagnostic de cirrhose à celle du FibroTest®, et la combinaison du FibroTest® et du FibroScan® n'améliorait pas la performance diagnostique.

Test	Fibrose (score METAVIR)	Seuil utilisé	VPP	VPN	AUROC [IC95 %]
FibroTest®	≥ F2	0,49	83 %	35 %	0,64 [0,58 ; 0,70]
	F4	0,75	32 %	97 %	0,81 [0,76 ; 0,85]
FibroMètre®	≥ F2	0,50	80 %	41 %	0,70 [0,64 ; 0,76]
	F4	-	-	-	0,84 [0,78 ; 0,88]
Hépascore	≥ F2	0,50	82 %	39 %	0,69 [0,63 ; 0,74]
	F4	0,84	18 %	98 %	0,83 [0,78 ; 0,88]
FibroScan®	≥ F2	7,0 kPa	70 %	81 %	0,93 [0,85 ; 1,00]
	F4	14,5 kPa	88 %	96 %	0,97 [0,94 ; 1,00]

Tableau 1 : Tests non invasifs d'évaluation de la fibrose chez les patients co-infectésVIH-VHC : valeurs seuils et valeurs prédictives positives et négatives. VPP : Valeur Prédictive Positive ; VPN : Valeur Prédictive Négative ; AUROC : Area Under a Receiver Operating Characteristic.

Les recommandations actuelles, selon le rapport 2013 sur la prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH, actualisé en 2014, préconisent de réaliser un Fibroscan® et un des 3 scores biologiques validés en cas de co-infection (FibroTest®, FibroMètre® ou Hépascore) afin d'évaluer la fibrose hépatique. En cas de concordance des deux tests et en l'absence de facteurs limitant leur interprétation, la PBH est inutile. En revanche, une PBH doit être envisagée s'il existe une discordance entre l'élastométrie et le test sanguin ou si les tests non invasifs ne sont pas interprétables.

4 Traitement de l'Hépatite C chez les co-infectés VIH-VHC

4.1 Historique des thérapeutiques chez les patients co-infectés

4.1.1 Bithérapie par interféron/ribavirine

Depuis 1998, le traitement contre l'Hépatite C reposait sur une bithérapie associant interféron-alpha et ribavirine chez les mono-infectés VHC et co-infectés VIH-VHC.

L'interféron (IFN) correspond aux protéines produites par les cellules immunitaires en réaction à la présence d'ADN étranger dans l'organisme. En thérapeutique, l'interféron a notamment une action anti-virale et anti-proliférative de la cellule infectée.

La ribavirine (RBV) est un analogue nucléosidique de la guanosine, à large spectre antiviral. Ses mécanismes d'action sont partiellement élucidés. Elle a essentiellement un rôle immuno-modulateur, par diminution de la réponse de type Th2 au profit de la réponse Th1, et réduit ainsi la prolifération lymphocytaire. Elle interfère également avec la synthèse de la guanosine triphosphate (GTP) nécessaire à polymérase virale, empêchant donc la réplication virale.

En 2001 est apparu l'IFN-alpha pégylé (pegIFN), qui associe l'interféron à une molécule de polyéthylène glycol permettant une amélioration de la demi-vie plasmatique par diminution de l'absorption tissulaire et rénale, une meilleure stabilité et une pression antivirale constante après une seule injection hebdomadaire.

Les recommandations françaises en 2008 préconisaient un traitement associant interféron-alpha pégylé et ribavirine pendant 48 semaines chez les patients co-infectés quel que soit le stade de fibrose chez les patients génotype 2, les patients génotype 3, les patients présentant des manifestations extra-hépatiques. En cas de génotype 1 ou 4, un traitement était préconisé quel que soit le stade de fibrose si la charge virale initiale était inférieure à 800 000UI/mL, et en cas de fibrose supérieure ou égale à 2 si la charge virale initiale était supérieure à 800 000 UI/mL (67). L'objectif du traitement anti-VHC était d'obtenir une réponse virologique soutenue (RVS) définie par un ARN VHC indétectable 24 semaines après la fin du traitement, témoin de la guérison.

Les résultats de trois grands essais pilotes contrôlés randomisés chez les co-infectés VIH-VHC ont mis en évidence un meilleur taux de réponse du traitement par interféron-alpha pégylé/ribavirine pendant 48 semaines par rapport au traitement par interféron-alpha/ribavirine (27-40% vs 12-20%) (68,69,70). Mais les taux de réponse après

traitement par interféron-alpha pégylé/ribavirine étaient plus faibles chez les patients co-infectés (27-40%) comparé à celui obtenu chez les mono-infectés (60-85%) (71,72). Le taux de réponse au traitement par interféron-alpha pégylé/ribavirine dépendait fortement du génotype avec un taux de réponse encore plus faible en cas de génotype 1 chez les co-infectés (14-29%), comparé à celui des mono-infectés génotype 1 (40-50%). De plus, les patients co-infectés présentaient plus d'arrêt prématuré du traitement par interféron pégylé/ribavirine en raison d'effets secondaires par rapport aux mono-infectés (73).

4.1.2 Trithérapie avec inhibiteurs de protéase 1^{ère} génération

En raison de la faible efficacité de la bithérapie par interféron pégylé/ribavirine et de ses nombreux effets secondaires, de nouveaux antiviraux, d'action directe, ont été développés.

Le télaprévir (Incivo®) et le bocéprévir (Victrelis®), inhibiteurs de protéase de première génération, sont arrivés sur le marché en 2011. Ils étaient associés avec l'IFN pégylé et la ribavirine, donnant lieu à une trithérapie, pour une durée totale de traitement de 48 semaines. Ils étaient efficaces uniquement dans le génotype 1.

Chez les patients co-infectés naïfs de bithérapie anti-VHC, deux essais ont montré un bénéfice de la trithérapie. Le taux de réponse virologique avec la trithérapie comprenant le télaprévir était de 74% versus 45% avec la bithérapie (74), et le taux de réponse avec la trithérapie comprenant le bocéprévir était de 63% versus 29% avec la bithérapie (75). Cette augmentation de 30-35% de taux de réponse était similaire à celle obtenue en cas de mono-infection VHC (76,77,78).

Chez les patients co-infectés en échec de bithérapie, les études TelapreVIH et BocepreVIH mises en place par l'ANRS ont montré des résultats similaires par rapport aux mono-infectés, avec une meilleure efficacité du télaprévir (80) par rapport au bocéprévir (53%) chez les patients non répondeurs à la bithérapie (79,80).

Cependant une majoration des effets secondaires a été rapportée sous trithérapie avec une mauvaise tolérance et un arrêt prématuré du traitement (dans 20% des cas) (79,80). Chez les patients cirrhotiques co-infectés VIH/VHC génotype 1, le taux de réponse évalué 12 semaines après la fin du traitement était évalué à 53% (81).

Les études « dans la vraie vie » avec la trithérapie mettaient en évidence un taux de réponse moindre aux alentours de 50% (82).

L'histoire naturelle de la co-infection VIH/VHC a appelé à élargir les recommandations de l'AFEF écrites en mai 2011 et mises à jour en 2012 concernant les patients mono-infectés (83). Les recommandations de traitement par les inhibiteurs de protéase première génération chez les patients co-infectés ont été établies par un comité scientifique en 2013 (84).

Chez les patients co-infectés génotype 1 naïfs de traitement, une trithérapie devait être envisagée chez tous, exceptés les patients avec une cirrhose décompensée.

Chez les patients co-infectés génotype 1 rechuteurs ou répondeurs partiels à la bithérapie, la trithérapie devait être débutée rapidement chez les patients avec une fibrose sévère F3-F4 et est indiquée en cas de fibrose modérée F2. Si la fibrose est minime ou absente, la discussion se faisait au cas par cas.

Chez les patients co-infectés génotype 1 répondeurs nuls à la bithérapie, les résultats étaient médiocres chez les patients avec fibrose sévère (RVS = 15% chez les F4, RVS = 40% chez les F3) et la trithérapie pouvait être proposée en l'absence d'alternative. En cas de fibrose F2, la trithérapie pouvait être débutée si des facteurs de progression sont présents. En cas de fibrose F0 et F1, la perspective d'alternatives thérapeutiques permettait de sursoir au traitement.

La tolérance de la trithérapie était moins bonne que celle de la bithérapie, avec des effets secondaires plus fréquents (anémie, effets secondaires cutanés, troubles digestifs) et responsables d'arrêt prématuré du traitement dans 20% des cas environ dans les différentes études.

D'autre part, le boceprévir et le télaprévir sont métabolisés par le cytochrome P450 3A4 et 3A5. Le risque d'interactions médicamenteuses était donc majeur avec les autres médicaments métabolisés par le CYP3A. Le choix des antirétroviraux devait aussi être discuté avant l'introduction d'une trithérapie en raison des interactions médicamenteuses, notamment avec les antiprotéases du VIH.

4.2 Nouveaux antiviraux d'action directe

Les premiers antiviraux d'action directe, le télaprévir et le bocéprévir, ont présenté, certes de meilleurs résultats que la bithérapie interféron pégylée-ribavirine, mais des résultats partiellement satisfaisants, et présentaient de nombreux effets secondaires et interactions médicamenteuses rendant leur management complexe.

De nouvelles molécules ont alors été développées : les inhibiteurs de protéase NS3-4A de deuxième génération possédant le suffixe -PREVIR (simeprevir (SMV), asunaprevir, paritaprevir), les inhibiteurs NS5A possédant le suffixe -ASVIR (daclatasvir (DCV), ledipasvir (LDV), ombitasvir), les inhibiteurs nucléotidiques ou nucléosidiques de la polymérase NS5B possédant le suffixe -BUVIR (dasabuvir, sofosbuvir (SOF)).

4.2.1 Mécanismes d'action

Afin de comprendre les mécanismes d'action des nouveaux antiviraux d'action directe (AAD), il est nécessaire de développer au préalable l'organisation génomique et le cycle répliatif du virus.

Le génome de l'hépatite C est schématiquement divisé en trois régions : une région 5' non codante (5'NTR), hautement conservée contenant le site interne d'entrée du ribosome, une région codante pour une polyprotéine d'environ 3000 acides aminés et une région 3' non traduite (3'NTR).

La polyprotéine va être clivée par des protéases cellulaires et virales afin d'obtenir dix protéines, trois structurales et sept non structurales. Les protéines provenant du clivage de la région amino-terminale de la glycoprotéine correspondent à la protéine de capsid Core, les 2 glycoprotéines E1 et E2, et deux protéines de support à l'assemblage de la particule, p7 et NS2. Les autres protéines obtenues correspondent aux protéines NS3, NS4A, NS4B, NS5A et NS5B impliquées dans la répliation virale.

La protéine NS3 est une protéine bi-fonctionnelle : elle possède d'une part une activité protéinase responsable du clivage NS3-NS4, NS4A-NS4B, NS4B-NS5A et NS5A-NS5B lorsqu'elle est liée de façon non covalente à la protéine NS4A, et d'autre part une activité hélicase impliquée dans la répliation. La protéine NS4A est un co-facteur qui permet à NS3 de se lier au ribosome. Les rôles de NS4B et NS5A ne sont pas complètement élucidés, NS4B joue un rôle dans la réorganisation membranaire et NS5A joue un rôle dans la répliation virale et dans l'assemblage. NS5B est une ARN-polymérase ARN-dépendante.

Ainsi le génome viral code pour deux modules fonctionnels : un module d'assemblage comprenant la protéines Core, les glycoprotéines E1 et E2, la protéine p7 et la protéase NS2, et un module de réplication comprenant NS3, NS4A, NS4B, NS5A et NS5B (*Figure 9*) (85).

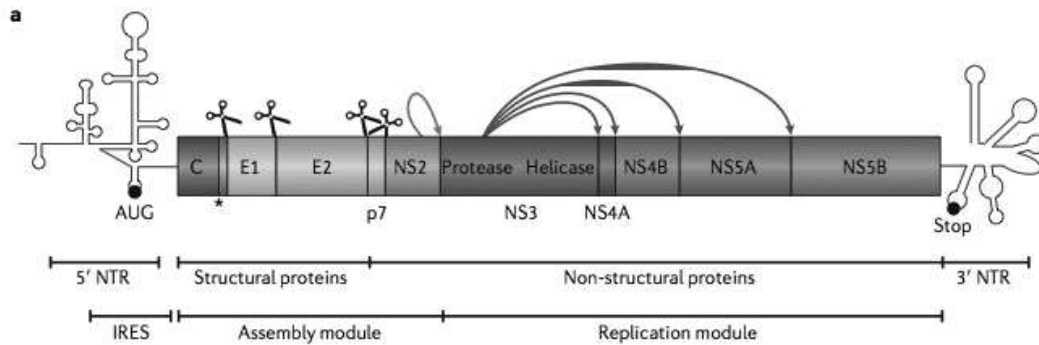


Figure 9 : organisation génomique du virus C. Légende : IRES : Internal Ribosome Entry Site.

Le cycle de réplication virale comprend différentes étapes :

- Infection de la cellule : le virus se lie à un récepteur de surface puis rentre dans le cytoplasme par endocytose. Le pH acide de l'endosome altère les protéines de l'enveloppe, jusqu'à la fusion avec la membrane endosomiale. L'ARN viral est libéré dans le cytoplasme après décapsidation.
- Synthèse protéique : l'étape de traduction de l'ARN a lieu dans le réticulum endoplasmique, donnant naissance à la polyprotéine. Les différents clivages protéolytiques sont ensuite effectués pour libérer les protéines structurales et non structurales. Les protéines virales vont former un compartiment membranaire appelé « the membranous Web » où va avoir lieu la réplication.
- Réplication : l'ARN est déroulé par l'activité hélicase de la protéase NS3. Le complexe de réplication reconnaît la région 3' terminale et permet la transcription du brin complémentaire. Celui-ci est aussi reconnu par le complexe de réplication et sert de matrice pour la synthèse des génomes viraux.
- Assemblage : ces multiples copies sont ensuite encapsidées et assemblées dans des nouvelles particules virales puis libérées dans des vésicules sécrétoires.

Ainsi les inhibiteurs NS3-4A vont bloquer l'activité protéase du complexe NS3-NS4A empêchant le clivage des autres protéines non structurales et les inhibiteurs NS5A et NS5B eux vont bloquer la réplication de l'ARN viral (*Figure 10*).

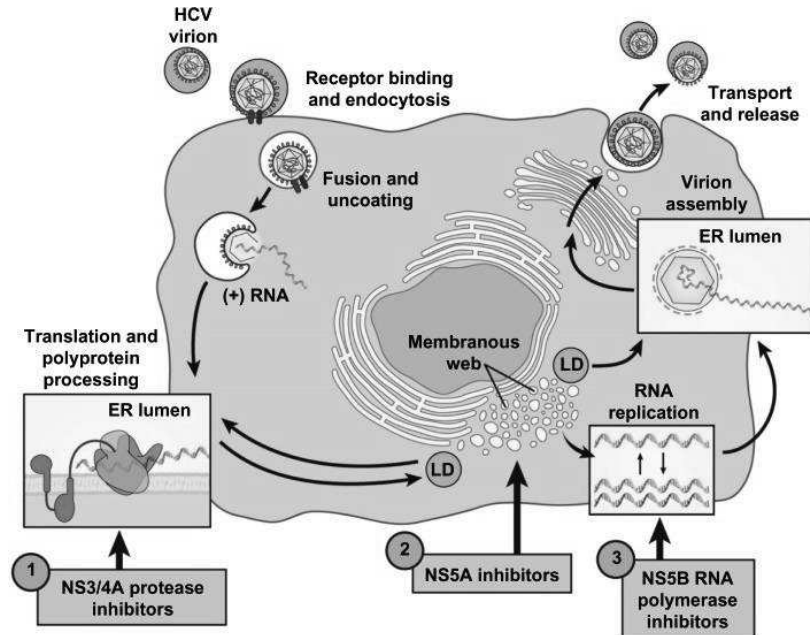


Figure 10 : Mécanismes d'action des antiviraux d'action directe.

