

AIX-MARSEILLE UNIVERSITE – FACULTÉ DE MÉDECINE

Ecole Doctorale Sciences de la Vie et de la Santé – ED 062

SESSTIM INSERM UMR1252

Thèse présentée pour obtenir le grade universitaire de docteur

Mention : Pathologie humaine

Spécialité : Recherche clinique et Santé Publique (Epidémiologie)

Issifou YAYA

Comportements de santé et styles de vie des patients coïnfectés par le VIH et le VHC : impact sur l'accès aux soins et l'évolution clinique de l'hépatite C

Sous la direction de Maria-Patrizia CARRIERI et Fabienne MARCELLIN

Soutenue publiquement le 18/12/2018 devant le Jury composé de :

Christian LAURENT	DR, IRD_UMI 233 TransVIHMI, Montpellier	<i>Rapporteur</i>
Christian PRADIER	PU-PH, Centre Hospitalier Universitaire de Nice	<i>Rapporteur</i>
Marie-Christine BOUTRON-RUAULT	DR, INSERM UMR1018/ CESP, Paris	<i>Présidente</i>
Maria-Patrizia CARRIERI	INSERM UMR1252, Aix Marseille Université, ORS PACA	<i>Directrice de thèse</i>
Fabienne MARCELLIN	INSERM UMR1252, Aix Marseille Université, ORS PACA	<i>Co-directrice de thèse</i>

*Thèse préparée dans le cadre du Réseau doctoral en santé publique
animé par l'EHESP*

RESUME

Contexte : Le VHC et le VIH créent un état d'inflammation systémique chronique favorisant des complications hépatiques importantes telles que la fibrose hépatique, la cirrhose ou le carcinome hépatocellulaire (CHC), mais aussi des troubles métaboliques. Le genre influence l'évolution de l'infection chronique par le VHC avec une progression de la maladie hépatique plus rapide chez les hommes que chez les femmes. L'arrivée des antiviraux à action directe (AAD) a révolutionné la prise en charge du VHC avec des taux de réponse à ces traitements élevés (90-95%), la guérison complète et la régression des complications liées au VHC ainsi qu'une très bonne tolérance.

Objectifs : Les objectifs principaux de cette thèse sont les suivants : 1) analyse de l'évolution du profil épidémiologique des patients coinfectés VIH-VHC initiant le traitement de l'hépatite C à l'ère des AAD ; 2) l'évaluation de l'impact des comportements de santé et des styles de vie sur l'évolution clinique de la maladie hépatique et certaines comorbidités chez les patients coinfectés par le VIH et le VHC (risque de fibrose du foie avancée, risque de surpoids et d'obésité), dans le contexte de la guérison du VHC.

Population et données : Pour réaliser cette recherche, j'ai utilisé des données quantitatives collectées de décembre 2005 à novembre 2014 auprès de patients coinfectés VIH-VHC inclus dans la cohorte ANRS CO13 HEPAVIH menée dans 29 centres hospitaliers de France métropolitaine.

Résultats : J'ai pu mettre en évidence que le profil des patients coinfectés VIH-VHC initiant un traitement de l'hépatite C a changé en France avec l'évolution des traitements, (moins de consommateurs de produits psychoactifs et de personnes ayant un logement instable traitées à l'ère des AAD). Ceci est probablement dû à une élimination de l'hépatite C dans les anciennes files actives d'usagers de drogues coinfectés par le VIH et le VHC.

Mes travaux ont permis de montrer que, chez les patients coinfectés VIH-VHC, une consommation élevée de café (3 tasses par jour et plus) diminue le risque de fibrose hépatique avancée. Cet effet bénéfique du café - qui est un très puissant antioxydant - est également observé chez les individus présentant un haut risque de fibrose hépatique avancée notamment les patients coinfectés VIH-VHC consommateurs d'alcool et ce, quel que soit le niveau de consommation d'alcool. De plus, mes travaux ont mis en évidence une relation dose-dépendante

entre la fréquence de consommation de cacao et la réduction du risque de fibrose hépatique avancée chez les patients coinfectés VIH-VHC. Ceci renforce non seulement l'hypothèse selon laquelle le café et le cacao exercent une activité anti-inflammatoire ralentissant le processus de fibrogénèse dans les maladies hépatiques chroniques, mais aussi celle selon laquelle le café a un effet modulateur de l'impact négatif de l'alcool sur le risque de fibrose hépatique avancée. Par ailleurs, mes analyses n'ont pas mis en évidence un effet significatif de la consommation de café sur le risque de fibrose hépatique avancée chez les femmes coinfectées VIH-VHC ce qui suggère de mieux étudier les facteurs hormonaux comme modificateurs d'effet des produits anti-inflammatoires. Cette analyse m'a aussi permis de montrer que l'obésité – en tant qu'un marqueur de style de vie - augmente le risque de fibrose hépatique avancée chez les patients coinfectés VIH-VHC. D'ailleurs un des résultats marquant de la relation entre VHC et risque d'obésité qui est connue est que la guérison augmente davantage ce risque sur le long terme.

Conclusion : Ces résultats soulignent la nécessité de prendre en compte dans le suivi clinique des patients coinfectés VIH-VHC leurs comportements de consommation et, plus généralement, leurs styles de vie. Des interventions pour modifier certains styles de vie et comportements ont le potentiel de diminuer le risque de survenue ou d'aggravation de comorbidités, en particulier après la guérison VHC, un évènement désormais atteignable pour tous les patients coinfectés.

Mots-clés : Traitement VHC, comportements de santé, style de vie, fibrose hépatique, surpoids/obésité, coinfection VIH-VHC.

ABSTRACT

Background: HIV and HCV are associated with chronic systemic inflammation that promotes major liver complications such as hepatic fibrosis, cirrhosis or hepatocellular carcinoma (HCC), as well as metabolic disorders including obesity. Gender influences the evolution of chronic HCV infection with faster progression of liver disease in men than in women. The advent of direct-acting antivirals (DAA) has revolutionized HCV management with high clearance rates (close to 90-95%), complete cure and regression of HCV-related complications as well as very good tolerance.

Objectives: The main objectives of this thesis are the: (i) to analyse the evolution of the epidemiological profile of HIV-HCV coinfecting patients initiating hepatitis C treatment in the era of DAA; (ii) to assess the impact of health behaviors and lifestyles on the clinical course of liver disease and comorbidities in HIV-HCV coinfecting patients (risk of advanced liver fibrosis, risk of overweightness and obesity), in the context of HCV clearance.

Populations and data: To carry out this research, I used quantitative data collected between December 2005 and November 2014 on HIV-HCV coinfecting patients included in the ANRS CO13 HEPAVIH cohort which was conducted in 29 hospitals in metropolitan France.

Results: I highlighted that the profile of HIV-HCV coinfecting patients initiating treatment for hepatitis C has changed in France with the evolution of treatments (fewer consumers of psychoactive substances and fewer people with unstable housing are being treated in the DAA era). This is probably due to the elimination of hepatitis C in former drug users co-infected with HIV and HCV.

My work has shown that, in HIV-HCV coinfecting patients, elevated coffee consumption (3 cups per day and more) is associated with lower risk of advanced liver fibrosis. This beneficial effect of coffee - which has very powerful antioxidant properties - is also observed in individuals at high risk of advanced liver fibrosis including HIV-HCV coinfecting patients who consume alcohol, irrespective of the level. In addition, my work has demonstrated a dose-dependent relationship between cocoa consumption and reduced risk of advanced liver fibrosis in HIV-HCV coinfecting patients. This not only reinforces the hypothesis that coffee and cocoa exert an anti-inflammatory activity which slows down the fibrogenesis process in chronic liver disease, but also that coffee has a modulatory effect on the negative impact of alcohol on the

risk of advanced liver fibrosis. Furthermore, my analyses did not show any significant effect of coffee consumption on the risk of advanced liver fibrosis in HIV-HCV coinfecting women, which suggests to better study the hormonal factors as modifiers of effect of the anti-inflammatory products. This analysis has also shown that obesity - as a lifestyle marker – is associated with increases risk of advanced liver fibrosis in HIV-HCV coinfecting patients. Moreover, one of the striking results of the relationship between HCV infection and the risk of obesity, which is known, is that the cure increases this risk more in the long term.

Conclusion: These results highlight the need for care providers to take into consideration the consumption behaviors, and more generally, lifestyles of HIV-HCV coinfecting patients during clinical follow-up. Interventions to change certain lifestyles and behaviors have the potential to reduce the risk of developing or worsening comorbidities, particularly after HCV recovery, which is an event now achievable for all HIV-HCV coinfecting patients.

Keywords: HCV treatment, health behaviors, lifestyle, hepatic fibrosis, obesity, HIV-HCV coinfection.

REMERCIEMENTS

Je souhaite remercier vivement le Dr Christian LAURENT et le Prof Christian PRADIER pour l'honneur qu'ils me font d'être rapporteurs de la thèse malgré une activité débordante. Vos observations et suggestions vont, j'en suis sûr, contribuer à l'amélioration de la qualité de ce travail. Veuillez recevoir toute ma gratitude et mes plus profonds respects.

Je remercie sincèrement le Dr Marie-Christine BOUTRON-RUAULT pour avoir accepté d'évaluer mon travail de thèse et de présider mon jury de thèse.

Je tiens à remercier ma directrice de thèse, Maria Patrizia Carrieri pour m'avoir donné l'opportunité de réaliser cette thèse, en me faisant confiance et en me laissant travailler en autonomie tout en assurant un encadrement très rigoureux. Sa présence attentive tout au long de ce travail, ses critiques pertinentes ont été déterminantes. Je lui exprime ma sincère gratitude pour sa contribution à la réalisation de ce travail thèse et plus particulièrement pour sa contribution lors de la recherche de financements de ma thèse.

Je remercie sincèrement ma co-directrice de thèse Fabienne Marcellin pour son soutien, sa disponibilité, sa réactivité et ses relectures attentives qui m'ont permis d'améliorer ce travail de thèse.

Je souhaite particulièrement remercier Camélia Protopopescu pour ces critiques, son soutien et son implication à différentes étapes de ce travail.

J'exprime ma gratitude à l'Institut Hospitalo-Universitaire (IHU) Méditerranée Infection pour la bourse doctorale de 36 mois qu'il m'a attribuée et qui m'a permis de réaliser cette recherche doctorale. Tous mes remerciements vont également au Professeur Didier Raoult et Yolande Obadia.



Je voulais remercier l'UMR_1252 INSERM/IRD - SESSTIM (Sciences Economiques et Sociales de la Santé et le Traitement de l'Information Médicale), et particulièrement l'équipe SanteRCom (Santé et Recherche Communautaire) qui m'a offert un cadre de travail adapté à la réalisation de mes travaux recherche.

Je remercie également tous les membres de mon équipe d'accueil SanteRCom, notamment Bruno Spire (responsable de l'équipe SanteRCom), Perrine Roux, Sylvie Boyer, Marion Coste, Teresa Rojas, Tanguy Barré, Laélia Briand Madrid, Luis Sagaon Teyssier pour leur disponibilité, leurs conseils et leur soutien pour l'aboutissement de ce travail.



Je remercie le Réseau Doctoral de Santé Publique (RDSP) de l'École des Hautes Études en Santé Publique (EHESP) pour m'avoir, non seulement permis de bénéficier d'une formation pluridisciplinaire lors de mon cursus doctoral, mais aussi financé mon séjour de recherche à l'internationale de trois mois à Vancouver au Canada.

Merci à Judith Mueller, Emmanuelle Guevara et Karine Laboux pour leur disponibilité et leur réactivité à mes multiples sollicitations.

Je dis merci au British Columbia Centre for Excellence in HIV/AIDS (BC-CfE HIV/AIDS) de Vancouver pour avoir rendu possible mon stage doctoral et mis à ma disposition un dispositif logistique nécessaire à la réalisation de mon travail lors de mon séjour de recherche à l'international.



BRITISH COLUMBIA
CENTRE *for* EXCELLENCE
in HIV/AIDS

Mes remerciements s'adressent également à Rod Knight et Lianping Li pour la qualité de leur encadrement lors de mon séjour de recherche au BC-CfE HIV/AIDS.

Je remercie également le groupe d'étude ANRS CO-13 HEPAVIH, et particulièrement Dominique Salmon-Ceron, Linda Wittkop, Philippe Sogni, Laure Esterle, Firouzé Bani-Sadr, Lionel Piroth pour leur aide.

Merci aux camarades doctorants de l'équipe SanteRCom : Marie Costa, Melina E Santos, Pierre-Julien Coulaud, Cheick Kounta, Djaogol B Tchadine, Salim Mezaache.

Enfin mes remerciements vont à toutes les personnes qui, par leurs encouragements et leur soutien, ont contribué directement ou indirectement à la réalisation de ma thèse.

Enfin, merci à mes amis et à ma famille et particulièrement à mon épouse Sokhna et à mes enfants Rayane, Bachara et Farida pour leur soutien, leurs encouragements, leur patience et leur compréhension.

TABLE DES MATIERES

RESUME	i
ABSTRACT.....	iii
REMERCIEMENTS	v
TABLE DES MATIERES	viii
LISTE DES TABLEAUX	xi
LISTES DES FIGURES	xii
DEFINITIONS DES SIGLES ET ABREVIATIONS	xiv
VALORISATION SCIENTIFIQUE	xv
1. ARTICLES SUR LE SUJET DE THESE	xv
2. ARTICLES HORS DU SUJET DE THESE	xvi
3. COMMUNICATIONS AFFICHEES SUR LE SUJET DE THESE.....	xvii
INTRODUCTION GENERALE	1
Contexte et justification	2
Objectifs de la thèse	4
Hypothèses de recherche de la thèse.....	5
Plan de la thèse	7
CHAPITRE I.....	9
SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE.....	9
1. L'infection chronique par le VHC chez les personnes vivant avec le VIH (PVVIH)	10
1.1. Epidémiologie de la coinfection VIH-VHC	10
1.2 Impact du VIH sur l'infection chronique par le VHC	11
1.3 Coinfection VIH-VHC et progression accélérée de la fibrose hépatique	11
1.4 Impact du VHC sur l'histoire naturelle du VIH	12
1.5 Coinfection VIH-VHC et morbidités extra-hépatiques	13
2. L'infection par le virus de l'hépatite C	14
2.1 Le virus de l'hépatite C (VHC)	14
2.2 Epidémiologie de l'infection par le VHC.....	15
2.3 Histoire naturelle de l'infection par le VHC.....	17
3. Evaluation de la fibrose hépatique.....	28
3.1 Les méthodes invasives	29
3.2 Les méthodes non-invasives.....	29
4. Prise en charge thérapeutique de l'infection par le VHC	32
4.1 Evaluation pré-thérapeutique	32
4.2 Indications thérapeutiques	33
4.3 Evolution du traitement de l'hépatite C depuis la découverte du VHC	34
4.4 Stratégie de traitement de l'hépatite C chez les personnes vivant avec le VIH	37
5. Problématique de l'accès au traitement de l'hépatite C chronique	38
5.1 Barrières liées aux patients.....	39
5.2 Barrières liées aux soignants	40
CHAPITRE II	41
CADRE DE REALISATION DE LA THESE ET SOURCES DE DONNEES	41

1. Cadre de réalisation de la thèse.....	42
1.1 Unité Mixte de Recherche (UMR) 1252 INSERM/IRD	42
1.2 British Columbia Centre for Excellence in HIV/AIDS (BC-CfE HIV/AIDS).....	43
2. Sources des données	44
2.1. La cohorte ANRS CO13 HEPAVIH	44
2.2 Données utilisées.....	47
3. Analyses statistiques.....	50
3.1 Analyses descriptives	50
3.2 Modélisation	51
CHAPITRE III	53
PROFIL SOCIO-COMPORTEMENTAL DES PATIENTS CO-INFECTES VIH-VHC INITIANT UN TRAITEMENT VHC : DIFFERENCES ENTRE AAD ET TRAITEMENTS ANTERIEURS PAR INTERFERON	53
1. Contexte et objectifs	54
2. Méthodes	54
3. Principaux résultats	55
4. Discussion.....	59
5. Articles rédigés dans cette thématique	59
CHAPITRE IV	62
IMPACT DES COMPORTEMENTS DE SANTE ET STYLES DE VIE SUR LE RISQUE DE FIBROSE HEPATIQUE AVANCEE	62
1. Contexte et objectifs	63
2. Méthodes	66
3. Principaux résultats	67
4. Discussion.....	80
5. Articles rédigés dans cette thématique	86
CHAPITRE V	89
IMPACT DES COMPORTEMENTS DE SANTE ET STYLES DE VIE SUR LE RISQUE DE SURPOIDS ET D'OBESITE DANS UN CONTEXTE DE GUERISON DU VHC	89
1. Contexte et objectifs	90
2. Méthodes	91
3. Principaux résultats	91
4. Discussion.....	97
5. Articles rédigés dans cette thématique	98
CHAPITRE VI	100
DISCUSSION GENERALE	100
1. Interprétations des résultats.....	101
2. Forces et limites des études réalisées	104
2.1. Forces	104
2.2. Limites.....	104
CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES DE RECHERCHE	106
1. Conclusion générale	107
2. Perspective de recherche	107
REFERENCES	111

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Les différents modes de transmission du VHC	17
Tableau 2: Profils socio-comportementaux des patients initiant un traitement VHC au cours de leur suivi dans la cohorte ANRS CO13 HEPAVIH : comparaison des caractéristiques à l'initiation entre patients traités par Peg-IFN et patients traités par AAD	58
Tableau 3: Caractéristiques de la population étudiée (N = 1019) à la dernière visite de suivi en fonction de la présence d'une fibrose hépatique avancée (FIB-4 > 3,25), cohorte ANRS CO13 HEPAVIH	68
Tableau 4: Association entre consommation combinée de café et d'alcool et fibrose hépatique avancée chez les patients coinfectés VIH-VHC, cohorte ANRS CO13 HEPAVIH.	74
Tableau 5: Association entre consommation de cacao et fibrose hépatique avancée chez les patients coinfectés VIH-VHC, cohorte ANRS CO13 HEPAVIH.....	76
Tableau 6 : Association entre consommation d'alcool et fibrose hépatique avancée chez les patients co-infectés par le VIH et le VHC, analyse stratifiée par sexe, cohorte ANRS CO13 HEPAVIH	78
Tableau 7: Facteurs associés à la présence d'une fibrose hépatique avancée chez les patients co-infectés par le VIH et le VHC, analyse stratifiée par sexe, cohorte ANRS CO13 HEPAVIH	80
Tableau 8: Facteurs associés à au surpoids ou à l'obésité chez les patients co-infectés par le VIH et le VHC, cohorte ANRS CO13 HEPAVIH	96

LISTES DES FIGURES

Figure 1: Prévalence de l'infection à VHC dans le monde [1]	15
Figure 2: Prévalence de l'infection à VHC par pays [75].....	16
Figure 3: Histoire naturelle de l'infection par le VHC	21
Figure 4: Diagramme de flux des patients inclus dans l'analyse comparative (caractéristiques des patients traités par Peg-IFN versus par AAD)	56
Figure 5: Comparaison des caractéristiques socio-comportementales des patients coinfectés VIH-VHC initiant des traitements par Peg-IFN et des traitements par AAD.	57
Figure 6: Pourcentage de patients présentant/ne présentant pas une fibrose hépatique avancée selon le statut du traitement VHC (données à la dernière visite de suivi).....	69
Figure 7: Pourcentage de patients présentant/ne présentant pas une fibrose hépatique avancée selon le niveau de consommation d'alcool (données à la dernière visite de suivi)	70
Figure 8: Pourcentage de patients présentant/ne présentant pas une fibrose hépatique avancée selon le niveau de consommation d'alcool (données à la dernière visite de suivi)	71
Figure 9: Profil des participants selon la consommation de café et d'alcool d'alcool (données à la dernière visite)	73
Figure 10: Pourcentage de patients présentant/ne présentant pas une fibrose hépatique avancée selon la fréquence de consommation de cacao (données à la dernière visite de suivi).....	75
Figure 11: Pourcentage d'hommes et de femmes dans les différentes catégories de consommation d'alcool (données à la dernière visite de suivi).....	77
Figure 12: Pourcentage d'hommes et de femmes dans les différentes catégories de consommation de café (données à la dernière visite de suivi)	79

Figure 13: Evolution du pourcentage de patients en surpoids ou obèses pendant la période de suivi..... 92

Figure 14: Pourcentage de patients en surpoids ou obèses/ayant un IMC<25 selon la fréquence de consommation de cannabis (données à la dernière visite de suivi) 94

DEFINITIONS DES SIGLES ET ABREVIATIONS

AAD	Agents Antiviraux Directs
ADN	acide désoxyribonucléique
AFEF	Association française pour l'étude du foie
ANRS	Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales
APC	Annual Percent Change
ARN	Acide RiboNucléique
ARV	antirétroviral
CAN-BIOS	Cancers, Biomédecine et Société
CDC	Centers for Disease Control and prevention (USA)
CHC	Carcinome HépatoCellulaire
CRF	Case Report Form
FIB-4	marqueur non invasif de la fibrose hépatique
GGT	Gamma-GlutamylTransférase
HOMA-IR	Homeostasis Model Accessment of insuline resistance
IC	Intervalle de Confiance
IIQ	intervalle interquartile
IMC	Indice de Masse Corporelle
INR	International Normalized Ratio)
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
OR	odds ratio
PBH	ponction biopsie hépatique
PVVIH	Personnes Vivant avec le VIH
RVS	réponse virologique soutenue
SESSTIM	Sciences Economiques et Sociales de la Santé et Traitement de l'Information Médicale
SIDA	syndrome d'immunodéficience acquise
UA	unité d'alcool
UDI	usager de drogues par injection
UMR	unité mixte de recherche
VHC	Virus de l'Hépatite C
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine

VALORISATION SCIENTIFIQUE

1. ARTICLES SUR LE SUJET DE THESE

1.1 Articles publiés

Yaya I, Roux P, Marcellin F, Wittkop L, Esterle L, Spire B, Dominguez S, Elegbe BA, Piroth L, Sogni P, Salmon-Ceron D, Carrieri M-P and the ANRS CO13 -HEPAVIH Study. **Evolution of patients' socio-behavioral characteristics in the context of DAAs: results from the French ANRS CO13 -HEPAVIH cohort of HIV-HCV co-infected patients.** PLoS ONE 2018. 13(7): e0199874. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0199874>

Yaya I, Marcellin F, Costa M, Morlat P, Protopopescu C, Pialoux G, Santos ME, Wittkop L, Esterle L, Gervais A, Sogni P, Salmon-Ceron D, Carrieri MP; ANRS CO13-HEPAVIH Cohort Study Group. **Impact of Alcohol and Coffee Intake on the Risk of Advanced Liver Fibrosis: A Longitudinal Analysis in HIV-HCV Coinfected Patients (ANRS HEPAVIH CO-13 Cohort).** Nutrients. 2018 May 31;10(6). pii: E705. doi: 10.3390/nu10060705.

1.2 Lettres publiées (correspondance)

Yaya I, Costa M, Marcellin F, Miaillhes P, Wittkop L, Salmon-Ceron D, Carrieri MP; Agence Nationale de Recherches sur le Sida et les Hépatites virales B et C (ANRS) CO13 HEPAVIH (hepatitis + VIH [= HIV in French]) Study Group. **Gender, Alcohol Use, and Fibrosis in Human Immunodeficiency Virus/Hepatitis C Virus-Coinfected Individuals.** Clin Infect Dis. 2018 Mar 5;66(6):983-984. doi: 10.1093/cid/cix927.

Yaya I, Roux P, Marcellin F, Salmon-Ceron D, Carrieri MP. **Unstable Housing Still a Barrier to Receiving HCV Treatment in France (ANRS CO13 HEPAVIH Cohort).** Dig Dis Sci. 2017 Oct;62(10):2943-2944. doi: 10.1007/s10620-017-4703-y. Epub 2017 Aug 5.

1.3 Articles soumis

Yaya I, Protopopescu C, Wittkop L, Marcellin F, Esterle L, Poizot-Martin I, Rosenthal E, Bani-Sadr F, Lacombe K, Morlat P, Pialoux G, Salmon-Ceron D, Sogni P, Carrieri MP and the ANRS CO13-HEPAVIH Study Group. **Increased risk of overweightness and obesity after HCV clearance in patients co-infected with HIV and hepatitis C virus (HCV) (ANRS CO13-HEPAVIH cohort)**, soumis à Antiviral Therapy.

Yaya I, Protopopescu C, Marcellin F, Esterle L, Wittkop L, Duvivier C, Piroth L, Sogni P, Salmon-Ceron D, Carrieri MP and the ANRS HEPAVIH CO13 Study Group **Impact of elevated coffee consumption on the risk of advanced liver fibrosis in HIV-HCV co-infected participants in the French ANRS CO13 HEPAVIH cohort: a sex-stratified analysis.**

1.4 Articles en cours de finalisation

Yaya I, Marcellin F, Wittkop L, Protopopescu C, Esterle L, Lacombe K, Morlat P, Pialoux G, Salmon-Ceron D, Sogni P, Carrieri MP and the ANRS CO13-HEPAVIH Study Group. **Cocoa consumption and reduced risk of advanced liver fibrosis among people living with HIV and HCV (ANRS CO13 HEPAVIH French cohort)**

2. ARTICLES HORS DU SUJET DE THESE

Costa M, **Yaya I**, Mora M, Marcellin F, Villotitch A, Berenger C, Tanti M, Cutarella C, Polomeni P, Maradan G, Roux P, Rolland B & Carrieri MP. **Barriers and levers in screening and care for alcohol use disorders among French general practitioners: results from a computer-assisted telephone interview-based survey.** Alcoholism Treatment Quarterly, DOI: 10.1080/07347324.2018.1514989

Yaya I, Knight R, Ti L, **Lack of evidence of effect of HIV/HCV co-infection on in-hospital mortality among people living with HIV/AIDS in British Columbia** (en cours de relecture par les co-auteurs)

Yaya I, Ti L, Knight R. **Factors that influence people who use drug's experiences with initiating Direct-Acting Antiviral treatment for Hepatitis C: A qualitative study in Vancouver, Canada** (en cours de finalisation)

3. COMMUNICATIONS AFFICHEES SUR LE SUJET DE THESE

Yaya I, Protopopescu C, Marcellin F, Wittkop L, Esterle L, Salmon-Ceron D, Poizot-Martin I, Rosenthal E, Bani-Sadr F, Nordmann S, Carrieri MP and the ANRS CO13-HEPAVIH Study Group. **Increased risk of overweightness and obesity after HCV clearance in patients co-infected with HIV and hepatitis C virus (HCV) (ANRS CO13-HEPAVIH cohort)**. 4th international HIV/viral hepatitis coinfection meeting, 22 & 23 July 2017 & 9th International Aids Society (IAS) conference on HIV Science, 23 – 26 July 2017, Paris, France.

Yaya I, Roux P, Marcellin F, Wittkop L, Esterle L, Spire B, Dominguez S, Piroth L, Sogni P, Salmon-Ceron D, Carrieri MP and the ANRS CO13-HEPAVIH Study Group. **Is access to direct-acting antivirals (DAA) universal? A comparison of socio-behavioral characteristics between pegylated-interferon treated and DAA-treated patients in the French ANRS CO13-HEPAVIH cohort of HIV-HCV co-infected patients**. 9th International Aids Society (IAS) conference on HIV Science, 23 – 26 July 2017, Paris, France.

Santos ME, **Yaya I**, Rosellini S, Marcellin F, Protopopescu C, Wittkop L, Esterle L, Spire B, Dabis F, Salmon-Ceron D, Carrieri MP and the ANRS CO13-HEPAVIH cohort Study Group. **Coffee intake modifies the relationship between alcohol consumption and liver fibrosis in patients co-infected with HIV and hepatitis C virus (ANRS CO13-HEPAVIH cohort)**. 9th International Aids Society (IAS) conference on HIV Science, 23 – 26 July 2017, Paris, France.

Yaya I, Marcellin F, Costa M, Morlat P, Protopopescu C, Pialoux G, Santos ME, Wittkop L, Esterle L, Gervais A, Roux P, Salmon-Ceron D, Carrieri MP and the ANRS CO13-HEPAVIH cohort Study Group. **La consommation du café peut-il atténuer l'impact de l'alcool sur la fibrose hépatique liée au virus de l'hépatite C? Une étude longitudinale chez les patients co-infectés par le VIH et VHC (cohorte ANRS HEPAVIH CO-13)**. 9^{èmes} rencontres scientifiques du Réseau Doctoral de Santé Publique (RDSP) L'Ecole des Hautes Etudes en Santé Publique (EHESP), 13-14 Mars 2018, Bordeaux, France

Yaya I, Protopopescu C, Marcellin F, Esterle L, Wittkop L, Duvivier C, Piroth L, Sogni P, Salmon-Ceron P, Carrieri M-P and the ANRS HEPAVIH CO13 Study Group. **Impact of elevated coffee intake on the risk of advanced hepatic fibrosis in HIV-HCV co-infected patients of the French ANRS CO13 HEPAVIH cohort: a sex-based analysis.** European Association for the Study of the Liver (EASL), the International Liver Congress (ILC) 2018, 11 – 15 April 2018, Paris, France.

INTRODUCTION GENERALE

Contexte et justification

Epidémiologie de l'hépatite C

Les hépatites virales constituent l'un des principaux problèmes de santé publique dans plusieurs régions dans le monde [1]. L'hépatite C est une maladie du foie causée par le Virus de l'Hépatite C (VHC), un virus hépatotrope entraînant une inflammation à la fois aiguë et chronique des cellules hépatiques. L'infection par le VHC affecte près de 3% de la population mondiale, avec environ 71 millions de porteurs chroniques de l'hépatite C. En 2015 les hépatites virales ont causé près de 1,34 millions de décès, parmi lesquels environ 48% étaient imputables au VHC. Par ailleurs, dans le monde environ 2,3 millions de personnes vivant avec le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) sont également atteints infectés par le VHC [2].

La co-infection VIH-VHC

L'infection par le VIH et l'infection par le VHC provoquent un état d'inflammation systémique chronique par une activation prolongée du système immunitaire liée à la présence de virus - même en petites quantités - et qui pourrait favoriser l'installation de comorbidités chroniques [3,4]. Une étude récente a rapporté que le taux de marqueurs inflammatoires était plus élevé chez les patients co-infectés VIH-VHC que chez les patients mono-infectés VIH et que ce taux était positivement corrélé aux taux de transaminases (ASAT et ALAT), traduisant des lésions hépatocellulaires importantes [5].

Les personnes co-infectées par le VIH et par le VHC présentent un risque élevé de progression de la maladie hépatique et de survenue de complications notamment une fibrose hépatique, une cirrhose du foie ou encore un carcinome hépatocellulaire (CHC) [6-8]. Par exemple, les personnes co-infectées VIH-VHC sont environ trois fois plus susceptibles de développer une cirrhose du foie ou de maladie hépatique décompensée liée au VHC que les personnes mono-infectées par le VHC [7]. Elles ont également un risque élevé de complications extra-hépatiques telles que les maladies rénales et les maladies cardiovasculaires [7].

Les traitements de l'hépatite C

Les premiers traitements de l'hépatite C étaient basés d'abord sur l'utilisation de l'interféron α (IFN α) qui permettait d'obtenir une réponse virologique soutenue (RVS) pour environ 20%

des patients traités, puis sur l'association de l'IFN α pégylé (Peg-IFN α) avec la ribavirine, permettant d'obtenir une RVS chez plus de la moitié des patients (taux de réponse variable selon le génotype du VHC) après 6 à 12 mois de traitement [9,10]. Cependant, ces traitements avaient de lourds effets secondaires [11,12], compliquant la prise du traitement et le maintien d'une bonne observance.

L'arrivée récente d'une nouvelle génération de traitements - les antiviraux à action directe (AAD) - constitue une révolution dans la prise en charge thérapeutique de l'infection par le VHC. Les AAD sont plus efficaces et mieux tolérés que le Peg-IFN et la ribavirine. Une RVS est obtenue chez plus de 90% des patients traités pendant 8 à 24 semaines, y compris chez les patients auparavant difficiles à traiter et les patients coinfectés VIH-VHC [13–16].

Cette révolution thérapeutique s'est opérée non seulement sur le plan de l'efficacité et de la tolérance des traitements mais aussi sur celui de leur accessibilité avec un nombre sans cesse croissant de patients initiant le traitement de l'hépatite C [17,18]. Cependant, des facteurs individuels notamment les caractéristiques socioéconomiques des patients d'une part et ceux liés à la relation soignant-patient d'autre part influencent considérablement l'accès au traitement de l'hépatite C [19,20]. De plus, la cascade des soins VHC et l'initiation du traitement continuent d'être sous-optimales dans certaines populations-clés souvent touchées par la précarité socio-économique comme les usagers de drogues par injection [21]. En France, l'accès universel aux AAD est effectif depuis le 1^{er} avril 2017. La prescription de ces traitements s'est de fait étendue progressivement, accompagnée d'une baisse de leur coût [22].

L'impact des comportements sur la maladie hépatique

De nombreuses études épidémiologiques menées en population générale et chez les patients infectés par le VHC ont mis en évidence un impact significatif des comportements de santé et styles de vie sur le risque de survenue ou de progression de certaines maladies inflammatoires chroniques. En particulier, il a été rapporté que la consommation de certaines boissons comme le café, le thé, les boissons cacaotées pourraient avoir un effet protecteur sur la progression de la maladie hépatique liée au VHC ou sur la survenue de troubles métaboliques, notamment l'obésité – cet effet protecteur a également été rapporté pour l'usage de cannabis [23–31]. Au contraire, la consommation d'alcool ou de tabac est associée à un risque plus élevé de progression de la maladie hépatique [32–37]. De plus, d'autres études suggèrent un lien entre l'infection chronique par le VHC et des troubles métaboliques, avec des prévalences de

l'insulino-résistance, de l'obésité et du diabète de type 2 plus élevées chez les personnes avec une hépatite C chronique que dans la population générale ou chez les patients infectés par le VHB [38–40].

Bien qu'il y ait des travaux portant sur les personnes coinfectées VIH-VHC, il existe peu d'études sur l'impact des comportements de santé et styles de vie sur l'évolution de la maladie hépatique liée au VHC, et les troubles métaboliques dans cette population. De plus, dans la littérature internationale, la plupart des études portant sur les facteurs comportementaux et environnementaux en lien avec l'évolution de la maladie hépatique au cours de l'infection chronique par le VHC ont inclus des sujets mono-infectés par le VHC [41–43] et peu ont inclus des patients coinfectés VIH-VHC.

Pourquoi s'intéresser aux personnes coinfectées VIH-VHC ?

La coinfection VIH-VHC, loin d'être une simple addition de deux pathologies séparées, est une pathologie à part entière très complexe, du fait des effets croisés des deux virus. Elle constitue aujourd'hui un défi de santé publique tant elle est associée à un taux élevé de complications et de mortalité et tant sa prise en charge reste complexe. Depuis l'utilisation des antirétroviraux à grande échelle, les patients coinfectés VIH-VHC sont plus susceptibles de décéder de causes liées aux complications hépatiques que de causes liées au VIH [44]. L'hépatite C est l'une des rares maladies chronique qui se guérit après un traitement médicamenteux. Cependant la présence du VIH, même en faible quantité, contribue à entretenir un état d'inflammation systémique chronique [5]. Bien que la guérison de l'infection chronique par le VHC améliore la survie et favorise la régression de la fibrose hépatique y compris chez les patients coinfectés par le VIH [45–47], des complications hépatiques et extra-hépatiques liées au VHC persistent après la guérison. Il s'agit notamment des troubles métaboliques, comme l'insulino-résistance, le surpoids et l'obésité qui augmentent le risque de progression vers la cirrhose et le CHC.

Objectifs de la thèse

Dans ce contexte, mon travail de thèse vise à contribuer à l'amélioration des connaissances sur d'une part, la problématique de l'accès au traitement de l'hépatite C, et d'autre part, sur l'impact des comportements de santé et styles de vie sur l'évolution de la maladie hépatique liée au VHC chez les personnes coinfectées VIH-VHC à l'époque des traitements VHC hautement efficaces. Pour ce faire, ce travail est structuré autour de trois principaux objectifs qui sont :

- Analyser l'évolution du profil socio-comportemental des patients coinfectés VIH-VHC initiant les traitements de l'hépatite C à l'ère des AAD en France ;
- Analyser l'impact des comportements de santé et des styles de vie sur le risque de fibrose hépatique avancée chez les patients coinfectés VIH-VHC ;
- Analyser les facteurs associés au (cliniques et socio-comportementaux) surpoids et l'obésité chez les patients coinfectés VIH-VHC ;

Hypothèses de recherche de la thèse

La première hypothèse soutenant cette thèse porte sur les possibles difficultés d'accès au traitement de l'hépatite C. A l'ère des AAD, il est en effet important d'identifier les facteurs individuels pouvant influencer l'initiation du traitement de l'hépatite C, en particulier dans les groupes clé comme les usagers de drogues par injection (UDI) et les patients coinfectés VIH-VHC. Dans les années récentes, les pays développés ont concentré beaucoup d'efforts pour améliorer l'accès au traitement AAD dans ces populations et plus globalement. En France, depuis mai 2017, tous les patients avec une hépatite C dépistée ont accès à un traitement de leur infection virale, et ce quel que soit le degré d'atteinte hépatique [48]. Même si, en pratique, la levée des critères cliniques et histologiques pour l'initiation du traitement VHC permet un accès accru aux populations clés, elle ne garantit pas pour autant un accès universel, c'est-à-dire un accès au traitement pour toutes les populations, quelles que soient leurs caractéristiques socio-économiques et comportementales. Dans ce contexte, je fais l'hypothèse que le profil des patients coinfectés VIH-VHC initiant le traitement de l'hépatite C a évolué depuis le début du suivi dans la cohorte, avec de moins en moins de représentation des populations clé à l'ère des AAD.

Ma deuxième hypothèse de recherche est que les facteurs comportementaux et les marqueurs de styles de vie (comme la consommation d'alcool, de café et de cacao) influencent significativement la progression de la fibrose hépatique chez les patients coinfectés VIH-VHC.

En effet, la coinfection VIH-VHC s'accompagne d'une inflammation systémique chronique favorisant la progression de la fibrose hépatique et la survenue de troubles métaboliques y compris le surpoids et l'obésité [38,49]. Cet état d'inflammation chronique peut persister au cours du traitement ou même après la guérison de l'hépatite C. Il a été démontré qu'une

consommation élevée d'alcool exacerbait l'inflammation des cellules hépatiques et était associée à un risque plus élevé de présenter une fibrose hépatique avancée [50]. Sachant que des facteurs comportementaux influencent significativement l'évolution de la maladie hépatique chez les patients mono-infectés VHC [23], on peut faire également l'hypothèse que la consommation de café ou de cacao a un effet anti-inflammatoire et un effet bénéfique sur la fibrose hépatique chez les patients coinfectés VIH-VHC. De plus, la consommation de café est également connue pour moduler à la fois l'effet de l'éthanol sur les activités sériques de GGT chez les consommateurs d'alcool et le risque de cirrhose alcoolique chez les patients atteints de maladies hépatiques chroniques [51]. Je me suis donc intéressé à vérifier si l'effet protecteur du café sur la fibrose hépatique persistait chez les patients coinfectés VIH-VHC, en tenant compte de leur niveau de consommation d'alcool. Enfin, alors que des études montrent que les hommes présentent un risque plus élevé que les femmes d'évolution vers une fibrose hépatique avancée [52,53], je me suis intéressé aux possibles différences de genre en termes d'effet protecteur de la consommation du café sur le risque de fibrose hépatique avancée.

Enfin, ma dernière hypothèse porte sur le lien entre la guérison de l'hépatite C et les troubles métaboliques, notamment le surpoids et l'obésité. L'arrivée des AAD a rendu possible la guérison complète de la quasi-totalité des patients présentant une hépatite C chronique, y compris les patients les plus difficiles à traiter, faisant de l'éradication du VHC un objectif atteignable. Des études ont montré que la guérison de l'hépatite C s'accompagne de la régression de la fibrose hépatique pour un nombre conséquent de patients [46,54,55]. Cependant, chez les patients coinfectés VIH-VHC, les complications extrahépatiques et notamment les complications rénales ou les troubles métaboliques déjà installés ne régressent pas significativement [56,57]. A l'aide des données de suivi dans la cohorte ANRS CO13 HEPAVIH, je me suis intéressé à la prévalence du surpoids et de l'obésité chez les patients coinfectés et à son évolution au cours du temps et après la guérison de l'hépatite C. Je fais donc l'hypothèse que les comportements de santé et la guérison de l'hépatite C ont impact considérable sur le risque de survenue de surpoids et d'obésité chez les participants de la cohorte ANRS CO13 HEPAVIH.

Plan de la thèse

Dans le premier chapitre de la thèse, je présenterai une synthèse bibliographique sur l'épidémiologie de l'infection à VHC et de la coinfection VIH-VHC ainsi que sur la problématique de l'accès au traitement de l'infection à VHC. Ensuite dans le deuxième chapitre je présenterai le cadre méthodologique et organisationnel de réalisation de mon travail. Puis, les quatre parties suivantes porteront sur les résultats des travaux qui correspondent aux principales thématiques abordées dans cette thèse. Ainsi, dans le chapitre trois, j'aborderai l'effet des comportements addictifs sur l'accès au traitement de l'hépatite C chronique. Dans le chapitre quatre j'analyserai l'impact des comportements de santé sur l'évolution de la fibrose hépatique chez les patients coinfectés VIH-VHC. Dans le chapitre cinq, j'étudierai l'effet des comportements sur le risque de surpoids et d'obésité dans cette population. Enfin, le chapitre six portera sur une discussion générale des résultats et présentera les perspectives offertes par ces travaux.

CHAPITRE I

SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE

1. L'infection chronique par le VHC chez les personnes vivant avec le VIH (PVVIH)

1.1. Epidémiologie de la coinfection VIH-VHC

Le VHC et le VIH partagent les mêmes voies de transmission. Environ 36,7 millions de personnes vivaient avec le VIH en fin 2015, parmi lesquelles on estimait que 2,3 millions étaient également infectées par le VHC [1]. Les pathologies hépatiques constituent une cause majeure de comorbidité et de mortalité parmi les personnes vivant avec le VIH et coinfectées par l'hépatite virale C [1]. La séroprévalence de l'infection par le VHC, chez les individus séropositifs pour le VIH, varie énormément en fonction des régions considérées, mais également en fonction des modes de transmission impliqués. Une revue systématique globale et une méta-analyse de 783 études réalisées entre le 1er janvier 2002 et 28 janvier 2015 [2] évalue à environ 2,3 millions, le nombre de personnes coinfectées par le VIH et le VHC dans le monde. L'Europe de l'Est abrite le plus grand nombre de personnes coinfectées VIH-VHC (607700 personnes), suivie de l'Afrique Sub-Saharienne (429 600 personnes). Par ailleurs la prévalence de la co-infection par le VHC chez les PVVIH est significativement plus élevée chez les usagers de drogue par injection (82,4%) et chez les hommes ayant des rapports sexuels avec les hommes (HSH) (6,4%) que dans les autres groupes de PVVIH [2].

En France, on dispose de peu de données nationales sur l'épidémiologie de l'infection au VHC et de la co-infection VIH-VHC [58,59]. En 2014, une équipe d'experts dirigée par le Pr Daniel Dhumeaux, en utilisant les bases de données d'enquêtes transversales et de cohortes de populations infectées par le VIH (base FHDH 2010, enquête VESPA 2011, cohorte HEPAVIH 2011 et cohorte DAT'AIDS 2012), a produit un rapport sur la prise en charge des personnes infectées par les virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C, dont une partie est consacrée à la situation de la co-infection VIH-VHC [60,61]. Ainsi, la prévalence de l'infection par le VHC chez les personnes vivant avec le VIH en France était estimée en 2012 entre 14 et 19%. Cependant cette prévalence varie en fonction du mode de contamination. Plus de la moitié des personnes coinfectées VIH-VHC (entre 54 et 63%) étaient des usagers de drogues par injection alors que les hommes ayant des rapports sexuels avec d'autres hommes (HSH) représentaient 13 à 23% [60]. Dans une revue systématique Cacoub et al [62] ont rapporté, non seulement, une diminution de la prévalence de la coinfection VIH-VHC de 22-24% à 16-18% entre 2003 et 2012, chez les usagers de drogues par injection (UDI) vivant avec le VIH (de 93 à 87 %),

mais aussi une diminution de la proportion de patients coinfectés VIH-VHC avec un ARN-VHC détectable (de 77% à 63%), donc nécessitant un traitement de l'hépatite C chronique.

1.2 Impact du VIH sur l'infection chronique par le VHC

L'impact négatif du VIH sur l'infection chronique par le VHC est bien documenté. Plusieurs travaux ont montré une charge virale VIH plus élevée et un risque élevé d'évolution vers la chronicité de l'infection par le VHC chez les personnes vivant avec le VIH [63,64]. Ceci est en partie lié à une diminution de la réponse immunitaire des lymphocytes T CD4 et CD8 qui ont un effet régulateur sur la réplication du VHC chez les patients coinfectés par le VIH et le VHC [63]. Un autre mécanisme souvent évoqué est l'effet direct des protéines du VIH (tat, gp120) dans la production des cytokines hépatiques en se liant dans les hépatocytes, les cellules étoilées et les cellules immunitaires dans le foie [65,66]. De plus le VIH serait également impliqué dans les anomalies qualitatives de la réponse immunitaire avec une altération de la sécrétion des cytokines. Par conséquent, la restauration de l'immunité au cours de la thérapie antirétrovirale s'accompagne d'un contrôle de la réplication du VHC, d'une réduction de la progression de la maladie hépatique chronique et d'une amélioration de la réponse au traitement anti-VHC chez les personnes coinfectées VIH-VHC [67,68].

1.3 Coinfection VIH-VHC et progression accélérée de la fibrose hépatique

Au cours de l'infection chronique par le VHC, la progression de la fibrose hépatique est souvent lente, et la progression vers la cirrhose du foie peut prendre des décennies [69]. Mais cela varie en fonction de facteurs individuels tels que la durée de l'infection, l'âge au moment de l'infection, le sexe masculin et la consommation d'alcool, la co-infection avec le VIH, etc. [8]. La coinfection VIH-VHC est l'un des facteurs les plus fréquemment associés à la progression accélérée de la fibrose hépatique vers la cirrhose du foie [6].

De nombreuses études ont rapporté chez les patients coinfectés VIH-VHC un degré d'inflammation des cellules hépatiques et des taux de progression de la fibrose hépatique plus élevés comparés à ceux observés chez les patients mono-infectés par le VHC [6]. De plus, l'examen de biopsies hépatiques prélevées chez des patients avec une co-infection VIH-VHC ont montré des fibroses hépatiques avancées dès la phase aiguë de l'infection par le VHC [6].

La coinfection VIH-VHC se caractérise par une progression plus rapide de la fibrose du foie par rapport à la mono-infection par le VHC.

Même si les mécanismes par lesquels la co-infection VIH-VHC est associée à une progression plus rapide de la fibrose hépatique restent peu clairs, plusieurs hypothèses sont proposées. L'effet direct (mais aussi indirect) du VIH sur les hépatocytes et/ou les cellules étoilées et des altérations a été évoqué pour être une source de progression de la fibrose hépatique. Bräu et al. ont rapporté que chez les patients coinfectés VIH-VHC recevant un traitement antirétroviral et présentant une charge virale du VIH indétectable, le taux de progression de la fibrose hépatique était plus lent comparé aux patients présentant une charge virale du VIH détectable, et similaire à celui des patients mono-infectés par le VHC [70]. De plus le VIH provoquerait une altération de l'équilibre entre l'activité des lymphocytes T CD4 et CD8 avec une réponse prédominante aux cellules CD8 induite par des cytokines (IL-4, IL-5 et TGF- α), favorisant un environnement d'inflammation chronique et une accélération de la progression de la fibrose hépatique chez les patients coinfectés VIH-VHC. D'autres effets du VIH, notamment des altérations immunologiques telles que des réponses cellulaires T spécifiques au VHC, une activation immunitaire, une apoptose hépatocytaire accrue et une dysrégulation immunitaire ont également été évoqués dans plusieurs études [6,71].

1.4 Impact du VHC sur l'histoire naturelle du VIH

Dans la littérature, les travaux sur l'influence du VHC sur l'histoire naturelle du VIH aboutissent pour la plupart à des conclusions selon lesquelles l'infection par le VHC n'a aucun impact sur l'évolution de la maladie liée au VIH que ce soit en termes de progression de la maladie, de restauration immunitaire sous antirétroviraux, ou de mortalité [72,73]. Cependant une étude suggère qu'il pourrait exister chez les patients coinfectés VIH-VHC une réponse immunologique plus faible après la mise sous traitement antirétroviral par rapport aux patients mono-infectés par le VIH [74]. Certaines études ont également montré que le risque de décès et d'hospitalisation lié à un événement sida était plus élevé chez les personnes coinfectées VIH-VHC que chez les personnes mono-infectées VIH [75]. Dans une étude portant sur 207 patients hémophiles et coinfectés VIH-VHC [76], Daar et al. ont rapporté que la multiplication de la charge virale VHC par 10 était associée à un risque 1,66 fois plus élevé (IC 95% [1,10–2,51]) de progression clinique de la maladie VIH et à un risque de mortalité liée à l'infection à VIH

1,54 [1,03–2,30] plus élevé. Une autre étude, menée chez des femmes coinfectées VIH-VHC, suggère que la co-infection VIH-VHC favoriserait l'activation des lymphocytes T-CD8, dont les taux sont positivement corrélés à l'incidence des événements sida [77]. Les patients coinfectés présentant un taux d'activation de CD8 > 43% ont 3 fois plus de risque d'avoir un événement ou un décès lié au sida que ceux ayant un taux d'activation de CD8 <26% [77]. En effet, dans les premières semaines qui suivent l'infection à VIH, une virémie aigüe est associée à une activité accrue des cellules CD8. Le nombre de CD8 peut atteindre jusqu'à 20 fois la valeur normale et parallèlement le taux de CD4 diminue fortement. Ce dysfonctionnement immunitaire pourrait être lié à des taux élevés de réplication du VIH [78]. Enfin une récente étude réalisée dans une cohorte de patients coinfectés en Espagne [79] met en évidence que la présence de l'infection par le VHC constitue un facteur de risque indépendant de la survenue d'une maladie cardiovasculaire.

1.5 Coinfection VIH-VHC et morbidités extra-hépatiques

Le foie est la principale cible de l'infection par le VHC, cependant les manifestations extra-hépatiques liées indirectement ou directement au VHC. Dans une étude transversale incluant des patients mono-infectés VHC, Cacoub et al [80] ont rapporté que près de 74% des participants avaient au moins une manifestation clinique extra-hépatique de l'infection au VHC. En outre dans des études de cohortes, les patients infectés par le VHC avaient environ 25% [81] et 27% [82] plus de risque de développer une maladie coronarienne et un accident vasculaire cérébral respectivement, comparés aux personnes non infectées par le VHC. Chez les patients avec une coinfection VIH-VHC les complications extra-hépatiques notamment cardiovasculaires, rénales, métaboliques et du système nerveux central, constituent également une charge morbide très importante [83,84]. Du fait de l'inflammation systémique chronique et de la dérégulation du métabolisme du glucose et des lipides que provoquent ces deux virus [85,86], les patients coinfectés par le VIH et VHC sont plus susceptibles que les patients mono-infectés VIH ou les patients mono-infectés VHC de subir une atteinte extra-hépatique d'un ou plusieurs organes [73,79,83,87].

Plusieurs autres études ont rapporté que les patients coinfectés VIH-VHC présentent un risque élevé d'insulino-résistance et sont plus susceptibles de développer un diabète de type 2, et ce indépendamment d'autres facteurs de risque [88]. Bien que le VHC infecte essentiellement le

foie, la composante extrahépatique de la résistance à l'insuline semble être prépondérante, probablement médiée par des mécanismes endocriniens impliquant des médiateurs solubles sécrétés par les hépatocytes infectés. Ces médiateurs diminueraient la captation du glucose et la consommation oxydative des cellules musculaires et des adipocytes.

Les études portant sur le risque de maladies cardiovasculaires (MCV) chez les patients coinfectés par le VIH et le VHC aboutissent parfois à des conclusions discordantes. Pour certaines études le risque de développer une MCV est plus élevé chez les patients coinfectés par le VIH et le VHC par rapport aux patients monoinfectés par le VIH, avec une prévalence élevée de facteurs de risque de l'athérosclérose (par exemple un diabète de type 2 ou un dysfonctionnement endothélial) liés à l'infection par le VHC [89–91]. D'autres études, par contre, ont montré que l'infection par le VHC était associée à des taux plus faibles de cholestérol total, de lipoprotéine de faible densité et de protéine C-réactive – qui sont des marqueurs de risque de MCV [92,93].

2. L'infection par le virus de l'hépatite C

2.1 Le virus de l'hépatite C (VHC)

Découvert en 1989 par l'équipe de Michael Houghton, le virus de l'hépatite C (VHC) appartient à la famille des Flaviviridae du genre des Hepacivirus. Le VHC est un petit virus enveloppé de 55 à 65 nm de diamètre, possédant un génome à ARN simple brin de polarité positive. Il est constitué d'une polyprotéine d'environ 3000 acides aminés qui sont classifiées en protéines structurales (core, enveloppe E1 et E2, E2-p7) et non structurales (NS2, NS3, NS4A et 4B, NS 5A et 5B) [94,95].

2.2 Epidémiologie de l'infection par le VHC

2.2.1 Dans le monde

L'hépatite C est une maladie du foie causée par le VHC, un virus hépatotrope entraînant une inflammation à la fois aiguë et chronique des cellules hépatiques. L'infection par le VHC reste un problème majeur de santé publique avec près de 3% de la population mondiale, soit environ 71 millions de porteurs chroniques de l'hépatite C. Cependant l'épidémie de l'infection à VHC touche de façon disproportionnée toutes les régions du monde, avec une prévalence plus élevée dans la région de la méditerranée orientale (2,3% de la population soit 15 millions d'individus) mais aussi dans la région européenne (1,5% de la population soit 14 millions d'individus) [1] (Fig. 1).

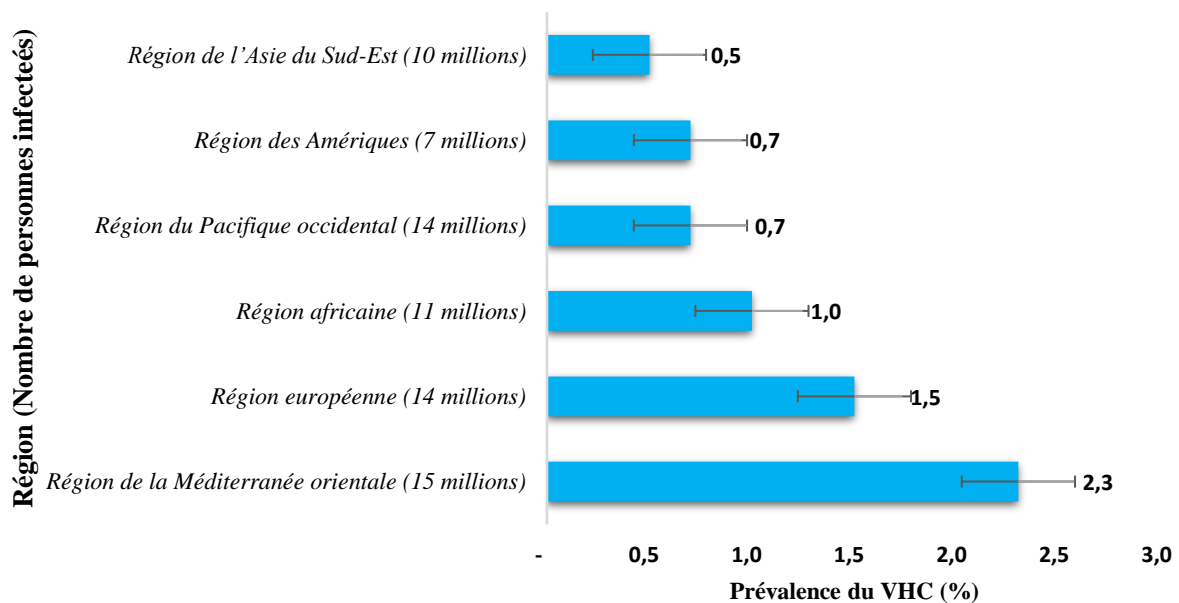


Figure 1: Prévalence de l'infection à VHC dans le monde [1]

Cependant à l'intérieur d'une même région, il existe de grandes disparités, comme illustrées sur la figure ci-après (Fig. 2)

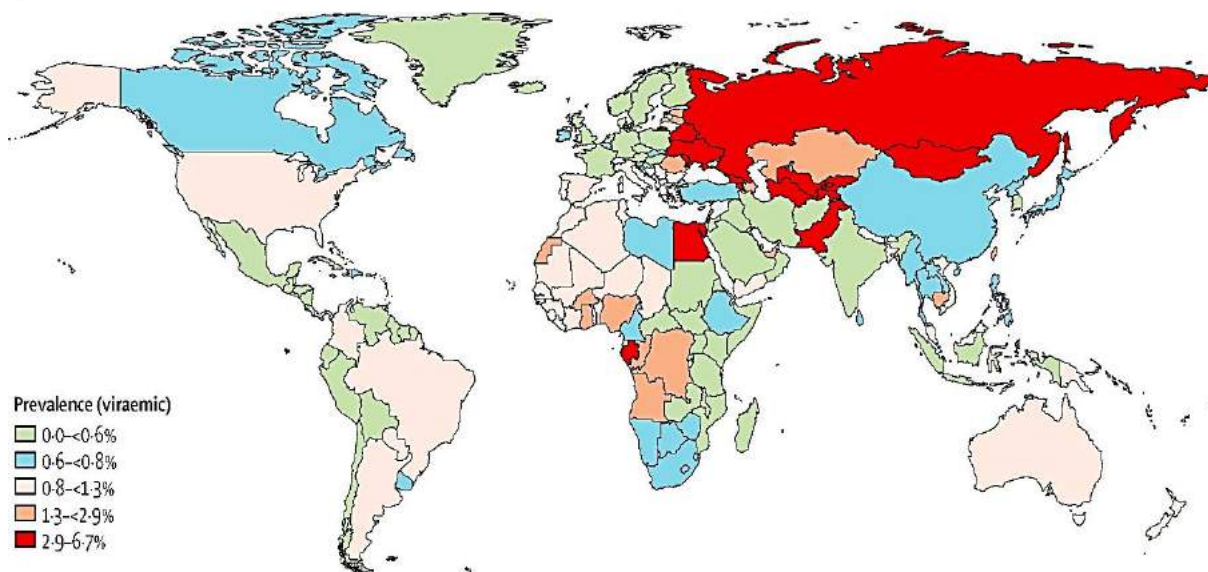


Figure 2: Prévalence de l'infection à VHC par pays [96]

Pour un nombre important des personnes atteintes par la forme chronique de la maladie (25 à 30%), l'infection évolue vers la cirrhose, puis plus tard vers un CHC. Environ 399.000 personnes meurent chaque année de l'hépatite C, la plupart du temps par une cirrhose du foie ou un CHC [1].

2.2.2 La situation épidémiologique en France

En France, les hépatites virales font l'objet d'une surveillance accrue par le système de veille sanitaire. Selon les données de Santé Publique France, environ 192700 personnes de 18-80 ans vivaient avec une infection chronique par le VHC en 2014, avec une prévalence estimée à 0,42% dans la population générale. Cependant, nombre de personnes vivant avec une infection chronique par le VHC et qui ignoraient encore leur statut sérologique était estimé à 75000 [97]. Ces estimations sont en constante diminution depuis 2004. En France, la prévalence du VHC reste très variable avec des taux plus élevés dans les populations spécifiques, notamment chez les nouveaux donneurs de sang (3,2 pour 10000 nouveaux donneurs), chez les usagers de drogues (44%) et chez les usagers de drogues injectables (65%) [98]. Dans l'étude Prevagay 2015 conduite dans cinq villes de France métropolitaine, la prévalence de l'infection par le VHC était estimée à 0,7% chez des hommes ayant des rapports avec d'autres hommes (HSH) qui fréquentent des lieux de convivialité gay. Par ailleurs cette proportion était d'environ 3,0% chez les HSH vivant avec le VIH [99].

2.3 Histoire naturelle de l'infection par le VHC

2.3.1 Les modes de transmission

La transmission du VHC se fait principalement par voie sanguine (parentérale) c'est-à-dire par le contact direct du sang d'une personne porteuse du VHC avec celui d'une personne non infectée. Le VHC est très infectieux, même une infime quantité de sang peut suffire à transmettre le virus ; et il peut survivre à l'air libre jusqu'à une semaine. Les contaminations par d'autres liquides biologiques sont possibles mais très rares. Les différents modes de transmission du VHC sont résumés le tableau ci-après (Tableau 1).

Tableau 1: Les différents modes de transmission du VHC

Transmission par le sang	<u>Lors de l'usage de drogues par voie intraveineuse, sniff ou consommation de crack</u> : à travers le partage de matériel d'injection contaminé (seringue, cuiller, filtre, eau, coton, tampon, paille) La prévalence de l'infection au VHC est particulièrement élevée chez les usagers de drogues par injection (UDI). En effet, de 50 à 80% des UDI vivent avec une hépatite C chronique [100,101]
	<u>Transfusion sanguine</u> : depuis 1992, le risque transfusionnel a considérablement chuté grâce à la mise en place des interventions de dépistage systématique des donneurs de sang, y compris le dépistage du VHC associé à un dosage des transaminases et à l'utilisation de matériel stérile à usage unique [102,103].
	<u>Accident d'exposition au sang (AES)</u> : principalement chez le personnel de santé en cas de piqûre avec une aiguille ou une

	coupure avec un objet tranchant souillé de sang d'une personne vivant avec le VHC [104,105].
Transmission lors de rapports sexuels	Elle est rare [106]. Cependant le risque de transmission pourrait augmenter en cas de de microtraumatismes lors des rapports sexuels non protégés avec des personnes infectées, de multipartenariat sexuel, la présence d'infections sexuellement transmissibles (IST) ulcéreuses [107]
<i>Transmission intrafamiliale</i>	Elle reste très rare et pourrait se produire éventuellement par l'intermédiaire du partage d'objets de toilette, notamment les ciseaux, rasoirs, brosse à dents, coupe-ongles, matériel d'épilation, etc. qui pourrait faciliter la transmission sanguine [108].
Transmission mère-enfant	Plusieurs études prospectives portant sur des binômes mère-enfant ont montré que le VHC peut être transmis de la mère à l'enfant par voie intra-utérine en fin de grossesse (30%) et au cours de l'accouchement (40-50%) [109–112].
Autres modes de transmission	Il s'agit d'actes invasifs de la vie courante impliquant de possible transfert de sang ou de liquide biologiques : séances d'acupuncture, piercing, circoncision, tatouage, la scarification, rasage chez un barbier et autres actes médicaux invasifs tels que les endoscopies digestives, les soins dentaires, la dialyse, etc. [113–115]

2.3.2 Diagnostic de l'hépatite C

La plupart des méthodes de diagnostic de l'infection par le VHC se base sur la recherche sérologique de l'anticorps anti-VHC IgG [116]. Avec une durée d'incubation variant entre 4 et 12 semaines, l'hépatite C aiguë reste cliniquement asymptomatique dans 80% des cas et le

diagnostic se fait généralement par des examens paracliniques. La fenêtre sérologique qui correspond à la période de séroconversion est la période au-delà de laquelle l'anticorps anti-VHC est détectable par les tests immunologiques. Elle est d'environ 66 jours en moyenne avec les tests de dernière génération [117,118], mais pourrait atteindre 26 semaines. Chez la majorité des personnes infectées par le VHC, les anticorps anti-VHC sont détectables par un dosage immuno-enzymatique (EIA), mais les résultats de l'EIA peuvent être négatifs au début de l'hépatite C aiguë, en raison de la fenêtre sérologique et chez les patients immunodéprimés. Donc tous les patients avec une hépatite C aiguë ne seront pas anti-VHC positifs au moment du diagnostic [116]. Le premier marqueur de l'infection au VHC reste donc l'ARN du VHC qui est détectable dès la première semaine après le comptage par PCR (une méthode moléculaire sensible), la limite inférieure de détection étant fixée en deçà de 15 UI / ml. Dans le cadre du diagnostic de l'infection au VHC, aucun marqueur ne permet d'affirmer que l'infection par le VHC est dans la phase aiguë [119,120].

Chez les patients nouvellement infectés par le VHC, il est très rare d'obtenir une clairance virale au-delà de quatre à six mois d'infection, période après laquelle il est possible de faire le diagnostic de l'hépatite C chronique. Ce diagnostic repose essentiellement sur la détection des anticorps anti-VHC et de l'ARN du VHC devant des signes suggérant une hépatite chronique, notamment l'élévation des transaminases ou des modifications histologiques spécifiques.

En France, les recommandations actuelles de prise en charge des personnes vivant avec le VIH (PVVIH) préconisent un dépistage du VHC systématique dans cette population, ainsi qu'une surveillance sérologique régulière chez les PVVIH non infectées pour lesquelles l'exposition au risque persiste (en particulier les HSH, les usagers de drogue par injection, les détenus) [48].

Les personnes coinfectedes VIH-VHC ont globalement deux profils différents: l'un, majoritaire, avec une co-infection souvent ancienne et l'existence d'une fibrose sévère ou d'une cirrhose ; l'autre, minoritaire, correspondant aux co-infections VIH-VHC plus récentes, avec peu de complications et une histoire naturelle de l'hépatite chronique C qui se rapproche de celle des personnes mono-infectées par le VHC [60].

2.3.3 Formes cliniques

Dans la grande majorité des cas l'infection par le VHC est asymptomatique, et se manifeste aux stades tardifs de la maladie avec la survenue de complication notamment la cirrhose

décompensée ou le CHC. Cependant il existe deux phases de l'infection par le VHC, une phase aiguë et une phase chronique.

Phase aiguë

La phase aiguë de l'infection par le VHC désigne la période allant du début de l'infection jusqu'aux six premiers mois. Généralement asymptomatique, elle se caractérise chez 20 à 30% des patients par des signes cliniques peu spécifiques apparaissant après une période d'incubation d'environ 4 à 12 semaines. Dans ce cas, l'hépatite C aiguë se manifeste par une perte de l'appétit, un état de fatigue, un état pseudo grippal, un prurit, un ictère ou des douleurs abdominales. Sur le plan biologique, les taux de transaminases sériques ALAT (Alanine Amino Transférase) et ASAT (Aspartate Amino Transférase) sont très élevés (10 à 20 fois la normale). Dans la plupart des cas, l'ARN VHC est détectable dans les 2 semaines et les anticorps anti-VHC dans les 12 semaines suivant l'exposition au VHC [121]. A cette phase, l'hépatite C peut évoluer vers la guérison spontanée pour 15 à 25% des personnes infectées [8]. Dans ce cas les symptômes cliniques diminuent progressivement jusqu'à disparaître, les taux des transaminases redeviennent normaux et l'ARN VHC devient alors indétectable dans le plasma.

Phase chronique

L'hépatite C chronique se définit comme la persistance du VHC dans l'organisme des personnes infectées au-delà de six mois après le début de la phase aiguë. Elle concerne 75 à 85% des personnes infectées par le VHC. A ce stade de l'hépatite C, toutes les personnes infectées présentent des signes d'inflammation à la biopsie hépatique. La guérison spontanée est extrêmement rare; et la maladie hépatique se propage au niveau de l'ensemble du foie et évolue progressivement vers une fibrose hépatique (cicatrisation des lésions hépatiques), une cirrhose du foie et éventuellement vers un carcinome hépatocellulaire [8], la phase finale de la maladie hépatique, nécessitant une transplantation urgente de foie ou provoquant le décès de l'individu. Par ailleurs, une fois l'infection chronique par le VHC installée, l'évolution naturelle de l'hépatite C chronique n'est pas linéaire et varie considérablement selon les individus, influencée par des facteurs liés au virus et à l'hôte.

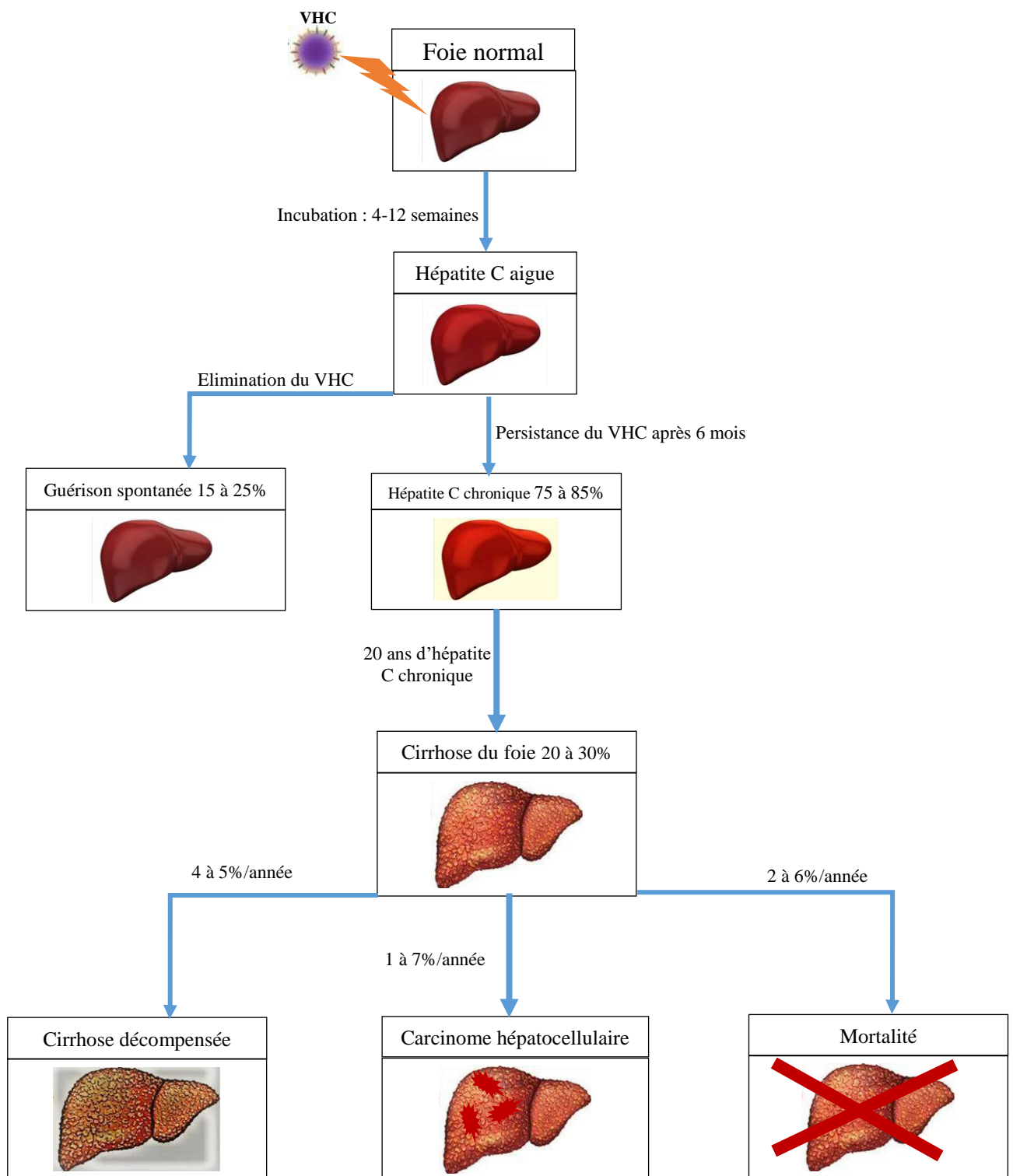


Figure 3: Histoire naturelle de l'infection par le VHC

2.3.4 Evolution de l'infection chronique par le VHC : de la fibrose hépatique à la décompensation ou au cancer du foie

La fibrose hépatique au cours de l'hépatite C chronique

La fibrose hépatique est une accumulation excessive dans le parenchyme hépatique de matrice extracellulaire (MEC) qui est composée de collagènes, de glycosaminoglycanes, de protéoglycanes et de glycoprotéines, et permet l'intégrité fonctionnelle et structurale du parenchyme hépatique. Elle est une réponse réversible et dynamique, consécutive à la cicatrisation des lésions inflammatoires hépatocellulaires lors des hépatopathies chroniques y compris l'hépatite C chronique [122,123].

