

ANRS CO13

HEPAVIH

Nombre de sujets inclus/attendus	Phase 1 : 1175 / 1400 dont 1048 ARN VHC positifs et 127 guéris après traitement anti-VHC par bithérapie Phase 2 : 199 / 400 dont 127 guéris spontanément et 72 traités par télaprevir ou boceprevir Phase 3 : 36 / 480, tous traités par DAA
Date de début et durée des inclusions	Phase 1 : décembre 2005 – décembre 2008 (3 ans) Phase 2 : septembre 2011 – 1er trimestre 2016 (5 ans) Phase 3 : 2e trimestre 2014 – 1er trimestre 2016 (2 ans)
Durée de l'étude	13 ans
Nombre de centres déclarés	27
Situation	Phase 1 : recrutement terminé en décembre 2008 Phase 2 : recrutement terminé en juin 2014 Phase 3 : recrutement en cours
Équipe de coordination	
Investigateurs coordonnateurs	D. Salmon-Ceron (Hôpital Cochin, Paris), F. Dabis (Inserm U897, Bordeaux)
Coordination scientifique et méthodologique	L. Wittkop (Inserm U897)
Chef de projet	M.A. Loko (Inserm U897)
Promoteur	Inserm-ANRS
Objectifs	<p>Principaux : - Décrire l'histoire naturelle de la co-infection VIH-VHC en termes de morbidité et de mortalité et investiguer ses déterminants et comprendre les interactions entre ces deux virus et leurs traitements.</p> <p>- 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 co-infectés par le VIH et le VHC.</p> <p>Secondaires :</p> <p>1. Objectifs cliniques</p> <ul style="list-style-type: none">- Estimer l'effet des nouvelles molécules (multi-thérapies) sur l'évolution clinique (fibrose, survenue des événements hépatiques et non hépatiques) des patients co-infectés par le VIH et le VHC en soins courants, y compris dans les populations particulières (patients ayant une hépatopathie sévère, hémophiles, hémodialysés ...).- Décrire l'accès aux nouvelles molécules et les caractéristiques des patients recevant une des nouvelles molécules- Déterminer les facteurs associés à l'évolution de la maladie hépatique (fibrose, autres événements hépatiques) avec les nouvelles combinaisons anti-VHC en soins courants- Décrire la tolérance clinique et biologique aux nouvelles molécules et combinaisons anti-VHC en soins courants chez les patients co-infectés par le VIH et le VHC- Fournir des estimations de la réponse virologique et de la tolérance (y compris à long terme) aux nouvelles molécules anti-VHC et à leurs combinaisons en soins courants et identifier les facteurs associés (viraux, génétiques, environnementaux et de l'hôte) <p>2. Objectifs virologiques</p> <ul style="list-style-type: none">- Evaluer la fréquence de survenue des résistances.- Identifier et caractériser les mutations de résistance observées en cas d'échec aux traitements.- Suivre l'évolution de variants résistants sélectionnés.- Analyser les facteurs associés pré et per-thérapeutiques liés à l'émergence de résistance.- Etudier l'impact du polymorphisme génétique sur la réponse aux traitements.- Evaluer l'impact des variants résistants mineurs avant traitement sur la réponse

- Décrire l'accès à et l'utilisation de ces nouvelles combinaisons thérapeutiques en France et comparer au cours du temps les caractéristiques psychosociales, comportementales et médico-biologiques des patients traités et non traités.
 - Etudier les interactions entre les comportements d'observance à ces nouveaux traitements anti-VHC et l'observance au traitement antirétroviral.
 - Evaluer le vécu des patients avec ces nouveaux traitements, en termes de qualité de vie et de toxicité perçue (symptômes ressentis) au début et à l'arrêt des traitements.
 - Comparer les critères précités entre les patients recevant ces nouveaux traitements et ceux traités jusqu'à présent par pegIFN + RBV.
 - Evaluer le rapport coût-efficacité des nouveaux traitements
5. Objectifs méthodologiques
- Adapter des méthodes biostatistiques déjà mises au point pour l'analyse des données de cohortes observationnelles telle que les modèles marginaux structuraux au contexte de la co-infection par le VIH et le VHC, pour estimer les effets des traitements et pour déterminer le moment optimal pour débiter un traitement anti-VHC.

Méthodologie	Cohorte nationale, prospective, multicentrique
Principaux critères d'inclusion	<p><u>Phase 1</u> : Patients adultes, infectés par le VIH, étant porteurs chroniques du VHC lors de l'inclusion (détection de l'ARN VHC par PCR, datant de moins d'un an) ou ayant une recherche négative de l'ARN VHC par PCR six mois après l'arrêt de traitement contre le VHC,</p> <p><u>Phase 2</u> : Patients ayant guéri spontanément du VHC en absence de traitement ou débutant un traitement anti-VHC par trithérapie (peg-IFN, ribavirine, télaprévir ou bocéprévir).</p> <p><u>Phase 3</u> : 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 peginterféron et/ou ribavirine, dans le cadre d'ATU ou d'AMM ou dans le cadre d'essais thérapeutiques ou Patients inclus précédemment dans les essais thérapeutiques de l'ANRS évaluant de nouvelles molécules contre le VHC tels que les essais ANRS HC 27 BocépreVIH, HC 26 TélapreVIH et ANRS HC 30 Quadrih ANRS HC 27.</p> <p>Pour les trois phases, patients suivis dans un des services participants et ayant donné leur consentement écrit.</p>
Modalités du suivi	Visite initiale et suivi annuel. Pour les patients ayant développé une cirrhose le suivi sera semestriel. En cas d'initiation d'un traitement anti-VHC quatre visites supplémentaires : à l'initiation du traitement, à 2 semaines (ou 4 semaines en cas d'impossibilité), à l'arrêt du traitement et six mois après l'arrêt du traitement si l'ARN est négatif à l'arrêt.
Biothèques	Constitution d'une biothèque comprenant des congélations de sérum (Inclusion, puis tous les ans ; S00, S02/S04, arrêt du traitement anti-VHC), plasma (Inclusion puis tous les ans ; S02/S04 du traitement anti-VHC) et sang total (Inclusion et M36).
Données	<p><u>Cliniques et épidémiologiques.</u></p> <p><u>Biologiques et notamment virologiques</u> : PCR VHC quantitative à J0 et M36 (annuelle si patients répondeurs) et lors de l'initiation et suivi d'un traitement anti-VHC.</p> <p><u>Autres</u> : recueil de score de qualité de vie et d'observance lors du traitement sous la forme d'auto-questionnaires</p>

Sous études

- 'Hepavih-Psy' : Cette enquête évalue de manière systématique auprès d'un échantillon de sujets co-infectés les troubles psychiatriques et cognitifs, ainsi que les conduites addictives. Cette étude identifiera également les facteurs socio-comportementaux ou cliniques associés à la survenue de ces troubles afin de mieux identifier les sous-groupes « à risque », dans un objectif de prévention.
- 'Génotypage intensif pour la compréhension de la pathogenèse des infections VIH, VHC et leurs interactions.' Le but est d'effectuer le génotypage par puce de dernière génération des patients de la cohorte, d'origine européenne et d'étudier les associations génome entier portant sur un ensemble de phénotypes liés à l'infection VIH et VHC, la réponse et la tolérance aux traitements antiVHC et antirétroviraux et le développement de phénotypes cliniques pour chacun des deux virus et, enfin, de réaliser le séquençage complet du gène IL28b pour une analyse ultrafine des