4.2.2 Résultats des études de phases II et III

➤ Efficacité

Dix études de phase II et III ont étudié l'efficacité et la tolérance des AAD chez les patients co-infectés VIH-VHC. Les taux de réponse virologique soutenue 12 semaines après la fin du traitement sont excellents et similaires à ceux obtenus chez les mono-infectés. Les résultats de ces dix études sont présentés dans le [Tableau 2](#) et volontairement scindés en fonction du génotype et du statut thérapeutique antérieur (86-94).

➤ Tolérance

Les taux d'arrêt de traitement dans ces dix études sont très faibles, de l'ordre de 0 à 3,8%. Ces taux sont similaires à ceux obtenus chez les patients mono-infectés. Le nombre d'effets secondaires sévères est faible, la majorité des effets secondaires étant mineurs ou modérés tels que l'asthénie, l'insomnie, les céphalées et les nausées (86-94).

➤ Maintien du contrôle de l'infection VIH

Parmi les dix essais cités, aucun n'a mis en évidence une modification significative de l'infection par le VIH en termes de charge virale VIH ou du taux de CD4.

Auteurs	Traitement	Génotype	N	Cirrhose (%)	RVS12 (%)	Référence
Dieterich D et al. C212	SMV PEG/RBV 12S puis PEG/RBV pour 24S ou 48S	1 naïfs	53	6,3	79,2	86
Sulkowski M et al. PHOTON 1	SOF RBV 24S	1 naïfs	114	4	76	87
Molina JM et al. PHOTON 2	SOF RBV 24S	1 naïfs	112	15	85	88
Osinusi A et al. ERADICATE	SOF LDV 12S	1 naïfs	50	0	98	89
Sulkowski M et al. C-WORTHY	GZR EBR+/- RBV 12S	1 naïfs	59	0	93	90
Wyles D et al. ALLY 2	SOF DCV 12S	1 naïfs	83	14	96	91
Wyles D et al. ALLY 2	SOF DCV 8 s	1 naïfs	41	14	76	91
Dieterich D et al. C212	SMV PEG/RBV 12 S puis PEG/RBV total 48 s	1 TE	53	19	68	86
Wyles D et al. ALLY 2	SOF DCV 12 s	1 TE	44	10	98	91
Naggie S et al. ION 4	SOF LDV 12 s	1 naïfs et TE	327	20	98	92
Sulkowski M et al. TURQUOISE 1	3D RBV 12 s	1 naïfs et TE	31	19	94	93
Sulkowski M et al. TURQUOISE 2	3D RBV 24 s	1 naïfs et TE	32	19	91	93
Rockstroh JK et al. C-EDGE	GZR EBR 12 s	1 naïfs et TE	188	16	95	94
Sulkowski M et al. PHOTON 1	SOF RBV 12 s	2 naïf	26	ND	88	87
Molina JM et al. PHOTON 2	SOF RBV 12 s	2 naïf	19	ND	89	88
Wyles D et al. ALLY 2	SOF DCV 12 s	2 naïf et TE	13	ND	100	91
Sulkowski M et al. PHOTON 1	SOF RBV 24 s	2 TE	24	ND	92	87
Molina JM et al. PHOTON 2	SOF RBV 24 s	2 TE	6	ND	83	88
Sulkowski M et al. PHOTON 1	SOF RBV 12 s	3 naïfs	42	ND	67	87
Molina JM et al. PHOTON 2	SOF RBV 24 s	3 naïfs	57	5	91	88
Wyles D et al. ALLY 2	SOF DCV 12 s	3 naïfs et TE	10	ND	100	91
Sulkowski M et al. PHOTON 1	SOF RBV 24 s	3 TE	17	ND	94	87
Molina JM et al. PHOTON 2	SOF RBV 24 s	3 TE	49	47	86	88
Molina JM et al. PHOTON 2	SOF RBV 24 s	4 naïfs	31	26	84	88
Naggie S et al. ION 4	SOF LDV 12 s	4 naïfs	8	20	100	92

Tableau 2 : Résultats des études de phase II et III. TE : Echec d'un Traitement antérieur.

4.2.3 Interactions médicamenteuses avec les antirétroviraux

Les études d'interactions pharmacocinétiques conduites entre les antirétroviraux et les AAD chez les volontaires sains fournissent des résultats complexes, inattendus et multidirectionnels.

A efficacité attendue équivalente, les options thérapeutiques anti-VHC sans interaction démontrée avec le traitement antirétroviral doivent être privilégiées.

En cas d'interactions attendues ou non étudiées, le traitement antirétroviral peut être modifié en privilégiant des molécules antirétrovirales n'ayant pas d'interaction significative avec les traitements anti-VHC (comme la rilpivirine, le raltegravir et le dolutegravir). Ceci n'est bien évidemment possible que si la modification n'implique pas de risque d'échappement virologique VIH, et suppose une analyse détaillée des antécédents d'échecs virologiques et de l'ensemble des mutations de résistance notifiées vis-à-vis des différents antirétroviraux, avant toute modification thérapeutique antirétrovirale.

Dans les situations où il existe des interactions multiples ou en cas d'utilisation indispensable d'antirétroviraux ou d'autres médicaments ayant de fortes interactions avec les antiviraux VHC, le dosage pharmacologique des différentes molécules (antirétroviraux VIH et antiviraux VHC) peut être utile pour traiter des patients co-infectés chez lesquels il n'est pas possible d'effectuer une optimisation du traitement anti-VIH.

4.2.4 Indications du traitement

En raison de la progression plus rapide de l'atteinte hépatique chez les co-infectés VIH-VHC, la Haute Autorité de Santé a justifié en juin 2014 le traitement de l'ensemble des patients co-infectés VIH-VHC par les AAD. Les recommandations françaises de l'AFEF et européennes de l'EASL préconisent aussi le traitement de l'ensemble des patients co-infectés.

4.2.5 Autorisations de Mise sur le Marché (AMM)

Depuis janvier 2014, les différentes molécules antivirales d'action directe ont progressivement obtenu leur Autorisation de Mise sur le Marché selon la chronologie illustrée sur la *Figure 11*.

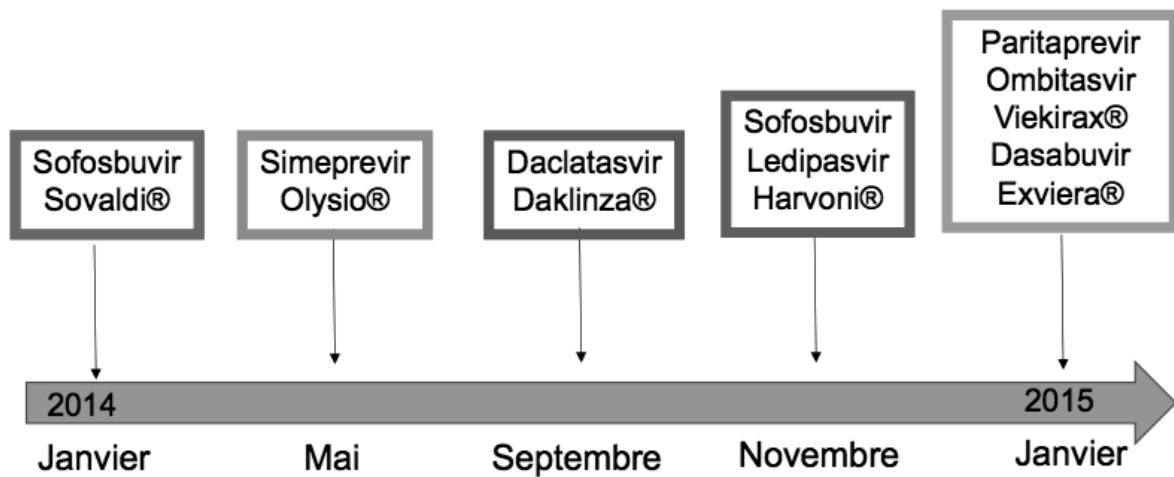


Figure 11 : Date d'obtention d'Autorisation de Mise sur le Marché des antiviraux d'action directe (selon les données de l'Agence nationale de sécurité du médicament).

RATIONNEL DE L'ETUDE

Les études de phase II et III démontrent une très bonne efficacité et tolérance des AAD chez les patients co-infectés, ce qui représente une avancée remarquable par rapport aux traitements antérieurs.

Cependant le nombre de patients inclus dans ces essais est relativement faible pour certaines d'entre elles, et la proportion notamment de patients cirrhotiques est faible, allant de 0 à 20%. De plus les critères d'inclusion sont stricts, excluant une part importante de la population des co-infectés VIH-VHC. Or la consommation de drogues, les comorbidités médicales et les troubles psychiatriques, l'atteinte hépatique avancée, les interactions médicamenteuses avec les antirétroviraux sont fréquentes dans cette population et font partie des facteurs pouvant limiter l'accès et l'efficacité du traitement dans la « vraie vie ».

Une étude canadienne publiée en Janvier 2016 a évalué la généralisation des essais évaluant les AAD en appliquant les critères d'inclusion de 5 études de phase III (C212, PHOTON-1, TURQUOISE-1, ION-4, ALLY-2) à la cohorte canadienne de co-infectés considérée comme population représentative de la « vraie vie » et correspondant à environ 23% de la population co-infectée canadienne (95). Seulement 5,9% (24/410) patients auraient été éligibles pour l'inclusion dans l'essai C212, 9,8% (52/530) dans PHOTON-1, 6,3% (26/410) dans TURQUOISE-1, et 8,1% (34/421) dans ION-4. Les critères d'inclusion de l'étude ALLY-2 étaient plus larges, 43% des patients (233/541) auraient été inclus. Les critères d'inclusion dans ces 5 essais, hormis dans l'étude ALLY-2, étaient principalement restrictifs en raison des traitements antirétroviraux (63-79%) et de la consommation de substances illicites (53-55%).

Ce travail illustre la nécessité d'évaluer la validité externe des essais thérapeutiques concernant les AAD chez les patients co-infectés VIH-VHC.

OBJECTIF DE L'ETUDE

L'objectif principal de notre étude était d'évaluer l'efficacité des antiviraux d'action directe, initiés entre janvier 2014 et mai 2015, dans les différents centres hospitaliers de la région Nord-Ouest (G4) et les centres hospitalo-universitaire de Reims et hospitalier de Creil.

Les objectifs secondaires étaient d'évaluer la tolérance de ces traitements, d'analyser les échecs virologiques potentiels, d'identifier les facteurs prédictifs d'échec virologique, et d'évaluer leurs interactions médicamenteuses avec les antirétroviraux.

MATERIEL ET METHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective multicentrique. Ont été inclus les patients dont le traitement par antiviraux d'action directe à base de sofosbuvir a été débuté entre janvier 2014 et mai 2015 dans les centres suivants : CHU d'Amiens, CHU de Caen, Centre hospitalier de Creil, Centre hospitalier de Dieppe, Centre hospitalier d'Elbeuf, Hôpital d'Evreux, Groupe hospitalier du Havre, CHU de Lille, CHU de Reims, CHU de Rouen et Centre hospitalier de Tourcoing.

1 Patients

Dans les différents centres hospitaliers participants, les patients présentant une hépatite C chronique avec co-infection VIH, traités par AAD à base de sofosbuvir, avec ou sans ribavirine, avec une initiation du traitement entre le 1^{er} janvier 2014 et le 31 mai 2015, ont été inclus. Les indications thérapeutiques ont évolué durant cette période en fonction des résultats des essais de phase III, des recommandations françaises et européennes, et des Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU) et Autorisations de Mise sur le Marché (AMM) respectives des différentes molécules. Ont été inclus les patients âgés de plus de 18 ans, naïfs ou non de tout traitement antiviral VHC, quel que soit le génotype, le stade de fibrose hépatique, et quel que soit le statut immunitaire ou traitement antirétroviral VIH.

2 Traitements

Les schémas thérapeutiques pouvaient être une monothérapie ou une bithérapie d'antiviraux d'action directe avec le sofosbuvir, avec ou sans ribavirine (+/- pegIFN), pour une durée de 12 ou 24 semaines.

Le choix du traitement était décidé par l'hépatologue ou par l'infectiologue en charge du patient avant décembre 2014, puis lors des réunions de concertation pluridisciplinaire instaurées à partir décembre 2014.

3 Recueil de données

Les différentes données ont été recueillies de manière rétrospective à partir du dossier médical et du logiciel Nadis® dans les centres où ce logiciel était disponible.

Les données suivantes ont été relevées :

Données avant traitement

Données démographiques

- Sexe, âge
- Origine géographique

Données épidémiologiques

- ◆ Concernant le VHC
 - Mode de contamination et date du diagnostic de l'infection VHC
 - Génotype du VHC
 - Statut virologique antérieur : naïf, rechuteur ou non répondeur
 - Nombres de traitement antérieur et nature du dernier traitement antérieur
- ◆ Concernant le VIH
 - Mode de contamination et date du diagnostic de l'infection VIH
 - Type de VIH : 1 ou 2
 - Taux de CD4 et charge virale VIH

Données hépatiques

- Score de fibrose selon le score Métavir (F0 à F4) et méthode de diagnostic (PBH, Fibrotest®, Fibromètre®, Hepatoscore, Fibroscan®)
- Présence de signes de décompensation hépatique ou de complications : ascite, encéphalopathie hépatique, CHC, varices œsophagiennes
- ALAT (Alanine Amino Transférase), bilirubine, TP, albumine, plaquettes, Hémoglobine (Hb)

Comorbidités

- Diabète
- IMC
- Alcool
- Co-infection VHB

- Toxicomanie IV

Traitement antirétroviral :

- Traitement antirétroviral initial
- Nécessité de changer de traitement antirétroviral avant instauration du traitement VHC
- Si oui : quel traitement changé et quel traitement instauré

Traitement instauré et données en cours de traitement

- Date de début du traitement
- Molécules et posologie
- Charges virales VHC en cours de traitement et à la fin du traitement
- Tolérance du traitement
- Evènements cliniques (notamment hépatiques) en cours de traitement

Données après traitement

Données virologiques

- Charges virales VHC en post-traitement (S4, S8, S12 et S24 semaines après la fin du traitement)
- Charge virale VIH et taux de CD4 dans les 12 semaines après la fin du traitement

Données hépatiques

- ALAT, bilirubine, TP, albumine, plaquettes, Hb 12 semaines après la fin du traitement
- Evènements cliniques (notamment hépatiques) dans les 12 semaines post-traitement
- Echographie hépatique chez les patients F3-F4 durant l'année suivant l'arrêt du traitement

4 Tolérance du traitement

Le décès, les arrêts de traitement, les effets indésirables graves et mineurs ont été relevés. Les effets indésirables ont été définis comme graves s'ils correspondaient à un événement médical responsable de la mort ou de la mise en danger de la vie, nécessitant une hospitalisation, ou entraînant une invalidité ou incapacité persistante et importante, ou nécessitant une intervention médicale ou chirurgicale pour éviter les événements précédemment cités.

5 Analyses statistiques

Le test du Khi2 ou de Fisher exact a été utilisé afin d'analyser la RVS en fonction de différents facteurs. Ces analyses ont été effectuées en intention de traiter.