La survenue de la fibrose est un processus très complexe faisant intervenir plusieurs types de cellules, telles que les macrophages, les cellules tueuses naturelles et les cellules stellaires hépatiques, à travers de nombreux mécanismes [124]. La plupart des études fondamentales sur la fibrose hépatique suggèrent que le point de départ du processus est l'activation des cellules stellaires hépatiques (CSH) périvasculaires, encore appelées cellules de Ito ou cellules étoilées du foie. Elles sont localisées dans les espaces de Disse, situés entre les hépatocytes et les cellules endothéliales des sinusoides veineux, et servent à stocker de la vitamine A (rétinoïde) dans des gouttelettes lipidiques [124].

Au cours de la phase chronique de l'infection au VHC, le VHC régulerait directement le processus fibrinogène par l'intermédiaire des protéines virales. En effet, les hépatocytes infectés par le VHC libèrent des cytokines, notamment le facteur de croissance transformant $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) et d'autres facteurs profibrogènes qui activent directement les CSH [122]. Celles-ci vont acquérir des propriétés myofibroblastiques (cellules contractiles) avec une grande capacité de production de MEC dont l'accumulation dans le parenchyme du foie conduirait à la fibrose hépatique [125,126]. De plus, la présence du VHC dans le foie induit indirectement des réponses immunitaires antivirales de l'hôte conduisant à une inflammation chronique des cellules hépatiques dont la cicatrisation conduirait également à la fibrose hépatique [122].

Ainsi, la fibrose hépatique perturbe progressivement l'architecture histologique du foie avec pour conséquence une dérégulation des fonctions hépatiques. L'extension de ces modifications architecturales aboutit à la cirrhose du foie. Par ailleurs, la fibrose hépatique reste cliniquement

asymptomatique dans la majorité des cas, rendant ainsi difficile la prévention de sa progression vers la cirrhose du foie et le carcinome hépatocellulaire.

En France, Poynard et al , estimait en 2010, dans un échantillon représentatif de la population générale de 40 ans et plus la prévalence de la fibrose hépatique à 2,8% dont 6% était de causes attribuables à l'infection au VHC [127].

La cirrhose du foie

La cirrhose du foie reste le dernier stade pathologique du développement de la fibrose hépatique et des lésions hépatiques causées par les maladies hépatiques chroniques. La cirrhose du foie est caractérisée par une transformation histologique du parenchyme hépatique associée à la formation de septa et nodules fibreux ainsi qu'à des modifications du flux sanguin et un risque d'insuffisance hépatique [128,129]. Il existe une grande variabilité géographique de l'étiologie de la cirrhose. Ainsi des études épidémiologiques suggèrent que dans les pays développés la cirrhose hépatique est liée à l'infection chronique par le VHC, l'alcoolisme et la stéatose hépatique non alcoolique, alors dans les pays en développement (Afrique sub-saharienne, Asie), plus de la moitié des causes des cas de cirrhose sont liées à l'infection au VHB [130,131]. Sans traitement, l'infection chronique par le VHC conduit, sur une durée de 20 années, à la survenue d'une cirrhose dans 25 à 30% des cas [129].

La cirrhose du foie a longtemps été décrite comme un processus irréversible, cependant on sait aujourd'hui qu'elle peut régresser dans certains cas, en particulier chez les patients guéris du VHC [132]. Elle est caractérisée par une phase asymptomatique, ou encore cirrhose compensée suivie progressivement d'une phase marquée par le développement de complications dévastatrices, notamment une insuffisance hépatique complète ou cirrhose décompensée ou encore le développement d'un CHC.

Une cirrhose décompensée est une forme avancée de la cirrhose du foie, avec la survenue de complications et qui se manifeste par des signes importants d'insuffisance hépatique, une accumulation de liquide dans l'abdomen ou ascite, une hypertension de la veine porte, des varices œsophagiennes responsables de saignements digestifs et une encéphalopathie hépatique. Dans une étude de cohorte rétrospective de patients vivant avec l'infection par le VHC et une cirrhose compensée, 18% des patients ont développé une décompensation hépatique à 5 ans de suivi, tandis que 7% ont développé un CHC [133]. Une fois l'état de

décompensation installé, sans transplantation de foie, la mortalité pourrait atteindre 85% sur 5 ans [134].

Le carcinome hépatocellulaire

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est un cancer primitif du foie et survient dans la plupart des cas sur une cirrhose du foie (80 à 90% des cas) [135]. En France, l'incidence annuelle en 2012 était de 2,4/100000 chez la femme et de 12,1/100000 chez l'homme, pour atteindre 2,9/100000 chez la femme et de 13,9/100000 chez l'homme en 2017 [136].

Les données épidémiologiques ont montré également qu'il existe une association entre l'infection par le VHC et le risque de développer un CHC [137]. Les personnes vivant avec une cirrhose du foie liée à l'infection par le VHC présentent à un risque élevé de développer un CHC avec un taux annuel de 2 à 4% et un risque cumulé à 5 ans pouvant atteindre 30% [135,138,139]. Le sexe masculin, la co-infection par le VIH, l'alcoolisme, le diabète et l'obésité pourraient également influencer le risque d'hépatocarcinome lié au VHC [139].

2.3.5 Facteurs d'évolution de l'infection chronique par le VHC

Plusieurs facteurs influencent l'évolution de la maladie hépatique. Ces facteurs sont généralement regroupés comme liés à l'hôte, au virus et à l'environnement ou au style de vie. La plupart des facteurs liés au virus et à l'hôte sont peu ou pas modifiables. Cependant, les facteurs comportementaux pourraient être modifiés en vue d'influencer la progression de la maladie hépatique et notamment l'évolution de la fibrose hépatique.

Facteurs liés à l'hôte

Il s'agit ici des facteurs de progression de la fibrose liés au porteur du virus ;

L'âge à l'infection

La plupart des études portant sur les facteurs de risque sanitaires s'accordent à démontrer que l'âge de l'individu est fortement associé à de mauvais pronostics sanitaires [140]. Ainsi l'âge au moment de l'infection par le VHC constitue un facteur important influençant la vitesse de

progression de la fibrose hépatique [141–145]. Par exemple, environ 20% des personnes de plus de 40 ans au moment de l'infection développent une cirrhose après 15 à 20 ans d'évolution contre moins de 6% des personnes infectées jeunes (entre 15-30 ans) [142]. Même si les mécanismes par lesquels l'âge à l'infection par le VHC influence la progression de la maladie hépatique restent flous, l'hypothèse d'une altération progressive de la capacité physiologique et immunologique associée à une diminution de la fibrolyse est le plus souvent avancée [8].

Sexe masculin

Le genre influencerait l'évolution de l'infection par le VHC au cours de la phase chronique, tout comme dans la phase aiguë. De nombreuses études ont montré que les femmes présentaient un taux plus élevé de guérison spontanée de l'infection aiguë par le VHC comparées aux hommes. [146,147]. Dans une étude portant sur 632 personnes présentant une infection aiguë par le VHC [147], les auteurs ont rapporté, dans la première année de l'infection, une guérison spontanée chez 25% des participants. La guérison spontanée du VHC était significativement plus élevée chez les femmes, et chez les personnes infectées par le VHC de génotype IL28B ou de génotype 1. De plus les hommes présentent un risque plus élevé d'évolution vers une maladie hépatique avancée. De nombreuses études montrent en effet que le sexe masculin est associé à des taux de progression accélérés de la fibrose et à une incidence plus élevée du CHC [52,53]. Cette différence pourrait s'expliquer par des effets hormonaux, notamment liées à la présence d'œstrogènes. Il est en effet possible que les œstrogènes aient un effet protecteur contre le développement de la fibrose, à travers une modification de la production de MEC, avec une diminution de la production du collagène [52]. Dans une étude visant à évaluer la sévérité de l'hépatite C chronique chez 251 femmes, en relation avec la ménopause et l'hormonothérapie substitutive, les auteurs [53] ont rapporté que la gravité de la fibrose était associée à la ménopause, et que la probabilité de fibrose avancée (F2-F4, score de METAVIR) était plus faible chez les femmes ménopausées recevant une hormonothérapie. Cependant les mécanismes responsables de la progression plus rapide de la fibrose chez les hommes sont encore méconnus.

Obésité

L'obésité, qui se définit par un indice de masse corporel (IMC) supérieur à 30 kg/m², [148] constitue l'un des facteurs de risque de progression de la fibrose hépatique et de développement d'une cirrhose du foie [149–152]. Une étude sur des patients infectés par le VHC a montré qu'un IMC > 25 était un facteur prédictif d'une progression rapide de la fibrose, définie un taux de

progression de la fibrose supérieur à 0,2 unité par an, évaluée par des biopsies du foie [38]. Il est documenté qu'il existe une étroite association entre l'obésité et la stéatose hépatique et l'insulino-résistance (IR), qui sont des facteurs de risque de progression de la fibrose dans l'hépatite C chronique [153].

Stéatose hépatique

La stéatose hépatique (accumulation de graisse dans le foie) chez les patients atteints d'hépatite C chronique est favorisée par des troubles métaboliques chez l'hôte liés à l'obésité mais également à l'infection par le VHC. La stéatose hépatique favoriserait à son tour le développement de la fibrose et accélérerait la progression vers la cirrhose, augmentant ainsi le risque de CHC [154]. En effet, indépendamment de la charge virale VHC, la stéatose hépatique induit un état d'inflammation hépatocytaire chronique, créant un état de fibrose avec pour conséquence une évolution vers une cirrhose de foie [155]. Toutefois, certaines études n'ont pas mis en évidence de lien significatif entre la stéatose hépatique et la fibrose hépatique [153,156].

Insulinorésistance/diabète

Lié également à l'obésité, le diabète reste l'une des comorbidités d'origine métabolique les plus fréquentes chez les personnes infectées par le VHC [157]. Chez ces patients la survenue de l'insulinorésistance (IR) et du diabète semble être liée non seulement à la présence d'un syndrome métabolique, mais aussi au VHC [158]. Chez les personnes infectées par le VHC, l'IR et le diabète sont associés à une progression plus rapide de la fibrose, avec pour conséquence possible la survenue d'une cirrhose de foie et de ses complications, notamment la décompensation, le CHC, voire le décès [154,158,159]. Une étude clinique incluant 600 individus dont 500 avec une hépatite C chronique a mis en évidence une association entre la présence d'une fibrose significative et l'IR, indépendamment de la stéatose hépatique chez les patients infectés par le VHC mais pas chez ceux vivant avec l'hépatite B chronique [159].

La génétique

Des travaux récents ont évoqué également les polymorphismes génétiques de l'hôte comme pouvant avoir un impact négatif sur la progression de la fibrose. Dans une GWAS (genome-wide association study) réalisée dans un groupe de 575 patients infectés par le VHC, Rüeger et al [160] ont pu observer des variations des gènes TULP1, MERTK et PNPLA3 et du complexe

majeure d'histocompatibilité (CMH) qui seraient associées à des taux plus élevés de progression de la fibrose. Ces variabilités génétiques influenceraient fortement les réponses immunitaires de l'hôte contre le VHC favorisant ou non à la réponse virale soutenue, notamment dans les cas de polymorphisme génétique proche du gène IL28B [161].

Facteurs liés au virus

La charge virale du VHC

Des études suggèrent que la quantité d'ARN du VHC dans le plasma n'est pas corrélée à la sévérité des lésions histologiques du foie [162,163], En revanche, le maintien d'une charge virale VHC indétectable signe une réponse virologique soutenue (signifiant une éradication du VHC) qui peut être associée à une stabilité ou même à une régression de la fibrose hépatique [46,164].

Le génotype du VHC

Il existe six génotypes principaux du VHC dont la variabilité influence l'évolution de l'infection par le VHC et ainsi sa prise en charge thérapeutique. Même si le lien entre le génotype du VHC et la progression de la maladie hépatique n'est pas très bien établi [165], une méta-analyse a mis en évidence une progression accélérée de la fibrose dans les cas d'infection chronique causée par le génotype 3 du VHC [166,167]. A l'ère de l'interféron pégylé (PEG-IFN), le génotype du VHC était l'un des déterminants majeurs de la réponse virologique au traitement, d'où l'intérêt des schémas thérapeutiques pangénotypiques actuels contre le VHC permettant d'éviter une éradication sélective du VHC [168,169].

Facteurs comportementaux

La consommation d'alcool

La consommation d'alcool chez les personnes infectées par le VHC augmente les taux d'ARN du VHC et par conséquent le risque d'évolution de la maladie hépatique, notamment l'évolution de la fibrose hépatique vers la cirrhose [170,171]. Dans la plupart des études, les auteurs ont rapporté une relation dose-dépendante de la consommation d'alcool sur la progression de la fibrose hépatique [50].

En France par exemple, dans une étude incluant 2313 patients infectés par le VHC et ne recevant pas de traitement, Poynard et al. ont mis en évidence que la consommation quotidienne de 50g d'alcool ou plus était associée à une progression plus rapide de la fibrose [142]. Par ailleurs, la consommation d'alcool serait également un facteur de risque important de survenue de CHC et augmenterait le risque de décès chez les patients présentant une infection chronique par le VHC [172].

L'usage de cannabis

La cannabis ou marijuana est l'une des drogues récréatives les plus consommées dans les pays développés[173]. Plusieurs études ont montré que la consommation de cannabis est associée à la stéatose hépatique et à une progression rapide de la fibrose hépatique [174–176]. En France, une étude conduite chez 270 patients infectés par le VHC a montré une relation significative entre la consommation quotidienne et une accélération de la progression de la fibrose hépatique [142]. Cependant, des études sur des patients coinfectés par le VIH et le VHC ont montré qu'une consommation régulière de cannabis était associée à un risque moins élevé d'IR et de stéatose hépatique [177,178].

La consommation de café

L'effet bénéfique de la consommation de café sur la santé est largement documenté [179,180]. Dans les maladies chroniques du foie, la consommation régulière d'au moins trois tasses de café par jour diminue le risque de progression de la fibrose hépatique [23,41]. Des méta-analyses portant sur l'effet du café sur l'évolution des maladies hépatiques mettent en évidence une relation inverse entre la consommation de café et le risque de développer une cirrhose du foie, voire un CHC chez des patients présentant une infection chronique par le VHC [24,30].

3. Evaluation de la fibrose hépatique

Au cours des hépatopathies chroniques, l'évaluation de la fibrose hépatique est indispensable et permet de juger du stade d'évolution de la maladie hépatique en vue d'entreprendre une prise en charge adéquate des patients. Cette évaluation permet l'identification d'éventuelles complications hépatiques et constitue un critère majeur dans les décisions thérapeutiques. Dans la pratique clinique, plusieurs méthodes sont utilisées pour évaluer la fibrose hépatique. Selon

leur principe de mise en œuvre, on distingue deux grands groupes de méthodes : les méthodes invasives et les méthodes non-invasives.

3.1 Les méthodes invasives

Il s'agit principalement de la ponction biopsie hépatique (PBH) qui consiste à prélever un fragment de foie à l'aide d'une aiguille spéciale en vue d'un examen anatomopathologique au microscope. La PBH est l'examen de référence pour l'évaluation des lésions provoquées par une maladie chronique du foie. Elle se réalise de deux manières. Premièrement, la PBH par voie transpariétale, au cours de laquelle l'aiguille à biopsie est introduite à travers la peau au niveau du thorax dans l'espace intercostal pour atteindre la zone de prélèvement préalablement identifiée. Deuxièmement, la PBH par voie transveineuse permet quant à elle de prélever un fragment de foie à travers une veine à l'intérieur du foie sans traverser la paroi abdominale et la capsule du foie, permettant ainsi de diminuer le risque hémorragique [181].

Bien que cette méthode invasive reste très efficace dans l'évaluation de la fibrose hépatique, elle comporte un risque non négligeable de complications hémorragiques pouvant conduire au décès. Dans de nombreuses études conduites sur la PBH les auteurs ont rapporté des taux de complications allant de 2% à 7% [181,182]. Etant donné que la fibrose hépatique n'est souvent pas diffuse et est localisée dans une partie du foie, l'aiguille de ponction (au vu de sa longueur et sa largeur) pourrait prélever une portion très peu touchée ou non par la fibrose induisant ainsi une erreur de diagnostic [183,184]

3.2 Les méthodes non-invasives

Avec un risque de complications quasi-nul, les méthodes non-invasives constituent une alternative à la PBH, pour évaluer le stade de la maladie hépatique chronique. Elles reposent sur la quantification de marqueurs sériques, spécifiques ou non, associés au stade de la fibrose ou sur l'utilisation de techniques d'imagerie permettant notamment la mesure de la rigidité du parenchyme hépatique.

3.2.1 Les marqueurs sériques de la fibrose hépatique

De nombreux biomarqueurs sériques ont fait l'objet d'études approfondies pour évaluer la fibrose et diagnostiquer la cirrhose [185,186]. Ces études ont montré que les biomarqueurs étaient des indices fiables pouvant prédire la présence ou l'absence de fibrose ou de cirrhose. Ces biomarqueurs sont répartis en deux grands groupes : les biomarqueurs directs en lien avec le renouvellement de la MEC qui comprennent de nombreuses molécules impliquées dans la fibrogenèse hépatique ; et les biomarqueurs indirects qui reflètent la fonction hépatique.

Les marqueurs directs

Les taux sériques de ces marqueurs augmentent avec la progression de la fibrose et ont tendance à diminuer avec la réponse au traitement. Il s'agit principalement des cytokines fibrogènes (facteur de croissance tumorale β , par exemple), de composants de la MEC (Acide hyaluronique (HA)), des produits de dégradation de la MEC notamment les enzymes impliquées dans ce processus de dégradation (inhibiteur tissulaire des métalloprotéinases TIMP-1) [187,188].

Les marqueurs indirects

Les biomarqueurs indirects reflètent une altération de la fonction hépatique. Quelques-uns d'entre eux ont été validés en tant que marqueurs diagnostiques et pronostiques de la sévérité de la maladie hépatique.

Le FibroTest

Le FibroTest [189] a été largement validé comme outil de diagnostic de la fibrose hépatique au cours de l'hépatite C chronique. Plusieurs études qui ont testé le FibroTest comme outil de pronostic dans les maladies hépatiques, ont montré que cet indice a une valeur pronostique à 5 ans similaire à celle de la PBH pour la survenue de la cirrhose décompensée et pour la survie chez les personnes infectées par le VHC [190].

L'AST-Platelet Ratio Index (APRI)

L'indice du ratio d'aspartate aminotransférase (ASAT)/plaquettes sanguines ou APRI (APRI) est un marqueur non invasif, combinant l'ASAT et la numération plaquettaire, dont la fiabilité a été démontrée dans le cadre de l'évaluation de la fibrose et de la cirrhose, chez des patients coinfectés par le VIH et le VHC [191].

Le score FIB-4

Le FIB4 est un test non invasif qui combine les marqueurs biologiques suivants : les plaquettes, l'alanine aminotransférases (ALAT), l'aspartate aminotransférases (ASAT) et l'âge [192]. Cet outil d'évaluation de la fibrose hépatique a été conçu et validé dans le cadre des hépatites C chroniques, notamment chez des patients coinfectés VIH-VHC [193]. En effet, dans une étude de Sterling et al, conduite auprès de 832 patients coinfectés VIH-VHC, une valeur de FIB4 > 3,25 avait une valeur prédictive de 65% et une spécificité de 97% pour le diagnostic de la fibrose hépatique avancée (stade 4-6 Ishak). Dans cette étude, l'utilisation du FIB4 aurait pu ainsi éviter 71% des biopsies hépatiques [193]. De plus, ses performances diagnostiques et pronostiques sont similaires à celles du FibroTest [194,195]. L'indice FIB-4 est calculé par la formule suivante :

$$\text{Score Fib} - 4 = \frac{\text{Age (année)} * \text{ASAT (U/L)}}{\text{Taux de plaquettes (10}^9\text{/L)} * \sqrt{\text{ALAT (U/L)}}}$$

Dans notre travail de thèse, seul l'indice FIB-4 a été utilisé pour l'évaluation de la fibrose hépatique. C'est un outil disponible très utilisé dans la pratique clinique dans la plupart des cohortes de patients avec une hépatite C chronique. Il a été également démontré que l'indice FIB-4 constitue un facteur prédictif majeur d'évènements ou de décès liés au foie chez des PVVIH indépendamment de leur statut HCV [195].

D'autres outils validés dans l'évaluation de la fibrose hépatique ont été largement décrits dans la littérature scientifique [196]

3.2.2 Les techniques d'imagerie

Élastographie par résonance magnétique

Elle est basée sur la mesure du coefficient de diffusion apparent (ADC= apparent diffusion coefficient), dont les valeurs de l'ADC sont inversement associées aux stades de la fibrose

hépatique [197,198]. Dans une étude utilisant l'élastographie IRM chez 80 personnes l'ADC a montré une sensibilité de 86% et une spécificité de 85% pour les patients atteints de fibrose modérée ou sévère (Metavir F2-F4) [199].

Élastographie transitoire (Fibroscan®)

L'élastographie transitoire (Fibroscan®, EchoSens) est une technique d'imagerie qui permet d'évaluer la fibrose hépatique sur la base de la mesure de l'élasticité hépatique par ultrasons. Dans une étude comparative de méthodes non-invasives d'évaluation de la fibrose dans une cohorte de patients coinfectés VIH-VHC, les auteurs ont rapporté que le Fibroscan avait de meilleures performances dans la classification de la fibrose hépatique que les autres méthodes non-invasives [200].

4. Prise en charge thérapeutique de l'infection par le VHC

L'infection par le VHC est curable, par l'utilisation d'antiviraux avec une durée de traitement variable en fonction du type de traitement. Les traitements de l'hépatite C ont beaucoup évolué au cours des 20 dernières années. L'objectif du traitement antiviral chez une personne infectée par le VHC est l'éradication définitive du virus, mise en évidence par un ARN du VHC indétectable (taux d'ARN du VHC inférieur à 50 UI/ml) trois à six mois après la fin du traitement. Cela constitue le critère de jugement principal d'une réponse virologique soutenue (RVS) au traitement qui prouve la guérison de l'infection par le VHC. Cette guérison est associée à une régression de la maladie hépatique liée à l'infection par le VHC, notamment à une régression de la fibrose hépatique, mais aussi à une amélioration de la qualité de vie et à une meilleure survie [201,202].

4.1 Evaluation pré-thérapeutique

L'évaluation pré-thérapeutique reste indispensable avant d'envisager l'initiation du traitement de l'hépatite C [60,61,121,203].

Il faut donc évaluer l'intensité de la réplication virale, par la quantification de la charge virale (l'ARN du VHC) par PCR, exprimée en UI/ml. Cette quantification est accompagnée de la

détermination du génotype viral et du sous type viral qui peuvent influencer le choix du schéma thérapeutique adapté à chaque patient. Il faut également demander systématiquement des sérologies VIH et hépatite B.

Ensuite avant le traitement, il est important d'évaluer la sévérité de la maladie hépatique en se basant sur le stade de la fibrose hépatique. Il est donc conseillé d'évaluer la fibrose hépatique en utilisant des tests non invasifs (Fibrotest®, Fibroscan®, Fibromètre®, Hépascore®...) ou par la ponction biopsie hépatique. Si à ce niveau, le diagnostic d'une cirrhose du foie est confirmé, il faut réaliser une échographie-doppler hépatique tous les 6 mois pour le dépistage du CHC selon les recommandations européennes et françaises [61,203]. Des signes d'hypertension portale doivent être également recherchés à l'aide d'une gastroscopie.

L'évaluation pré-thérapeutique doit permettre de recenser les comorbidités qui peuvent avoir un impact significatif sur la progression de l'hépatite C ou limiter l'espérance de vie, ainsi que de faire le point sur les co-médications. Les comorbidités recherchées comprennent en particulier des pathologies comme l'hépatite auto-immune, les co-infections VHB et/ou VIH, le syndrome métabolique, etc. Il est également important de rechercher la présence de possibles facteurs de risque de progression de la fibrose hépatique comme la consommation d'alcool et/ou de tabac.

4.2 Indications thérapeutiques

Chez les personnes coinfectées VIH-VHC, l'objectif du traitement anti-VHC est d'obtenir une réponse virologique soutenue (RVS) 24 semaines après la fin du traitement, qui se définit par la persistance dans le temps d'un ARN VHC indétectable. L'obtention d'une RVS dépend de plusieurs facteurs notamment le génotype viral (ce qui est de moins en moins vrai avec les AAD), l'âge du patient (< 40 ans), le stade de fibrose, la charge virale VHC pré-thérapeutique (≤ 600.000 UI/ml), l'indice de masse corporelle (IMC) < 25, et la présence d'une réponse virologique précoce.

Même si la décision d'initier un traitement anti-VHC chez un patient fait encore l'objet d'une concertation pluridisciplinaire, les recommandations françaises actuelles préconisent la mise sous traitement VHC du plus grand nombre possible de patients coinfectés chroniques VIH-VHC.

En pratique, la décision d'initier un traitement anti-VHC dépend notamment de :

- La situation clinique : En effet l'absence de négativation spontanée de la virémie dans les 3 premiers mois d'une hépatite C aiguë, la présence de manifestations extra-hépatiques (vascularite cryoglobulinémique etc.) ou encore la présence d'une cirrhose décompensée, imposent l'instauration d'un traitement anti-VHC.
- Le degré de la fibrose hépatique, au plan histologique une fibrose hépatique significative (\geq F2 avec le score Metavir), quel que soit le degré d'activité, ou une fibrose hépatique modérée (F1) associée à des signes d'activité importante (\geq A2) constitue un argument suffisant pour la mise en route d'un traitement anti-VHC.
- Le type de réponse à un éventuel traitement antérieur,
- Le caractère potentiellement délétère d'une inflammation chronique liée ou non au VIH,
- La présence d'autres facteurs de progression de la maladie hépatique (stéato-hépatite et autres comorbidités hépatiques).

A noter qu'un taux de transaminases normal n'est pas un argument pour retarder l'initiation d'un traitement anti-VHC, et dans ce cas l'évaluation de l'atteinte hépatique est nécessaire.

De façon générale lorsque le traitement des deux infections s'impose, le traitement antirétroviral (i.e. traitement contre le VIH) est prioritaire sur le traitement contre l'hépatite C car un traitement efficace permet de diminuer la progression de la fibrose et de réduire la mortalité liée à l'hépatite C. Il faut donc prendre en compte le risque d'hépatotoxicité du traitement antirétroviral.

4.3 Evolution du traitement de l'hépatite C depuis la découverte du VHC

Depuis la découverte du VHC en 1989, la prise en charge thérapeutique de l'infection par le VHC a connu une évolution très remarquable en termes de type et durée de traitement, d'efficacité et de tolérance.

L'ère de l'interféron

En effet, le traitement de l'hépatite C chronique a commencé au début des années 1990 avec l'interféron alfa, qui était utilisé à la posologie de 3 à 5 millions d'unités, 3 à 5 fois par semaine pendant six mois, par injection sous-cutanée. Les taux de guérison étaient faibles, allant de 10% à 20% des patients traités. Le mode d'action de ce médicament injectable était la stimulation du système immunitaire, il ne s'attaquait pas directement au VHC.

Ce n'est qu'en 1998, avec la mise sur le marché de la ribavirine qui était administrée par voie orale en combinaison avec l'interféron que les taux de guérison ont connu une augmentation spectaculaire, atteignant en moyenne 37% à 43%.

En 2002, le traitement de l'hépatite C a connu une avancée avec l'arrivée de l'interféron alfa pégylé. En effet, la pégylation de la molécule d'interféron alpha a permis l'augmentation de la durée de vie de la molécule dans l'organisme et une plus grande efficacité antivirale. Une injection sous-cutanée hebdomadaire, associée à la ribavirine et avec des posologies adaptées au poids, permettait d'obtenir un taux de RVS pouvant atteindre 56% [9]. Jusqu'en 2011, cette combinaison était la seule stratégie thérapeutique disponible. Cependant, cette combinaison thérapeutique était associée à de nombreux effets secondaires comme la survenue ou l'accentuation de symptômes dépressifs et une grande fatigue liées à l'anémie [9]

Première génération d'inhibiteurs de protéase

En 2011, une meilleure compréhension du cycle de vie et du génome viral (notamment la réplication) du VHC a permis le développement des inhibiteurs de la protéase du virus, notamment le bocéprévir et le télaprévir. Ces médicaments ciblent directement le VHC (les protéines virales) et empêchent la réplication du virus. C'est l'ère de la trithérapie, qui constitue la première étape de la révolution thérapeutique. La combinaison du traitement précédent (l'interféron alpha et la ribavirine) avec le bocéprévir ou le télaprévir a permis d'obtenir un taux de réponse oscillant entre 79% 82%, en fonction de génotype du VHC [204], notamment plus élevé pour le génotype1, qui représente environ 50% des cas en France. Cependant, le succès du bocéprévir et du télaprévir a été de courte durée et ces médicaments ont été très vite abandonnés à cause de leurs très nombreux et graves effets secondaires, notamment les effets cutanés (télaprévir) avec des rashes sévères dans 5 à 10 % des cas [205], et une anémie (télaprévir ou bocéprévir) [206]. L'un des inconvénients de ce traitement était le nombre de gélules à

prendre quotidiennement par les patients. En effet en plus de 4-6 gélules de ribavirine par jour, les patients devaient également prendre 12 gélules par jour pour le bocéprévir ou 6 gélules par jour pour le télaprévir avec des prises espacées de 8 h ou 12 h. Ces deux antiviraux oraux restent le traitement de référence en 2013, notamment chez les patients ayant une fibrose extensive, une fibrose intermédiaire ou une cirrhose [206].

Arrivée des AAD, espoir d'un meilleur contrôle de l'infection par le VHC

En fin 2013 et début 2014, l'arrivée sur le marché de nouveaux médicaments antiviraux donne un grand espoir pour l'éradication de l'infection par le VHC. En effet, les nouvelles molécules antivirales, les antiviraux à action directe ont pour cibles les différentes parties du virus qui sont indispensables dans le processus de la réplication virale. Les antiprotéases (comme le siméprévir et le paritaprévir) s'attaquent à la protéase NS3 du virus, cependant, elles ne sont efficaces que sur les génotypes 1 et 4 [207–209]. Les inhibiteurs de NS5A (comme le daclatasvir, le lédirasvir ou l'ombitasvir) interviennent dans l'inhibition du complexe NS5A du virus qui est un élément essentiel de la fonction de la polymérase. Cependant leur efficacité varie selon les génotypes du virus. Par exemple, le lédirasvir est efficace seulement sur les génotypes 1, 4, 5 et 6, alors que le daclatasvir est pangénotypique [210,211]. Les inhibiteurs de NS5B sont nucléosidiques (sofosbuvir) ou non nucléosidiques (dasabuvir) et possèdent une action d'inhibition de la polymérase virale. Le sofosbuvir est également considéré comme pangénotypique et pourrait lutter contre la résistance virale [212,213]. Ces molécules, notamment le siméprévir et le sofosbuvir sont dans la plupart des cas combinées l'une ou l'autre à l'interféron alpha et à la ribavirine, et administrées pendant généralement 12 ou parfois 24 semaines. Plusieurs autres molécules de mieux en mieux tolérées et de plus en plus efficaces font leur apparition dans la pratique médicale. Les stratégies thérapeutiques peuvent désormais se passer de l'interféron et/ou de la ribavirine, donnant ainsi lieu à l'ère du traitement sans interféron [214].

Avec cette nouvelle génération de traitements, les stratégies thérapeutiques apparaissent très efficaces et bien tolérées avec des taux de RVS pouvant atteindre 95% à 100% après un traitement de 12 ou 24 semaines chez la majorité des personnes porteuses d'infection chronique par le VHC, même dans les profils cliniques très complexes [215–218]. Cependant ces traitements sont très coûteux et ne sont pas disponibles pour tous les patients infectés, ni même dans tous les pays du monde.

4.4 Stratégie de traitement de l'hépatite C chez les personnes vivant avec le VIH

Chez les personnes vivant avec le VIH, la co-infection VIH-VHC constitue un facteur de risque d'évolution plus rapide de la fibrose hépatique, de la cirrhose du foie ou d'évolution vers le décès [219,220]. Par ailleurs, plusieurs travaux ont montré que la guérison de l'infection par le VHC était associée à une régression de la fibrose hépatique, de la cirrhose du foie [221,222], mais aussi à une réduction du risque de décès chez les patients coinfectés VIH-VHC [201,202]. De nos jours, les stratégies de traitement à la disposition des personnes coinfectées VIH-VHC sont de plus en plus nombreuses, avec des taux de RVS aussi élevés que chez les personnes mono-infectées par le VHC et une durée du traitement similaire [223]. Pour la plupart des recommandations internationales, la présence de la co-infection par le VIH constitue un critère suffisant pour l'initiation du traitement contre l'hépatite C. Ce traitement doit se faire de la même manière que chez les patients mono-infectés par le VHC [203,224,225], mais nécessite la prise en compte des interactions médicamenteuses entre les antiviraux et les antirétroviraux. Dans l'étude conduite aux Etats-Unis, Astral 5 [226], 104 patients coinfectés VIH-VHC recevaient un traitement antirétroviral avec un inhibiteur de protéase (dans 50% des cas), un inhibiteur non nucléosidique (dans 13%), un inhibiteur de l'intégrase (dans 36%) ou un autre traitement (dans 7% des cas), mais également un traitement de l'hépatite C, une combinaison de sofosbuvir et de velpatasvir pendant 12 semaines. Les auteurs ont observé une bonne tolérance et une bonne efficacité pangénotypique avec un taux total de RVS de 95% à 12 semaines, allant de 92% chez les patients infectés par le génotype 1b et le génotype 3 à 95% chez les génotypes 1a et 100% chez les génotypes 2 et 4. Aucune interaction médicamenteuse n'a été rapportée et seuls des effets secondaires mineurs, notamment la fatigue (25%), les maux de tête (13%), et l'arthralgie (8%) ont été signalés. Dans une autre étude de cohorte multicentrique (Phase 3) EXPEDITION-2, une autre combinaison thérapeutique pangénotypique récemment approuvée Glécaprévir/Pibrentasvir, a été proposée à des patients coinfectés VIH-VHC pour une durée de 8 (pour les patients non cirrhotiques) ou 12 semaines. La RVS à 12 semaines (RVS12) était de 98% pour l'ensemble des participants et de 99,3% chez les patients non-cirrhotique et de 87,5% chez les patients cirrhotiques. Ces résultats montrent qu'il est possible avec les régimes thérapeutiques sans interféron, non seulement de minimiser voire d'éviter les interactions médicamenteuses, en particulier avec les ARV, mais aussi d'obtenir des taux de RVS élevés chez les personnes coinfectées par le VIH et le VHC (comparables à ceux obtenus chez les patients mono-infectés par le VHC), donnant espoir d'une élimination rapide du VHC dans cette population-clé.

En France, l'AFEF (Association Française pour l'Étude du Foie) recommande une prise en charge dans un parcours spécialisé pour les personnes coinfectées par le VIH-VHC [121]. Après un bilan initial composé de la recherche des comorbidités (consommation excessive d'alcool, surpoids ou obésité, diabète, syndrome métabolique, co-infection VHB, insuffisance rénale sévère), d'une évaluation de la sévérité de la maladie hépatique (fibrose hépatique), mais aussi d'autres analyses biologiques (bilan sanguin avec NFS plaquettes, ASAT, ALAT, gamma-glutamyltransférase (GGT), bilirubine, débit de filtration glomérulaire, albumine, taux de prothrombine, INR (International Normalized Ratio)), il est nécessaire de rechercher d'éventuelles interactions médicamenteuses.

Les stratégies thérapeutiques à utiliser doivent répondre aux critères d'efficacité (RVS supérieure à 95 %), de tolérance et de facilité d'utilisation (une prise quotidienne pendant une durée courte de traitement, inférieure ou égale à 12 semaines), tout en prenant en compte les interactions médicamenteuses. Ainsi deux options thérapeutiques sont récemment possibles quel que soit le génotype du VHC [121] :

Sofosbuvir + Velpatasvir pendant 12 semaines, avec une RVS > 95% quel que soit le génotype et la fibrose hépatique [213].

Glecaprevir + Pibrentasvir pendant 8 à 16 semaines, permettant d'obtenir une RVS > 95% quel que soit le génotype [227,228].

5. Problématique de l'accès au traitement de l'hépatite C chronique

Depuis quelques années dans la plupart des pays développés, les recommandations sur la prise en charge de l'hépatite C préconisent un accès universel aux traitements, cela se traduisant par une croissance remarquable des taux d'initiation des traitements [18,229]. Dans la cohorte européenne EuroSIDA, entre 2011 et 2016, seul le quart (25,8%) des participants porteurs chroniques du VHC avait reçu une thérapie anti-VHC [17]. L'accès universel aux traitements de l'infection par le VHC n'est donc pas encore effectif.

Ainsi, dans le monde en 2015, moins de 10% des personnes diagnostiquées porteurs chroniques du VHC bénéficiaient d'un traitement contre le VHC [230].

Dans la littérature scientifique, plusieurs travaux [19,20,231,232] ont rapporté des obstacles à plusieurs niveaux de la cascade de soins, notamment du diagnostic à l'initiation du traitement de l'infection par le VHC. Ces obstacles peuvent être liés au patient, au soignant, voire au système de santé.

5.1 Barrières liées aux patients

Les facteurs liés aux patients pouvant faire obstacle à l'initiation du traitement VHC incluent la méconnaissance de l'infection par le VHC et des traitements disponibles, la crainte des effets secondaires des traitements, et la présence de comorbidités qui peuvent constituer des contre-indications à l'initiation du traitement. En effet une mauvaise connaissance du VHC par les patients combinée à la mauvaise perception de l'infection par le VHC et à la peur d'être stigmatisé peuvent faire entrave à leur recherche de soins liés aux VHC, y compris à leur perception de la nécessité d'initier un traitement [233,234]. La situation socio-économique des patients, notamment la pauvreté, le chômage, le manque de transport, le logement instable, l'incarcération, la stigmatisation ont également été identifiés comme des obstacles importants à la prise en charge du VHC. Dans une cohorte de patients coinfectés VIH-VHC au Canada, les participants avec un revenu annuel inférieur à 18000 dollars canadiens étaient moins susceptibles d'initier un traitement VHC que ceux ayant un revenu annuel supérieur à ce seuil [20].

Les comorbidités psychiatriques sont fréquentes chez les personnes vivant avec l'infection par le VHC [235,236]. En raison des effets indésirables psychiatriques de l'interféron comme les sauts d'humeur, l'irritabilité ou la dépression [237], les troubles psychiatriques constituaient une barrière à l'accès au traitement VHC à l'ère du Peg-IFN. Cependant avec les nouveaux traitements à base des AAD, efficaces et bien tolérés, les troubles psychiatriques ne constituent plus une contre-indication à l'initiation du traitement VHC et l'obstacle potentiel lié aux troubles psychiatriques peut être surmonté dans le cadre d'une prise en charge multidisciplinaire.

L'usage de drogues injectables est reconnu comme l'un des facteurs de risque d'acquisition du VHC. Bien que les usagers de drogues injectables représentent une proportion élevée des nouvelles infections par le VHC, très peu d'entre eux ont accès au traitement [21].

5.2 Barrières liées aux soignants

Les soignants jouent un rôle central dans le processus de mise sous traitement en déterminant l'éligibilité au traitement des patients infectés par le VHC. Les obstacles liés aux soignants sont la résultante de la qualité de la relation soignants-patients, basée sur la perception des patients par les soignants (et inversement). Dans la plupart des études les soignants évoquent comme motifs de refus de proposer un traitement anti-VHC à leurs patients la présence de comorbidités psychiatriques, la persistance de comportements addictifs, notamment la consommation de drogues illicites ou d'alcool, et le risque potentiel de réinfection via l'usage de substances [19,234]. En 2011, au Canada, dans une étude d'envergure nationale conduite auprès de médecins spécialistes du VHC, seuls 20% d'entre eux envisageraient de dispenser un traitement anti-VHC aux UDI toujours actifs [238]. D'autres études, par contre, mentionnent comme obstacles au traitement anti-VHC, la faible connaissance sur l'infection par le VHC et les recommandations de prise en charge, et une disponibilité limitée des spécialistes du VHC, en charge de prendre la décision de mise sous traitement et de suivre les patients [231,239].

Même si dans la pratique l'accès universel au traitement de l'hépatite C n'est pas tout à fait effectif dans les pays développés, la plupart des obstacles susmentionnés apparaissent surmontables à l'ère des nouveaux traitements à base des AAD. Mis à part les effets secondaires mineurs qu'ils présentent, ces traitements présentent également une efficacité dans les populations-clés (comme les usagers de drogues injectables et les patients coinfectés VIH-VHC) similaire à celle observée dans les autres populations VHC + [240].

CHAPITRE II

CADRE DE REALISATION DE LA THESE ET SOURCES DE DONNEES

1. Cadre de réalisation de la thèse

1.1 Unité Mixte de Recherche (UMR) 1252 INSERM/IRD

La plus grande partie de mes travaux de thèse s'est déroulée dans l'Unité Mixte de Recherche (UMR) 1252 INSERM/IRD, dirigée par le Professeur Roch Giorgi, affiliée à Aix-Marseille Université et ayant pour thématique les "Sciences Economiques et Sociales de la Santé et le Traitement de l'Information Médicale (SESSTIM)". Cette thèse est financée par une bourse doctorale de l'Institut hospitalo-universitaire (IHU) Méditerranée infection dirigé par le Professeur Didier Raoult¹.

Le SESSTIM regroupe trois équipes multidisciplinaires dont l'expertise porte sur les sciences humaines et sociales, la recherche communautaire, les sciences économiques, l'épidémiologie, la psychologie de la santé, l'anthropologie, la sociologie, la géographie, l'e-santé, la biostatistique et l'informatique médicale. Il s'agit de l'équipe CAN-BIOS (Cancers, Biomédecine et Société) dont les recherches sont axées sur le cancer, l'équipe SanteRCom (Santé et Recherche Communautaire) qui s'intéresse aux maladies infectieuses et aux addictions, et de l'équipe QuantTIM (méthodes Quantitatives et Traitement de l'Information Médicale) axée sur le traitement de l'information médicale.

Dans le cadre de ma thèse, j'ai été accueilli dans l'équipe SanteRCom, placée sous la responsabilité du Dr. Bruno Spire, et qui associe des chercheurs CNRS, INSERM et IRD à des enseignants-chercheurs de l'Université d'Aix-Marseille et membres du Service de Santé des Armées.

Les axes de recherche de cette équipe intègrent des problématiques rencontrées par les pays du Nord comme par ceux du Sud et qui mobilisent de larges compétences en sciences économiques et sociales, santé publique et biostatistiques : la prise en charge globale (médicale et psychosociale) des maladies transmissibles, dans leurs dimensions individuelles et institutionnelles, et dans des contextes d'innovations médicales ; les effets et les leviers des interventions de prévention. Le premier axe de recherche porte principalement sur le VIH et s'intéresse aux perceptions et aux comportements des patients dans le soin ainsi qu'à la prévention diversifiée intégrant des outils biomédicaux (PreP, « treatment as prevention », etc.).

¹ <http://www.mediterranee-infection.com/>

Le second axe de recherche s'intéresse à la réduction des risques auprès des usagers de drogue, aux consommations problématiques d'alcool et à l'accès aux soins des personnes atteintes par les virus des hépatites.

Ces thématiques sont abordées en utilisant aussi bien des méthodes qualitatives que quantitatives à travers des études de divers types (enquêtes, cohortes, essais cliniques), longitudinales ou transversales.

L'équipe SanteRCom est impliquée dans plusieurs projets de recherche aussi bien en France qu'en Europe en collaboration avec d'autres équipes multidisciplinaires. Elle mène également des projets de recherche en Afrique centrale, australe et de l'ouest en apportant ses connaissances et son expertise en santé publique.

1.2 British Columbia Centre for Excellence in HIV/AIDS (BC-CfE HIV/AIDS)

Dans le cadre de ma thèse, j'ai effectué un séjour de recherche à l'international de trois mois (du 1er Juin au 31 Août 2018) au BC-CfE à Vancouver au Canada. Ce séjour a été financé par le Réseau Doctoral de Santé Publique (RDSP) de l'Ecole des Hautes Etudes en Santé Publique (EHESP) et le SESSTIM.

Le BC-CfE a été créé en 1992 avec pour mission de fournir des soins de qualité et des traitements adéquats aux PVVIH, d'éduquer les professionnels de la santé et de promouvoir des politiques fondées sur des données probantes en vue d'améliorer la prévention contre le VIH/sida et les maladies associées (VHC, toxicomanie). Le BC-CfE est associé à l'hôpital Providence Health Care (PHC) et travaille en étroite collaboration avec la John Ruedy Immunodeficiency Clinic (IDC) et le service VIH/sida et toxicomanie de l'hôpital St. Paul.

Le BC-CfE est actuellement dirigé par le Dr Julio Montaner. Il est composé de sept unités de recherche dont le British Columbia Center on Substance Use (BCCSU) dirigé par Dr Evan Wood et le « Epidemiology and Population Health » dirigé par le Dr Rolando Barrios.

Au cours de mon séjour, j'ai travaillé dans les deux unités de recherche sur deux sujets aux approches méthodologiques différentes : une étude qualitative (avec le BCCSU) et une étude quantitative (avec l'équipe « Hepatitis C Research Program » de « Epidemiology and Population Health »).

2. Sources des données

Mon travail de thèse a été réalisé en utilisant les données recueillies dans la cohorte ANRS CO13-HEPAVIH.

2.1. La cohorte ANRS CO13 HEPAVIH

La cohorte ANRS CO13 HEPAVIH est une cohorte nationale prospective, multicentrique d'individus coinfectés VIH-VHC suivis dans des centres de soins de l'infection à VIH. Cette cohorte impliquait initialement plus de 17 centres cliniques et hospitaliers pour atteindre 29 centres en 2015.

2.1.1 Objectifs

Les principaux objectifs de cette cohorte, initiée en 2005 étaient de :

- Décrire l'histoire naturelle de la co-infection VIH-VHC en termes de morbidité et de mortalité, investiguer ses déterminants et comprendre les interactions entre ces deux virus et leurs traitements ;
- Etudier l'accès, la réponse et la tolérance aux nouvelles molécules anti-VHC et déterminer les facteurs associés (virologiques, pharmacologiques, environnementaux et sociaux) à la réponse et à la tolérance en soins courants chez les patients coinfectés par le VIH et le VHC.

2.1.2 Critères d'inclusion

Au cours de la première phase d'inclusion dans la cohorte (2005-2008), les participants devaient satisfaire les critères suivants :

- Être âgé d'au moins 18 ans,
- Être séropositif au VIH-1,

- Être infecté par le virus de l'hépatite C à l'inclusion (le diagnostic étant fait par la détection de l'ARN VHC par PCR, effectué il y a moins d'un an), OU avoir une recherche négative de l'ARN VHC par PCR six mois après l'arrêt d'un traitement contre le VHC,
- Être inclus dans l'une des cohortes de l'ANRS, ou suivis dans l'un des centres cliniques associés
- Avoir donné leur consentement écrit [64].

Par la suite, les critères d'inclusion dans la cohorte ont été élargis (phases d'inclusion 2 et 3), comme décrit dans la section suivante.

2.1.3 Suivi des participants

Le suivi des patients inclus dans la cohorte était initialement planifié pour durer cinq ans environ ; cette durée a été prolongée à neuf ans à la suite de l'amendement n°7 du 11 juillet 2011. Plus récemment, un second amendement prévoit de prolonger le suivi des participants à la cohorte jusqu'en 2022.

Le recrutement dans cette cohorte s'est déroulé en trois phases :

- La première phase de recrutement, qui s'est déroulée entre décembre 2005 et décembre 2008, a permis d'inclure 1175 patients adultes, séropositifs au VIH, et porteurs chroniques du VHC (n=1048) ou ayant une recherche négative de l'ARN VHC par PCR six mois après l'arrêt d'un traitement contre le VHC (n=127).
- La deuxième phase (septembre 2011 - mars 2016) quant à elle, a permis le recrutement de 205 patients dont 133 patients guéris spontanément du VHC (i.e. sans traitement anti-VHC), et 72 patients initiant un traitement anti-VHC par trithérapie (peg-IFN, ribavirine, télaprévir ou bocéprévir).
- Pour la troisième phase, (juin 2014 – novembre 2015), ont été inclus dans la cohorte les patients ayant bénéficié, qui bénéficient ou vont bénéficier dans les six mois d'un traitement anti-VHC par une combinaison de nouvelles molécules anti-VHC avec ou

sans peg-IFN et/ou ribavirine. A la fin des inclusions dans cette phase, 479 nouveaux participants ont pu être inclus.

La fréquence du suivi dans la cohorte dépend du stade histologique de la maladie hépatique. Un suivi standard annuel est prévu pour les patients non porteurs de cirrhose du foie et un suivi semestriel pour les patients ayant une cirrhose du foie. Les caractéristiques cliniques et biologiques des patients sont recueillies au cours de chaque visite de suivi (cahier d'observation - CRF puis eCRF). Les caractéristiques démographiques et socio-comportementales des patients sont recueillies par questionnaire auto-administré.

Ces questionnaires sont proposés aux patients :

- pour les patients inclus au cours de la 1^{ère} phase : à leur inclusion dans la cohorte puis lors des visites annuelles (ainsi qu'en début, milieu et fin de traitement VHC pour les patients qui débutent un traitement durant leur suivi) ;
- pour les patients inclus au cours de la 2^e phase : en début, milieu et fin de traitement par peg-IFN, ribavirine, télaprévir ou bocéprévir ;
- pour les patients inclus au cours de la 3^e phase : en début et fin de traitement par AAD.

Ces questionnaires permettent notamment de recueillir des données relatives à la situation affective et sociale des patients, à leur consommation de produits psychoactifs et de médicaments, de tabac, d'alcool (évaluée avec l'échelle AUDIT-C [241]) à leur perception de la prise en charge du VHC, leur qualité de vie (mesurée avec l'échelle WHOQOL-HIV BREF [242]), leur observance au traitement antirétroviral et anti-VHC, et les symptômes ressentis au cours du traitement VHC et au cours des 4 semaines précédant chaque visite annuelle.

2.2 Données utilisées

Au cours de ma thèse, j'ai utilisé les données quantitatives collectées à l'aide des questionnaires annuels de suivi auprès des patients recrutés au cours de la première phase d'inclusion dans la cohorte ANRS CO13 HEPAVIH.

2.2.1 Les variables d'intérêt

Je me suis intéressé au cours de mes recherches aux facteurs socio-comportementaux et cliniques associés au stade de la maladie hépatique (évalué grâce au FIB-4, marqueur non invasif de fibrose hépatique) et à l'évolution au cours du temps du statut pondéral (et notamment à l'évolution vers le surpoids et l'obésité, évaluée à l'aide de l'indice de masse corporelle) chez les patients coinfectés VIH-VHC.

La fibrose hépatique

Pour évaluer le stade de fibrose hépatique chez les participants à la cohorte ANRS CO13-HEPAVIH, l'indice FIB-4 a été calculé à chaque visite. Cet indice combine l'âge et les marqueurs sériques des patients ALAT, ASAT et la numération plaquettaire [193].

Un score FIB-4 $< 1,45$ correspond à une fibrose non-cliniquement significative, un score FIB-4 supérieur à 1,45 correspond à une fibrose significative. Un score FIB-4 $> 3,25$ indique la présence d'une fibrose hépatique avancée [193].

Le statut pondéral

A chaque visite, les paramètres anthropométriques, (poids et la taille) des participants ont été renseignés. Dans le cadre de ce travail, le statut pondéral est défini par le calcul de l'indice de masse corporelle (IMC) évalué à partir de la taille du patient renseignée à l'inclusion (qui est supposée demeurer fixe durant le suivi) et du poids du patient mesuré à chaque visite. L'IMC est un outil objectif validé par l'OMS qui correspond au rapport du poids (en kg) par le carré de la taille (en mètres) [148].

Un participant avec un IMC supérieur ou égal à 25 est considéré comme étant en surpoids. A partir d'un IMC égal à 30, il est considéré comme présentant une obésité.

2.2.2 Les variables explicatives

Variables issues du CRF :

Les variables cliniques (statut pondéral, l'anémie, le stade clinique VIH/sida, le diabète, la fibrose) ;

Les variables liées aux traitements (statut par rapport au traitement VIH, durée du traitement antirétroviral, statut par rapport au traitement VHC) ;

Variables issues des questionnaires auto-administrés annuels :

Les variables sociodémographiques (âge, sexe, vit en couple, niveau d'études, statut d'emploi et perception des patients de leurs conditions de logement (confort et statut de propriété)) ;

Les variables relatives aux comportements de santé et style de vie

Définition de concept

Selon le glossaire de la banque de données en santé publique (BDSP), le comportement de santé se définit comme : « ... tout comportement ou toute activité faisant partie de la vie quotidienne mais qui influe sur l'état de santé de la personne. Presque tous les comportements ou activités peuvent avoir une influence sur la santé et dans ce contexte il peut être utile de considérer les comportements liés à la santé comme partie intégrante des modes de vie d'un individu ou d'un groupe » [243]. Quant au style de vie d'un individu, Valette-Florence le considère comme « ...l'ensemble de son système de valeurs, de ses attitudes et activités et de son mode de consommation » [244]. Dans ce dernier cas, les attitudes et activités ne sont pas consciemment orientées vers l'objectif d'améliorer l'état de santé de l'individu.

Dans mon travail je me suis intéressé principalement aux habitudes de consommation (consommation de tabac, d'alcool, de cannabis, de café et de cacao) et l'IMC qui sont renseignés à chaque visite de patients dans la cohorte ANRS CO-13 HEPAVIH.

La consommation de café

A chaque visite de suivi, il est demandé à chaque participant d'évaluer sa consommation habituelle de café au cours des 6 derniers mois. La quantité de café consommée est exprimée

en nombres de tasses (une tasse correspondant à 150–200 ml) avec les propositions de réponse suivantes : 1) Jamais, 2) Occasionnellement, 3) Une tasse par jour, 4) Deux tasses par jour, 5) Plus de deux tasses par jour. Dans notre travail de thèse, sur la base de travaux antérieurs justifiant l'utilisation de ce seuil, la consommation élevée de café est définie comme une consommation d'au moins trois tasses par jour [202,245]. Le lien protecteur entre la consommation du café et l'effet bénéfique qu'elle produit sur le foie n'est en effet pas linéaire. Il a été ainsi démontré que l'effet bénéfique du café aussi bien sur le risque de progression des maladies hépatiques [246] que sur le risque de maladies cardiovasculaires [247] est maximal à partir d'une consommation quotidienne de trois à cinq tasses.

La consommation de cacao

Les participants à la cohorte ANRS CO-13 HEPAVIH sont invités à renseigner leurs habitudes de consommation de chocolat au cours des 6 derniers mois, avec les propositions de réponse suivantes : 1) Jamais, 2) Une fois par semaine ou moins, 3) Plusieurs fois par semaine, 4) Une fois par jour, 5) Plusieurs fois par jour.

La consommation d'alcool

La consommation d'alcool des participants à la cohorte a été évaluée à l'aide du questionnaire AUDIT-C (Alcohol Use Disorders Identification Test) [241] qui est un outil de dépistage de la consommation nocive d'alcool. Il est composé de 3 questions dont la réponse est cotée de 0 à 4 et qui renseignent sur la fréquence de consommation d'alcool, la quantité d'alcool consommée (en unités d'alcool, 1 unité d'alcool (UA) correspond à 11–14 g d'alcool) et la consommation importante au cours d'une même occasion (*binge drinking*). Dans HEPAVIH, ces données sont relatives aux 6 derniers mois précédant chaque visite.

Pour mes travaux, j'ai utilisé les catégories suivantes pour évaluer la consommation quotidienne d'alcool: consommation légère, définie comme une consommation inférieure à 1AU, consommation modérée (entre 1AU / jour et 3AU / jour pour les femmes ou 4AU / jour pour les hommes), consommation élevée et à risque pour la santé (supérieure à 3UA / jour pour les femmes et supérieure à 4UA / jour pour les hommes)[241,248,249].

Quant à la consommation massive ponctuelle d'alcool ou « binge drinking », elle est définie comme la consommation d'au moins six verres de boissons alcoolisées au cours d'une seule occasion dans les 6 derniers mois.

La consommation de drogues

Dans chaque questionnaire annuel, les participants à la cohorte étaient invités à renseigner leur utilisation au cours des 4 dernières semaines des produits psychoactifs suivants : cannabis, cocaïne, crack, héroïne/subutex, poppers, ecstasy, amphétamine/méthamphétamine, méphédronne, LSD/acides, kétamine, GHB/GBL et benzodiazépines. La fréquence de consommation était également demandée (occasionnelle, ≥ 1 fois/mois, ≥ 1 fois/semaine ou ≥ 1 fois/jour).

Variables issues des entretiens en face à face avec les médecins :

L'usage du tabac

Dans ANRS CO-13 HEPAVIH, les données sur l'usage du tabac sont issues des entretiens des patients en face à face avec leur médecin au cours des visites de suivi clinique. Ces données permettent de décrire le statut tabagique (actuel ou passé) et le nombre de cigarettes fumées par jour.

3. Analyses statistiques

3.1 Analyses descriptives

Pour chaque étude, les caractéristiques des participants à la cohorte ANRS CO13 HEPAVIH ont été décrites dans la population d'étude globale et en fonction des catégories des variables d'intérêt (fibrose hépatique avancée, oui/non ; surpoids/obésité, oui/non) à la dernière visite de suivi. Des tests statistiques appropriés ont été utilisés afin de comparer les caractéristiques des participants entre les différents groupes (test du Khi-2 ou test exact de Fisher pour les variables catégorielles, test t de Student pour les variables continues).

3.2 Modélisation

J'ai utilisé des modèles de régression univariés puis multivariés pour évaluer respectivement l'effet brut et l'effet ajusté de chaque variable explicative sur les variables dépendantes.

Modèles de régression

Deux types de modèles de régression ont été utilisés dans toutes les analyses de cette thèse. Leur choix est déterminé par le type de la variable dépendante (catégorielle, ordinale ou continue) et par la nature de l'analyse (transversale ou longitudinale).

- Le modèle de régression logistique classique, dans lequel la variable d'intérêt est catégorielle binaire et les variables explicatives catégorielles ou continues.
- Le modèle de régression logistique à effets mixtes, où la variable d'intérêt est catégorielle binaire avec plusieurs mesures effectuées par patient (mesures répétées à chaque visite de suivi). L'intérêt de ce modèle est qu'il permet de prendre en compte, à travers un effet aléatoire, les corrélations entre les mesures répétées d'un même individu. Ce type de modèle permet également de tester à la fois des variables fixes (par exemple, le genre) et des variables qui dépendent du temps (par exemple, variables cliniques, comportements de consommation).

L'analyse univariée consiste à estimer l'association entre chaque variable explicative et la variable d'intérêt (fibrose hépatique avancée ou surpoids/obésité). Les variables explicatives avec une p-valeur $\leq 0,20$ ou $\leq 0,25$ (test du rapport log-vraisemblance) dans ces analyses univariées ont été sélectionnées pour être incluses dans le modèle multivarié.

Les modèles multivariés finaux ont été construits en utilisant une procédure de sélection des variables pas à pas descendante basée sur le test du rapport de log-vraisemblance pour identifier les variables. Le seuil de significativité a été fixé à $p < 0,05$. Des interactions entre les variables explicatives ont également été testées. Les résultats ont été rapportés sous forme d'odds-ratio ajustés (aOR) avec des intervalles de confiance (IC) à 95%.

Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS, version 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, États-Unis).

CHAPITRE III

PROFIL SOCIO-COMPORTEMENTAL DES PATIENTS CO-INFECTES VIH-VHC INITIANT UN TRAITEMENT VHC : DIFFERENCES ENTRE AAD ET TRAITEMENTS ANTERIEURS PAR INTERFERON

1. Contexte et objectifs

Comme décrit précédemment, la prise en charge thérapeutique de l'infection par le VHC a connu une véritable révolution ces dernières décennies, avec le développement de nouveaux traitements hautement efficaces et très bien tolérés, les AAD. L'évolution de la nature des traitements contre l'infection par le VHC a été suivie d'une évolution des recommandations de prise en charge et par de nouveaux critères d'éligibilité aux traitements.

Bien que le taux d'initiation du traitement du VHC dans le contexte réel ait connu une progression significative à l'ère des AAD, il reste toujours à un niveau relativement faible, même dans les pays développés [17,250]. Malgré les déclarations d'accès universel dans plusieurs pays développés, il est clair qu'il existe encore de nombreux obstacles au traitement du VHC à surmonter, notamment des barrières liées aux patients, aux soignants et au système de santé. Les comportements de santé, notamment la consommation excessive d'alcool et ou de substances illicites, facteurs de risque de réinfection par le VHC [251–253], sont de possibles barrières persistantes à l'accès aux traitements VHC et sont fréquemment observés chez les patients coinfectés VIH-VHC.

A l'aide des données de la cohorte ANRS CO13 HEPAVIH, je me suis intéressé à décrire les caractéristiques socio-comportementales des patients coinfectés initiant un traitement VHC dans deux périodes distinctes : celle des traitements basés sur la combinaison Peg-IFN/ribavirine, et celle, plus récente des traitements par AAD.

2. Méthodes

Les principales caractéristiques sociodémographiques et comportementales des patients initiant un traitement VHC ont été comparées entre les deux groupes suivants :

- patients inclus dans la première phase de la cohorte ANRS CO-13 HEPAVIH et initiant un traitement VHC au cours de leur suivi (ces patients étaient exclusivement traités par Peg-IFN/ribavirine)
- patients inclus dans la troisième phase de la cohorte i.e. initiant un traitement VHC par AAD

3. Principaux résultats

Au total 580 patients ont été inclus dans cette analyse. Parmi eux, 347 (59,8%) ont initié un traitement à base de Peg-IFN et 233 (40,2%) un traitement par AAD (Fig. 4). L'âge moyen (\pm écart-type) était estimé à $47,8 \pm 7,6$ ans (étendu : de 23 à 71 ans). Les trois-quarts des participants étaient des hommes (75,9%) et un peu moins du cinquième (17,4%) avaient des conditions de logement peu stables (i.e. n'étaient ni propriétaires ni locataires de leur logement, et percevaient leur logement comme peu ou pas confortable).

Environ les deux cinquièmes de la population d'étude (38,6%) étaient des consommateurs de drogues. Un cinquième (20,7%) consommaient régulièrement ou quotidiennement du cannabis. Plus de la moitié (56,7%) avaient des antécédents d'utilisation de drogues par injection.

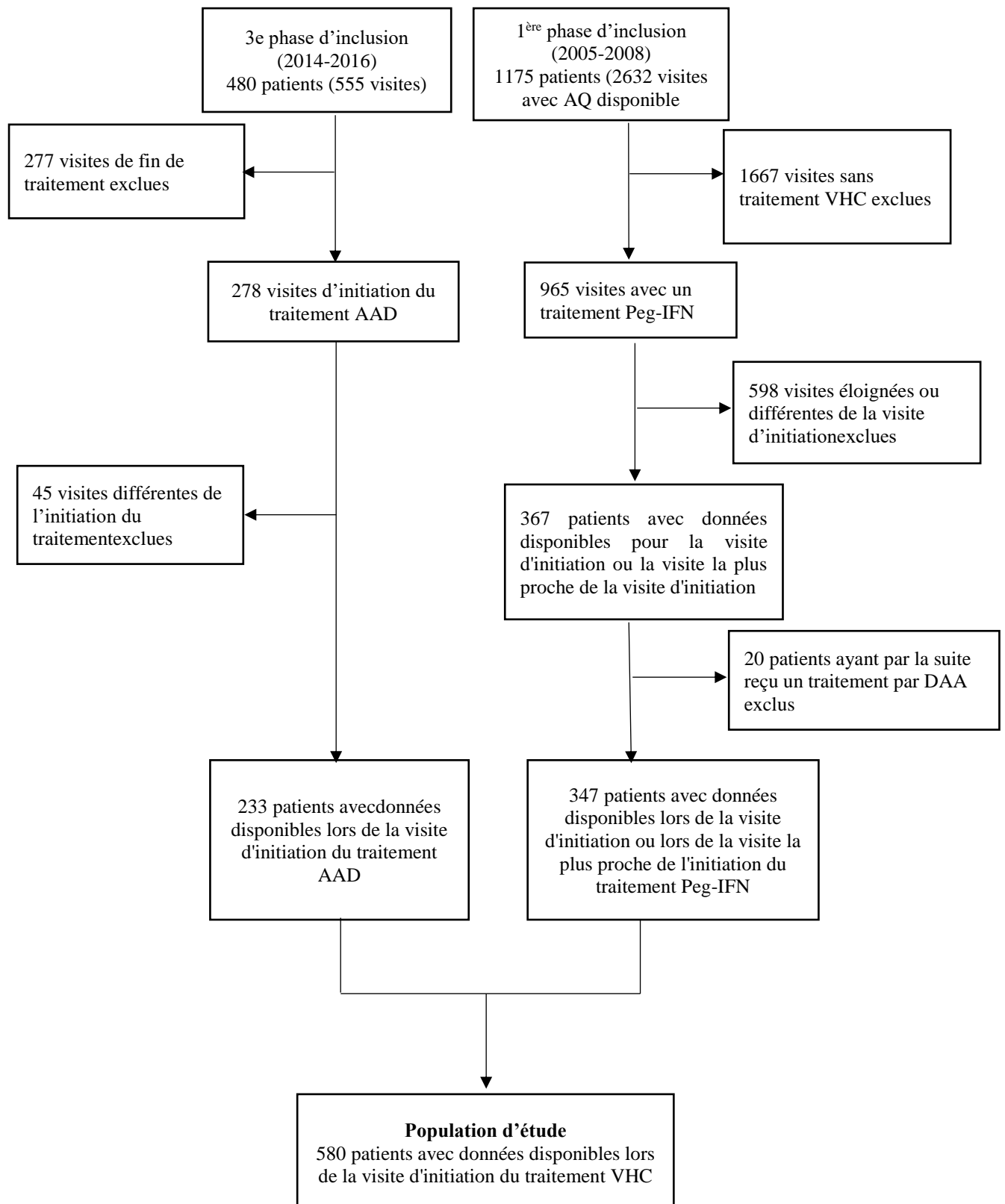
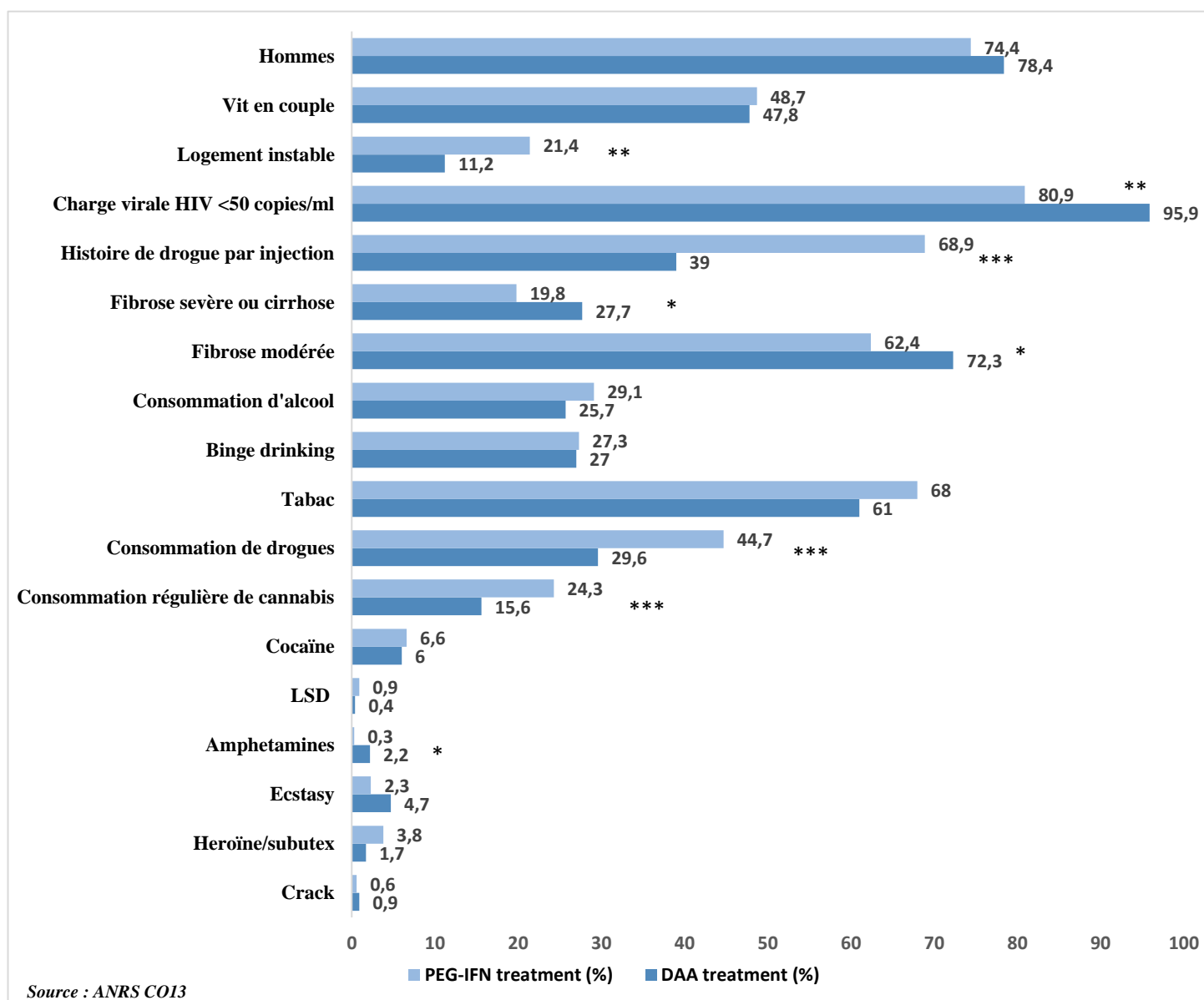


Figure 4: Diagramme de flux des patients inclus dans l'analyse comparative (caractéristiques des patients traités par Peg-IFN versus par AAD)

Les deux patients des groupes de traitements étaient significativement différents en ce qui concerne l'âge moyen (45 ans \pm 6 pour le groupe Peg-IFN vs 52 ans \pm 8 pour le groupe AAD, $p < 0,001$), la stabilité du logement, la consommation de drogues, l'usage régulier ou quotidien de cannabis, les antécédents d'injection de drogues, et la fibrose hépatique modérée ou sévère (Fig. 5).



* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$: significativement différent (test de Khi-2) ;

Figure 5: Comparaison des caractéristiques socio-comportementales des patients coinfectés VIH-VHC initiant des traitements par Peg-IFN et des traitements par AAD.

En analyse multivariée, les patients initiant un traitement par AAD étaient significativement plus âgés que les patients traités par Peg-IFN (aOR = 1,17 ; IC à 95% [1,13 ; 1,22]). Les patients initiant un traitement par AAD étaient moins susceptibles de déclarer un logement instable (0,46 [0,24 ; 0,88]), une consommation de cannabis (utilisation régulière ou quotidienne : 0,50 [0,28 ; 0,91] ; utilisation non régulière : 0,41 [0,22 ; 0,77]), ou des antécédents d'injection de drogue (0,19 [0,12 ; 0,31]) (Tableau 2).

Tableau 2: Profils socio-comportementaux des patients initiant un traitement VHC au cours de leur suivi dans la cohorte ANRS CO13 HEPAVIH : comparaison des caractéristiques à l'initiation entre patients traités par Peg-IFN et patients traités par AAD

N= nombre de patients	N (%)	Analyse descriptive			Régression
		Traitement Peg-IFN N(%)	Traitement AAD N(%)	p-valeur	logistique multivariée aOR [IC à 95%]
Traitement VHC	580	-	-	-	
<i>Peg-IFN</i>	347 (59,8)				
<i>AAD</i>	233 (40,2)				
Age (en années)	572	347	225		
<i>Moyenne (écart-type)</i>	47,8 (7,6)	45,1 (6,2)	52,00 (7,8)	0,0001	1,17 [1,13 - 1,22]
<i>Médiane (IIQ)</i>	48 (43 – 52)	45 (42 – 49)	52 (49 – 56)		
Logement instable	569	345	224	0,0016	
<i>Oui</i>	99 (17,4)	74 (21,4)	25 (11,2)		0,46 [0,24 - 0,88]
<i>Non</i>	470 (82,6)	271 (78,6)	199 (88,8)		1
Consommation de cannabis	516	305	211	0,0002	
<i>Jamais</i>	314 (60,9)	163 (53,4)	151 (71,6)		1
<i>Non- régulière</i>	95 (18,4)	68 (22,3)	27 (12,8)		0,41 [0,22 - 0,77]
<i>Régulière ou quotidienne</i>	107 (20,7)	74 (24,3)	33 (15,6)		0,50 [0,28 - 0,91]
Utilisation de drogue par injection	559	331	228	<0,0001	
<i>Oui</i>	317 (56,7)	228 (68,9)	89 (39,0)		0,19 [0,12 - 0,31]
<i>Non</i>	242 (43,3)	103 (31,1)	139 (61,0)		1

IIQ = intervalle interquartile ; aOR = odds-ratio ajusté

Afin d'éliminer les éventuels biais de sélection découlant du fait que certains centres n'ont pas participé à toutes les phases de la cohorte et/ou ont suivi un plus grand nombre de patients coinfectés usagers de drogues, j'ai effectué une analyse de sensibilité excluant les centres cliniques non impliqués dans les trois phases de la cohorte. En conséquence, seuls 27 centres cliniques ont été inclus dans l'analyse de sensibilité ce qui a conduit à exclure 26 patients (4,4%). Les résultats de l'analyse de sensibilité ont confirmé ceux de l'analyse multivariée principale.

4. Discussion

Les résultats de cette analyse mettent en évidence une évolution du profil des patients coinfectés VIH-VHC initiant un traitement VHC au cours de leur suivi dans la cohorte ANRS CO13 HEPAVIH. En effet les patients ayant un logement instable, ceux consommant régulièrement du cannabis ou encore ceux ayant un antécédent d'utilisation de drogues par injection étaient moins représentés parmi les patients traités par AAD que parmi les patients traités par Peg-IFN.

Plusieurs études de cohorte évoquent des restrictions d'accès au traitement liées à la consommation de substances illicites et à la précarité socio-économique [254,255]. Cependant, dans notre étude, il est probable que la majorité des patients coinfectés VIH-VHC présentant ces caractéristiques aient été traités et guéris à l'ère du Peg-IFN. Ce changement reflète plutôt une amélioration de l'accès au traitement de l'hépatite C dans les populations clés en France. En effet, dans un contexte où le traitement est utilisé comme outil de prévention et où l'efficacité des AAD est quasiment similaire dans tous les groupes de patients infectés par le VHC, il est recommandé de traiter tous les patients coinfectés par le VIH et le VHC, indépendamment du stade de la maladie et notamment dans les populations clé comme les usagers de drogues par injection, en vue de prévenir la transmission du VHC.

5. Articles rédigés dans cette thématique

Les premiers résultats sur l'évolution des caractéristiques des patients ont fait objet d'une communication affichée lors de la 9^{ème} conférence de l'IAS (International Aids Society) sur le VIH, du 23 – 26 Juillet 2017 à Paris. Ensuite des résultats préliminaires ont été utilisés pour la publication d'un article-correspondance dans le journal « Digestive Diseases and Sciences » en réponse à un article original sur la problématique de l'engagement des populations clé dans la cascade de soins VHC. Enfin ces résultats ont fait l'objet d'une publication en tant qu'article original dans le journal « PloS One ».

Yaya I, Roux P, Marcellin F, Salmon-Ceron D, Carrieri MP. **Unstable housing still a barrier to receiving HCV treatment in France (ANRS CO13 HEPAVIH cohort)**. Dig Dis Sci (2017) 62(10):2943–2944. <https://doi.org/10.1007/s10620-017-4703-y> (**Annexe 1**)

Yaya I, Roux P, Marcellin F, Wittkop L, Esterle L, Spire B, Dominguez S, Elegbe BA, Piroth L, Sogni P, Salmon-Ceron D, Carrieri M-P and the ANRS CO13 -HEPAVIH Study. **Evolution of patients' socio-behavioral characteristics in the context of DAAs: results from the French ANRS CO13 -HEPAVIH cohort of HIV-HCV co-infected patients.** PLoS ONE 2018. 13(7): e0199874. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0199874> (**Annexe 2**)

CHAPITRE IV

IMPACT DES COMPORTEMENTS DE SANTE ET STYLES DE VIE SUR LE RISQUE DE FIBROSE HEPATIQUE AVANCEE

1. Contexte et objectifs

Alcool et fibrose hépatique

L'alcool est l'une des boissons les plus consommées dans le monde, et près de 60% d'adultes en sont consommateurs dans les pays européens [256]. La fréquence de consommation et la quantité d'alcool consommé varient selon les régions et le niveau socio-économique des individus. Il est bien documenté que les effets nocifs de l'alcool apparaissent à partir de quatre unités d'alcool consommées par jour pour les hommes et de trois unités d'alcool par jour pour les femmes ou encore à partir de six unités d'alcool consommées en une seule occasion (*binge drinking*). Une unité d'alcool correspond à dix grammes d'alcool pur ou à un verre standard. Par ailleurs la Société Française d'Alcoologie définit le mésusage d'alcool (*unhealthy alcohol use* en anglais) comme toute forme de consommation d'alcool augmentant les risques de détérioration de la santé ou ayant déjà provoqué une altération de la santé de l'individu, y compris de son bien-être social [257]. La consommation à risque élevé ou excessive d'alcool constitue aujourd'hui l'une des causes majeures de mortalité et de morbidité dans le monde, notamment en lien avec les pathologies mentales, hépatiques, cardiovasculaires et les cancers. Par exemple, en population générale, la consommation à risque d'alcool est associée à des troubles de la fonction hépatique, à des troubles métaboliques et à la survenue de la stéatose hépatique, de la cirrhose de foie, voire du CHC [36]. L'alcool représente la deuxième cause de mortalité évitable (avec 49.051 décès en 2015) et la première cause de morbidité hépatique en France [258–260]. La consommation excessive d'alcool crée une accumulation de toxine alcoolique (notamment l'acétaldéhyde) et un dépôt de graisse dans les cellules hépatiques qui peuvent être à l'origine d'une inflammation hépatique chronique. Sans intervention, cet état d'inflammation chronique peut favoriser l'installation d'une fibrose hépatique, voire la survenue d'une cirrhose, d'une décompensation hépatique ou d'un CHC [261]. Par ailleurs, il a été rapporté dans plusieurs études que la prévalence de la consommation d'alcool est élevée chez les personnes coinfectées par le VIH et le VHC [262,263]. Dans cette population, une consommation d'alcool, même en faible quantité, constitue un fardeau supplémentaire aggravant les lésions inflammatoires hépatiques liées au VIH et au VHC. De ce fait, la consommation d'alcool affecte négativement les réponses immunitaires, la cytotoxicité hépatique, favorisant non seulement une persistance de l'infection par le VHC (en diminuant les chances de guérison spontanée), mais aussi une progression accélérée de la fibrose hépatique et une évolution plus rapide de la maladie hépatique vers la phase terminale et le décès [264–266]. Une étude de cohorte incluant des patients coinfectés VIH-VHC a montré une association

significative entre la consommation excessive d'alcool et un indice FIB-4 élevé [263]. Lim et al [50] ont également mis en évidence un effet nocif de l'alcool sur la fibrose hépatique chez les personnes coinfectedes VIH-VHC quel que soit leur niveau de consommation. Par ailleurs, dans une méta-analyse de 20 études incluant des personnes présentant une hépatite C chronique, une consommation élevée d'alcool était associée à un risque 2,33 fois plus élevé d'avoir une fibrose hépatique avancée ou une cirrhose de foie décompensée (par comparaison avec l'abstinence [267]. A l'ère des AAD, les taux de RVS obtenus après un traitement VHC sont similaires quel que soit le niveau de la consommation d'alcool [268]. En revanche, à l'ère des traitements antérieurs par Peg-IFN, la consommation d'alcool avait un impact négatif sur la réponse au traitement de l'hépatite C, en raison à la fois d'écarts à l'observance (en lien avec les nombreux effets secondaires de l'interféron et de la ribavirine) et d'un effet direct sur la réplication du VHC et le mécanisme d'action de l'interféron [266,269]. Par exemple, Pessione et al [270] avaient observé chez des patients avec une infection chronique par le VHC, une corrélation entre la quantité d'alcool consommée et l'augmentation des niveaux d'ARN du VHC.

Tabac et fibrose hépatique

L'usage de tabac représente la première cause de décès évitables, avec 73 000 décès liés à cet usage en 2013 [271]. En 2017 en France, 31,9% des adultes (18-75 ans) ont rapporté fumer du tabac de façon occasionnelle et 26,9% de façon quotidienne [271,272]. La prévalence du tabagisme reste élevée parmi les patients présentant une infection chronique par le VHC. Par exemple, des études de cohorte portant sur des personnes infectées par le VHC, avaient rapporté des pourcentages de fumeurs avoisinant les 68% [273,274]. Des études épidémiologiques portant sur des patients infectés par le VHC ont rapporté une association entre l'usage de tabac et le risque de développer un cancer du foie [275], ainsi que des taux élevés d'ALAT [276]. En revanche, une étude de cohorte incluant 1072 patients coinfectedes VIH-VHC l'usage de tabac n'a pas identifié l'usage de tabac comme un facteur de risque de progression de la maladie hépatique, y compris de la fibrose hépatique [273].

Usage de cannabis et fibrose hépatique

Par ailleurs, dans une étude antérieure dans la cohorte ANRS CO13 HEPAVIH, la consommation quotidienne de cannabis était associée à un risque réduit de présenter une stéatose hépatique (étude transversale, stéatose évaluée par échographie) [178]. En revanche,

dans la littérature scientifique, les études évaluant l'association entre usage de cannabis et fibrose hépatique dans le contexte de l'hépatite C aboutissent à des conclusions divergentes [174,277,278]. Deux études transversales incluant des patients VHC chroniques ont identifié l'usage quotidien de cannabis comme étant un prédicteur de la fibrose hépatique sévère [174,279]. Cependant, ces études restreintes (n=270 et n=204 patients) ont été menées sur des populations sélectionnées, essentiellement non coinfectedées par le VIH et peu ou pas exposées au traitement VHC. En revanche, deux grandes études de cohortes prospectives (n=690 et n=575) portant sur des personnes coinfectedées VIH-VHC n'ont mis en évidence aucune association significative entre l'usage de cannabis et la fibrose hépatique [277,278].

Consommation de certains aliments et boissons et fibrose hépatique

La consommation de certaines boissons comme le café ou le thé vert, ou encore la consommation de cacao présentent des bénéfices pour la santé en général et en particulier dans le contexte des maladies chroniques du foie, des maladies cardiovasculaires (MCV) et des pathologies métaboliques [29,180,246,280]. Ces aliments et boissons sont tous trois très riches en antioxydants et possèdent des propriétés anti-inflammatoires. Les données de la cohorte ANRS CO-13 HEPACVIH ont permis de mettre en évidence que la consommation quotidienne de café (au moins trois tasses) ou de cacao est significativement associée à un risque moins élevé de présenter des niveaux d'ALAT, et d'ASAT (enzymes hépatiques) supérieurs à 2,5 fois la normale chez les patients coinfectedés par le VIH et le VHC [245]. Plusieurs méta-analyses ont également montré, chez des patients présentant une hépatite C chronique, que la consommation de café est associée à une diminution significative du risque de progression de la fibrose hépatique [281] et du risque de CHC [30]. Dans une méta-analyse d'études observationnelles menées dans cette même population, les consommateurs de café avaient 35% moins de risque de développer une fibrose hépatique avancée que les non-consommateurs [41]. Par ailleurs dans une étude en population générale, Alkerwi et al [28] ont rapporté une relation inverse entre la consommation quotidienne de cacao et les niveaux d'insuline, l'index de HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insuline Resistance) et les enzymes hépatiques chez les adultes, évoquant un effet protecteur du cacao contre les risques de troubles cardio-métaboliques et hépatiques.

En France, il existe peu de données sur les comportements de santé et marqueurs de styles de vie (notamment la consommation d'alcool, de café ou de cacao) et leurs effets sur l'évolution de l'hépatite C chronique chez les patients coinfectedés VIH-VHC. Dans ce contexte particulier,

je me suis intéressé à l'analyse de l'influence de ces comportements et styles de vie sur le risque de fibrose hépatique avancée. Mes travaux ont visé plus spécifiquement à évaluer l'association entre consommation de café et risque de fibrose hépatique avancée, en prenant en compte de façon simultanée les niveaux de consommation d'alcool, et l'association entre consommation de cacao et risque de fibrose hépatique avancée. J'ai également testé la présence d'une éventuelle différence d'association selon le genre.

2. Méthodes

Les données collectées à l'aide des questionnaires auto-administrés au cours de la première phase de la cohorte ANRS CO13 HEPAVIH ont été utilisées pour répondre aux questions dans cette thématique. La population d'étude inclut les participants à la cohorte pour lesquels une évaluation de la fibrose hépatique et des données socio-comportementales sont disponibles à au moins un point du suivi. Les patients présentant des antécédents de carcinome hépatocellulaire et/ou de transplantation hépatique ou des antécédents de signes cliniques de cirrhose hépatique décompensée lors de l'inclusion sont exclus de l'analyse.

J'ai utilisé des modèles de régression logistique à effets mixtes univariés puis multivariés en vue d'identifier les facteurs associés à la présence d'une fibrose hépatique avancée (FIB-4 > 3.25) qui est la variable d'intérêt.

J'ai effectué également des analyses stratifiées par sexe afin de déterminer si les effets des covariables sur le risque de fibrose hépatique avancée étaient similaires chez les hommes et chez les femmes. Dans les analyses univariées stratifiées par sexe, les variables avec une valeur $p < 0,20$ dans au moins l'un des deux modèles (hommes ou femmes) ont été considérées comme candidates pour les deux modèles multivariés. Les deux modèles multivariés finaux ont été construits à l'aide d'une procédure de sélection des variables descendante (*backward*) basée sur le test du rapport de log-vraisemblance afin de retenir seulement les variables significatives ($p < 0,05$) dans au moins l'un des deux modèles.

3. Principaux résultats

Caractéristiques des patients lors de la dernière visite de suivi (avec un questionnaire auto-administré complété)

Au total, 1019 patients coinfectedés VIH-VHC (dont 69,7% d'hommes) ont été inclus dans l'étude avec un suivi médian de 5 ans (intervalle interquartile : 4–6 ans). Environ le tiers des patients (33,6%) avaient un niveau d'études supérieur ou égal au baccalauréat et près de la moitié (48,2%) avaient un emploi. L'âge des patients variait entre 19 et 75 ans avec un âge moyen (écart-type) de 47,8 ans (\pm 6,4 ans). Quinze pourcents des patients présentaient une fibrose hépatique avancée. La majorité (95,0%) recevaient un traitement antirétroviral. Par ailleurs, 13% des patients ne consommaient pas de cacao, 73,9% en consommaient moins d'une fois par jour et 13,1% au moins une fois par jour (Tableau 3).

Tableau 3: Caractéristiques de la population étudiée (N = 1019) à la dernière visite de suivi en fonction de la présence d'une fibrose hépatique avancée (FIB-4 > 3,25), cohorte ANRS CO13 HEPAVIH

	N=1019	n (%)	Fibrose hépatique avancée ^{1‡} (50 VM)		
			Non, N=824 (85,0%)	Oui, N=145 (15,0%)	p-valeur (Chi-2)
Age, ans (VM=0)					0,0007*
Moyenne (±ET)		47,8 (±6,4)	47,4 (±6,3)	49,3 (±7,0)	
Médiane (IQR)		47,7 (43,9 – 51,3)			
Sexe (VM=0), Masculin		710 (69,7)	570 (69,2)	106 (73,1)	0,3422
Vit en couple (VM=5), Oui		488 (48,1)	402 (49,0)	69 (47,9)	0,8165
Diplôme de baccalauréat (VM=152), Oui		291 (33,6)	240 (34,7)	38 (28,6)	0,1688
En emploi (VM=5), Oui		489 (48,2)	411 (50,2)	57 (39,3)	0,0158
Stade clinique CDC (VM=30)					0,5673
Stade A		446 (45,1)	370 (45,0)	62 (42,9)	
Stade B		260 (26,3)	221 (26,9)	36 (24,8)	
Stade C		283 (28,6)	231 (28,1)	47 (32,4)	
Taux de cellules CD4/mm³ (VM=39)					<0,0001*
Moyenne (±ET)		564 (±309)	593 (±311)	395 (±237)	
Médiane (IQR)		516 (341 – 733)			
Obésité² (VM=64), Oui		44 (4,6)	33 (4,1)	10 (7,3)	0,0987
Diabète (VM=0), Oui		11 (1,1)	7 (0,9)	3 (2,1)	0,1803
Sous traitement antirétroviral (VM=18), Oui		951 (95,0)	771 (95,1)	134 (93,7)	0,4965
ARN VIH indétectable (VM=40), Oui		887 (90,6)	743 (91,2)	124 (86,7)	0,0940
Statut vis-à-vis du traitement VHC (VM=0)					<0,0001
Pas encore traité		643 (63,1)	520 (63,1)	96 (66,2)	
Sous traitement / Traité, hépatite C chronique		170 (16,7)	115 (14,0)	44 (30,3)	
Traité, guéri du VHC		206 (20,2)	189 (22,9)	5 (3,5)	
Consommation d'alcool[‡] (VM=47)					<0,0001
Abstinent		283 (29,1)	218 (27,7)	48 (34,3)	
Légère		467 (48,0)	402 (50,1)	45 (32,1)	
Modérée		166 (17,1)	130 (16,5)	31 (22,2)	
Élevée		56 (5,8)	37 (4,7)	16 (11,4)	
Binge drinking³ (VM=18), Oui		276 (27,6)	214 (26,4)	49 (34,3)	0,0530
Consommation élevée de café[‡] (VM=37), Oui		269 (27,4)	233 (29,3)	19 (13,5)	<0,0001
Usage de cannabis[‡] (VM=146), Oui		244 (27,9)	200 (28,3)	31 (25,4)	0,5068
Usage de tabac (VM=97)					0,5038
Jamais fumeur		116 (12,6)	102 (13,2)	13 (9,7)	
Ancien fumeur		147 (15,9)	123 (16,0)	21 (15,7)	
Fumeur actuel		658 (71,5)	545 (70,8)	100 (74,6)	
Consommation de cacao (VM=15)					0,0006
Jamais		127 (13,0)	88 (11,1)	31 (22,6)	
Moins d'une fois par jour		723 (73,9)	595 (74,8)	94 (68,6)	
Une fois par jour		76 (7,8)	64 (8,1)	10 (7,3)	
Deux fois ou plus par jour		52 (5,3)	48 (6,0)	2 (1,5)	
Groupe de transmission VIH (VM=3)					0,0546
Usage de drogues par injection		642 (63,2)	509 (62,0)	102 (70,3)	
Autre		374 (36,8)	312 (38,0)	43 (29,7)	

* Test T de Student

** Test de Fisher

VM: valeurs manquantes ; IQR = intervalle interquartile; ET = écart type.

¹: indice FIB-4 ≥ 3,25; ‡: 50 valeurs manquantes

²: Basé sur la classification OMS de l'indice de masse corporelle (IMC): L'obésité était définie comme un IMC > 30kg/m²

³: Défini comme la consommation de six boissons alcoolisées (unités) ou plus à une occasion au cours des six mois précédents.

⁴: Définie comme la consommation d'au moins 3 tasses de café par jour.

⁵: au cours des 6 derniers mois.

Dans la population d'étude, seulement 36,9% des patients recevaient ou avaient reçu un traitement VHC. De plus, les patients guéris de l'hépatite C étaient moins susceptibles d'avoir une fibrose hépatique avancée ($p < 0,0001$) comparés aux patients toujours coinfectés VIH-VHC (Fig. 6)

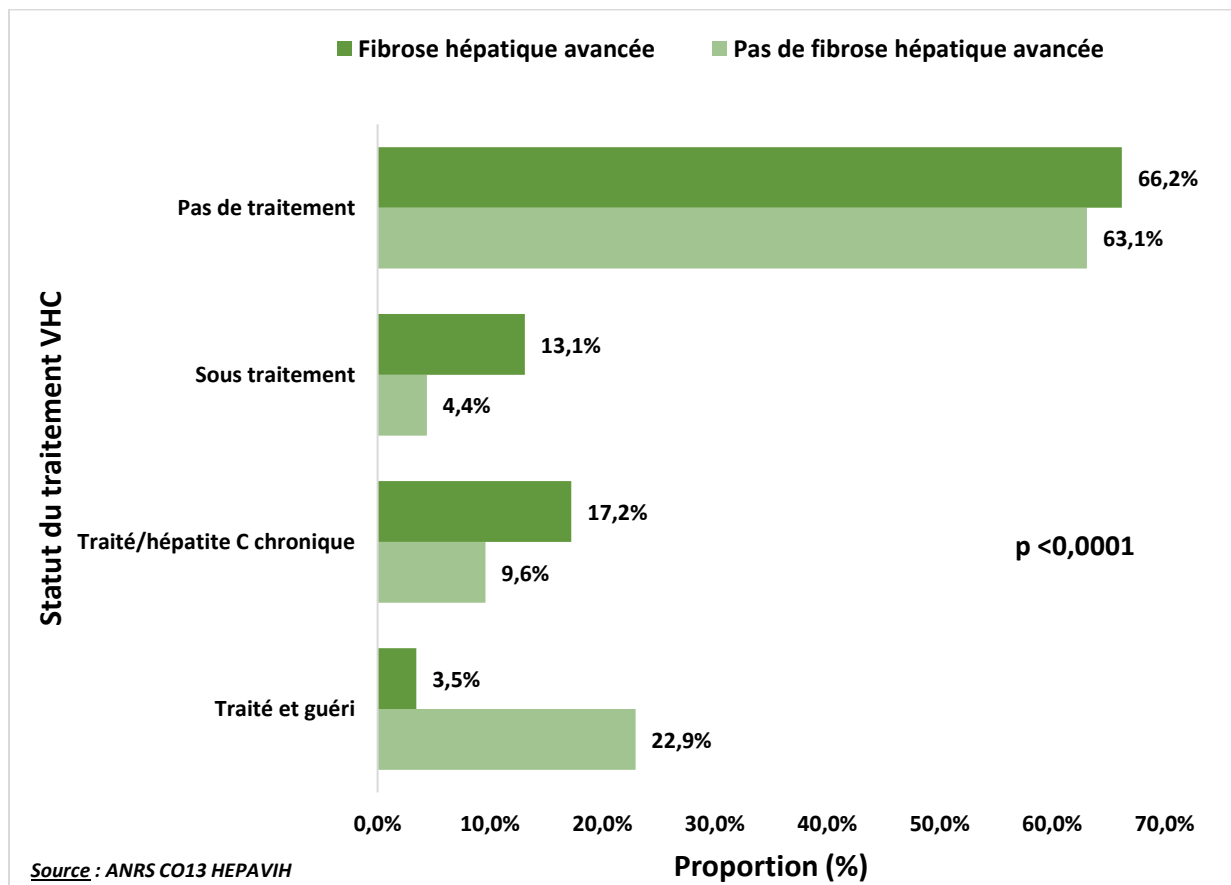
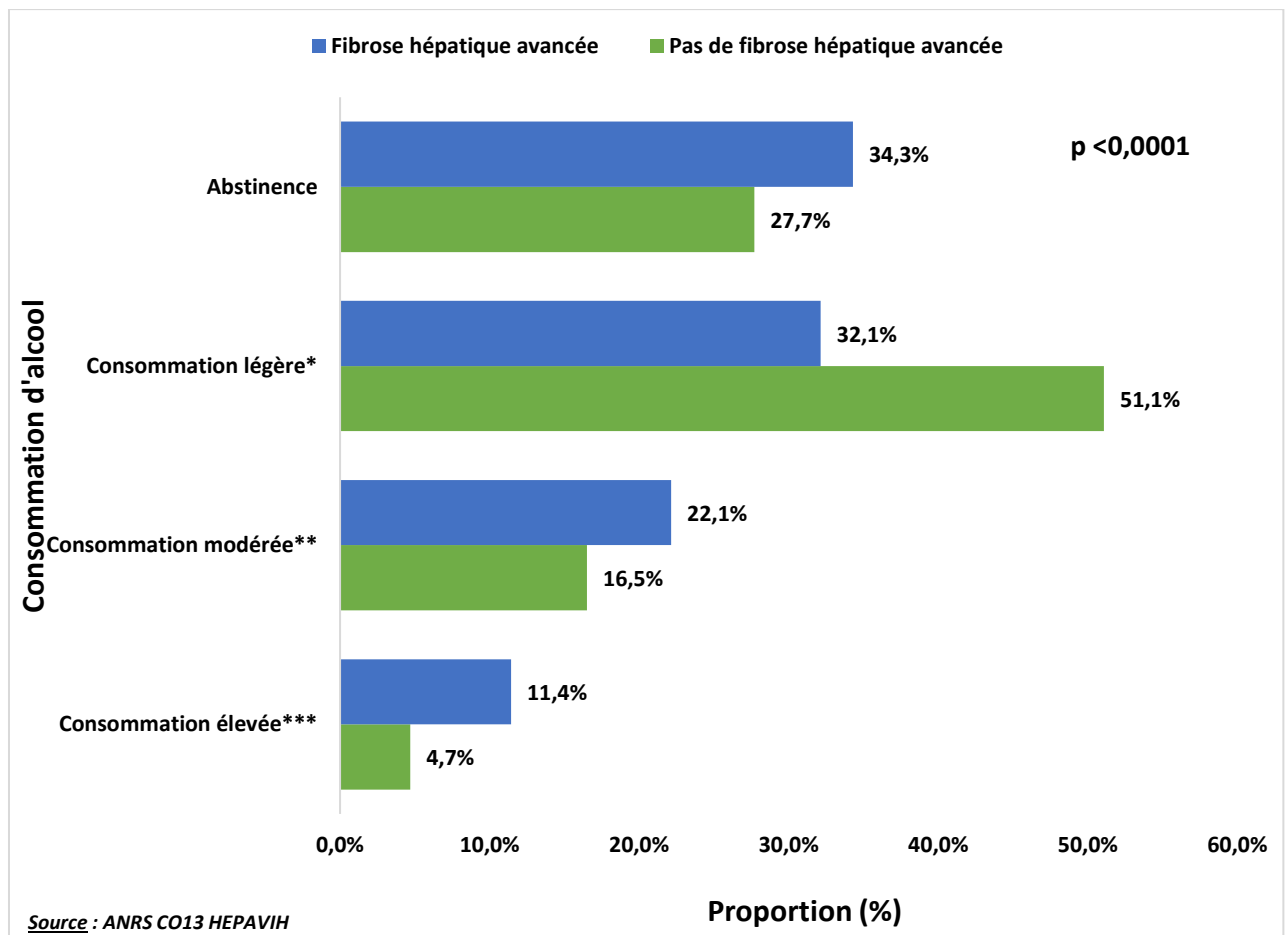


Figure 6: Pourcentage de patients présentant/ne présentant pas une fibrose hépatique avancée selon le statut du traitement VHC (données à la dernière visite de suivi)

Près de 6% des patients déclaraient une consommation élevée d'alcool. Les patients avec une fibrose hépatique avancée étaient plus susceptibles ($p < 0,0001$) de déclarer une consommation élevée d'alcool (11,4%) que ceux ne présentant pas une fibrose hépatique avancée (4,7%) (Fig. 7).



* : ≤ 1 unité d'alcool (UA)/jour ; ** : >1 and $\leq 4(3)$ UA/jour pour les hommes (femmes) ; *** : $>4(3)$ UA/jour pour les hommes (femmes)

Figure 7: Pourcentage de patients présentant/ne présentant pas une fibrose hépatique avancée selon le niveau de consommation d'alcool (données à la dernière visite de suivi)

Une consommation élevée de café a été rapportée par 27,4% des patients inclus dans l'étude et les patients sans fibrose hépatique avancée étaient plus susceptibles ($p = 0,0002$) de déclarer une consommation de café élevée (29,3%) que ceux présentant une fibrose hépatique avancée (13,5%) (Fig. 8).

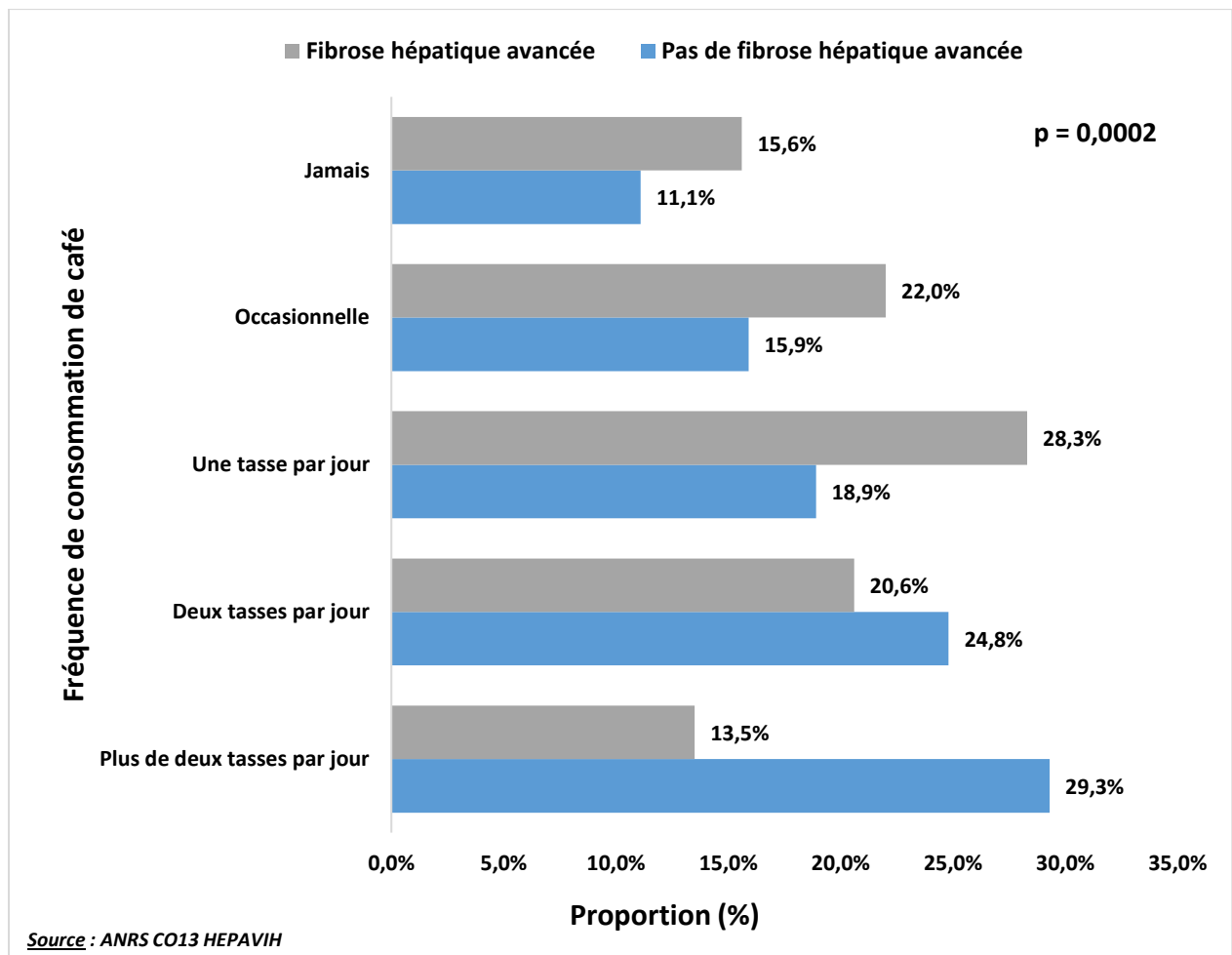


Figure 8: Pourcentage de patients présentant/ne présentant pas une fibrose hépatique avancée selon le niveau de consommation d'alcool (données à la dernière visite de suivi)

Dans la population d'étude, 87% des participants avaient rapporté une consommation de cacao, avec une consommation quotidienne chez 13,1%. La proportion des patients qui consomment du cacao était plus élevée chez ceux qui ne présentaient pas de fibrose hépatique avancée que chez ceux souffrant d'une fibrose hépatique avancée ($p=0,0006$).

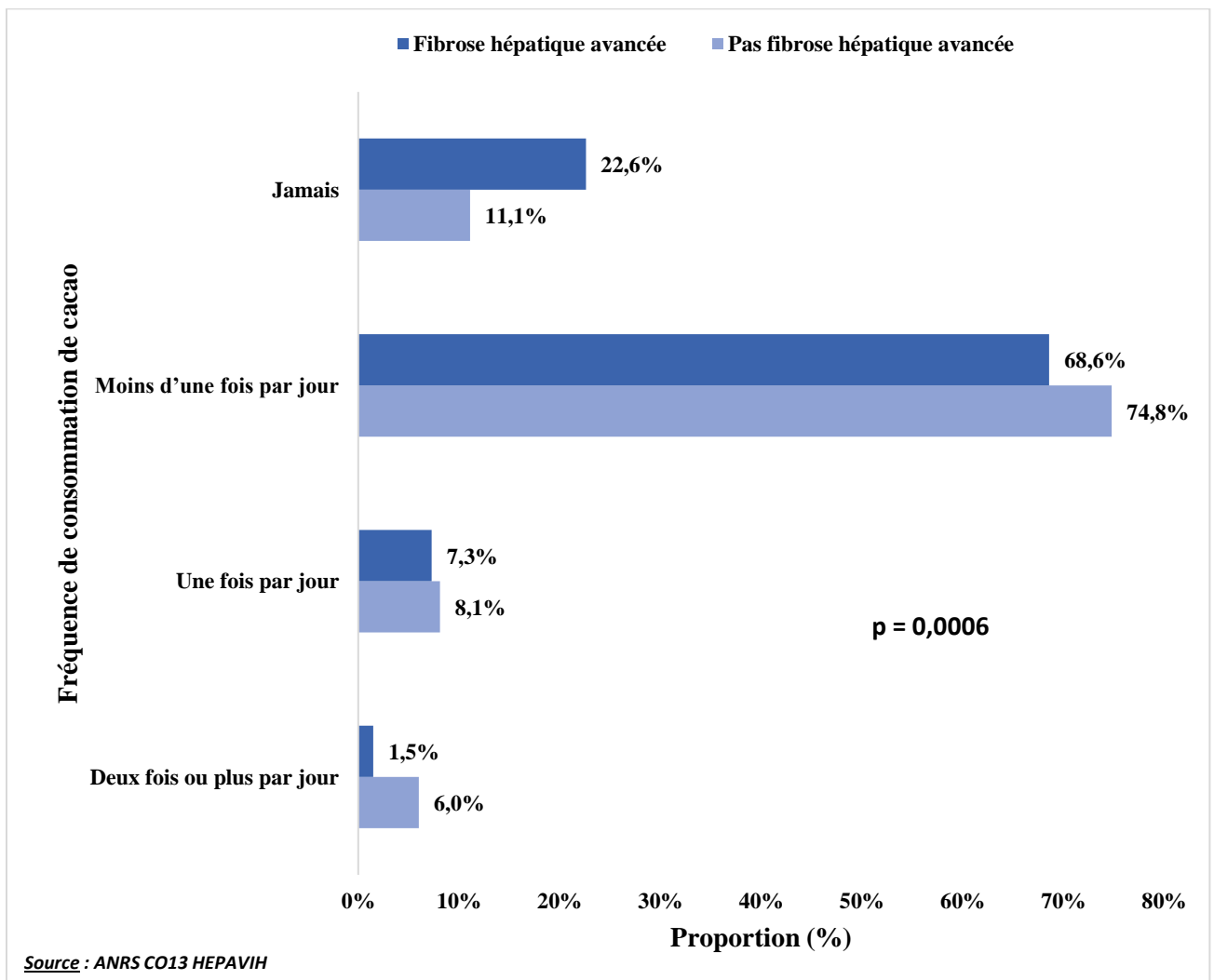


Figure 9: Pourcentage de patients présentant/ne présentant pas une fibrose hépatique avancée selon le niveau de consommation de cacao (données à la dernière visite de suivi)

Effet combiné de la consommation de café et d'alcool sur le risque de fibrose hépatique avancée

Afin de tester l'effet combiné de la consommation de café et d'alcool sur le risque de fibrose avancée, j'ai construit une variable à quatre catégories (faible consommation de café et consommation élevée d'alcool, faible consommation de café et d'alcool, consommation élevée de café et d'alcool, consommation élevée de café et faible consommation d'alcool). A la dernière visite de suivi, environ 7 patients sur 10 (68,9%) rapportaient une faible consommation de café et d'alcool, environ un quart (25,5%) rapportaient une consommation élevée de café et une faible consommation d'alcool, et les 2 catégories restantes de la variable ne concernaient qu'un petit pourcentage de patients (Fig. 9). De plus, le pourcentage de patients déclarant une consommation élevée de café et une faible consommation d'alcool était plus élevé chez les patients sans fibrose hépatique avancée que chez ceux présentant une fibrose hépatique avancée (27,7% vs 11,4% ; $p < 0,0001$).

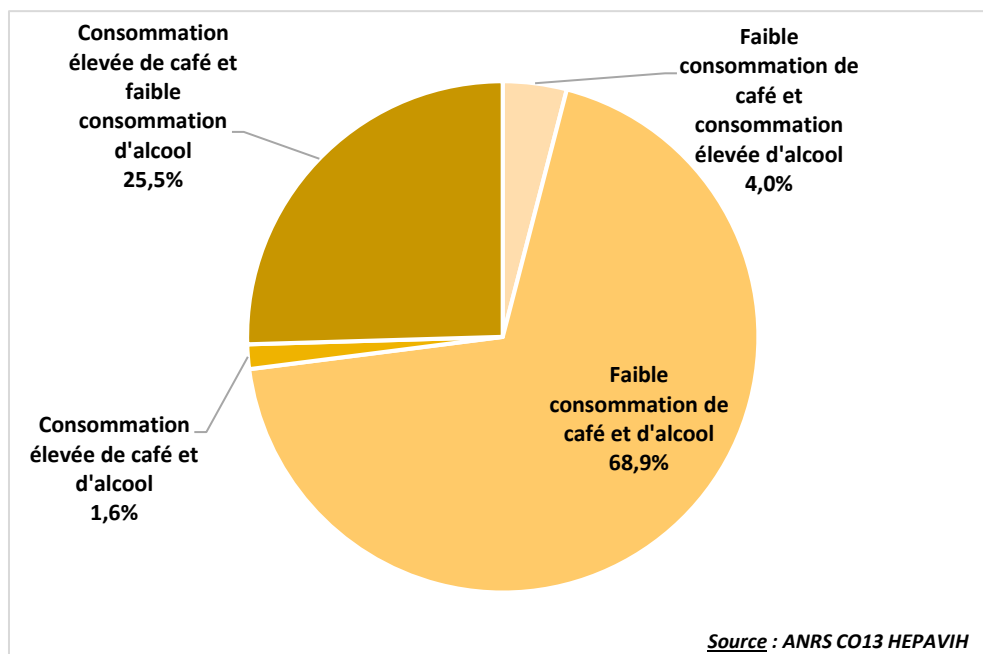


Figure 9: Profil des participants selon la consommation de café et d'alcool (données à la dernière visite)

Dans le modèle multivarié, après ajustement sur les facteurs de confusion, une consommation élevée de café était associée à un risque significativement moins élevé de présenter une fibrose hépatique avancée. De façon intéressante, la diminution du risque était comparable quel que soit le niveau de consommation d'alcool (en prenant comme catégorie de référence les patients avec faible consommation de café et consommation élevée d'alcool) (Tableau 4).

Tableau 4: Association entre consommation combinée de café et d'alcool et fibrose hépatique avancée chez les patients coinfectés VIH-VHC, cohorte ANRS CO13 HEPAVIH.

	Modèles de régression logistique à effets mixtes			
	Univarié		Multivarié*	
	OR [95% CI]	p-Valeur	aOR [95% CI]	p-Valeur
Âge (année)	1,08 [1,05–1,1]	<0,001	1,18 [1,13–1,22]	<0,0001
Taux de cellules CD4*	0,85 [0,82–0,88]	<0,0001	0,74 [0,71–0,78]	<0,0001
Obésité**				
<i>Non</i>	1		1	
<i>Oui</i>	4,24 [1,78–10,1]	<0,0021	5,93 [1,95–18,07]	0,0031
Traitement antirétroviral				
<i>Non</i>	1		1	
<i>Oui</i>	0,23 [0,13–0,39]	<0,0001	0,18 [0,09–0,34]	<0,0001
Statut vis-à-vis du traitement VHC				
<i>Pas encore traité</i>	1	<0,0001	1	<0,0001
<i>Sous traitement / Traité, hépatite C chronique</i>	2,50 [1,79–3,49]	<0,0001	1,96 [1,33–2,90]	0,0008
<i>Traité, guéri du VHC</i>	0,07 [0,04–0,13]	<0,0001	0,04 [0,02–0,08]	<0,0001
Consommation de café-et d'alcool		<0,0001		<0,0001
<i>Faible consommation de café et consommation élevée d'alcool</i>	1		1	
<i>Faible consommation de café et d'alcool</i>	0,24 [0,13–0,46]	<0,0001	0,24 [0,12–0,50]	0,0002
<i>Consommation élevée de café et d'alcool</i>	0,26 [0,09–0,74]	0,0117	0,14 [0,03–0,64]	0,0114
<i>Consommation élevée de café et faible consommation d'alcool</i>	0,14 [0,07–0,27]	<0,0001	0,11 [0,05–0,25]	<0,0001

* : pour chaque 50 cellules/mm3 additionnels.

** IMC > 30kg/m²

Consommation de cacao et risque réduit de fibrose hépatique avancée

Dans la population d'étude, 13,0% des patients ont déclaré ne jamais consommer de cacao, 73,9% d'entre eux en consommaient moins d'une fois par jour et 13,1% au moins une fois par jour. (Tableau 5). De plus la fréquence de consommation de cacao était moindre chez les patients coïnfectés VIH-VHC présentant une fibrose hépatique avancée ($p = 0,0015$) (Fig. 10).

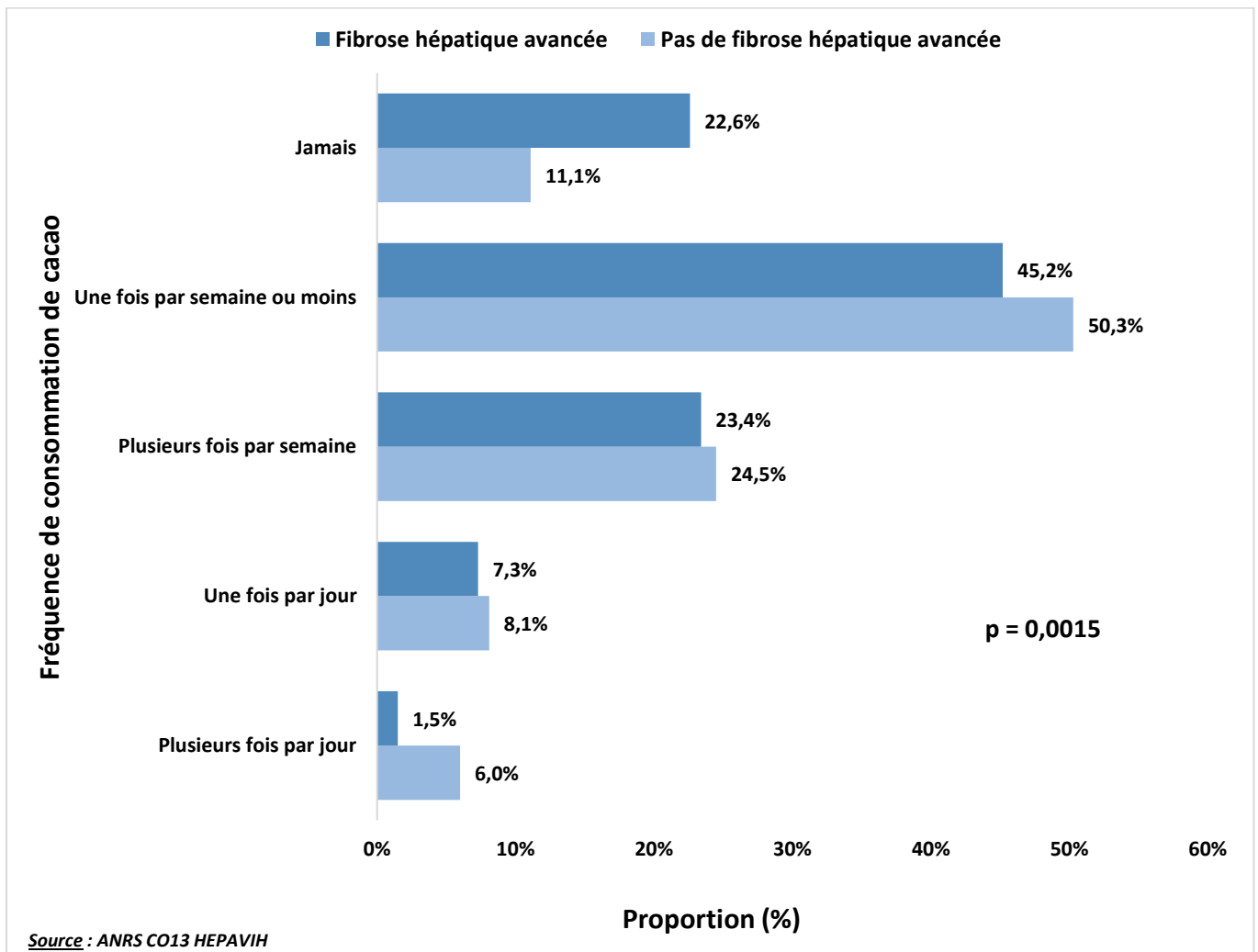


Figure 10: Pourcentage de patients présentant/ne présentant pas une fibrose hépatique avancée selon la fréquence de consommation de cacao (données à la dernière visite de suivi)

Dans l'analyse multivariée, après ajustement sur l'âge, le nombre de cellules CD4, le statut vis-à-vis du traitement VHC, la consommation d'alcool et la consommation de café (élevée oui/non), la consommation de cacao était significativement associée à un risque plus faible de fibrose hépatique avancée. Ainsi, par rapport aux patients ayant déclaré ne pas consommer de cacao, les patients consommateurs de cacao étaient moins susceptibles d'avoir une fibrose hépatique avancée, et cet effet bénéfique de la consommation de cacao augmentait avec la fréquence de la consommation :

- (aOR = 0,40 [0,21 - 0,77] pour une consommation < 1 fois par jour
- 0,22 [0,07 - 0,64] pour une consommation égale à une fois par jour
- 0,18 [0,05 - 0,66] pour une consommation \geq 2 fois par jour ($p = 0,0094$) (Tableau 5).

Tableau 5: Association entre consommation de cacao et fibrose hépatique avancée chez les patients coinfectés VIH-VHC, cohorte ANRS CO13 HEPAVIH

	Modèle de régression logistique à effets mixtes			
	Univarié		Multivarié	
	OR [IC à 95%]	P-valeur	AOR [IC à 95%]	P-valeur
Age*	1,56 [1,27-1,91]	<0,0001	1,67 [1,33-2,09]	<0,0001
ARN VIH indétectable				
<i>Non</i>	1		1	
<i>Oui</i>	0,40 [0,22 – 0,74]	0,0039	0,38 [0,19 – 0,74]	0,0046
Statut vis-à-vis du traitement VHC		<0,0001		<0,0001
<i>Pas encore traité</i>	1		1	
<i>Sous traitement / Traité, hépatite C chronique</i>	3,10 [1,72 – 5,61]	0,0002	2,97 [1,62 – 5,46]	0,0005
<i>Traité, guéri du VHC</i>	0,05 [0,02 – 0,16]	<0,0001	0,05 [0,02 – 0,15]	<0,0001
Consommation modérée ou élevée d'alcool**				
<i>Non</i>	1		1	
<i>Oui</i>	2,31 [1,31 – 4,06]	0,0040	2,36 [1,29 – 4,30]	0,0055
Consommation élevée de café***				
<i>Non</i>	1		1	
<i>Oui</i>	0,34 [0,19 – 0,60]	0,0003	0,35 [0,19 – 0,64]	0,0008
Consommation de cacao		0,0025		0,0134
<i>Jamais</i>	1		1	
<i>Moins d'une fois par jour</i>	0,41 [0,22 – 0,74]	0,0037	0,44 [0,23 – 0,84]	0,0132
<i>Une fois par jour</i>	0,22 [0,08 – 0,59]	0,0027	0,26 [0,09 – 0,74]	0,0067
<i>Deux fois ou plus par jour</i>	0,15 [0,04 – 0,51]	0,0024	0,15 [0,04 – 0,59]	0,0120

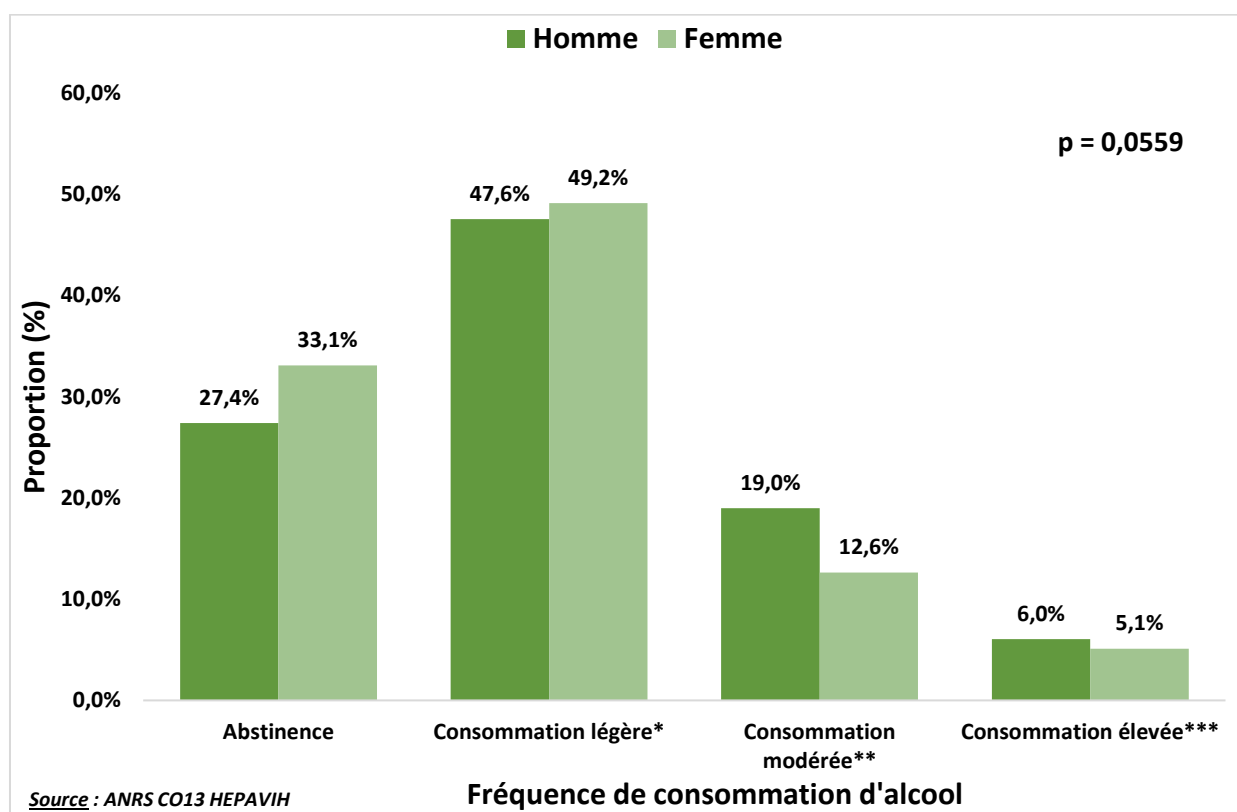
*: pour chaque 5 années additionnelles

** : >1 unité d'alcool/jour

*** : > à 2 tasses de café par jour

Consommation d'alcool et fibrose hépatique avancée : effet du genre

Cette analyse a été menée sur la même population d'étude que la précédente (n=1019, 30% de femmes). Aucune différence significative en termes de fréquence et de quantité de consommation d'alcool n'a été mise en évidence entre les hommes et les femmes (Fig. 11). Le modèle multivarié global montre qu'une consommation élevée d'alcool est associée à un risque plus élevé de fibrose hépatique avancée (aOR (IC à 95%) : 3,9 (1,9 – 7,8)) après ajustement sur l'âge, la charge virale du VIH et le groupe de transmission VIH. L'analyse stratifiée montre aussi une forte association entre une consommation élevée d'alcool et la présence d'une fibrose hépatique avancée aussi bien chez les femmes (aOR : 5,7 ; IC à 95% [1,3-24,9]) que chez les hommes (aOR, 3,4 ; 95% IC, 1,5 – 7,6). Cependant, l'aOR est environ 1,7 fois plus élevé chez les femmes que chez les hommes. (Tableau 6).



* : ≤ 1 unité d'alcool (UA)/jour ; ** : >1 and $\leq 4(3)$ UA/jour pour les hommes (femmes) ; *** : $>4(3)$ UA/jour pour les hommes (femmes)

Figure 11: Pourcentage d'hommes et de femmes dans les différentes catégories de consommation d'alcool (données à la dernière visite de suivi)

Tableau 6 : Association entre consommation d'alcool et fibrose hépatique avancée chez les patients coinfectés par le VIH et le VHC, analyse stratifiée par sexe, cohorte ANRS CO13 HEPAVIH

	Régression logistique Mixte					
	Hommes (710 ; 69,7%)		Femmes (309 ; 30,3%)		Total	
	Univariée OR [95% IC]	Multivariée aOR [95% IC]	Univariée OR [95% IC]	Multivariée aOR [95% IC]	Univariée OR [95% IC]	Multivariée aOR [95% IC]
log10 Charge virale VIH	0,8 [0,7 – 1,0]	0,8 [0,7 – 1,1]	0,8 [0,5 – 1,3]	0,9 [0,6 – 1,3]	0,8 [0,7 – 1,0]	0,8 [0,7 – 1,0]
Age (années)						
<40	1	1	1	1	1	1
40-45	9,3 [2,6 – 34,0]	7,7 [2,1 – 28,6]	0,3 [0,1 – 0,9]	0,2 [0,1 – 0,9]	2,9 [1,2 – 7,0]	2,5 [1,0 – 6,1]
45-50	6,2 [1,7 – 22,9]	5,1 [1,3 – 19,2]	0,4 [0,1 – 1,4]	0,3 [0,1 – 1,3]	2,2 [0,9 – 5,4]	1,9 [0,8 – 4,7]
50-55	10,6 [2,8 – 39,9]	8,9 [2,3 – 34,0]	0,6 [0,1 – 2,3]	0,5 [0,1 – 2,1]	3,7 [1,5 – 9,1]	3,2 [1,3 – 8,1]
>55	14,0 [3,4 – 57,6]	12,3 [3,0 – 50,9]	1,3 [0,2 – 7,7]	1,4 [0,2 – 8,6]	5,2 [1,9 – 14,1]	4,8 [1,8 – 13,3]
Consommation d'alcool*						
Abstinent	1	1	1	1	1	1
Légère	0,7 [0,4 – 1,1]	0,7 [0,5 – 1,2]	0,5 [0,3 – 1,1]	0,5 [0,3 – 1,1]	0,7 [0,4 – 0,9]	0,7 [0,5 – 0,9]
Modérée	1,6 [0,9 – 2,7]	1,6 [0,9 – 2,7]	1,0 [0,3 – 2,9]	0,9 [0,3 – 2,8]	1,4 [0,9 – 2,3]	1,4 [0,9 – 2,3]
Elevée	3,4 [1,4 – 7,7]	3,4 [1,5 – 7,6]	6,1 [1,4 – 26,6]	5,7 [1,3 – 24,9]	4,0 [1,9 – 8,0]	3,9 [1,9 – 7,8]
Groupe de transmission VIH	-		-		-	
UDI		1,7 [0,9 – 3,1]		1,9 [0,6 – 5,7]		1,8 [1,1 – 3,0]
Autres		1		1		1

* : consommation légère : < 1 unité d'alcool (UA)/jour ; modérée : entre 1UA et 3UA (pour les femmes) ou 4UA (pour les hommes)/jour ; élevée : > 3UA (pour les femmes) ou 4UA (pour les hommes)/jour .

Consommation de café et fibrose hépatique avancée : effet du genre

La comparaison des variables de consommation entre les femmes et les hommes a révélé un pourcentage de patients présentant une consommation élevée de café plus grand chez les hommes que chez les femmes (30,1% vs 21,2%, $p = 0,0003$) (Fig 12). De plus, le nombre moyen d'unités d'alcool consommées par semaine était significativement plus élevé chez les hommes que chez les femmes ($7,3 \pm 14,2$ vs $4,1 \pm 8,5$, $p < 0,0001$), tout comme le pourcentage de patients ayant rapporté une binge *drinking* (30,7% vs 20,3%, $p = 0,0008$).

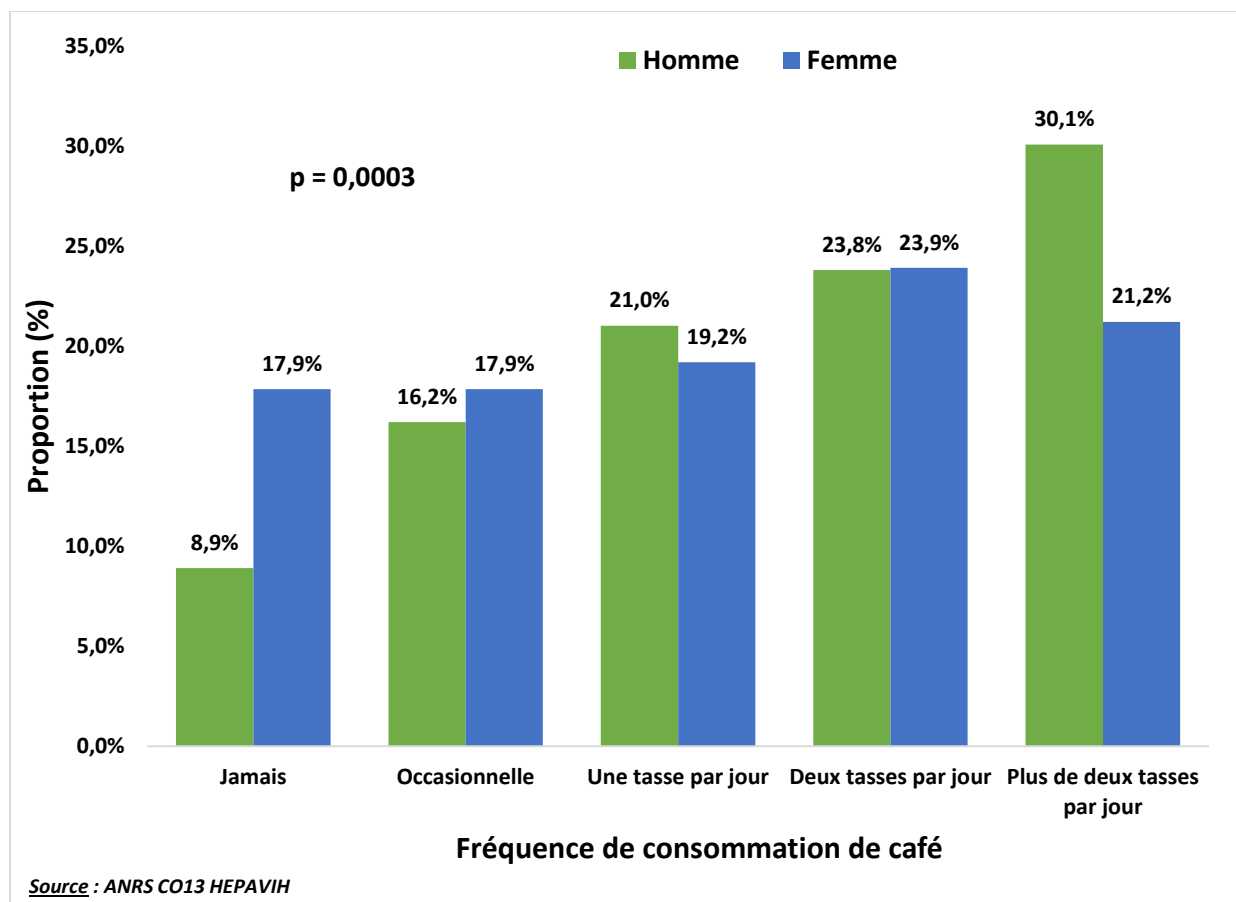


Figure 12: Pourcentage d'hommes et de femmes dans les différentes catégories de consommation de café (données à la dernière visite de suivi)

Le modèle multivarié global a mis en évidence une association significative entre consommation élevée de café et diminution du risque de fibrose hépatique avancée (aOR (IC à 95%) = 0,31 IC (0,16 - 0,61)). L'analyse stratifiée par sexe montre que chez les hommes, une consommation élevée de café est également significativement associée à un risque moins élevé de fibrose hépatique avancée (0,28 (0,14 - 0,55)) après ajustement sur les facteurs de confusion potentiels. En revanche, chez les femmes, aucune association significative n'a été mise en évidence entre consommation élevée de café et fibrose hépatique avancée (0,50 (0,15 - 1,69)) (Tableau 6).

Tableau 7: Facteurs associés à la présence d'une fibrose hépatique avancée chez les patients coinfectés par le VIH et le VHC, analyse stratifiée par sexe, cohorte ANRS CO13 HEPAVIH

	Régression logistique à effets mixtes			
	Hommes, N=710 (69.7%)		Femmes, N=309 (30.3%)	
	OR [IC à 95%]	aOR [IC à 95%]	cOR [IC à 95%]	aOR [IC à 95%]
Age⁺	1.60 [1.27-2.01]***	1.97 [1.47-2.64]***	1.38 [0.99 – 1.92] ^o	1.60 [1.09-2.36]*
Obésité¹				
Non	1	1	1	1
Oui	5.02 [1.60-15.76]	4.49 [1.26 – 15.94]	1.07 [0.19 – 6.05]	2.40 [0.25 – 23.16]
Nombre de CD4^o	0.72 [0.66 - 0.79]***	0.75 [0.69 - 0.82]***	0.75 [0.65 – 0.87]***	0.77 [0.67 – 0.88]***
Statut vis-à-vis du traitement VHC				
Pas de traitement	1	1	1	1
Sous traitement/Traité, hépatite C chronique	2.99 [1.54 – 5.81]**	2.11 [0.97 – 4.57]**	3.07 [0.97 – 9.69] ^o	2.89 [1.03 – 8.10]*
Traité et guéri	0.07 [0.01 – 0.32]**	0.06 [0.02 – 0.26]***	0.02 [0.001 – 0.28]**	0.03 [0.002 – 0.42]**
Consommation modérée/élevée d'alcool				
No	1	1	1	1
Yes	2.72 [1.55 – 4.79]	2.64 [1.36 - 5.11]	1.02 [0.32 – 3.18]	1.16 [0.36 – 3.67]
Consommation élevée de café^{2*}	***		^o	
Jamais	1	1	1	1
Faible/modérée	0.48 [0.21 – 1.07]	0.42 [0.15 -1.14]	0.42 [0.13 – 1.39]	0.62 [0.18 – 2.15]
Élevée	0.16 [0.06 – 0.42]***	0.14 [0.04-0.44] ***	0.25 [0.07 – 0.90]	0.33 [0.08 – 1.41]
Groupe de transmission VIH	**	*		
Injection de drogue	2.68 [1.52 – 4.74]	2.28 [1.11 - 4.69]	1.30 [0.60 – 2.80]	1.32 [0.48 – 3.64]
Autres	1	1	1	1

* : p<0,05; **: p<0,01; ***: p<0,001

^o: Eligible pour l'analyse multivariée(p<0,20)

⁺: pour chaque 5 années additionnelles, ^o: pour chaque intervalle de 50 cells/mm³ additionnel

^{*}: Durant les 6 derniers mois

¹: Basé sur la classification de l'OMS pour l'indice de masse corporelle (IMC): l'obésité a été définie comme ayant un IMC> 30

²: Les patients ont été classés comme ayant une consommation de café élevée s'ils ont déclaré boire 3 tasses de café ou plus par jour.

4. Discussion

La consommation de l'alcool et risque de fibrose hépatique avancée

Comme dans plusieurs études épidémiologiques antérieures [50,282,283], nos résultats montrent que la consommation élevée de l'alcool est associée un risque élevé de fibrose hépatique avancée chez les patients coinfectés par le VIH-VHC. L'alcool est impliqué dans le processus d'inflammation des cellules hépatiques et aggrave les lésions fibreuses causées par le VIH et le VHC, accélérant ainsi la progression de la fibrose hépatique. Dans une récente étude transversale basée sur des données hospitalières et portant sur des patients présentant des troubles lié à la consommation d'alcool, Sanvisens et al [284] avait rapporté une prévalence élevée de fibrose hépatique avancée chez les patients avec une infection chronique par le VHC qui était estimée à 30,6%. De plus chez ces patients avec une consommation excessive d'alcool, ceux qui ont également une infection chronique par le VHC étaient de deux fois plus susceptibles de présenter une fibrose hépatique avancée [284]. Par ailleurs dans une autre étude transversale, l'étude Veterans Aging Cohort Study (VACS), Lim et al. [50] ont analysé la relation ente le risque de fibrose hépatique avec différents niveaux de consommation d'alcool et selon le statut d'infection par le VHC et/ou par le VIH. Ainsi, comparés aux patients non-infectés et abstinents, ceux qui sont coinfectés VIH-VHC avec une consommation excessive d'alcool présentaient 19 fois plus de risque d'avoir une fibrose hépatique avancée. Des interventions visant à réduire la consommation d'alcool afin de minimiser les effets cliniques et l'impact psychosocial de l'alcool chez les personnes infectées par le VIH et/ou le VHC, devient nécessaire.

L'impact de la consommation du café et son interaction avec l'alcool et le sexe sur le risque de fibrose hépatique avancée

Les données de mon article publié dans le journal *Nutrients* montre clairement que les patients coinfectés VIH-VHC ayant une consommation élevée de café (trois tasses ou plus par jour) ont un risque plus faible de présenter une fibrose hépatique avancée.

Le café contient plusieurs substances bioactives dont la caféine et les polyphénols, comme les acides chlorogéniques, qui ont des effets anti-oxydants et anti-inflammatoires. Ces substances diminuent l'inflammation des cellules hépatiques (dans le cas d'une maladie hépatique) en réduisant l'expression des cytokines inflammatoires et possèdent également un effet antifibrotique [285,286]. De plus certaines vitamines contenues dans le café, la vitamine B1 par

exemple inhiberait l'effet toxique de l'alcool [287], en agissant au niveau de la métabolisation de l'alcool contenu dans le sang en acétate, dioxyde de carbone et eau. Une consommation élevée de café pourrait également être associée à une diminution de la consommation d'alcool ou au blocage de récepteurs spécifiques de l'alcool dans les cellules hépatiques.

Des études précédentes menées dans la cohorte ANRS CO13 HEPAVIH ont montré qu'une consommation élevée de café chez les patients coinfectés par le VIH et le VHC était associée à un risque plus faible de présenter des taux d'enzymes hépatiques (aspartate aminotransférase - ASAT et alanine aminotransférase - ALAT) anormalement élevés [245]. Une consommation élevée de café était aussi associée à un nombre moins élevé d'effets secondaires auto-déclarés au cours du traitement par peg-IFN et ribavirine [288] et à une réduction de 50% du risque de mortalité toute causes confondues [202]. D'autres études de cohortes de patients avec une hépatite C chronique ont également rapporté un effet hépatoprotecteur de la consommation de café [23,27,41,42,289]. Par exemple, dans une étude cas-témoins qui a inclus 910 patients infectés par le VHC, une consommation quotidienne de café, même modeste, était associée à un risque réduit de présenter une fibrose hépatique avancée [23]. Une autre étude, ayant pour objectif d'évaluer l'effet de la consommation de café et de thé sur la fibrose hépatique chez 1018 patients atteints de stéatose non-alcoolique du foie, d'hépatite C chronique ou d'hépatite B, a permis de montrer que les patients qui consommaient au moins deux tasses de café par jour avaient un risque réduit d'avoir une fibrose hépatique avancée [27]. De plus dans une large étude prospective sur des patients souffrant d'une maladie hépatique avancée liée à l'hépatite C, la consommation régulière et élevée de café était associée à de faibles taux de progression de la maladie hépatique [290].

Il est intéressant de comprendre si les effets bénéfiques du café sur la fibrose persistent même en cas de consommation d'alcool, qui est fréquente chez les personnes coinfectés par le VIH et le VHC, une population qui a une histoire de comportements addictives. Dans mon article publié dans le journal *Nutrients*, j'ai pu montrer que l'effet hépato-protecteur du café persiste même chez les personnes coinfectées le VIH-VHC avec une consommation élevée d'alcool. Ces résultats sont cohérents avec ceux de Stroffolini et al. [51] dans une étude menée en Italie sur des patients atteints d'hépatite B chronique ou de l'hépatite C. Leur étude a montré que l'association entre la consommation d'alcool à haut risque et le risque de cirrhose diminuait chez les individus consommant au moins 3 tasses de café par jour. Il a également été démontré que le café minimisait les effets néfastes de la consommation d'alcool à haut risque sur le fonctionnement du corps et, partant, sur la santé de l'individu [291,292]. Au Japon, Oze et al.

ont mené une étude cas-témoins pour analyser l'association entre la consommation de café et de thé et le risque de cancer du tractus aérodigestif supérieur [291]. Ils ont démontré que la consommation d'au moins trois tasses de café par jour était inversement associée à l'incidence du cancer du tractus aérodigestif supérieur, mais que cet effet protecteur n'était observé que chez les personnes qui n'avaient jamais fumé ou bu. En outre, dans une étude sur la mortalité chez 28561 personnes appartenant à une cohorte de trois pays d'Europe orientale [292], une étude de mortalité stratifiée sur la consommation d'alcool a montré que la consommation de trois tasses de café par jour ou plus était inversement associée à la mortalité, quel que soit le niveau de la consommation d'alcool.

Dans une autre analyse stratifiée par sexe, j'ai pu montrer qu'une consommation élevée de café était certes inversement associée au risque de fibrose hépatique avancée chez les hommes coinfecteds VIH-VHC, mais que cette association n'était pas significative chez les femmes. Ce résultat inattendu pourrait être en partie expliqué par les effets des œstrogènes. En effet plusieurs études antérieures ont rapporté un possible rôle antifibrotique et anti-apoptotique des œstrogènes chez les femmes [293,294], et le café aurait une interaction avec les œstrogènes. Chez les femmes pérимénopausées et postménopausées, une consommation élevée de café était associée à des taux plasmatiques plus élevés de globuline de liaison aux hormones sexuelles [295,296], qui est un transporteur de l'œstrogène et de la testostérone, ce qui entraînerait une diminution de la biodisponibilité de ces deux hormones dans le sang.

La consommation de cacao et réduction du risque de fibrose hépatique avancée

Tout comme le café, le cacao (consommé sous la forme de chocolat ou d'autres produits cacaotés) a des propriétés anti-oxydantes et anti-inflammatoires. Dans ce travail, j'ai pu explorer et démontrer que non seulement la consommation de cacao était associée à risque plus faible d'avoir une fibrose hépatique avancée, mais également qu'il existait un effet dose-dépendant dans cette association. En effet, comparés aux patients coinfecteds par le VIH et le VHC qui ne consommaient pas de cacao, ceux qui en consommaient moins d'une fois par jour, ceux qui en consommaient de façon quotidienne et ceux qui en consommaient au moins deux fois par jour avaient respectivement 56%, 74% et 85% moins de risque d'avoir une fibrose hépatique avancée. Dans la littérature scientifique, il existe peu de données épidémiologiques sur l'effet de la consommation de cacao sur la santé du foie. Dans une étude transversale en

population générale au Luxembourg, la consommation quotidienne de cacao était inversement associée aux niveaux des enzymes hépatiques et à la résistance à l'insuline [28]. L'effet protecteur du cacao sur le foie est lié principalement à l'activité antioxydante des polyphénols notamment les flavonoïdes, mais aussi aux minéraux qu'il contient tels que le cuivre, le zinc, le manganèse, le sélénium. Un effet bénéfique du cacao a été également démontré dans des études observationnelles prospectives portant sur les événements cardiovasculaires. De plus, des travaux ont pu mettre en évidence que la consommation de cacao était associée à une diminution de la mortalité cardiovasculaire chez les personnes âgées [297].