Un modèle de régression logistique a été utilisé, avec une analyse univariée des covariables, afin d'analyser les facteurs associés à un échec virologique. Comme un seul facteur a été associé en analyse univariée à un échec virologique, une analyse multivariée n'a pas été réalisée.

Les calculs statistiques ont été réalisés à l'aide du logiciel GraphPadPrism (version 6).

RESULTATS

Entre janvier 2014 et mai 2015, 60 patients ont été inclus. Les patients étaient répartis de la façon suivante : 19 au CHU de Caen, 13 au CHU de Rouen, 8 au Centre hospitalier de Tourcoing, 5 au Centre hospitalier de Creil, 4 au CHU d'Amiens, 4 au CHU de Lille, 4 au CHU de Reims, 2 à l'Hôpital d'Evreux, 1 au Groupe hospitalier du Havre. Aucun patient co-infecté n'a été traité par AAD au Centre hospitalier d'Elbeuf et au Centre hospitalier de Dieppe durant la période d'étude.

1 Caractéristiques cliniques des patients

Les caractéristiques cliniques des patients inclus sont illustrées dans le *Tableau 3*. Les patients avaient une médiane d'âge de 53 ans, 73,3% étaient des hommes, 88,3% étaient d'origine caucasienne.

Le mode de contamination principal du VHC était par toxicomanie IV (45%), puis par voie sexuelle (23,3%) et par transfusion (20%). La durée médiane de l'infection par le VHC était de 17 ans. La répartition des génotypes était la suivante : 31 patients présentaient un génotype 1a (51,7%), 6 un génotype 1b (10%), 9 un génotype 3 (15%) et 14 un génotype 4 (23,3%).

Concernant la situation thérapeutique antérieure : 18 patients étaient naïfs de tout traitement antiviral C (30%), 6 patients avaient été intolérants à la bithérapie par interféron ou interféron pegylé/ribavirine (10%), 25 patients répondeurs rechuteurs (41,7%) et 11 patients non répondeurs (18,3%). Le dernier traitement antérieur était une monothérapie par interféron ou interféron pegylé pour 3 patients (5%), une bithérapie par interféron ou interféron pegylé et ribavirine pour 27 patients (45%), une trithérapie avec le télaprévir pour 7 patients (11,7%) et une trithérapie avec le bocéprévir pour 5 patients (8,3%). Le nombre moyen de lignes de traitement antérieur chez les patients pré-traités était de 1,6.

Le taux médian d'ARN VHC initial était de 6,2 log (2-7,4).

Une évaluation de la fibrose était disponible chez l'ensemble des patients : 24 patients ont bénéficié d'une association de tests non invasifs (Fibroscan® + un test sérique) (40%), 19 patients ont bénéficié d'un Fibroscan® seul (31,7%), 8 patients d'un test sérique seul

(13,3%), 5 patients d'une PBH et d'un test non invasif (8,3%) et 4 patients d'une PBH seule (6,7%). La fibrose était évaluée F4 chez 25 patients (41,6%), F3 chez 10 patients (16,7%), F2 chez 13 patients (21,7%) et F0-F1 chez 12 patients (20%). Tous les patients cirrhotiques étaient classés Child A sauf 1 patient Child B7 et 1 patient Child B8.

Concernant l'infection VIH, 50 patients étaient infectés par le VIH-1, pour 10 patients l'information n'était pas disponible. Tous les patients étaient traités par antirétroviraux (ARV). Les données concernant l'infection VIH ainsi que les comorbidités sont détaillées dans le *Tableau 3*.

	Nombre	Pourcentage (%)
Age (médiane en années)	53 (28-68)	
Sexe		
Masculin	44	73,3
Feminin	16	26,7
Origine ethnique		
Caucasienne	53	88,3
Afrique Noire	4	6,6
Maghreb	2	3,3
Antilles/ Amérique du Sud	1	1,6
Mode de contamination		
Transfusion (dont hémophilie)	12 (10)	20 (16,7)
Toxicomanie IV	27	45
Sexuelle (dont homosexuelle)	14 (8)	23,3 (13,3)
Inconnue	4	6,7
NP	3	5
Durée de l'infection VHC (médiane en années)	17 (1-34)	
Génotype VHC		
1a	31	51,7
1b	6	10
3	9	15
4	14	23,3
Statut thérapeutique antérieur		
Naïf	18	30
Intolérant à l'IFN/PEG	6	10
Répondeur rechuteur	25	41,7
Non répondeur	11	18,3
Dernier traitement antérieur		
IFN ou pegIFN seul	3	5
IFN ou pegIFN + ribavirine	27	45
IFN+ ribavirine + Télaprévir	7	11,7
IFN+ribavirine+ Bocéprévir	5	8,3
ARN VHC initial		
médiane log ₁₀ UI/mL	6,2 (2-7,4)	
< ou = 800 000 UI/mL	21	34,4
> 800 000 UI/mL	40	65,6
Stade de fibrose		
F0-F1	12	20
F2	13	21,7

F3	10	16,7
F4	25	41,6
Données biologiques initiales (médiane)		
ALAT (UI/mL)	54,5	
Hb (g/dL)	14,9	
Comorbidités		
BMI (médiane, kg/m ²)	22,5	
Diabète	8	13,3
Co-infection VHB	1	1,7
Exogénose active	11	18,3
Taux initial de CD4 (Médiane, cellules/mm ³)	569 (60 - 1672)	
ARN VIH initial < 40 copies/mL	59	98,3
Traitement antirétroviral		
2 INTI + 1 IP + booster	18	30
2 INTI + 1 inhibiteur de l'intégrase	16	26,7
2 INTI + 1 INNTI	13	21,7
Autres	13	21,7
3 INTI	2	3,3
1 INTI + 1 IP + booster	2	3,3
1 INTI + 1 INNTI + 1 inhibiteur de l'intégrase	2	3,3
2 INTI + 1 INNTI + 1 inhibiteur de l'intégrase	1	1,7
2 INTI + 1 inhibiteur de l'intégrase + 1 IP	1	1,7
2 INTI + 1 inhibiteur de l'intégrase + 1 IP + booster	1	1,7
1 INNTI + 1 inhibiteur de l'intégrase + 1 IP + booster	1	1,7
1 INTI + 1 IP + booster + 1 inhibiteur de fusion	1	1,7
1 INNTI + 1 IP + booster + 1 inhibiteur du R CCR-5	1	1,7
1 IP + booster + 1 inhibiteur du R CCR-5	1	1,7

Tableau 3 : Caractéristiques cliniques des patients inclus.

La proportion de patients présentant une fibrose sévère ou un échec de traitement antérieur était différente selon le génotype (*Tableau 4.*). Les patients ayant une fibrose sévère F3-F4 représentaient environ la moitié des patients génotype 1 et 4, alors qu'une fibrose sévère était présente chez 88,9% des patients génotype 3. Les patients ayant un échec de traitement antérieur étaient plus nombreux en cas de génotype 3 (77,8%) qu'en cas de génotype 1 (70,3%) ou 4 (64,3%).

	G1	G3	G4
Stade de Fibrose			
F0-F2	17/37 (45,9%)	1/9 (11,1%)	7/14 (50%)
F3-F4	20/37 (54,1%)	8/9 (88,9%)	7/14 (50%)
Statut thérapeutique antérieur			
Naïfs	11/37 (29,7%)	2/9 (22,2%)	5/14 (35,7%)
Pré-traités	26/37 (70,3%)	7/9 (77,8%)	9/14 (64,3%)

Tableau 4 : Stade de fibrose et statut thérapeutique antérieur en fonction du génotype.

2 Traitements antiviraux d'action directe instaurés

Les patients inclus ont été traités par sofosbuvir, associé ou non à un autre antiviral d'action directe, avec ou sans ribavirine (+/-interféron pégylé) pendant une durée de 12 ou de 24 semaines. Les combinaisons thérapeutiques instaurées ont évolué en fonction du temps sur la période étudiée en raison de l'évolution des AMM des différentes molécules et des recommandations de l'AFEF pendant cette période d'étude. La description des traitements instaurés est précisée dans le *Tableau 5*.

Traitement antiviral VHC	Nombre	Pourcentage
SOFOSBUVIR + RIBAVIRINE	15	25
<u>Sans pegIFN</u>	10	16,7
12 semaines	1	1,7
24 semaines	9	15
<u>Avec pegIFN</u>	5	8,3
12 semaines	5	8,3
24 semaines	0	0
SOFOSBUVIR + SIMEPREVIR	5	8,3
<u>Sans ribavirine</u>	4	6,7
12 semaines	4	6,7
24 semaines	0	0
<u>Avec ribavirine</u>	1	1,7
12 semaines	0	0
24 semaines	1	1,7
SOFOSBUVIR + DACLATASVIR	18	30
<u>Sans ribavirine</u>	15	25
12 semaines	9	15
24 semaines	6	10
<u>Avec ribavirine</u>	3	5
12 semaines	0	0
24 semaines	3	5
SOFOSBUVIR + LEDIPASVIR	22	36,7
<u>Sans ribavirine</u>	17	28,3
12 semaines	17	28,3
24 semaines	0	0
<u>Avec ribavirine</u>	5	8,3
12 semaines	3	5
24 semaines	2	3,3

Tableau 5 : Combinaison et durée des traitements antiviraux d'action directe instaurés.

Les combinaisons d’AAD initiées variaient en fonction du génotype. Les patients génotype 1 ont été principalement traités par SOF+DCV (46%) et SOF+LDV (41%) avec ou sans RBV. Les patients génotype 3 ont été traités majoritairement par SOF+RBV+/- pegIFN (67%) et les patients génotype 4 par SOF+RBV+/-pegIFN (43%) et par SOF+LDV+/-RBV (36%). Les différents traitements instaurés en fonction du génotype sont représentés dans la *Figure 12*.

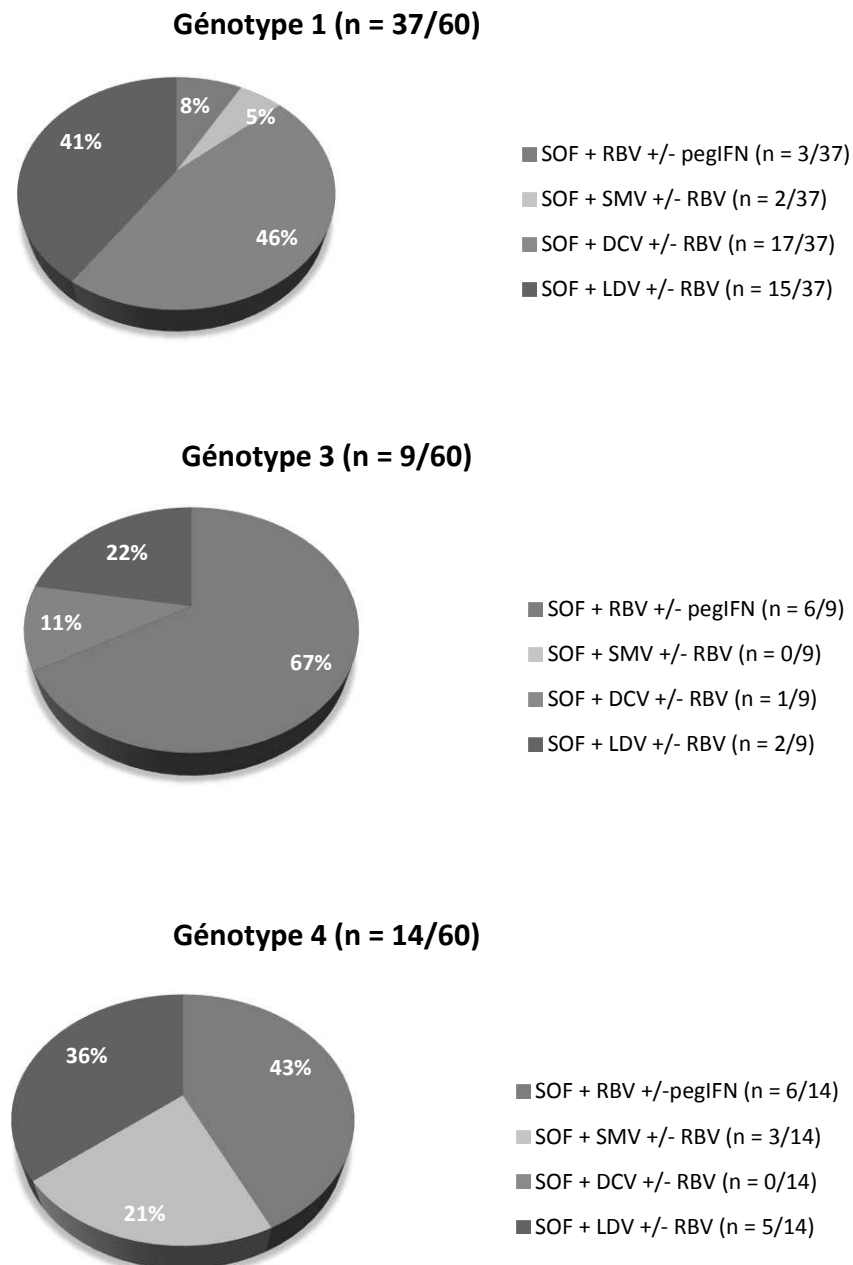


Figure 12 : Traitements antiviraux d’action directe initiés en fonction du génotype.

3 Réponse virologique aux traitements

3.1 Réponse virologique soutenue globale

La réponse virologique soutenue (RVS) était définie auparavant par une charge virale négative à 24 semaines de la fin du traitement (RVS24). Depuis la génération des AAD, la RVS est définie par une charge virale (CV) négative à 12 semaines de la fin du traitement (RVS12), ce qui correspond à une guérison virologique.

Dans notre étude, une CV à 12 ou 24 semaines de la fin du traitement était disponible chez 56 patients. Quatre patients ont été perdus de vue au cours du suivi et pour lesquels aucune charge virale à 12 ou à 24 semaines de la fin du traitement n'était disponible.

La charge virale à 12 semaines de la fin du traitement était disponible chez 46 patients : 45 avaient une charge virale négative (RVS12 obtenue) et 1 une charge virale positive (RVS12 non obtenue). Les dix autres patients ne possédaient qu'une charge virale disponible à 24 semaines de la fin du traitement : 7 patients possédaient une charge virale négative (RVS24 obtenue) et 3 une charge virale positive (RVS24 non obtenue) (*Figure 13*).

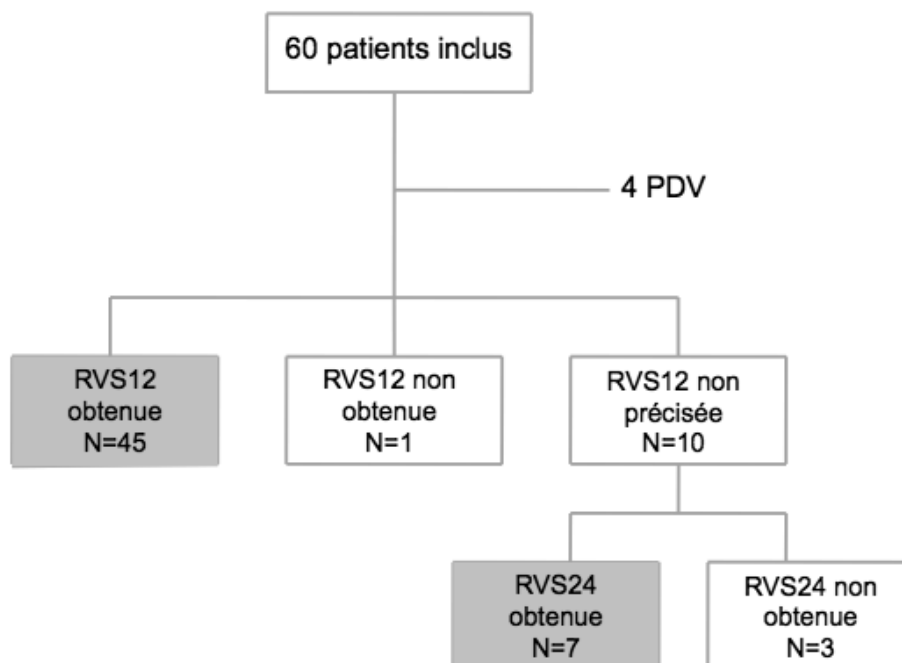


Figure 13 : Diagramme de flux de l'étude.