La guérison de l'hépatite C et le risque de fibrose hépatique avancée

Comme rapporté dans plusieurs travaux antérieurs [46,298,299], la guérison de l'hépatite C chez les patients coinfectés par le VIH et le VHC est associée dans notre étude à un risque plus faible de fibrose hépatique avancée. En effet la guérison de l'hépatite C après un traitement antiviral a un impact majeur sur l'évolution de la maladie hépatique. Une étude antérieure dans HEPAVIH a montré qu'une RVS après un traitement par Peg-IFN et ribavirine était associée de manière significative à une régression de la fibrose hépatique et à une réduction de l'inflammation hépatique (élasticité mesurée par Fibroscan [46]). Dans une autre étude sur des patients coinfectés par le VIH et le VHC en Espagne [299], ceux traités pour l'infection chronique VHC et guéris après traitement par peg-IFN et ribavirine présentaient une réduction significative de la fibrose hépatique. Aux États-Unis, Fontana et al. [300] ont montré que les concentrations des marqueurs sériques de la fibrose hépatique diminuaient de manière significative chez les patients présentant une RVS après un traitement par peg-IFN et ribavirine de 24 à 48 semaines. Le principal objectif du traitement VHC, y compris des combinaisons thérapeutiques anciennes comme l'association peg-IFN et ribavirine est l'éradication du VHC, qui peut ralentir ou même inverser la progression de la fibrose hépatique. Le succès du traitement anti-VHC se traduit par une réduction de l'inflammation des cellules hépatiques et une amélioration de la fonction hépatique, même chez les patients atteints de cirrhose décompensée ou chez les patients transplantés atteints d'hépatite C chronique. Ces résultats bénéfiques sont maintenant amplifiés par l'accès aux AAD permettant une guérison complète d'une grande majorité de patients coinfectés par le VIH et le VHC [301–303].

L'indice de masse corporelle et risque de fibrose hépatique avancée

Dans mon étude, l'IMC des patients était associé de manière significative au risque de fibrose hépatique : les patients obèses étaient en effet six fois plus susceptibles de présenter une fibrose hépatique avancée que les autres. Plusieurs études ont montré une forte association entre l'obésité et la progression de la maladie chez les patients atteints de VHC chronique [151,304–306]. Dans une étude portant sur une cohorte américaine de patients atteints de l'hépatite C chronique et pour lesquels des biopsies du foie étaient disponibles, Younossi et al. [304] ont souligné que les patients en surpoids et obèses étaient beaucoup plus susceptibles d'avoir une fibrose hépatique avancée. Dans une autre étude portant sur des patients mono-infectés VHC [306], ceux qui étaient obèses présentaient un risque plus élevé de fibrose hépatique avancée. Des résultats similaires ont été trouvés par El-Ray et al. en Egypte [305]. Les effets néfastes de l'obésité sont liés à l'état d'inflammation métabolique chronique qu'elle induit dans le foie, qui peut prédisposer les personnes à une fibrose du foie et à une stéatose hépatique non alcoolique.

Toutefois dans mon étude, l'obésité n'est pas significativement associée au risque de fibrose avancée chez les femmes co-infectées par le VIH et le VHC. Ce résultat contraste avec celui rapporté dans l'étude « Women's Interagency HIV Study ». En effet dans cette étude, Bailony et al. [55] ont montré qu'un tour de taille plus large, qui est un marqueur de l'obésité centrale, est associé à un risque plus élevé de fibrose hépatique avancée chez les femmes co-infectées par le VIH et le VHC.

ARN-VIH indétectable et risque de fibrose hépatique avancée

Les résultats de mon travail ont également révélé que les patients co-infectés par le VIH et le VHC ayant une charge virale VIH indétectable étaient moins susceptibles de présenter une fibrose hépatique avancée que les autres. L'impact négatif du VIH sur l'infection chronique par le VHC est bien documenté. En effet, une charge virale plasmatique VIH plus élevée favorise une diminution de la réponse immunitaire des lymphocytes T CD4 et CD8 qui aurait un effet régulateur sur la réplication du VHC chez les patients co-infectés par le VIH et le VHC [63]. De plus, les protéines du VIH (notamment : tat, gp120) ont un effet direct sur la production de cytokines hépatiques en se liant aux hépatocytes, aux cellules étoilées et aux cellules immunitaires du foie [307]. À l'ère de l'efficacité des traitements antirétroviraux combinés et à l'ère où le traitement VIH est utilisé comme un outil de prévention, la grande majorité des

PVVIH reçoivent des antirétroviraux permettant de mieux contrôler la charge virale. Plusieurs études ont montré qu'une charge virale plasmatique du VIH élevée est associée à un risque élevé de progression de l'infection chronique par le VHC chez les PVVIH [63,64]. Par conséquent, la suppression de la réplication du VIH, avec le rétablissement de l'immunité au cours du traitement antirétroviral, s'accompagne d'un contrôle de la réplication du VHC et d'une faible progression de la maladie hépatique chronique, notamment de la fibrose hépatique chez les personnes coinfectées VIH-VHC [67,68]. Par exemple, parmi les patients coinfectés par le VIH-VHC recevant une combinaison d'antirétroviraux, ceux dont l'ARN du VIH est indétectable dans le plasma présentent un taux de progression de la fibrose plus lent que ceux présentant un niveau d'ARN du VIH détectable [70].

Limites

Dans ce travail il faut souligner certaines limites. D'abord, pour évaluer le stade de fibrose hépatique, j'ai utilisé un marqueur non-invasif : l'indice FIB-4. Bien que la sensibilité du FIB-4 n'ait été estimée qu'à environ 65% dans une étude menée par Sterling et al. [193]. Il est néanmoins considéré comme l'une des méthodes non invasives les plus fiables pour la prédiction d'événements hépatiques, notamment la fibrose hépatique chez les patients coinfectés par le VIH et le VHC.

De plus, les données recueillies dans HEPAVIH ne permettaient pas d'estimer avec précision la composition et le type de café ou de cacao consommés par les patients.

Enfin, les données comportementales relatives à la consommation d'alcool et d'autres substances étaient fondées sur l'auto-déclaration pouvant être affectée par un biais de désirabilité sociale. Cependant une étude antérieure sur les données d'HEPAVIH a montré que les données de consommation d'alcool auto-déclarée sont moins sujettes à sous-déclaration que données de consommation recueillies en entretien en face à face avec l'hépatologue qui prend en charge le patient [308].

5. Articles rédigés dans cette thématique

Les résultats présentés dans ce chapitre ont fait objet d'une communication affichée lors de la 9^{ème} conférence de l'IAS (International Aids Society) sur le VIH, du 23 – 26 Juillet 2017 à Paris. Ensuite des résultats partiels de cette analyse ont été publiés en article-correspondance

dans le journal « Clinical Infectious Diseases » pour répondre à un article original sur l'effet de la consommation modérée d'alcool sur de la fibrose hépatique chez les femmes coinfectées par le VIH et le VHC. Enfin ces résultats ont fait l'objet de la rédaction de trois articles scientifiques originaux dont un est publié dans la revue « Nutrients », un autre est en cours de soumission et le dernier est en cours de relecture par les co-auteurs.

Yaya I, Costa M, Marcellin F, Miailhes P, Wittkop L, Salmon-Ceron D, Carrieri MP and ANRS CO13 HEPAVIH study group. **Gender, alcohol use and fibrosis in HIV-HCV co-infected individuals**. Clin Infect Dis 2017. cix927, <https://doi.org/10.1093/cid/cix927> (**Annexe 3**)

Yaya I, Marcellin F, Costa M, Morlat P, Protopopescu C, Pialoux G, Santos ME, Wittkop L, Esterle L, Gervais A, Sogni P, Salmon-Ceron D, Carrieri M-P and the ANRS CO13-HEPAVIH Cohort Study Group. **Impact of Alcohol and Coffee Intake on the Risk of Advanced Liver Fibrosis: A Longitudinal Analysis in HIV-HCV Coinfected Patients (ANRS HEPAVIH CO-13 Cohort)**. Nutrients 2018, 10(6):705; <https://www.mdpi.com/2072-6643/10/6/705> (**Annexe 4**)

Yaya I, Protopopescu C, Marcellin F, Esterle L, Wittkop L, Duvivier C, Piroth L, Sogni P, Salmon-Ceron D, Carrieri MP and the ANRS HEPAVIH CO13 Study Group **Impact of elevated coffee consumption on the risk of advanced liver fibrosis in HIV-HCV co-infected participants in the French ANRS CO13 HEPAVIH cohort: a sex-stratified analysis** (**Annexe 5**)

Yaya I, Marcellin F, Wittkop L, Protopopescu C, Esterle L, Lacombe K, Morlat P, Pialoux G, Salmon-Ceron D, Sogni P, Carrieri MP and the ANRS CO13-HEPAVIH Study Group. **Cocoa consumption and reduced risk of advanced liver fibrosis among people living with HIV and HCV (ANRS CO13 HEPAVIH French cohort) (en cours de finalisation)**

CHAPITRE V

IMPACT DES COMPORTEMENTS DE SANTE ET STYLES DE VIE SUR LE RISQUE DE SURPOIDS ET D'OBESITE DANS UN CONTEXTE DE GUERISON DU VHC

1. Contexte et objectifs

La co-infection VIH-VHC entraîne une évolution plus rapide de l'hépatite C chronique, exposant les patients à un risque élevé de survenue de complications aussi bien hépatiques qu'extra-hépatiques, notamment le syndrome métabolique [2,309], qui ont un impact négatif à la fois sur l'espérance de vie et sur la qualité de vie des patients concernés. Cependant, une prise en charge thérapeutique adéquate permet de réduire voire arrêter la progression de la maladie hépatique.

Même si les traitements permettent la guérison et donc l'élimination du VHC, les complications installées avant le traitement peuvent persister à long terme, avec notamment le risque de développement de cirrhose du foie ou de CHC [310], mais aussi de troubles métaboliques, notamment l'obésité.

Ces dernières années, l'obésité fait l'objet d'une attention particulière et est considérée comme un important facteur de risque sanitaire. En effet, la prévalence de l'obésité et celle de ses complications connaissent une augmentation constante en population générale. Cette problématique concerne aujourd'hui la quasi-totalité de la planète, y compris les pays à ressources limitées. Selon l'OMS, dans le monde, environ 35% des adultes sont obèses ou en surpoids. En France par exemple, la prévalence du surpoids et de l'obésité est en augmentation depuis 2012 (15% des adultes) [311], pour atteindre 17% en 2015 avec des inégalités socio-spatiales [312].

Dans l'histoire naturelle de l'infection au VHC, l'obésité est le plus souvent mentionnée comme étant liée à des troubles du métabolisme des lipides provoquant une accumulation des cellules adipeuses. Ainsi plusieurs études antérieures ont rapporté qu'environ un cinquième des patients souffrant d'hépatite C chronique sont également atteints d'obésité [38,304]. Chez ces patients, l'obésité favorise l'installation d'une stéatose hépatique et une progression rapide de la fibrose hépatique. En outre au cours du traitement VHC, l'obésité, en créant une condition d'inflammation cellulaire et d'insulino-résistance, était associée à une faible réponse à la bithérapie Peg-IFN et ribavirine, contribuant ainsi à un faible taux de RVS avec ces anciennes générations de traitement [313,314]. Aussi après la guérison, le surpoids ou l'obésité continuent d'exposer ces patients aux mêmes risques sanitaires que la population générale. L'obésité - tout comme le surpoids - constitue un facteur de risque de pathologies chroniques telles que le

diabète de type 2, l'hypertension artérielle, les atteintes cardio-vasculaires [315], mais aussi de certains cancers, notamment le cancer de l'endomètre [316].

Peu de travaux ont porté sur les facteurs associés au surpoids et à l'obésité chez les patients coinfectés VIH-VHC et encore moins après la guérison de l'hépatite C où le risque d'évolution de certaines complications hépatiques ou métaboliques pourrait persister.

2. Méthodes

Afin d'évaluer l'association entre guérison du VHC et surpoids/obésité, j'ai tout d'abord décrit l'évolution du pourcentage de patients en surpoids ou obèses au cours du suivi dans HEPAVIH. Puis j'ai utilisé une régression Joinpoint [317] afin d'estimer les changements significatifs dans ce pourcentage et de repérer les moments où des évolutions significatives se sont produites. J'ai exprimé le taux de variation en pourcentage par an (APC=annual percent change). Cette analyse a été réalisée à l'aide du logiciel Joinpoint Regression Program (version 4.6.0.0. Avril 2018, Institut National du Cancer).

Comme dans les études précédentes, j'ai utilisé des modèles de régression logistique à effets mixtes univariées et multivariées afin d'identifier les facteurs associés au surpoids et à l'obésité.

3. Principaux résultats

Caractéristiques des patients de la population d'étude

L'analyse a inclus 1051 patients coinfectés par le VIH et le VHC avec une durée de suivi médiane estimée de 5,1 ans (intervalle interquartile, IIQ : 4,6-6,0 ans). La prévalence du surpoids et de l'obésité était de 18,3% à l'inclusion des et de 27% après cinq ans de suivi, avec une augmentation d'environ 9% par an (Fig. 13).

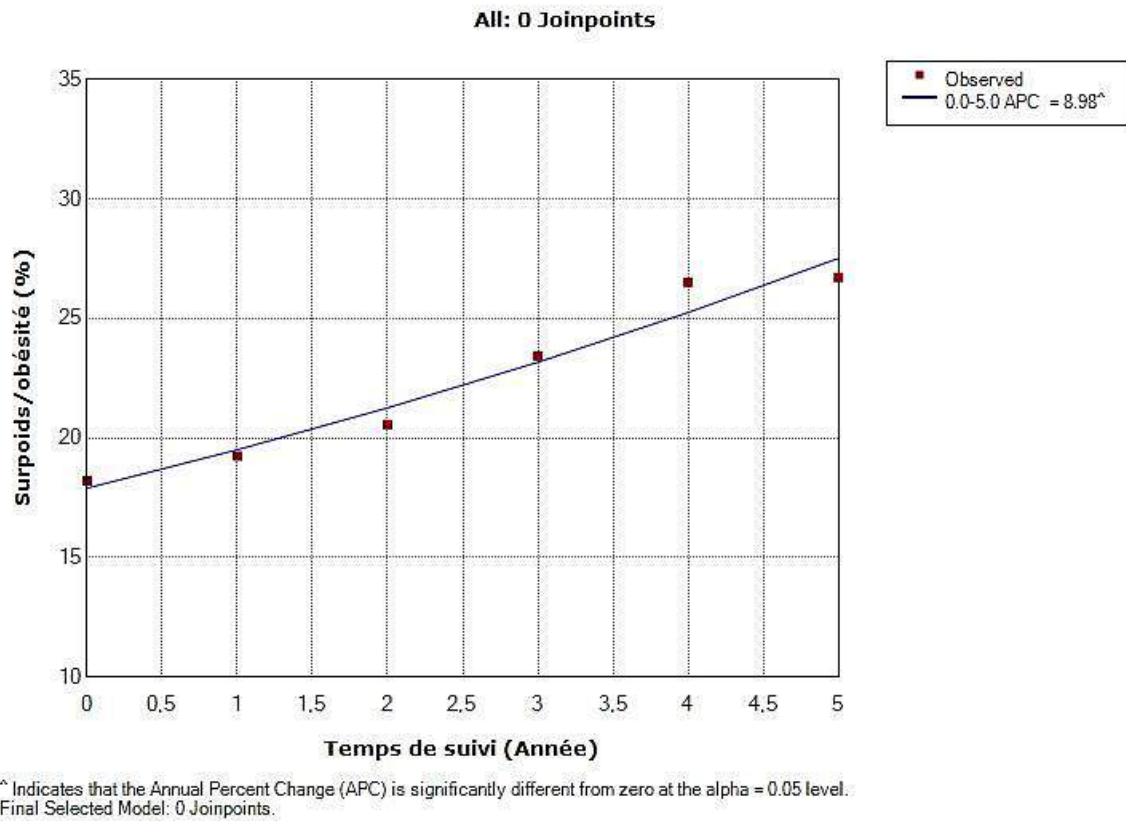
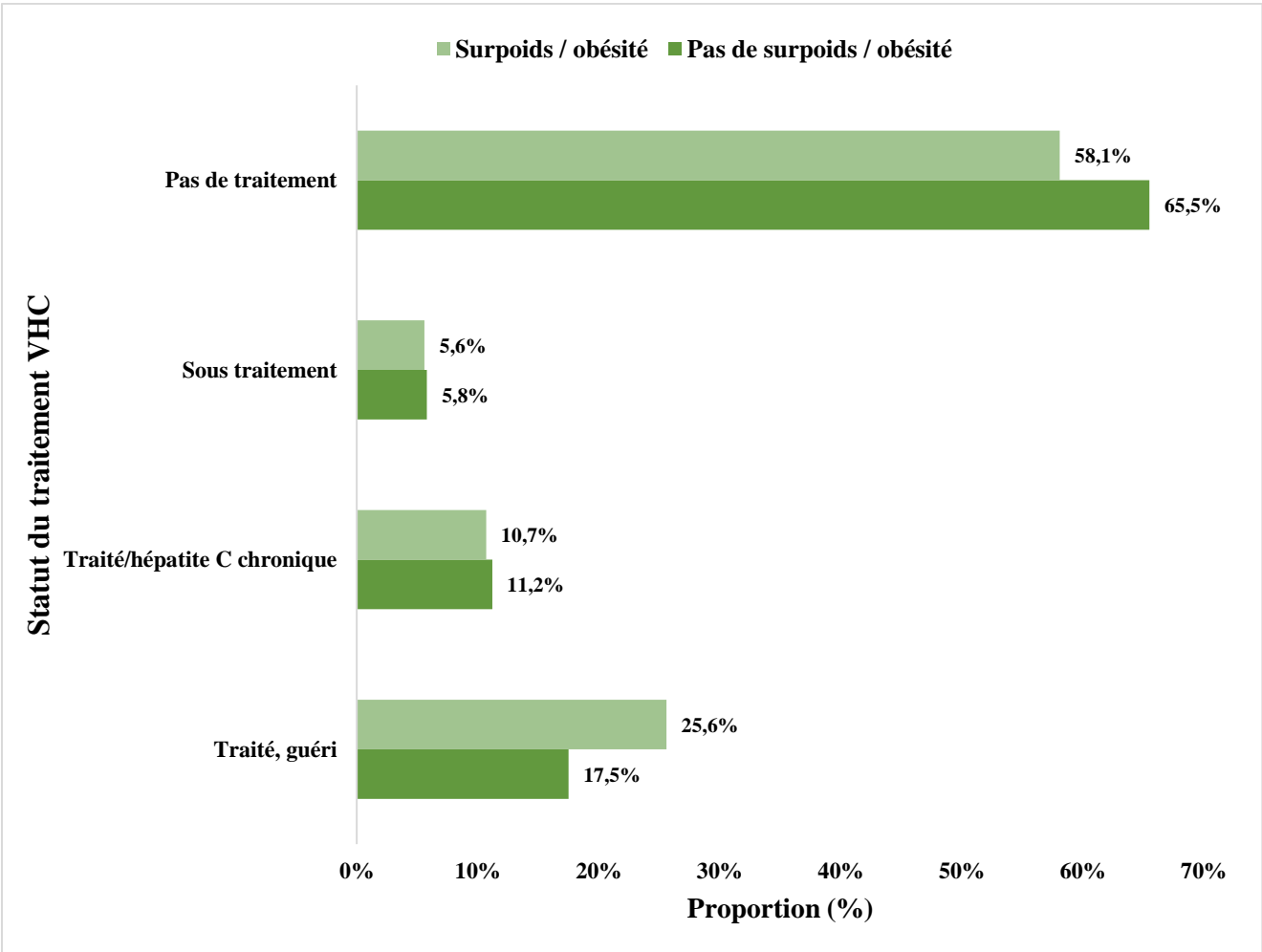
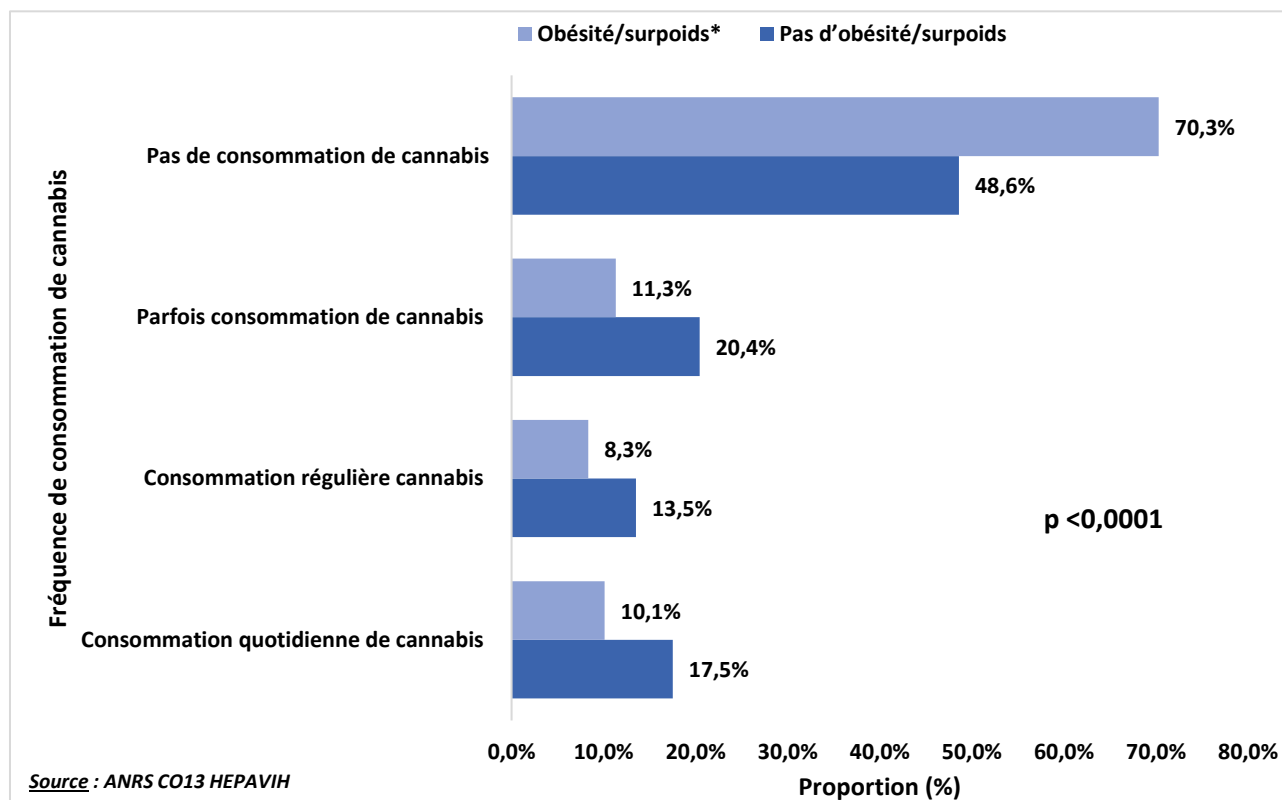


Figure 13: Evolution du pourcentage de patients en surpoids ou obèses pendant la période de suivi

La majorité des patients (91,4%) recevaient un traitement antirétroviral lors de la première visite, avec une durée de traitement moyenne (écart-type) estimée à 9,8 ans ($\pm 4,7$). Chez les patients en surpoids et obèses, la durée sous traitement ARV était plus courte (8,9 ans ($\pm 4,9$); $p = 0,004$). De plus, la proportion de fumeurs actuels de tabac était significativement plus faible ($p < 0,0001$) chez les patients en surpoids ou obèses.



Enfin, la moitié des patients de l'étude utilisaient du cannabis. La proportion d'utilisateurs de cannabis était significativement plus faible ($p < 0,0001$) chez les patients en surpoids ou obèses que chez les patients ayant un IMC < 25 (Fig. 14)



* : IMC ≥ 25

Figure 14: Pourcentage de patients en surpoids ou obèses/ayant un IMC < 25 selon la fréquence de consommation de cannabis (données à la dernière visite de suivi)

Facteurs associés au surpoids et à l'obésité

Les variables suivantes étaient significativement associées au surpoids ou à l'obésité ($p < 0,05$) dans l'analyse univariée : la durée du suivi, le sexe, la durée du traitement antirétroviral à l'inclusion, la guérison de l'hépatite C chronique et l'usage de cannabis (Tableau 8). Le sexe était associé au surpoids ou à l'obésité. Comparativement aux hommes, les femmes coinfectées VIH-VHC étaient 36% moins susceptibles d'être en surpoids ou obèses. Les patients guéris de l'hépatite C après un traitement antiviral étaient 3,6 fois plus susceptibles d'être en surpoids ou obèses que les autres patients. Enfin, la consommation de cannabis semblait avoir un effet protecteur contre la surcharge pondérale et l'obésité. Le risque de surpoids ou d'obésité à chaque visite au cours du suivi était environ 83% plus faible chez les consommateurs de cannabis que chez les non-consommateurs.

L'analyse multivariée a confirmé ces résultats. Le rapport de cotes ajusté (aOR) [IC95%] associé à la durée du traitement antirétroviral à l'inclusion était de 0,91 [0,86-0,96], ce qui signifie que les patients coinfectés traités pour le VIH depuis plus longtemps à l'inclusion étaient moins susceptibles d'être en surpoids ou obèses pendant le suivi. L'usage de cannabis a également montré un effet protecteur sur le risque de surpoids et d'obésité au cours du suivi, avec un aOR [95% IC] de 0,17 [0,04 - 0,74]. L'analyse multivariée a montré une augmentation du risque de surpoids ou d'obésité au fil du temps après la guérison de l'hépatite C (aOR = 2,67 [1,53 – 4,65] pour le terme d'interaction guérison VHC x temps), (Tableau 8).

Tableau 8: Facteurs associés à au surpoids ou à l'obésité chez les patients coinfectés par le VIH et le VHC, cohorte ANRS CO13 HEPAVIH

Caractéristiques des patients	Modèle de régression logistique à effets mixtes					
	Univarié			Multivarié		
	OR	IC à 95%	P-valeur	aOR	IC à 95%	P-valeur
Durée de suivi, en années	1,49	1,13 – 1,97	0,005	1,39	0,93 – 2,06	0,106
Age du patient à la première visite, en années*	1,02	0,99 – 1,05	0,242			
Sexe *						
Masculin	1			1		
Féminin	0,64	0,44 – 0,93	0,019	0,43	0,24 – 0,76	0,004
Durée du traitement ARV à la première visite, en années*	0,93	0,90–0,97	0,0002	0,91	0,86 – 0,96	0,0003
Guérison de l'hépatite C**						
Non	1			1		
Oui	3,59	1,10 – 11,75	0,035	0,33	0,04 – 2,65	0,142
Durée de suivi x Guérison de l'hépatite C**						
Non				1		
Oui				2,67	1,53 – 4,65	0,046
Usage de tabac**			0,123			
Jamais	1					
Passée	0,72	0,25 – 2,05	0,529			
Actuelle	0,58	0,34 – 0,99	0,044			
Consommation excessive d'alcool a**						
Non	1					
Oui	1,19	0,37 – 3,84	0,775			
Binge drinking^b**						
Non	1					
Oui	0,45	0,12 – 1,67	0,232			
Usage de cannabis ^c**						
Non	1			1		
Oui	0,17	0,04 – 0,71	0,016	0,17	0,04 – 0,74	0,018
Consommation de café**			0,371			
Moins de 2 tasses/jour	1					
2 tasses/jour	1,50	0,45 – 5,02	0,509			
Plus de 2 tasses/jour	2,26	0,72 – 7,08	0,160			
Consommation de cacao**			0,337			
Moins d'une fois/ jour	1					
Une fois/ jour	2,77	0,66 – 11,68	0,331			
Plusieurs fois/ jour	1,39	0,21 – 9,04	0,870			

* Variable fixe, mesurée à l'inclusion (c'est-à-dire lors de la première visite disponible de chaque patient).

** Variable dépendant du temps,

^a Score de consommation ≥ 3 pour l'identification des troubles liés à la consommation d'alcool chez les femmes et ≥ 4 pour les hommes.

^b défini comme une consommation d'au moins six boissons alcoolisées au cours du mois précédent.

^c Au cours des 4 semaines précédentes.

4. Discussion

Dans la troisième partie de mon travail, les analyses ont porté sur l'identification des facteurs associés au risque de surpoids et d'obésité chez les participants à la cohorte ANRS CO13 HEPAVIH au cours des 5 premières années de suivi. Les résultats montrent une augmentation du pourcentage de patients en surpoids ou obèses au cours du suivi, qui est estimée à environ 9% par an. Nos résultats concordent avec ceux de la littérature antérieure portant sur les patients mono-infectés par le VHC et coinfectés par le VIH et le VHC. Dans une étude menée en Espagne [38], parmi les patients mono-infectés par le VHC, 37% étaient en surpoids ou obèses. Alwakeel et al. [318] ont également signalé une prévalence du surpoids et de l'obésité de 38% et 31%, respectivement, chez les patients atteints d'hépatite C chronique.

Mes travaux ont également mis en évidence que le sexe féminin, l'usage de cannabis et la durée sous ARV à l'inclusion dans la cohorte sont associés à un plus faible risque de surpoids et d'obésité chez les participants. De plus, le risque de surpoids ou d'obésité augmente au cours du temps après la guérison de l'hépatite C. Le traitement du VHC vise non seulement d'obtenir la guérison du VHC, mais également de favoriser la régression de la fibrose hépatique et d'autres comorbidités [55,319]. Par ailleurs, l'infection chronique par le VHC est le plus souvent accompagnée de syndrome métabolique, y compris l'insulino-résistance, le diabète de type 2 [320,321]. Même si des études ont montré une régression de la maladie hépatique, notamment la fibrose hépatique après la guérison [55,70,319], les troubles métaboliques déjà installés peuvent persister et constituer d'importants facteurs de risque cardiovasculaire.

Mes travaux suggèrent un effet protecteur de l'usage de cannabis sur le risque de surpoids et d'obésité chez les patients coinfectés VIH-VHC. Ces résultats peuvent être mis en parallèle avec ceux de travaux précédents dans la cohorte [177], qui ont montré un effet protecteur du cannabis sur la résistance à l'insuline, ainsi qu'avec d'autres études portant sur la population générale [31,322,323]. En revanche, dans des études antérieures, la consommation de cannabis a été associée à la stimulation de l'appétit chez les personnes vivant avec le VIH et chez les personnes atteintes d'un cancer ayant un apport calorique élevé [324,325]. Cet effet apparemment paradoxal du cannabis est dû à son effet modificateur sur la composition du microbiote intestinal, qui joue un rôle très important dans les flux alimentaires et l'équilibre énergétique dans le corps [326,327]. De plus l'usage de cannabis est associé à de faibles taux d'insulino-résistance et de diabète [322], mais également à un métabolisme lipidique accru [328].

Comme rapporté dans une étude antérieure [329], les femmes de la cohorte étaient moins susceptibles que les hommes d'être en surpoids ou obèses. Une explication plausible à ce constat est liée au fait que les femmes ont une masse adipeuse plus importante, et peuvent être plus exposées que les hommes aux lipodystrophies liées à l'exposition aux ARV au cours du suivi.

Limites

Il convient de noter que l'IMC ne tient pas compte de la composition corporelle (type de tissu adipeux, masse maigre, etc.) ni de la répartition du tissu adipeux dans le corps. Des mesures anthropométriques supplémentaires, y compris le tour de taille, le volume de graisse dans les cuisses et la masse de graisse abdominale, auraient fourni un indicateur davantage lié au risque de trouble métabolique.

5. Articles rédigés dans cette thématique

Les premiers résultats dans cette thématique ont été présentés sous forme d'une communication affichée lors de la 9^{ème} conférence de l'IAS (International Aids Society) sur le VIH, du 23 – 26 Juillet 2017 à Paris. Ensuite ces résultats ont fait l'objet d'un article scientifique original qui est soumis à la revue « Antiviral therapy »

Yaya I, Protopopescu C, Wittkop L, Marcellin F, Esterle L, Poizot-Martin I, Rosenthal E, Bani-Sadr F, Lacombe K, Morlat P, Pialoux G, Salmon-Ceron D, Sogni P, Carrieri MP and the ANRS CO13-HEPAVIH Study Group. **Increased risk of overweightness and obesity after HCV clearance in patients co-infected with HIV and hepatitis C virus (HCV) (ANRS CO13-HEPAVIH cohort) (Annexe 6)**

CHAPITRE VI

DISCUSSION GENERALE

1. Interprétations des résultats

L'infection chronique par le VHC chez les PVVIH demeure une préoccupation majeure de santé publique. Du fait de sa prévalence élevée dans les populations clé, notamment les UDI et les HSH, de son impact sur la survenue de complications aussi bien hépatiques qu'extrahépatiques et de la disponibilité d'une prise en charge de l'hépatite C efficace même dans les populations clé, la coinfection VIH-VHC suscite aujourd'hui une attention particulière auprès des cliniciens et des acteurs de santé publique. En effet la prise en charge de la coinfection reste très complexe à cause des interactions éventuelles entre les molécules utilisées dans le traitement contre les deux virus. Depuis 2014, la coinfection constitue un critère prioritaire de la mise sous traitement de l'hépatite C en France.

Le contexte thérapeutique actuel du VHC est marqué par la mise à disposition de nouvelles générations d'AAD qui ont révolutionné la prise en charge thérapeutique de l'hépatite C, même pour les cas les plus complexes. Ces nouveaux traitements sont plus efficaces, mieux tolérés avec un taux de RVS pouvant atteindre 90 à 98% et une durée de traitement de 8 à 12 semaines seulement [216–218]. Plusieurs études de cohortes ont montré que les taux de RVS obtenus après traitement avec les nouveaux AAD étaient similaires chez les patients mono-infectés VHC et chez les patients coinfectés VIH-VHC [223,330]. Ces résultats, mettant en évidence la guérison complète de l'hépatite C chez les patients coinfectés VIH-VHC et dans les autres populations clé, permettent d'envisager une éradication à grande échelle du VHC.

Dans ce contexte de guérison de l'hépatite C, mon travail a permis de mettre en évidence un changement du profil épidémiologique des patients coinfectés VIH-VHC initiant les traitements de l'hépatite C à l'ère des AAD, mais aussi l'impact des comportements et styles de vie sur le risque de fibrose hépatique avancée chez les personnes vivant avec la co-infection VIH-VHC.

La guérison de l'hépatite C chronique favorise une diminution de la nécro-inflammation hépatique et par conséquent une régression de la fibrose hépatique chez les patients coinfectés VIH-VHC [299]. Ceci se confirme également dans notre étude où les patients guéris après un traitement à base de peg-IFN ont un risque moins élevé d'avoir une fibrose hépatique avancée. Ces patients guéris demeurent toutefois mono-infectés par le VIH et restent donc exposés à une inflammation systémique chronique liée au VIH. Cet état inflammatoire pourrait persister voire s'aggraver chez les consommateurs à risque d'alcool et augmenter le risque de développer une fibrose hépatique avancée comme le suggèrent les résultats de mon travail. La consommation

d'alcool constitue l'un des plus importants fardeaux contribuant à la progression de la maladie hépatique liée au VHC vers un stade avancé [331,332]. Cependant, les patients engagés dans la cascade de soins VHC sont plus susceptibles de réduire voire d'abandonner la consommation d'alcool. En effet, dans la cohorte ANRS CO13 HEPAVIH, une étude antérieure [333] a montré que la consommation d'alcool diminuait après la guérison VHC, contribuant ainsi à la réduction du risque de progression de la fibrose hépatique post-guérison.

Dans le même cadre, mon travail a montré que les comportements de santé et les styles de vie des patients coinfectés VIH-VHC, notamment la consommation de produits à haut contenu d'antioxydants comme le café ou le cacao, contribuent de manière significative à la réduction du risque de présenter une fibrose hépatique avancée. Le café et le cacao contiennent des antioxydants (pour le café, l'acide chlorogénique, la caféine, pour le cacao l'épicatéchine) avec des propriétés anti-inflammatoires qui semblent atténuer l'impact de l'inflammation sur la progression à des stades plus avancés de la coinfection VIH-VHC, marqués par des complications aussi bien hépatiques qu'extra-hépatiques.

Dans une récente revue systématique et méta-analyse de 11 études portant sur l'évaluation de l'impact de la consommation de café chez des patients avec une infection chronique par le VHC, les auteurs ont rapporté que les patients qui avaient une consommation élevée de café avaient 61% moins de risque d'avoir une fibrose hépatique avancée [334]. Dans le même sens, dans une autre revue systématique et méta-analyse, Wijarnpreecha et al. [43] ont non seulement montré que les patients avec une infection chronique par le VHC qui avaient une consommation régulière de café étaient 52% moins susceptibles d'avoir une fibrose hépatique avancée, mais aussi qu'ils avaient environ 39% moins de risque de présenter des signes histologiques d'inflammation hépatiques modérée ou sévère.

En favorisant la diminution de l'inflammation chronique des cellules hépatiques, la consommation élevée de café crée des conditions favorables à l'efficacité du traitement de l'hépatite C. Une étude observationnelle incluant des patients présentant un stade avancé de la maladie hépatique liée au VHC dans l'essai HALT-C et recevant un traitement à base de Peg-IFN et ribavirine, les consommateurs d'au moins trois tasses de café par jour étaient environ deux fois plus susceptibles d'avoir une réponse virologique soutenue que les non-consommateurs [335].

Ces propriétés anti-inflammatoires et hépatoprotectrices de la consommation de café sont mises en évidence chez les patients coinfectés VIH-VHC d'autant plus que dans une précédente étude dans la cohorte ANRS CO13 HEPAVIH, Carrieri et al. ont démontré que les patients coinfectés VIH-VHC qui consommaient quotidiennement au moins trois tasses de café avaient 50% moins de risque de décès toutes-causes, incluant principalement des décès liés aux complications hépatiques que les autres patients [202]. De plus, parmi les patients traités pour le VHC (notamment par Peg-IFN et ribavirine) dans cette cohorte, ceux qui consommaient au moins trois tasses de café par jour étaient moins susceptibles que ceux qui consommaient moins de trois tasses de café par jour de rapporter des effets indésirables liés au traitement [288].

Même si l'impact de la consommation de cacao sur le risque de progression des maladies hépatiques chroniques a suscité encore peu d'intérêt dans la littérature scientifique, il faut toutefois signaler qu'elle est associée à un risque réduit de maladies cardiovasculaires [336–339]. Tout comme le café, le cacao contient des substances avec des propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires, notamment les polyphénols qui ont des effets bénéfiques sur les fonctions hépatiques [28,245] et sur la progression des maladies hépatiques vers une phase terminale. Cette propriété hépatoprotectrice a été également mise en évidence dans notre travail.

Comme nous l'avons évoqué précédemment, même si la guérison de l'hépatite C après un traitement à base de Peg-IFN favorise un arrêt de progression voire une régression de la fibrose hépatique, elle reste associée au risque de persistance de complications métaboliques, y compris le surpoids ou l'obésité. Ce qui suggère la nécessité d'interventions précoces et d'une surveillance pendant le suivi post-guérison de ces patients.

2. Forces et limites des études réalisées

2.1. Forces

L'une des principales forces des études quantitatives basées sur les données de la cohorte ANRS CO13 HEPAVIH reste le caractère national et multicentrique de cette cohorte.

Pour conduire les différentes études, j'ai utilisé des échantillons de taille suffisante pour pouvoir mettre en évidence une association statistique, si elle existe.

De plus l'utilisation de modèles de régression logistique à effets mixtes permettent de prendre en compte la corrélation entre les mesures répétées d'un même individu et de tester à la fois des facteurs à effets fixes et des facteurs à effets aléatoires.

2.2. Limites

Il faut toutefois mentionner certaines limites aux études présentées dans cette thèse.

Outre le fait que les données comportementales sont documentées par les patients sur la base de l'auto-déclaration (ce qui expose possiblement à certains biais liés notamment à la désirabilité sociale), les associations mises en évidence n'impliquent pas forcément une causalité du fait de la nature observationnelle des études réalisées, d'où la nécessité de réaliser une étude randomisée qui a un niveau de preuve plus élevé pour confirmer ces résultats dans cette population.

De plus, même si les participants de la cohorte ANRS CO-13 HEPAVIH proviennent d'une trentaine de centres hospitaliers, la population d'étude n'est pas représentative à l'échelle nationale. Les résultats de mon travail ne peuvent pas être extrapolés à tous les patients coinfectés par le VIH et le VHC en France.

CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES DE RECHERCHE

1. Conclusion générale

Dans cette thèse, mes résultats ont pu apporter des connaissances supplémentaires concernant les facteurs influençant l'accès au traitement de l'hépatite C chez les patients coinfectés par le VIH et le VHC, particulièrement le changement de profil des patients initiant le traitement de l'hépatite C dans la cohorte. Elle a également permis de montrer chez les patients coinfectés par le VIH et le VHC, l'effet protecteur de certains comportements de santé et styles de vie (consommation de café, de cacao) sur le risque de fibrose hépatique avancée, y compris en cas de consommation élevée d'alcool. La persistance du risque de surpoids et d'obésité après la guérison de l'hépatite C et l'effet bénéfique de la consommation du cannabis sur le risque de surpoids et d'obésité chez les patients coinfectés par le VIH et le VHC de la cohorte ANRS CO-13 HEPAVIH.

Malgré la prise en compte de potentiels facteurs de confusion, ces résultats issus d'études observationnelles devraient être interprétés avec beaucoup de précaution et ne prouvent pas de relation de cause à effet. Ils soulignent donc l'importance de mettre en place des études randomisées complémentaires en vue de confirmer les associations identifiées. Le café ou le cacao doivent être considérés comme des éléments modulateurs du risque de progression ou de complications dans certaines maladies chroniques, y compris l'hépatite C chronique. Ces résultats pourront également ouvrir des voies de réflexion sur l'intérêt en santé publique de l'utilisation du café ou du cacao comme compléments en recommandant la modération.

J'ai mis en évidence que l'usage régulier de cannabis était inversement associé au risque de surpoids et d'obésité chez les personnes coinfectées VIH-VHC. Ce résultat sur l'effet bénéfique du cannabis relance le débat sur le cannabis thérapeutique et particulièrement l'intérêt de son utilisation dans la prise en charge médicale de l'obésité, et certaines maladies comme la sclérose en plaques ou le cancer, mais aussi de son autorisation en France.

2. Perspective de recherche

Pour la poursuite de mes travaux, plusieurs perspectives de recherches pourraient être envisagées.

Dans la deuxième partie de la thèse, j'ai pu mettre en évidence l'effet de la consommation de l'alcool, du café et du cacao (ou produit cacaoté) sur la fibrose hépatique avancée chez les patients coinfectés par le VIH et le VHC. En revanche chez les femmes l'association statistique entre la consommation de café et la fibrose hépatique avancée n'était pas significative, suggérant entre autres une potentielle interaction entre le café et les hormones sexuelles qui n'a pas pu être explorée dans ce travail de thèse. Il apparaît nécessaire d'améliorer les outils de collecte de données utilisées dans la cohorte ANRS CO13 HEPAVIH, avec un dosage des hormones sexuelles chez les participants. Dans de futures investigations, ces données permettront de mieux explorer chez les femmes coinfectées par le VIH et le VHC l'interaction entre les hormones de reproduction et la consommation du café, et plus largement les autres comportements de santé vis-à-vis du risque la fibrose hépatique avancée.

De plus, je vais poursuivre les analyses sur l'effet des comportements de santé sur l'évolution de l'hépatite C, notamment dans la survenue de CHC ainsi que les autres types de cancers hépatiques chez les patients coinfectés par le VIH et le VHC. En effet, le cancer du foie constitue un problème majeur de santé publique avec une incidence en augmentation dans les pays développés, mais aussi représente la deuxième cause de décès lié au cancer dans le monde. Par ailleurs, le CHC représente environ 85% à 90% des cancers primitifs du foie et survient pour la plupart des cas dans un contexte de cirrhose du foie liée au VHC ou au VHB [340]. Il est également bien documenté que la consommation d'alcool, même modérée, constitue un facteur de risque important de CHC [135]. Dans de précédents travaux dans cette cohorte, il a été démontré que la consommation de café ou encore de cannabis était associée à une réduction de risque de mortalité toutes causes confondues chez les patients coinfectés par le VIH et par le VHC. Chez ces patients le risque de survenue du CHC reste élevé et persiste même après la guérison de l'hépatite C, y compris par les AAD [341]. Cependant, peu de données existent sur l'effet des comportements de santé et styles de vie sur le risque de CHC lié à l'hépatite C chez les personnes coinfectées par le VIH et le VHC. Ce travail va ainsi permettre d'estimer l'incidence des cancers et en particulier du CHC et l'impact des facteurs comportementaux sur cette incidence chez les patients coinfectés le VIH et le VHC de la cohorte ANRS CO13-HEPAVIH. Pour cette étude, seront inclus les patients de la cohorte ANRS CO13-HEPAVIH ayant leur consentement à jour et ayant complété au moins un auto-questionnaire au cours d'une visite de suivi dans la cohorte. Les patients présentant un antécédent de cancer ou une transplantation du foie seront exclus.

Dans la littérature scientifique, il a été démontré que la coinfection VIH-VHC favorise la survenue de complications aussi bien hépatiques qu'extra-hépatiques. En effet les patients coinfectés par le VIH et le VHC étaient plus susceptibles de développer une MCV, une maladie rénale chronique, des troubles métaboliques etc. [83,84]. Dans mes études ultérieures dans cette cohorte, je vais m'intéresser également à l'impact des comportements de santé et styles de vie non seulement sur la survenue d'évènements cardiovasculaires (artériosclérose, infarctus du myocarde, hypertension artérielle, accident vasculo-cérébral, insuffisance cardiaque), mais également sur le risque de troubles métaboliques, y compris la stéatose hépatique, l'hyperlipidémie, l'hypercholestérolémie et l'hypertriglycémie, dans cette même population de patients coinfectés VIH-VHC.

Dans une étude de cohorte, Shmagel et al [5] avait montré que les taux des biomarqueurs inflammatoires, notamment les IL-6, IP-10 et le TNF-RII, étaient plus élevés chez les personnes coinfectées par VIH et le VHC, comparés à celles qui étaient mono-infectées VIH ou non-infectées. La présence de ces marqueurs était corrélée avec d'importantes lésions hépatocellulaires, prédisposant ces personnes à un risque élevée de fibrose hépatique ou de cirrhose du foie. Dans ce contexte, je souhaite, dans mes travaux à venir, analyser l'influence des comportements de santé et styles de vie sur l'évolution des taux de biomarqueurs,

REFERENCES

1. WHO | Global hepatitis report, 2017 [Internet]. WHO. [cité 15 févr 2018]. Disponible sur: <http://www.who.int.gate2.inist.fr/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/>
2. Platt L, Easterbrook P, Gower E, McDonald B, Sabin K, McGowan C, et al. Prevalence and burden of HCV co-infection in people living with HIV: a global systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2016;16:797-808.
3. Deeks SG, Tracy R, Douek DC. Systemic Effects of Inflammation on Health during Chronic HIV Infection. *Immunity*. 2013;39:633-45.
4. Saidakova EV, Shmagel KV, Korolevskaya LB, Shmagel NG, Chereshev VA. CD8+ T cell expansion in HIV/HCV coinfection is associated with systemic inflammation. *Dokl Biol Sci Proc Acad Sci USSR Biol Sci Sect*. 2017;474:126-8.
5. Shmagel KV, Saidakova EV, Shmagel NG, Korolevskaya LB, Chereshev VA, Robinson J, et al. Systemic inflammation and liver damage in HIV/hepatitis C virus coinfection. *HIV Med*. 2016;17:581-9.
6. Hernandez MD, Sherman KE. HIV/hepatitis C coinfection natural history and disease progression. *Curr Opin HIV AIDS*. 2011;6:478-82.
7. Operskalski EA, Kovacs A. HIV/HCV Co-infection: Pathogenesis, Clinical Complications, Treatment, and New Therapeutic Technologies. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2011;8:12-22.
8. Lingala S, Ghany MG. Natural History of Hepatitis C. *Gastroenterol Clin North Am*. 2015;44:717-34.
9. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Gonçales FL, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2002;347:975-82.
10. Torriani FJ, Rodriguez-Torres M, Rockstroh JK, Lissen E, Gonzalez-García J, Lazzarin A, et al. Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. *N Engl J Med*. 2004;351:438-50.
11. Raison CL, Borisov AS, Broadwell SD, Capuron L, Woolwine BJ, Jacobson IM, et al. Depression during pegylated interferon-alpha plus ribavirin therapy: prevalence and prediction. *J Clin Psychiatry*. 2005;66:41-8.
12. Serrano-Villar S, Quereda C, Moreno A, Pérez-Elías MJ, Casado JL, Royuela A, et al. Neutropenia during therapy with peginterferon and ribavirin in HIV-infected subjects with chronic hepatitis C and the risk of infections. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2013;57:458-64.
13. Pawlotsky J-M. Hepatitis C treatment: the data flood goes on-an update from the liver meeting 2014. *Gastroenterology*. 2015;148:468-79.
14. Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, Hassanein T, Jacobson I, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med*. 2014;370:211-21.
15. Sogni P, Gilbert C, Lacombe K, Piroth L, Rosenthal E, Miailhes P, et al. All-oral Direct-acting Antiviral Regimens in HIV/Hepatitis C Virus-coinfected Patients With Cirrhosis Are

Efficient and Safe: Real-life Results From the Prospective ANRS CO13–HEPAVIH Cohort. *Clin Infect Dis.* 2016;63:763-70.

16. Piroth L, Wittkop L, Lacombe K, Rosenthal E, Gilbert C, Miallhes P, et al. Efficacy and safety of direct-acting antiviral regimens in HIV/HCV-co-infected patients – French ANRS CO13 HEPAVIH cohort. *J Hepatol* [Internet]. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168827817301071>

17. Peters L, Laut K, Resnati C, Del Campo S, Leen C, Falconer K, et al. Uptake of HCV treatment in HIV/HCV coinfecting patients across Europe in the era of direct-acting antivirals. *AIDS Lond Engl.* 2018;

18. Hajarizadeh B, Grebely J, Matthews GV, Martinello M, Dore GJ. Uptake of direct-acting antiviral treatment for chronic hepatitis C in Australia. *J Viral Hepat.* 2018;25:640-8.

19. Grebely J, Oser M, Taylor LE, Dore GJ. Breaking Down the Barriers to Hepatitis C Virus (HCV) Treatment Among Individuals With HCV/HIV Coinfection: Action Required at the System, Provider, and Patient Levels. *J Infect Dis.* 2013;207:S19-25.

20. Saeed S, Strumpf EC, Moodie EE, Young J, Nitulescu R, Cox J, et al. Disparities in direct acting antivirals uptake in HIV-hepatitis C co-infected populations in Canada. *J Int AIDS Soc* [Internet]. 2017 [cité 21 févr 2018];20. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5810331/>

21. Young S, Wood E, Milloy M-J, DeBeck K, Dobrer S, Nosova E, et al. Hepatitis C Cascade of Care among People Who Inject Drugs in Vancouver, Canada. *Subst Abuse.* 2018;1-22.

22. Brouard C, Boussac-Zarebska M, Silvain C, Durand J, de Lédighen V, Pillonel J, et al. Rapid and large-scale implementation of HCV treatment advances in France, 2007-2015. *BMC Infect Dis.* 2017;17:784.

23. Khalaf N, White D, Kanwal F, Ramsey D, Mittal S, Tavakoli-Tabasi S, et al. Coffee and Caffeine Are Associated With Decreased Risk of Advanced Hepatic Fibrosis Among Patients With Hepatitis C. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* 2015;13:1521-1531.e3.

24. Kennedy OJ, Roderick P, Buchanan R, Fallowfield JA, Hayes PC, Parkes J. Systematic review with meta-analysis: coffee consumption and the risk of cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;43:562-74.

25. Kennedy OJ, Roderick P, Buchanan R, Fallowfield JA, Hayes PC, Parkes J. Coffee, including caffeinated and decaffeinated coffee, and the risk of hepatocellular carcinoma: a systematic review and dose-response meta-analysis. *BMJ Open.* 2017;7:e013739.

26. Alferink LJM, Fittipaldi J, Kiefte-de Jong JC, Taimr P, Hansen BE, Metselaar HJ, et al. Coffee and herbal tea consumption is associated with lower liver stiffness in the general population: The Rotterdam study. *J Hepatol.* 2017;67:339-48.

27. Hodge A, Lim S, Goh E, Wong O, Marsh P, Knight V, et al. Coffee Intake Is Associated with a Lower Liver Stiffness in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease, Hepatitis C, and Hepatitis B. *Nutrients.* 2017;9.

28. Alkerwi A, Sauvageot N, Crichton GE, Elias MF, Stranges S. Daily chocolate consumption is inversely associated with insulin resistance and liver enzymes in the Observation of Cardiovascular Risk Factors in Luxembourg study. *Br J Nutr.* 2016;115:1661-8.
29. Katz DL, Doughty K, Ali A. Cocoa and chocolate in human health and disease. *Antioxid Redox Signal.* 2011;15:2779-811.
30. Bai K, Cai Q, Jiang Y, Lv L. Coffee consumption and risk of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of eleven epidemiological studies. *OncoTargets Ther.* 2016;9:4369-75.
31. Le Strat Y, Le Foll B. Obesity and cannabis use: results from 2 representative national surveys. *Am J Epidemiol.* 2011;174:929-33.
32. Lee Y-CA, Cohet C, Yang Y-C, Stayner L, Hashibe M, Straif K. Meta-analysis of epidemiologic studies on cigarette smoking and liver cancer. *Int J Epidemiol.* 2009;38:1497-511.
33. Fuster D, Tsui JI, Cheng DM, Quinn EK, Bridden C, Nunes D, et al. Impact of lifetime alcohol use on liver fibrosis in a population of HIV-infected patients with and without hepatitis C coinfection. *Alcohol Clin Exp Res.* 2013;37:1527-35.
34. Persson EC, Schwartz LM, Park Y, Trabert B, Hollenbeck AR, Graubard BI, et al. Alcohol Consumption, Folate Intake, Hepatocellular Carcinoma, and Liver Disease Mortality. *Cancer Epidemiol Prev Biomark.* 2013;22:415-21.
35. Turati F, Galeone C, Rota M, Pelucchi C, Negri E, Bagnardi V, et al. Alcohol and liver cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2014;25:1526-35.
36. Joshi K, Kohli A, Manch R, Gish R. Alcoholic Liver Disease: High Risk or Low Risk for Developing Hepatocellular Carcinoma? *Clin Liver Dis.* 2016;20:563-80.
37. Petrick JL, Campbell PT, Koshiol J, Thistle JE, Andreotti G, Beane-Freeman LE, et al. Tobacco, alcohol use and risk of hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma: The Liver Cancer Pooling Project. *Br J Cancer.* 2018;118:1005-12.
38. Ortiz V, Berenguer M, Rayón JM, Carrasco D, Berenguer J. Contribution of obesity to hepatitis C-related fibrosis progression. *Am J Gastroenterol.* 2002;97:2408-14.
39. Hanouneh IA, Feldstein AE, Lopez R, Yerian L, Pillai A, Zein CO, et al. Clinical significance of metabolic syndrome in the setting of chronic hepatitis C virus infection. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* 2008;6:584-9.
40. Imazeki F, Yokosuka O, Fukai K, Kanda T, Kojima H, Saisho H. Prevalence of diabetes mellitus and insulin resistance in patients with chronic hepatitis C: comparison with hepatitis B virus-infected and hepatitis C virus-cleared patients. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver.* 2008;28:355-62.
41. Liu F, Wang X, Wu G, Chen L, Hu P, Ren H, et al. Coffee Consumption Decreases Risks for Hepatic Fibrosis and Cirrhosis: A Meta-Analysis. *PLoS ONE [Internet].* 2015;10. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4640566/>

42. Modi AA, Feld JJ, Park Y, Kleiner DE, Everhart JE, Liang TJ, et al. Increased caffeine consumption is associated with reduced hepatic fibrosis. *Hepatology* Baltim Md. 2010;51:201-9.
43. Wijarnpreecha K, Thongprayoon C, Ungprasert P. Impact of caffeine in hepatitis C virus infection: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2017;29:17-22.
44. Branch AD, Van Natta ML, Vachon M-L, Dieterich DT, Meinert CL, Jabs DA, et al. Mortality in hepatitis C virus-infected patients with a diagnosis of AIDS in the era of combination antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2012;55:137-44.
45. Casado JL, Quereda C, Moreno A, Pérez-Elías MJ, Martí-Belda P, Moreno S. Regression of liver fibrosis is progressive after sustained virological response to HCV therapy in patients with hepatitis C and HIV coinfection. *J Viral Hepat*. 2013;20:829-37.
46. ANRS CO13 HEPAVIH Cohort. Regression of liver stiffness after sustained hepatitis C virus (HCV) virological responses among HIV/HCV-coinfected patients. *AIDS Lond Engl*. 2015;29:1821-30.
47. Simmons B, Saleem J, Heath K, Cooke GS, Hill A. Long-Term Treatment Outcomes of Patients Infected With Hepatitis C Virus: A Systematic Review and Meta-analysis of the Survival Benefit of Achieving a Sustained Virological Response. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2015;61:730-40.
48. Morlat P. Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH - Recommandations du groupe d'experts [Internet]. Paris: CNRS ANRS; 2018 juill p. 60pages. Disponible sur: https://cns.sante.fr/wp-content/uploads/2018/05/experts-vih_infections.pdf
49. Tsao Y-C, Chen J-Y, Yeh W-C, Peng Y-S, Li W-C. Association between visceral obesity and hepatitis C infection stratified by gender: a cross-sectional study in Taiwan. *BMJ Open*. 2017;7:e017117.
50. Lim JK, Tate JP, Fultz SL, Goulet JL, Conigliaro J, Bryant KJ, et al. Relationship between alcohol use categories and noninvasive markers of advanced hepatic fibrosis in HIV-infected, chronic hepatitis C virus-infected, and uninfected patients. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2014;58:1449-58.
51. Stroffolini T, Cotticelli G, Medda E, Niosi M, Del Vecchio-Blanco C, Addolorato G, et al. Interaction of alcohol intake and cofactors on the risk of cirrhosis. *Liver Int*. 2010;30:867-70.
52. Di Martino V, Lebray P, Myers RP, Pannier E, Paradis V, Charlotte F, et al. Progression of liver fibrosis in women infected with hepatitis C: long-term benefit of estrogen exposure. *Hepatology* Baltim Md. 2004;40:1426-33.
53. Codes L, Asselah T, Cazals-Hatem D, Tubach F, Vidaud D, Paraná R, et al. Liver fibrosis in women with chronic hepatitis C: evidence for the negative role of the menopause and steatosis and the potential benefit of hormone replacement therapy. *Gut*. 2007;56:390-5.
54. Veldt BJ, Heathcote EJ, Wedemeyer H, Reichen J, Hofmann WP, Zeuzem S, et al. Sustained virologic response and clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C and advanced fibrosis. *Ann Intern Med*. 2007;147:677-84.

55. Loko M-A, Bani-Sadr F, Valantin M-A, Lascoux-Combe C, Fontaine H, Bonnard P, et al. Antiretroviral therapy and sustained virological response to HCV therapy are associated with slower liver fibrosis progression in HIV-HCV-coinfected patients: study from the ANRS CO 13 HEPAVIH cohort. *Antivir Ther.* 2012;17:1335-43.
56. Leone S, Prosperi M, Costarelli S, Nasta P, Maggiolo F, Di Giambenedetto S, et al. Incidence and predictors of cardiovascular disease, chronic kidney disease, and diabetes in HIV/HCV-coinfected patients who achieved sustained virological response. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol.* 2016;35:1511-20.
57. Rossi C, Saeed S, Cox J, Vachon M-L, Martel-Laferrrière V, Walmsley SL, et al. Hepatitis C virus cure does not impact kidney function decline in HIV co-infected patients. *AIDS Lond Engl.* 2018;32:751-9.
58. Salmon-Céron D, Gouëzel P, Delarocque-Astagneau E, Piroth L, Dellamonica P, Marcellin P, et al. Co-infection VIH-VHC à l'hôpital. Enquête nationale juin 2001. *Médecine Mal Infect.* 2003;33:78-83.
59. Larsen C, Pialoux G, Salmon D, Antona D, Le Strat Y, Piroth L, et al. Prevalence of hepatitis C and hepatitis B infection in the HIV-infected population of France, 2004. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull.* 2008;13.
60. Dhumeaux D. Prise en charge des personnes infectées par les virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C. Rapport de recommandations 2014. Sous l'égide de l'ANRS et de l'AFEF. Paris [Internet]. EDK/EDP Sciences; 2014 [cité 12 oct 2016]. Disponible sur: http://socialsante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_Prise_en_charge_Hepatitis_2014.pdf
61. Dhumeaux D. Prise en charge thérapeutique et suivi de l'ensemble des personnes infectées par le virus de l'hépatite C. RAPPORT DE RECOMMANDATIONS 2016 [Internet]. Paris: ANRS - AFEF; 2016 p. 108. Disponible sur: http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_.pdf
62. Cacoub P, Dabis F, Costagliola D, Almeida K, Lert F, Piroth L, et al. Burden of HIV and hepatitis C co-infection: the changing epidemiology of hepatitis C in HIV-infected patients in France. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver.* 2015;35:65-70.
63. Thein H-H, 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 meta-analysis. *AIDS Lond Engl.* 2008;22:1979-91.
64. Loko M-A, Salmon D, Carrieri P, Winnock M, Mora M, Merchadou L, et al. The French national prospective cohort of patients co-infected with HIV and HCV (ANRS CO13 HEPAVIH): Early findings, 2006-2010. *BMC Infect Dis.* 2010;10:303.
65. Tuyama AC, Hong F, Saiman Y, Wang C, Ozkok D, Mosoian A, et al. Human immunodeficiency virus (HIV)-1 infects human hepatic stellate cells and promotes collagen I and monocyte chemoattractant protein-1 expression: implications for the pathogenesis of HIV/hepatitis C virus-induced liver fibrosis. *Hepatology Baltim Md.* 2010;52:612-22.
66. Shi L, Qin E, Zhou J, Zhao J, Nie W, Jiang T, et al. HIV and HCV Co-Culture Promotes Profibrogenic Gene Expression through an Epimorphin-Mediated ERK Signaling Pathway in Hepatic Stellate Cells. *PloS One.* 2016;11:e0158386.

67. Thompson MA, Aberg JA, Cahn P, Montaner JSG, Rizzardini G, Telenti A, et al. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2010 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *JAMA*. 2010;304:321-33.
68. Rohrbach J, Robinson N, Harcourt G, Hammond E, Gaudieri S, Gorgievski M, et al. Cellular immune responses to HCV core increase and HCV RNA levels decrease during successful antiretroviral therapy. *Gut*. 2010;59:1252-8.
69. Barrett S, Goh J, Coughlan B, Ryan E, Stewart S, Cockram A, et al. The natural course of hepatitis C virus infection after 22 years in a unique homogenous cohort: spontaneous viral clearance and chronic HCV infection. *Gut*. 2001;49:423-30.
70. Bräu N, Salvatore M, Ríos-Bedoya CF, Fernández-Carbia A, Paronetto F, Rodríguez-Orengo JF, et al. Slower fibrosis progression in HIV/HCV-coinfected patients with successful HIV suppression using antiretroviral therapy. *J Hepatol*. 2006;44:47-55.
71. Reiberger T, Ferlitsch A, Sieghart W, Kreil A, Breitenecker F, Rieger A, et al. HIV-HCV co-infected patients with low CD4+ cell nadirs are at risk for faster fibrosis progression and portal hypertension. *J Viral Hepat*. 2010;17:400-9.
72. Sulkowski MS, Moore RD, Mehta SH, Chaisson RE, Thomas DL. Hepatitis C and progression of HIV disease. *JAMA*. 2002;288:199-206.
73. Chen T-Y, Ding EL, Seage Iii GR, Kim AY. Meta-analysis: increased mortality associated with hepatitis C in HIV-infected persons is unrelated to HIV disease progression. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2009;49:1605-15.
74. Cacoub P, Rosenthal E, Halfon P, Sene D, Perronne C, Pol S. Treatment of hepatitis C virus and human immunodeficiency virus coinfection: from large trials to real life. *J Viral Hepat*. 2006;13:678-82.
75. Greub G, Ledergerber B, Battegay M, Grob P, Perrin L, Furrer H, et al. Clinical progression, survival, and immune recovery during antiretroviral therapy in patients with HIV-1 and hepatitis C virus coinfection: the Swiss HIV Cohort Study. *Lancet Lond Engl*. 2000;356:1800-5.
76. Daar ES, Lynn H, Donfield S, Gomperts E, Hilgartner MW, Hoots WK, et al. Relation between HIV-1 and hepatitis C viral load in patients with hemophilia. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 2001;26:466-72.
77. 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;201:823-34.
78. Giorgi JV, Hultin LE, McKeating JA, Johnson TD, Owens B, Jacobson LP, et al. Shorter survival in advanced human immunodeficiency virus type 1 infection is more closely associated with T lymphocyte activation than with plasma virus burden or virus chemokine coreceptor usage. *J Infect Dis*. 1999;179:859-70.
79. Fernández-Montero JV, Barreiro P, de Mendoza C, Labarga P, Soriano V. Hepatitis C virus coinfection independently increases the risk of cardiovascular disease in HIV-positive patients. *J Viral Hepat*. 2016;23:47-52.

80. Cacoub P, Poynard T, Ghillani P, Charlotte F, Olivi M, Piette JC, et al. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C. MULTIVIRC Group. Multidepartment Virus C. Arthritis Rheum. 1999;42:2204-12.
81. Butt AA, Xiaoqiang W, Budoff M, Leaf D, Kuller LH, Justice AC. Hepatitis C Virus Infection and the Risk of Coronary Disease. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 2009;49:225-32.
82. Liao C-C, Su T-C, Sung F-C, Chou W-H, Chen T-L. Does hepatitis C virus infection increase risk for stroke? A population-based cohort study. PloS One. 2012;7:e31527.
83. Soriano V, Berenguer J. Extrahepatic comorbidities associated with hepatitis C virus in HIV-infected patients. Curr Opin HIV AIDS. 2015;10:309-15.
84. Rosenthal E, Cacoub P. Extrahepatic manifestations in chronic hepatitis C virus carriers. Lupus. 2015;24:469-82.
85. Diamond DL, Syder AJ, Jacobs JM, Sorensen CM, Walters K-A, Proll SC, et al. Temporal proteome and lipidome profiles reveal hepatitis C virus-associated reprogramming of hepatocellular metabolism and bioenergetics. PLoS Pathog. 2010;6:e1000719.
86. Chew KW, Hua L, Bhattacharya D, Butt AA, Bornfleth L, Chung RT, et al. The Effect of Hepatitis C Virologic Clearance on Cardiovascular Disease Biomarkers in Human Immunodeficiency Virus/Hepatitis C Virus Coinfection. Open Forum Infect Dis [Internet]. 2014 [cité 28 oct 2018];1. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4324212/>
87. Bedimo R, Abodunde O. Metabolic and Cardiovascular Complications in HIV/HCV-Co-infected Patients. Curr HIV/AIDS Rep. 2016;13:328-39.
88. Cacoub P, Carrat F, Bédossa P, Lambert J, Pénaranda G, Pol S, et al. Insulin resistance impairs sustained virological response rate to pegylated interferon plus ribavirin in HIV-hepatitis C virus-coinfected patients: HOMAVIC-ANRS HC02 Study. Antivir Ther. 2009;14:839-45.
89. Bedimo R, Westfall AO, Mugavero M, Drechsler H, Khanna N, Saag M. Hepatitis C virus coinfection and the risk of cardiovascular disease among HIV-infected patients. HIV Med. 2010;11:462-8.
90. Osibogun O, Ogunmoroti O, Michos ED, Spatz ES, Olubajo B, Nasir K, et al. HIV/HCV coinfection and the risk of cardiovascular disease: A meta-analysis. J Viral Hepat. 2017;24:998-1004.
91. Babiker A, Jeudy J, Kligerman S, Khambaty M, Shah A, Bagchi S. Risk of Cardiovascular Disease Due to Chronic Hepatitis C Infection: A Review. J Clin Transl Hepatol. 2017;5:343-62.
92. Bedimo R, Ghurani R, Nsuami M, Turner D, Kvanli M-B, Brown G, et al. Lipid abnormalities in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients. HIV Med. 2006;7:530-6.
93. Floris-Moore M, Howard AA, Lo Y, Schoenbaum EE, Arnsten JH, Klein RS. Hepatitis C infection is associated with lower lipids and high-sensitivity C-reactive protein in HIV-infected men. AIDS Patient Care STDs. 2007;21:479-91.

94. Feeney ER, Chung RT. Antiviral treatment of hepatitis C. *BMJ*. 2014;349:g3308.
95. Li H-C, Lo S-Y. Hepatitis C virus: Virology, diagnosis and treatment. *World J Hepatol*. 2015;7:1377-89.
96. Polaris Observatory HCV Collaborators. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017;2:161-76.
97. Vaux S, Pioche C, Brouard C, Pillonel J, Bousquet V, Fonteneau L, et al. Surveillance des hépatites B et C [Internet]. Saint-Maurice: Santé publique France; 2017 p. 28. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-infectieuses/2017/Surveillance-des-hepatites-B-et-C>
98. Weill-Barillet L, Pillonel J, Semaille C, Léon L, Le Strat Y, Pascal X, et al. Hepatitis C virus and HIV seroprevalences, sociodemographic characteristics, behaviors and access to syringes among drug users, a comparison of geographical areas in France, ANRS-Coquelicot 2011 survey. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2016;64:301-12.
99. Santé Publique France. Journée nationale de lutte contre les hépatites B et C. Point épidémiologique au 15 mai 2018. / Actualité / Hépatites virales / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. *Mal. Infect.* 2018 [cité 7 sept 2018]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Hepatitis-virales/Actualite/Journee-nationale-de-lutte-contre-les-hepatites-B-et-C.-Point-epidemiologique-au-15-mai-2018>
100. Nelson PK, Mathers BM, Cowie B, Hagan H, Des Jarlais D, Horyniak D, et al. Global epidemiology of hepatitis B and hepatitis C in people who inject drugs: results of systematic reviews. *Lancet Lond Engl*. 2011;378:571-83.
101. Wiessing L, Ferri M, Grady B, Kantzanou M, Sperle I, Cullen KJ, et al. Hepatitis C Virus Infection Epidemiology among People Who Inject Drugs in Europe: A Systematic Review of Data for Scaling Up Treatment and Prevention. *PLOS ONE*. 2014;9:e103345.
102. Selvarajah S, Busch MP. Transfusion transmission of HCV, a long but successful road map to safety. *Antivir Ther*. 2012;17:1423-9.
103. World Health Organization (WHO). Global Status Report on Blood Safety and Availability [Internet]. Geneva: WHO; 2017 p. 173. Disponible sur: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254987/9789241565431-eng.pdf?sequence=1>
104. Scaggiante R, Chemello L, Rinaldi R, Bartolucci GB, Trevisan A. Acute hepatitis C virus infection in a nurse trainee following a needlestick injury. *World J Gastroenterol*. 2013;19:581-5.
105. Ryoo SM, Kim WY, Kim W, Lim KS, Lee CC, Woo JH. Transmission of hepatitis C virus by occupational percutaneous injuries in South Korea. *J Formos Med Assoc*. 2012;111:113-7.
106. Leruez-Ville M, Kunstmann JM, De Almeida M, Rouzioux C, Chaix ML. Detection of hepatitis C virus in the semen of infected men. *Lancet Lond Engl*. 2000;356:42-3.

107. Tohme RA, Holmberg SD. Is sexual contact a major mode of hepatitis C virus transmission? *Hepatology*. 2010;52:1497-505.
108. Huët C, Dabis F, Saillour F, Trimoulet P, Morlat P, Rispal P, et al. [Multicenter study of intrafamilial transmission of hepatitis C virus in human immunodeficiency virus infection]. *Gastroenterol Clin Biol*. 2000;24:611-7.
109. Tosone G, Maraolo AE, Mascolo S, Palmiero G, Tambaro O, Orlando R. Vertical hepatitis C virus transmission: Main questions and answers. *World J Hepatol*. 2014;6:538-48.
110. Benova L, Mohamoud YA, Calvert C, Abu-Raddad LJ. Vertical transmission of hepatitis C virus: systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2014;59:765-73.
111. Benova L, Awad SF, Miller FD, Abu-Raddad LJ. Estimation of hepatitis C virus infections resulting from vertical transmission in Egypt. *Hepatology*. 2015;61:834-42.
112. Mavilia MG, Wu GY. Mechanisms and Prevention of Vertical Transmission in Chronic Viral Hepatitis. *J Clin Transl Hepatol*. 2017;5:119-29.
113. Karaca C, Cakaloğlu Y, Demir K, Ozdil S, Kaymakoğlu S, Badur S, et al. Risk factors for the transmission of hepatitis C virus infection in the Turkish population. *Dig Dis Sci*. 2006;51:365-9.
114. Barakat SH, El-Bashir N. Hepatitis C virus infection among healthy Egyptian children: prevalence and risk factors. *J Viral Hepat*. 2011;18:779-84.
115. Tohme RA, Holmberg SD. Transmission of hepatitis C virus infection through tattooing and piercing: a critical review. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2012;54:1167-78.
116. Kamili S, Drobeniuc J, Araujo AC, Hayden TM. Laboratory diagnostics for hepatitis C virus infection. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2012;55 Suppl 1:S43-48.
117. Chevaliez S, Pawlotsky J-M. Diagnosis and management of chronic viral hepatitis: antigens, antibodies and viral genomes. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2008;22:1031-48.
118. Marwaha N, Sachdev S. Current testing strategies for hepatitis C virus infection in blood donors and the way forward. *World J Gastroenterol*. 2014;20:2948-54.
119. Firdaus R, Saha K, Biswas A, Sadhukhan PC. Current molecular methods for the detection of hepatitis C virus in high risk group population: A systematic review. *World J Virol*. 2015;4:25-32.
120. Villar LM, Cruz HM, Barbosa JR, Bezerra CS, Portilho MM, Scalioni L de P. Update on hepatitis B and C virus diagnosis. *World J Virol*. 2015;4:323-42.
121. Association Française pour l'Etude du Foie (AFEF). Recommandations AFEF pour l'élimination de l'infection par le virus de l'hépatite C, en France [Internet]. Paris: AFEF; 2018 mars p. 28. Disponible sur: <http://www.afef.asso.fr/ckfinder/userfiles/files/recommandations-textes-officiels/recommandations/VF%20INTERACTIF-%20RECO-VHC%20AFEF%20v2103.pdf>

122. Bataller R, Brenner DA. Liver fibrosis. *J Clin Invest*. 2005;115:209-18.
123. Sebastiani G, Gkouvatsos K, Pantopoulos K. Chronic hepatitis C and liver fibrosis. *World J Gastroenterol*. 2014;20:11033-53.
124. Pellicoro A, Ramachandran P, Iredale JP, Fallowfield JA. Liver fibrosis and repair: immune regulation of wound healing in a solid organ. *Nat Rev Immunol*. 2014;14:181-94.
125. Wang Y, Li J, Wang X, Sang M, Ho W. Hepatic stellate cells, liver innate immunity, and hepatitis C virus. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013;28 Suppl 1:112-5.
126. Elpek GÖ. Cellular and molecular mechanisms in the pathogenesis of liver fibrosis: An update. *World J Gastroenterol WJG*. 2014;20:7260-76.
127. Poynard T, Lebray P, Ingiliz P, Varaut A, Varsat B, Ngo Y, et al. Prevalence of liver fibrosis and risk factors in a general population using non-invasive biomarkers (FibroTest). *BMC Gastroenterol*. 2010;10:40.
128. Pinter M, Trauner M, Peck-Radosavljevic M, Sieghart W. Cancer and liver cirrhosis: implications on prognosis and management. *ESMO Open* [Internet]. 2016 [cité 24 juill 2018];1. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5070280/>
129. Friedman SL. Mechanisms of Hepatic Fibrogenesis. *Gastroenterology*. 2008;134:1655-69.
130. Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, Hutin YJF, Bell BP. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *J Hepatol*. 2006;45:529-38.
131. Chang PE, Wong GW, Li JW, Lui HF, Chow WC, Tan CK. Epidemiology and Clinical Evolution of Liver Cirrhosis in Singapore. *Ann Acad Med Singapore*. 2015;44:218-25.
132. Pol S. La cirrhose n'est pas irréversible [Internet]. *The Conversation*. [cité 17 sept 2018]. Disponible sur: <http://theconversation.com/la-cirrhose-nest-pas-irreversible-72067>
133. Fattovich G, Giustina G, Degos F, Tremolada F, Diodati G, Almasio P, et al. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology*. 1997;112:463-72.
134. Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis. *Lancet Lond Engl*. 2008;371:838-51.
135. El-Serag HB, Rudolph KL. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. *Gastroenterology*. 2007;132:2557-76.
136. Jéhannin-Ligier K, Dantony E, Bossard N, Molinié F, Daubisse-Marliac L, Delafosse P, et al. Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine en 2017. Rapport technique [Internet]. Saint-Maurice: Santé publique France; 2017 p. 80p. Disponible sur: www.santepubliquefrance.fr
137. Bruno S, Silini E, Crosignani A, Borzio F, Leandro G, Bono F, et al. Hepatitis C virus genotypes and risk of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a prospective study. *Hepatol Baltim Md*. 1997;25:754-8.

138. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology*. 2004;127:S35-50.
139. El-Serag HB. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2012;142:1264-1273.e1.
140. Christensen K, Doblhammer G, Rau R, Vaupel JW. Ageing populations: the challenges ahead. *Lancet Lond Engl*. 2009;374:1196-208.
141. Deuffic S, Buffat L, Poynard T, Valleron AJ. Modeling the hepatitis C virus epidemic in France. *Hepatology Baltim Md*. 1999;29:1596-601.
142. 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. *J Hepatol*. 2001;34:730-9.
143. Marcellin P, Asselah T, Boyer N. Fibrosis and disease progression in hepatitis C. *Hepatology*. 2002;36:s47-56.
144. Pradat P, Voirin N, Tillmann HL, Chevallier M, Trépo C. Progression to cirrhosis in hepatitis C patients: an age-dependent process. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver*. 2007;27:335-9.
145. van Santen DK, Schim van der Loeff MF, Cartier van Dissel J, Martens JPD, van der Valk M, Prins M. High proportions of liver fibrosis and cirrhosis in an ageing population of people who use drugs in Amsterdam, The Netherlands. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2018;
146. Bakr I, Rekacewicz C, El Hosseiny M, Ismail S, El Daly M, El-Kafrawy S, et al. Higher clearance of hepatitis C virus infection in females compared with males. *Gut*. 2006;55:1183-7.
147. Grebely J, Page K, Sacks-Davis R, van der Loeff MS, Rice TM, Bruneau J, et al. The effects of female sex, viral genotype, and IL28B genotype on spontaneous clearance of acute hepatitis C virus infection. *Hepatology Baltim Md*. 2014;59:109-20.
148. Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Obésité et surpoids [Internet]. World Health Organ. 2018 [cité 18 sept 2018]. Disponible sur: <http://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
149. Hickman IJ, Powell EE, Prins JB, Clouston AD, Ash S, Purdie DM, et al. In overweight patients with chronic hepatitis C, circulating insulin is associated with hepatic fibrosis: implications for therapy. *J Hepatol*. 2003;39:1042-8.
150. Petta S, Cammà C, Di Marco V, Macaluso FS, Maida M, Pizzolanti G, et al. Hepatic steatosis and insulin resistance are associated with severe fibrosis in patients with chronic hepatitis caused by HBV or HCV infection. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver*. 2011;31:507-15.
151. Dyal HK, Aguilar M, Bhuket T, Liu B, Holt EW, Torres S, et al. Concurrent Obesity, Diabetes, and Steatosis Increase Risk of Advanced Fibrosis Among HCV Patients: A Systematic Review. *Dig Dis Sci*. 2015;60:2813-24.

152. Kim Y, Chang Y, Cho YK, Ahn J, Shin H, Ryu S. Obesity and Weight Gain Are Associated With Progression of Fibrosis in Patients with Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* 2018;
153. Perumalswami P, Kleiner DE, Lutchman G, Heller T, Borg B, Park Y, et al. Steatosis and progression of fibrosis in untreated patients with chronic hepatitis C infection. *Hepatol Baltim Md.* 2006;43:780-7.
154. Kurosaki M, Hosokawa T, Matsunaga K, Hirayama I, Tanaka T, Sato M, et al. Hepatic steatosis in chronic hepatitis C is a significant risk factor for developing hepatocellular carcinoma independent of age, sex, obesity, fibrosis stage and response to interferon therapy. *Hepatol Res Off J Jpn Soc Hepatol.* 2010;40:870-7.
155. Akl M, Hindawi AE, Mosaad M, Montasser A, Ray AE, Khalil H, et al. Fibrosis in Chronic Hepatitis C: Correlation between Immunohistochemically-Assessed Virus Load with Steatosis and Cellular Iron Content. *Open Access Maced J Med Sci.* 2016;4:578-84.
156. Pais R, Rusu E, Zilisteanu D, Circiumaru A, Micu L, Voiculescu M, et al. Prevalence of steatosis and insulin resistance in patients with chronic hepatitis B compared with chronic hepatitis C and non-alcoholic fatty liver disease. *Eur J Intern Med.* 2015;26:30-6.
157. Mehta SH, Brancati FL, Sulkowski MS, Strathdee SA, Szklo M, Thomas DL. Prevalence of type 2 diabetes mellitus among persons with hepatitis C virus infection in the United States. *Ann Intern Med.* 2000;133:592-9.
158. Kralj D, Jukić LV, Stojsavljević S, Duvnjak M, Smolić M, Čurčić IB. Hepatitis C Virus, Insulin Resistance, and Steatosis. *J Clin Transl Hepatol.* 2016;4:66-75.
159. Moucari R, Asselah T, Cazals-Hatem D, Voitot H, Boyer N, Ripault M-P, et al. Insulin resistance in chronic hepatitis C: association with genotypes 1 and 4, serum HCV RNA level, and liver fibrosis. *Gastroenterology.* 2008;134:416-23.
160. Rüeger S, Bochud P-Y, Dufour J-F, Müllhaupt B, Semela D, Heim MH, et al. Impact of common risk factors of fibrosis progression in chronic hepatitis C. *Gut.* 2015;64:1605-15.
161. Ge D, Fellay J, Thompson AJ, Simon JS, Shianna KV, Urban TJ, et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature.* 2009;461:399-401.
162. Gervais A, Martinot M, Boyer N, Auperin A, Le Breton W, Degott C, et al. Quantitation of hepatic hepatitis C virus RNA in patients with chronic hepatitis C. Relationship with severity of disease, viral genotype and response to treatment. *J Hepatol.* 2001;35:399-405.
163. Maylin S, Laouénan C, Martinot-Peignoux M, Panhard X, Lapalus M, Nicolas-Chanoine MH, et al. Role of hepatic HCV-RNA level on the severity of chronic hepatitis C and response to antiviral therapy. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol.* 2012;53:43-7.
164. Casado JL, Esteban MA, Bañón S, Moreno A, Perez-Elías MJ, Mateos ML, et al. Fibrosis Regression Explains Differences in Outcome in HIV-/HCV-Coinfected Patients with Cirrhosis After Sustained Virological Response. *Dig Dis Sci.* 2015;60:3473-81.
165. Poynard T, Mathurin P, Lai C-L, Guyader D, Poupon R, Tainturier M-H, et al. A comparison of fibrosis progression in chronic liver diseases. *J Hepatol.* 2003;38:257-65.

166. Bochud P-Y, Cai T, Overbeck K, Bochud M, Dufour J-F, Müllhaupt B, et al. Genotype 3 is associated with accelerated fibrosis progression in chronic hepatitis C. *J Hepatol.* 2009;51:655-66.
167. Probst A, Dang T, Bochud M, Egger M, Negro F, Bochud P-Y. Role of hepatitis C virus genotype 3 in liver fibrosis progression--a systematic review and meta-analysis. *J Viral Hepat.* 2011;18:745-59.
168. Ridruejo E, Solano A, Marciano S, Galdame O, Adrover R, Coccozella D, et al. Genetic variation in interleukin-28B predicts SVR in hepatitis C genotype 1 Argentine patients treated with PEG IFN and ribavirin. *Ann Hepatol.* 2011;10:452-7.
169. Trinks J, Caputo M, Hulaniuk ML, Corach D, Flichman D. Hepatitis C virus pharmacogenomics in Latin American populations: implications in the era of direct-acting antivirals. *Pharmacogenomics Pers Med.* 2017;10:79-91.
170. Bataller R, Gao B. Liver fibrosis in alcoholic liver disease. *Semin Liver Dis.* 2015;35:146-56.
171. Rosenthal E, Pialoux G, Bernard N, Pradier C, Rey D, Bentata M, et al. Liver-related mortality in human-immunodeficiency-virus-infected patients between 1995 and 2003 in the French GERMIVIC Joint Study Group Network (MORTAVIC 2003 Study)*. *J Viral Hepat.* 2007;14:183-8.
172. Chen CM, Yoon Y-H, Yi H, Lucas DL. Alcohol and hepatitis C mortality among males and females in the United States: a life table analysis. *Alcohol Clin Exp Res.* 2007;31:285-92.
173. Smart RG, Ogborne AC. Drug use and drinking among students in 36 countries. *Addict Behav.* 2000;25:455-60.
174. Hézode C, Roudot-Thoraval F, Nguyen S, Grenard P, Julien B, Zafrani E-S, et al. Daily cannabis smoking as a risk factor for progression of fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatol Baltim Md.* 2005;42:63-71.
175. Parfieniuk A, Flisiak R. Role of cannabinoids in chronic liver diseases. *World J Gastroenterol.* 2008;14:6109-14.
176. Huang L, Quinn MA, Frampton GA, Golden LE, DeMorrow S. Recent advances in the understanding of the role of the endocannabinoid system in liver diseases. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver.* 2011;43:188-93.
177. Carrieri MP, Serfaty L, Vilotitch A, Winnock M, Poizot-Martin I, Loko M-A, et al. Cannabis Use and Reduced Risk of Insulin Resistance in HIV-HCV Infected Patients: A Longitudinal Analysis (ANRS CO13 HEPAVIH). *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2015;61:40-8.
178. Nordmann S, Vilotitch A, Roux P, Esterle L, Spire B, Marcellin F, et al. Daily cannabis and reduced risk of steatosis in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus-co-infected patients (ANRS CO13-HEPAVIH). *J Viral Hepat.* 2018;25:171-9.
179. Gonzalez de Mejia E, Ramirez-Mares MV. Impact of caffeine and coffee on our health. *Trends Endocrinol Metab TEM.* 2014;25:489-92.

180. Grosso G, Godos J, Galvano F, Giovannucci EL. Coffee, Caffeine, and Health Outcomes: An Umbrella Review. *Annu Rev Nutr.* 2017;37:131-56.
181. Dohan A, Guerrache Y, Boudiaf M, Gavini J-P, Kaci R, Soyer P. Transjugular liver biopsy: indications, technique and results. *Diagn Interv Imaging.* 2014;95:11-5.
182. Kalambokis G, Manousou P, Vibhakorn S, Marelli L, Cholongitas E, Senzolo M, et al. Transjugular liver biopsy – Indications, adequacy, quality of specimens, and complications – A systematic review. *J Hepatol.* 2007;47:284-94.
183. Colloredo G, Guido M, Sonzogni A, Leandro G. Impact of liver biopsy size on histological evaluation of chronic viral hepatitis: the smaller the sample, the milder the disease. *J Hepatol.* 2003;39:239-44.
184. Poynard T, Halfon P, Castera L, Charlotte F, Le Bail B, Munteanu M, et al. Variability of the area under the receiver operating characteristic curves in the diagnostic evaluation of liver fibrosis markers: impact of biopsy length and fragmentation. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;25:733-9.
185. Lurie Y, Webb M, Cytter-Kuint R, Shteingart S, Lederkremer GZ. Non-invasive diagnosis of liver fibrosis and cirrhosis. *World J Gastroenterol.* 2015;21:11567-83.
186. Trivedi HD, Lin SC, T. Y. Lau D. Noninvasive Assessment of Fibrosis Regression in Hepatitis C Virus Sustained Virologic Responders. *Gastroenterol Hepatol.* 2017;13:587-95.
187. Chrostek L, Panasiuk A. Liver fibrosis markers in alcoholic liver disease. *World J Gastroenterol WJG.* 2014;20:8018-23.
188. Lombardi R, Buzzetti E, Roccarina D, Tsochatzis EA. Non-invasive assessment of liver fibrosis in patients with alcoholic liver disease. *World J Gastroenterol WJG.* 2015;21:11044-52.
189. Poynard T, Peta V, Pollo-Flores P, Munteanu M, Ratziu V. Screening studies of transient elastography and FibroTest in the general population. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017;2:246.
190. Vergniol J, Foucher J, Terrebonne E, Bernard P-H, le Bail B, Merrouche W, et al. Noninvasive tests for fibrosis and liver stiffness predict 5-year outcomes of patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology.* 2011;140:1970-9, 1979.e1-3.
191. Nunes D, Fleming C, Offner G, Craven D, Fix O, Heeren T, et al. Noninvasive markers of liver fibrosis are highly predictive of liver-related death in a cohort of HCV-infected individuals with and without HIV infection. *Am J Gastroenterol.* 2010;105:1346-53.
192. McPherson S, Stewart SF, Henderson E, Burt AD, Day CP. Simple non-invasive fibrosis scoring systems can reliably exclude advanced fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Gut.* 2010;59:1265-9.
193. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology.* 2006;43:1317-25.

194. Vallet-Pichard A, Mallet V, Nalpas B, Verkarre V, Nalpas A, Dhalluin-Venier V, et al. FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. comparison with liver biopsy and fibrotest. *Hepatology*. 2007;46:32-6.
195. Mussini C, Lorenzini P, Puoti M, Lichtner M, Lapadula G, Di Giambenedetto S, et al. Prognostic Value of the Fibrosis-4 Index in Human Immunodeficiency Virus Type-1 Infected Patients Initiating Antiretroviral Therapy with or without Hepatitis C Virus. *PLoS ONE* [Internet]. 2015;10. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4671690/>
196. Nallagangula KS, Nagaraj SK, Venkataswamy L, Chandrappa M. Liver fibrosis: a compilation on the biomarkers status and their significance during disease progression. *Future Sci OA*. 2018;4:FSO250.
197. Aubé C, Racineux PX, Lebigot J, Oberti F, Croquet V, Argaud C, et al. Diagnostic et quantification de la fibrose hépatique par IRM de diffusion : résultats préliminaires. *J Radiol*. 2004;85:301-6.
198. Venkatesh SK, Yin M, Ehman RL. Magnetic Resonance Elastography of Liver: Technique, Analysis and Clinical Applications. *J Magn Reson Imaging JMRI*. 2013;37:544-55.
199. Yin M, Talwalkar JA, Glaser KJ, Manduca A, Grimm RC, Rossman PJ, et al. Assessment of hepatic fibrosis with magnetic resonance elastography. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2007;5:1207-1213.e2.
200. Schmid P, Bregenzer A, Huber M, Rauch A, Jochum W, Müllhaupt B, et al. Progression of Liver Fibrosis in HIV/HCV Co-Infection: A Comparison between Non-Invasive Assessment Methods and Liver Biopsy. *PloS One*. 2015;10:e0138838.
201. van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, Wedemeyer H, Dufour J-F, Lammert F, et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAMA*. 2012;308:2584-93.
202. Carrieri MP, Protopopescu C, Marcellin F, Rosellini S, Wittkop L, Esterle L, et al. Protective effect of coffee consumption on all-cause mortality of French HIV-HCV co-infected patients. *J Hepatol*. 2017;
203. Pawlotsky J-M, Negro F, Aghemo A, Berenguer M, Dalgard O, Dusheiko G, et al. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *J Hepatol* [Internet]. 2018 [cité 22 juin 2018];0. Disponible sur: [https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(18\)31968-8/fulltext#s0070](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(18)31968-8/fulltext#s0070)
204. Mangia A, Foster GR, Berg CP, Curescu M, Ledinghen VD, Habersetzer F, et al. Efficacy and safety profile of boceprevir- or telaprevir-based triple therapy or dual peginterferon alfa-2a or alfa-2b plus ribavirin therapy in chronic hepatitis C: the real-world PegBase observational study. *Ann Gastroenterol*. 2017;30:327-43.
205. Cacoub P, Bourlière M, Lübke J, Dupin N, Buggisch P, Dusheiko G, et al. Dermatological side effects of hepatitis C and its treatment: patient management in the era of direct-acting antivirals. *J Hepatol*. 2012;56:455-63.

206. Hézode C, Fontaine H, Dorival C, Zoulim F, Larrey D, Canva V, et al. Effectiveness of telaprevir or boceprevir in treatment-experienced patients with HCV genotype 1 infection and cirrhosis. *Gastroenterology*. 2014;147:132-142.e4.
207. Jacobson IM, Dore GJ, Foster GR, Fried MW, Radu M, Rafalsky VV, et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a plus ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-1): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 2014;384:403-13.
208. Manns M, Marcellin P, Poordad F, de Araujo ESA, Buti M, Horsmans Y, et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a or 2b plus ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Lond Engl*. 2014;384:414-26.
209. Zeuzem S, Berg T, Gane E, Ferenci P, Foster GR, Fried MW, et al. Simeprevir increases rate of sustained virologic response among treatment-experienced patients with HCV genotype-1 infection: a phase IIb trial. *Gastroenterology*. 2014;146:430-441.e6.
210. Dore GJ, Lawitz E, Hézode C, Shafran SD, Ramji A, Tatum HA, et al. Daclatasvir plus peginterferon and ribavirin is noninferior to peginterferon and ribavirin alone, and reduces the duration of treatment for HCV genotype 2 or 3 infection. *Gastroenterology*. 2015;148:355-366.e1.
211. Hézode C, Hirschfield GM, Ghesquiere W, Sievert W, Rodriguez-Torres M, Shafran SD, et al. Daclatasvir plus peginterferon alfa and ribavirin for treatment-naïve chronic hepatitis C genotype 1 or 4 infection: a randomised study. *Gut*. 2015;64:948-56.
212. Hlaing NKT, Mitrani RA, Aung ST, Phyo WW, Serper M, Kyaw AMM, et al. Safety and efficacy of sofosbuvir-based direct-acting antiviral regimens for hepatitis C virus genotypes 1-4 and 6 in Myanmar: Real-world experience. *J Viral Hepat*. 2017;24:927-35.
213. Jacobson IM, Lawitz E, Gane EJ, Willems BE, Ruane PJ, Nahass RG, et al. Efficacy of 8 Weeks of Sofosbuvir, Velpatasvir, and Voxilaprevir in Patients With Chronic HCV Infection: 2 Phase 3 Randomized Trials. *Gastroenterology*. 2017;153:113-22.
214. Lawitz E, Sulkowski MS, Ghalib R, Rodriguez-Torres M, Younossi ZM, Corregidor A, et al. Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naïve patients: the COSMOS randomised study. *Lancet Lond Engl*. 2014;384:1756-65.
215. Degasperis E, Aghemo A. Sofosbuvir for the treatment of chronic hepatitis C: between current evidence and future perspectives. *Hepatic Med Evid Res*. 2014;6:25-33.
216. Zhang X. Direct anti-HCV agents. *Acta Pharm Sin B*. 2016;6:26-31.
217. Welzel TM, Hinrichsen H, Sarrazin C, Buggisch P, Baumgarten A, Christensen S, et al. Real-world experience with the all-oral, interferon-free regimen of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir and dasabuvir for the treatment of chronic hepatitis C virus infection in the German Hepatitis C Registry. *J Viral Hepat*. 2017;24:840-9.
218. Hézode C. Treatment of hepatitis C: Results in real life. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver*. 2018;38 Suppl 1:21-7.

219. Pineda JA, Macías J. Progression of liver fibrosis in patients coinfecting with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus undergoing antiretroviral therapy. *J Antimicrob Chemother.* 2005;55:417-9.
220. Lin W, Weinberg EM, Chung RT. Pathogenesis of accelerated fibrosis in HIV/HCV coinfection. *J Infect Dis.* 2013;207 Suppl 1:S13-18.
221. Halfon P, Carrat F, Bédossa P, Lambert J, Pénaranda G, Perronne C, et al. Effect of antiviral treatment on serum markers of liver fibrosis in HIV-hepatitis C virus-coinfecting patients: the Fibrovic 2 Study - ANRS HC02. *Antivir Ther.* 2009;14:211-9.
222. Martinez SM, Fernández-Varo G, González P, Sampson E, Bruguera M, Navasa M, et al. Assessment of liver fibrosis before and after antiviral therapy by different serum marker panels in patients with chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;33:138-48.
223. Shafran SD. HIV Coinfecting Have Similar SVR Rates as HCV Monoinfected With DAAs: It's Time to End Segregation and Integrate HIV Patients Into HCV Trials. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2015;61:1127-34.
224. Kohli A, Shaffer A, Sherman A, Kottlil S. Treatment of hepatitis C: a systematic review. *JAMA.* 2014;312:631-40.
225. Abutaleb A, Sherman KE. A changing paradigm: management and treatment of the HCV/HIV-co-infected patient. *Hepatol Int.* 2018;
226. Wyles D, Bräu N, Kottlil S, Daar ES, Ruane P, Workowski K, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for the Treatment of Hepatitis C Virus in Patients Coinfecting With Human Immunodeficiency Virus Type 1: An Open-Label, Phase 3 Study. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2017;65:6-12.
227. Forns X, Lee SS, Valdes J, Lens S, Ghalib R, Aguilar H, et al. Glecaprevir plus pibrentasvir for chronic hepatitis C virus genotype 1, 2, 4, 5, or 6 infection in adults with compensated cirrhosis (EXPEDITION-1): a single-arm, open-label, multicentre phase 3 trial. *Lancet Infect Dis.* 2017;17:1062-8.
228. Puoti M, Foster G, Wang S, Mutimer D, Gane E, Moreno C, et al. High SVR rates with eight and twelve weeks of pangenotypic glecaprevir/pibrentasvir: integrated efficacy and safety analysis of genotype 1–6 patients without cirrhosis. *J Hepatol.* 2017;66:S721.
229. Mravčík V, Strada L, Štolfa J, Bencko V, Groshkova T, Reimer J, et al. Factors associated with uptake, adherence, and efficacy of hepatitis C treatment in people who inject drugs: a literature review. *Patient Prefer Adherence.* 2013;7:1067-75.
230. Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Stratégie mondiale du secteur de la santé contre l'hépatite virale, 2016-2021: vers l'élimination de l'hépatite virale [Internet]. Genève: OMS; 2016 juin p. 55p. Disponible sur: <http://apps.who.int.iris/bitstream/10665/250577/1/WHO-HIV-2016.06-fre.pdf>
231. McGowan CE, Fried MW. BARRIERS TO HEPATITIS C TREATMENT. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver.* 2012;32:151-6.

232. Yehia BR, Schranz AJ, Umscheid CA, Lo Re V. The Treatment Cascade for Chronic Hepatitis C Virus Infection in the United States: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE* [Internet]. 2014 [cité 8 sept 2018];9. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4079454/>
233. Treloar C, Hull P, Dore GJ, Grebely J. Knowledge and barriers associated with assessment and treatment for hepatitis C virus infection among people who inject drugs. *Drug Alcohol Rev.* 2012;31:918-24.
234. Grebely J, Tyndall MW. Management of HCV and HIV infections among people who inject drugs. *Curr Opin HIV AIDS.* 2011;6:501-7.
235. el-Serag HB, Kunik M, Richardson P, Rabeneck L. Psychiatric disorders among veterans with hepatitis C infection. *Gastroenterology.* 2002;123:476-82.
236. Lang J-P, Schoeffler M, Michel L, Melin P, Gauchet A, Rousseaux C, et al. [Management of patients with hepatitis C by French psychologists and psychiatrists: a practical investigation]. *Gastroenterol Clin Biol.* 2009;33:1159-65.
237. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB, American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology* Baltim Md. 2009;49:1335-74.
238. Myles A, Mugford GJ, Zhao J, Krahn M, Wang PP. Physicians' attitudes and practice toward treating injection drug users with hepatitis C: results from a national specialist survey in Canada. *Can J Gastroenterol J Can Gastroenterol.* 2011;25:135-9.
239. Lambert SM, Page AN, Wittmann J, Hayllar JS, Ferndale CW, Bain TM, et al. General practitioner attitudes to prescribing hepatitis C antiviral therapy in a community setting. *Aust J Prim Health.* 2011;17:282-7.
240. Cachay ER, Wyles D, Hill L, Ballard C, Torriani F, Colwell B, et al. The Impact of Direct-Acting Antivirals in the Hepatitis C-Sustained Viral Response in Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients With Ongoing Barriers to Care. *Open Forum Infect Dis.* 2015;2:ofv168.
241. Bradley KA, DeBenedetti AF, Volk RJ, Williams EC, Frank D, Kivlahan DR. AUDIT-C as a brief screen for alcohol misuse in primary care. *Alcohol Clin Exp Res.* 2007;31:1208-17.
242. Marcellin F, Préau M, Ravaux I, Dellamonica P, Spire B, Carrieri MP. Self-Reported Fatigue and Depressive Symptoms as Main Indicators of the Quality of Life (QOL) of Patients Living with HIV and Hepatitis C: Implications for Clinical Management and Future Research. *HIV Clin Trials.* 2007;8:320-7.
243. Banque de Données en Santé Publique (BDSP), Ecole des hautes études en santé publique (EHESP). BDSP - Glossaire Européen en Santé Publique [Internet]. [cité 1 juin 2018]. Disponible sur: <http://asp.bdsp.ehesp.fr/Glossaire/>
244. Valette-Florence P. Les styles de vie [Internet]. [cité 1 juin 2018]. Disponible sur: <http://lverdon.free.fr/resumes/vie.htm>
245. Carrieri MP, Lions C, Sogni P, Winnock M, Roux P, Mora M, et al. Association between elevated coffee consumption and daily chocolate intake with normal liver enzymes in HIV-

HCV infected individuals: Results from the ANRS CO13 HEPAVIH cohort study. *J Hepatol.* 2014;60:46-53.

246. Poole R, Kennedy OJ, Roderick P, Fallowfield JA, Hayes PC, Parkes J. Coffee consumption and health: umbrella review of meta-analyses of multiple health outcomes. *BMJ.* 2017;359:j5024.

247. Ding M, Bhupathiraju SN, Satija A, Dam RM van, Hu FB. Long-Term Coffee Consumption and Risk of Cardiovascular Disease. *Circulation [Internet].* 2014 [cité 15 oct 2018]; Disponible sur: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005925>

248. Bush K, Kivlahan DR, McDonell MB, Fihn SD, Bradley KA. The AUDIT alcohol consumption questions (AUDIT-C): an effective brief screening test for problem drinking. Ambulatory Care Quality Improvement Project (ACQUIP). Alcohol Use Disorders Identification Test. *Arch Intern Med.* 1998;158:1789-95.

249. Bradley KA, Bush KR, Epler AJ, Dobie DJ, Davis TM, Sporleder JL, et al. Two brief alcohol-screening tests From the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): validation in a female Veterans Affairs patient population. *Arch Intern Med.* 2003;163:821-9.

250. Sacks-Davis R, Doyle JS, Rauch A, Beguelin C, Pedrana AE, Matthews GV, et al. Linkage and retention in HCV care for HIV-infected populations: early data from the DAA era. *J Int AIDS Soc.* 2018;21 Suppl 2:e25051.

251. 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 Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2016;62:683-94.

252. Islam N, Krajden M, Shoveller J, Gustafson P, Gilbert M, Buxton JA, et al. Incidence, risk factors, and prevention of hepatitis C reinfection: a population-based cohort study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017;2:200-10.

253. Young J, Rossi C, Gill J, Walmsley S, Cooper C, Cox J, et al. Risk Factors for Hepatitis C Virus Reinfection After Sustained Virologic Response in Patients Coinfected With HIV. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2017;64:1154-62.

254. Zeremski M, Zibbell JE, Martinez AD, Kritz S, Smith BD, Talal AH. Hepatitis C virus control among persons who inject drugs requires overcoming barriers to care. *World J Gastroenterol WJG.* 2013;19:7846-51.

255. Saeed S, Strumpf EC, Walmsley SL, Rollet-Kurhajec K, Pick N, Martel-Laferrrière V, et al. How Generalizable Are the Results From Trials of Direct Antiviral Agents to People Coinfected With HIV/HCV in the Real World? *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2016;62:919-26.

256. World Health Organization (WHO). Global status report on alcohol and health 2018 [Internet]. Geneva; 2018 p. 478. Report No.: Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Disponible sur: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274603/9789241565639-eng.pdf>

257. Société Française d'Alcoologie. Mésusage de l'alcool : dépistage, diagnostic et traitement. Recommandation de bonne pratique. *Alcoologie Addictologie.* 2015;37:5-84.

258. Guérin S, Laplanche A, Dunant A, Hill C. Alcohol-attributable mortality in France. *Eur J Public Health*. 2013;23:588-93.
259. Planetoscope. Planetoscope - Statistiques : Mortalité - décès dus à l'alcool en France [Internet]. 2015 [cité 11 sept 2018]. Disponible sur: <https://www.planetoscope.com/mortalite/1626-mortalite---deces-dus-a-l-alcool-en-france.html>
260. Inserm. Alcool & Santé [Internet]. Inserm. 2016 [cité 11 oct 2018]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/alcool-sante>
261. Hassan MM, Hwang L-Y, Hatten CJ, Swaim M, Li D, Abbruzzese JL, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma: synergism of alcohol with viral hepatitis and diabetes mellitus. *Hepatology*. 2002;36:1206-13.
262. Elliott JC, Aharonovich E, O'Leary A, Johnston B, Hasin DS. Perceived medical risks of drinking, alcohol consumption, and hepatitis C status among heavily drinking HIV primary care patients. *Alcohol Clin Exp Res*. 2014;38:3052-9.
263. Kim HN, Crane HM, Rodriguez CV, Van Rompaey S, Mayer KH, Christopoulos K, et al. The Role of Current and Historical Alcohol Use in Hepatic Fibrosis Among HIV-Infected Individuals. *AIDS Behav*. 2017;21:1878-84.
264. Marcellin P, Pequignot F, Delarocque-Astagneau E, Zarski J-P, Ganne N, Hillon P, et al. Mortality related to chronic hepatitis B and chronic hepatitis C in France: evidence for the role of HIV coinfection and alcohol consumption. *J Hepatol*. 2008;48:200-7.
265. Tsui JI, Cheng DM, Libman H, Briden C, Saitz R, Samet JH. Risky alcohol use and serum aminotransferase levels in HIV-infected adults with and without hepatitis C. *J Stud Alcohol Drugs*. 2013;74:266-70.
266. Fuster D, Sanvisens A, Bolao F, Rivas I, Tor J, Muga R. Alcohol use disorder and its impact on chronic hepatitis C virus and human immunodeficiency virus infections. *World J Hepatol*. 2016;8:1295-308.
267. Hutchinson SJ, Bird SM, Goldberg DJ. Influence of alcohol on the progression of hepatitis C virus infection: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2005;3:1150-9.
268. Tsui JI, Williams EC, Green PK, Berry K, Su F, Ioannou GN. Alcohol use and hepatitis C virus treatment outcomes among patients receiving direct antiviral agents. *Drug Alcohol Depend*. 2016;169:101-9.
269. McCartney EM, Beard MR. Impact of alcohol on hepatitis C virus replication and interferon signaling. *World J Gastroenterol WJG*. 2010;16:1337-43.
270. Pessione F, Degos F, Marcellin P, Duchatelle V, Njapoum C, Martinot-Peignoux M, et al. Effect of alcohol consumption on serum hepatitis C virus RNA and histological lesions in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 1998;27:1717-22.
271. Bonaldi C, Andriantafika F, Chyderiotis S, Boussac Zarebska M, Cao B, Benmarhnia T, et al. Les décès attribuables au tabagisme en France. Dernières estimations et tendance, années 2000 à 2013. Numéro thématique. *Le tabagisme en France : comportements, mortalité*

attribuable et évaluation de dispositifs d'aide au sevrage [Internet]. 2016. Disponible sur: http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice_display&id=13107

272. Bourdillon F. Baisse du tabagisme en France : un million de fumeurs quotidiens de moins entre 2016 et 2017. Un succès pour la santé publique. *Bull Epidemiol Hebd*. 2018;262-4.

273. Costiniuk CT, Brunet L, Rollet-Kurhajec KC, Cooper CL, Walmsley SL, Gill MJ, et al. Tobacco Smoking Is Not Associated With Accelerated Liver Disease in Human Immunodeficiency Virus-Hepatitis C Coinfection: A Longitudinal Cohort Analysis. *Open Forum Infect Dis*. 2016;3:ofw050.

274. Zimmermann T, Hueppe D, Mauss S, Buggisch P, Pfeiffer-Vornkahl H, Grimm D, et al. Effects of Smoking on Pegylated Interferon alpha 2a and First Generation Protease Inhibitor-based Antiviral Therapy in Naïve Patients Infected with Hepatitis C Virus Genotype 1. *J Gastrointest Liver Dis JGLD*. 2016;25:15-24.

275. Jacob L, Freyn M, Kalder M, Dinas K, Kostev K. Impact of tobacco smoking on the risk of developing 25 different cancers in the UK: a retrospective study of 422,010 patients followed for up to 30 years. *Oncotarget*. 2018;9:17420-9.

276. Wang C-S, Wang S-T, Chang T-T, Yao W-J, Chou P. Smoking and alanine aminotransferase levels in hepatitis C virus infection: implications for prevention of hepatitis C virus progression. *Arch Intern Med*. 2002;162:811-5.

277. Brunet L, Moodie EEM, Rollet K, Cooper C, Walmsley S, Potter M, et al. Marijuana smoking does not accelerate progression of liver disease in HIV-hepatitis C coinfection: a longitudinal cohort analysis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2013;57:663-70.

278. Kelly EM, Dodge JL, Sarkar M, French AL, Tien PC, Glesby MJ, et al. Marijuana Use Is Not Associated With Progression to Advanced Liver Fibrosis in HIV/Hepatitis C Virus-coinfected Women. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2016;63:512-8.

279. Ishida JH, Peters MG, Jin C, Louie K, Tan V, Bacchetti P, et al. Influence of cannabis use on severity of hepatitis C disease. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2008;6:69-75.

280. Ding M, Bhupathiraju SN, Satija A, van Dam RM, Hu FB. Long-term coffee consumption and risk of cardiovascular disease: a systematic review and a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Circulation*. 2014;129:643-59.

281. Shim SG, Jun DW, Kim EK, Saeed WK, Lee KN, Lee HL, et al. Caffeine attenuates liver fibrosis via defective adhesion of hepatic stellate cells in cirrhotic model. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013;28:1877-84.

282. Setiawan VW, Porcel J, Wei P, Stram DO, Nouredin N, Lu SC, et al. Coffee Drinking and Alcoholic and Nonalcoholic Fatty Liver Diseases and Viral Hepatitis in the Multiethnic Cohort. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2017;15:1305-7.

283. Bilal U, Lau B, Lazo M, McCaul ME, Hutton HE, Sulkowski MS, et al. Interaction Between Alcohol Consumption Patterns, Antiretroviral Therapy Type, and Liver Fibrosis in Persons Living with HIV. *AIDS Patient Care STDs*. 2016;30:200-7.

284. Sanvisens A, Muñoz A, Bolao F, Zuluaga P, Farré M, Jarrin I, et al. Do serum markers of liver fibrosis vary by HCV infection in patients with alcohol use disorder? *Drug Alcohol Depend.* 2018;188:180-6.
285. Shi H, Dong L, Jiang J, Zhao J, Zhao G, Dang X, et al. Chlorogenic acid reduces liver inflammation and fibrosis through inhibition of toll-like receptor 4 signaling pathway. *Toxicology.* 2013;303:107-14.
286. Nieber K. The Impact of Coffee on Health. *Planta Med.* 2017;
287. Lundberg GD. A Supplement That May Block The Toxic Effects of Alcohol [Internet]. Medscape. [cité 6 oct 2017]. Disponible sur: <http://www.medscape.com/viewarticle/885865>
288. Carrieri MP, Cohen J, Salmon-Ceron D, Winnock M. Coffee consumption and reduced self-reported side effects in HIV-HCV co-infected patients during PEG-IFN and ribavirin treatment: Results from ANRS CO13 HEPAVIH. *J Hepatol.* 2012;56:745-7.
289. Costentin CE, Roudot-Thoraval F, Zafrani E-S, Medkour F, Pawlotsky J-M, Mallat A, et al. Association of caffeine intake and histological features of chronic hepatitis C. *J Hepatol.* 2011;54:1123-9.
290. Freedman ND, Everhart JE, Lindsay KL, Ghany MG, Curto TM, Shiffman ML, et al. Coffee intake is associated with lower rates of liver disease progression in chronic hepatitis C. *Hepatol Baltim Md.* 2009;50:1360-9.
291. Oze I, Matsuo K, Kawakita D, Hosono S, Ito H, Watanabe M, et al. Coffee and green tea consumption is associated with upper aerodigestive tract cancer in Japan. *Int J Cancer.* 2014;135:391-400.
292. Grosso G, Stepaniak U, Micek A, Stefler D, Bobak M, Pajak A. Coffee consumption and mortality in three Eastern European countries: results from the HAPIEE (Health, Alcohol and Psychosocial factors In Eastern Europe) study. *Public Health Nutr.* 2017;20:82-91.
293. Yoneda M, Thomas E, Sumida Y, Eguchi Y, Schiff ER. The influence of menopause on the development of hepatic fibrosis in nonobese women with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatol Baltim Md.* 2014;60:1792.
294. Klair JS, Yang JD, Abdelmalek MF, Guy CD, Gill RM, Yates K, et al. A longer duration of estrogen deficiency increases fibrosis risk among postmenopausal women with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatol Baltim Md.* 2016;64:85-91.
295. Kotsopoulos J, Eliassen AH, Missmer SA, Hankinson SE, Tworoger SS. Relationship between caffeine intake and plasma sex hormone concentrations in premenopausal and postmenopausal women. *Cancer.* 2009;115:2765-74.
296. Goto A, Song Y, Chen BH, Manson JE, Buring JE, Liu S. Coffee and caffeine consumption in relation to sex hormone-binding globulin and risk of type 2 diabetes in postmenopausal women. *Diabetes.* 2011;60:269-75.
297. Buijsse B, Feskens EJM, Kok FJ, Kromhout D. Cocoa intake, blood pressure, and cardiovascular mortality: the Zutphen Elderly Study. *Arch Intern Med.* 2006;166:411-7.

298. Labarga P, Fernandez-Montero JV, de Mendoza C, Barreiro P, Pinilla J, Soriano V. Liver fibrosis progression despite HCV cure with antiviral therapy in HIV-HCV-coinfected patients. *Antivir Ther.* 2015;20:329-34.
299. Fernández-Montero JV, Barreiro P, Vispo E, Labarga P, Sánchez-Parra C, de Mendoza C, et al. Liver fibrosis progression in HIV-HCV-coinfected patients treated with distinct antiretroviral drugs and impact of pegylated interferon/ribavirin therapy. *Antivir Ther.* 2014;19:287-92.
300. Fontana RJ, Bonkovsky HL, Naishadham D, Dienstag JL, Sterling RK, Lok ASF, et al. Serum fibrosis marker levels decrease after successful antiviral treatment in chronic hepatitis C patients with advanced fibrosis. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* 2009;7:219-26.
301. Younossi ZM, Stepanova M, Nader F, Jacobson IM, Gane E, Nelson D, et al. Patient-reported outcomes in chronic hepatitis C patients with cirrhosis treated with sofosbuvir-containing regimens. *Hepatol Baltim Md.* 2014;59:2161-9.
302. Kanwal F, Kramer J, Asch SM, Chayanupatkul M, Cao Y, El-Serag HB. Risk of Hepatocellular Cancer in HCV Patients Treated With Direct-Acting Antiviral Agents. *Gastroenterology.* 2017;153:996-1005.e1.
303. Cacoub P, Bourliere M, Asselah T, De Ledinghen V, Mathurin P, Hézode C, et al. French Patients with Hepatitis C Treated with Direct-Acting Antiviral Combinations: The Effect on Patient-Reported Outcomes. *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res.* 2018;21:1218-25.
304. Younossi ZM, McCullough AJ, Ong JP, Barnes DS, Post A, Tavill A, et al. Obesity and non-alcoholic fatty liver disease in chronic hepatitis C. *J Clin Gastroenterol.* 2004;38:705-9.
305. El Ray A, Asselah T, Moucari R, El Ghannam M, Taha AA, Saber MA, et al. Insulin resistance: a major factor associated with significant liver fibrosis in Egyptian patients with genotype 4 chronic hepatitis C. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2013;25:421-7.
306. Hu SX, Kyulo NL, Xia VW, Hillebrand DJ, Hu K. Factors Associated With Hepatic Fibrosis In Patients With Chronic Hepatitis C: A Retrospective Study of a Large Cohort of U.s. Patients. *J Clin Gastroenterol.* 2009;43:758-64.
307. Bruno R, Galastri S, Sacchi P, Cima S, Caligiuri A, DeFranco R, et al. gp120 modulates the biology of human hepatic stellate cells: a link between HIV infection and liver fibrogenesis. *Gut.* 2010;59:513-20.
308. Roux P, Cohen J, Lascoux-Combe C, Sogni P, Winnock M, Salmon-Ceron D, et al. Determinants of the underreporting of alcohol consumption by HIV/HCV co-infected patients during face-to-face medical interviews: the role of the physician. *Drug Alcohol Depend.* 2011;116:228-32.
309. Biron A, Bobin-Dubigeon C, Volteau C, Piroth L, Perré P, Leport C, et al. Metabolic syndrome in French HIV-infected patients: prevalence and predictive factors after 3 years of antiretroviral therapy. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2012;28:1672-8.

310. Spârchez Z, Mocan T. Hepatocellular Carcinoma Occurrence and Recurrence after Antiviral Treatment in HCV-Related Cirrhosis. Are Outcomes Different after Direct Antiviral Agents? A Review. *J Gastrointest Liver Dis JGLD*. 2017;26:403-10.
311. INSERM / KANTAR HEALTH / ROCHE. ObEpi-Roche, enquête épidémiologique de référence sur l'évolution de l'obésité et du surpoids en France [Internet]. [cité 5 sept 2018]. Disponible sur: <https://sftp.rch.cm/france/fr/03-10-12/index.html?module1&module2&module3&module4&module5&module6>
312. Santé publique France. Etude ESTEBAN 2014-2016 – Chapitre corpulence : stabilisation du surpoids et de l'obésité chez l'enfant et l'adulte [Internet]. 2017 [cité 5 sept 2018]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/Actualites/Etude-ESTEBAN-2014-2016-Chapitre-corpulence-stabilisation-du-surpoids-et-de-l-obesite-chez-l-enfant-et-l-adulte>
313. McCullough AJ. Obesity and its nurturing effect on hepatitis C. *Hepatology* Baltim Md. 2003;38:557-9.
314. Patton HM, Patel K, Behling C, Bylund D, Blatt LM, Vallée M, et al. The impact of steatosis on disease progression and early and sustained treatment response in chronic hepatitis C patients. *J Hepatology*. 2004;40:484-90.
315. Chung E, Kim Y, Usen O. Associations Between Parity, Obesity, and Cardiovascular Risk Factors Among Middle-Aged Women. *J Womens Health*. 2016;25:818-25.
316. Vucenik I, Stains JP. Obesity and cancer risk: evidence, mechanisms, and recommendations. *Ann N Y Acad Sci*. 2012;1271:37-43.
317. Joinpoint Regression Program, Version 4.6.0.0 - April 2018; Statistical Methodology and Applications Branch, Surveillance Research Program, National Cancer Institute. 2018. Disponible sur: <https://surveillance.cancer.gov/joinpoint/download>
318. Alwakeel HR, Zaghla HE, Omar NA, Alashinnawy HA, Rewisha EA, Matarese LE, et al. Spontaneous Weight Change during Chronic Hepatitis C Treatment: Association with Virologic Response Rates. *Int J Med Sci*. 2013;10:1830-6.
319. Bani-Sadr F, Krastinova E, Fromentin D, Piroth L, Rosenthal E, Quertainmont Y, et al. Severe transaminitis after interferon-ribavirin therapy in HIV/HCV-coinfected patients: influence of a sustained HCV response. *J Viral Hepat*. 2012;19:431-5.
320. Oliveira LPM, Jesus RP de, Buhlousa RSSB, Mendes CMC, Lyra AC, Lyra LGC. Metabolic syndrome in patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection who do not have obesity or type 2 diabetes. *Clin Sao Paulo Braz*. 2012;67:219-23.
321. Lim T. Metabolic syndrome in chronic hepatitis C infection: does it still matter in the era of directly acting antiviral therapy? *Hepatic Med Evid Res*. 2014;6:113-8.
322. Penner EA, Buettner H, Mittleman MA. The impact of marijuana use on glucose, insulin, and insulin resistance among US adults. *Am J Med*. 2013;126:583-9.
323. Warren M, Frost-Pineda K, Gold M. Body mass index and marijuana use. *J Addict Dis*. 2005;24:95-100.

324. Riggs PK, Vaida F, Rossi SS, Sorkin LS, Gouaux B, Grant I, et al. A pilot study of the effects of cannabis on appetite hormones in HIV-infected adult men. *Brain Res.* 2012;1431:46-52.
325. Sansone RA, Sansone LA. Marijuana and Body Weight. *Innov Clin Neurosci.* 2014;11:50-4.
326. Izzo AA, Sharkey KA. Cannabinoids and the gut: new developments and emerging concepts. *Pharmacol Ther.* 2010;126:21-38.
327. DiPatrizio NV. Endocannabinoids in the Gut. *Cannabis Cannabinoid Res.* 2016;1:67-77.
328. Parray HA, Yun JW. Cannabidiol promotes browning in 3T3-L1 adipocytes. *Mol Cell Biochem.* 2016;416:131-9.
329. Bani-Sadr F, Lapidus N, Melchior J-C, Ravoux I, Bensalem M, Rosa I, et al. Severe weight loss in HIV / HCV-coinfected patients treated with interferon plus ribavirin: incidence and risk factors. *J Viral Hepat.* 2008;15:255-60.
330. Sikavi C, Chen PH, Lee AD, Saab EG, Choi G, Saab S. Hepatitis C and human immunodeficiency virus coinfection in the era of direct-acting antiviral agents: No longer a difficult-to-treat population. *Hepatology.* 2018;67:847-57.
331. Younossi ZM, Zheng L, Stepanova M, Venkatesan C, Mir HM. Moderate, excessive or heavy alcohol consumption: each is significantly associated with increased mortality in patients with chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;37:703-9.
332. Alavi M, Janjua NZ, Chong M, Grebely J, Aspinall EJ, Innes H, et al. The contribution of alcohol use disorder to decompensated cirrhosis among people with hepatitis C: An international study. *J Hepatol.* 2018;68:393-401.
333. Knight R, Roux P, Vilotitch A, Marcellin F, Rosenthal E, Esterle L, et al. Significant reductions in alcohol use after hepatitis C treatment: results from the ANRS CO13-HEPAVIH cohort. *Addiction.* 2017;112:1669-79.
334. Jaruvongvanich V, Sanguankeo A, Klomjit N, Upala S. Effects of caffeine consumption in patients with chronic hepatitis C: A systematic review and meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2017;41:46-55.
335. Freedman ND, Curto TM, Lindsay KL, Wright EC, Sinha R, Everhart JE, et al. Coffee consumption is associated with response to peginterferon and ribavirin therapy in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology.* 2011;140:1961-9.
336. Grassi D, Desideri G, Ferri C. Blood pressure and cardiovascular risk: What about cocoa and chocolate? *Arch Biochem Biophys.* 2010;501:112-5.
337. Greenberg JA. Chocolate intake and diabetes risk. *Clin Nutr.* 2015;34:129-33.
338. Yuan S, Li X, Jin Y, Lu J. Chocolate Consumption and Risk of Coronary Heart Disease, Stroke, and Diabetes: A Meta-Analysis of Prospective Studies. *Nutrients.* 2017;9.

339. Loffredo L, Baratta F, Ludovica P, Battaglia S, Carnevale R, Nocella C, et al. Effects of dark chocolate on endothelial function in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis NMCD*. 2018;28:143-9.

340. International Agency for Research on Cancer. Cancer Today [Internet]. 2018 [cité 5 juill 2018]. Disponible sur: <http://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-cancers>


341. Janjua NZ, Chong M, Kuo M, Woods R, Wong J, Yoshida EM, et al. Long-term effect of sustained virological response on hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C in Canada. *J Hepatol*. 2017;66:504-13.

ANNEXES

Annexe 1

Article-correspondance publié dans le journal « Digestive Diseases and Sciences » en réponse à un article original sur la problématique de l'engagement des populations clé dans la cascade de soins liés à l'infection par le VHC.

Unstable Housing Still a Barrier to Receiving HCV Treatment in France (ANRS CO13 HEPAVIH Cohort)

I. Yaya^{1,2}  · P. Roux^{1,2} · F. Marcellin^{1,2} · D. Salmon-Ceron³ · M. P. Carrieri^{1,2}

Received: 6 June 2017 / Accepted: 28 July 2017 / Published online: 5 August 2017
© Springer Science+Business Media, LLC 2017

The results recently published by Dever et al. [1] have captivated our interest as they show that patients not engaged in care were significantly more likely to be homeless and to actively use alcohol and drugs. These results shed further light on the main barriers to patient involvement in HCV care and particularly access to directly acting antiviral treatment (DAA) for vulnerable groups.

In France, where the health insurance system ensures free access to care, DAA were initially prescribed only to patients with advanced liver fibrosis. In May 2016, the French Ministry of Health declared that access to DAA would become universal for all HCV-infected patients.

Data from a 2015 French observational cohort (ANRS CO13 HEPAVIH cohort), which obtained a *temporary authorization for use* of DAA, showed that vulnerable groups were underrepresented in terms of prescription of DAA.

We used longitudinal data from this cohort of HIV–HCV coinfecting patients to compare the characteristics of 367 and 234 patients who received Peg-IFN-based treatment and DAA, respectively. In multivariate analysis, after adjustment for age, fibrosis, drug injection, and cannabis use, patients with unstable housing (aOR = 0.50; 95% CI

[0.26; 0.95]) were less likely to benefit from DAA treatment than from Peg-IFN-based treatment. People with unstable housing generally have poorer financial and psychosocial statuses. Therefore, they are exposed to discrimination, social isolation, and sometimes rejection [2]. In turn, their fear of rejection might affect patient–provider relationships, which may explain why these patients do not regularly seek medical care and often miss follow-up visits in HIV medical centers.

In line with the results presented by Dever et al., people who inject drugs (PWID) in our analysis were 80% less likely to receive DAA than Peg-IFN. PWID constitute a key group where chronic hepatitis C prevalence is high due to the sharing of injecting equipment. In both national and international guidelines, HCV treatment is now strongly recommended for key populations as it acts as a prevention tool [3]. Moreover, previous research has shown that PWID did not present lower rates of sustained virological response than controls [4] and reinfection rates after HCV clearance remained lower than 5% [5]. Although HIV–HCV coinfecting PWID in France are not less likely to be treated with Peg-IFN-based regimens than other populations [6], our results confirm previous research showing that they are still less represented among DAA-treated patients, which suggests they have less access to this new treatment [7].

Our findings, based on preliminary data of patients receiving DAA, highlighted that, paradoxically, physicians may tend to delay DAA treatment initiation in key groups until such a time as social and individual contexts can guarantee better engagement and retention.

It is time that the prescription of HCV treatment be regarded not only in terms of curing the disease but also as a major HCV prevention intervention tool, whose public health effects would be most beneficial to those who are currently the most excluded from treatment.

✉ I. Yaya
iyayad@yahoo.fr

¹ Aix Marseille Université, INSERM, IRD, SESSTIM, Sciences Economiques and Sociales de la Santé and Traitement de l'Information Médicale, Marseille, France
² ORS PACA, Observatoire Régional de la Santé Provence-Alpes-Côte d'Azur, Marseille, France
³ Université Paris Descartes Service Maladies infectieuses et tropicales, AP-HP, Hôpital Cochin, Paris, France

Acknowledgments We thank all members of the ANRS CO13-HEPAVIH Study Group. We especially thank all physicians and nurses who are involved in the follow-up of the cohort and all patients who took part in this study. Funding was provided by ANRS, Abbott France, GlaxoSmithKline, Roche, Schering-Plough and INSERM.

References

1. Dever JB, Ducom JH, Ma A, et al. Engagement in care of high-risk hepatitis c patients with interferon-free direct-acting antiviral therapies. *Dig Dis Sci*. 2017;62:1472–1479.
2. Kim C, Kerr T, Li K, et al. Unstable housing and hepatitis C incidence among injection drug users in a Canadian setting. *BMC Public Health*. 2009;29:270.
3. Metzиг C, Surey J, Francis M, et al. Impact of hepatitis C treatment as prevention for people who inject drugs is sensitive to contact network structure. *Sci Rep*. 2017;7:1833.
4. Bruggmann P, Falcato L, Dober S, et al. Active intravenous drug use during chronic hepatitis C therapy does not reduce sustained virological response rates in adherent patients. *J Viral Hepat*. 2008;15:747–752.
5. Grebely J, Oser M, Taylor LE, Dore GJ. Breaking down the barriers to hepatitis C virus (HCV) treatment among individuals with HCV/HIV coinfection: action required at the system, provider, and patient levels. *J Infect Dis*. 2013;207:S19–S25.
6. Salmon-Ceron D, Cohen J, Winrock M, et al. Engaging HIV–HCV co-infected patients in HCV treatment: the roles played by the prescribing physician and patients’ beliefs (ANRS CO13 HEPAVIH cohort, France). *BMC Health Serv Res*. 2012;12:59.
7. Taylor LE, Swan T, Matthews GV. Management of hepatitis C virus/HIV coinfection among people who use drugs in the era of direct-acting antiviral-based therapy. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2013;57:S118–S124.

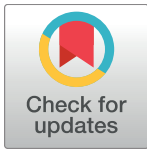
Annexe 2

Article original sur l'évolution du profil épidémiologique des patients coinfectés VIH-VHC initiant le traitement VHC, publié dans le journal « PloS One ».

RESEARCH ARTICLE

Evolution of patients' socio-behavioral characteristics in the context of DAA: Results from the French ANRS CO13 HEPAVIH cohort of HIV-HCV co-infected patients

Issifou Yaya^{1,2*}, Perrine Roux^{1,2}, Fabienne Marcellin^{1,2}, Linda Wittkop^{3,4}, Laure Esterle³, Bruno Spire^{1,2}, Stéphanie Dominguez⁵, Boni Armand Elegbe^{1,2}, Lionel Piroth⁶, Philippe Sogni⁷, Dominique Salmon-Ceron⁸, Maria Patrizia Carrieri^{1,2}, the ANRS CO13 HEPAVIH Study Group¹



1 Aix Marseille Univ, INSERM, IRD, SESSTIM, Sciences Economiques & Sociales de la Santé & Traitement de l'Information Médicale, Marseille, France, **2** ORS PACA, Observatoire régional de la santé Provence-Alpes-Côte d'Azur, Marseille, France, **3** Univ. Bordeaux, ISPED, INSERM, Bordeaux Population Health Research Center, team MORPH3EUS, UMR 1219, CIC-EC 1401, Bordeaux, France, **4** CHU de Bordeaux, Pole de sante publique, Service d'information medicale, Bordeaux, France, **5** INSERM U955, AP-HP, Groupe Henri-Mondor Albert-Chenevier, Immunologie Clinique et Maladies Infectieuses, Créteil, France, **6** Département d'Infectiologie, Centre Hospitalier Universitaire and INSERM CIC 1432, Université de Bourgogne, Dijon, France, **7** Université Paris Descartes, INSERM U-1223, Institut Pasteur, Service d'Hépatologie, hôpital Cochin, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paris, France, **8** Université Paris Descartes, Service Maladies Infectieuses et Tropicales, AP-HP, Hôpital Cochin, Paris, France

OPEN ACCESS

Citation: Yaya I, Roux P, Marcellin F, Wittkop L, Esterle L, Spire B, et al. (2018) Evolution of patients' socio-behavioral characteristics in the context of DAA: Results from the French ANRS CO13 HEPAVIH cohort of HIV-HCV co-infected patients. *PLoS ONE* 13(7): e0199874. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0199874>

Editor: Yury E. Khudyakov, Centers for Disease Control and Prevention, UNITED STATES

Received: September 7, 2017

Accepted: June 15, 2018

Published: July 5, 2018

Copyright: ©2018 Yaya et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement: Data for the statistical analysis are available from the scientific committee of the ANRS CO13-HEPAVIV cohort. The contact information for an institutional body to which data requests may be sent is as follows: Maria-Patrizia Carrieri, AMU, INSERM U1252, ORS PACA, IHU, 19–21 Boulevard Jean Moulin 13005, Marseille, France; E-mail: maria-patrizia.carrieri@inserm.fr.

Funding: This work was supported by the French National Agency for Research on AIDS and Viral

† The ANRS CO13 HEPAVIH Study Group is presented in the Acknowledgments section.

* issifou.yaya@inserm.fr

Abstract

Background

Direct-acting antivirals (DAA) have dramatically increased HCV cure rates with minimal toxicity in HIV-HCV co-infected patients. This study aimed to compare the socio-behavioral characteristics of patients initiating pegylated-interferon (PEG-IFN)-based HCV treatment with those of patients initiating DAA-based treatment.

Methods

ANRS CO13 HEPAVIH is a national multicenter prospective cohort started in 2005, which enrolled 1,859 HIV-HCV co-infected patients followed up in French hospital outpatient units. Both clinical/biological and socio-behavioral data were collected during follow-up. We selected patients with socio-behavioral data available before HCV treatment initiation.

Results

A total of 580 patients were included in this analysis. Of these, 347 initiated PEG-IFN-based treatment, and 233 DAA-based treatment. There were significant differences regarding patient mean age (45 years±6 for the PEG-IFN group vs. 52 years±8 for the DAA group, $p < 0.001$), unstable housing (21.4% vs. 11.2%, $p = 0.0016$), drug use (44.7% vs. 29.6%, $p = 0.0003$), regular or daily use of cannabis (24.3% vs. 15.6%, $p = 0.0002$), a history of drug

Hepatitis (ANRS), with the participation of Abbott France; Glaxo-Smith- Kline; Roche; Schering-Plough; and INSERM's 'Programme Cohortes TGIR'. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript. There was no additional external funding received for this study.

Competing interests: LW reports grants from ANRS, during the conduct of the study; grants from Inserm Aviesan, personal fees from BMS, Janssen, Gilead and MSD outside the submitted work; LP reports personal fees from Bristol Myers Squibb, Gilead, Viiv Healthcare, MSD, Pfizer, Gilead, Janssen Cilag, outside the submitted work. This does not alter our adherence to PLOS ONE policies on sharing data and materials.

injection (68.9% vs 39.0%, $p < 0.0001$) and significant liver fibrosis (62.4% vs 72.3%, $p = 0.0293$). In multivariable analysis, patients initiating DAA-based treatment were older than their PEG-IFN-based treatment counterparts (aOR = 1.17; 95%CI [1.13; 1.22]). Patients receiving DAA treatment were less likely to report unstable housing (0.46 [0.24; 0.88]), cannabis use (regular or daily use: 0.50 [0.28; 0.91]; non-regular use: 0.41 [0.22; 0.77]), and a history of drug injection (0.19 [0.12; 0.31]).

Conclusion

It is possible that a majority of patients who had socio-economic problems and/or a history of drug injection and/or a non-advanced disease stage were already treated for HCV in the PEG-IFN era. Today, patients with unstable housing conditions are prescribed DAA less frequently than other populations. As HCV treatment is prevention, improving access to DAA remains a major clinical and public health strategy, in particular for individuals with high-risk behaviors.

Introduction

Chronic hepatitis C virus (HCV) infection is an endemic disease that affects approximately 71 million people worldwide [1], with significant regional variability. In recent decades, great progress has been made in treating chronic HCV infection. First-generation treatments were mainly composed of pegylated interferon (PEG-IFN) and ribavirin and were administered for at least 48 weeks. The response rate was 60–70% for genotypes 2 and 3 but lower for genotypes 1 and 4 [2]. Moreover, PEG-IFN-based treatments had significant side effects including flu-like symptoms, asthenia, neuropsychiatric symptoms, hematological toxicity, rashes, and more lifetime complications [3,4].

The recent emergence of a new generation of treatments—direct-acting antivirals (DAA)—constitutes a revolution in HCV care. DAA are more effective and better tolerated than PEG-IFN and ribavirin, and in 8 to 24 weeks a sustained virological response (SVR) is obtained in over 90% of treated patients, including previously difficult-to-treat patients and HIV-HCV co-infected patients [5–8].

However, the costs of DAA are very high, and access varies across global regions. Even in countries with a universal health system, restricted access is not uncommon [9,10]. Germany and the United Kingdom are two countries that immediately implemented universal access to DAA treatment [11], and all patients infected with HCV are treated unconditionally. In both the PEG-IFN and DAA eras, in some countries, the most common barriers to initiating HCV treatment in HIV-HCV co-infected patients include psychoactive substance use, and social instability such as homelessness or imprisonment [12].

In May 2016 the French Ministry of Health announced universal access to DAA [13]. Before this announcement, initiating DAA treatment was subject to a multidisciplinary consultation meeting (RCP) which evaluated its relevance on a case by case basis [14]. Clinical criteria were usually the basis for selecting patients for DAA treatment. We do not know to what extent other patient characteristics, especially those that may limit patients' acceptability of, engagement in, or adherence to treatment, influenced selection for DAA initiation [10,15]. Injecting drug use is a well described factor which can delay HCV treatment initiation [16]. It has also been reported that HCV-infected patients with psychiatric disorders are less likely to

benefit from HCV treatment. In France, Roux et al [17] also reported that people who inject drugs (PWID) (currently or in the past) were less likely to be treated for HCV in the PEG-IFN era. However, a previous study using data collected during the ANRS CO13 HEPAVIH cohort showed no relationship between a history of injecting drug use and access to PEG-IFN+ ribavirin treatment [18]. While the HCV infection epidemic in France, and more generally in Europe, has mainly been driven by injecting drug use [19], recent data suggest the epidemiology of HCV infection in HIV patients is changing [20]. Given that national HCV guidelines strongly recommend access to HCV treatment for HIV patients [14] and that free access to DAA has been possible since May 2016 in France, we aimed to compare the socio-behavioral characteristics of patients initiating HCV treatment in the ANRS CO13 HEPAVIH cohort between those receiving PEG-IFN-based treatment and those receiving DAA, our hypothesis being that patients' characteristics may play an important role in caregiver-patient relationships, as well as in access to and retention in the HCV and HIV care systems.

Our objective was not simply to identify possible barriers to accessing DAA treatment, but also to highlight the change in the profile of HIV-HCV co-infected patients initiating HCV treatment.

Methods

Study design and population

ANRS CO13 HEPAVIH is a multicenter observational cohort initiated in France in 2005 among HIV-HCV co-infected patients to characterize the natural history of co-infection in terms of both morbidity and mortality and their determinants, and to better understand the interactions between the two viruses and treatments [21]. ANRS CO13 HEPAVIH recruited outpatients from 32 clinical centers in France who were aged 18 or over, had both chronic hepatitis C and HIV infection, had detectable plasma HCV RNA, were positive for anti-HCV antibodies, and agreed to participate in the cohort (a signed letter of informed consent being provided).

Patient recruitment for this cohort included three phases:

- The first phase between December 2005 and December 2008 recruited adult HIV-positive patients, who were also either chronically infected by HCV at enrollment or had a negative HCV RNA test by PCR six months after ending HCV treatment (PEG-IFN),
- The second phase, from September 2011 to March 2016, recruited both individuals who spontaneously cleared HCV before the enrolment, and HIV-HCV infected patients who initiated HCV treatment with triple therapy (PEG-IFN +ribavirin + either telaprevir or boceprevir),
- The third phase, from May 2014 to November 2015, was an additional recruitment phase, where patients who were already receiving, or were scheduled to receive DAA within six months, were recruited.

In France, PEG-IFN+ ribavirin first became available in 2000. Boceprevir and Telaprevir became available in 2010. All three regimens were replaced from 2014 onwards with DAA.

In the present study, we included all cohort patients who had received or were still receiving HCV treatment, whether PEG-IFN-based in the first phase of the cohort or DAA-based in the third phase (Fig 1).

We preferred to exclude Phase 2 patients from this comparison for two reasons: first, a very small sample were eligible for this study, mainly patients in a severe state of illness and patients who were very unresponsive to Phase 1 treatment (ie PEG-IFN+Ribavirin) due to the high

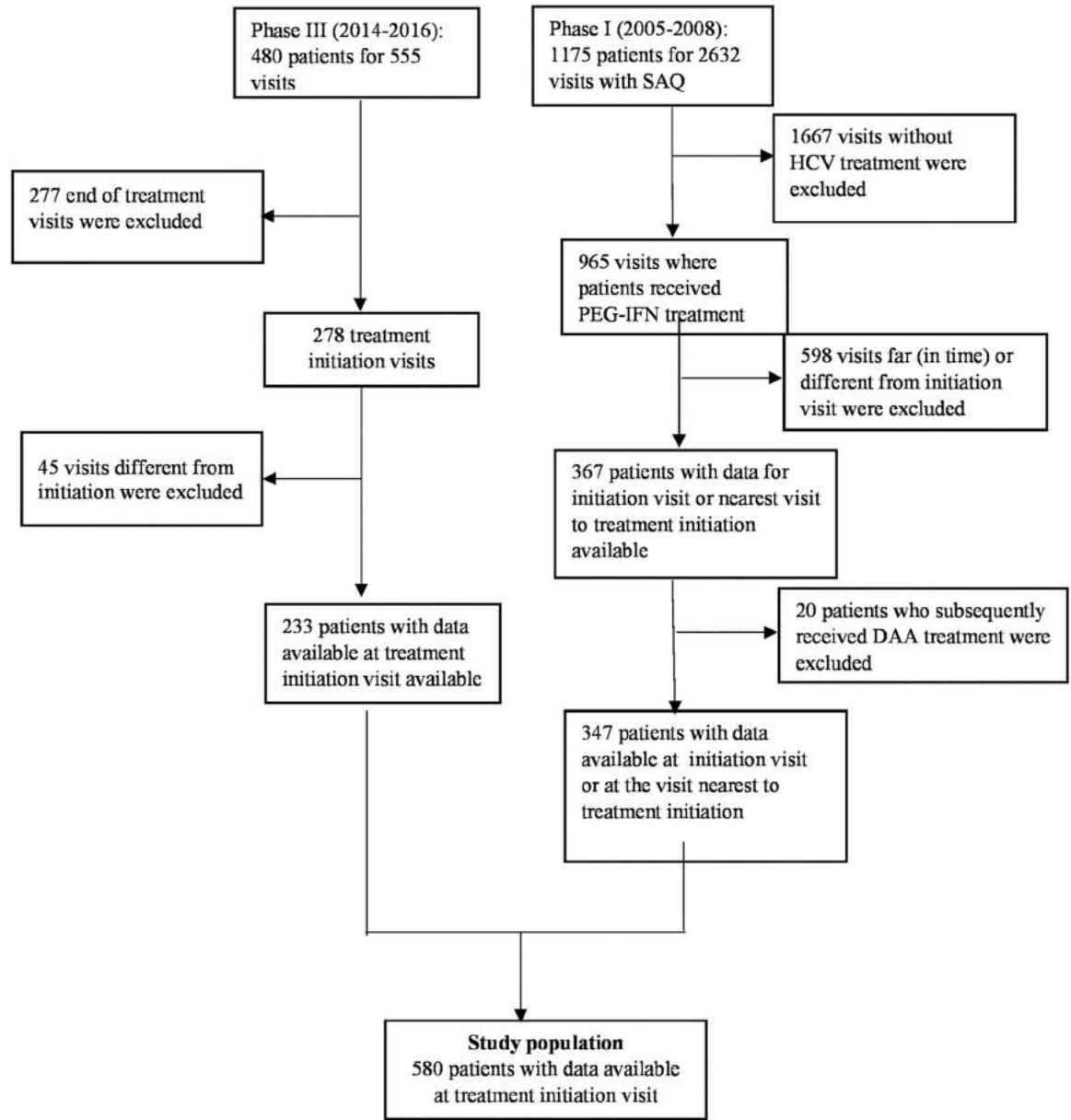


Fig 1. Flow chart of the patients included in the study.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0199874.g001>

toxicity of this treatment. In addition, patients in the Phase 2 did not complete the annual self-administered questionnaires.

Data collection

For patients included in the first recruitment phase, clinical visits were scheduled annually for non-cirrhotic patients and every six months for cirrhotic patients. Collection of socio-behavioral data using self-administered questionnaires (SAQ) was scheduled annually. For patients initiating HCV treatment, additional visits were scheduled, before, during and after the end of treatment. For patients included in the third recruitment phase receiving DAA, clinical and biological data were collected at treatment initiation, at the end of treatment, and six months

after the end of treatment, using medical questionnaires. These data included weight, blood pressure, clinical stage of HIV infection, blood count, immuno-virological data, hepatic and renal assessment values, HCV RNA PCR measurements, and data on HCV and HIV treatments (drug, dosage, indication, initiation date and date of treatment end).