La RVS globale (évaluée à 12 ou 24 semaines) a été obtenue chez 52 patients, ce qui correspond en analyse en intention de traiter (IT) à un taux de guérison global de 86,7% (IC_{95%} = [77,8-95,5]) et en analyse per-protocole (PP) à un taux de guérison global de 92,9% (IC_{95%} = [85,9-99,8]) (*Figure 14*).

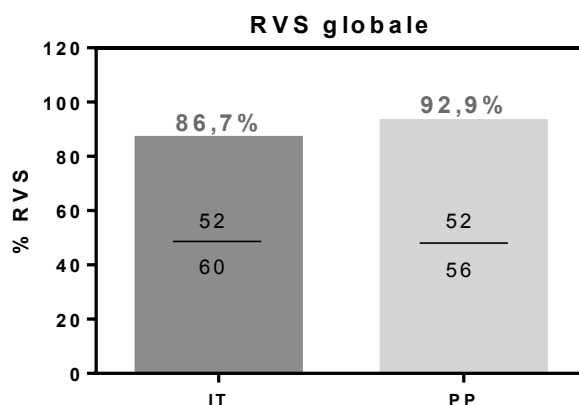


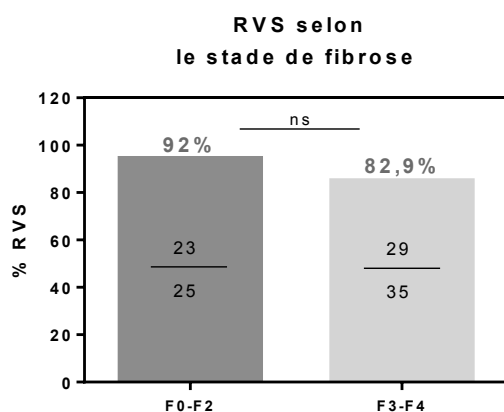
Figure 14 : Réponse virologique soutenue globale en analyse en intention de traiter (IT) et en analyse per-protocole (PP)

3.2 RVS selon le stade de fibrose et selon la situation thérapeutique antérieure

Le taux de RVS semble plus important en cas de fibrose minime à modérée F0-F2 (92%) qu'en cas de fibrose F3-F4 (82,9%), sans différence statistiquement significative (p=0,45) (*Figure 15.A*).

De même, le taux de RVS semble plus important chez les patients naïfs (94,4%) par rapport aux patients pré-traités (83,3%), sans différence statistiquement significative (p=0,42) (*Figure 15.B*).

A.



B.

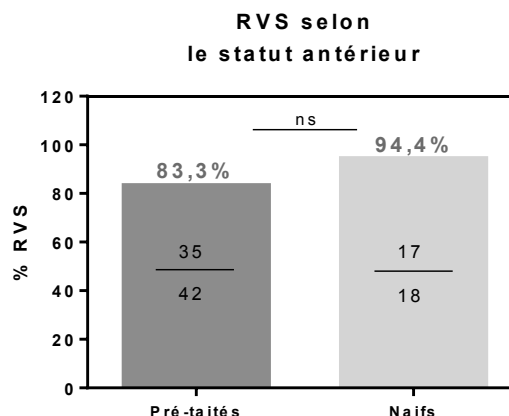


Figure 15 : Réponse virologique soutenue selon le stade de fibrose (A.) et selon le statut thérapeutique antérieur (B.)

3.3 RVS selon le génotype

La réponse virologique soutenue est différente selon le génotype : 94,6% en cas de génotype 1, 88,9% en cas de génotype 3 et 64,3% en cas de génotype 4. La réponse virologique soutenue varie de manière significative en fonction du génotype ($p=0,018$) (*Figure 16.A*).

Parmi les patients présentant un génotype 1, il n'y a pas de différence statistiquement significative concernant la réponse virologique soutenue entre le sous génotype 1a (93,5%) et le sous génotype 1b (100%) ($p = 0,52$) (*Figure 16.B*).

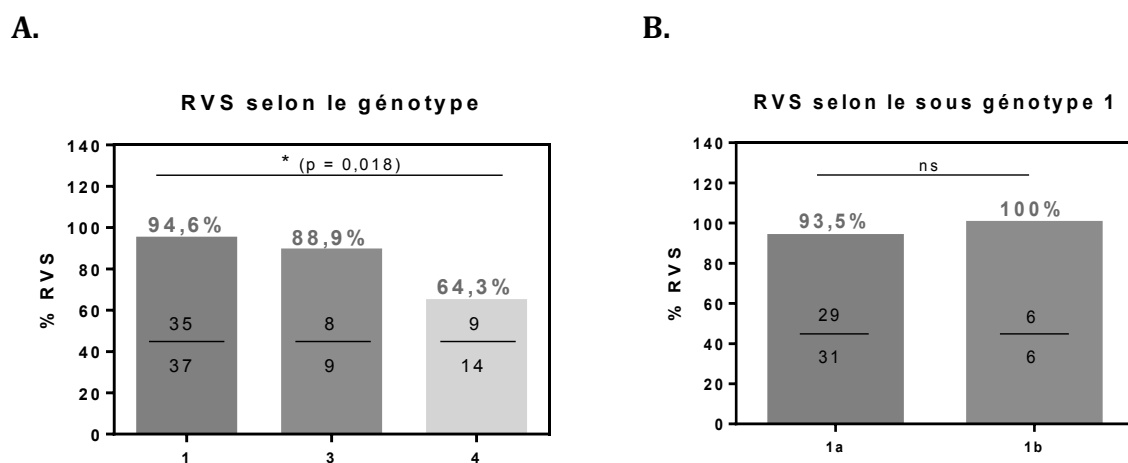


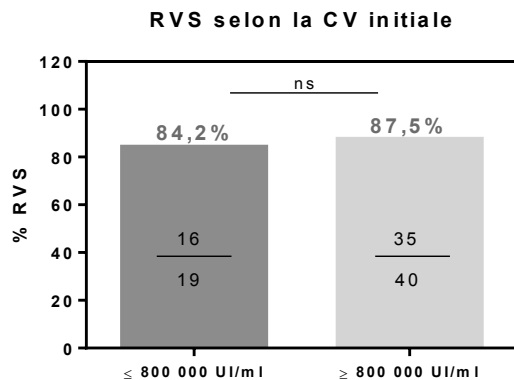
Figure 16 : Réponse virologique soutenue en fonction du génotype (A.) et du sous génotype 1 (B.)

3.4 RVS selon la charge virale initiale et selon la réponse virologique rapide

La RVS n'est pas différente chez les patients présentant une charge virale initiale inférieure à 800 000 UI/mL (84,2%) et chez les patients présentant une charge virale initiale supérieure à 800 000 UI/mL (87,5%) ($p=0,70$) (*Figure 17.A*). La charge virale initiale n'était pas disponible chez un patient.

L'efficacité virologique sous traitement est évaluée par la réponse virologique rapide (RVR) définie par une charge virale négative à 4 semaines de traitement. Cette donnée n'était pas disponible pour 9 patients. L'obtention d'une RVR n'influence pas le taux de RVS ($p=1$) (*Figure 17.B*).

A.



B.

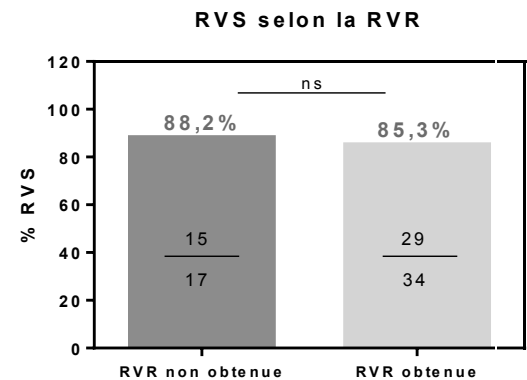


Figure 17 : Réponse virologique soutenue en fonction de la charge virale initiale (A.) et de la réponse virologique rapide (B.)

3.5 RVS en fonction du traitement antiviral

La RVS après analyse en intention de traiter et analyse en per-protocole semble moindre (80%) chez les patients traités par SOF+RBV+/-pegIFN par rapport aux patients traités par les autres traitements antiviraux qui obtiennent une RVS de 100%, 88,9% et 86,4% respectivement chez les patients traités par SOF+SMV+/-RBV, SOF+DCV+/-RBV et SOF+LDV+/-RBV. Ces résultats sont illustrés dans la *Figure. 18.*

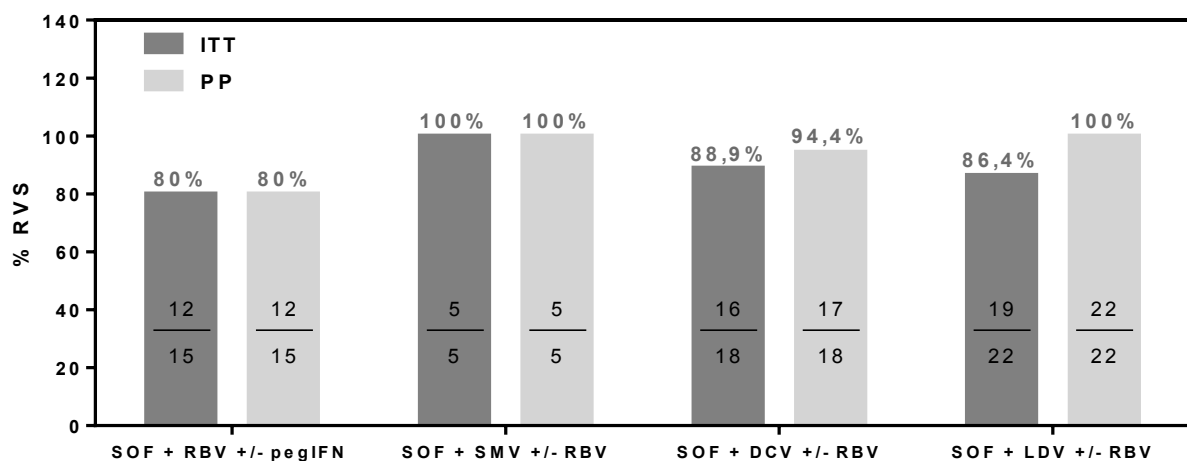


Figure 18: RVS après analyse en IT et PP en fonction du traitement antiviral

4 Echecs thérapeutiques

Sur les 60 patients inclus, 8 patients (13,3%) ont présenté un échec thérapeutique :

- 4 patients par échec virologique (6,7%) (Patients 1, 2, 3, 4)
- 4 patients en raison de la perte de vue (6,7%) (Patients A, B, C, D)

4.1 Echecs virologiques

4.1.1 Analyse descriptive

Les 4 patients en échec virologique avaient une charge virale négative à la fin du traitement et ont présenté une rechute virologique.

Il s'agissait de patients de sexe masculin et ayant déjà bénéficié d'un traitement antiviral pour 3 d'entre eux, ayant tous un score de fibrose évaluée F3-F4, 3 possédaient un génotype 4 et 1 un génotype 3. Les caractéristiques de ces patients sont décrites dans le Tableau 6.

	Age	Sexe	Ethnie	Statut	F	G	ARV	AAD	Posologie AAD	Durée (S)	CVi (log)	RVR	CV à 12S	CV à 24S	RVS12	RVS24
Patient 1	55	f	Afrique Noire	Pré-traité	F4	4	tenofovir emtricitabine darunavir ritonavir	SOF + RBV	400mg/j + 1000 mg/j puis 800mg/j à S12 car anémie	24	5,8	Non obtenue	négative	négative	NP	Non obter.ue
Patient 2	53	m	Caucasien	Pré-traité	F3	4	tenofovir emtricitabine lopinavir ritonavir	SOF + RBV + pegIFN	400mg/j + 1000mg/j + 180mg/sem	12	7,4	Non obtenue	négative	NC	NP	Non obter.ue
Patient 3	61	m	Caucasien	Pré-traité	F4	3	tenofovir emtricitabine efavirenz	SOF + DCV	400mg + 90mg*	24	5,9	obtenue	négative	négative	Non obtenue CV positive déjà à RVS8	
Patient 4	44	m	Caucasien	Naïf	F3	4	elvitegravir cobicistat emtricitabine tenofovir	SOF + RBV	400mg + 1200mg	24	6,7	obtenue	négative	négative	NP	Non obter.ue

Tableau 6: Caractéristiques des 4 patients présentant une rechute virologique.

Légende : f : féminin ; m : masculin ; F : Fibrose ; G : Génotype ; NC : non concerné ; NP : non précisé ; CVi : charge virale initiale.

** : augmentation de la posologie du daclatasvir à 90 mg/j (au lieu de 60mg) en raison de l'interaction médicamenteuse avec l'efavirenz.*

4.1.2 Facteurs prédictifs d'échec virologique

En analyse univariée, seul le génotype 4 est associé à un échec virologique du traitement par antiviraux d'action directe. Les autres paramètres étudiés, en particulier la présence d'une cirrhose, l'échec d'un traitement antérieur, et la charge virale initiale élevée, ne sont pas associés à un échec virologique (Tableau 7).

	RVS - (n=4)	RVS - (%)	OR	IC95%	p
Age ≥ 55 ans	2	9,1	1,60	(0,21-12,28)	0,551
Age < 55 ans	2	5,9	1,00		
Sexe masculin	3	7,3	1,11	(0,11-11,53)	0,933
Sexe féminin	1	6,7	1,00		
Ethnie noire	1	25	5,44	(0,43-69,43)	0,192
Ethnie non noire	3	5,8	1,00		
Non caucasien	1	14,3	2,56	(0,23-28,68)	0,447
Caucasien	3	6,1	1,00		
Transmission par toxicomanie	2	8,0	1,26	(0,17-9,65)	0,323
Transmission non par toxicomanie	2	6,5	1,00		
Transmission sexuelle	1	8,3	1,24	(0,12-13,15)	0,357
Transmission non sexuelle	3	6,8	1,00		
Pré-traités	3	7,9	1,46	(0,14-15,01)	0,752
Naifs	1	5,6	1,00		
Cirrhose	2	8,7	1,48	(0,19-11,32)	0,708
Absence de cirrhose	2	6,1	1,00		
Génotype 3	1	11,1	1,83	(0,17-19,91)	0,518
Génotype non 3	3	6,4	1,00		
Génotype 4	3	25	14,33	(1,33-154,02)	0,028
Génotype non 4	1	2,3	1,00		
CV initiale > 800 000 UI/mL	2	5,4	0,457	(0,06-3,54)	0,454
CV initiale < 800 000 UI/mL	2	11,1	1,00		
RVR non obtenue	2	11,8	1,93	(0,25-15,12)	0,530
RVR obtenue	<u>2</u>	<u>6,5</u>	<u>1,00</u>		

Tableau 7 : Facteurs prédictifs d'échec virologique chez les patients traités par AAD.

4.2 Perdus de vue

Parmi les patients inclus, 4 patients ont été perdus de vue à différents moments du suivi.

Le patient A est un homme de 53 ans ayant une cirrhose Child A5, secondaire à une hépatite C chronique génotype 1a déjà traitée par interféron pégylé-ribavirine avec un arrêt précoce du traitement pour mauvaise tolérance. Un traitement par SOF+DCV a été initié pour une durée de 12 semaines. Ce traitement a été bien suivi et toléré pendant ces 12 semaines, avec une charge virale négative sous traitement à 4 et 8 semaines. La charge virale 4 semaines à la fin du traitement était aussi négative. Le patient a été perdu de vue par la suite.

Le patient B est une femme de 45 ans, ayant une cirrhose Child A5 secondaire à une hépatite C chronique génotype 4, déjà traitée par interféron pégylé-ribavirine avec un arrêt précoce du traitement pour mauvaise tolérance. Un traitement par SOF+LDV pour une durée de 12 semaines a été initié. Ce traitement a été bien suivi et toléré pendant ces 12 semaines, avec une charge virale négative à la fin du traitement. La patiente a été perdue de vue par la suite.

Le patient C est un homme de 48 ans, suivi pour une hépatite C chronique génotype 1a avec un score de fibrose F0-F1, ayant bénéficié de plusieurs lignes de traitement antiviral dont la dernière ligne était une trithérapie par bocéprévir avec une rechute à l'arrêt du traitement. Un traitement par SOF+LDV pour une durée de 12 semaines a été initié. Ce traitement a permis d'obtenir une charge virale négative dès la 4^{ème} semaine de traitement avec une bonne tolérance hormis quelques céphalées. Le patient a été perdu de vue par la suite.

Le patient D est un homme de 51 ans, ayant une hépatite C chronique génotype 4 avec un score de fibrose F0-F1, non répondeur au traitement antérieur par interféron pégylé-ribavirine. Un traitement par SOF+LDV pour une durée de 12 semaines a été initié. Le patient a été perdu de vue par la suite.

Les patients A et C ont été contaminés par toxicomanie IV, le patient A est actuellement sevré et le patient C actuellement traité par médicaments de substitution. Les patients B et D ont été contaminés par voie sexuelle. Seul le patient A avait dû procéder à un changement de son traitement antirétroviral pour l'introduction du traitement antiviral VHC.

5 Effets secondaires des traitements

5.1 Effets secondaires graves

Aucun décès n'a été rapporté durant le traitement. Seulement deux patients ont présenté un effet secondaire grave.

Un patient a présenté une phototoxicité importante à 8 semaines du début du traitement antiviral par SOF+SMV motivant l'arrêt de celui-ci. Il s'agit d'un patient de 42 ans, génotype 4 avec une fibrose évaluée F0-F1, sous traitement antirétroviral par tenofovir-emtricitabine-atazanavir-ritonavir. Le simeprevir, qui est responsable de cette phototoxicité, a été remplacé par le daclatasvir pour les 4 semaines restantes de traitement. Un changement du traitement antirétroviral a aussi été effectué à ce moment avec remplacement de l'atazanavir-ritonavir par raltegravir en raison de l'interaction médicamenteuse potentielle entre l'atazanavir et le daclatasvir. Le patient a obtenu une RVS à 12 semaines de la fin du traitement antiviral.

Une autre patiente a présenté une pneumopathie infectieuse à 12 semaines du début du traitement par SOF+RBV (durée totale de 24 semaines). Il s'agit d'une patiente de 48 ans, génotype 3 avec une fibrose évaluée F3, sous traitement antirétroviral par abacavir-lamivudine-raltegravir. Elle a présenté une pneumopathie infectieuse sans signe de gravité clinique traitée en ambulatoire par 10 jours d'amoxicilline/acide clavulanique avec un contrôle clinico-radiologique satisfaisant. Le rapport CD4/CD8 entourant cette période est resté stable à 60%. La patiente a obtenu une RVS à 12 semaines de la fin du traitement. La relation entre cet évènement infectieux et le traitement antiviral instauré n'est pas formellement établie.

5.2 Effets secondaires non graves

Parmi les 60 patients inclus, des effets secondaires généraux ont été décrits chez 14 patients (23,3%) et des effets secondaires hématologiques chez 5 patients (8,3%). Ces 5 patients étaient traités par une combinaison d'agents antiviraux comprenant de la ribavirine, ce qui représente 21% des patients traités par ribavirine. Une diminution de dose de la ribavirine a été effectuée chez 3 patients et un ajout d'érythropoïétine chez un patient. Ces différents effets secondaires sont décrits dans le *Tableau 8*.

Effets secondaires non graves	Nombre	Pourcentage
Asthénie	3	5
Syndrome pseudo-grippal	2*	3,3
Céphalées	2	3,3
Nausées ou vomissements	1	1,7
Insomnie	1	1,7
Troubles de l'humeur	1	1,7
Prurit	2	3,3
Alopécie	1	1,7
Rash aux extrémités	1	1,7
Anémie	5**	8,3

Tableau 8: Description des effets secondaires non graves.

**:patients sous interféron ; **: patients sous ribavirine.*

6 Maintien du contrôle de l'infection VIH

Tous les patients inclus étaient sous traitement antirétroviral avant initiation du traitement antiviral VHC et présentaient une charge virale (CV) VIH inférieure à 40 copies/ml sauf un patient. Ce patient était traité par abacavir-lamivudine-raltegravir et avait une CV VIH mesurée à 95 copies/ml, en lien avec à un défaut d'observance. Après reprise de l'éducation thérapeutique, la CV VIH est devenue inférieure à 40 copies/ml.

La CV VIH et le taux de CD4 dans les 3 mois suivants l'arrêt du traitement antiviral d'action directe étaient disponibles chez 51 patients.

La charge virale VIH après traitement antiviral VHC est restée inférieure à 40 copies/ml chez tous les patients sauf un. La CV VIH de ce patient a augmenté à 57 copies/ml à 3 mois de la fin du traitement antiviral VHC par SOF+RBV+pegIFN, motivant l'ajout d'etravirine à son traitement antirétroviral par tenofovir-emtricitabine-raltegravir permettant un contrôle virologique VIH 6 mois plus tard.

Le taux de CD4 est resté stable chez tous les patients sauf chez 3 patients. Ces trois patients avaient un taux de CD4 initial avant traitement de 894/mm³, 811/mm³ et 445/mm³ avec une chute en post-traitement VHC respectivement à 486, 489 et 277 CD4/mm³. Cette baisse du taux de CD4 est survenue de façon concomitante à la baisse du taux absolu de lymphocytes totaux avec un rapport CD4/CD8 stable ou augmenté, et sans augmentation de la CV VIH.

La médiane du taux de CD4 chez l'ensemble des patients est restée stable avant traitement antiviral VHC et après traitement et était respectivement de 569/mm³ et 595/mm³.

7 Interactions médicamenteuses avec les antirétroviraux

Il n'a pas été nécessaire de modifier le traitement antirétroviral VIH chez 49 patients en vue de l'instauration du traitement antiviral VHC. Celui-ci a dû être modifié chez 11 patients (18,3%) en raison d'interactions médicamenteuses :

- avec le simeprevir (chez 2 patients) : qui interagissait avec l'atazanavir et le darunavir, boostés par le ritonavir, qui sont des inhibiteurs de protéase (IP) du VIH.
- avec le daclatasvir (chez 5 patients) : qui interagissait avec l'atazanavir et le darunavir boostés par le ritonavir (IP du VIH), et avec l'efavirenz et l'etravirine qui sont des INNTI.
- avec le ledipasvir (chez 3 patients) : qui interagissait avec l'atazanavir.
- chez 2 patients pour raison non expliquée.

Il n'a pas été nécessaire de modifier la posologie du traitement antiviral VHC chez 56 patients. Chez 4 patients (6,7%), la posologie du traitement antiviral VHC a dû être augmentée en raison de l'effet inducteur enzymatique de certains ARV. Chez ces 4 patients ayant un traitement antirétroviral comprenant la nevirapine ou l'efavirenz, tous deux inducteurs enzymatiques du CYP3A4, le daclatasvir a été augmenté à 90mg/j (contre 60mg/j).

Au total des modifications de traitement ont dû être effectuées chez 25% des patients en raison d'interactions médicamenteuses entre les AAD et les antirétroviraux.

8 Suivi

8.1 Evaluation de la fonction hépatique chez les patients cirrhotiques après traitement antiviral VHC

Aucune aggravation du score de Child n'a été observée chez les patients Child A avant traitement. Parmi les 2 patients Child B avant traitement, l'un a amélioré sa fonction hépatique avec un score de Child évalué A5 après traitement antiviral, et l'autre est resté Child B notamment en raison de la persistance d'une encéphalopathie hépatique secondaire à un TIPS.

8.2 Dépistage du CHC après traitement antiviral VHC

La réalisation ou non du dépistage du CHC chez les patients F3-F4 par échographie et/ou TDM était disponible chez 29 des 35 patients ayant une fibrose F3-F4. Chez ces 29 patients, 14 seulement ont réalisé une imagerie de dépistage dans l'année suivant l'arrêt du traitement antiviral dont 7 à 6 mois de l'arrêt. Aucun nodule suspect de CHC n'a été décrit par imagerie chez ces 14 patients.

DISCUSSION

Notre étude a mis en évidence un taux élevé de RVS dans la vraie vie, après traitement par AAD chez les patients co-infectés VIH-VHC, avec une très bonne tolérance. Nos résultats n'ont pas mis en évidence de différence significative de l'efficacité des AAD en fonction du stade de fibrose, du statut thérapeutique antérieur, de la charge virale initiale et de la RVR. Par contre, l'efficacité semble moindre en cas de traitement par SOF+RBV par rapport aux autres traitements antiviraux, et une différence significative du taux de réponse aux AAD en fonction du génotype avec un taux plus faible en cas de génotype 4 a été mise en évidence. Chez la grande majorité des patients, le contrôle de l'infection VIH a été maintenu au cours du traitement antiviral VHC. Quelques modifications de traitement, minoritaires mais non négligeables, ont dû être effectuées en raison d'interactions médicamenteuses entre les AAD et les ARV.

Notre étude est une étude multicentrique, réalisée dans des centres hospitaliers universitaires et non universitaires, reflétant les résultats de la vraie vie chez les patients co-infectés VIH-VHC. Elle a objectivé un taux élevé de guérison de 86,7% en analyse en intention de traiter et de 92,9% en per-protocole, comparable aux résultats des essais de phase III, mettant en évidence le fait que les AAD chez les patients co-infectés sont tout autant efficaces dans la vraie vie que dans les essais cliniques. En effet, les 6 essais cliniques (C12, PHOTON-1, PHOTON-2, ALLY-2, ION-4 et ERADICATE) évaluant les AAD utilisés dans notre étude ont mis en évidence des taux de guérison comparables situés entre 79% et 98%, hormis l'étude C212 (SMV+pegIFN+RBV) obtenant des taux de guérison plus faible (79% en cas de génotype 1 naïf et 68% en cas de génotype 1 pré-traités) (86-89, 91-92).

Concernant l'efficacité des AAD dans la vraie vie chez les patients co-infectés, les résultats notamment de 3 autres études sont actuellement disponibles.

La 1^{ère} étude porte sur l'analyse des patients inclus dans la cohorte française ANRS CO13 HEPAVIH, analysant lors de cette étude 215 patients (96). La plupart des patients étaient génotype 1 (61%), cirrhotiques (67%) et en échec d'un précédent traitement (71%). Les patients avaient reçu comme combinaison antiviral SOF+DCV+/-RBV (n=145), SOF+RBV (n=32), SOF+LDV+/-RBV (n=25) et SOF+SMV+/-RBV (n=13). La RVS12 était de 92%.

La 2^{ème} étude porte sur les données de la cohorte d'ATU française du daclatasvir, incluant 564 patients (97). Pour être inclus dans cette étude, les patients devaient avoir un score de Fibrose \geq F3 ou des manifestations extra-hépatiques. La plupart des patients étaient génotype 1 (67%), cirrhotiques (71%) et en échec d'un précédent traitement (83%). Ces patients ont été traités par SOF+DCV, associée à de la ribavirine chez 10% des patients, pendant 12 semaines (15%) ou 24 semaines (85%). La RVS12 était disponible chez 98 patients et était de 95,9%.

La 3^{ème} étude porte sur les données de la cohorte allemande d'hépatite C, analysant 1346 patients mono et co-infectés (21%), principalement génotype 1 (74%), en échec d'un traitement antérieur dans 51% des cas et 24% ayant une fibrose sévère (fibrosan > 12,5 kPa ou un score APRI > 2). Les patients inclus ont été traités par SOF+PEG+RBV (n=173), SOF+RBV (n=155), SOF+SMV (n=42), SOF+DCV +/- RBV (n=169), SOF+LDV +/- RBV (n=670), paritaprevir/ritonavir+ombitasvir +/- dasabuvir (n=14) (98). La RVS12 était de 89% chez les mono-infectés et 92% chez les co-infectés.

Le taux d'efficacité de notre étude est légèrement inférieur à celui obtenu dans ces 3 études, probablement en raison du taux élevé de perdus de vue dans notre étude. Le taux de perdus de vue dans l'étude HEPAVIH et dans l'étude de cohorte du daclatasvir est respectivement de 0/215 et 1/564 perdu de vue. Le nombre de perdus de vue dans la cohorte allemande n'est pas précisé. Dans notre étude le nombre de perdus de vue est de 4/60 (6,7%), ce qui abaisse le taux de RVS en analyse en intention de traiter. Le taux de guérison en analyse per-protocole est lui de 92,9%, en concordance avec celui des 3 études.

Par rapport aux patients mono-infectés, nos résultats concordent avec les études évaluant l'efficacité des AAD chez les patients mono-infectés dans la vraie vie, soulignant l'absence de différence d'efficacité des AAD entre les patients mono-infectés et co-infectés.

Dans l'étude de cohorte Trio, 955 patients, principalement mono-infectés (95%), génotype 1 (74%), cirrhotiques dans 30% des cas, et en échec d'un traitement antérieur dans 43%, ont été traités par SOF +/- SMV pendant 12 semaines, dans des centres académiques et non académiques (99). La RVS12 était de 80% en analyse en intention de traiter et de 89% en analyse per-protocole. Dans l'étude de cohorte Target, 836 patients mono-infectés, génotype 1, en échec de traitement antérieur dans 58% des cas, cirrhotiques dans 58,7%, ont été traités par SOF+SMV +/- RBV (20%) pendant 12

semaines (100). La RVS12 était de 84,2%. Dans l'étude de cohorte ANRS CO22 Hepather, 409 patients mono-infectés génotype 1, cirrhotiques dans 78% des cas, en échec d'un traitement antérieur dans 75%, ont été traités par SOF+DCV+/-RBV (22%) pendant 12 à 24 semaines (101). La RVS12 était de 93%.

La tolérance des traitements a par ailleurs été très bonne dans notre étude, avec seulement 2 patients ayant présenté un effet secondaire grave (3,3%), dont un (1,7%) ayant nécessité un arrêt prématuré du traitement, en raison d'une phototoxicité liée au simeprevir, effet secondaire connu du simeprevir (86). Cependant cet effet secondaire a pu être favorisé par une concentration plasmatique augmentée du simeprevir en raison d'interaction médicamenteuse avec son traitement antirétroviral. Des effets secondaires généraux non graves ont été décrits chez 23,3% et 8,3% des patients ont présenté une anémie sous ribavirine.