Socio-behavioral data were collected from SAQ at treatment initiation and at the end of treatment. The SAQ included items concerning patients' socio-demographic characteristics and information on patients' use of psychoactive drugs, tobacco, and alcohol (AUDIT-C).

Variables

Alcohol consumption. Alcohol consumption was measured using the AUDIT-C questionnaire. This scale is composed of three questions each of which having four possible answers (i.e., a score ranging from 0 to 4; total scale score ranging from 0 to 12). Hazardous alcohol consumption was defined as having a AUDIT-C score ≥ 4 for men or ≥ 3 for women [22]. Binge drinking was defined as consuming six or more alcoholic drinks on any one occasion during the previous month.

Drug use. Patients were asked about their consumption of the following psychoactive substances during the previous four weeks: cannabis, cocaine, crack, heroin, ecstasy, amphetamines, LSD. With regard to cannabis consumption, patients were classified into three categories: "No use", "non-regular use" and "regular or daily use."

Tobacco consumption. Tobacco smoking (smoking status, history of smoking, number of cigarettes per day) was assessed during face-to-face interviews with physicians for patients in the first and second recruitment phases and using self-administered questionnaires for patients from the third phase.

Unstable housing conditions. Patients who were neither tenant nor owner of their housing were considered to have unstable housing.

For the evaluation of liver fibrosis, we used the FIB4 index obtained by the following formula [23]

$$\text{Fib4 index} = \frac{\text{Age (year)} * \text{AST (U/L)}}{\text{Platelets count (10}^9\text{/L)} * \sqrt{\text{ALT (U/L)}}}$$

Severe fibrosis or cirrhosis was defined as a FIB-4 index score >3.25 . A FIB-4 score between 1.45 and 3.25 corresponded to moderate fibrosis and <1.45 to no clinically significant fibrosis [24]. A FIB-4 score above 1.45 corresponded to significant fibrosis.

Statistical analyses

Statistical analyses were performed using SAS software, version 9.4 (SAS Institute, Cary, North Carolina). The main characteristics of patients at HCV treatment initiation were compared between patients initiating PEG-IFN-based treatment (Phase 1) and those initiating DAA (Phase 3) (chi-square test for categorical variables, Student's t test for continuous variables). We used data from the SAQ completed at the visit closest to the date of treatment initiation for patients receiving PEG-IFN treatment (Fig 1). For patients receiving DAA, we used data collected during the visit scheduled at the beginning of treatment.

A multivariable analysis was then performed with logistic regression models, using a binary variable indicating the type of treatment received (PEG-IFN vs DAA) as the dependent variable. All significant variables with a p-value of <0.20 in the univariate analyses were introduced into the multivariable regression model to estimate the adjusted effect and derive the adjusted odds ratio (aOR) for each of the dependent variables. A 95% confidence level was also estimated for each aOR.

In order to verify the robustness of the results and exclude possible recruitment phase bias, i.e. the possibility that patients recruited in the third phase had a different pattern of socio-behavioral characteristics from the patients in the first phase, a sensitivity analysis was conducted which included only patients followed up in clinical centers involved in all three phases of the cohort.

Ethics statement

This study was approved by the "Comité de Protection des Personnes (CPP)" (Ref N° 2234 on April 19th, 2005) and the "Commission Nationale de l'Information et des Libertés de France (CNIL)" on September 6th, 2005. Participant provided signed, informed consent.

Results

Participants' characteristics

A total of 580 HIV-HCV co-infected patients treated for chronic hepatitis C during the follow-up were included in the study (Fig 1). Mean age was estimated at 47.8 years \pm 7.6 (range 23 to 71 years). Most were male (75.9%; 439/578) and just under a fifth (17.4%; 99/569) had unstable housing (Table 1).

Of the total patient sample, 233 (40.2%) were on DAA. These individuals were significantly older than those who received PEG-IFN treatment ($p = 0.0001$) (Table 1). A significantly higher proportion of patients who received PEG-IFN treatment (21.4%) had unstable housing conditions (vs those receiving DAA (11.2%)) ($p = 0.0016$). (Table 1).

Addictive behaviors

Just under two-thirds (65.1%; 364/559) of the study population were active tobacco smokers. No significant difference was observed between the two groups (Table 1).

Of the total study population, 27.8% (155/557) reported hazardous alcohol consumption and 27.2% (151/555) binge drinking. No significant difference was detected between the two groups of patients regarding hazardous alcohol consumption (29.1% among PEG-IFN-treated patients vs 25.7% among DAA-treated patients, $p = 0.3866$) and binge drinking (27.3% vs 27.0%, $p = 0.9362$) (Table 1).

In terms of drug use, two-fifths of the total population (38.6%; 224/580) were drug users. One-fifth were regular or daily cannabis users: 20.7% (107/516) (Table 1). Almost three-fifths (56.7%; 317/559) had a history of drug injection. Although, the proportion of patients who reported drug use was significantly higher in the PEG-IFN group (44.7% vs 29.6%, $p = 0.0003$), the consumption of drugs other than cannabis did not differ between both treatment groups ($p = 0.98$). The proportion of patients who reported regular cannabis consumption was significantly lower in the DAA group (15.6% vs 24.3%, $p = 0.0002$). Moreover, the proportion of patients with a history of drug injection was significantly higher in the PEG-IFN group (68.9% vs 39.0%; $p < 0.0001$) (Table 1). Finally, the proportion of patients with a history of drug injection was significantly higher among those who had unstable housing than among those who did not (71.7% vs 54.4%, $p = 0.0016$).

In terms of clinical characteristics, two-thirds of the study population (65.5%) had significant liver fibrosis. The proportion of patients with significant fibrosis was higher in the DAA group (72.3% vs 62.4%, $p = 0.0293$) (Table 1).

Multivariable analysis

In the multivariable analysis, only age, unstable housing, cannabis use and a history of drug injection remained associated with the type of HCV treatment received.

Table 1. Comparison of patients' socio-behavioral profiles at HCV treatment initiation in the ANRS CO13 HEPAVIH cohort (N = 580).

Patients' characteristics	N (%)	Univariate analysis			Multivariable analysis
		PEG-IFN treatment N (%)	DAA treatment N (%)	p-value	aOR [95% CI]
HCV treatment	580	-	-	-	
<i>Peg-IFN</i>	347 (59.8)				
<i>DAA</i>	233 (40.2)				
Age	572	347	225	0.0001	1.17 [1.13; 1.22]
<i>Mean (SD)</i>	47.8 (7.6)	45.1 (6.2)	52.00 (7.8)		
<i>Median (IQR)</i>	48 (43–52)	45 (42–49)	52 (49–56)		
Gender	578	347	231	0.270	
<i>Male</i>	439 (75.9)	258 (74.4)	181 (78.4)		
<i>Female</i>	139 (24.1)	89 (25.6)	50 (21.6)		
Living in a couple	573	345	228	0.835	
<i>Yes</i>	277 (48.3)	168 (48.7)	109 (47.8)		
<i>No</i>	296 (51.7)	177 (51.3)	119 (52.2)		
Unstable housing¹	569	345	224	0.0016	
<i>Yes</i>	99 (17.4)	74 (21.4)	25 (11.2)		0.46 [0.24; 0.88]
<i>No</i>	470 (82.6)	271 (78.6)	199 (88.8)		1
Plasma HIV-RNA <50 copies/ml	442	345	97	0.0003	
<i>Yes</i>	372 (84.2)	279 (80.9)	93 (95.9)		
<i>No</i>	70 (15.8)	66 (19.1)	4 (4.1)		
CD4 count–cells/mm³	442	342	100	0.0007	
<i>Mean (SD)</i>	511 (278)	474 (251)	641 (325)		
<i>Median (IQR)</i>	462 (303–656)	430 (287–599)	628 (411–838)		
HCV viral load, log₁₀ UI/ml	364	265	99	<0.001	
<i>Mean (SD)</i>	13.6 (2.1)	13.6 (2.3)	13.7 (1.5)		
<i>Median (IQR)</i>	13.9 (12.8–15.0)	14 (12.7–15.2)	13.8 (13–14.7)		
Tobacco smoking	559	328	231	0.0896	
<i>Yes</i>	364 (65.1)	223 (68.0)	141 (61.0)		
<i>No</i>	195 (34.9)	105 (32.0)	88 (39.0)		
Hazardous alcohol consumption²	557	347	210	0.3866	
<i>Yes</i>	155 (27.8)	101 (29.1)	54 (25.7)		
<i>No</i>	402 (72.2)	246 (70.9)	156 (74.3)		
Binge drinking³	555	344	211	0.9362	
<i>Yes</i>	151 (27.2)	94 (27.3)	57 (27.0)		
<i>No</i>	404 (72.8)	250 (72.7)	154 (73.0)		
Drug use⁴	580	347	233	0.0003	
<i>Yes</i>	224 (38.6)	155 (44.7)	69 (29.6)		
<i>No</i>	356 (61.4)	192 (55.3)	164 (70.4)		
Cannabis use	516	305	211	0.0002	
<i>No use</i>	314 (60.9)	163 (53.4)	151 (71.6)		1
<i>Non- regular use</i>	95 (18.4)	68 (22.3)	27 (12.8)		0.41 [0.22; 0.77]
<i>Regular or daily use</i>	107 (20.7)	74 (24.3)	33 (15.6)		0.50 [0.28; 0.91]
Cocaine use	580	347	233	0.7647	
<i>Yes</i>	37 (6.4)	23 (6.6)	14 (6.0)		
<i>No</i>	543 (93.6)	324 (93.4)	219 (94.0)		
Crack use	580	347	233	0.6875	
<i>Yes</i>	4 (0.7)	2 (0.6)	2 (0.9)		
<i>No</i>	576 (99.3)	345 (99.4)	231 (99.1)		

(Continued)

Table 1. (Continued)

Patients' characteristics	N (%)	Univariate analysis			Multivariable analysis
		PEG-IFN treatment N (%)	DAA treatment N (%)	p-value	aOR [95% CI]
Heroin/subutex use	580	347	233	0.1554	
Yes	17 (2.9)	13 (3.8)	4 (1.7)		
No	563 (97.1)	334 (96.3)	229 (98.3)		
Ecstasy use	596	347	233	0.1091	
Yes	19 (3.3)	8 (2.3)	11 (4.7)		
No	561 (96.7)	339 (97.7)	222 (95.3)		
Amphetamines use	580	347	233	0.0302	
Yes	6 (1.0)	1 (0.3)	5 (2.2)		
No	574 (99.0)	346 (99.7)	228 (97.8)		
LSD use	580	347	233	0.5345	
Yes	4 (0.7)	3 (0.9)	1 (0.4)		
No	576 (99.3)	344 (99.1)	232 (99.6)		
Significant liver fibrosis⁵	502	343	159	0.0293	
Yes	329 (65.5)	214 (62.4)	115 (72.3)		
No	173 (34.5)	129 (37.6)	44 (27.7)		
Severe liver fibrosis or cirrhosis⁵	502	343	159	0.049	
Yes	112 (22.3)	68 (19.8)	44 (27.7)		
No	390 (77.7)	275 (80.2)	115 (72.3)		
Drug injection history	559	331	228	<0.0001	
Yes	317 (56.7)	228 (68.9)	89 (39.0)		0.19 [0.12; 0.31]
No	242 (43.3)	103 (31.1)	139 (61.0)		1

¹ Unstable housing was defined as not being owner or tenant of one's housing.

² Hazardous alcohol consumption was defined as having an AUDIT-C score ≥ 4 for men or ≥ 3 for women

³ Binge drinking was defined as consuming six or more alcoholic drinks on any one occasion during the previous month.

⁴ Drug use was defined as the use of at least one of the following psychoactive substances during the previous four weeks: cannabis, cocaine, crack, heroin, ecstasy, amphetamines, LSD.

⁵ Significant liver fibrosis was defined as a FIB-4 score >1.45 , and severe fibrosis or cirrhosis as a FIB-4 score >3.25 .

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0199874.t001>

In our study sample, for each 1-year increase in age, patients were 17% more likely (aOR = 1.17 95% CI [1.13; 1.22]) to receive DAA treatment. In contrast, patients with unstable housing were less likely to receive DAA treatment (0.46 [0.24; 0.88]) than PEG-IFN based regimens. With respect to cannabis consumption (reference group: non-users), patients who used cannabis regularly or daily were 50% less likely to receive DAA treatment than PEG-IFN based regimens (0.50 [0.28; 0.91]), while non-regular users were 59% less likely (0.41 [0.22; 0.77]) to receive DAA treatment. Similarly, patients with a history of injecting drug use were 81% less likely to receive DAA treatment (0.19 [0.12; 0.31]) than to receive PEG-IFN based regimens (Table 1).

Sensitivity analysis

In order to eliminate any possible selection bias arising from the fact that some centers followed a greater number of HIV-HCV co-infected patients who used drugs, we performed a sensitivity analysis which excluded clinical centers not involved in all 3 phases of the cohort. Accordingly, only 27 clinical centers were included in the sensitivity analysis which led to 26 patients (4.4%) being excluded. The results of the sensitivity analysis confirmed those of the main multivariable analysis (data not shown).

Discussion

Our analysis of data from the ANRS CO13 HEPAVIH cohort is the first to compare characteristics of patients treated with first-generation HCV regimens with that of patients treated with DAA. Interestingly, patients with unstable housing and a history of drug injection (factors which both characterize vulnerable groups) and patients with regular cannabis use were all less likely to receive DAA treatment than PEG-IFN-based regimens. Moreover, the sensitivity analysis, which removed the possible recruitment effect, confirmed these results.

Given that there is no medical argument to delay providing a patient with DAA, as these treatments extremely effective and safe, universal access to DAA should help to better control the HCV epidemic [25]. In 2016, French policy makers stated universal access to HCV therapy, given that all patients with chronic hepatitis C at any stage of liver fibrosis, and from all vulnerable groups (i.e., HIV-HCV co-infected patients, people who use drugs, etc.), have the right to access HCV treatment and care according to the recommendations by the French High Authority in Health (HAS) (cf: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-05/aad_avis_25052016_ct_25052016.pdf).

Our primary focus was to understand whether there were any differences between HIV-HCV co-infected patients treated with DAA and those treated with PEG-IFN based regimens in terms of socio-behavioral characteristics.

The association we found between less access to DAA and unstable housing is consistent with prior studies [15] which reported that unstable housing is a barrier to initiation of chronic hepatitis C treatment, as it could compromise adherence to treatment. People with unstable housing are also more likely to have poorer financial and psychosocial statuses. Therefore, they are not only at a high risk of HCV infection [26], but are also exposed to discrimination, social isolation and sometimes rejection. Given this, the fear of rejection might affect patient-provider relationships, and this may not regularly seek medical care and often miss follow-up visits in HIV medical centers. Patients with unstable housing are known to be less likely to have a long-term commitment to continued medical care for HIV and other comorbidities, including HCV infection [27]. There is also the risk that some health workers mistrust of patients may contribute to delayed access to care, including HCV treatment with DAA. In addition to factors related to the price of DAA, to caregivers and to the healthcare system itself [28,29], in our study, it is possible that the majority of HIV-HCV co-infected patients with unstable housing conditions were treated and cured in the era of PEG-IFN. That could be the result of policy efforts to treating vulnerable populations.

PWID constitute a key group where the prevalence of chronic hepatitis C is high, due to shared injection equipment [30]. In French and international (cf http://www.eacsociety.org/files/guidelines_8_0-english_web.pdf) guidelines, HCV treatment with DAA is strongly recommended for HIV-HCV co-infected patients and drug users, irrespective of disease stage, as it constitutes an important tool for prevention of HCV transmission. Previous studies on HCV mono-infected and HIV-HCV co-infected PWID showed high rates of sustained virological response (SVR) to HCV treatment in these populations, and also showed that PWID did not exhibit lower rates of adherence to treatment than other patients [31–33]. Another issue with PWID is the risk of reinfection after SVR to HCV treatment. Despite the relatively low rate of reinfection among co-infected patients, estimated at 1%-5%, in one study [34], this rate can still have an impact at the population level and compromise the global eradication of HCV [35]. Although one study highlighted that HIV-HCV co-infected PWID in France are not less likely to be treated with PEG-IFN based regimens [18], another French study [17] found the opposite. Our results showed that this population is less represented among DAA-treated patients, which could suggest they have less access to this new treatment [36]. In a Canadian

HIV-HCV co-infected cohort, Saeed et al. [37], found great disparities in DAA initiation, and highlighted that marginalized populations, including PWID, were less likely to initiate HCV treatment in the DAA era.

Some physicians may tend to delay HCV treatment in active users of psychoactive substances, including cannabis, because of concerns about poor adherence to treatment and the high risk of re-infection after treatment [38,39]. However, research has shown that patients using cannabis often do so to relieve a range of troublesome side effects of PEG-IFN-treatment [40]. In addition, regular cannabis use is frequent in former injecting drug users and more particularly in former opioid-dependent individuals, as it relieves opioid withdrawal symptoms and HIV-HCV-related symptoms [41,42]. In the present study, we also found that the proportion of cannabis users was lower in individuals receiving DAA, suggesting either that cannabis users had already been treated with PEG-IFN based treatment or that cannabis users have reduced access to DAA. Cannabis use is an additional proxy of history of drug use or unstable lifestyles. Most drug users in our study were treated with PEG-IFN or with DAA. Yet, to be effective, the management of these patients has to go beyond simply providing medical treatment. Substance abuse requires integrated, multidisciplinary care. Promoting stable housing through a "housing first" approach also seems to be crucial [43,44]. The results of this study also showed that older patients were more likely to receive DAA treatment than PEG-IFN-based regimens. This population included individuals who did not respond to PEG-IFN, and others whose advanced stage of liver disease (advanced fibrosis or cirrhosis, hepatocellular carcinoma) was a criterion to schedule treatment. This was highlighted by the difference in liver fibrosis found when comparing the two groups in univariate analysis. According to the natural history of chronic hepatitis C in patients infected with HIV, the occurrence of severe complications, including liver fibrosis or cirrhosis, is strongly associated with patient age [42] and this could influence HCV treatment SVR rates [45,46].

The results from our cohort study need to be further explored in a qualitative manner, from the perspective of both patients and caregivers [19], in order to better identify their beliefs and perceptions and to acquire a greater understanding of the reasons for delayed DAA initiation in some groups. The sensitivity analysis confirmed results from the main multivariable analysis. Current guidelines for access to HCV treatment in France stipulate that HIV-HCV co-infected patients and all vulnerable populations, including PWID, should be treated. However, our results suggest that this is not yet a reality. Indeed, since DAA are more effective and less toxic than PEG-IFN-based treatments, they should be accessible to more PWID, especially those who are most socially vulnerable, as this population is the reservoir of the HCV epidemic, facilitating HCV transmission in their network through risky practices [34].

Overall, the high prices which pharmaceutical firms ask for DAA may influence health policy decisions, and force clinicians to delay treatment initiation until liver fibrosis is already quite advanced. That could explain the fact that vulnerable and marginalized populations were less represented in patients receiving DAA. Such decisions are unacceptable now that chronic hepatitis C is a curable disease and that DAA have been proven to be cost-effective [47]. Before the advent of DAA, access to treatment for chronic hepatitis C was very selective in France, with priority being given to patients at an advanced stage of the disease and those with complications including liver fibrosis and hepatocellular carcinoma. It was the consensus that everyone has the right to benefit from HCV medical care [48] which led to the French government adopting a policy of universal HCV care in May 2016.

Overall, the results of this study highlighted a change over time in the profile of HIV-HCV co-infected patients treated for HCV infection in France. This evolution reflects improvements in the treatment of hepatitis C in France, as patients from the most vulnerable populations can now access treatment and therefore be cured.

Our study has limitations. First, we compared access to HCV treatment between patients treated at two different calendar periods, and consequently there may have been changes in the epidemiological characteristics of patients recruited. However, to tackle this potential bias, we performed a sensitivity analysis which confirmed the results found. Second, behaviors were based on self-reports which can be affected by social desirability bias. Nevertheless, even if some under-reporting were present, it is unlikely that this would vary over time and affect the comparison between access to treatment in the PEG-IFN and DAA period. Finally, given that is an observational cohort, it may be not appropriate to extrapolate these findings to all HIV-HCV co-infected patients in France.

Conclusion

In this study, people with unstable housing conditions, those with a history of drug injection and cannabis users were all less represented among patients who initiated DAA treatment than among those who initiated PEG-IFN-based regimens. It is possible that a majority of these patients had previously been treated for HCV in the PEG-IFN era. This reflects a change in the epidemiological profile of HIV-HCV co-infected patients receiving HCV treatment in France. As HCV treatment is prevention, improving access to DAA, in particular to individuals with high-risk behaviors, remains a major clinical and public health strategy.

Acknowledgments

We thank all the members of the ANRS CO13-HEPAVIH Study Group**. We especially thank all physicians and nurses involved in the follow-up of the cohort and all patients who took part in this study. Finally, out thanks to Jude Sweeney for the English revision and editing of our manuscript.

**The ANRS CO13-HEPAVIH Study Group

Scientific Committee: D. Salmon (co-Principal investigator), L. Wittkop (co-Principal Investigator), P. Sogni (co-Principal Investigator), L. Esterle (project manager), P. Trimoulet, J. Izopet, L. Serfaty, V. Paradis, B. Spire, P. Carrieri, M.A. Valantin, G. Pialoux, J. Chas, I. Poizot-Martin, K. Barange, A. Naqvi, E. Rosenthal, A. Bicart-See, O. Bouchaud, A. Gervais, C. Lascoux-Combe, C. Goujard, K. Lacombe, C. Duvivier, D. Vittecoq, D. Neau, P. Morlat, F. Bani-Sadr, L. Meyer, F. Boufassa, S. Dominguez, B. Autran, A.M. Roque, C. Solas, H. Fontaine, D. Costagliola, L. Piroth, A. Simon, D. Zucman, F. Boué, P. Miaillhes, E. Billaud, H. Aumaître, D. Rey, G. Peytavin, V. Petrov-Sanchez, A. Pailhé.

Clinical Centres (ward / participating physicians): APHP Cochin, Paris (Médecine Interne et Maladies Infectieuses: D. Salmon, R. Usabillaga; Hépatogastro-entérologie: P. Sogni; Anatomopathologie: B. Terris; Virologie: P. Tremeaux); APHP Pitié-Salpêtrière, Paris (Maladies Infectieuses et Tropicales: C. Katlama, M.A. Valantin, H. Stitou; Hépatogastro-entérologie: Y. Benhamou; Anatomopathologie: F. Charlotte; Virologie: S. Fourati); APHP Pitié-Salpêtrière, Paris (Médecine Interne: A. Simon, P. Cacoub, S. Nafissa); APHM Sainte-Marguerite, Marseille (Service d'Immuno-Hématologie Clinique: I. Poizot-Martin, O. Zaegel, H. Laroche; Virologie: C. Tamalet); APHP Tenon, Paris (Maladies Infectieuses et Tropicales: G. Pialoux, J. Chas; Anatomopathologie: P. Callard, F. Bendjaballah; Virologie: C. Le Pendeven); CHU Purpan, Toulouse (Maladies Infectieuses et Tropicales: B. Marchou; Hépatogastro-entérologie: L. Alric, K. Barange, S. Metivier; Anatomopathologie: J. Selves; Virologie: F. Larroquette); CHU Archet, Nice (Médecine Interne: E. Rosenthal; Infectiologie: A. Naqvi, V. Rio; Anatomopathologie: J. Haudebourg, M.C. Saint-Paul; Virologie: C. Partouche); APHP Avicenne, Bobigny (Médecine Interne—Unité VIH: O. Bouchaud; Anatomopathologie: M. Zioli; Virologie: Y. Baazia); Hôpital Joseph Ducuing, Toulouse (Médecine Interne: M. Uzan, A. Bicart-See,

D. Garipuy, M.J. Ferro-Collados; Anatomopathologie: J. Selves; Virologie: F. Nicot); APHP Bichat–Claude-Bernard, Paris (Maladies Infectieuses: A. Gervais, Y. Yazdanpanah; Anatomopathologie: H. Adle-Biasette; Virologie: G. Alexandre); APHP Saint-Louis, Paris (Maladies infectieuses: C. Lascoux-Combe, J.M. Molina; Anatomopathologie: P. Bertheau; Virologie: M.L. Chaix, C. Delaugerre, S. Maylin); APHP Saint-Antoine (Maladies Infectieuses et Tropicales: K. Lacombe, J. Bottero; J. Krause P.M. Girard, Anatomopathologie: D. Wendum, P. Cervera, J. Adam; Virologie: C. Viala); APHP Bicêtre, Paris (Médecine Interne: C. Goujard, Y. Quertainmont, E. Teicher; Virologie: C. Pallier; Maladies Infectieuses: D. Vittecoq); APHP Necker, Paris (Maladies Infectieuses et Tropicales: O. Lortholary, C. Duvivier, C. Rouzaud, J. Lourenco, F. Touam, C. Louisin; Virologie: V. Avettand-Fenoel, A. Mélard); CHU Pellegrin, Bordeaux (Maladies Infectieuses et Tropicales: D. Neau, A. Ochoa, E. Blanchard, S. Castet-Lafarie, C. Cazanave, D. Malvy, M. Dupon, H. Dutronc, F. Dauchy, L. Lacaze-Buzy; Anatomopathologie: P. Bioulac-Sage; Virologie: P. Trimoulet, S. Reigadas); Hôpital Saint-André, Bordeaux (Médecine Interne et Maladies Infectieuses: Médecine Interne et Maladies Infectieuses: P. Morlat, D. Lacoste, F. Bonnet, N. Bernard, M. Hessamfar, J. F. Paccalin, C. Martell, M. C. Pertusa, M. Vandenhende, P. Mercier, D. Malvy, T. Pistone, M.C. Receveur, M. Méchain, P. Duffau, C. Rivoisy, I. Faure, S. Caldato; Anatomopathologie: P. Bioulac-Sage; Virologie: P. Trimoulet, S. Reigadas); Hôpital du Haut-Levêque, Bordeaux (Médecine Interne: J.L. Pellegrin, J. F. Viillard, E. Lazzaro, C. Greib; Anatomopathologie: P. Bioulac-Sage; Virologie: P. Trimoulet, S. Reigadas); Hôpital FOCH, Suresnes (Médecine Interne: D. Zucman, C. Majerholc; Virologie: E. Farfour); APHP Antoine Béclère, Clamart (Médecine Interne: F. Boué, J. Polo Devoto, I. Kansau, V. Chambrin, C. Pignon, L. Berroukeche, R. Fior, V. Martinez; Virologie: C. Deback); CHU Henri Mondor, Créteil (Immunologie Clinique: Y. Lévy, S. Dominguez, J.D. Lelièvre, A.S. Lascaux, G. Melica); CHU Hôtel Dieu, Nantes (Maladies Infectieuses et Tropicales: E. Billaud, F. Raffi, C. Allavena, V. Reliquet, D. Boutoille, C. Biron; Virologie: A. Rodallec, L. Le Guen); Hôpital de la Croix Rousse, Lyon (Maladies Infectieuses et Tropicales: P. Miaillhes, D. Peyramond, C. Chidiac, F. Ader, F. Biron, A. Boibieux, L. Cotte, T. Ferry, T. Perpoint, J. Koffi, F. Zoulim, F. Bailly, P. Lack, M. Maynard, S. Radenne, M. Amiri; Virologie: C. Scholtes, T.T. Le-Thi); CHU Dijon, Dijon (Département d'infectiologie: L. Piroth, P. Chavanet M. Duong Van Huyen, M. Buisson, A. Waldner-Combernoux, S. Mahy, R. Binois, A.L. Simonet-Lann, D. Croisier-Bertin); CH Perpignan, Perpignan (Maladies infectieuses et tropicales: H. Aumaître); CHU Robert Debré, Reims (Médecine interne, maladies infectieuses et immunologie clinique: F. Bani-Sadr, D. Lambert, Y. Nguyen, J.L. Berger); CHRU Strasbourg (Le Trait d'Union: D Rey, M Partisani, ML Batard, C Cheneau, M Priester, C Bernard-Henry, E de Mautort, Virologie: P Gantner et S Fafi-Kremer), APHP Bichat-Claude Bernard (Pharmacologie: G. Peytavin)

Data collection: F. Roustant, I. Kmiec, L. Traore, S. Lepuil, S. Parlier, V. Sicart-Payssan, E. Bedel, F. Touam, C. Louisin, M. Mole, C. Bolliot, M. Mebarki, A. Adda-Lievin, F.Z. Makhoukhi, O. Braik, R. Bayoud, M.P. Pietri, V. Le Baut, D. Bornarel, C. Chesnel, D. Beniken, M. Pouchard, S. Akel, S. Caldato, C. Lions, L. Chalal, Z. Julia, H. Hue, A. Soria, M. Cavellec, S. Breau, A. Joulie, P. Fisher, C. Ondo Eyene, S. Ogoudjobi, C. Brochier, V. Thoirain-Galvan.

Management, statistical analyses: E. Boerg, P. Carrieri, V. Conte, L. Dequae-Merchadou, M. Desvallees, N. Douiri, L. Esterle, C. Gilbert, S. Gillet, R. Knight, F. Marcellin, L. Michel, M. Mora, C. Protopopescu, P. Roux, B. Spire, S. Tezkratt, I. Yaya, T. Barré, T. Rojas, V. Villes, M. Baudoin, M. Santos.

Author Contributions

Conceptualization: Issifou Yaya, Maria Patrizia Carrieri.

Data curation: Issifou Yaya, Boni Armand Elegbe.

Formal analysis: Issifou Yaya.

Methodology: Issifou Yaya.

Software: Issifou Yaya, Boni Armand Elegbe.

Supervision: Maria Patrizia Carrieri.

Writing – original draft: Issifou Yaya.

Writing – review & editing: Issifou Yaya, Perrine Roux, Fabienne Marcellin, Linda Wittkop, Laure Esterle, Bruno Spire, Stéphanie Dominguez, Lionel Piroth, Philippe Sogni, Dominique Salmon-Ceron, Maria Patrizia Carrieri.

References

1. WHO | Hepatitis C [Internet]. WHO. [cited 2018 Jun 21]. Available from: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>
2. Zeuzem S, Berg T, Moeller B, Hinrichsen H, Mauss S, Wedemeyer H, et al. Expert opinion on the treatment of patients with chronic hepatitis C. *J Viral Hepat*. 2009; 16:75–90. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2893.2008.01012.x> PMID: 18761607
3. Ward RP, Kugelmas M. Using pegylated interferon and ribavirin to treat patients with chronic hepatitis C. *Am Fam Physician*. 2005; 72:655–62. PMID: 16127955
4. Lee SS, Bain VG, Peltekian K, Kraiden M, Yoshida EM, Deschenes M, et al. Treating chronic hepatitis C with pegylated interferon alfa-2a (40 KD) and ribavirin in clinical practice. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006; 23:397–408. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2006.02748.x> PMID: 16422999
5. Pawlotsky J-M. Hepatitis C treatment: the data flood goes on—an update from the liver meeting 2014. *Gastroenterology*. 2015; 148:468–79. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.01.002> PMID: 25576860
6. Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, Hassanein T, Jacobson I, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med*. 2014; 370:211–21. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1306218> PMID: 24428467
7. Sogni P, Gilbert C, Lacombe K, Piroth L, Rosenthal E, Mialhes P, et al. All-oral Direct-acting Antiviral Regimens in HIV/Hepatitis C Virus-coinfected Patients With Cirrhosis Are Efficient and Safe: Real-life Results From the Prospective ANRS CO13–HEPAVIH Cohort. *Clin Infect Dis*. 2016; 63:763–70. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw379> PMID: 27317796
8. Piroth L, Wittkop L, Lacombe K, Rosenthal E, Gilbert C, Mialhes P, et al. Efficacy and safety of direct-acting antiviral regimens in HIV/HCV-co-infected patients—French ANRS CO13 HEPAVIH cohort. *J Hepatol* [Internet]. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168827817301071>
9. Cachay ER, Hill L, Wyles D, Colwell B, Ballard C, Torriani F, et al. The Hepatitis C Cascade of Care among HIV Infected Patients: A Call to Address Ongoing Barriers to Care. *PLoS ONE* [Internet]. 2014 [cited 2017 May 16];9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4103859/>
10. Craxi L, Sacchini D, Refolo P, Minacori R, Daliso V, Ricci G, et al. Prioritization of high-cost new drugs for HCV: making sustainability ethical. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016; 20:1044–51. PMID: 27049255
11. Agence France Presse (AFP). Hépatite C: des traitements très efficaces mais qui profitent à très peu [Internet]. *ladepeche.fr*. 2016 [cited 2017 Jun 15]. Available from: <http://www.ladepeche.fr/article/2016/01/12/2254185-hepatite-traitements-tres-efficaces-profitent-tres-peu.html>
12. Clark BT, Garcia-Tsao G, Fraenkel L. Patterns and predictors of treatment initiation and completion in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Patient Prefer Adherence*. 2012; 6:285–95. <https://doi.org/10.2147/PPA.S30111> PMID: 22536063
13. Discours de Marisol Touraine—Journée de lutte contre les hépatites virales [Internet]. Ministère Solidar. Santé. 2016 [cited 2016 Jun 15]. Available from: <http://solidarites-sante.gouv.fr/archives/archives-presse/archives-discours/article/discours-de-marisol-touraine-journee-de-lutte-contre-les-hepatites-virales>
14. Dhumeaux D. Prise en charge thérapeutique et suivi de l'ensemble des personnes infectées par le virus de l'hépatite C. *RAPPORT DE RECOMMANDATIONS 2016* [Internet]. Paris: ANRS—AFEF; 2016 p. 108. Available from: http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_.pdf

15. Saeed S, Strumpf EC, Walmsley SL, Rollet-Kurhajec K, Pick N, Martel-Laferrrière V, et al. How Generalizable Are the Results From Trials of Direct Antiviral Agents to People Coinfected With HIV/HCV in the Real World? *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2016; 62:919–26.
16. Zeremski M, Zibbell JE, Martinez AD, Kritz S, Smith BD, Talal AH. Hepatitis C virus control among persons who inject drugs requires overcoming barriers to care. *World J Gastroenterol WJG.* 2013; 19:7846–51. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i44.7846> PMID: 24307778
17. Roux P, Demoulin B, Sogni P, Carrieri MP, Dray-Spria R, Spire B, et al. La co-infection par le virus de l'hépatite C chez les personnes infectées par le VIH: données de l'enquête ANRS-Vespa2. *Bull Epidémiologique Hebd.* 2013;314–20.
18. Salmon-Ceron D, Cohen J, Winnock M, Roux P, Sadr FB, Rosenthal E, et al. Engaging HIV-HCV co-infected patients in HCV treatment: the roles played by the prescribing physician and patients' beliefs (ANRS CO13 HEPAVIH cohort, France). *BMC Health Serv Res.* 2012; 12:59. <https://doi.org/10.1186/1472-6963-12-59> PMID: 22409788
19. Wiessing L, Ferri M, Grady B, Kantzanou M, Sperle I, Cullen KJ, et al. Hepatitis C Virus Infection Epidemiology among People Who Inject Drugs in Europe: A Systematic Review of Data for Scaling Up Treatment and Prevention. *PLOS ONE.* 2014; 9:e103345. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0103345> PMID: 25068274
20. Taylor LE, Swan T, Mayer KH. HIV coinfection with hepatitis C virus: evolving epidemiology and treatment paradigms. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2012; 55 Suppl 1:S33–42.
21. Loko M-A, Salmon D, Carrieri P, Winnock M, Mora M, Merchadou L, et al. The French national prospective cohort of patients co-infected with HIV and HCV (ANRS CO13 HEPAVIH): Early findings, 2006–2010. *BMC Infect Dis.* 2010; 10:303. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-10-303> PMID: 20969743
22. Bradley KA, DeBenedetti AF, Volk RJ, Williams EC, Frank D, Kivlahan DR. AUDIT-C as a brief screen for alcohol misuse in primary care. *Alcohol Clin Exp Res.* 2007; 31:1208–17. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2007.00403.x> PMID: 17451397
23. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, et al. Development of a simple non-invasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology.* 2006; 43:1317–25. <https://doi.org/10.1002/hep.21178> PMID: 16729309
24. Focà E, Fabbiani M, Prosperi M, Quiros Roldan E, Castelli F, Maggiolo F, et al. Liver fibrosis progression and clinical outcomes are intertwined: role of CD4+ T-cell count and NRTI exposure from a large cohort of HIV/HCV-coinfected patients with detectable HCV-RNA. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2016; 95. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5265753/>
25. Vickerman P, Martin N, Turner K, Hickman M. Can needle and syringe programmes and opiate substitution therapy achieve substantial reductions in hepatitis C virus prevalence? Model projections for different epidemic settings. *Addict Abingdon Engl.* 2012; 107:1984–95.
26. Aidala AA, Wilson MG, Shubert V, Gogolishvili D, Globerman J, Rueda S, et al. Housing Status, Medical Care, and Health Outcomes Among People Living With HIV/AIDS: A Systematic Review. *Am J Public Health.* 2016; 106:e1–23.
27. Kim C, Kerr T, Li K, Zhang R, Tyndall MW, Montaner JS, et al. Unstable housing and hepatitis C incidence among injection drug users in a Canadian setting. *BMC Public Health.* 2009; 9:270. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-9-270> PMID: 19640297
28. Afdhal NH, Zeuzem S, Schooley RT, Thomas DL, Ward JW, Litwin AH, et al. The new paradigm of hepatitis C therapy: integration of oral therapies into best practices. *J Viral Hepat.* 2013; 20:745–60. <https://doi.org/10.1111/jvh.12173> PMID: 24168254
29. Lynch SM, Wu GY. Hepatitis C Virus: A Review of Treatment Guidelines, Cost-effectiveness, and Access to Therapy. *J Clin Transl Hepatol.* 2016; 4:310–9. <https://doi.org/10.14218/JCTH.2016.00027> PMID: 28097100
30. Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol WJG.* 2007; 13:2436–41. <https://doi.org/10.3748/wjg.v13.i17.2436> PMID: 17552026
31. Hellard M, Sacks-Davis R, Gold J. Hepatitis C treatment for injection drug users: a review of the available evidence. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2009; 49:561–73.
32. Mravčik V, Strada L, Štolfa J, Bencko V, Groshkova T, Reimer J, et al. Factors associated with uptake, adherence, and efficacy of hepatitis C treatment in people who inject drugs: a literature review. *Patient Prefer Adherence.* 2013; 7:1067–75. <https://doi.org/10.2147/PPA.S49113> PMID: 24204126
33. Bruggmann P, Grebely J. Prevention, treatment and care of hepatitis C virus infection among people who inject drugs. *Int J Drug Policy.* 2015; 26 Suppl 1:S22–26.
34. Grebely J, Oser M, Taylor LE, Dore GJ. Breaking Down the Barriers to Hepatitis C Virus (HCV) Treatment Among Individuals With HCV/HIV Coinfection: Action Required at the System, Provider, and Patient Levels. *J Infect Dis.* 2013; 207:S19–25. <https://doi.org/10.1093/infdis/jis928> PMID: 23390301

35. Martin NK, Vickerman P, Grebely J, Hellard M, Hutchinson SJ, Lima VD, et al. Hepatitis C virus treatment for prevention among people who inject drugs: Modeling treatment scale-up in the age of direct-acting antivirals. *Hepatology* Baltim Md. 2013; 58:1598–609.
36. Taylor LE, Swan T, Matthews GV. Management of Hepatitis C Virus/HIV Coinfection Among People Who Use Drugs in the Era of Direct-Acting Antiviral–Based Therapy. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2013; 57:S118–24.
37. Saeed S, Strumpf EC, Moodie EE, Young J, Nitulescu R, Cox J, et al. Disparities in direct acting antivirals uptake in HIV-hepatitis C co-infected populations in Canada. *J Int AIDS Soc [Internet].* 2017 [cited 2018 Feb 21];20. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5810331/>
38. Robaey G, Van Vlierberghe H, Matheï C, Van Ranst M, Bruckers L, Buntinx F, et al. Similar compliance and effect of treatment in chronic hepatitis C resulting from intravenous drug use in comparison with other infection causes. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2006; 18:159–66. PMID: [16394797](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16394797/)
39. Sylvestre D. Hepatitis C treatment in drug users: perception versus evidence. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2006; 18:129–30. PMID: [16394792](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16394792/)
40. Hopwood M, Treloar C. The drugs that dare not speak their name: Injecting and other illicit drug use during treatment for hepatitis C infection. *Int J Drug Policy.* 2007; 18:374–80. <https://doi.org/10.1016/j.drugpo.2006.12.018> PMID: [17854725](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17854725/)
41. Bouhnik A-D, Carrieri MP, Rey D, Spire B, Gastaut J-A, Gallais H, et al. Drug injection cessation among HIV-infected injecting drug users. *Addict Behav.* 2004; 29:1189–97. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2004.01.006> PMID: [15236822](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15236822/)
42. Scavone JL, Sterling RC, Van Bockstaele EJ. Cannabinoid and opioid interactions: implications for opiate dependence and withdrawal. *Neuroscience.* 2013; 248:637–54. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2013.04.034> PMID: [23624062](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23624062/)
43. O'Campo P, Stergiopoulos V, Nir P, Levy M, Misir V, Chum A, et al. How did a Housing First intervention improve health and social outcomes among homeless adults with mental illness in Toronto? Two-year outcomes from a randomised trial. *BMJ Open [Internet].* 2016 [cited 2017 May 16];6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5030577/>
44. Cherner RA, Aubry T, Sylvestre J, Boyd R, Pettey D. Housing First for Adults with Problematic Substance Use. *J Dual Diagn.* 2017;0.
45. Sadler MD, Lee SS. Revolution in hepatitis C antiviral therapy. *Br Med Bull.* 2015; 113:31–44. <https://doi.org/10.1093/bmb/ldv004> PMID: [25680808](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25680808/)
46. Benítez-Gutiérrez L, Barreiro P, Labarga P, de Mendoza C, Fernandez-Montero JV, Arias A, et al. Prevention and management of treatment failure to new oral hepatitis C drugs. *Expert Opin Pharmacother.* 2016; 17:1215–23. <https://doi.org/10.1080/14656566.2016.1182156> PMID: [27149603](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27149603/)
47. Wong WWL, Lee KM, Singh S, Wells G, Feld JJ, Krahn M. Drug therapies for chronic hepatitis C infection: a cost-effectiveness analysis. *CMAJ Open.* 2017; 5:E97–108. <https://doi.org/10.9778/cmajo.20160161> PMID: [28401125](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28401125/)
48. Craxi L, Cammà C, Craxi A. HCV: the best cure possible or the best possible cure? *J Viral Hepat.* 2015; 22:627–9. <https://doi.org/10.1111/jvh.12411> PMID: [26135025](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26135025/)

Annexe 3

Article-correspondance publié dans le journal « Clinical Infectious Diseases » pour répondre à un article original sur l'effet de la consommation modérée d'alcool sur de la fibrose hépatique chez les femmes coinfectées par le VIH et le VHC.

in patients undergoing invasive dental procedures.

Note

Potential conflicts of interest. All authors: No reported conflicts. All authors have submitted the ICMJE Form for Disclosure of Potential Conflicts of Interest. Conflicts that the editors consider relevant to the content of the manuscript have been disclosed.

Xavier Duval,^{1,2} Sarah Millot,³
Catherine Chirouze,⁴
Christine Selson-Suty,⁵
Vanessa Moby,⁶ Pierre Tattevin,⁷
Christophe Strady,⁸ Edouard Euvrard,⁹
Nelly Agrinier,¹⁰ Daniel Thomas,¹¹
Bruno Hoen,^{12,13} and François Alla^{14,15}

¹INSERM CIC-1425, Assistance Publique–Hôpitaux de Paris (AP-HP), Hôpital Universitaire Bichat, ²INSERM UMR-1137 IAME, and Université Paris Diderot, UFR de Médecine-Bichat, ³UMR 1149-INSERM, CRI, Université Paris Diderot, Faculté de Médecine Bichat, ⁴UMR 6249 Laboratoire Chrono-environnement Université de Bourgogne Franche-Comté, Service de Maladies Infectieuses CHRU Besançon, ⁵Cardiologie and ⁶Service Odontologie, Centre Hospitalier Régional Universitaire, Nancy, ⁷Maladies Infectieuses et Réanimation Médicale, Centre Hospitalier Universitaire, Rennes, ⁸Cabinet d'infectiologie, Clinique Saint André-Groupe Courlancy, Reims, ⁹INSERM, CIC-1431, and Service de Stomatologie, Chirurgie Maxillofaciale et Odontologie Hospitalière, CHRU Besançon, ¹⁰INSERM, CIC-1433 Epidémiologie Clinique, Centre Hospitalier Régional Universitaire, Nancy, ¹¹AP-HP, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Département de Cardiologie, Paris, ¹²Université des Antilles et de la Guyane, Faculté de Médecine Hyacinthe Bastaraud, EA 4537, ¹³Centre Hospitalier Universitaire de Pointe-à-Pitre, INSERM CIC1424, Service de Maladies Infectieuses et Tropicales, Dermatologie, Médecine Interne, Pointe-à-Pitre, ¹⁴Université de Lorraine, Université Paris Descartes, Apemac, EA4360, and ¹⁵INSERM, CIC-1433, Nancy, France

References

1. Raoult D. Endocarditis prophylaxis. *Clin Infect Dis* 2018; 66:982.
2. Duval X, Millot S, Chirouze C, et al; Association pour l'Etude et la Prévention de l'Endocardite Infectieuse (AEPEI) Study Group. Oral streptococcal endocarditis, oral hygiene habits, and recent dental procedures: a case-control study. *Clin Infect Dis* 2017; 64:1678–85.
3. Tubiana S, Blotière PO, Hoen B, et al. Dental procedures, antibiotic prophylaxis, and endocarditis among people with prosthetic heart valves: nationwide population based cohort and a case crossover study. *BMJ* 2017; 358:j3776.

Correspondence: X. Duval, Centre d'investigation clinique, Hôpital Bichat Claude Bernard, 48 rue Henri Huchard, 75018 Paris cedex 18, France (xavier.duval@aphp.fr).

Clinical Infectious Diseases® 2018;66(6):982–3

© The Author(s) 2018. Published by Oxford University Press for the Infectious Diseases Society of America. All rights reserved. For permissions, e-mail: journals.permissions@oup.com. DOI: 10.1093/cid/cix928

Gender, Alcohol Use, and Fibrosis in Human Immunodeficiency Virus/Hepatitis C Virus–Coinfected Individuals

TO THE EDITOR—We read with interest the recent results published by Kelly et al [1], whose analysis of longitudinal data of human immunodeficiency virus (HIV)/hepatitis C virus (HCV)–coinfected adult women highlighted a significant effect of drinking >14 units/week on hepatic fibrosis progression but no significant effect of light/moderate alcohol use. The authors also indicated that women with heavier alcohol consumption were more likely to have been using drugs.

It is possible that in women HIV infected by drug use, greater delays in accessing HIV treatment (with respect to men) can partly explain the association between alcohol and fibrosis (ie, fibrosis progression because of less controlled HIV viremia) [2, 3].

It is well known that elevated alcohol consumption is associated with faster progression of steatosis and liver cirrhosis [4], but we wonder whether alcohol consumption has the same effect on liver fibrosis in women and men with and without adjustment for the “drug use” HIV transmission category.

We performed a longitudinal gender-stratified analysis, using data from the French Agence Nationale de Recherches sur le Sida et les Hépatites virales B et C (ANRS_CO13 HEPAVIH (hepatitis + VIH [= HIV in French]) cohort of HIV/HCV–coinfected patients, to estimate the effect of alcohol consumption on the risk of advanced hepatic fibrosis (AHF) (defined as a FIB-4 index >3.25) [5]. At each follow-up visit, patients were classified in alcohol consumption categories similar to those of Kelly et al [1]. Data from self-administrated questionnaires of 1019 HIV/HCV–coinfected patients (30% of whom were women) were included in this analysis. After controlling for age, HIV viral load, and transmission category, we found a strong association between AHF and heavy drinkers (adjusted odds ratio [aOR], 5.7; 95% confidence interval [CI], 1.3–24.9) in HIV/HCV–coinfected

women, but not with light (aOR, 0.5; 95% CI, .3–1.1) or moderate (aOR, 0.9; 95% CI, .3–2.8) drinkers (Table 1). Although the point estimate of aOR for heavy drinkers was almost 2 times higher in women than in men, this was not significant in the final model when we tested the interaction between gender and alcohol consumption in the whole study group.

Our findings and those of Kelly et al [1] are consistent with the literature [4, 6], which shows a significant, independent association between heavy alcohol consumption and AHF in HIV/HCV–coinfected patients. Alcohol is involved in the hepatic cell inflammation process and aggravates fibrotic lesions caused by HIV and HCV, thereby accelerating hepatic fibrosis progression. Moreover, our results highlight that the effect of alcohol consumption on AHF is not gender specific. Even though women are as susceptible as men to the negative effects of alcohol, the pattern of causes may be different, and the role of metabolic factors (lower percentage of total body water, lower χ -alcohol-dehydrogenase activity in women) [7–9] needs further exploration. Moreover, alcohol use amplifies social vulnerability and psychological distress in HIV-infected women [10]. National and international public health policies must now support implementing gender-specific interventions to minimize the clinical effects and the psychosocial impact of alcohol on women, in particular those infected with HIV and/or HCV.

Notes

Financial support. The Agence Nationale de Recherches sur le Sida et les Hépatites virales B et C (ANRS) CO13 HEPAVIH (hepatitis + VIH [= HIV in French]) cohort received financial support from the ANRS.

Potential conflicts of interest. L. W. has received grants from ANRS and personal fees from MSD and Gilead. M. C. has received PhD funding from Ethypharm in partnership with the National Organization for Research and Technology via a Industrial Convention for Research Training convention. All other authors report no potential conflicts. All authors have submitted the ICMJE Form for Disclosure of Potential Conflicts of Interest. Conflicts that the editors consider relevant to the content of the manuscript have been disclosed.

Table 1. Effect of Alcohol Intake on Risk of Advanced Hepatic Fibrosis in HIV-HCV Coinfected Patients (Agence Nationale de Recherches sur le Sida et les Hépatites virales B et C [ANRS] C013 HEPAVIH (hepatitis + VIH [= HIV in French]) Cohort), N=1019

Characteristic	Characteristics at the First Visit in the Cohort		Mixed Logistic Regression (Dependent Variable = Advanced Hepatic Fibrosis) AOR [95% CI]					
	Total (1019)	Advanced Hepatic Fibrosis	Men		Women		All Patients	
\log_{10} HIV viral load		0.0027^a						
Mean (SD)	1.9 ± 0.8	1.9 ± 0.9	0.8 (0.7 – 1.0)	0.8 (0.7 – 1.1)	0.8 (0.5 – 1.3)	0.9 (0.6 – 1.3)	0.8 (0.7 – 1.0)	0.8 (0.7 – 1.0)
Median (IQR)	1.6 (1.5 – 1.7)							
Age (y)		<0.0001^b						
<40	124 (12.1)	6 (5.0)	1	1	1	1	1	1
40–44	334 (32.8)	46 (14.1)	9.3 (2.6 – 34.0)	7.7 (2.1 – 28.6)	0.3 (0.1 – 0.9)	0.2 (0.1 – 0.9)	2.9 (1.2 – 7.0)	2.5 (1.0 – 6.1)
45–49	371 (36.4)	53 (14.5)	6.2 (1.7 – 22.9)	5.1 (1.3 – 19.2)	0.4 (0.1 – 1.4)	0.3 (0.1 – 1.3)	2.2 (0.9 – 5.4)	1.9 (0.8 – 4.7)
50–54	126 (12.4)	20 (16.1)	10.6 (2.8 – 39.9)	8.9 (2.3 – 34.0)	0.6 (0.1 – 2.3)	0.5 (0.1 – 2.1)	3.7 (1.5 – 9.1)	3.2 (1.3 – 8.1)
≥55	64 (6.3)	20 (32.3)	14.0 (3.4 – 57.6)	12.3 (3.0 – 50.9)	1.3 (0.2 – 7.7)	1.4 (0.2 – 8.6)	5.2 (1.9 – 14.1)	4.8 (1.8 – 13.3)
Alcohol consumption [1]		0.0004^b						
No-drinker	247 (25.0)	48 (20.0)	1	1	1	1	1	1
Light drinker	502 (50.7)	50 (10.2)	0.7 (0.4 – 1.1)	0.7 (0.5 – 1.2)	0.5 (0.3 – 1.1)	0.5 (0.3 – 1.1)	0.7 (0.4 – 0.9)	0.7 (0.5 – 0.9)
Moderate drinker	183 (18.5)	32 (17.8)	1.6 (0.9 – 2.7)	1.6 (0.9 – 2.7)	1.0 (0.3 – 2.9)	0.9 (0.3 – 2.8)	1.4 (0.9 – 2.3)	1.4 (0.9 – 2.3)
Heavy drinker	57 (5.8)	13 (23.2)	3.4 (1.4 – 7.7)	3.4 (1.5 – 7.6)	6.1 (1.4 – 26.6)	5.7 (1.3 – 24.9)	4.0 (1.9 – 8.0)	3.9 (1.9 – 7.8)
Transmission category		0.0676^b		
Injectable drugs use	642 (63.2)	101 (16.2)	...	1.7 (0.9 – 3.1)		1.9 (0.6 – 5.7)		1.8 (1.1 – 3.0)
others	374 (36.8)	44 (11.9)		1		1		1
Gender		0.4770^b						
Male	710 (69.7)	105 (15.1)						
Female	309 (30.3)	40 (13.3)						
Advanced hepatic fibrosis (AHF)								
Yes	145 (14.5)							
No	852 (85.5)							

Abbreviations: AOR, adjusted odds ratio; CI, confidence interval; HIV, human immunodeficiency virus; IQR, interquartile range; SD, standard deviation. The bold and italic values indicate the *P*-values of the statistical tests.

^a*P*-value (t test)

^b*P*-value (χ^2 test)

Issifou Yaya,^{1,2} Marie Costa,^{1,2}
Fabienne Marcellin,^{1,2}
Patrick Miaillhes,³ Linda Wittkop,^{4,5}
Dominique Salmon-Ceron,^{6,7} and
Maria-Patrizia Carrieri^{1,2},
for the Agence Nationale de Recherches sur le Sida
et les Hépatites virales B et C (ANRS) C013 HEPAVIH
(hepatitis + VIH [= HIV in French]) Study Group

¹Aix Marseille Université, INSERM, IRD, SESSTIM, Sciences Economiques and Sociales de la Santé et Traitement de l'Information Médicale and ²Observatoire Régional de la Santé Provence-Alpes-Côte d'Azur, Marseille, ³Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, CHU Lyon, Hôpital de la Croix Rousse, ⁴Université Bordeaux, ISPED, INSERM, Bordeaux Population Health Research Center, Team MORPH3EUS, UMR 1219, CIC-EC 1401 and ⁵CHU de Bordeaux, Pole de sante publique, Service d'information medicale, Bordeaux, ⁶Université Paris Descartes, and ⁷Service Maladies infectieuses et tropicales, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Cochin, Paris, France

References

- Kelly EM, Dodge JL, Bacchetti P, et al. Moderate alcohol use is not associated with fibrosis progression in HIV/HCV co-infected women: a

prospective cohort study. *Clin Infect Dis* **2017**. doi:10.1093/cid/cix716.

- Mocroft A, Lundgren JD, Sabin ML, et al; Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe (COHERE) Study in EuroCoord. Risk factors and outcomes for late presentation for HIV-positive persons in Europe: results from the Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe Study (COHERE). *PLoS Med* **2013**; *10*:e1001510.
- Koirala S, Deuba K, Nampaisan O, Marrone G, Ekström AM; CAT-S Group. Facilitators and barriers for retention in HIV care between testing and treatment in Asia-A study in Bangladesh, Indonesia, Lao, Nepal, Pakistan, Philippines and Vietnam. *PLoS One* **2017**; *12*:e0176914.
- Lim JK, Tate JP, Fultz SL, et al. Relationship between alcohol use categories and noninvasive markers of advanced hepatic fibrosis in HIV-infected, chronic hepatitis C virus-infected, and uninfected patients. *Clin Infect Dis* **2014**; *58*:1449–58.
- Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, et al; APRICOT Clinical Investigators. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology* **2006**; *43*:1317–25.
- Bilal U, Lau B, Lazo M, et al. Interaction between alcohol consumption patterns, antiretroviral

therapy type, and liver fibrosis in persons living with HIV. *AIDS Patient Care STDS* **2016**; *30*:200–7.

- Stranges S, Freudenheim JL, Muti P, et al. Differential effects of alcohol drinking pattern on liver enzymes in men and women. *Alcohol Clin Exp Res* **2004**; *28*:949–56.
- Komáreková I, Straka L, Novomeský F, Hejna P. Gender differences in alcohol affection on an individual. *Soud Lek* **2013**; *58*:36–8.
- Baraona E, Abittan CS, Dohmen K, et al. Gender differences in pharmacokinetics of alcohol. *Alcohol Clin Exp Res* **2001**; *25*:502–7.
- Cook RL, Cook CL, Karki M, et al. Perceived benefits and negative consequences of alcohol consumption in women living with HIV: a qualitative study. *BMC Public Health* **2016**. doi:10.1186/s12889-016-2928-x.

Correspondence: I. Yaya, Aix-Marseille Université, 19-21 Boulevard Jean Moulin, Marseille 13005, France (iyayad@yahoo.fr).



Clinical Infectious Diseases® **2018;66(6):983–4**
© The Author(s) 2018. Published by Oxford University Press for the Infectious Diseases Society of America. All rights reserved. For permissions, e-mail: journals.permissions@oup.com. DOI: 10.1093/cid/cix927

Annexe 4

Article publié dans la revue « Nutrients » sur l'effet de la consommation d'alcool et du café sur le risque de fibrose hépatique avancée chez les patients co-infectés VIH-VHC.

Article

Impact of Alcohol and Coffee Intake on the Risk of Advanced Liver Fibrosis: A Longitudinal Analysis in HIV-HCV Coinfected Patients (ANRS CO-13 HEPAVIH Cohort)

Issifou Yaya ^{1,2,*}, Fabienne Marcellin ^{1,2}, Marie Costa ^{1,2} , Philippe Morlat ^{3,4},
Camelia Protopopescu ^{1,2}, Gilles Pialoux ⁵, Melina Erica Santos ^{6,7}, Linda Wittkop ^{4,8},
Laure Esterle ⁷ , Anne Gervais ⁹, Philippe Sogni ¹⁰, Dominique Salmon-Ceron ¹¹,
Maria Patrizia Carrieri ^{1,2} and the ANRS CO13-HEPAVIH Cohort Study Group [†]

- ¹ Aix Marseille Université, INSERM, IRD, SESSTIM, Sciences Economiques & Sociales de la Santé & Traitement de l'Information Médicale, 27 Bd Jean Moulin, 13005 Marseille, France; fabienne.marcellin@inserm.fr (F.M.); marie.costa@inserm.fr (M.C.); camelia.protopopescu@inserm.fr (C.P.); maria-patrizia.carrieri@inserm.fr (M.P.C.)
 - ² ORS PACA, Observatoire Régional de la Santé Provence-Alpes-Côte d'Azur, 27 Bd Jean Moulin, 13005 Marseille, France
 - ³ Service de Médecine Interne, Hôpital Saint André, Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux, Université de Bordeaux, 1 Rue Jean Burguet, 33000 Bordeaux, France; philippe.morlat@chu-bordeaux.fr
 - ⁴ ISPED, Inserm, Bordeaux Population Health Research Center, Team MORPH3EUS, UMR 1219, CIC-EC 1401, Université Bordeaux, F-33000 Bordeaux, France; linda.wittkop@u-bordeaux.fr
 - ⁵ Département des Maladies Infectieuses, Hôpital Tenon, 4, rue de la Chine, 75020 Paris, France; gilles.pialoux@aphp.fr
 - ⁶ Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das IST, do HIV/Aids e das Hepatites Virais, Brasília 70719-040, Brazil; melinabtu@gmail.com
 - ⁷ Faculdade de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, Universidade de Brasília, Brasília 70910-900, Brazil; laure.esterle@u-bordeaux.fr
 - ⁸ CHU de Bordeaux, Pole de Sante Publique, Service d'Information Medicale, F-33000 Bordeaux, France
 - ⁹ Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, AP-HP, Hôpital Bichat Claude Bernard, 46 rue Henri Huchard, 75018 Paris, France; anne.gervais@aphp.fr
 - ¹⁰ INSERM U-1223, Institut Pasteur, Service d'Hépatologie, Hôpital Cochin, Université Paris Descartes, 27 rue du Faubourg Saint-Jacques, 75014 Paris, France; philippe.sogni@aphp.fr
 - ¹¹ Service Maladies Infectieuses et Tropicales, AP-HP, Hôpital Cochin, Université Paris Descartes, 27 rue du Faubourg-Saint-Jacques, 75014 Paris, France; dominique.salmon@aphp.fr
- * Correspondence: issifou.yaya@inserm.fr; Tel.: +33-658-217-022
† The ANRS CO13-HEPAVIH Study Group is provided in the Acknowledgments.

Received: 29 April 2018; Accepted: 29 May 2018; Published: 31 May 2018



Abstract: Background: Coffee intake has been shown to modulate both the effect of ethanol on serum GGT activities in some alcohol consumers and the risk of alcoholic cirrhosis in some patients with chronic diseases. This study aimed to analyze the impact of coffee intake and alcohol consumption on advanced liver fibrosis (ALF) in HIV-HCV co-infected patients. Methods: ANRS CO13-HEPAVIH is a French, nationwide, multicenter cohort of HIV-HCV-co-infected patients. Sociodemographic, behavioral, and clinical data including alcohol and coffee consumption were prospectively collected using annual self-administered questionnaires during five years of follow-up. Mixed logistic regression models were performed, relating coffee intake and alcohol consumption to ALF. Results: 1019 patients were included. At the last available visit, 5.8% reported high-risk alcohol consumption, 27.4% reported high coffee intake and 14.5% had ALF. Compared with patients with low coffee intake and high-risk alcohol consumption, patients with low coffee intake and low-risk alcohol consumption had a lower risk of ALF (aOR (95% CI) 0.24 (0.12–0.50)). In addition, patients

with high coffee intake had a lower risk of ALF than the reference group (0.14 (0.03–0.64) in high-risk alcohol drinkers and 0.11 (0.05–0.25) in low-risk alcohol drinkers). Conclusions: High coffee intake was associated with a low risk of liver fibrosis even in HIV-HCV co-infected patients with high-risk alcohol consumption.

Keywords: HIV-HCV co-infection; liver fibrosis; coffee; alcohol consumption

1. Background

Chronic hepatitis C virus (HCV) infection in patients co-infected with HIV who receive antiretroviral treatment (ART) accelerates hepatic complications including chronic inflammatory lesions of the liver, steatosis, liver fibrosis progression, liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma (HCC) [1,2]. In addition, excessive alcohol consumption, which is associated with reduced liver function and steatosis in the general population, can increase the severity of fibrosis in HIV-HCV co-infected individuals due to the strong dose-response relationship between alcohol and liver fibrosis progression [3–5]. Furthermore, chronic alcohol consumption increases the risk of developing HCC, through inflammation of hepatic cells and metabolic disorders [6].

The consumption of certain beverages, such as coffee and green tea, has been shown to have hepatoprotective effects [7,8]. Coffee is one of the most consumed drinks in the world, especially in high-resource settings [9]. Coffee contains large amounts of bioactive compounds, including caffeine, diterpenes, melanoidins, and antioxidants, such as chlorogenic acids [10]. Dietary intake of coffee has been shown to be associated with human health [11], in particular with lower risk of mortality [12], cancer [13] and cardiovascular disease (CVD) [14]. Epidemiological studies have found an association between high coffee intake (≥ 3 cups per day) and lower levels of liver enzymes, including aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT) and gamma-glutamyl transferase (GGT), which are markers of liver function [15–17]. In recent years, coffee intake has also been shown to modulate both the effect of ethanol on serum GGT activities in alcohol consumers and the risk of alcoholic cirrhosis in patients with chronic diseases [18]. In the context of HIV-HCV co-infection, high coffee intake has been found to have important benefits in terms of better adherence to treatment, less perceived toxicity [19,20], reduced levels of liver enzymes and lower risk of insulin resistance [15,17]. Several meta-analyses have also shown that coffee consumption is associated with a significant delay in the progression of liver fibrosis [21] and a reduced risk of HCC [22].

To our knowledge, no longitudinal study has ever analyzed the concomitant effects of coffee intake and alcohol consumption on liver fibrosis severity in HIV-HCV co-infected patients. This study aimed to analyze the impact of the interaction between high coffee intake and alcohol consumption on advanced liver fibrosis (ALF) among co-infected patients.

2. Materials and Methods

2.1. Study Design

This study is based on longitudinal data collected in the prospective, multicenter, observational ANRS CO13 HEPAVIH cohort, which recruited 1293 adult HIV-HCV co-infected individuals from 21 hospital centers throughout France between January 2006 and June 2014 [23].

Inclusion criteria in the cohort were as follows: being aged 18 years or more, HIV-1 infection and chronic HCV co-infection. Patients who had already cleared HCV, i.e., those who had a sustained virological response (SVR) to previous HCV treatment and those who had spontaneously cleared HCV, could also be included if eligible.

The study population included participants in the cohort with at least one measurement of alcohol consumption and coffee intake during the five first years of cohort follow-up. Patients with a history of liver transplant or clinical signs of decompensated liver cirrhosis at enrolment were excluded.

2.2. Data Collection

Throughout the follow-up, clinical/biological and socio-behavioral data were collected from medical records (clinical visits were scheduled annually, or every six months for cirrhotic patients) and annual self-administered questionnaires, respectively.

2.2.1. Outcome: Advanced Liver Fibrosis (ALF)

For the evaluation of liver fibrosis, we used patient age and serum markers—including ALT, AST, and platelets count—to calculate the FIB-4 index [24]. ALF was defined at each visit as a FIB-4 index >3.25 .

2.2.2. Covariates

Clinical Variables

Clinical variables considered in the analyses included HIV plasma viral load, CD4 cell count, CDC clinical HIV stage, and time since antiretroviral therapy (ART) initiation at each follow-up visit. A detectable HIV viral load was defined as having a plasma HIV RNA level higher than the given hospital laboratory assay's threshold. Information concerning diabetes and current ART status history was also available at each follow-up visit.

We used the body mass index (BMI) to classify patients as obese if the BMI was >30 .

We also recorded information about HCV genotype, exposure to HCV treatment before enrolment and during follow-up, and post-treatment HCV clearance.

Variables in the Self-Administered Questionnaire

Data on patients' socio-demographic characteristics (age, gender, educational level, marital status, and employment), coffee and tea consumption as well as psychoactive drug use were collected at enrolment and yearly thereafter using a self-administered questionnaire.

Data concerning patients' tobacco use were recorded during face-to-face medical interviews with physicians. Patients were asked about their experience of smoking (non-smoker, former smoker, and current smoker).

The AUDIT-C questionnaire was used to assess alcohol consumption during the previous six months. The number of alcohol units (AU) consumed per day (a standard drink, defined as one AU, contains 11–14 g of alcohol, and corresponds to one small bottle of beer, one medium glass of wine, or a shot of distilled spirits) was calculated for patients who reported they were current consumers. Alcohol consumption was defined as "high-risk" if it was >4 AU/day for men and >3 AU/day for women, and "low-risk" if it was ≤ 4 AU/day for men and ≤ 3 AU/day for women [25]. Binge drinking was defined as reporting to have consumed six alcoholic drinks or more on one occasion.

Coffee intake was investigated using a question referring to the 6 months prior to the given follow-up visit. Five answers were possible: never, occasionally, 1 cup/day, 2 cups/day and 3 cups or more/day (1 cup corresponding to 150–200 mL). Patients were classified as having high coffee intake if they reported drinking 3 cups of coffee or more/day.

A four-category variable combining alcohol consumption and coffee intake was also created (low coffee intake and low-risk alcohol consumption, low coffee intake and high-risk alcohol consumption, high coffee intake and low-risk alcohol consumption and high coffee intake and high-risk alcohol consumption).

The self-administered questionnaire also collected information about psychoactive drug use consumption including use of cannabis and other drugs (cocaine, heroin, crack, ecstasy, street buprenorphine, amphetamines) in the month prior to the visit, as well as patients' previous history of drug use.

2.3. Statistical Analysis

Participants' characteristics at the last available follow-up visit with completed self-administered questionnaire were compared according to fibrosis status using a Chi-square test or Fisher's exact test for categorical variables and Student's *t* test for continuous variables. For continuous variables, means and standard deviations were calculated while for categorical variables we calculated proportions.

All the variables included in this statistical analyze were used as time-varying covariates, as these variables were collected at the baseline and at each follow-up visits, except for gender. We used mixed-effects logistic regression models in order to take into account the correlations between repeated measurements. This type of models enables testing of both fixed (e.g., gender) and time-varying covariates (e.g., consumption behaviors). In the univariate analysis, we identified explanatory variables correlated with fibrosis status. Those with a liberal *p*-value ≤ 0.25 were selected to be candidates for the final multivariable model.

The final multivariable model was built using a backward selection procedure, which was based on the likelihood ratio test ($p < 0.05$). Results were reported as adjusted odds ratios (aOR) with 95% confidence intervals (CI). Interactions between independent variables were also tested for.

Statistical analyses were performed using SAS software, version 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

3. Results

3.1. Patients' Characteristics at the Last Available Follow-Up Visit with a Completed Self-Administered Questionnaire

A total of 1019 patients were included in the study with a median follow-up of 5.0 years (IQR: 4.1–6.0). Men accounted for 69.7%. At the last available follow-up visit with a completed self-administered questionnaire, one third of patients had at least a high-school certificate and almost half (48.2%) were employed. Patient age varied between 19 and 75 years with a mean (SD) age of 47.8 (± 6.4) years. In addition, 15.2% had ALF. The majority of patients (95.0%) were receiving ART. Only 36.9% were receiving or had received anti-HCV treatment. Elevated coffee intake was reported by 27.4% of the study patients, and patients without ALF were more likely ($p = 0.0002$) to report elevated coffee intake (29.3%) than those with ALF (14.1%). Almost 6% of the patients reported high-risk alcohol consumption. Patients with ALF were more likely ($p = 0.0018$) to report high-risk alcohol consumption (11.3%) than those without ALF (4.7%) (Table 1).

Table 1. Characteristics of HIV-HCV co-infected patients in the study population ($N = 1019$) at the last available follow-up visit with a completed self-administered questionnaire in the ANRS CO13 HEPAVIH cohort.

	N (%)	Advanced Liver Fibrosis ¹		p-Value (chi-2)
		No, 822 (84.8%)	Yes, 147 (15.2%)	
Age, years				0.0856 *
Mean (\pm SD)	47.8 (\pm 6.4)	47.4 (\pm 6.3)	49.3 (\pm 7.0)	
Median (IQR)	48 (44–51)			
Gender				0.2880
Male	710 (69.7)	568 (69.1)	108 (73.5)	
Female	309 (30.3)	254 (30.9)	39 (26.5)	
Living in a couple				0.8208
No	526 (51.9)	418 (51.0)	76 (52.1)	
Yes	488 (48.1)	401 (49.0)	70 (47.9)	
High-school certificate				0.1331
No	576 (66.4)	449 (65.2)	97 (71.8)	
Yes	291 (33.6)	240 (34.8)	38 (28.2)	
Employment				0.0100
No	525 (51.8)	406 (49.7)	90 (61.2)	
Yes	489 (48.2)	411 (50.3)	57 (38.8)	
CDC clinical stage				0.5139
Stage A	446 (45.1)	369 (45.0)	63 (42.9)	
Stage B	260 (26.3)	221 (26.9)	36 (24.5)	
Stage C	283 (28.6)	230 (28.1)	48 (32.6)	
CD4 count, cells/mm ³				<0.0001 *
Mean (\pm SD)	564 (\pm 309)	594 (\pm 311)	394 (\pm 355)	
Median (IQR)	516 (341–733)			
Body mass index ²				0.2155
Underweight or Normal	749 (78.4)	633 (79.6)	103 (74.6)	
Overweight	162 (17.0)	129 (16.2)	25 (18.1)	
Obese	44 (4.6)	33 (4.2)	10 (7.3)	
Diabetes				0.1888
No	1008 (98.9)	815 (99.1)	144 (98.0)	
Yes	11 (1.1)	7 (0.9)	3 (2.0)	

Table 1. Cont.