Ces résultats sont comparables avec ceux des essais cliniques, dont les patients ont présenté entre 0 et 3,8% d'arrêt de traitement, entre 2 et 10% d'effets secondaires graves, entre 0 et 15% d'anémie (86-89, 91-92).

Ces résultats sont aussi concordants avec ceux des études de la vraie vie chez les patients co-infectés. Dans l'étude HEPAVIH, 1,9% des patients ont arrêté leur traitement prématurément, et des effets secondaires liés au traitement par AAD sont survenus chez 29% des patients (une anémie dans 15% des cas). Dans l'étude de cohorte du daclatasvir, un arrêt de traitement est survenu chez 17 patients (3%) : lié à des effets secondaires pour 5 patients, 4 décès non liés au traitement, au souhait du patient dans 3 cas, à des contre-indications dans 3 cas, en raison d'une perte de vue dans 1 cas, et de cause inconnue dans 1 cas. Dans l'étude de la cohorte allemande, les données précises concernant la tolérance n'étaient pas encore disponibles.

De même chez les patients mono-infectés, la tolérance observée est similaire. Dans l'étude de cohorte Trio, un arrêt de traitement en raison d'effets indésirables a été observé chez 1,9% des patients (99). Dans l'étude de cohorte Target, des effets secondaires graves sont survenus dans 5% des cas et un arrêt prématuré du traitement dans 3% (100). Dans l'étude de cohorte Hepather, des effets secondaires graves sont survenus dans 9% et un arrêt prématuré du traitement dans 3,1% pour effet secondaire grave (101). La tolérance des AAD est donc excellente et similaire dans la vraie vie, aussi bien chez les patients mono et co-infectés.

Nos résultats n'ont pas mis en évidence de différence significative de l'efficacité des AAD en fonction du stade de fibrose et du statut thérapeutique antérieur, en accord avec les résultats de la cohorte HEPAVIH, de la cohorte d'ATU du daclatasvir et de la cohorte allemande.

Par contre notre étude a mis en évidence une efficacité qui semble moindre du traitement par SOF+RBV et en cas de génotype 4. En effet un échec du traitement par AAD a été observé chez 4 patients en raison d'une rechute virologique, 3 patients génotype 4 et 1 patient génotype 3. Les 3 patients génotype 4 avaient une fibrose sévère F3-F4 et ont été traités par SOF+RBV+pegIFN pendant 12 semaines ou par SOF+RBV pendant 24 semaines. Ces traitements ont été instaurés selon les avis d'experts publiés par l'AFEF entre mars et septembre 2014, période pendant laquelle ces 3 patients ont été traités. Or avec l'arrivée progressive sur le marché des nouvelles molécules comme le daclatasvir en septembre 2014 et le ledipasvir en novembre 2014, et les résultats des études de phase III concernant ces nouvelles molécules, les experts ont recommandé dès décembre 2014 d'autres combinaisons d'AAD pour les patients génotype 4. En effet dans l'étude de cohorte d'ATU du daclatasvir, 15 patients génotype 4 ont été traité par SOF+DCV+/- RBV pour 12 ou 24 semaines avec une RVS12 de 93,3% (97). Dans l'étude ION 4, parmi les 335 patients naïfs et pré-traités, cirrhotiques et non cirrhotiques, 8 patients étaient infectés par le génotype 4 et ont été traités par SOF+LDV pendant 12 semaines avec une RVS12 de 100% (92). Alors que dans l'étude PHOTON-2, incluant 31 patients naïfs génotype 4, dont 25% cirrhotiques, traités par SOF+RBV pendant 24 semaines, la RVS12 n'atteignait que 84% (88). En raison d'une RVS12 obtenue inférieure à 90% dans cet essai de phase III, la combinaison SOF+RBV pour les patients génotype 4 n'est plus recommandée par l'AFEF. La différence d'efficacité des AAD en fonction du génotype, en défaveur du génotype 4, et qui est retrouvé comme facteur prédictif d'échec virologique dans notre étude, s'explique donc probablement par le traitement sous optimal par SOF+RBV+/-pegIFN qu'ont reçu les 3 patients génotype 4 avec fibrose sévère en échec virologique. L'échec virologique chez ces 3 patients traités de façon sous optimale par SOF+RBV+/-pegIFN explique le plus faible taux d'efficacité observé en cas de traitement par SOF+RBV.

Concernant le 4^{ème} patient en échec virologique génotype 3, la posologie du daclatasvir a été modifiée en raison d'interactions médicamenteuses avec son traitement antirétroviral VIH contenant de l'efavirenz. En effet le daclatasvir est un substrat du cytochrome P3A4 (CYP3A4), et par conséquent a une concentration plasmatique

diminuée de 32% en cas de prise concomitante d'efavirenz qui est un inducteur enzymatique du CYP3A4 (102). Le daclatasvir a donc été augmenté à 90mg/j (contre 60mg/j). Cependant l'augmentation de posologie a été insuffisante car la concentration plasmatique du daclatasvir en cours de traitement a été mesurée à 144ng/ml soit en dessous de la cible thérapeutique (255+/-107ng/ml). L'échec virologique de ce patient est donc probablement lié à l'effet inducteur enzymatique de l'efavirenz entraînant, malgré l'augmentation de dose, une concentration plasmatique du daclatasvir insuffisante et donc une diminution de son efficacité. Par ailleurs, le patient a bénéficié d'une recherche de mutation de résistance qui a mis en évidence l'apparition d'une mutation sur le gène de la NS5A conférant une résistance aux inhibiteurs de la NS5A. Cette apparition de mutation de résistance aux inhibiteurs de la NS5A a pu être favorisée par l'insuffisance de concentration plasmatique du daclatasvir. Ceci rappelle l'importance de faire une évaluation des mutations de résistance avant de décider d'une nouvelle ligne thérapeutique après échec d'un traitement par AAD, comme le recommande actuellement l'AFEF.

Dans notre étude, 4 patients ont été perdus de vue au cours du traitement ou du suivi post-traitement, ce qui représente 6,7% des patients inclus, ce qui est bien supérieur comme nous l'avons décrit au nombre de perdus de vue dans les autres études de la vraie vie (96,97). Pourtant les centres hospitaliers concernés mettent en place de manière systématique un programme d'éducation thérapeutique. La rupture de suivi chez un patient co-infecté est doublement problématique car elle signifie à la fois une rupture du suivi du VIH et du traitement antirétroviral et une rupture du suivi de l'hépatite C chronique, ce qui est d'autant plus préjudiciable en cas de fibrose sévère en raison du risque de CHC, qui n'est alors pas dépisté.

Un renforcement de l'éducation sur l'observance thérapeutique et du suivi est donc nécessaire chez les personnes co-infectées, notamment chez les personnes avec un contexte psychologique et/ou social difficile.

Chez la grande majorité des patients, le contrôle de l'infection VIH a été maintenu au cours du traitement antiviral VHC. Chez un seul patient la CV VIH est devenue détectable à 57 copies/ml en post-traitement VHC sans qu'une interaction médicamenteuse entre les ADD et les ARV puisse expliquer cette augmentation de la charge virale VIH. Le taux de

CD4 lui est resté stable, et une CV inférieure à 40 copies/ml a de nouveau été obtenue après ajout d'etravirine. Chez 3 patients, le taux absolu de CD4 a diminué, mais de façon concomitante à la baisse du taux absolu de lymphocytes totaux avec un rapport CD4/CD8 stable ou augmenté, sans survenue d'infections opportunistes et avec remontée ultérieure du taux de CD4 à la valeur absolue initiale. Ceci peut être expliqué par l'effet lymphopéniant du sofosbuvir (103).

Quelques modifications de traitement, minoritaires mais non négligeables (25% des cas), ont dû être effectuées en raison d'interactions médicamenteuses entre les AAD et les ARV. Le traitement antirétroviral VIH a dû être modifié chez 18,3% des patients. La posologie du traitement antiviral VHC a dû être augmentée chez 6,7% des patients en raison de l'effet inducteur enzymatique de certains ARV.

En effet le simeprevir est un inhibiteur de protéase NS3/4A et est métabolisé par le CYP3A4 hépatique. Les inhibiteurs de protéase (IP) du VIH boostés sont inhibiteurs du CYP3A4 et de ce fait induisent une forte augmentation de la concentration plasmatique du simeprevir. L'association simeprevir/IP du VIH n'est donc pas recommandée (104,105). Cependant, le patient qui a présenté une phototoxicité liée au simeprevir était traité par une combinaison d'antirétroviraux contenant un IP, l'atazanavir. La phototoxicité du simeprevir a donc pu être favorisée par une augmentation de la concentration plasmatique du simeprevir en lien avec l'effet inhibiteur enzymatique de l'atazanavir.

Le daclatasvir est un inhibiteur NS5A et est métabolisé par le CYP3A4. De même, sa concentration plasmatique augmente en cas d'association avec les IP boostés, de 2,1 fois avec l'atazanavir boosté par le ritonavir et de 1,4 fois avec le darunavir boosté par le ritonavir (106). Il est donc recommandé de diminuer la posologie du daclatasvir à 30mg/j avec l'atazanavir (+ritonavir), par contre la posologie du daclatasvir doit être maintenue à 60mg/j avec le darunavir (+ritonavir) mais avec un suivi thérapeutique pharmacologique (105). A contrario, la concentration plasmatique du daclatasvir est diminuée en cas d'association avec certains INNTI tels que l'efavirenz et l'etravirine qui sont des inducteurs enzymatiques du CYP3A4 et une augmentation de posologie du daclatasvir à 90mg/j est recommandée (105).

Concernant le ledipasvir, il a été évalué en association avec le sofosbuvir. Il a été mis en évidence que l'association SOF+LDV avec l'atazanavir boosté par le ritonavir augmente la

concentration plasmatique de l'atazanavir de 63% et une hyperbilirubinémie avec ictère a été observée chez 60% des patients (107). Cette association est possible mais un suivi thérapeutique pharmacologique de l'atazanavir est recommandé (105).

Cette étude de la vraie vie apporte des données de sécurité et d'efficacité des antiviraux VHC chez les patients co-infectés sous antirétroviraux VIH, à la différence des études de phase II et III. En effet les études de phase II et III chez les co-infectés ont apporté très peu de renseignements sur la co-administration AAD-ARV en raison de leurs critères d'inclusion très restrictifs sur les ARV. Ceci a été notamment démontré dans l'étude canadienne évaluant la généralisation de 5 études de phase III, les critères restrictifs d'inclusion dans ces 5 études excluaient entre 57 et 95% de la cohorte canadienne de co-infectés et ceci principalement en raison des antirétroviraux (95).

Notre étude met donc en évidence une co-administration possible entre les AAD et les ARV, mais nécessitant une évaluation précise au préalable des interactions médicamenteuses. En effet celles-ci peuvent être responsables d'effets secondaires graves en cas d'augmentation de la concentration plasmatique de l'AAD ou d'une diminution d'efficacité de l'ADD en cas de diminution de la concentration plasmatique de celui-ci, comme en témoigne notre étude.

Notre étude a porté sur les antiviraux d'action directe à base de sofosbuvir en lien avec la période d'étude, de janvier 2014 à mai 2015, où le traitement antiviral était basé principalement sur le sofosbuvir. Depuis, d'autres molécules antivirales d'action directe ont été développées et deux nouvelles associations, ayant prouvé leur efficacité chez les patients co-infectés, sont actuellement recommandées : la combinaison paritaprevir/ritonavir+ombitasvir+dasabuvir+RBV (3D+RBV) chez les patients génotype 1 et la combinaison grazoprevir+elbasvir (GZR+EBR) chez les génotypes 1 et 4. Ces deux nouvelles combinaisons ont prouvé leur efficacité dans les essais de phase II et III. L'association 3D+RBV a été évaluée dans l'essai de phase III Turquoise incluant 63 patients génotype 1 (93). La RVS12 était de 94% chez les 31 patients traités durant 12 semaines et 91% chez les 32 patients traités 24 semaines. Les deux groupes avaient une proportion similaire de patients cirrhotiques (19%) et en échec d'un traitement antérieur (31-35%). L'association GZR+EBR a été évaluée dans deux essais : C-WORTHY (90) et C-EDGE (94). Dans l'essai de phase II C-WORTHY, 59 patients génotype 1, naïfs, non cirrhotiques ont été traités par GZR+EBR pendant 12 semaines avec (n=29) ou sans

ribavirine (n=77). La RVS12 était de 97% en présence de ribavirine et 87% en l'absence de ribavirine. Dans l'essai de phase III C-EDGE, 218 patients génotype 1 (86%), 4 (13%) ou 6 (1%), naïfs de tout traitement antiviral C, ayant une cirrhose dans 16%, ont été traités par GZR+EBR pendant 12 semaines. La RVS12 était de 96%.

De plus, la combinaison 3D+/-RBV a été évaluée dans la vraie vie dans une cohorte de patients italiens co-infectés. Les résultats intermédiaires incluant 215 patients, principalement génotype 1 (60%), avec une cirrhose chez 11,7%, montrent une RVS4 de 99% (108).

Ces deux nouvelles combinaisons représentent donc une nouvelle option thérapeutique efficace aux traitements à base de sofosbuvir chez les patients co-infectés.

Il a été démontré que la guérison virologique diminuait le risque de décompensation hépatique, de CHC et de mortalité chez les patients co-infectés (109,110). Dans une méta-analyse récente, l'obtention d'une RVS chez les patients co-infectés était associée à une diminution de 79% du risque de mortalité (contre 50% chez les patients mono-infectés) avec un taux de mortalité à 5 ans de 1,49% chez les patients avec RVS contre 11,44% chez les patients non répondeurs (111).

Concernant le risque de CHC, l'analyse intermédiaire des données de la cohorte ANRS CO12 CirVir a montré une réduction de l'incidence du CHC chez les patients mono-infectés avec une cirrhose compensée ayant obtenu une RVS (112). La RVS était un facteur indépendant associé à une diminution de l'incidence du CHC avec une incidence cumulée à 5 ans de 5,1% en cas de RVS vs 20% en cas de non réponse avec un hazard ratio à 0,35 [0,20-0,62].

Concernant l'évolution de l'élasticité hépatique, il a été démontré dans une étude récente portant sur la cohorte HEPAVIH que la probabilité d'obtenir une amélioration de 30% du score de fibroscan chez les patients co-infectés avec RVS était respectivement de 51% et de 74% 1 an et 2 ans après la fin du traitement contre 21% et 28% chez les patients co-infectés non répondeurs. Parmi les 35 patients cirrhotiques, 14 des 18 patients avec RVS avaient un fibroscan <12,5 kPa à la fin du suivi (médiane de suivi : 44,6 mois) (113). Cependant une évaluation à plus long terme est nécessaire afin d'évaluer si l'amélioration du score d'élasticité hépatique est associée à une régression de la fibrose hépatique et une diminution du risque d'hépatocarcinome. En effet comme le recommande l'AFEF, il est absolument impératif de poursuivre le dépistage du CHC par échographie semestrielle

chez les patients présentant une fibrose F3-F4 y compris chez les patients présentant une guérison virologique. Des études ultérieures sont nécessaires afin d'évaluer la régression de la fibrose et de prédire le risque de CHC résiduel après guérison virologique, par des méthodes non invasives. De plus, la prise en charge des cofacteurs pouvant aggraver le risque de fibrose hépatique et/ou de CHC comme le surpoids, la stéatose hépatique, l'insulino-résistance et la consommation d'alcool est primordiale aussi bien avant qu'après éradication virale C. L'éducation thérapeutique concernant les modes de contamination du VHC et les mesures de prévention à respecter doivent être renforcées. En effet un nombre non négligeable de réinfection a été mis en évidence chez les patients co-infectés dans une méta-analyse publiée tout récemment. Le taux de réinfection était de 32/1000 patients par année de suivi, soit un taux de réinfection de 15% à 5 ans, plus élevé que chez les patients mono-infectés (114).