	N (%)	Advanced Liver Fibrosis ¹		
		No, 822 (84.8%)	Yes, 147 (15.2%)	<i>p</i> -Value (chi-2)
Receiving ART				0.5111
No	50 (5.0)	40 (4.9)	9 (6.3)	
Yes	951 (95.0)	770 (95.1)	135 (93.7)	
HCV treatment status				<0.0001
Not yet treated	643 (63.1)	518 (63.0)	98 (66.7)	
On treatment	62 (6.1)	36 (4.4)	19 (12.9)	
Treated, chronic HCV	108 (10.6)	79 (9.6)	25 (17.0)	
Treated, HCV-cured	206 (20.2)	189 (23.0)	5 (3.4)	
Alcohol consumption ³				0.0018
Low-risk	916 (94.2)	749 (95.3)	125 (88.7)	
High-risk	56 (5.8)	37 (4.7)	16 (11.3)	
Binge drinking ⁴				0.0699
No	725 (72.4)	594 (73.5)	96 (66.2)	
Yes	276 (27.6)	214 (26.5)	47 (33.8)	
Coffee intake				0.0002
Low	713 (72.6)	561 (70.7)	122 (85.9)	
High	269 (27.4)	232 (29.3)	20 (14.1)	
Cannabis consumption				0.5252
No	620 (71.8)	497 (71.4)	92 (74.2)	
Yes	244 (28.2)	199 (28.6)	32 (25.8)	
Tobacco consumption				0.4535
Never	116 (12.6)	102 (13.3)	13 (9.6)	
Past	147 (15.9)	123 (16.0)	21 (15.4)	
Current	659 (71.5)	543 (70.7)	102 (75.0)	
Coffee intake-alcohol consumption				<0.0001
Low coffee intake and high-risk alcohol consumption	39 (4.0)	25 (3.2)	12 (8.5)	
Low coffee intake and low-risk alcohol consumption	666 (68.9)	529 (67.8)	109 (77.3)	
High coffee intake and high-risk alcohol consumption	15 (1.6)	10 (1.3)	4 (2.8)	
High coffee intake and low-risk alcohol consumption	246 (25.5)	216 (27.7)	16 (11.4)	

* *t*-test; ¹: FIB-4 \geq 3.25; ²: Underweight or Normal (BMI < 25), Overweight (BMI between 25 and 30), Obese (BMI > 30); ³: High-risk alcohol consumption if >4 AU/day for men and >3 AU/day for women; and low-risk if \leq 4 AU/day for men and \leq 3 AU/day for women. ⁴: defined as reporting to have consumed six alcohol drinks (units) or more on one occasion during the previous 6 months.

3.2. Factors Associated with ALF

In the univariate analyses, the following variables were significantly associated with higher odds of having an ALF ($p < 0.05$): older age, unemployment, lower CD4⁺ cell count, obesity, not currently receiving ART, currently receiving HCV treatment, and high-risk alcohol consumption (Table 2). By contrast, high coffee intake and being HCV cured were significantly associated with lower odds of having ALF.

The multivariable analysis (Table 2) confirmed these results, except for the association with unemployment, which was no longer significant after multiple adjustment. Moreover, obesity increased the odds of having advanced fibrosis.

After multiple adjustment, compared with patients with low coffee intake and high-risk alcohol drinking who had a higher risk of advanced fibrosis (reference group), patients with low coffee intake and low-risk alcohol drinking had a 76% lower risk of ALF aOR (95% CI): 0.24 (0.12–0.50)). Among those with high coffee intake, high-risk alcohol consumption seemed to have no effect on liver fibrosis, with these drinkers having at least an 86% lower risk of advanced fibrosis than the reference group (0.14 (0.03–0.64) in high-risk alcohol drinkers and 0.11 (0.05–0.25) in low-risk alcohol drinkers) (Table 2 and Figure 1).

Table 2. Factors associated with ALF in HIV-HCV co-infected patients, mixed logistic regression models, ANRS CO13 HEPAVIH cohort ($N = 1019$).

	Mixed-Effects Logistic Regression Models			
	Univariate Analyses		Multivariable Analysis	
	OR (95% CI)	<i>p</i> -Value	AOR (95% CI)	<i>p</i> -Value
Age, years	1.08 (1.05–1.1)	<0.001	1.18 (1.13–1.22)	<0.0001
Gender				
Male	1			
Female	0.67 (0.41–1.09)	0.109		
Living in a couple				
No	1			
Yes	0.91 (0.65–1.27)	0.559		
High-school certificate				
No	1			
Yes	0.66 (0.40–1.10)	0.114		
Employment				
No	1			
Yes	0.54 (0.40–0.74)	0.0002		
CDC clinical stage		0.463		
Stage A	1			
Stage B	1.25 (0.70–2.23)	0.417		
Stage C	1.37 (0.77–2.44)	0.252		
CD4 count ¹ , cells/mm ³	0.85 (0.82–0.88)	<0.0001	0.74 (0.71–0.78)	<0.0001
Obesity ²		<0.0021		0.0031
No	1		1	
Yes	4.24 (1.78–10.10)	0.0021	5.93 (1.95–18.07)	0.0031
Diabetes				
No	1			
Yes	1.55 (0.75–3.21)	0.229		
Receiving ART				
No	1			
Yes	0.23 (0.13–0.39)	<0.0001	0.18 (0.09–0.34)	<0.0001

Table 2. Cont.

	Mixed-Effects Logistic Regression Models			
	Univariate Analyses		Multivariable Analysis	
	OR (95% CI)	p-Value	AOR (95% CI)	p-Value
HCV treatment status		<0.0001		<0.0001
Not yet treated	1		1	
On treatment/Treated, chronic HCV	2.50 (1.79–3.49)	<0.0001	1.96 (1.33–2.90)	0.0008
Treated, HCV-cured	0.07 (0.04–0.13)	<0.0001	0.04 (0.02–0.08)	<0.0001
Alcohol consumption ³				
Low-risk	1			
High-risk	3.2 (1.8–5.7)	0.0002		
Binge drinking ⁴				
No	1			
Yes	0.85 (0.62–1.17)	0.3065		
Coffee intake				
Low	1			
High	0.49 (0.35–0.69)	<0.0001		
Cannabis consumption				
No	1			
Yes	1.09 (0.72–1.65)	0.687		
Tobacco consumption		0.6354		
Never	1			
Past	1.28 (0.28–5.93)	0.7402		
Current	1.67 (0.46–6.08)	0.4095		
Coffee intake-alcohol consumption		<0.0001		<0.0001
Low coffee intake and high-risk alcohol consumption	1		1	
Low coffee intake and low-risk alcohol consumption	0.24 (0.13–0.46)	<0.0001	0.24 (0.12–0.50)	0.0002
High coffee intake and high-risk alcohol consumption	0.26 (0.09–0.74)	0.0117	0.14 (0.03–0.64)	0.0114
High coffee intake and low-risk alcohol consumption	0.14 (0.07–0.27)	<0.0001	0.11 (0.05–0.25)	<0.0001

¹: Intervals of 50 cell/mm³; ²: Underweight or Normal (BMI < 25), Overweight (BMI between 25 and 30), Obese (BMI > 30); ³: High-risk alcohol consumption if >4 AU/day for men and >3 AU/day for women; and low-risk if ≤4 AU/day for men and ≤3 AU/day for women; ⁴: defined as reporting to have consumed six alcohol drinks (units) or more on one occasion during the previous 6 months.

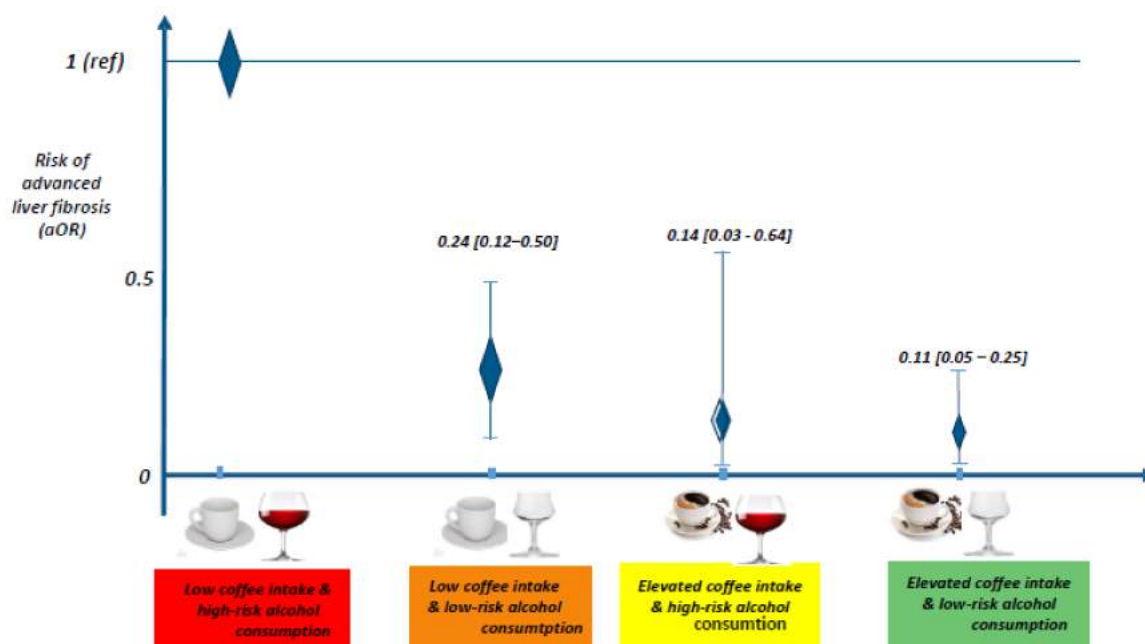


Figure 1. Risk of advanced liver fibrosis according to the pattern of coffee and alcohol consumption.

4. Discussion

In this longitudinal observational study of HIV-HCV co-infected patients from the French ANRS CO13 HEPAVIH cohort, after controlling for age, CD4, HCV clearance, ARV treatment and BMI, we found that there is an inverse relationship between alcohol intake and coffee consumption on the risk of ALF. This is a major result in a population where liver disease may persist even after HCV clearance, because of HIV-related risk factors [26]. This study also confirms that there is a strong inverse association between high coffee consumption and ALF. This important finding provides further evidence of the beneficial effect of coffee consumption on clinical issues in HIV-HCV co-infected patients.

Our findings are consistent with those of Stroffolini et al. [18] in a study conducted in Italy among patients who had either chronic hepatitis B or C. Their study showed that the association between high-risk alcohol consumption and the risk of cirrhosis decreased in individuals who consumed at least 3 cups of coffee/day. It has also been demonstrated that coffee minimizes the harmful effect of high-risk alcohol consumption on the functioning of the body and consequently on the health of the individual [27,28]. In Japan, Oze et al. conducted a case-control study to analyze the association between coffee and tea consumption and the risk of upper aerodigestive tract (UADT) cancer [27]. They demonstrated that drinking three cups of coffee or more per day was inversely associated with incidence of UADT cancer, but that this protective effect was observed only among people who had never smoked or drunk alcohol. In addition, in a study on mortality among 28,561 individuals in a cohort from three Eastern European countries [28], a mortality study stratified on alcohol consumption showed that drinking three cups of coffee/day or more was inversely associated with mortality irrespective of the level of alcohol consumption.

Other studies have shown that even in patients with chronic liver diseases, coffee consumption was associated with a decreased risk of alcoholic related cirrhosis [29,30]

In prior studies conducted in the ANRS HEPAVIH CO-13 cohort, we showed that high coffee intake had the following beneficial effects in HIV-HCV co-infected patients: reduced levels of liver enzymes, including aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT) and gamma-glutamyltransferase (GGT) [15], fewer self-reported side-effects during peg-IFN and ribavirin treatment [20], and a 50% reduction in mortality risk [25]. These findings are consistent with

those of a meta-analysis of studies on patients with chronic hepatitis C which also showed an inverse relationship between coffee intake and the risk of liver fibrosis [7,31,32].

Coffee is a complex mixture of bioactive components including caffeine and polyphenols, like chlorogenic acids, although the precise chemical ingredient profile depends on the variety of coffee. These substances not only decrease the inflammation of liver cells (in the case of liver disease) by reducing the expression of inflammatory cytokines, but also demonstrate a well-documented anti-fibrotic effect [33,34]. It is also well documented that high alcohol consumption is strongly associated with several hepatic complications, including hepatic inflammation, steatosis and ALF in HIV-HCV co-infected patients [35,36]. In these patients, the two diseases are independently involved in fibrinogenesis—the inflammation of hepatic cells—and hepatocyte apoptosis in the liver [37–40]. This predisposes these patients to a higher risk of developing liver fibrosis and cirrhosis. These mechanisms may be accelerated by high-risk alcohol consumption. However, in our study, the latter effect seems to have been greatly diminished in HIV-HCV co-infected patients who drank at least 3 cups of coffee/day. Although the protective effect of coffee for several major health issues is becoming increasingly plausible, the mechanism by which coffee intake slows the progression of liver disease in HIV-HCV co-infected patients, and/or how it may inhibit the toxic effect of alcohol on the liver, is not understood. Some studies have reported antioxidant properties of certain components of coffee such as chlorogenic acids [41,42]. These properties help regulate the genes involved in the fibrogenesis process, and this could partially explain why patients in our study who consumed coffee were less likely to have ALF. Furthermore, just as has been reported for the effect of certain nutritional supplements—including L-cysteine, vitamin C and vitamin B1—on alcohol toxicity [43], coffee might also interact in the metabolization of blood alcohol into acetate, carbon dioxide and water, and thereby minimize the toxic effect. Another explanation, is that high coffee consumption may be associated with decreased alcohol consumption or the blocking of specific alcohol receptors in liver cells. Future studies are needed to better understand the interactions between consumption behaviors, including alcohol and coffee intake, and liver-related outcomes, such as liver fibrosis and liver stiffness, in HIV-HCV co-infected patients.

As reported elsewhere [44–46], HCV clearance in HIV-HCV co-infected patients with sustained virological response (SVR) was associated with a lower probability of having ALF, meaning that HCV clearance after antiviral therapy had a major impact on the natural course of the disease. A previous study in this cohort showed that in HIV-HCV co-infected patients, SVR after pegylated interferon-based treatment was significantly associated with improvement in liver stiffness [46]. In another study conducted among HIV-HCV co-infected patients in Spain [45], those who were treated for chronic HCV and cured with peg-IFN and ribavirin, experienced a significant reduction in liver fibrosis. Among chronic HCV patients in the United States, Fontana et al. [47] showed that serum levels in fibrosis markers decreased significantly in patients with SVR after peg-interferon- and ribavirin-based treatment for 24 to 48 weeks. In addition, Berenguer et al. [48] evaluated the clinical course of a cohort of HIV-HCV co-infected patients who were followed even after therapy with peg-interferon plus ribavirin, and showed that patients with SVR had significantly fewer liver-related events, including liver fibrosis, than those without SVR. The primary goal of the peg-Interferon and ribavirin treatment is the eradication of HCV, which may slow, stop or even reverse the progression of HCV infection events including liver fibrosis. In addition, successful HCV treatment leads to hepatic inflammation reduction and liver function improvements, even in patients with decompensated cirrhosis or transplant patients with chronic hepatitis C. These beneficial results are now being amplified by the generalized use of Direct Antiviral Analogues (DAA), which enable the treatment and cure of a large majority of HIV-HCV coinfecting patients.

Importantly, our results revealed that co-infected patients on ARV treatment were less likely to have ALF. HIV infection is known to have a harmful effect on the natural history of HCV infection. In chronic hepatitis C patients, HIV co-infection was strongly associated with a rapid progression of hepatic complications including liver fibrosis and cirrhosis, due to immunosuppression [49,50].

Logically therefore, antiretroviral treatment in HIV-HCV co-infected patients should reduce the progression of liver complications [51]. However, several studies have shown persistent progression of liver fibrosis in HIV-HCV co-infected patients on antiretroviral treatment, which could be explained by a potential hepatotoxicity effect (including necroinflammation of hepatic cells) of certain categories of antiretroviral drugs [52,53]. In addition, closely related to the effectiveness of antiretroviral therapy, a greater CD4 count was associated with a decreased probability of having advanced fibrosis in the present work.

In our study, patients' body mass index was significantly associated with the risk of liver fibrosis, as obese HIV-HCV co-infected patients were six times more likely to have ALF. Several studies have shown a strong association between obesity and disease progression in chronic HCV patients [54–57]. In a study of an American cohort of chronic HCV patients with available liver biopsies, Younossi et al. [57] highlighted that overweight and obese patients were much more likely to have advanced fibrosis. In another study of chronic HCV patients [56], obese patients had a greater risk of advanced fibrosis. Similar results were found by El-Ray et al. in Egypt [55]. The harmful effects of obesity are caused by a state of chronic metabolic inflammation induced in the liver, which may predispose individuals to liver fibrosis and non-alcoholic fatty liver disease. This result, in our study, should be interpreted with caution, as the confidence interval (5.93 (1.95–18.07), $p = 0.0031$) is wide.

Finally, results from a meta-analysis [58,59] suggest that the effect of coffee does not depend on caffeine, as similar benefits on liver diseases including hepatocellular carcinoma were shown for caffeinated and decaffeinated coffee.

Our study had several limitations. First, it was observational in nature, meaning that the associations observed did not imply causality. Accordingly, more research (for example a randomized clinical trial) is needed to confirm these findings in this population. Second, although the sensitivity of FIB-4 was estimated to be only approximately 65% in a different study by Sterling et al. [19]. The FIB-4 index is nonetheless considered one of the most reliable non-invasive methods in the assessment of liver fibrosis in HIV-HCV co-infected patients. In this study, we did not use data from a DAA-based cohort but from a PEG-IFN-based one, and so treatment initiation rates and cure rates were much lower. However, the positive effect of coffee on ALF remained true both for patients cured and not. Finally, the behavioral data related to the consumption of alcohol and other substances were based on self-reports which could be affected by social desirability bias.

5. Conclusions

This observational study analyzed the combined effect of coffee intake and alcohol consumption on the risk of ALF. High coffee intake was associated with a significantly reduced risk of ALF in HIV-HCV co-infected patients, even in those with high-risk alcohol consumption. This finding confirms the need to systematically take into account coffee intake in the evaluation of liver fibrosis progression in this population. Further studies are needed not only to confirm our findings, but also to evaluate the dose-effect response of coffee consumption on liver fibrosis in HIV-HCV co-infected patients.

Author Contributions: Conceptualization, I.Y., F.M. and M.P.C.; Methodology, I.Y., C.P., M.P.C.; Validation, C.P. and M.P.C.; Formal Analysis, I.Y.; Investigation, P.M., G.P., A.G., P.S., D.S.-C.; Data Curation, F.M. and C.P.; Writing-Original Draft Preparation, I.Y., F.M. and M.P.C.; Writing-Review & Editing, I.Y., F.M., M.C., P.M., C.P., G.P., M.E.S., L.W., L.E., A.G., P.S., D.S.-C.; Supervision, M.P.C.; Project Administration, L.W., L.E.; Funding Acquisition, L.W., P.S., D.S.-C., M.P.C.

Funding: This work was supported by the French National Agency for Research on Aids and Viral Hepatitis (ANRS), with the participation of Abbott France; Glaxo-Smith-Kline; Roche; Schering-Plough; and INSERM's 'Programme Cohortes TGIR'.

Acknowledgments: We thank all the members of the ANRS CO13-HEPAVIH Study Group. Scientific Committee: D. Salmon (co-Principal investigator), L. Wittkop (co-Principal Investigator), P. Sogni (co-Principal Investigator), L. Esterle (project manager), P. Trimoulet, J. Izopet, L. Serfaty, V. Paradis, B. Spire, P. Carrieri, M.A. Valantin, G. Pialoux, J. Chas, I. Poizot-Martin, K. Barange, A. Naqvi, E. Rosenthal, A. Bicart-See, O. Bouchaud, A. Gervais, C. Lascoux-Combe, C. Goujard, K. Lacombe, C. Duvivier, D. Vittecoq, D. Neau, P. Morlat, F. Bani-Sadr, L. Meyer, F. Boufassa, S. Dominguez, B. Autran, A.M. Roque, C. Solas, H. Fontaine, D. Costagliola, L. Piroth, A. Simon,

D. Zucman, F. Boué, P. Miaillhes, E. Billaud, H. Aumaître, D. Rey, G. Peytavin, V. Petrov-Sanchez, A. Pailhé. Clinical Centres (ward/participating physicians): APHP Cochin, Paris (Médecine Interne et Maladies Infectieuses: D. Salmon, R. Usubillaga; Hépatogastro-entérologie: P. Sogni; Anatomopathologie: B. Terris; Virologie: P. Tremeaux); APHP Pitié-Salpêtrière, Paris (Maladies Infectieuses et Tropicales: C. Katlama, M.A. Valantin, H. Stitou; Hépatogastro-entérologie: Y. Benhamou; Anatomopathologie: F. Charlotte; Virologie: S. Fourati); APHP Pitié-Salpêtrière, Paris (Médecine Interne: A. Simon, P. Cacoub, S. Nafissa); APHM Sainte-Marguerite, Marseille (Service d'Immuno-Hématologie Clinique: I. Poizot-Martin, O. Zaegel, H. Laroche; Virologie: C. Tamalet); APHP Tenon, Paris (Maladies Infectieuses et Tropicales: G. Pialoux, J. Chas; Anatomopathologie: P. Callard, F. Bendjaballah; Virologie: C. Le Pendeven); CHU Purpan, Toulouse (Maladies Infectieuses et Tropicales: B. Marchou; Hépatogastro-entérologie: L. Alric, K. Barange, S. Metivier; Anatomopathologie: J. Selves; Virologie: F. Larroquette); CHU Archet, Nice (Médecine Interne: E. Rosenthal; Infectiologie: A. Naqvi, V. Rio; Anatomopathologie: J. Haudebourg, M.C. Saint-Paul; Virologie: C. Partouche); APHP Avicenne, Bobigny (Médecine Interne – Unité VIH: O. Bouchaud; Anatomopathologie: M. Zioli; Virologie: Y. Baazia); Hôpital Joseph Duceing, Toulouse (Médecine Interne: M. Uzan, A. Bicart-See, D. Garipuy, M.J. Ferro-Collados; Anatomopathologie: J. Selves; Virologie: F. Nicot); APHP Bichat-Claude-Bernard, Paris (Maladies Infectieuses: A. Gervais, Y. Yazdanpanah; Anatomopathologie: H. Adle-Biassette; Virologie: G. Alexandre); APHP Saint-Louis, Paris (Maladies infectieuses: C. Lascoux-Combe, J.M. Molina; Anatomopathologie: P. Bertheau; Virologie: M.L. Chaix, C. Delaugerre, S. Maylin); APHP Saint-Antoine (Maladies Infectieuses et Tropicales: K. Lacombe, J. Bottero; J. Krause P.M. Girard, Anatomopathologie: D. Wendum, P. Cervera, J. Adam; Virologie: C. Viala); APHP Bicêtre, Paris (Médecine Interne: C. Goujard, Y. Quertainmont, E. Teicher; Virologie: C. Pallier; Maladies Infectieuses: D. Vittecoq); APHP Necker, Paris (Maladies Infectieuses et Tropicales: O. Lortholary, C. Duvivier, C. Rouzaud, J. Lourenco, F. Touam, C. Louisin; Virologie: V. Avettand-Fenoel, A. Méléard); CHU Pellegrin, Bordeaux (Maladies Infectieuses et Tropicales: D. Neau, A. Ochoa, E. Blanchard, S. Castet-Lafarie, C. Cazanave, D. Malvy, M. Dupon, H. Dutronc, F. Dauchy, L. Lacaze-Buzy; Anatomopathologie: P. Bioulac-Sage; Virologie: P. Trimoulet, S. Reigadas); Hôpital Saint-André, Bordeaux (Médecine Interne et Maladies Infectieuses: Médecine Interne et Maladies Infectieuses: P. Morlat, D. Lacoste, F. Bonnet, N. Bernard, M. Hessamfar, J. F. Paccalin, C. Martell, M. C. Pertusa, M. Vandenhende, P. Mercier, D. Malvy, T. Pistone, M.C. Receveur, M. Méchain, P. Duffau, C. Rivoisy, I. Faure, S. Caldato; Anatomopathologie: P. Bioulac-Sage; Virologie: P. Trimoulet, S. Reigadas); Hôpital du Haut-Levêque, Bordeaux (Médecine Interne: J.L. Pellegrin, J.F. Viillard, E. Lazzaro, C. Greib; Anatomopathologie: P. Bioulac-Sage; Virologie: P. Trimoulet, S. Reigadas); Hôpital FOCH, Suresnes (Médecine Interne: D. Zucman, C. Majerholc; Virologie: E. Farfour); APHP Antoine Béclère, Clamart (Médecine Interne: F. Boué, J. Polo Devoto, I. Kansau, V. Chambrin, C. Pignon, L. Berroukeche, R. Fior, V. Martinez; Virologie: C. Deback); CHU Henri Mondor, Créteil (Immunologie Clinique: Y. Lévy, S. Dominguez, J.D. Lelièvre, A.S. Lascaux, G. Melica); CHU Hôtel Dieu, Nantes (Maladies Infectieuses et Tropicales: E. Billaud, F. Raffi, C. Allavena, V. Reliquet, D. Boutoille, C. Biron; Virologie: A. Rodallec, L. Le Guen); Hôpital de la Croix Rousse, Lyon (Maladies Infectieuses et Tropicales: P. Miaillhes, D. Peyramond, C. Chidiac, F. Ader, F. Biron, A. Boibieux, L. Cotte, T. Ferry, T. Perpoint, J. Koffi, F. Zoulim, F. Bailly, P. Lack, M. Maynard, S. Raderne, M. Amiri; Virologie: C. Scholtes, T.T. Le-Thi); CHU Dijon, Dijon (Département d'infectiologie: L. Piroth, P. Chavanet M. Duong Van Huyen, M. Buisson, A. Waldner-Combernoux, S. Mahy, R. Binois, A.L. Simonet-Lann, D. Croisier-Bertin); CH Perpignan, Perpignan (Maladies infectieuses et tropicales: H. Aumaître); CHU Robert Debré, Reims (Médecine interne, maladies infectieuses et immunologie clinique: F. Bani-Sadr, D. Lambert, Y. Nguyen, J.L. Berger); CHRU Strasbourg (Le Trait d'Union: D. Rey, M. Partisani, M.L. Batard, C. Cheneau, M. Priester, C. Bernard-Henry, E. de Mautort, Virologie: P. Gantner et S. Fafi-Kremer), APHP Bichat-Claude Bernard (Pharmacologie: G. Peytavin). Data collection: F. Roustant, I. Kmiec, L. Traore, S. Lepuil, S. Parlier, V. Sicart-Payssan, E. Bedel, F. Touam, C. Louisin, M. Mole, C. Bolliot, M. Mebarki, A. Adda-Lievin, F.Z. Makhoukhi, O. Braik, R. Bayoud, M.P. Pietri, V. Le Baut, D. Bornarel, C. Chesnel, D. Beniken, M. Pauchard, S. Akel, S. Caldato, C. Lions, L. Chalal, Z. Julia, H. Hue, A. Soria, M. Cavellec, S. Breau, A. Joulie, P. Fisher, C. Ondo Eyene, S. Ogodjobi, C. Brochier, V. Thoirain-Galvan. Management, statistical analyses: E. Boerg, P. Carrieri, V. Conte, L. Dequae-Merchadou, M. Desvallees, N. Douiri, L. Esterle, C. Gilbert, S. Gillet, R. Knight, F. Marcellin, L. Michel, M. Mora, S. Nordmann, C. Protopopescu, P. Roux, B. Spire, S. Tezkraat, A. Vilotitch, I. Yaya. T. Rojas, T. Barré. We especially thank all physicians and nurses who are involved in the follow-up of the cohort and all patients who took part in this study. We thank Jude Sweeney for the English revision and editing of our manuscript.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest. The funding sources were not involved in the study design, data analysis, or in the writing and submission of the manuscript.

References

1. Pawlotsky, J.-M. Pathophysiology of hepatitis C virus infection and related liver disease. *Trends Microbiol.* **2004**, *12*, 96–102. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. Castello, G.; Scala, S.; Palmieri, G.; Curley, S.A.; Izzo, F. HCV-related hepatocellular carcinoma: From chronic inflammation to cancer. *Clin. Immunol.* **2010**, *134*, 237–250. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
3. Moqueet, N.; Kanagaratham, C.; Gill, M.J.; Hull, M.; Walmsley, S.; Radzioch, D.; Saeed, S.; Platt, R.W.; Klein, M.B.; Canadian Co-infection Cohort Study (CTN 222). A prognostic model for development of significant liver fibrosis in HIV-hepatitis C co-infection. *PLoS ONE* **2017**, *12*, e0174205. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

4. Marcellin, P.; Asselah, T.; Boyer, N. Fibrosis and disease progression in hepatitis C. *Hepatology* **2002**, *36*, s47–s56. [[PubMed](#)]
5. 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. *J. Hepatol.* **2001**, *34*, 730–739. [[CrossRef](#)]
6. Joshi, K.; Kohli, A.; Manch, R.; Gish, R. Alcoholic Liver Disease: High Risk or Low Risk for Developing Hepatocellular Carcinoma? *Clin. Liver Dis.* **2016**, *20*, 563–580. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
7. Liu, F.; Wang, X.; Wu, G.; Chen, L.; Hu, P.; Ren, H.; Hu, H. Coffee Consumption Decreases Risks for Hepatic Fibrosis and Cirrhosis: A Meta-Analysis. *PLoS ONE* **2015**, *10*, e0142457. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
8. Alferink, L.J.M.; Fittipaldi, J.; Kieft-de Jong, J.C.; Taimr, P.; Hansen, B.E.; Metselaar, H.J.; Schoufour, J.D.; Ikram, M.A.; Janssen, H.L.A.; Franco, O.H.; et al. Coffee and herbal tea consumption is associated with lower liver stiffness in the general population: The Rotterdam study. *J. Hepatol.* **2017**, *67*, 339–348. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
9. Heckman, M.A.; Weil, J.; De Mejia, E.G. Caffeine (1, 3, 7-trimethylxanthine) in Foods: A Comprehensive Review on Consumption, Functionality, Safety, and Regulatory Matters. *J. Food Sci.* **2010**, *75*, R77–R87. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
10. Godos, J.; Pluchinotta, F.R.; Marventano, S.; Buscemi, S.; Li Volti, G.; Galvano, F.; Grosso, G. Coffee components and cardiovascular risk: Beneficial and detrimental effects. *Int. J. Food Sci. Nutr.* **2014**, *65*, 925–936. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
11. Grosso, G.; Godos, J.; Galvano, F.; Giovannucci, E.L. Coffee, Caffeine, and Health Outcomes: An Umbrella Review. *Annu. Rev. Nutr.* **2017**, *37*, 131–156. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
12. Grosso, G.; Micek, A.; Godos, J.; Sciacca, S.; Pajak, A.; Martínez-González, M.A.; Giovannucci, E.L.; Galvano, F. Coffee consumption and risk of all-cause, cardiovascular, and cancer mortality in smokers and non-smokers: A dose-response meta-analysis. *Eur. J. Epidemiol.* **2016**, *31*, 1191–1205. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
13. Alicandro, G.; Tavani, A.; La Vecchia, C. Coffee and cancer risk: A summary overview. *Eur. J. Cancer Prev.* **2017**, *26*, 424–432. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. Ding, M.; Bhupathiraju, S.N.; Satija, A.; van Dam, R.M.; Hu, F.B. Long-term coffee consumption and risk of cardiovascular disease: A systematic review and a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Circulation* **2014**, *129*, 643–659. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
15. Carrieri, M.P.; Lions, C.; Sogni, P.; Winnock, M.; Roux, P.; Mora, M.; Bonnard, P.; Salmon, D.; Dabis, F.; Spire, B.; ANRS CO13 HEPAVIH Study Group. Association between elevated coffee consumption and daily chocolate intake with normal liver enzymes in HIV-HCV infected individuals: Results from the ANRS CO13 HEPAVIH cohort study. *J. Hepatol.* **2014**, *60*, 46–53. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
16. Oh, M.G.; Han, M.A.; Kim, M.W.; Park, C.G.; Kim, Y.D.; Lee, J. Coffee consumption is associated with lower serum aminotransferases in the general Korean population and in those at high risk for hepatic disease. *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* **2016**, *25*, 767–775. [[PubMed](#)]
17. Morisco, F.; Lembo, V.; Mazzone, G.; Camera, S.; Caporaso, N. Coffee and liver health. *J. Clin. Gastroenterol.* **2014**, *48* (Suppl. 1), S87–S90. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
18. Stroffolini, T.; Cotticelli, G.; Medda, E.; Niosi, M.; Del Vecchio-Blanco, C.; Addolorato, G.; Petrelli, E.; Salerno, M.T.; Picardi, A.; Bernardi, M.; et al. Interaction of alcohol intake and cofactors on the risk of cirrhosis. *Liver Int.* **2010**, *30*, 867–870. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
19. Freedman, N.D.; Everhart, J.E.; Lindsay, K.L.; Ghany, M.G.; Curto, T.M.; Shiffman, M.L.; Lee, W.M.; Lok, A.S.; Di Bisceglie, A.M.; Bonkovsky, H.L.; et al. Coffee Intake Is Associated with Lower Rates of Liver Disease Progression in Chronic Hepatitis C. *Hepatology* **2009**, *50*, 1360–1369. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
20. Carrieri, M.P.; Cohen, J.; Salmon-Ceron, D.; Winnock, M. Coffee consumption and reduced self-reported side effects in HIV-HCV co-infected patients during PEG-IFN and ribavirin treatment: Results from ANRS CO13 HEPAVIH. *J. Hepatol.* **2012**, *56*, 745–747. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
21. Shim, S.G.; Jun, D.W.; Kim, E.K.; Saeed, W.K.; Lee, K.N.; Lee, H.L.; Lee, O.Y.; Choi, H.S.; Yoon, B.C. Caffeine attenuates liver fibrosis via defective adhesion of hepatic stellate cells in cirrhotic model. *J. Gastroenterol. Hepatol.* **2013**, *28*, 1877–1884. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
22. Bai, K.; Cai, Q.; Jiang, Y.; Lv, L. Coffee consumption and risk of hepatocellular carcinoma: A meta-analysis of eleven epidemiological studies. *OncoTargets Ther.* **2016**, *9*, 4369–4375.
23. Loko, M.-A.; Salmon, D.; Carrieri, P.; Winnock, M.; Mora, M.; Merchadou, L.; Gillet, S.; Pambrun, E.; Delaune, J.; Valantin, M.A.; et al. The French national prospective cohort of patients co-infected with HIV

- and HCV (ANRS CO13 HEPAVIH): Early findings, 2006–2010. *BMC Infect. Dis.* **2010**, *10*, 303. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Sterling, R.K.; Lissen, E.; Clumeck, N.; Sola, R.; Correa, M.C.; Montaner, J.; Sulkowski, M.S.; Torriani, F.J.; Dieterich, D.T.; Thomas, D.L.; et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology* **2006**, *43*, 1317–1325. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
 25. Carrieri, M.P.; Protopopescu, C.; Marcellin, F.; Rosellini, S.; Wittkop, L.; Esterle, L.; Zucman, D.; Raffi, F.; Rosenthal, E.; Poizot-Martin, I.; et al. Protective effect of coffee consumption on all-cause mortality of French HIV-HCV co-infected patients. *J. Hepatol.* **2017**. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
 26. Labarga, P.; Fernandez-Montero, J.V.; de Mendoza, C.; Barreiro, P.; Pinilla, J.; Soriano, V. Liver fibrosis progression despite HCV cure with antiviral therapy in HIV-HCV-coinfected patients. *Antivir. Ther.* **2015**, *20*, 329–334. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
 27. Oze, I.; Matsuo, K.; Kawakita, D.; Hosono, S.; Ito, H.; Watanabe, M.; Hatooka, S.; Hasegawa, Y.; Shinoda, M.; Tajima, K.; et al. Coffee and green tea consumption is associated with upper aerodigestive tract cancer in Japan. *Int. J. Cancer* **2014**, *135*, 391–400. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
 28. Grosso, G.; Stepaniak, U.; Micek, A.; Stefler, D.; Bobak, M.; Pajak, A. Coffee consumption and mortality in three Eastern European countries: Results from the HAPIEE (Health, Alcohol and Psychosocial factors in Eastern Europe) study. *Public Health Nutr.* **2017**, *20*, 82–91. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
 29. Kennedy, O.J.; Roderick, P.; Buchanan, R.; Fallowfield, J.A.; Hayes, P.C.; Parkes, J. Systematic review with meta-analysis: Coffee consumption and the risk of cirrhosis. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **2016**, *43*, 562–574. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
 30. Setiawan, V.W.; Porcel, J.; Wei, P.; Stram, D.O.; Nouredin, N.; Lu, S.C.; Le Marchand, L.; Nouredin, M. Coffee Drinking and Alcoholic and Nonalcoholic Fatty Liver Diseases and Viral Hepatitis in the Multiethnic Cohort. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* **2017**, *15*, 1305–1307. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
 31. Jaruvongvanich, V.; Sanguankeo, A.; Klomjit, N.; Upala, S. Effects of caffeine consumption in patients with chronic hepatitis C: A systematic review and meta-analysis. *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.* **2017**, *41*, 46–55. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
 32. Larsson, S.C.; Wolk, A. Coffee Consumption and Risk of Liver Cancer: A Meta-Analysis. *Gastroenterology* **2007**, *132*, 1740–1745. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
 33. Nieber, K. The Impact of Coffee on Health. *Planta Med.* **2017**, *83*, 1256–1263. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
 34. Shi, H.; Dong, L.; Jiang, J.; Zhao, J.; Zhao, G.; Dang, X.; Lu, X.; Jia, M. Chlorogenic acid reduces liver inflammation and fibrosis through inhibition of toll-like receptor 4 signaling pathway. *Toxicology* **2013**, *303*, 107–114. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
 35. Lim, J.K.; Tate, J.P.; Fultz, S.L.; Goulet, J.L.; Conigliaro, J.; Bryant, K.J.; Gordon, A.J.; Gibert, C.; Rimland, D.; Goetz, M.B. Relationship between alcohol use categories and noninvasive markers of advanced hepatic fibrosis in HIV-infected, chronic hepatitis C virus-infected, and uninfected patients. *Clin. Infect. Dis.* **2014**, *58*, 1449–1458. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
 36. Marcellin, F.; Roux, P.; Loko, M.-A.; Lions, C.; Caumont-Prim, A.; Dabis, F.; Salmon-Ceron, D.; Spire, B.; Carrieri, M.P.; et al. High levels of alcohol consumption increase the risk of advanced hepatic fibrosis in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients: A sex-based analysis using transient elastography at enrollment in the HEPAVIH ANRS CO13 cohort. *Clin. Infect. Dis.* **2014**, *59*, 1190–1192. [[PubMed](#)]
 37. Balasubramanian, A.; Koziel, M.; Groopman, J.E.; Ganju, R.K. Molecular mechanism of hepatic injury in coinfection with hepatitis C virus and HIV. *Clin. Infect. Dis.* **2005**, *41* (Suppl. 1), S32–S37. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
 38. Mascia, C.; Lichtner, M.; Zuccalà, P.; Vita, S.; Tieghi, T.; Marocco, R.; Savinelli, S.; Rossi, R.; Iannetta, M.; Campagna, M.; et al. Active HCV infection is associated with increased circulating levels of interferon-gamma (IFN- γ)-inducible protein-10 (IP-10), soluble CD163 and inflammatory monocytes regardless of liver fibrosis and HIV coinfection. *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.* **2017**, *41*, 644–655. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
 39. Negash, A.A.; Ramos, H.J.; Crochet, N.; Lau, D.T.; Doehle, B.; Papic, N.; Delker, D.A.; Jo, J.; Bertolotti, A.; Hagedorn, C.H.; et al. IL-1 β Production through the NLRP3 Inflammasome by Hepatic Macrophages Links Hepatitis C Virus Infection with Liver Inflammation and Disease. *PLoS Pathog.* **2013**, *9*, e1003330. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
 40. Czaja, A.J. Hepatic inflammation and progressive liver fibrosis in chronic liver disease. *World J. Gastroenterol.* **2014**, *20*, 2515–2532. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

41. Delgado-Andrade, C.; Rufián-Henares, J.A.; Morales, F.J. Assessing the antioxidant activity of melanoidins from coffee brews by different antioxidant methods. *J. Agric. Food Chem.* **2005**, *53*, 7832–7836. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
42. Gutiérrez-Grobe, Y.; Chávez-Tapia, N.; Sánchez-Valle, V.; Gavilanes-Espinar, J.G.; Ponciano-Rodríguez, G.; Uribe, M.; Méndez-Sánchez, N. High coffee intake is associated with lower grade nonalcoholic fatty liver disease: The role of peripheral antioxidant activity. *Ann. Hepatol.* **2012**, *11*, 350–355. [[PubMed](#)]
43. Lundberg, G.D. A Supplement That May Block. The Toxic Effects of Alcohol. Medscape. Available online: <http://www.medscape.com/viewarticle/885865> (accessed on 6 October 2017).
44. Labarga, P.; Fernandez-Montero, J.V.; Barreiro, P.; Pinilla, J.; Vispo, E.; de Mendoza, C.; Plaza, Z.; Soriano, V. Changes in liver fibrosis in HIV/HCV-coinfected patients following different outcomes with peginterferon plus ribavirin therapy. *J. Viral Hepat.* **2014**, *21*, 475–479. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
45. Fernández-Montero, J.V.; Barreiro, P.; Vispo, E.; Labarga, P.; Sánchez-Parra, C.; de Mendoza, C.; Treviño, A.; Soriano, V. Liver fibrosis progression in HIV-HCV-coinfected patients treated with distinct antiretroviral drugs and impact of pegylated interferon/ribavirin therapy. *Antiviral Ther.* **2014**, *19*, 287–292. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
46. ANRS CO13 HEPAVIH Cohort. Regression of liver stiffness after sustained hepatitis C virus (HCV) virological responses among HIV/HCV-coinfected patients. *AIDS* **2015**, *29*, 1821–1830.
47. Fontana, R.J.; Bonkovsky, H.L.; Naishadham, D.; Dienstag, J.L.; Sterling, R.K.; Lok, A.S.; Su, G.L.; Halt-C Trial Group. Serum fibrosis marker levels decrease after successful antiviral treatment in chronic hepatitis C patients with advanced fibrosis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* **2009**, *7*, 219–226. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
48. Berenguer, J.; Alvarez-Pellicer, J.; Martín, P.M.; López-Aldeguer, J.; Von-Wichmann, M.A.; Quereda, C.; Mallolas, J.; Sanz, J.; Tural, C.; Bellón, J.M.; 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. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
49. Benhamou, Y.; Bochet, M.; Di Martino, V.; Charlotte, F.; Azria, F.; Coutellier, A.; Vidaud, M.; Bricaire, F.; Opolon, P.; Katlama, C.; et al. Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfecting patients. The Multivirc Group. *Hepatology* **1999**, *30*, 1054–1058. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
50. Graham, C.S.; Baden, L.R.; Yu, E.; Mrus, J.M.; Carnie, J.; Heeren, T.; Koziel, M.J. Influence of human immunodeficiency virus infection on the course of hepatitis C virus infection: A meta-analysis. *Clin. Infect. Dis.* **2001**, *33*, 562–569. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
51. Bräu, N.; Salvatore, M.; Ríos-Bedoya, C.F.; Fernández-Carbia, A.; Paronetto, F.; Rodríguez-Orengo, J.F.; Rodríguez-Torres, M. Slower fibrosis progression in HIV/HCV-coinfected patients with successful HIV suppression using antiretroviral therapy. *J. Hepatol.* **2006**, *44*, 47–55. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
52. Bani-Sadr, F.; Lapidus, N.; Bedossa, P.; De Boever, C.M.; Perronne, C.; Halfon, P.; Pol, S.; Carrat, F.; Cacoub, P.; French National Agency for Research on AIDS; et al. Progression of fibrosis in HIV and hepatitis C virus-coinfected patients treated with interferon plus ribavirin-based therapy: Analysis of risk factors. *Clin. Infect. Dis.* **2008**, *46*, 768–774. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
53. Suárez-Zarracina, T.; Valle-Garay, E.; Collazos, J.; Montes, A.H.; Cárcaba, V.; Carton, J.A.; Asensi, V. Didanosine (ddl) associates with increased liver fibrosis in adult HIV-HCV coinfecting patients. *J. Viral Hepat.* **2012**, *19*, 685–693. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
54. Dyal, H.K.; Aguilar, M.; Bhuket, T.; Liu, B.; Holt, E.W.; Torres, S.; Cheung, R.; Wong, R.J. Concurrent Obesity, Diabetes, and Steatosis Increase Risk of Advanced Fibrosis among HCV Patients: A Systematic Review. *Dig. Dis. Sci.* **2015**, *60*, 2813–2824. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
55. El Ray, A.; Asselah, T.; Moucari, R.; El Ghannam, M.; Taha, A.A.; Saber, M.A.; Akl, M.; Atta, R.; Shemis, M.; Radwan, A.S.; et al. Insulin resistance: A major factor associated with significant liver fibrosis in Egyptian patients with genotype 4 chronic hepatitis C. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* **2013**, *25*, 421–427. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
56. Hu, S.X.; Kyulo, N.L.; Xia, V.W.; Hillebrand, D.J.; Hu, K.Q. Factors Associated with Hepatic Fibrosis in Patients with Chronic Hepatitis C: A Retrospective Study of a Large Cohort of U.S. Patients. *J. Clin. Gastroenterol.* **2009**, *43*, 758–764. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
57. Younossi, Z.M.; McCullough, A.J.; Ong, J.P.; Barnes, D.S.; Post, A.; Tavill, A.; Bringman, D.; Martin, L.M.; Assmann, J.; Gramlich, T.; et al. Obesity and non-alcoholic fatty liver disease in chronic hepatitis C. *J. Clin. Gastroenterol.* **2004**, *38*, 705–709. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

58. Kennedy, O.J.; Roderick, P.; Buchanan, R.; Fallowfield, J.A.; Hayes, P.C.; Parkes, J. Coffee, including caffeinated and decaffeinated coffee, and the risk of hepatocellular carcinoma: A systematic review and dose-response meta-analysis. *BMJ Open* **2017**, *7*, e013739. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
59. Godos, J.; Micek, A.; Marranzano, M.; Salomone, F.; Rio, D.D.; Ray, S. Coffee Consumption and Risk of Biliary Tract Cancers and Liver Cancer: A Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Nutrients* **2017**, *9*, 950. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]



© 2018 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Annexe 5

Article portant sur l'analyse stratifiée par sexe de l'effet de la consommation du café sur le risque de fibrose hépatique avancée chez les patients coinfectés VIH-VHC, soumis à la revue « Clinical nutrition »

Impact of elevated coffee consumption on the risk of advanced liver fibrosis in HIV-HCV co-infected participants in the French ANRS CO13 HEPAVIH cohort: a sex-stratified analysis

Issifou Yaya^{1,2}, Camelia Protopopescu^{1,2}, Fabienne Marcellin^{1,2*}, Laure Esterle³, Linda Wittkop^{3,4}, Claudine Duvivier^{5,6}, Lionel Piroth⁷, Philippe Sogni⁸, Dominique Salmon-Ceron⁹, Maria Patrizia Carrieri^{1,2} and the ANRS HEPAVIH CO13 Study Group*

Affiliations

¹ Aix Marseille Univ, INSERM, IRD, SESSTIM, Sciences Economiques & Sociales de la Santé & Traitement de l'Information Médicale, Marseille, France ;

² ORS PACA, Observatoire régional de la santé Provence-Alpes-Côte d'Azur, Marseille, France ;

³ Univ. Bordeaux, ISPED, Inserm, Bordeaux Population Health Research Center, team MORPH3EUS, UMR 1219, CIC-EC 1401, F-33000 Bordeaux, France;

⁴ CHU de Bordeaux, Pole de santé publique, Service d'information médicale, F-33000 Bordeaux, France ;

⁵ AP-HP-Necker Hospital, Infectious Diseases Department, Necker-Pasteur Infectiology Centre, Paris, France.

⁶ Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, Equipe d'Accueil EA 7327, Paris, France.

⁷ Département d'Infectiologie, Centre hospitalier universitaire, and INSERM CIC 1432, Université de Bourgogne, Dijon, France.

⁸ Université Paris Descartes, INSERM U-1223, Institut Pasteur, Service d'Hépatologie, Hôpital Cochin, Paris, France

⁹ Université Paris Descartes, Service Maladies Infectieuses et Tropicales, AP-HP, Hôpital Cochin, Paris, France;

***Corresponding author.**

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

19-21 Boulevard Jean Moulin 13005 Marseille

Tel.: +33 4 13 73 22 79

E-mail address: fabienne.marcellin@inserm.fr

Funding

This work was supported by the French National Agency for Research on Aids and Viral Hepatitis (ANRS), with the participation of Abbott France; Glaxo-Smith-Kline; Roche; Schering-Plough; and INSERM's 'Programme Cohortes TGIR'. The funding sources were not involved in the study design, data analysis, or in the writing and submission of the manuscript.

Conflict of interest

The authors declare no conflicts of interests that pertain to this work.

Authors' contributions

Study concept and design: IY, CP, MPC. Acquisition of data: LW, LE, DSC. Analysis and interpretation of data: IY, CP, MPC. Drafting of the manuscript: IY, CP, FM, MPC. Critical revision of the manuscript for important intellectual content: IY, CP, LW, FM, LE, CD, LP, PS, DSC, PS, MPC. Statistical analysis: IY. Administrative, technical, or material support: FM, LE. Study supervision: IY, LW, DSC MPC. All authors have approved the final revised version of the manuscript.

Abstract = 255 words

Background and aims

Several studies have reported that coffee consumption is inversely associated with the progression of liver disease, including liver fibrosis. The aim of this longitudinal study was to analyze the sex-specific effect of coffee consumption on advanced liver fibrosis in HIV-HCV co-infected patients.

Method

A longitudinal analysis was performed using 5-year follow-up data from HIV-HCV co-infected patients included in the French national cohort ANRS CO13 HEPAVIH. We used data from annual biological/clinical records and socio-behavioral characteristics (self-administered questionnaires). We used mixed-effects logistic regression models to examine the association between elevated coffee consumption (≥ 3 cups/day) and advanced liver fibrosis (FIB-4 index > 3.25), after adjustment for other significant behavioral and clinical correlates.

Results

Overall 1,019 HIV-HCV co-infected patients (710 men, 309 women) were included in the study. At the last available visit, 27.4% reported elevated coffee consumption during the previous six months (30.1% men, 21.2% women, $p=0.0042$) and 15.2% had advanced liver fibrosis (30.9% men, 26.5% women, $p=0.2880$). In the multivariable analysis adjusted for age and significant clinical (CD4 count, HCV clearance, body mass index, HIV transmission group) and behavioral (alcohol consumption) factors, men with elevated coffee consumption were 72% less likely to have advanced liver fibrosis than men with low or no coffee consumption. By contrast, elevated coffee consumption was not significantly associated with having advanced liver fibrosis in women.

Conclusions

HIV-HCV co-infected women may benefit less from the hepatoprotective properties of coffee. Further research is needed to better understand the role of hormonal factors on liver disease and their interaction with polyphenol intake.

Key words: coffee; co-infection; FIB-4 index; sex-stratified analysis; HCV; HIV; liver fibrosis.

Background

Liver-related complications remain one of the most common causes of morbidity and mortality in HIV-positive individuals, particularly in patients co-infected with HIV and hepatitis C virus (HCV). HIV-HCV co-infected patients have a faster progression of liver disease and a higher prevalence of liver fibrosis than HCV mono-infected patients [1]. Several studies have reported that consumption of certain beverages including tea, coffee, cocoa, and alcohol, influence the progression of chronic liver disease, including liver fibrosis [2, 3]. More specifically, alcohol consumption, even moderate, has been linked to accelerated liver fibrosis progression, while coffee intake is inversely associated with fibrosis progression [4–6]. A meta-analysis showed that coffee consumers were 39% less likely to develop liver fibrosis and cirrhosis than non-consumers [7]. Coffee contains anti-inflammatory substances (such as polyphenols, chlorogenic acids and caffeine) that act on liver cells and limit the progression of liver fibrosis. In studies involving HIV-HCV co-infected patients and the general population, elevated coffee consumption (≥ 3 cups per day) was found to be associated with lower levels of liver enzymes, including aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT) and gamma-glutamyltransferase (GGT), which are markers of liver function [8, 9]. Recently, a prospective study of more than 1,000 HIV-HCV co-infected patients reported a protective effect of elevated coffee consumption on all-cause mortality [10]. Elevated coffee consumption was also associated with reduced histological activity in patients with chronic hepatitis C (CHC) in France [11]. Another study on a sample of CHC patients, 98% of whom were men, showed that daily caffeine intake, even modest, could protect against advanced hepatic fibrosis [4]. The progression of liver fibrosis differs according to hormone-dependent factors. For instance, Sarkar et al [12] reported hepatic fibrosis progression during the perimenopause and postmenopause periods in HIV-HCV-coinfected women, which would suggest that reproductive hormones play an important role in slowing the progression of fibrosis.

However, very little is known about potential sex-specific differences in terms of the effect coffee consumption on liver fibrosis in HIV-HCV co-infected patients.

The goal of this sex-stratified longitudinal study was to prospectively examine the relationship between elevated coffee consumption and advanced liver fibrosis in HIV-HCV men and women participating in the French ANRS CO13 HEPAVIH cohort.

Methods:

Study design

This study was based on longitudinal data collected in the prospective, multicenter, observational cohort ANRS CO13 HEPAVIH, which recruited HIV-HCV co-infected individuals from 29 hospital centers throughout France between January 2006 and March 2016 [13]. We analyzed data from cohort participants enrolled according to the following criteria: aged 18 years or over, HIV-1 infection and chronic HCV co-infection or sustained virological response (SVR) to previous HCV treatment.

Data collection

Throughout the follow-up, clinical/biological and socio-behavioral data were collected from medical records (clinical visits were scheduled annually, or every six months for cirrhotic patients) and annual self-administered questionnaires, respectively.

Clinical variables

Clinical variables considered in the analyses included HIV plasma viral load, CD4 cell count, CDC clinical HIV stage, time since antiretroviral therapy (ART) initiation and ART status, HCV viral load, HCV treatment status, body mass index (BMI), and diabetes. We classified patients as underweight or normal weight if BMI < 25, as overweight if BMI was between 25 and 30, and as obese if BMI was > 30.

We also analyzed information about exposure to HCV treatment before cohort enrolment and during follow-up, as well as post-treatment HCV clearance.

For the evaluation of liver fibrosis, we used the FIB-4 index [14]. Advanced liver fibrosis (ALF) was defined at each follow-up visit as a FIB-4 index > 3.25.

Data concerning patients' tobacco use (non-smoker, former smoker, and current smoker) were collected during face-to-face medical interviews with physicians.

Variables from the self-administered questionnaire

Data on patients' socio-demographic characteristics (age, sex, educational level, marital status, and employment status), behavioral characteristics (alcohol, coffee and tea consumption) were collected at enrolment and yearly thereafter using a self-administered questionnaire.

The AUDIT-C questionnaire was used to assess alcohol consumption during the previous six months [15]. The number of alcohol units consumed per month¹ was calculated for patients who reported they were current consumers. Binge drinking was defined as reporting to have consumed six alcoholic drinks or more on one occasion.

Coffee intake was investigated using a question referring to the 6 months prior to the given follow-up visit. Five answers were possible: never, occasionally, 1 cup/day, 2 cups/day and 3 cups or more/day (1 cup corresponding to 150–200 ml). Patients were classified as having elevated coffee consumption if they reported drinking 3 or more cups of coffee per day [10].

The self-administered questionnaire also collected information about psychoactive drug consumption, including cannabis, in the month prior to the visit, as well as patients' previous history of drug use.

Apart from sex and HIV transmission group, all variables tested were used as time-dependent variables in the various models.

Study population

The present study population included participants in the cohort who had data for coffee consumption available in at least one completed self-administered questionnaire during follow-up. Patients with a history of hepatocellular carcinoma and/or liver transplant or a history of clinical signs of decompensated liver cirrhosis at enrolment were excluded from the analyses.

Statistical analysis

Participants' characteristics at the last available follow-up visit with a completed self-administered questionnaire were compared according to ALF status, and according to sex using a Chi-square test or Fisher's exact test for categorical variables and Student's *t* test for continuous variables.

In a longitudinal analysis, mixed-effects logistic regression models were used to identify factors associated with ALF, taking into account the correlation between repeated measures. Sex-stratified analyses were performed to determine whether the effects of ALF correlates were similar between men and women. In the sex-stratified univariable analyses, variables with a *p*-

¹ A standard drink, defined as one AU containing 11–14 g of alcohol, corresponds to one small bottle of beer, one medium glass of wine, or a shot of distilled spirits.

value <0.20 in at least one model (men or women) were considered as candidates for the two multivariable models. The two final multivariable models were built using a backward procedure based on the Wald-type test to select significant variables ($p < 0.05$) in at least one of the two models.

Interactions between independent variables were also tested for. Results were reported as adjusted odds ratios (aOR) with 95% confidence intervals (CI).

Statistical analyses were performed using SAS software, version 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC).

Results

Patients' characteristics at the last follow-up visit with a completed self-administered questionnaire

Table 1 summarizes the characteristics of the 1,019 study group measured at the last follow-up visit with a completed self-administered questionnaire. Three-hundred and nine patients (30.3%) were women. The median age of the study patients was 47.7 years (interquartile range [IQR]: 43.9 – 51.3 years), and the median follow-up duration was 5.0 years (4.1 – 6.0 years). Most of the patients (95.0%) were receiving ART and 90.6% had undetectable plasma HIV RNA. The median CD4 cell count was 516/mm³ (341 – 733), and 28.6% of the patients were at CDC stage C. A little more than one third of patients (36.9%) were receiving or had received anti-HCV treatment. A total of 145 patients (15.0%) had ALF. Elevated coffee consumption was reported by 27.4% of the study patients. The mean number of alcohol units per week reported in the study sample was 6 (\pm 13).

Patients with ALF were older than those without ALF (49.3 (\pm 7.0) years vs 47.4 (\pm 6.3), $p=0.0007$). They also reported higher levels of alcohol consumption (9.8 \pm 16.9 vs 5.7 \pm 12; $p=0.0073$). By contrast, patients without ALF were more likely to report elevated coffee intake than those with ALF (29.3% vs 13.5%, $p<0.0001$). Intravenous drug use (IDU) was the main HIV transmission group reported by the study group (63.2%) (Table 1).

Comparing the different behavioral characteristics between women and men, we observed a higher proportion of patients with elevated coffee consumption among men than among women (30.1% vs 21.2%, $p=0.0042$). In addition, the mean number of alcohol units reported per week was significantly higher in men than in women (7.3 \pm 14.2 vs 4.1 \pm 8.5, $p<0.0001$), as was the percentage of patients reporting binge drinking (30.7% versus 20.3%, $p=0.0008$). (Table 1).

Association between elevated coffee consumption and ALF

After adjusting for age, undetectable HIV RNA, BMI, HCV treatment status, alcohol consumption and HIV transmission group, elevated coffee consumption was significantly associated with lower odds of ALF in the whole study population (aOR [95% CI] = 0.33 [0.18 – 0.61]) (Table 2).

Among men, elevated coffee intake was also significantly and inversely associated with ALF (0.28 [0.14 – 0.55]) after adjusting for potential confounders. However, among women, no

significant association was found between elevated coffee consumption and ALF (0.50 [0.15 – 1.69]). The same relationship was observed for obesity and HIV transmission group, which were associated with higher risk of ALF in men (5.59 [1.13 – 27.51] and 2.49 [1.19-5.20], respectively), but not in women.

Discussion

In this observational cohort of HIV-HCV co-infected patients, we investigated the association between coffee consumption and the risk of advanced liver fibrosis, both overall and according to sex. We found a significant association between elevated coffee consumption (at least 3 cups per day) and lower risk of advanced liver fibrosis in the whole study population. This association was significant in men but not in women even after multiple adjustment. This finding is not the result of a lack of study power, as the sample size of women was large enough to observe a similar association if it existed.

Our findings for the study population as a whole were consistent with those from previous studies that reported a protective effect of coffee consumption, even moderate, on liver fibrosis progression (including liver fibrosis, liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma) [2, 7, 16–21]. The mechanism by which coffee exerts a protective effect on the progression of liver fibrosis is becoming increasingly understood. Coffee contains many active components, including caffeine, polyphenols and cholinergic acids, that are known to have not only anti-fibrotic effects [22], but also anti-inflammatory, antioxidant activities, irrespective of the etiology of the particular liver pathology [23, 24]. In a randomized controlled trial of patients with HCV-related chronic liver disease [25], elevated consumption of coffee for 30 days was associated with a reduction in oxidative damage and lower collagen production, the latter being involved in hepato-fibrogenesis [26]. By suppressing the production of procollagen I and procollagen III (a serum marker of fibrosis) [27, 28] and consequently reducing the level of collagen, coffee consumption might exert a protective effect on liver fibrosis progression. In a critical review of experimental evidence on the beneficial effect of coffee against chronic liver disease, Salomone *et al.* [29] summarized the different ways by which the main bioactive components of coffee (caffeine and chlorogenic acids) act on the liver. Caffeine has an inhibitory effect on the adenosine A_{2A} receptors, which play an important role in the regulation of collagen production and fibroblast activation via intracellular cAMP stimulation [28, 30, 31]. Chlorogenic acids act by activating the Nrf2 response promoting oxidative/electrophilic stress reduction [32]. Both caffeine and chlorogenic acids induce an anti-lipogenesis effect by downregulating SREBP-1c and related molecules, leading to the reduction of lipid accumulation in the liver [33]. They also induce cell autophagy [34] and stimulate PPAR- α gene expression, which is involved in increasing β -oxidation of fatty acids in the liver, leading to a reduced risk of liver fibrosis [35, 36]. All these pathways may contribute to suppress both

the production of inflammatory cytokines and the activation of hepatic stellate cells, leading to a slowdown of liver fibrogenesis. To a lesser extent, another pathway by which coffee may also indirectly act to slow liver fibrosis progression, and which could be therapeutically important, is the reduction of HCV replication by caffeic acid [37–39]. A previous study [38] showed that caffeic acid could inhibit HCV replication, particularly in HCV genotypes 1b and 2a, by inhibiting the initial stage of HCV infection between virion entry and the translation of the RNA genome. Since it has also been demonstrated that HCV RNA can contribute to the development of HCV-related liver fibrosis [40], it would appear that through this pathway, coffee could have a beneficial effect on the progression of liver fibrosis.

Most related studies have highlighted the beneficial effect of coffee consumption on the progression of liver disease, both in patients with chronic hepatitis C and in HIV-HCV co-infected patients. However, to date, potential sex-specific differences have not been explored. Studies have shown sex disparity in the development of liver-related disease. For example, the protective effect of reproductive hormones on liver fibrosis has been demonstrated in women with hepatitis C in studies that reported that pre-menopausal women were less likely to have advanced liver fibrosis than perimenopausal or postmenopausal women [41–44]. These studies suggest a possible antifibrotic and anti-apoptotic role of estrogens. In particular, among postmenopausal women with nonalcoholic fatty liver disease, Klair *et al.* showed that estrogen deficiency was associated with an increased risk of advanced liver fibrosis [45]. Similarly, the loss of a protective effect against progression of liver fibrosis in women over 50 years old could be explained by decreased estrogen levels. Estrogens reduce the lipid peroxide levels in the liver, inhibit hepatic stellar cell activation and consequently slow down the process of fibrogenesis in experimental models [46, 47], to the point that liver fibrosis could be considered an estrogen-dependent disease, whose risk of occurrence remains higher in the postmenopause period.

In our study, elevated coffee consumption was not significantly associated with the risk of advanced liver fibrosis in HIV-HCV co-infected women. Although we showed that men were more likely than women to be elevated coffee consumers, the proportion of elevated coffee consumers in HIV-HCV co-infected women was not negligible (a fifth of women) and the sample size provided sufficient statistical power to detect a significant association between coffee consumption and liver fibrosis. In our study population, three-quarters of the women were over 44 years of age and were thus probably in perimenopausal or postmenopausal period.

It is important to highlight the complexity of the mechanism of the action of coffee in women in terms of reduced liver fibrosis. In addition to the fact that coffee acts directly on the liver, it could also act indirectly via sex hormones, particularly estrogens. Among perimenopausal and postmenopausal women, high coffee consumption has been associated with higher plasma levels of sex hormone binding globulin (SHBG) [48, 49], which is the carrier of estrogen and testosterone, and consequently with decreasing bioavailable levels of these two hormones in the blood. Through this pathway, coffee consumption may be indirectly associated with a higher risk of advanced fibrosis in peri-menopausal and postmenopausal women. However, this harmful effect would be compensated for by its direct positive effect on the liver. This may partly explain why we did not find a significant effect of elevated coffee consumption on liver fibrosis in the women included in our study.

Our results also revealed that obese HIV-HCV co-infected patients were more likely to have ALF. This association was significant among men but not among women. and is consistent with previous results which showed that obesity increases the risk of liver fibrosis progression [50–53]. In a cohort study which included 460 patients with chronic hepatitis C, Hu et al. [54] showed a significantly higher risk of advanced liver fibrosis among obese patients. In the Women's Interagency HIV Study, Bailony et al. [55] found that a larger waist circumference, which is a marker of central obesity, was associated with liver stiffness in HIV-HCV-coinfected women.

Overall, our findings suggest the need for further exploration of this issue in order to increase understanding of the reasons why the intake of polyphenol-containing food, which are generally protective for the liver, seem to have a lower effect in women.

Some limitations need to be mentioned. The associations highlighted did not imply causality as the study was observational by design. Nevertheless, this is one of the few studies to have used a sex-stratified approach to identify possible differences in liver-related outcomes. In addition, behavioral data related to the consumption of alcohol, coffee and other substances were based on self-reports which may be affected by social desirability bias. However, there is little risk of underreporting concerning coffee consumption. Finally, reproductive health data were not available at the time of this study and we could not assess the effect of menopause or hormone therapy on the risk of ALF in the study population.

Conclusion

We found a beneficial association between drinking three or more cups of coffee per day and advanced liver fibrosis in HIV-HCV co-infected patients in general, but not in HIV-HCV co-infected women. Our findings provide further evidence that elevated coffee consumption has a protective effect on liver disease progression, including liver fibrosis. Further studies are needed on HIV-HCV co-infected women, not only to clarify the mechanism of action of coffee on liver fibrosis, but also to understand the role of hormonal factors on liver disease and their interaction with polyphenol intake.

ACKNOWLEDGMENTS

We thank all the members of the ANRS CO13-HEPAVIH Study Group*. We especially thank all the physicians and nurses involved in the follow-up of the cohort and all patients who took part in this study. Finally, our thanks to Jude Sweeney for the English revision and editing of our manuscript.

***The ANRS CO13-HEPAVIH Study Group**

Scientific Committee: D. Salmon (co-Principal investigator), L. Wittkop (co-Principal Investigator), P. Sogni (co-Principal Investigator), L. Esterle (project manager), P. Trimoulet, J. Izopet, L. Serfaty, V. Paradis, B. Spire, P. Carrieri, M.A. Valantin, G. Pialoux, J. Chas, I. Poizot-Martin, K. Barange, A. Naqvi, E. Rosenthal, A. Bicart-See, O. Bouchaud, A. Gervais, C. Lascoux-Combe, C. Goujard, K. Lacombe, C. Duvivier, D. Vittecoq, D. Neau, P. Morlat, F. Bani-Sadr, L. Meyer, F. Boufassa, S. Dominguez, B. Autran, A.M. Roque, C. Solas, H. Fontaine, D. Costagliola, L. Piroth, A. Simon, D. Zucman, F. Boué, P. Miaillhes, E. Billaud, H. Aumaître, D. Rey, G. Peytavin, V. Petrov-Sanchez, A. Pailhé.

Clinical Centres (ward / participating physicians): APHP Cochin, Paris (Médecine Interne et Maladies Infectieuses : D. Salmon, R. Usubillaga ; Hépatogastro-entérologie : P. Sogni ; Anatomopathologie : B. Terris ; Virologie : P. Tremeaux) ; APHP Pitié-Salpêtrière, Paris (Maladies Infectieuses et Tropicales : C. Katlama, M.A. Valantin, H. Stitou ; Hépatogastro-entérologie : Y. Benhamou ; Anatomopathologie : F. Charlotte ; Virologie : S. Fourati) ; APHP Pitié-Salpêtrière, Paris (Médecine Interne : A. Simon, P. Cacoub, S. Nafissa) ; APHM Sainte-Marguerite, Marseille (Service d'Immuno-Hématologie Clinique : I. Poizot-Martin, O. Zaegel, H. Laroche ; Virologie : C. Tamalet) ; APHP Tenon, Paris (Maladies Infectieuses et Tropicales : G. Pialoux, J. Chas, ; Anatomopathologie : P. Callard, F. Bendjaballah ; Virologie : C. Le Pendeven) ; CHU Purpan, Toulouse (Maladies Infectieuses et Tropicales : B. Marchou ; Hépatogastro-entérologie : L. Alric, K. Barange, S. Metivier ; Anatomopathologie : J. Selves ; Virologie : F. Larroquette) ; CHU Archet, Nice (Médecine Interne : E. Rosenthal ; Infectiologie : A. Naqvi, V. Rio ; Anatomopathologie : J. Haudebourg, M.C. Saint-Paul ; Virologie : C. Partouche) ; APHP Avicenne, Bobigny (Médecine Interne – Unité VIH : O. Bouchaud ; Anatomopathologie : M. Ziol ; Virologie : Y. Baazia) ; Hôpital Joseph Ducuing, Toulouse (Médecine Interne : M. Uzan, A. Bicart-See, D. Garipuy, M.J. Ferro-Collados ; Anatomopathologie : J. Selves ; Virologie : F. Nicot) ; APHP Bichat – Claude-Bernard, Paris (Maladies Infectieuses : A. Gervais, Y. Yazdanpanah ; Anatomopathologie : H. Adle-Biasette

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

C Cheneau, M Priester, C Bernard-Henry, E de Mautort, Virologie : P Gantner et S Fafi-Kremer), APHP Bichat-Claude Bernard (Pharmacologie : G. Peytavin)

Data collection: F. Roustant, I. Kmiec, L. Traore, S. Lepuil, S. Parlier, V. Sicart-Payssan, E. Bedel, F. Touam, C. Louisin, M. Mole, C. Bolliot, M. Mebarki, A. Adda-Lievin, F.Z. Makhoukhi, O. Braik, R. Bayoud, M.P. Pietri, V. Le Baut, D. Bornarel, C. Chesnel, D. Beniken, M. Pauchard, S. Akel, S. Caldato, C. Lions, L. Chalal, Z. Julia, H. Hue, A. Soria, M. Cavellec, S. Breau, A. Joulie, P. Fisher, C. Ondo Eyene, S. Ogoudjobi, C. Brochier, V. Thoirain-Galvan.

Management, statistical analyses: E. Boerg, P. Carrieri, V. Conte, L. Dequae-Merchadou, M. Desvallees, N. Douiri, L. Esterle, C. Gilbert, S. Gillet, R. Knight, F. Marcellin, L. Michel, M. Mora, C. Protopopescu, P. Roux, B. Spire, S. Tezkratt, I. Yaya, T. Barré, T. Rojas, V. Villes, M. Baudoin, M. Santos.

References

- [1] Kirk GD, Mehta SH, Astemborski J, et al. HIV, age, and the severity of hepatitis C virus-related liver disease: a cohort study. *Ann Intern Med* 2013; 158: 658–666.
- [2] Modi AA, Feld JJ, Park Y, et al. Increased caffeine consumption is associated with reduced hepatic fibrosis. *Hepatology* 2010; 51: 201–209.
- [3] Kelly EM, Dodge JL, Bacchetti P, et al. Moderate Alcohol use is not Associated with Fibrosis Progression in HIV/HCV Co-Infected Women: A Prospective Cohort Study. *Clin Infect Dis*. DOI: 10.1093/cid/cix716.
- [4] Khalaf N, White D, Kanwal F, et al. Coffee and Caffeine Are Associated With Decreased Risk of Advanced Hepatic Fibrosis Among Patients With Hepatitis C. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc* 2015; 13: 1521-1531.e3.
- [5] Molloy JW, Calcagno CJ, Williams CD, et al. Association of coffee and caffeine consumption with fatty liver disease, nonalcoholic steatohepatitis, and degree of hepatic fibrosis. *Hepatology* 2012; 55: 429–436.
- [6] Lim JK, Tate JP, Fultz SL, et al. Relationship between alcohol use categories and noninvasive markers of advanced hepatic fibrosis in HIV-infected, chronic hepatitis C virus-infected, and uninfected patients. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2014; 58: 1449–1458.
- [7] Liu F, Wang X, Wu G, et al. Coffee Consumption Decreases Risks for Hepatic Fibrosis and Cirrhosis: A Meta-Analysis. *PLoS ONE*; 10. Epub ahead of print 10 November 2015. DOI: 10.1371/journal.pone.0142457.
- [8] Carrieri MP, Lions C, Sogni P, et al. Association between elevated coffee consumption and daily chocolate intake with normal liver enzymes in HIV-HCV infected individuals: Results from the ANRS CO13 HEPAVIH cohort study. *J Hepatol* 2014; 60: 46–53.
- [9] Ruhl CE, Everhart JE. Coffee and caffeine consumption reduce the risk of elevated serum alanine aminotransferase activity in the United States. *Gastroenterology* 2005; 128: 24–32.
- [10] Carrieri MP, Protopopescu C, Marcellin F, et al. Protective effect of coffee consumption on all-cause mortality of French HIV-HCV co-infected patients. *J Hepatol*. Epub ahead of print 12 September 2017. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.08.005.
- [11] Costentin CE, Roudot-Thoraval F, Zafrani E-S, et al. Association of caffeine intake and histological features of chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2011; 54: 1123–1129.