CONCLUSION

Notre étude a mis en évidence un taux de guérison élevé du virus VHC après AAD chez les patients co-infectés VIH-VHC, comparable à celui des essais de phase III et à celui des patients mono-infectés, sans différence significative en fonction du stade de fibrose et du statut thérapeutique antérieur. Une très bonne tolérance a été observée, avec un nombre minime d'effets secondaires graves.

Le contrôle de l'infection VIH a été maintenu au cours du traitement antiviral VHC chez la grande majorité des patients. Quelques modifications de traitement, minoritaires mais non négligeables, ont dû être effectuées en raison d'interactions médicamenteuses entre les AAD et les ARV.

La prise en charge de l'hépatite C chez les patients co-infectés tend à se rapprocher de celle des mono-infectés mais une attention particulière doit continuer à être portée chez ces patients, notamment en raison de la présence d'interactions médicamenteuses entre les AAD et les ARV pouvant être responsable d'effets secondaires ou d'échecs thérapeutiques, et d'un taux de réinfection plus élevé dans cette population.

L'enjeu actuel chez les patients co-infectés après éradication virale C est de prévenir et de dépister une réinfection, de traiter les cofacteurs d'aggravation hépatique et de dépister la survenue d'un CHC.

Des études prospectives sont nécessaires afin d'évaluer l'évolution de la fibrose hépatique après guérison virologique du VHC, ce qui pourrait en cas de régression entraîner des modifications majeures sur la prise en charge des patients.

BIBLIOGRAPHIE

1. Lausen LN, Lundbo LF, Benfield T. Hepatitis C virus infection in the human immunodeficiency virus infected patient. *World J Gastroenterol.* 2014;20:12132-43.
2. Operskalski EA, Kovacs A. HIV/HCV co-infection: pathogenesis, clinical complications, treatment, and new therapeutic technologies. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2011;8:12-22.
3. Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV séroprévalence. *Hepatology.* 2013;57:1333-42.
4. WHO.AIDS epidemic update 2015. Available online : [http.unaids.org/fr](http://unaid.org/fr).
5. Peters L, Klein MB. Epidemiology of hepatitis C virus in HIV-infected patients. *Curr Opin HIV AIDS.* 2015;10:297-302.
6. Rao VB, Johari N, du Cros P, Messina J, Ford N, Cooke GS. Hepatitis C séroprévalence and HIV co-infectio in sub-Saharan Africa: a systematic review and méta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2015;15:819-824.
7. Matthews PC, Geretti AM, Goulder PJ, Klenerman P. Epidemiology and impact of HIV co-infection with hepatitis B and hepatitis C viruses in Sub-Saharan Africa. *J Clin Virol.* 2014;61:20-33.
8. Dhumeaux D. Prise en charge des personnes infectées par les virus de l'Hépatite B ou de l'Hépatite C. Rapport de recommandations 2014.
9. Available:<http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/VIH-sida-IST/Donnees-epidemiologiques>.
10. Cacoub P, Dabis F, Costagliola D, Almeida K, Lert F, Piroth L, et al. Burden of HIV and hepatitis C co-infection the changing epidemiology of hepatitis C in HIV-infected patients in France. *Liver Int.* 2015;35:65-70.
11. Available:<http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/VIH-sida-IST/Donneurs-de-sang/La-surveillance-epidemiologique-des-donneurs-de-sang-VIH-VHC-VHB-HTLV-syphilis>.
12. Rockstroh JK, Spengler U. HIV and hepatic C virus co-infection. *Lancet Infect Dis.* 2004;4:437-44.

13. Karageorgopoulos DE, Allen J, Bhagani S. Hepatitis C in human immunodeficiency virus co-infected individuals: Is this still a « special population »? *World J Hepatol.* 2015;7:1936-52.
14. Nelson PK, Mathers BM, Cowie B, Hagan H, Des Jarlais D, Horyniak D, Degenhardt L. Global epidemiology of hepatitis B and hepatitis C in people who inject drugs: results of systematic reviews. *Lancet.* 2011;378:571-583.
15. Jauffret-Roustide M, Pillonel J, Weil-Barillet L, Léon L, Le Strat Y, Brunet S, et al. Estimation de la séroprévalence du VIH et de l'hépatite C chez les usagers de drogues en France - Premiers résultats de l'enquête ANRS-Coquelicot 2011. *Bull Epidemiol Hebd.* 2013;(39-40):504-9.
16. Jauffret-Roustide M, Couturier E, Le Strat Y, Barin F, Emmanuelli J, Semaille C et al. Estimation de la séroprévalence du VIH et du VHC et profils des usagers de drogues en France, étude InVS-ANRS Coquelicot 2004. *Bull Epidemiol Hebd.* 2006;244-7.
17. Terrault NA, Dodge JL, Murphy EL, Tavis JE, Kiss A, Levin TR et al. Sexual transmission of hepatitis C virus among monogamous heterosexual couples: the HCV partners study. *Hepatology.* 2013;57:881-889.
18. Tahan V, Karaca C, Yildirim B, Bozbas A, Ozaras R, Demir K, et al. Sexual transmission of HCV between spouses. *Am J Gastroenterol.* 2005;100:821-824.
19. Vandelli C, Renzo F, Romano L, Tisminetzky S, De Palma M, Stroffolini T, et al. Lack of evidence of sexual transmission of hepatitis C among monogamous couples: results of a 10-year prospective follow-up study. *Am J Gastroenterol.* 2004;99:855-859.
20. Browne R, Asboe D, Gilleece Y, Atkins M, Mandalia S, Gazzard B, et al. Increased numbers of acute hepatitis C infections in HIV positive homosexual men; is sexual transmission feeding the increase? *Sex Transm Infect.* 2004;80:326-7.
21. Luetkemeyer A, Hare CB, Stansell J, Tien PC, Charlesbois E, Lum P, et al. Clinical presentation and course of acute hepatitis C infection in HIV-infected patients. *J Acquire Immune Defic Synd.* 2006;41: 31-6.
22. Van der Helm JJ, Prins M, del Amo J, Bucher HC, Chêne G, Dorrucchi M, et al. The Hepatitis C epidemic among HIV-positive MSM: incidence estimates from 1990 to 2007. *AIDS.* 2001;25:1083-91.
23. Mandelbrot L, Berrebi A, Matheron S, Blanche S, Tubiana R, Rouzioux, et al. HIV and pregnancy: 2013 guidelines from the French expert working group. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2014;43:534-48.

24. Prasad MR, Honegger JR. Hepatitis C virus in pregnancy. *Am J Perinatol.* 2013;30:149-159.
25. Polis CB, Shah SN, Johnson KE, Gupta A. Impact of maternal HIV coinfection on the vertical transmission of hepatitis C virus: a meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2007;44:1123-1131.
26. Broutin S, Bouton V, Sinègre M, Marcellin P. Anamnesis and diagnosis of hepatitis C. *J Pharm Clin.* 2006;25:49-56.
27. Poynard T, Ratziu V, Charlotte F, Goodman Z, McHutchison J, Albrecht J. Rates and risk factors of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2001;34: 730-9.
28. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol.* 2011;55:245-64.
29. Westbrook RH, Dusheiko G. Natural history of hepatitis C. *J Hepatol.* 2014;61:S58-68.
30. Webster D, Klenerman P, Dusheiko GM. Hepatitis C. *Lancet.* 2015;385:1124-35.
31. Freeman AJ, Dore GJ, Law MG, Thorpe M, Von Overbeck J, Lloyd AR, et al. Estimating progression to cirrhosis in chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology Baltim Md.* 2001;34:809-16.
32. Dhumeaux D. Prise en charge des personnes infectées par les virus de l'Hépatite B ou de l'Hépatite C. Rapport de recommandations 2014.
33. Shibata M, Morizane T, Uchida T, Yamagami T, Onozuka Y, Nakano M, et al. Irregular régénération of hépatocytes and risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis and cirrhosis with hepatitis C virus infection. *Lancet.* 1988;351:1773-7.
34. El-Refaie A, Savage K, Bhattacharya S, Khakoo S, Harrison TJ, El-Batanony M, et al. HCV-associated hepatocellular carcinoma without cirrhosis. *J Hepatol.* 1996;24:277-85.
35. De Mitri MS, Poussin K, Baccarini P, Pontisso P, D'Errico A, Simon N, et al. HCV-associated liver cancer without cirrhosis. *Lancet.* 1995;345:413-5.
36. Chen JY, Feeney ER, Chung RT. HCV and HIV co-infection: mechanisms and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014;11:362-371.
37. Dutoit V, Ciuffreda D, Comte D, Gonvers JJ, Pantaleo G. Differences in HCV-specific T cell responses between chronic HCV infection and HIV/HCV co-infection. *Eur J Immunol.* 2005;35:3493-3504.

38. Lin W, Weinberg EM, Chung RT. Pathogenesis of accelerated fibrosis in HIV/HCV co-infection. *J Infect Dis.* 2013;207: S13-S18.
39. Thomson EC, Flemming VM, Main J, Klenerman P, Weber J, Eliahoo J, et al. Predicting spontaneous clearance of acute hepatitis C virus in a large cohort of HIV-1-infected men. *Gut.* 2011;60:837-845.
40. Thomas DL, Astemborski J, Rai RM, Anania FA, Schaeffer M, Galai N, et al. The natural history of hepatitis C virus infection: host, viral, and environmental factors. *JAMA.* 2000;284:450-456.
41. Kokordelis P, Kramer B, Korner C, Boesecke C, Voigt E, Ingiliz P, et al. AN effective interféron-gamma-mediated inhibition of hepatitis C virus réplication by natural killer cells is associated with spontaneous clearance of acute hepatitis C in human immunodeficiency virus-positive patients. *Hepatology.* 2014;59:814-827.
42. Eyster ME, Fried MW, Di Bisceglie AM, Goedert JJ. Increasing hepatitis C virus RNA levels in hemophiliacs: Relationship to human immunodeficiency virus infection and liver disease. Multicenter Hemophilia Cohort Study. *Blood.* 1994;84:1020-1023.
43. Gadalla SM, Preiss LR, Eyster ME, Goedert JJ. Correlates of High Hepatitis C virus RNA load in a cohort of HIV-negative and HIV-positive individuals with haemophilia. *J Viral Hepat.* 2011;18:161-169.
44. Benhamou Y, Bochet M, Di Martino V, Charlotte F, Azria F, Coutellier A, Vidaud M, Coutellier A, et al. Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfecting patients. The Multivirc Group. *Hepatology.* 1999;30:1054-8.
45. Graham CS, Baden LR, Yu E, Mrus JM, Carnie J, Heeren T, et al. Influence of human immunodeficiency virus infection on the course of hepatitis C virus infection: a meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2001;33:562-569.
46. Pineda JA, Romero-Gomez M, Diaz-Garcia F, Giron-Gonzalez JA, Montero JL, Torre-Cisneros J, et al. HIV coïnfection shortens the survival of patients with hepatitis C virus-related decompensated cirrhosis. *Hepatology.* 2005;41:779-89.
47. Brau N, Fox RK, Xiao P, Marks K, Naqvi Z, Taylor LE, et al. Presentation and outcome of hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients: A U.S.-Canadian multicenter study. *J Hepatol.* 2007;47:527-37.
48. Qurishi N, Kreuzberg C, Luchters G, Effenberger W, Kupfer B, Sauerbruch T, et al. Effect of antirétroviral therapy on liver-related mortality in patients with HIV and hepatitis C virus coïnfection. *Lancet.* 2003;362:1708-13.

49. Brau N, Salvatore M, Rios-Bedoya CF, Fernandez-Carbia A, Paronetto F, Rodriguez-Orengo JF, et al. Slower fibrosis progression in HIV/HCV-coinfected patients with successful HIV suppression using antirétroviral therapy. *J Hepatol.* 2006;44:47-55.
50. Pineda JA, Garcia-Garcia JA, Aguilar-Guisado M, Rios-Villegas MJ, Ruiz-Morales J, Rivero A, et al. Clinical progression of hepatitis C virus-related chronic liver disease in human immunodeficiency virus-infected patients undergoing highly active antiretroviral therapy. *Hepatology.* 2007;46:622-30.
51. Thein HH, Yi Q, Dore GJ, Krahn MD. Natural history of hepatitis C virus infection in HIV-infected individuals and the impact of HIV in the era of highly active antiretroviral therapy: a méta-analysis. *AIDS.* 2008;22:1979-91.
52. Rosenthal E, Roussillon C, Salmon-Ceron D, Georget A, Hénard S, Huleux T, et al. Liver-related deaths in HIV-infected patients between 1995 and 2010 in France: The Mortavic 2010 study in collaboration with the Agence Nationale de Recherche sur le SIDA (ANRS) EN 20 Mortalité 2010 survey. *HIV Med.* 2015;16:230-9.
53. Ingiliz P, Rockstroh JK. Natural history of liver disease and effect of hepatitis C virus on HIV disease progression. *Curr Opin HIV AIDS.* 2015;10:303-308.
54. Rockstroh JK, Mocroft A, Soriano V, Tural C, Losso MH, Horban A et al. Influence of hepatitis C virus infection on HIV-1 disease progression and response to highly active antirétroviral therapy. *J Infect Dis.* 2005;192:992-1002.
55. Hua L, Andersen JW, Daar ES, Glesby MJ, Hollabaugh K, Tierney C. Hepatitis C virus/HIV coïnfektion and responses to initial antiretroviral treatment. *AIDS.* 2013;27:2725-2734.
56. Kovacs A, Karim R, Mack WJ, Xu J, Chen Z, Operskalski E, et al. Activation of CD8 T cells predicts progression of HIV infection in women coinfecting with hepatitis C virus. *J Infect Dis.* 2010;201:823-834.
57. Kalantar-Zadeh K, Miller LG, Daar ES. Diagnostic discordance for hepatitis C virus infection in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2005;46:290-300.
58. Thio CL, Nolt KR, Astemborski J, Vlahov D, Nelson KE, Thomas DL. Screening for hepatitis C virus in human immunodeficiency virus-infected individuals. *J Clin Microbiol.* 2000;38:575-7.