- [12] Sarkar M, Dodge JL, Greenblatt RM, et al. Reproductive Aging and Hepatic Fibrosis Progression in Human Immunodeficiency Virus/Hepatitis C Virus-Coinfected Women. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2017; 65: 1695–1702.
- [13] Loko M-A, Salmon D, Carrieri P, et al. The French national prospective cohort of patients co-infected with HIV and HCV (ANRS CO13 HEPAVIH): Early findings, 2006-2010. *BMC Infect Dis* 2010; 10: 303.
- [14] Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology* 2006; 43: 1317–1325.
- [15] Bush K, Kivlahan DR, McDonnell MB, et al. The AUDIT alcohol consumption questions (AUDIT-C): an effective brief screening test for problem drinking. Ambulatory Care Quality Improvement Project (ACQUIP). Alcohol Use Disorders Identification Test. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1789–1795.
- [16] Bravi F, Bosetti C, Tavani A, et al. Coffee Reduces Risk for Hepatocellular Carcinoma: An Updated Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 1413-1421.e1.
- [17] Machado SR, Parise ER, Carvalho L de. Coffee has hepatoprotective benefits in Brazilian patients with chronic hepatitis C even in lower daily consumption than in American and European populations. *Braz J Infect Dis Off Publ Braz Soc Infect Dis* 2014; 18: 170–176.
- [18] Saab S, Mallam D, Cox GA, et al. Impact of coffee on liver diseases: a systematic review. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver* 2014; 34: 495–504.
- [19] Wadhawan M, Anand AC. Coffee and Liver Disease. *J Clin Exp Hepatol* 2016; 6: 40–46.
- [20] Kennedy OJ, Roderick P, Buchanan R, et al. Coffee, including caffeinated and decaffeinated coffee, and the risk of hepatocellular carcinoma: a systematic review and dose-response meta-analysis. *BMJ Open* 2017; 7: e013739.
- [21] Hodge A, Lim S, Goh E, et al. Coffee Intake Is Associated with a Lower Liver Stiffness in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease, Hepatitis C, and Hepatitis B. *Nutrients*; 9. Epub ahead of print 10 January 2017. DOI: 10.3390/nu9010056.
- [22] Shi H, Dong L, Jiang J, et al. Chlorogenic acid reduces liver inflammation and fibrosis through inhibition of toll-like receptor 4 signaling pathway. *Toxicology* 2013; 303: 107–114.
- [23] Delgado-Andrade C, Rufián-Henares JA, Morales FJ. Assessing the antioxidant activity of melanoidins from coffee brews by different antioxidant methods. *J Agric Food Chem* 2005; 53: 7832–7836.
- [24] Gutiérrez-Grobe Y, Chávez-Tapia N, Sánchez-Valle V, et al. High coffee intake is associated with lower grade nonalcoholic fatty liver disease: the role of peripheral antioxidant activity. *Ann Hepatol* 2012; 11: 350–355.

- [25] Cardin R, Piciocchi M, Martines D, et al. Effects of coffee consumption in chronic hepatitis C: a randomized controlled trial. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver* 2013; 45: 499–504.
- [26] Friedman SL. Mechanisms of Hepatic Fibrogenesis. *Gastroenterology* 2008; 134: 1655–1669.
- [27] Valva P, Casciato P, Diaz Carrasco JM, et al. The role of serum biomarkers in predicting fibrosis progression in pediatric and adult hepatitis C virus chronic infection. *PLoS One* 2011; 6: e23218.
- [28] Wang H, Guan W, Yang W, et al. Caffeine inhibits the activation of hepatic stellate cells induced by acetaldehyde via adenosine A2A receptor mediated by the cAMP/PKA/SRC/ERK1/2/P38 MAPK signal pathway. *PLoS One* 2014; 9: e92482.
- [29] Salomone F, Galvano F, Li Volti G. Molecular Bases Underlying the Hepatoprotective Effects of Coffee. *Nutrients*; 9. Epub ahead of print 23 January 2017. DOI: 10.3390/nu9010085.
- [30] Gessi S, Merighi S, Varani K, et al. Adenosine receptors in health and disease. *Adv Pharmacol San Diego Calif* 2011; 61: 41–75.
- [31] Wang Q, Dai X, Yang W, et al. Caffeine protects against alcohol-induced liver fibrosis by dampening the cAMP/PKA/CREB pathway in rat hepatic stellate cells. *Int Immunopharmacol* 2015; 25: 340–352.
- [32] Niture SK, Kaspar JW, Shen J, et al. Nrf2 Signaling and Cell Survival. *Toxicol Appl Pharmacol* 2010; 244: 37–42.
- [33] Murase T, Misawa K, Minegishi Y, et al. Coffee polyphenols suppress diet-induced body fat accumulation by downregulating SREBP-1c and related molecules in C57BL/6J mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2011; 300: E122–133.
- [34] Sinha RA, Farah BL, Singh BK, et al. Caffeine stimulates hepatic lipid metabolism by the autophagy-lysosomal pathway in mice. *Hepatology* 2014; 59: 1366–1380.
- [35] Cho A-S, Jeon S-M, Kim M-J, et al. Chlorogenic acid exhibits anti-obesity property and improves lipid metabolism in high-fat diet-induced-obese mice. *Food Chem Toxicol Int J Publ Br Ind Biol Res Assoc* 2010; 48: 937–943.
- [36] Vitaglione P, Morisco F, Mazzone G, et al. Coffee reduces liver damage in a rat model of steatohepatitis: the underlying mechanisms and the role of polyphenols and melanoidins. *Hepatology* 2010; 52: 1652–1661.
- [37] Batista MN, Carneiro BM, Braga ACS, et al. Caffeine inhibits hepatitis C virus replication in vitro. *Arch Virol* 2015; 160: 399–407.

- [38] Tanida I, Shirasago Y, Suzuki R, et al. Inhibitory Effects of Caffeic Acid, a Coffee-Related Organic Acid, on the Propagation of Hepatitis C Virus. *Jpn J Infect Dis* 2015; 68: 268–275.
- [39] Shen J, Wang G, Zuo J. Caffeic acid inhibits HCV replication via induction of IFN α antiviral response through p62-mediated Keap1/Nrf2 signaling pathway. *Antiviral Res* 2018; 154: 166–173.
- [40] Aoudjehane L, Bisch G, Scatton O, et al. Infection of Human Liver Myofibroblasts by Hepatitis C Virus: A Direct Mechanism of Liver Fibrosis in Hepatitis C. *PloS One* 2015; 10: e0134141.
- [41] Yang JD, Abdelmalek MF, Pang H, et al. Gender and menopause impact severity of fibrosis among patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatol Baltim Md* 2014; 59: 1406–1414.
- [42] Codes L, Asselah T, Cazals-Hatem D, et al. Liver fibrosis in women with chronic hepatitis C: evidence for the negative role of the menopause and steatosis and the potential benefit of hormone replacement therapy. *Gut* 2007; 56: 390–395.
- [43] Yoneda M, Thomas E, Sumida Y, et al. The influence of menopause on the development of hepatic fibrosis in nonobese women with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatol Baltim Md* 2014; 60: 1792.
- [44] Di Martino V, Lebray P, Myers RP, et al. Progression of liver fibrosis in women infected with hepatitis C: long-term benefit of estrogen exposure. *Hepatol Baltim Md* 2004; 40: 1426–1433.
- [45] Klair JS, Yang JD, Abdelmalek MF, et al. A longer duration of estrogen deficiency increases fibrosis risk among postmenopausal women with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatol Baltim Md* 2016; 64: 85–91.
- [46] Shimizu I. Impact of oestrogens on the progression of liver disease. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver* 2003; 23: 63–69.
- [47] Liu Q-H, Li D-G, Huang X, et al. Suppressive effects of 17 β -estradiol on hepatic fibrosis in CCl₄-induced rat model. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 1315–1320.
- [48] Kotsopoulos J, Eliassen AH, Missmer SA, et al. Relationship between caffeine intake and plasma sex hormone concentrations in premenopausal and postmenopausal women. *Cancer* 2009; 115: 2765–2774.
- [49] Goto A, Song Y, Chen BH, et al. Coffee and caffeine consumption in relation to sex hormone-binding globulin and risk of type 2 diabetes in postmenopausal women. *Diabetes* 2011; 60: 269–275.
- [50] Ortiz V, Berenguer M, Rayón JM, et al. Contribution of obesity to hepatitis C-related fibrosis progression. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2408–2414.

- [51] Nieminen U, Arkkila PET, Kärkkäinen P, et al. Effect of steatosis and inflammation on liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver* 2009; 29: 153–158.
- [52] El Ray A, Asselah T, Moucari R, et al. Insulin resistance: a major factor associated with significant liver fibrosis in Egyptian patients with genotype 4 chronic hepatitis C. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013; 25: 421–427.
- [53] Dyal HK, Aguilar M, Bhuket T, et al. Concurrent Obesity, Diabetes, and Steatosis Increase Risk of Advanced Fibrosis Among HCV Patients: A Systematic Review. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 2813–2824.
- [54] Hu SX, Kyulo NL, Xia VW, et al. Factors Associated With Hepatic Fibrosis In Patients With Chronic Hepatitis C: A Retrospective Study of a Large Cohort of U.s. Patients. *J Clin Gastroenterol* 2009; 43: 758–764.
- [55] Bailony MR, Scherzer R, Huhn G, et al. Association of HIV Infection, Hepatitis C Virus Infection, and Metabolic Factors With Liver Stiffness Measured by Transient Elastography. *J Infect Dis* 2013; 208: 1776–1783.

Table 1 – Main characteristics of the study population (N=1,019) at last available follow-up visit with a completed questionnaire according to sex and the presence of advanced liver fibrosis (FIB-4 >3.25): data from the ANRS CO13 HEPAVIH cohort

N=1,019	n (%)	Sex			Advanced liver fibrosis^{1‡} (50 missing values)		
		Male, N=710 (69.7%)	Female, N=309 (30.3%)	p-value (Chi-2)	No, N=824 (85.0%)	Yes, N=145 (15.0%)	p-value (Chi-2)
Age, years (NA=0) <i>Mean (±SD)</i> <i>Median (IQR)</i>	47.8 (±6.4) 47.7 (43.9 – 51.3)	47.7 (±6.3) 47.7 (44.0 – 51.3)	48.1 (±6.8) 47.8 (43.8 – 51.4)	0.3072*	47.4 (±6.3)	49.3 (±7.0)	0.0007*
Sex (NA=0) <i>Male</i> <i>Female</i>	710 (69.7) 309 (30.3)				570 (69.2) 254 (30.8)	106 (73.1) 39 (26.9)	0.3422
Living in a couple (NA=5) <i>No</i> <i>Yes</i>	526 (51.9) 488 (48.1)	368 (52.1) 338 (47.9)	158 (51.3) 150 (48.7)	0.8087	419 (51.0) 402 (49.0)	75 (52.1) 69 (47.9)	0.8165
High-school certificate (NA=152) <i>No</i> <i>Yes</i>	576 (66.4) 291 (33.6)	418 (69.1) 187 (30.9)	158 (60.3) 104 (39.7)	0.0119	451 (65.3) 240 (34.7)	95 (71.4) 38 (28.6)	0.1688
Employed (NA=5) <i>No</i> <i>Yes</i>	525 (51.8) 489 (48.2)	364 (51.6) 341 (48.4)	161 (52.1) 148 (47.9)	0.8898	408 (49.8) 411 (50.2)	88 (60.7) 57 (39.3)	0.0158
CDC clinical stage (NA=30) <i>Stage A</i> <i>Stage B</i> <i>Stage C</i>	446 (45.1) 260 (26.3) 283 (28.6)	309 (44.8) 177 (25.6) 204 (29.6)	137 (45.8) 83 (27.8) 79 (26.4)	0.5705	370 (45.0) 221 (26.9) 231 (28.1)	62 (42.9) 36 (24.8) 47 (32.4)	0.5673
CD4 count, cells/mm³ (NA=39) <i>Mean (±SD)</i> <i>Median (IQR)</i>	564 (±309) 516 (341 – 733)	541.5 (±299)	616.5 (±325)	0.0005*	593 (±311)	395 (±237)	<0.0001*

Obesity² (NA=64) <i>No</i> <i>Yes</i>	911 (95.4) 44 (4.6)	638 (95.5) 30 (4.5)	273 (95.1) 14 (4.9)	0.7937	764 (95.9) 33 (4.1)	126 (92.7) 10 (7.3)	0.0987
Receiving ART (NA=18) <i>No</i> <i>Yes</i>	50 (5.0) 951 (95.0)	32 (4.6) 662 (95.4)	18 (5.9) 289 (94.1)	0.4017	40 (4.9) 771 (95.1)	9 (6.3) 134 (93.7)	0.4965
Undetectable HIV RNA <i>No</i> <i>Yes</i>	92 (9.4) 887 (90.6)	62 (9.1) 622 (90.9)	30 (10.2) 265 (89.8)	0.5866	72 (8.8) 743 (91.2)	19 (13.3) 124 (86.7)	0.0940
HCV treatment status (NA=0) <i>Not yet treated</i> <i>On treatment/Treated, HCV chronic</i> <i>Treated, HCV-cured</i>	643 (63.1) 170 (16.7) 206 (20.2)	429 (60.4) 127 (17.9) 154 (21.7)	214 (69.3) 43 (13.9) 52 (16.8)	0.0271	520 (63.1) 115 (14.0) 189 (22.9)	96 (66.2) 44 (30.3) 5 (3.5)	<0.0001
Alcohol consumption[‡] (<i>Number of drinks per week</i>) (NA=47) <i>Mean (±SD)</i> <i>Median (IQR)</i>	6.3 (±12.9) 1 (0 – 5)	7.3 (±14.2)	4.1 (±8.5)	<0.0001*	5.7 (±12)	9.8 (±16.9)	0.0073*
Binge drinking^{3 ‡} (NA=18) <i>No</i> <i>Yes</i>	725 (72.4) 276 (27.6)	486 (69.3) 215 (30.7)	239 (79.7) 61 (20.3)	0.0008	596 (73.6) 214 (26.4)	94 (65.7) 49 (34.3)	0.0530
Elevated coffee consumption^{4 ‡} (NA=37) <i>No</i> <i>Yes</i>	713 (72.6) 269 (27.4)	479 (69.9) 206 (30.1)	234 (78.8) 63 (21.2)	0.0042	561 (70.7) 233 (29.3)	122 (86.5) 19 (13.5)	<0.0001
Cannabis consumption[‡] (NA=146) <i>No</i> <i>Yes</i>	629 (72.1) 244 (27.9)	434 (71.0) 177 (29.0)	195 (74.4) 67 (25.6)	0.3254	506 (71.7) 200 (28.3)	91 (74.6) 31 (25.4)	0.5068
Tobacco consumption (NA=97) <i>Never</i> <i>Past</i> <i>Current</i>	116 (12.6) 147 (15.9) 658 (71.5)	71 (11.1) 106 (16.6) 463 (72.3)	45 (16.0) 41 (14.5) 196 (69.5)	0.1106	102 (13.2) 123 (16.0) 545 (70.8)	13 (9.7) 21 (15.7) 100 (74.6)	0.5038

HIV transmission group (NA=3)				0.0609			0.0546
<i>Intravenous drug use</i>	642 (63.2)	460 (65.1)	182 (58.9)		509 (62.0)	102 (70.3)	
<i>Other</i>	374 (36.8)	247 (34.9)	127 (41.1)		312 (38.0)	43 (29.7)	

NA: number of missing data

* Student t – test

** Fisher’s test

IQR = interquartile range; SD = standard deviation.

¹: FIB-4 index ≥ 3.25 ; [‡]: 50 missing values

^{*}: During the previous 6 months

²: Based on the WHO classification for body mass index (BMI): Obesity was defined as having a BMI>30

³: Defined as reporting to have consumed six alcohol drinks (units) or more on one occasion during the previous 6 months.

⁴: Patients were classified as having elevated coffee consumption if they reported drinking 3 or more cups of coffee per day.

Table 2. Factors associated with ALF in HIV-HCV co-infected patients, sex-stratified analysis (ANRS CO13 HEPAVIH cohort, N = 1019).

	Mixed-effects logistic regression					
	All patients, N=1019		Men, N=710 (69.7%)		Women, N=309 (30.3%)	
	<i>cOR</i> [95% CI]	<i>aOR</i> [95% CI]	<i>cOR</i> [95% CI]	<i>aOR</i> [95% CI]	<i>cOR</i> [95% CI]	<i>aOR</i> [95% CI]
Age⁺	1.56 [1.27-1.91]***	1.68 [1.35-2.10]***	1.62 [1.32-2.23]***	1.69 [1.31-2.18]***	1.44 [0.98 – 2.12] ^o	1.60 [1.08-2.37]*
Sex	^o					
<i>Male</i>	1					
<i>Female</i>	0.60 [0.31 – 1.15]					
Living in a couple	^o				^o	
<i>No</i>	1		1		1	
<i>Yes</i>	0.80 [0.48 – 1.34]		1.06 [0.57 – 1.95]		0.36 [0.12 – 1.07]	
High-school certificate	^o					
<i>No</i>	1		1		1	
<i>Yes</i>	0.60 [0.29 – 1.20]		0.71 [0.30 – 1.64]		0.42 [0.11 – 1.64]	
Employment	**		**		^o	
<i>No</i>	1		1		1	
<i>Yes</i>	0.47 [0.28 – 0.77]		0.45 [0.25 – 0.82]		0.49 [0.17 – 1.38]	
CD4 count^{co}	0.74 [0.69 - 0.79]***		0.73 [0.67 - 0.79]***		0.77 [0.68 – 0.86]***	
Obesity²	^o	*	^o	*		
<i>No</i>	1	1	1	1	1	1
<i>Yes</i>	3.06 [0.83 – 11.25]	4.47 [1.12 – 17.82]	4.68 [0.97-22.59]	5.59 [1.13-27.51]	1.08 [0.03 – 44.44]	2.35 [0.06 – 91.66]
Receiving ART	*				*	
<i>No</i>	1		1		1	
<i>Yes</i>	0.34 [0.13 – 0.85]		0.68 [0.21-2.16]		0.07 [0.01 – 0.48]	
Undetectable HIV RNA	**	**	^o		**	**
<i>No</i>	1	1	1	1	1	1
<i>Yes</i>	0.40 [0.22-0.74]	0.38 [0.20 – 0.74]	0.51 [0.24 – 1.09]	0.57 [0.26 – 1.25]	0.22 [0.07 – 0.68]	0.17 [0.05 – 0.55]
HCV treatment status						
<i>Not yet treated</i>	1	1	1	1	1	1
<i>On treatment/Treated, HCV chronic</i>	3.10 [1.72 – 5.61]***	2.92 [1.60 – 5.32]***	3.00 [1.52 – 5.94]**	2.70 [1.36 – 5.38]***	3.07 [0.97 – 9.69] ^o	3.08 [1.002 – 9.47]*
<i>Treated, HCV-cured</i>	0.05 [0.02 – 0.16]***	0.05 [0.02 – 0.16]***	0.07 [0.02 – 0.24]***	0.07 [0.02 – 0.22]***	0.02 [0.001 – 0.28]**	0.03 [0.002 – 0.35]**
Alcohol consumption* (Number of drinks per week)	**	*	**			
	1.007 [1.002-1.01]	1.005 [1.001-1.01]	1.03 [1.01-1.05]		1.02 [0.97-1.07]	

Binge drinking^{2‡}						
<i>No</i>	1		1		1	
<i>Yes</i>	1.06 [0.63 – 1.77]		1.20 [0.66 – 2.19]		0.58 [0.18 – 1.83]	
Elevated coffee consumption^{3‡}	***	***	***	***	°	
<i>No</i>	1	1	1	1	1	1
<i>Yes</i>	0.34 [0.19 – 0.60]	0.33 [0.18 – 0.61]	0.31 [0.16 – 0.61]	0.28 [0.14-0.55]	0.40 [0.12 – 1.33]	0.50 [0.15 – 1.69]
Cannabis consumption[‡]						
<i>No</i>	1		1		1	
<i>Yes</i>	0.88 [0.46 – 1.70]		1.03 [0.50 – 2.15]		0.49 [0.11 – 2.17]	
Tobacco consumption	°		°			
<i>Never</i>	1		1		1	
<i>Past</i>	2.79 [0.90 – 8.64]°		3.30 [0.81 – 13.52]°		1.61 [0.18 – 14.08]	
<i>Current</i>	2.30 [0.87 – 6.10]°		2.43 [0.71 – 8.36]°		1.91 [0.33 – 10.91]	
HIV transmission group	**	*	**	*		
<i>Injecting drugs</i>	2.33 [1.25 – 4.36]	2.07 [1.10 – 3.90]	2.82 [1.35 – 5.87]	2.49 [1.19-5.20]	1.33 [0.40 – 4.42]	1.45 [0.47 – 4.47]
<i>Other</i>	1	1	1	1	1	1

cOR=crude odds ratio; aOR=adjusted odds ratio; CI=confidence interval; ALF=advanced liver fibrosis; SD=standard deviation; IQR=interquartile range;

* : p<0.05; **: p<0.01; ***: p<0.001

°: Eligible for multivariable analysis (p<0.20)

†: For each additional 5 years; ∞: for each additional 50 cells/mm³

‡ : During the previous 6 months

¹: Based on the WHO classification for body mass index (BMI): Obesity was defined as having a BMI>30

²: Defined as reporting to have consumed six alcohol drinks (units) or more on one occasion during the previous 6 months.

³: Patients were classified as having elevated coffee consumption if they reported drinking 3 or more cups of coffee per day.

Annexe 6 :

Article sur l'analyse des facteurs associés au surpoids et à l'obésité chez les patients coinfectés VIH-VHC, soumis au journal «Antiviral therapy».

Increased risk of overweightness and obesity after HCV clearance in patients co-infected with HIV and hepatitis C virus (HCV) (ANRS CO13-HEPAVIH cohort)

Issifou Yaya^{1,2*}, Camelia Protopopescu^{1,2}, Linda Wittkop^{3,4,5}, Fabienne Marcellin^{1,2}, Laure Esterle^{3,4}, Isabelle Poizot-Martin^{1,6}, Eric Rosenthal^{7,8}, Firouzé Bani-Sadr⁹, Karine Lacombe^{10,11}, Philippe Morlat¹², Gilles Pialoux¹³, Dominique Salmon-Ceron^{14,15}, Philippe Sogni¹⁶, Maria-Patrizia Carrieri^{1,2} and the ANRS CO13-HEPAVIH Study Group.

¹ Aix Marseille Univ, INSERM, IRD, SESSTIM, Sciences Economiques & Sociales de la Santé & Traitement de l'Information Médicale, Marseille, France

² ORS PACA, Observatoire régional de la santé Provence-Alpes-Côte d'Azur, Marseille, France

³ Univ. Bordeaux, ISPED, Centre INSERM U1219-Bordeaux Population Health, F-33000 Bordeaux, France

⁴ INSERM, ISPED, Centre INSERM U1219- Bordeaux Population Health, F-33000 Bordeaux, France

⁵ CHU de Bordeaux, Pole de sante publique, F-33000 Bordeaux, France

⁶ Aix Marseille Univ, APHM Sainte - Marguerite, Service d'Immunohématologie clinique, Marseille, France

⁷ Nice Sophia-Antipolis University, Nice, France

⁸ Department of Internal Medicine, L'Archet Hospital, Nice, France

⁹ Service de médecine interne, maladies infectieuses et immunologie clinique, Centre Hospitalier Universitaire de Reims Université de Reims, Champagne-Ardenne.

¹⁰ Assistance Publique des Hôpitaux de Paris, Hôpital Saint-Antoine, Service Maladies infectieuses et tropicales, Paris, France ;

¹¹: UMPC (Université Pierre et Marie Curie), UMR S1136, Institut Pierre Louis d'Epidémiologie et de Santé Publique, Paris, France

¹² Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux, Service de médecine interne, hôpital Saint André, Bordeaux, France ;

¹³ Service des maladies infectieuses et tropicales à l'hôpital Tenon, AP-HP, Paris, France

¹⁴ Université Paris Descartes

¹⁵ Service Maladies infectieuses et tropicales, AP-HP, Hôpital Cochin, Paris, France

¹⁶ Service Maladies infectieuses et tropicales, AP-HP, Hôpital Cochin, Paris, France; Université Paris Descartes, UMR-S1016, Paris, France.

***Corresponding author.**

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

Tel.: +33 658217022.

E-mail address: iyayad@yahoo.fr

Funding

This work was supported by the French National Agency for Research on Aids and Viral Hepatitis (ANRS), with the participation of Abbott France; Glaxo-Smith-Kline; Roche; Schering-Plough; and INSERM's 'Programme Cohortes TGIR'. The funding sources were not involved in the study design, data analysis, or in the writing and submission of the manuscript.

Conflict of interest

The authors declare no conflicts of interests that pertain to this work.

Authors' contributions

Study concept and design: IY, CP, MPC. Acquisition of data: LW, LE, DSC. Analysis and interpretation of data: IY, CP, MPC. Drafting of the manuscript: IY, CP, FM, MPC. Critical revision of the manuscript for important intellectual content: IY, CP, LW, FM, LE, IPM, ER, FBS, KL, PM, GP, PS, DSC, PS, MPC. Statistical analysis: IY. Administrative, technical, or material support: FM, LE. Study supervision: IY, LW, DSC MPC. All authors have approved the final revised version of the manuscript.

Abstract = 260 (max=260 words)

Background & aims: Chronic infection with hepatitis C virus (HCV) in people living with HIV is often associated with metabolic disorders including overweightness and obesity. This study aimed to estimate the evolution of overweightness and obesity in HIV-HCV co-infected patients and also the impact of both HCV clearance and time-dependent factors on their prevalence.

Methods: This longitudinal study used data from the French multicenter prospective cohort ANRS C013-HEPAVIH. The study included patients who completed at least one self-administered questionnaire during follow-up. The outcome "overweightness or obesity" was defined as a body mass index (BMI) $\geq 25\text{kg/m}^2$. A mixed logistic regression model helped identify factors associated with the outcome in this population.

Results: The analysis included 1,051 patients. The prevalence of overweightness and obesity was 18.3% at enrolment, and 27% in those still followed-up after five years. In the multivariable analysis, adjusted for both fixed (gender, antiretroviral therapy (ART) duration at enrolment) and time-dependent (time of follow-up, HCV clearance, cannabis use) variables; the interaction between time of follow-up and HCV clearance was significant, showing an increased risk of overweightness and obesity over time after clearance, with adjusted odds ratio [95% confidence interval] of 2.67 [1.53–4.65] per year. ART duration at enrolment (0.91 [0.86-0.96] per year), women (0.43 [0.24-0.76]) and cannabis use (0.17 [0.04-0.74]) were negatively associated with overweightness/obesity.

Conclusions: After HCV clearance, HIV-infected patients are at risk of overweightness and obesity. This risk is lower in women and cannabis users. Sustained monitoring of HIV-HCV co-infected patients, even after clearance, is needed to control the risk of overweightness and metabolic disorders.

Keywords: HIV-HCV co-infection, obesity, overweight, antiviral therapy, HCV clearance, France

Background

Chronic infection with hepatitis C virus (HCV) in people living with HIV is often associated with systemic inflammation and comorbidities but also with a high risk of morbidity and mortality ¹. In the era of the generalization of successful antiretroviral treatments (ART), HIV infection is considered a chronic disease and a risk factor for metabolic disorders, such as impaired glucose metabolism and insulin resistance, dyslipidemia and lipodystrophy ². In HIV-infected patients, especially those receiving ART, metabolic disorders such as overweightness and obesity are relatively frequent and concern approximately one-fifth of patients ^{3,4}. In addition, in the natural history of HCV infection, obesity is often mentioned as a consequence of metabolic lipid disorders causing an accumulation of fat cells. Several previous studies have reported that approximately one fifth of patients with chronic HCV infection are also obese ^{4,5}. In these patients, obesity promotes hepatic steatosis and the rapid progression of liver fibrosis ⁶. During HCV treatment, obesity creates a condition of cellular inflammation and insulin resistance. With first-generation interferon (IFN)-based HCV therapy, obesity was associated with a poor response to treatment ⁷⁻⁹. Current HCV therapeutic strategies including direct-acting antivirals (DAA) have nearly 100% cure rates ¹⁰. However, even after HCV clearance, metabolic disorders may persist, and overweightness and obesity continue to expose HCV-cured patients to the same risks and health consequences as the general population.

Overweightness and obesity are important risk factors of type 2 diabetes and cardiovascular diseases ^{11,12}, but also as potential risk factors of cancer, including hepatocellular carcinoma, endometrial and kidney cancers ¹³⁻¹⁶.

Although curing HCV can decrease the burden of some comorbidities, overweightness and obesity are an important clinical proxy of increased risk of diabetes and other metabolic disorders, and constitute an important issue in HIV-HCV co-infected patients.

In France, few studies have investigated obesity and its risk factors in HIV-HCV co-infected patients. Based on longitudinal data from the national cohort ANRS CO13-HEPAVIH, this study aimed to analyze the evolution of overweightness and obesity during a five-year follow-up, and to identify their correlates and the role of HCV clearance.

Methods

Study Design

This is a longitudinal study based on data collected from patients co-infected with HIV and HCV enrolled in the cohort ANRS CO13-HEPAVIH and followed up between 2005 and 2014 in 20 French medical centers. The cohort's methodology is extensively described elsewhere¹⁷. Clinical and biological data, as well as data related to HCV treatment and ART were collected during annual follow-up visits (or biannual visits for patients with cirrhosis).

Demographic and socio-behavioral data were collected from self-administered questionnaires (SAQ) at enrolment and during the annual visits.

Study population

The current study focuses on HIV-HCV co-infected patients with available records in the HEPAVIH socio-behavioral database as of 21 November 2014 and who completed at least one SAQ during their five year follow-up. For each patient, the study follow-up period started at the first visit with an available SAQ and included all visits with an available SAQ (Figure1).

Variables

Outcome variable: overweightness and obesity

In this study, the patient's weight status is defined by the body mass index (BMI), which is the ratio of weight (in kg) to the square of height (in meters). A patient with a BMI between 25 and 30 is considered overweight while someone with a BMI ≥ 30 is considered obese. The outcome of the study was the time-varying dichotomous variable "overweightness and obesity" defined as 1 if the patient had a BMI ≥ 25 and 0 otherwise.

Explanatory variables

Clinical variables

In this study, anemia was defined as a hemoglobin rate lower than 13g/mm³ in men or 12g/mm³ in women. As we consider that all the patients included in this cohort had their HIV infection controlled, it became important to explore the effect of the anemia.

For clinical symptoms of HIV infection, we used the CDC classification of HIV/AIDS stages. For HCV infection treatment, eligible patients at cohort enrolment received either a bitherapy (*Peg-IFN+ Ribavirin*) or a tritherapy (*Peg-IFN+ Ribavirin + Boceprevir/telaprevir*) according to the recruitment phase.

HCV clearance was defined as sustained virologic response (SVR) 12 weeks after the end of HCV treatment.

Other clinical variables considered in the analyses included HIV plasma viral load, the nadir of CD4, and antiretroviral therapy (ART) duration at the first visit. A detectable HIV viral load

was defined as having a plasma HIV RNA level higher than the given hospital laboratory assay's threshold. Information concerning diabetes, current ART treatment history was also available at each follow-up visit.

For the evaluation of liver fibrosis, we used the FIB-4 index, which was calculated by AST, ALT, age and platelets count. Advanced liver fibrosis was defined at each visit as FIB-4 index >3.25 .

Sociodemographic variables

In this study, patients who were neither the tenant nor the owner of their housing were considered to have unstable housing (patients who reported living in hotels, accommodation centers, on the street or in therapeutic apartments were considered to have unstable housing). Educational level, living in a couple or not, and being employed or not were also included in the analysis.

Behavioral variables

Alcohol consumption was measured using the AUDIT-C questionnaire, with a score between 0 and 12. Hazardous alcohol consumption was defined as a score ≥ 4 for men and ≥ 3 for women¹⁸. Binge drinking was defined as consuming six or more alcoholic drinks on one occasion during the previous month.

Patients were asked about their consumption of psychoactive substances including cannabis, during the previous month.

Tobacco consumption was assessed in face-to-face interviews with physicians (smoking status, history of smoking).

Coffee and chocolate consumption were also included to assess their effect on the evolution of co-infection and its comorbidities.

All explanatory variables were time-dependent, except gender, patient's age and duration of ARV treatment. In order to avoid any collinearity issues in the multivariable model, we considered both the age of the patient and the duration of ARV treatment at study enrolment.

Statistical analysis

Descriptive and explanatory analyses were used to describe the characteristics of patients at the first visit with an available SAQ, and to explore the possible associations between patients' overweightness and/or obesity and their clinical and socio-behavioral characteristics. For continuous variables, means and standard deviations were calculated, while for categorical variables we calculated proportions. The Pearson chi-square test, Fisher exact test or Student t-test was used where appropriate in bivariate analysis.

We examined the trends of the proportion "overweightness and/or obesity" over years of follow-up. Joinpoint regression also was used to estimate significant changes in trends and when the changes occurred. Rate of changes were expressed as annual percent change (APC). This analysis was performed using the public software, Joinpoint Regression Program, Version 4.6.0.0. April 2018, National Cancer Institute.

The correlates of the outcome variable "overweightness and/or obesity" were identified using a mixed logistic regression model. All variables with a p-value <0.20 in the univariable analyses were introduced into the multivariable mixed logistic regression model.

We used a stepwise backward procedure based on the log-likelihood ratio test to obtain the final multivariable model. A 95% confidence level was applied throughout. SPSS Statistics 20 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) and SAS version 9.4 (SAS Institute, Cary, North Carolina, USA) were used for the statistical analyses.

Results

Weight status evolution during follow-up

Our study included 1,051 HIV-HCV co-infected patients with a total of 2,632 visits and an estimated median follow-up duration of 5.1 (interquartile range, IQR: 4.6-6.0) years.

In two-thirds of the visits (67.2%) during follow-up, patients' BMI was normal. Overweightness and obesity were observed in 20.9% of visits.

Patients' weight status evolved significantly during the follow-up. The proportion of patients with a BMI <25 decreased steadily over time, and conversely, the proportion of overweight or obese patients increased (khi-2 Mantel-Haenszel, $p = 0.0014$). Thus, over years of follow-up, the proportion of overweight or obese patients increased slightly with an Annual Percent Change (APC) estimated at 9.0% (95% CI: 6.5 - 11.6; $p < 0.0001$) (Figure 1).

Patient characteristics at the first visit

At the first visit with an available SAQ, 18.3% of patients in the study population were overweight or obese. 69.7% of the patients were men. Age at study enrolment varied between 19 and 80 years and half of them had at least 45 years old. More specifically, three-quarters were under 48 years of age. One third of patients had at least a high school certificate and almost half (49.0%) were employed. The majority of patients (91.4%) were receiving ART at the first visit, with a mean (SD) treatment duration estimated at 9.8 years (± 4.7) at the first visit. In overweight and obese patients, duration on ART was shorter (8.9 years (± 4.9); $p = 0.004$). Tobacco smoking was frequently reported (7 in 10 patients). Moreover, the proportion of current tobacco smokers was significantly lower ($p < 0.0001$) in overweight and obese patients. Finally, half of the study patients reported consuming cannabis. The proportion of those who consumed cannabis were significantly ($p < 0.0001$) lower (in overweightness and obesity subgroup (28.6%) than in patients with a BMI <25 (Table 1).

Factors associated with overweightness and obesity

Only the following variables were significantly associated with overweight or obesity ($p < 0.05$) in the univariable analysis: time of follow-up (i.e., time since enrolment), gender, ARV treatment duration at enrolment, HCV clearance and cannabis use (Table 2).

The likelihood of being overweight or obese increased by 49% for each additional year of follow-up.

Gender was also associated with being overweight or obese. Compared with men, women were 36% less likely to be overweight or obese at a given visit during the follow-up.

Patients who cleared HCV after antiviral treatment were 3.6 times more likely to be overweight or obese than other patients.

Finally, cannabis use appeared to have a protective effect against overweightness and obesity. The risk of being overweight or obese at each visit during follow-up was approximately 83% lower in cannabis users than in non-users.

The multivariable analysis confirmed these results. The adjusted odds ratio (aOR) [95% CI] associated with the duration of antiretroviral therapy at enrolment was 0.91 [0.86-0.96] per year, meaning that co-infected patients with a longer duration of ART at enrolment were less likely to be overweight or obese during the follow-up.

Cannabis use also exhibited a protective effect (an inverse association) on overweightness and obesity during follow-up, with an aOR [95% CI] estimated at 0.17 [0.04 – 0.74].

In the multivariable model, HCV clearance did not have a significant effect (aOR = 0.33; p = 0.142) on the risk of being overweight or obese at enrolment. However for each subsequent visit, the risk increased by 2.67 (aOR = 2.67 for the interaction term, p=0.046), highlighting the increased risk of overweightness or obesity over time after HCV clearance in these patients (Table 2).

Discussion

This is the first study using longitudinal data to explore the evolution of overweightness and obesity and their correlates among HIV-HCV co-infected patients. Our findings show that after HCV clearance, patients infected with HIV were at higher risk of overweightness and obesity but the risk was almost 60% and 80% lower in women and cannabis users, respectively.

The prevalence of overweightness and obesity steadily increased over the five-year follow-up period to approximately 27%. The prevalence of overweightness and obesity and associated complications has increased in the general population in recent years. In France, in 2012, almost 47% of adults in the general population were overweight or obese with socio-spatial inequalities being observed¹⁹. Although the prevalence in our population-specific study was lower than the average in the general population, the deleterious effects and health risks that overweightness and obesity generate in co-infected patients are nevertheless important, as these individuals experience the early onset and progression of inflammation and age-related diseases. Our results are consistent with previous literature focusing on HCV mono-infected and HIV-HCV co-infected patients. In a study conducted in Spain⁵ among HCV mono-infected patients, 37% were overweight or obese. Alwakeel et al.²⁰ also reported overweightness and obesity prevalence's of 38% and 31%, respectively, in patients with chronic hepatitis C consulted in a tertiary hospital in Egypt. This can partly be explained by the fact that HCV infection directly affects glucose metabolism, increasing the risk of diabetes and predisposing patients to obesity^{21,22}. In turn, obesity may promote progression of liver fibrosis and insulin resistance. Apart from the presence of HCV, several other factors may also influence overweightness and obesity in HIV-HCV co-infected patients.

In the ANRS CO13 HEPAVIH cohort, HCV clearance after IFN-based treatment was associated with increased risk of overweightness or obesity during follow-up. Female gender, longer duration of ART at enrolment and cannabis consumption were all negatively associated with the risk of being overweight or obese during follow-up.

HCV treatment not only targets HCV clearance but also the regression of liver fibrosis and other comorbidities^{23,24}. It provides the body with the possibility to restructure and recover itself, including a return to pre-disease weight. Generally, chronic HCV patients on IFN-based treatment are exposed to many adverse effects including fatigue, anorexia, and depressive symptoms. They may also experience weight loss during treatment^{25,26}. At the end of the treatment, patients are no longer exposed to these adverse effects and would therefore tend to return to their initial weight²⁷. Consistent with other studies, our study found a significant weight increase over time, and in particular, an additional independent weight increase over

time after HCV clearance. This weight increase may result in a higher risk of complications associated with these two conditions (liver disease progression, cardiovascular events), suggesting the need for early interventions and monitoring during post-clearance follow-up.

Although receiving ART in itself was not associated with weight status, the duration of ART at enrolment had a protective effect on the risk of being overweight or obese. For each one-year increase in the ART duration, the risk of being overweight or obese at a visit decreased by approximately 8%. The type of ART and its duration have also been associated with weight loss in patients co-infected HIV-HCV in previous studies²⁸⁻³⁰ and are probably a proxy of patients who have longer histories of HIV (and immune-suppression).

Among co-infected patients in the HEPAVIH cohort, cannabis consumption was protective against overweightness and obesity during follow-up. Our result is consistent with previous results in our cohort³¹, which showed this association in an analysis focusing on insulin resistance, and also with other studies in the general population³²⁻³⁴. In contrast, in previous studies, cannabis use has been associated with appetite stimulation in people living with HIV and in those with cancer who had a higher caloric intake³⁵⁻³⁸. This seemingly paradoxical action of cannabis is due to its modifying effect of the composition of the intestinal microbiota which plays a very important role in food flow and energy balance in the body³⁹⁻⁴¹. Cannabis consumption is associated with low rates of insulin resistance, and diabetes^{31,32}, but also with an increased lipid metabolism⁴².

As highlighted in previous studies²⁵, women in the cohort were less likely to be overweight or obese than men. One plausible explanation for this is that because women have a greater fat mass, they may be more exposed than men to the lipodystrophy effect of ART during follow-up. This might also be a beneficial effect on sustained virological response after HCV therapy^{7,8,25,43}.

Strengths and Limitations

The main strength of the study relies in its longitudinal nature and the availability of both clinical and behavioral factors data. However, some limitations need to be acknowledged. First, the use of the BMI index to measure weight status does not take into account body composition (type of adipose tissue, lean body mass, etc.) or the distribution of adipose tissue within the body. Additional anthropometric measurements, including waist size, thigh fat volume, and abdominal fat mass, would have provided an indicator more related to metabolic disorder risk. Unfortunately, such measurements were not scheduled in our cohort.

Conclusion

The findings of this study suggest that the prevalence of overweightness and obesity is not negligible in HIV-HCV co-infected patients and tends to naturally increase over time and after HCV clearance. The risk of overweightness is 50% and 80% lower in women and cannabis users, respectively. As overweightness and obesity in HIV-HCV co-infected patients can facilitate early occurrence of inflammation-related events even after HCV clearance, better clinical monitoring and interventions for weight control (dieting and physical activity), in particular after clearance, are needed to control the risk of overweightness and metabolic disorders in this population.

References

1. Pinto GS, Zanolla AF, Tovo CV, et al. Nutritional status and food intake of HCV/HIV coinfecting patients. *Nutr Hosp* 2016;33.
2. Samaras K, Wand H, Law M, et al. Prevalence of metabolic syndrome in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy using International Diabetes Foundation and Adult Treatment Panel III criteria: associations with insulin resistance, disturbed body fat compartmentalization, elevated C-reactive protein, and [corrected] hypoadiponectinemia. *Diabetes Care* 2007;30:113-119.
3. Jacobson DL, Tang AM, Spiegelman D, et al. Incidence of metabolic syndrome in a cohort of HIV-infected adults and prevalence relative to the US population (National Health and Nutrition Examination Survey). *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999 2006;43:458-466.
4. Biron A, Bobin-Dubigeon C, Volteau C, et al. Metabolic syndrome in French HIV-infected patients: prevalence and predictive factors after 3 years of antiretroviral therapy. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2012;28:1672-1678.
5. Ortiz V, Berenguer M, Rayón JM, et al. Contribution of obesity to hepatitis C-related fibrosis progression. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2408-2414.
6. Younossi ZM, McCullough AJ, Ong JP, et al. Obesity and non-alcoholic fatty liver disease in chronic hepatitis C. *J Clin Gastroenterol* 2004;38:705-709.
7. McCullough AJ. Obesity and its nurturing effect on hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:557-559.
8. Patton HM, Patel K, Behling C, et al. The impact of steatosis on disease progression and early and sustained treatment response in chronic hepatitis C patients. *J Hepatology* 2004;40:484-490.
9. Hadziyannis SJ, Sette H, Morgan TR, 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.
10. Rockstroh JK, Bhagani S. Managing HIV/hepatitis C co-infection in the era of direct acting antivirals. *BMC Med* 2013;11:234.
11. Sardarinia M, Akbarpour S, Lotfaliany M, et al. Risk Factors for Incidence of Cardiovascular Diseases and All-Cause Mortality in a Middle Eastern Population over a Decade Follow-up: Tehran Lipid and Glucose Study. *PLoS ONE* 2016;11.
12. Bell JA, Hamer M, Batty GD, et al. Incidence of Metabolic Risk Factors Among Healthy Obese Adults. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:871-873.
13. Vucenik I, Stains JP. Obesity and cancer risk: evidence, mechanisms, and recommendations. *Ann N Y Acad Sci* 2012;1271:37-43.

14. Chen Y, Wang X, Wang J, et al. Excess body weight and the risk of primary liver cancer: an updated meta-analysis of prospective studies. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990 2012;48:2137-2145.
15. Schlesinger S, Aleksandrova K, Pischon T, et al. Abdominal obesity, weight gain during adulthood and risk of liver and biliary tract cancer in a European cohort. *Int J Cancer* 2013;132:645-657.
16. Renehan AG, Soerjomataram I, Tyson M, et al. Incident cancer burden attributable to excess body mass index in 30 European countries. *Int J Cancer* 2010;126:692-702.
17. Loko M-A, Salmon D, Carrieri P, et al. The French national prospective cohort of patients co-infected with HIV and HCV (ANRS CO13 HEPAVIH): Early findings, 2006-2010. *BMC Infect Dis* 2010;10:303.
18. Bradley KA, Bush KR, Epler AJ, et al. Two brief alcohol-screening tests From the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): validation in a female Veterans Affairs patient population. *Arch Intern Med* 2003;163:821-829.
19. Eschwege E, Charles M-A, Basdevant A, et al. Enquête épidémiologique nationale sur le surpoids et l'obésité. Paris: INSERM / KANTAR HEALTH / ROCHE, 2012:60. http://www.roche.fr/content/dam/roche_france/fr_FR/doc/obepi_2012.pdf. Accessed September 21, 2016.
20. Alwakeel HR, Zaghla HE, Omar NA, et al. Spontaneous Weight Change during Chronic Hepatitis C Treatment: Association with Virologic Response Rates. *Int J Med Sci* 2013;10:1830-1836.
21. Kralj D, Jukić LV, Stojsavljević S, et al. Hepatitis C Virus, Insulin Resistance, and Steatosis. *J Clin Transl Hepatol* 2016;4:66-75.
22. Dyal HK, Aguilar M, Bhuket T, et al. Concurrent Obesity, Diabetes, and Steatosis Increase Risk of Advanced Fibrosis Among HCV Patients: A Systematic Review. *Dig Dis Sci* 2015;60:2813-2824.
23. Bani-Sadr F, Krastinova E, Fromentin D, et al. Severe transaminitis after interferon-ribavirin therapy in HIV/HCV-coinfected patients: influence of a sustained HCV response. *J Viral Hepat* 2012;19:431-435.
24. Loko M-A, Bani-Sadr F, Valantin M-A, et al. Antiretroviral therapy and sustained virological response to HCV therapy are associated with slower liver fibrosis progression in HIV-HCV-coinfected patients: study from the ANRS CO 13 HEPAVIH cohort. *Antivir Ther* 2012;17:1335-1343.
25. Bani-Sadr F, Lapidus N, Melchior J-C, et al. Severe weight loss in HIV / HCV-coinfected patients treated with interferon plus ribavirin: incidence and risk factors. *J Viral Hepat* 2008;15:255-260.
26. Alam I, Alam I, Ali I, et al. Weight loss in HCV patients can be used as a surrogate marker for evaluation of interferon (IFN- α) treatment efficacy - a prospective pilot study. *Pak J Pharm Sci* 2014;27:571-576.

27. Sajjad SF, Ahmed W uddin, Arif A, et al. Weight loss with interferon and ribavirin therapy in chronic hepatitis C patients. *JPMA J Pak Med Assoc* 2012;62:1229-1232.
28. Bani-Sadr F, Carrat F, Pol S, et al. Risk factors for symptomatic mitochondrial toxicity in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients during interferon plus ribavirin-based therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999 2005;40:47-52.
29. Lo Re V, Kostman JR, Gross R, et al. Incidence and risk factors for weight loss during dual HIV/hepatitis C virus therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999 2007;44:344-350.
30. Garcia-Benayas T, Blanco F, Soriano V. Weight loss in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 2002;347:1287-1288.
31. Carrieri MP, Serfaty L, Vilotitch A, et al. Cannabis Use and Reduced Risk of Insulin Resistance in HIV-HCV Infected Patients: A Longitudinal Analysis (ANRS CO13 HEPAVIH). *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2015;61:40-48.
32. Penner EA, Buettner H, Mittleman MA. The impact of marijuana use on glucose, insulin, and insulin resistance among US adults. *Am J Med* 2013;126:583-589.
33. Le Strat Y, Le Foll B. Obesity and cannabis use: results from 2 representative national surveys. *Am J Epidemiol* 2011;174:929-933.
34. Warren M, Frost-Pineda K, Gold M. Body mass index and marijuana use. *J Addict Dis* 2005;24:95-100.
35. James JS. Marijuana safety study completed: weight gain, no safety problems. *AIDS Treat News* 2000:3-4.
36. Rodondi N, Pletcher MJ, Liu K, et al. Marijuana use, diet, body mass index, and cardiovascular risk factors (from the CARDIA study). *Am J Cardiol* 2006;98:478-484.
37. Riggs PK, Vaida F, Rossi SS, et al. A pilot study of the effects of cannabis on appetite hormones in HIV-infected adult men. *Brain Res* 2012;1431:46-52.
38. Sansone RA, Sansone LA. Marijuana and Body Weight. *Innov Clin Neurosci* 2014;11:50-54.
39. Izzo AA, Piscitelli F, Capasso R, et al. Peripheral endocannabinoid dysregulation in obesity: relation to intestinal motility and energy processing induced by food deprivation and re-feeding. *Br J Pharmacol* 2009;158:451-461.
40. Izzo AA, Sharkey KA. Cannabinoids and the gut: new developments and emerging concepts. *Pharmacol Ther* 2010;126:21-38.
41. DiPatrizio NV. Endocannabinoids in the Gut. *Cannabis Cannabinoid Res* 2016;1:67-77.
42. Parray HA, Yun JW. Cannabidiol promotes browning in 3T3-L1 adipocytes. *Mol Cell Biochem* 2016;416:131-139.

43. Alsiö Å, Rembeck K, Askarieh G, et al. Impact of Obesity on the Bioavailability of Peginterferon- α 2a and Ribavirin and Treatment Outcome for Chronic Hepatitis C Genotype 2 or 3. PLoS ONE 2012;7.

ACKNOWLEDGMENTS

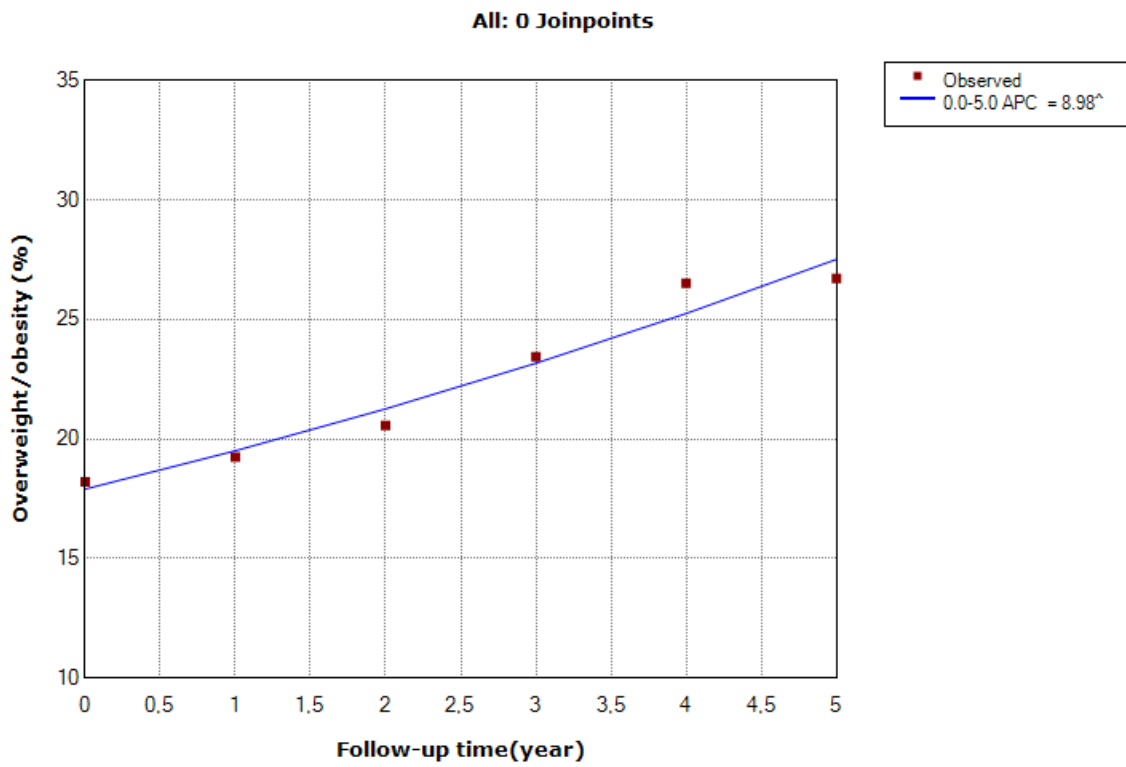
We thank all the members of the ANRS CO13-HEPAVIH Study Group*. We especially thank all physicians and nurses who were involved in the follow-up of the cohort and all patients who took part in this study. Finally, out thanks to Jude Sweeney for the English revision and editing of our manuscript.

***The ANRS CO13-HEPAVIH Study Group**

The ANRS CO13-HEPAVIH Study Group: Scientific Committee: D. Salmon (coordinating investigator), F. Dabis (co-coordinating investigator), L. Wittkop (scientific and methodological coordinator), L. Esterle (project manager), P. Sogni, P. Trimoulet, J. Izopet, L. Serfaty, V. Paradis, B. Spire, P. Carrieri, M.A. Valantin, G. Pialoux, J. Chas, I. Poizot-Martin, K. Barange, A. Naqvi, E. Rosenthal, A. Bicart-See, O. Bouchaud, A. Gervais, C. Lascoux-Combe, C. Goujard, K. Lacombe, C. Duvivier, D. Vittecoq, D. Neau, P. Morlat, F. Bani-Sadr, L. Meyer, F. Boufassa, S. Dominguez, B. Autran, A.M. Roque, C. Solas, H. Fontaine, D. Costagliola, L. Piroth, A. Simon, D. Zucman, F. Boué, P. Miaillhes, E. Billaud, H. Aumaître, D. Rey, S. Couffin-Cadiergues, and L. Marchand. Clinical centres and participating physicians: APHP Cochin, Paris (Médecine Interne et Maladies Infectieuses: D. Salmon, L. Alagna; Hépatogastro-entérologie: P. Sogni; Anatomopathologie: B. Terris; Virologie: A. Krivine); APHP Pitié-Salpêtrière, Paris (Maladies Infectieuses et Tropicales: C. Katlama, M.A. Valantin, H. Stitou; Hépatogastro-entérologie: Y. Benhamou; Anatomopathologie: F. Charlotte; Virologie: S. Fourati); APHP Pitié-Salpêtrière, Paris (Médecine Interne: A. Simon, P. Cacoub, S. Nafissa); APHM Sainte-Marguerite, Marseille (Service d'Immuno-Hématologie Clinique - CISIH: I. Poizot-Martin, O. Zaegel, M. Porcher; Virologie: C. Tamalet); APHP Tenon, Paris (Maladies Infectieuses et Tropicales: G. Pialoux, J. Chas, L. Slama; Anatomopathologie: P. Callard, F. Bendjaballah; Virologie: C. Le Pendeven); CHU Purpan, Toulouse (Maladies Infectieuses et Tropicales: B. Marchou; Hépatogastro-entérologie: L. Alric, K. Barange, S. Metivier; Anatomopathologie: J. Selves; Virologie: F. Larroquette); CHU Archet, Nice (Médecine Interne: E. Rosenthal; Infectiologie: Alissa Naqvi; Anatomopathologie: J. Haudebourg, M.C. Saint-Paul; Virologie: C. Partouche); APHP Avicenne, Bobigny (Médecine Interne – Unité VIH: O. Bouchaud; Anatomopathologie: M. Zioli; Virologie: Y. Baazia); Hôpital Joseph Ducuing, Toulouse (Médecine Interne: M. Uzan, A. Bicart-See, D. Garipuy, M.J. Ferro-Collados; Anatomopathologie: J. Selves; Virologie: F. Nicot); APHP Bichat – Claude-Bernard, Paris (Maladies Infectieuses: A. Gervais, Y. Yazdanpanah; Anatomopathologie: H. Adle-Biassette; Virologie: G. Alexandre); APHP Saint-Louis, Paris

(Maladies infectieuses: C. Lascoux-Combe, J.M. Molina; Anatomopathologie: P. Bertheau, J. Duclos; Virologie: P. Palmer); APHP Saint-Antoine (Maladies Infectieuses et Tropicales: K. Lacombe, P. Campa; P.M. Girard, Anatomopathologie: D. Wendum, P. Cervera, J. Adam; Virologie: C. Viala); APHP Bicêtre, Paris (Médecine Interne: C. Goujard, Elina Teicher; Virologie: C. Pallier; Maladies Infectieuses: D. Vittecoq); APHP Necker, Paris (Maladies Infectieuses et Tropicales: O. Lortholary, C. Duvivier, C. Rouzaud, J. Lourenco, F. Touam, C. Louisin; Virologie: A. Mélard); CHU Pellegrin, Bordeaux (Maladies Infectieuses et Tropicales: D. Neau, A. Ochoa, E. Blanchard, S. Castet-Lafarie, C. Cazanave, D. Malvy, M. Dupon, H. Dutronc, F. Dauchy, L. Lacaze-Buzy; Anatomopathologie: P. Bioulac-Sage; Virologie: P. Trimoulet, S. Reigadas); Hôpital Saint-André, Bordeaux (Médecine Interne et Maladies Infectieuses: P. Morlat, D. Lacoste, F. Bonnet, N. Bernard, M. Bonarek Hessamfar, J. Roger-Schmeltz, P. Gellie, P. Thibaut, F. Paccalin, C. Martell, M. Carmen Pertusa, M. Vandenhende, P. Mercier, D. Malvy, T. Pistone, M.C. Receveur, S. Caldato; Anatomopathologie: P. Bioulac-Sage; Virologie: P. Trimoulet, S. Reigadas); Hôpital du Haut-Levêque, Bordeaux (Médecine Interne: J.L. Pellegrin, J.F. Viillard, E. Lazzaro, C. Greib; Anatomopathologie: P. Bioulac-Sage; Virologie: P. Trimoulet, S. Reigadas); Hôpital FOCH, Suresnes (Médecine Interne: D. Zucman, C. Majerholc; Virologie: F. Guitard); APHP Antoine Béclère, Clamart (Médecine Interne: F. Boué, J. Polo Devoto, I. Kansau, V. Chambrin, C. Pignon, L. Berroukeche, R. Fior, V. Martinez; Virologie: C. Deback); CHU Henri Mondor, Créteil (Immunologie Clinique: Y. Lévy, S. Dominguez, J.D. Lelièvre, A.S. Lascaux, G. Melica); CHU Hôtel Dieu, Nantes (Maladies Infectieuses et Tropicales: E. Billaud, F. Raffi, C. Alavena; Virologie: A. Rodallec); Hôpital de la Croix Rousse, Lyon (Maladies Infectieuses et Tropicales: P. Miaillhes, D. Peyramond, C. Chidiac, F. Ader, F. Biron, A. Boibieux, L. Cotte, T. Ferry, T. Perpoint, J. Koffi, F. Zoulim, F. Bailly, P. Lack, M. Maynard, S. Radenne, M. Amiri; Virologie: T.T. Le-Thi); CHU Dijon, Dijon (Département d'infectiologie: L. Piroth, P. Chavanet M. Duong Van Huyen, M. Buisson, A. Waldner-Combernoux, S. Mahy, R. Binois, A.L. Simonet-Lann, D. Croisier-Bertin); CH Perpignan, Perpignan (Maladies infectieuses et tropicales: H. Aumaître); CHU Robert Debré, Reims (Médecine interne, maladies infectieuses et immunologie clinique: F. Bani-Sadr, D. Lambert, Y. Nguen, C. Rouger, J.L. Berger); CHRU Strasbourg (Le Trait d'Union: D. Rey, M. Partisani, M.L. Batard, C. Cheneau, M. Priester, C. Bernard-Henry, E. de Mautort, Virologie: P. Gantner et S. Fafi-Kremer). Data collection : D. Beniken, O. Braik, C. Lupin, C. Lions, A.-S. Ritleng, P. Honoré, V. Payssan, S. Breau, A. Joulie, M. Mole, C. Bolliot, F. Touam, F. André, H. Hue, L. Larmet, C. Brochier, V. Thoirain, M. Raho-Moussa, S. Ogoudjobi, M. Azar, D. Bornarel, S. Gohier, C. Chesnel, G. Maradan, C. Taieb, S. Hadjoudj,

M. Malet, I. Kmiec, P. Fischer, A. Palacin, M.P. Pietri, V. Le Baut, P. Guet, S. Le Puil, M. Mebarki, A. Fior, A. AddaLievin. Data monitoring, data management and statistical analyses: V. Conte, J. Delaune, L. Dequae Merchadou, N. Douiri, S. Gillet, C. Gilbert, A. Jacquet, R. Kherraz, M. Pouyles, F. Marcellin, M. Mora, F. Paraina, C. Protopopescu, I. Yaya, T. Rojas T. Barré.



^ Indicates that the Annual Percent Change (APC) is significantly different from zero at the alpha = 0.05 level.
Final Selected Model: 0 Joinpoints.

Fig. 1: Trend of the proportion of overweight and obese patients during the follow-up time

Table 1: Characteristics of HIV-HCV co-infected patients in the study population at the first follow-up visit with completed SAQ in the ANRS CO13 HEPAVIH cohort (N=1,051)

Patient characteristics	N (%)	Overweight or obesity		p ¹
		No n=836 (81.7%)	Yes n=187 (18.3%)	
Sociodemographic				
Age in years (N=1,051)				0.113 ²
Median (IQR)	45 (42 – 48)	-	-	
Mean (SE)	44.9 (±6.2)	44.8 (±6.1)	45.6 (±6.4)	
Gender (N=1,051)				0.069
Male	733 (69.7)	574 (68.7)	141 (75.4)	
Female	318 (30.3)	262 (31.3)	46 (24.6)	
Unstable housing^a (N=1,051)				0.743
Yes	26 (2.5)	19 (2.3)	5 (2.8)	
No	1,025 (97.5)	817 (97.7)	182 (97.2)	
Living in couple (N=1,046)				0.110
Yes	503 (48.1)	389 (46.8)	99 (53.2)	
No	543 (51.9)	443 (53.2)	87 (46.8)	
Employment (N=1,046)				0.054
Yes	513 (49.0)	393 (47.3)	103 (55.1)	
No	533 (51.0)	438 (52.7)	84 (44.9)	
Educational level (N=895)				0.351
No diploma	122 (13.6)	91 (12.7)	27 (17.1)	
Less than high school certificate	464 (51.9)	374 (52.4)	78 (49.4)	
High school certificate or more	309 (34.5)	249 (34.9)	51 (33.5)	
Clinical				
HIV<50copies/ml				0.745
No	371 (35.4)	294 (35.3)	68 (36.6)	
Yes	676 (64.6)	539 (64.7)	118 (63.4)	
HCV viral load, log₁₀UI/ml				0.719 ²
Median (IQR)	6.0 (4.7 – 6.5)	-	-	
Mean (SE)	5.1 (±2.0)	5.1 (±2.0)	5.2 (±1.9)	
Nadir CD4 (cells)				0.580 ²
Median (IQR)	151.5 (68.0– 249.5)	-	-	
Mean (SE)	174.3 (±144.5)	173.1 (±134.1)	181.5 (±189.0)	
FIB-4 index >3.25				0.663
No	863 (84.0)	695 (84.5)	153 (83.2)	
Yes	164 (16.0)	128 (15.5)	31 (16.8)	
Anemia^b (N=1,041)				0.400
Yes	149 (14.3)	114 (13.7)	30 (16.0)	
No	892 (86.7)	720 (86.3)	157 (84.0)	
Diabetes (N=1,006)				0.0004
Yes	158 (15.7)	112 (13.8)	44 (24.4)	
No	848 (84.3)	697 (86.2)	136 (75.6)	
CDC clinical stage (N=1,040)				0.211
Stage A	485 (46.6)	376 (45.1)	97 (52.1)	
Stage B	270 (26.0)	225 (27.0)	45 (24.2)	
Stage C	285 (27.4)	233 (27.9)	44 (23.7)	

¹ Chi2 test or Fischer exact test

² Student T-test

HIV transmission group				0.022
Injectable drug users	661 (63.1)	539 (64.36)	103 (55.4)	
Heterosexual	150 (14.3)	107 (12.8)	38 (20.4)	
Homosexual/bisexual	121 (11.5)	100 (12.0)	20 (10.8)	
Other	116 (11.1)	88 (10.6)	25 (13.4)	
Therapeutic				
ARV treatment (N=1,034)				0.708
Yes	945 (91.4)	754 (81.9)	167 (18.1)	
No	89 (8.6)	69 (80.2)	17 (19.8)	
ARV treatment duration at the first visit, in years (N=1,038)				0.004
Median (IQR)	10.3 (7.4– 12.9)	-	-	
Mean (SE)	9.8 (\pm 4.7)	10.02 (\pm 4.6)	8.9 (\pm 4.9) ³	
HCV infection clearance (N=1,051)				0.876
Yes	125 (11.9)	95 (11.4)	22 (11.8)	
No	926 (88.1)	741 (88.6)	165 (88.2)	
Additive behaviors				
Tobacco consumption (N=1,019)				<0.000
Never	130 (12.8)	91 (11.1)	36 (19.5)	1
Past	148 (14.5)	103 (12.6)	43 (23.2)	
Current	741 (72.7)	623 (76.3)	106 (57.3)	
Hazardous alcohol consumption^c (N=1,044)				0.867
Yes	356 (34.1)	284 (34.1)	64 (34.8)	
No	688 (65.9)	548 (65.9)	120 (65.2)	
Binge drinking^d (N=1,029)				0.440
Yes	315 (30.6)	257 (31.3)	51 (28.3)	
No	714 (69.4)	565 (68.7)	129 (71.7)	
Cannabis consumption^e (N=941)				<0.000
Yes	465 (49.4)	408 (53.6)	44 (28.6)	1
No	476 (50.6)	353 (46.4)	110 (71.4)	
Coffee consumption (N=1,043)				0.448
Fewer than 2 cups/day	535 (51.3)	414 (49.9)	101 (54.6)	
2 cups/day	228 (21.9)	185 (22.3)	40 (21.6)	
3 cups and more/day	280 (26.8)	231 (27.8)	44 (23.8)	
Chocolate consumption (N=1,036)				0.390
Less than 1 time / day	901 (87.0)	715 (86.4)	163 (89.6)	
1 time /day	80 (7.7)	65 (7.9)	13 (7.1)	
Several times /day	55 (5.3)	47 (5.7)	6 (3.3)	

^a Patients who reported living in hotels, accommodation centres, on the street or in therapeutic apartments were considered to have unstable housing.

^b Anemia was defined as a hemoglobin rate lower than 13g/mm³ in men or 12g/mm³ in women.

^c Alcohol use disorder identification consumption score ≥ 3 for women and ≥ 4 for men.

^d Binge drinking was defined as consuming six or more alcoholic drinks on one occasion during the previous month.

^e During the previous 4 weeks.

³ T-test

Table 2: Factors associated with overweightness and obesity in HIV-HCV co-infected patients in the

ANRS CO13 HEPAVIH cohort (N=1,046)

Patient characteristics	Mixed logistic regression model					
	Univariable			Multivariable		
	OR	95% CI	P-value	aOR	95% CI	P-value
<i>Follow-up time, in years</i>	1.49	1.13 – 1.97	0.005	1.39	0.93 – 2.06	0.106
Sociodemographic						
<i>Patient's age at the first visit, in years*</i>	1.02	0.99 – 1.05	0.242			
Gender*						
<i>Male</i>	1			1		
<i>Female</i>	0.64	0.44 – 0.93	0.019	0.43	0.24 – 0.76	0.004
Unstable housing^{a**}						
<i>No</i>	1					
<i>Yes</i>	3.40	0.15 – 78.39	0.427			
Living in a couple**						
<i>No</i>	1					
<i>Yes</i>	2.10	0.81 – 5.41	0.125			
Employment**						
<i>No</i>	1					
<i>Yes</i>	1.47	0.50 – 4.27	0.479			
Educational level**			0.227			
<i>No diploma</i>	1					
<i>Less than high school certificate</i>	0.63	0.35 – 1.15	0.134			
<i>High school certificate or more</i>	0.61	0.35 – 1.09	0.095			
Clinical						
HIV<50copies/ml**						
<i>No</i>	1					
<i>Yes</i>	0.90	0.63 – 1.28	0.558			
HCV viral load, log₁₀UI/ml**	1.05	0.92 – 1.20	0.442			
Nadir CD4 (cells)**	1.0	0.998 – 1.002	0.976			
FIB-4 index >3.25**						
<i>No</i>	1					
<i>Yes</i>	0.27	0.04 – 1.93	0.192			
Anemia^{b**}						
<i>No</i>	1					
<i>Yes</i>	1.08	0.30 – 3.81	0.911			
Diabetes**						
<i>No</i>	1					
<i>Yes</i>	1.34	0.38 – 4.67	0.648			
CDC clinical stage**			0.332			
<i>Stage A</i>	1					
<i>Stage B</i>	0.59	0.26 – 1.36	0.188			
<i>Stage C</i>	0.99	0.53 – 1.87	0.973			

Therapeutic						
ARV treatment**						
No	1					
Yes	2.48	0.12 – 50.76	0.548			
ARV treatment duration at the first visit, in years*						
	0.93	0.90–0.97	0.0002	0.91	0.86 – 0.96	0.0003
HCV infection treatment**						
None	1					0.404
Bitherapy	0.29	0.05 – 1.88	0.193			
Tritherapy	1.29	0.26 – 6.49	0.757			
HCV infection clearance**						
No	1			1		
Yes	3.59	1.10 – 11.75	0.035	0.33	0.04 – 2.65	0.142
Follow-up time * HCV infection clearance						
No				1		
Yes				2.67	1.53 – 4.65	0.046
Addictive behaviors						
Tobacco consumption**						
Never	1					0.123
Past	0.72	0.25 – 2.05	0.529			
Current	0.58	0.34 – 0.99	0.044			
Hazardous alcohol consumption^{c**}						
No	1					
Yes	1.19	0.37 – 3.84	0.775			
Binge drinking^{d**}						
No	1					
Yes	0.45	0.12 – 1.67	0.232			
Cannabis consumption^{e**}						
No	1			1		
Yes	0.17	0.04 – 0.71	0.016	0.17	0.04 – 0.74	0.018
Coffee consumption**						
Fewer than 2 cups/day	1					0.371
2 cups/day	1.50	0.45 – 5.02	0.509			
More than 2 cups/day	2.26	0.72 – 7.08	0.160			
Chocolate consumption **						
Less than 1 time / day	1					0.337
1 time /day	2.77	0.66 – 11.68	0.331			
Several times /day	1.39	0.21 – 9.04	0.870			

* Fixed variable, measured at baseline (i.e. at the first available visit of each patient).

** Time-varying variable,

^a Patients who reported living in hotels, accommodation centres, on the street or in therapeutic apartments were considered to have unstable housing.

^b Anemia was defined as a hemoglobin rate lower than 13g/mm³ in men or 12g/mm³ in women.

^c Alcohol use disorder identification consumption score ≥ 3 for women and ≥ 4 for men.

^d Binge drinking was defined as consuming six or more alcoholic drinks on one occasion during the previous month.

^e During the previous 4 weeks.