59. Hadlich E, Alvares-Da-Silva MR, Dal Molin RK, Zenker R, Goldani LZ. Hepatitis C virus (HCV) viremia in HIV-infected patients without HCV antibodies detectable by third-generation enzyme immunoassay. *J Gastroenterol Hepatol.* 2007;9:1506-9.
60. Castera L, Loko MA, Le Bail B, Coffie P, De Ledinghen V, Trimoulet P, et al. Hepatic steatosis in HIV-HCV coinfecting patients in France: comparison with HCV mono-infected patients matched for body mass index and HCV genotype. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;26:1489-98.
61. Konerman MA, Mehta SH, Sutcliffe CG, Vu T, Higgins Y, Torbenson MS, et al. Fibrosis progression in human immunodeficiency virus/hepatitis C virus coinfecting adults: prospective analysis of 435 liver biopsy pairs. *Hepatology.* 2014;59:767-75.
62. Kovari H, Ledergerber B, Peter U, Flepp M, Jost J, Schmid P, et al. Association of noncirrhotic portal hypertension in HIV-infected persons and antiretroviral therapy with didanosine: a nested case-control study. *Clin Infect Dis.* 2009;49:626-35.
63. Cacoub P, Carrat F, Bedossa P, Lambert J, Penaranda G, Perronne C, et al. Comparison of non-invasive liver fibrosis biomarkers in HIV/HCV co-infected patients: The FibroVic study-ANRS HC02. *J Hepatol.* 2008;48:765-73.
64. Castera L, Winnock M, Pambrun E, Paradis V, Perez P, Loko MA, et al. Comparison of transient elastography (FibroScan), FibroTest, APRI and two algorithms combining these non-invasive tests for liver fibrosis staging in HIV/HCV coinfecting patients: ANRS CO13 HEPAVIH and FIBROSTIC collaboration. *HIV Med.* 2014;15:30-9.
65. Sanchez-Conde M, Montes-Tamirez ML, Miralles P, Alvarez JM, Bellon JM, Ramirez M, et al. Comparison of transient elastography and liver biopsy for the assessment of liver fibrosis in HIV/hepatitis C virus-coinfecting patients and correlation with noninvasive serum markers. *J Viral Hepat.* 2010;17:280-6.
66. De Ledinghen V, Douvin C, Kettaneh A, Zioli M, Roulot D, Marcellin P, et al. Diagnosis of hepatic fibrosis and cirrhosis by transient elastography in HIV/hepatitis C virus-coinfecting patients. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2006;41:175-9.
67. Yeni P. *Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH.* Médecine-Sciences Flammarion ed, 2008.
68. Chung RT, Andersen J, Volberding P, Robbins GK, Liu T, Sherman KE, et al. Peginterferon-alpha-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. *N Engl J Med.* 2004;351:438-450.

69. Torriani FJ, Rodriguez-Torres M, Rockstroh JK, Lissen E, Gonzalez-Garcia J, Lazzarin A, et al. Peginterferon-alpha-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. *N Engl J Med.* 2004;351:438-450.
70. Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S, Rosenthal E, Lunel-Fabiani F, Benzekri A, et al. Pegylated interféron alfa-2b vs standard interféron alfa-2b, plus ribavirin, for chronic hepatitis C in HIV-infected patients: a randomized controlled trial. *J Am Med Assoc.* 2004;292:2839-2848.
71. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Gonçales FL Jr, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med.* 2002;347:975-982.
72. Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, et al. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med.* 2004;140:346-355.
73. Tural C, Galeras JA, Planas R, Coll S, Sirera G, Gimenez D, et al. Differences in virological response to pegylated interferon and ribavirine between hepatitis C virus (HCV)-monoinfected and HCV-HIV-coinfected patients. *Antivir Ther.* 2008;13:1047-55.
74. Sulkowski MS, Sherman KE, Dieterich DT, Bsharat M, Mahnke L, Rockstroh JK, et al. Combination therapy with telaprevir for chronic hepatitis C virus génotype 1 infection in patients with HIV: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2013;159:86-96.
75. Sulkowski M, Pol S, Mallolas J, Fainboim H, Cooper C, Slim J, et al. Boceprevir versus placebo with pegylated interferon alfa-2b and ribavirin for treatment of hepatitis C virus génotype 1 in patients with HIV: a randomised, double blind, controlled phase 2 trial. *Lancet Infect Dis.* 2013;13:597-605.
76. Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV génotype 1 infection. *N Engl J Med.* 2011;364:1195-206.
77. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med.* 2011;364:2405-16.
78. Sherman KE, Flamm SL, Afdhal NH, Nelson DR, Sulkowski MS, Everson GT, et al. Response-guided telaprevir combination treatment for hepatitis C virus infection. *N Engl J Med.* 2011;365:1014-24.

79. Cotte L, Braun J, Lascoux-Combe C, Vincent C, Valantin MA, Sogni P, et al. Telaprevir for HIV/hepatitis C virus-coinfected patients failing treatment with pegylated interferon/ribavirin (ANRS HC26 TelapreVIH): an open-label, single arm, phase 2 trial. *Clin Infect Dis*. 2014; 59:1768-76.
80. Poizot-Martin I, Belissant E, Colson P, et al. Bocepreprevir for previously treated HCV-HIV coinfecting patients: The ANRS-HC27 BocepreVIH Trial. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections 2014; Boston, MA, USA abstract 659LB.
81. Miailhes P, Gilbert C, Lacombe K, Arends JE, Puoti M, Rockstroh JK, et al. Triple therapy with boceprevir or telaprevir in European cohort of cirrhotic HIV/HCV genotype 1-coinfected patients. *Liver Int*. 2015;35:2090-9.
82. Beste LA, Green PK, Ioannou GN. Boceprevir and telaprevir-based regimens for the treatment of hepatitis C virus in HIV/HCV coinfecting patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2015;27:123-9.
83. Leroy V, Serfaty L, Bourlière M, Bronowicki JP, Delasalle P, Pariente A, et al. Protease inhibitor-based triple therapy in chronic hepatitis C: guidelines by the French Association for the Study of the Liver. *Liver Int*. 2012;32:1477-92.
84. Salmon-Ceron D, Arvieux C, Bourlière M, Cacoub P, Halfon P, Lacombe K, et al. Use of first-generation HCV protease inhibitors in patients coinfecting by HIV and HCV genotype 1. *Liver Int*. 2014;34:869-89.
85. Bartenschlager R, Lohmann V, Penin F. The molecular and structural basis of advanced antiviral therapy for hepatitis C virus infection. *Nat Rev Microbiol*. 2013;11:482-96.
86. Dieterich D, Rockstroh JK, Orkin C, Gutierrez F, Klein MB, Reynes J, et al. Simeprevir (TMC435) with pegylated interferon/ribavirin in patients coinfecting with HCV genotype 1 and HIV-1: a phase 3 study. *Clin Infect Dis*. 2014;59:1579-87.
87. Sulkowski MS, Naggi S, Lalezari J, Fessel WJ, Mounzer K, Shuhart M, et al. Sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C in patients with HIV coinfection. *JAMA*. 2014;312:353-61.
88. Molina JM, Orkin C, Iser DM, Zamora FX, Nelson M, Stephan C, et al. Sofosbuvir plus ribavirin for treatment of hepatitis C virus in patients co-infected with HIV (PHOTON-2): a multicentre, open-label, non randomised, phase 3 study. *Lancet*. 2015;385:1098-106.

89. Osinusi A, Townsend K, Kohli A, Nelson A, Seamon C, Meissner EG, et al. Virologic response following combined ledipasvir and sofosbuvir administration in patients with HCV genotype 1 and HIV co-infection. *JAMA*. 2015;313:1232-9.
90. Sulkowski M, Hezode C, Gerstoft J, Vierling JM, Mallolas J, Pol S, et al. Efficacy and safety of 8 weeks versus 12 weeks of treatment with grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) with or without ribavirin in patients with hepatitis C virus genotype 1 mono-infection and HIV/hepatitis C virus co-infection (C-WORTHY): a randomised, open-label phase 2 trial. *Lancet*. 2015;385:1087-97.
91. Wyles D, Ruane PJ, Sulkowski MS, Dieterich D, Luetkemeyer A, Morgan TR, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for HCV in Patients Coinfected with HIV-1. *N Engl J Med*. 2015;373:714-25.
92. Naggie S, Cooper C, Saag M, Workowski K, Ruane P, Towner WJ, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for HCV in Patients Coinfected with HIV-1. *N Engl J Med*. 2015;373:705-13.
93. Sulkowski MS, Eron JJ, Wyles D, Trinh R, Lalezari J, Wang C, et al. Ombitasvir, paritaprevir co-dosed with ritonavir, dasabuvir, and ribavirin for hepatitis C in patients co-infected with HIV-1: a randomised trial. *JAMA*. 2015;313:1223-31.
94. Rockstroh JK, Nelson M, Katlama C, Lalezari J, Mallolas J, Bloch M, et al. Efficacy and safety of grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) in patients with hepatitis C virus and HIV co-infection (C-EDGE CO-INFECTION): a non randomised, open-label trial. *Lancet HIV*. 2015;2:e319-27.
95. Saeed S, Strumpf EC, Walmsley S, Rollet-Kurhajec K, Pick N, Martel-Laferrriere V, et al. How generalizable are the results from trials of Direct Antiviral Agents to people coinfecting with HIV/Hepatitis C virus in the real world? *Clin Infect Dis*. 2016;62:919-26.
96. Piroth L, Wittkop L, Lacombe K, Rosenthal E, Gilbert C, Carrieri P et al. Response to DAA-based regimens in HIV-HCV co-infected patients in real life. 23rd CROI 2016, 22-25 février 2016, Boston (USA).
97. Lacombe K, Fontaine H, Dhiver C, Rosenthal E, Metivier S, Antonini-Michelle T, et al. Daclatasvir plus Sofosbuvir with or without ribavirin in patients with HIV-HCV co-infection: interim analysis of a French multicenter compassionate use program. 8th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, 19-22 juillet 2015, Vancouver (Canada), Abs. TUAB0207LB.

98. Christensen S, Mauss S, Hueppe D, Schewe K, Lutz T, Rockstroh J, et al. Directly acting agents against HCV - Results from the GERman hepatitis C COhort (GECCO). 23rd CROI 2016, 22-25 février 2016, Boston (USA).
99. Dieterich D, Bacon B, Flamm S, Kowdley K, Milligan S, Tsai N, et al. Evaluation of 995 HCV patients treated with 12 week regimens containing sofosbuvir+/- simeprevir in the TRIO network: academic and community treatment of a real-world, heterogeneous population. *J Hepatol.* 2015;62:S621.
100. Sulkowski MS, Vargas HE, Di Bisceglie AM, Kuo A, Reddy KR, Lim JK, et al. Effectiveness of simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, in real-world patients with HCV genotype 1 infection. *Gastroenterology.* 2016;150:419-29.
101. Pol S, Bourlière M, Lucier S, de Ledinghen V, Zoulim F, Dorival-Mouly C, Metivier S, et al. Safety and efficacy of the combination daclatasvir-sofosbuvir in HCV genotype 1-mono-infected patients from the French Observational cohort ANRS CO22. *J Hepatol.* 2015;62:S258.
102. El-Sherif O, Khoo S, Solas C. Key drug-drug interactions with direct-acting antiviral in HIV-HCV coinfection. *Curr Opin HIV AIDS.* 2015;10:348-54.
103. Bhatia HK, Singh H, Grewal N, Natt NK. Sofosbuvir: A novel treatment option for chronic hepatitis C infection. *J Pharmacol Pharmacother.* 2014;5:278-84.
104. El-Sherif O, Khoo S, Solas C. Key drug-drug interactions with direct-acting antiviral in HIV-HCV coinfection. *Curr Opin HIV AIDS.* 2015;10:348-354.
105. Peytavin G, Solas C. Synthèse des interactions entre traitements antiretroviral et anti-VHC. Actualisation décembre 2015. Recommandations AFEF 2016.
106. Bifano M, Hwang C, Oosterhuis B, Hartstra J, Grasela D, Tiessen R, et al. Assessment of pharmacokinetic interactions of the HCV NS5A replication complex inhibitor daclatasvir with antiretroviral agents: ritonavir-boosted atazanavir, efavirenz and tenofovir. *Antivir Ther.* 2013;18:931-940.
107. German P, Garrison K, Pang PS et al. Drug interactions between the anti-HCV regimen Ledipasvir/Sofosbuvir and Ritonavir Boosted Protease Inhibitors plus FTC/TDF. Abstract: 22nd Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 23-26 February 2015; Seattle, WA.
108. Andreoni M, et al. Exviera and Viekirax Combination Treatment in co-infected HIV-HCV patients: preliminary results of a Compassionate Use program. Italian Society for Tropical Medicine and Infectious Diseases. 9-11 Novembre 2015.

109. Berenguer J, Alvarez-Pellicer J, Martin PM, Lopez-Aldeguer J, Von-Wichmann MA, Quereda C, et al. Sustained virological response to interferon plus ribavirin reduces liver-related complications and mortality in patients coinfecting with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus. *Hepatology*. 2009;50:407-413.
110. Branch AD, Van Natta ML, Dieterich DT, Meinert CL, Jabs DA. Mortality in hepatitis C virus-infected patients with a diagnosis of AIDS in the era of combination antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2012;55:137-144.
111. Simmons B, Saleem J, Heath K, Cooke GS, Hill A. Long-term treatment outcomes of patients infected with Hepatitis C virus: a systematic review and meta-analysis of the survival benefit of achieving a sustained virological response. *Clin Infect Dis*. 2015;61:730-740.
112. Nahon P, Bourcier V, Layese R, Talmat N, Allam S, Marcellin P, et al. Incidence, characteristics and determinants of primary liver cancer occurring during surveillance of compensated HCV cirrhosis according to sustained virological response (ANRS CO12 CirVir). *J Hepatol*. 2015;62:S432.
113. ANRS CO13 HEPAVIH Cohort. Regression of liver stiffness after sustained hepatitis C virus (HCV) virological responses among HIV/HCV-coinfecting patients. *AIDS*. 2015;29:1821-1830.
114. Simmons B, Saleem J, Hill A, Riley RD, Cooke GS. Risk of late relapse or reinfection with hepatitis C Virus after achieving a sustained virological response: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2016;62:683-94.

RESUME

Introduction

Depuis 2014, de nouveaux antiviraux d'action directe (AAD) sont disponibles et montrent une très bonne efficacité dans le traitement de l'Hépatite C chronique.

L'objectif de notre étude était d'évaluer l'efficacité et la tolérance des AAD chez les patients co-infectés VIH-VHC hors essais cliniques, sans critère restrictif d'inclusion.

Matériel et Méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective multicentrique incluant les patients co-infectés VIH-VHC dont le traitement par AAD à base de sofosbuvir (SOF) a été débuté entre janvier 2014 et mai 2015, quel que soit le génotype, le statut thérapeutique VHC antérieur, le stade de fibrose hépatique, et le traitement antirétroviral VIH. Le critère de jugement principal était la réponse virologique soutenue (RVS) après 12 ou 24 semaines de la fin du traitement.

Résultats

Parmi les 60 patients inclus, 61,7% étaient génotype 1, 15% génotype 3 et 23,3% génotype 4 ; 70% des patients étaient en échec d'un traitement antérieur viral C et 58,3% avaient une fibrose sévère F3-F4. Les patients inclus ont été traités par SOF+ribavirine (RBV)+/-pegIFN (25%), SOF+simeprevir+/-RBV (8,3%), SOF+daclatasvir+/-RBV (30%), et SOF+ledipasvir+/-RBV (36,7%). Le taux de RVS en intention de traiter était de 86,7%. Parmi les 8 patients n'ayant pas obtenu une RVS, 4 ont présenté une rechute virologique et 4 ont été perdus de vue au cours du suivi. Le taux de RVS ne variait pas en fonction du statut thérapeutique antérieur et du stade de fibrose. Seulement 2 patients (3,3%) ont présenté un effet secondaire grave, 23,3% un effet secondaire non grave et 8,3% une anémie sous ribavirine. Des modifications de traitement ont dû être effectuées dans 25% des cas en raison d'interactions médicamenteuses entre les AAD et les antirétroviraux.

Conclusion

Dans cette étude de la vraie vie, les AAD ont montré une très bonne efficacité et tolérance dans une population de patients co-infectés VIH-VHC non sélectionnée.

Des études prospectives sont nécessaires afin d'évaluer l'évolution de la fibrose hépatique après guérison virologique du VHC.

Mots clés : co-infection VIH-VHC, antiviraux d'action directe, vraie vie, RVS, interactions médicamenteuses, fibrose.