

# **VIH et COVID : quelles conséquences ?**

**Dominique Salmon et Antoine Cheret**

Assemblée Plénière du COREVIH Ile de France Sud

12 octobre 2020

# Plan

- Facteurs de sévérité du COVID chez les PVVIH
- Etude COVID-HIV
- Etude COVID-IP

# Facteurs de risque associés aux formes sévères de COVID

## MATERIELS ET METHODES

- Étude prospective observationnelle monocentrique
- Critères d'inclusions:
  - ✓ PVVIH suivis sur Cochin-Hôtel Dieu ou hospitalisés à Cochin
  - ✓ Ayant présenté une infection symptomatique confirmée ou probable à COVID-19
  - ✓ Entre le 1<sup>er</sup> mars et le 29 avril 2020
- Répartition des patients en 3 groupes de sévérité :
  - Bénigne: prise en charge ambulatoire
  - Sévère: oxygénorequérant
  - Critique: admission en unité de soins intensifs ou en réanimation
- Analyse uni et multivariée des facteurs associés à la sévérité

## RESULTATS

54 PVVIH ont présenté une forme symptomatique de COVID-19

### ❑ Caractéristiques immuno-virologiques (antérieur au COVID-19):

- Taux médian de CD4 : 583/mm<sup>3</sup> [IQR: 473 – 749]
- Nadir de CD4: 215/mm<sup>3</sup> [100–340]
- Charge virale VIH < 40 copies/mL: 96.2%
- Tous les patients étaient sous ARV
- Traitement antirétroviral : INTI 43 patients  
anti-intégrase 33 patients  
INNTI 25 patients  
IP 9 patients

### ❑ Caractéristiques de l' infection à SARS-CoV2

- ✓ Diagnostic
  - Confirmé : 38 patients (70,4%) dont 26 patients par RT-PCR
  - Probable : 16 patients (29,6%)
- ✓ Sévérité
  - Forme bénigne: 35 patients (65%)
  - Forme sévère: 14 patients (25.9%)
  - Forme critique: 5 patients (9.3%)

### ❑ Facteurs associés à la sévérité de la maladie COVID-19

#### En analyse multivariée

- Age: OR: 1.11 [95% CI: 1.02-1.22] p=0,02
- Sexe masculin: OR féminin: 0.10 [95% CI: 0.01-0.71] p=0,02
- Origine Afrique sub-saharienne: OR: 28.8 [95% CI: 3.30-250.9] p= 0,002
- Diabète et/ou obésité : OR: 12.49 [95% CI: 2.16-72.8] p=0,005

### Comparaison des formes modérées aux formes sévères et critiques de COVID-19 chez les PVVIH

	Population N=54	Forme bénigne N=35	Forme sévère N=14	Forme critique N=5	P value
Age, médiane en années, [interquartile]	54 [47-60]	51 [42-58]	57 [55-60]	62 [56-64]	0.06
Age > 65 ans, n (%)	6 (11.1)	4 (11.4)	1 (7.1)	1 (20)	0.64
Homme, n (%)	33 (61.1)	19 (54.3)	10 (71.4)	4 (80)	0.38
Femme, n (%)	21 (38.9)	16 (45.7)	4 (28.6)	1 (20)	
Origine ethnique					
-Européenne, n (%)	25 (46.3)	20 (57.1)	5 (35.7)	0	
-Afrique sub-saharienne, n (%)	24 (44.4)	11 (31.4)	8 (57.1)	5 (100)	0,08
-Afrique du Nord, n (%)	2 (3.7)	2 (5.7)	0	0	
-Amérique latine et du Sud, n (%)	3 (5.6)	2 (5.7)	1 (7.1)	0	
Tabagisme actif, n (%)	7 (13.0)	6 (17.1)	1 (7.1)	0	0,70
Toutes comorbidités, n (%)	30 (55.6)	15 (42.9)	10 (71.4)	5 (100)	0.02
Comorbidités cardiovasculaire, n (%)	25 (46.3)	13 (37.1)	7 (50.0)	5 (100)	0,03
IMC, kg/m <sup>2</sup> , [interquartile]	25.2 [22.5-28.4]	24.8 [21.8-27.9]	24.6 [23.9-27.7]	32.1 [27.9-33.2]	0.03
IMC ≥ 30kg/m <sup>2</sup> , n (%)	11 (20.4)	5 (14.3)	3 (21.4)	3 (60)	0.09
Diabète et/ou obésité, n (%)	14 (25.9)	5 (14.9)	5 (35.7)	4 (80)	0.004
Diabète, n (%)	5 (9.3)	0	3 (21.4)	2 (40)	0.002
Hypertension artérielle, n (%)	16 (29.6)	7 (20)	4 (28.6)	5 (100)	0.002
Traitement par IEC, n (%)	4 (7.4)	0	2 (14.3)	2 (40)	0.02
Insuffisance rénale, n (%)	3 (5.6)	0	1 (7.1)	2 (40)	0.006

Comorbidités cardiovasculaire: HTA, obésité, diabète et autres pathologies cardiaques.

Toutes comorbidités: HTA, obésité, diabète, autres pathologies cardiovasculaire, insuffisance rénale, maladie respiratoire, cirrhose, néoplasie active.

P value: analyse univariée, Kruskal-Wallis ou Chi-2 pour variable quantitative ou qualitative.

COVID-19 confirmée: (1) confirmation virologique d'infection à SARS-CoV-2 via RT-PCR semi quantitative; et/ou (2) aspect scannographique typique de pneumonie COVID-19; et/ou (3) contact antérieur avec un patient confirmé dans les 14 jours précédents le début des symptômes et au moins 2 symptômes majeurs de COVID-19 (fièvre > 38°, toux, anomalie parenchymateuse pulmonaire, dyspnée, anosmie sans obstruction nasale, agueusie).

COVID-19 probable: (1) au moins 3 symptômes majeurs ou (2) 2 symptômes majeurs et 2 mineurs (céphalée, pharyngite, rhinorrhée, asthénie prolongée, odynophagie, diarrhée, vomissement, signes cutanés, frissons ou (3) 1 majeur et 3 mineurs.

IEC: inhibiteur de l'enzyme de conversion

Insuffisance rénale: clairance de la créatinine < 60mL/min

# Description des patients VIH et COVID à partir d'une cohorte prospective espagnole

Cohorte Espagnole suivant 2873 PVVIH => 51 ont fait un COVID confirmé (35) ou suspecté (16) : taux d'infection 1,8%.

## Patients COVID + par rapport aux COVID –

- âge plus jeune (53,6 vs 59,7 ans)
- BMI plus élevé (25,5] versus 23,7 kg/m<sup>2</sup>)
- Plus traités par TDF (73% vs 38%, p = 0,0036), sans différence pour II et IP

## Caractéristiques des infections sévères

Hospitalisation dans 25% des cas dont 12% en USI

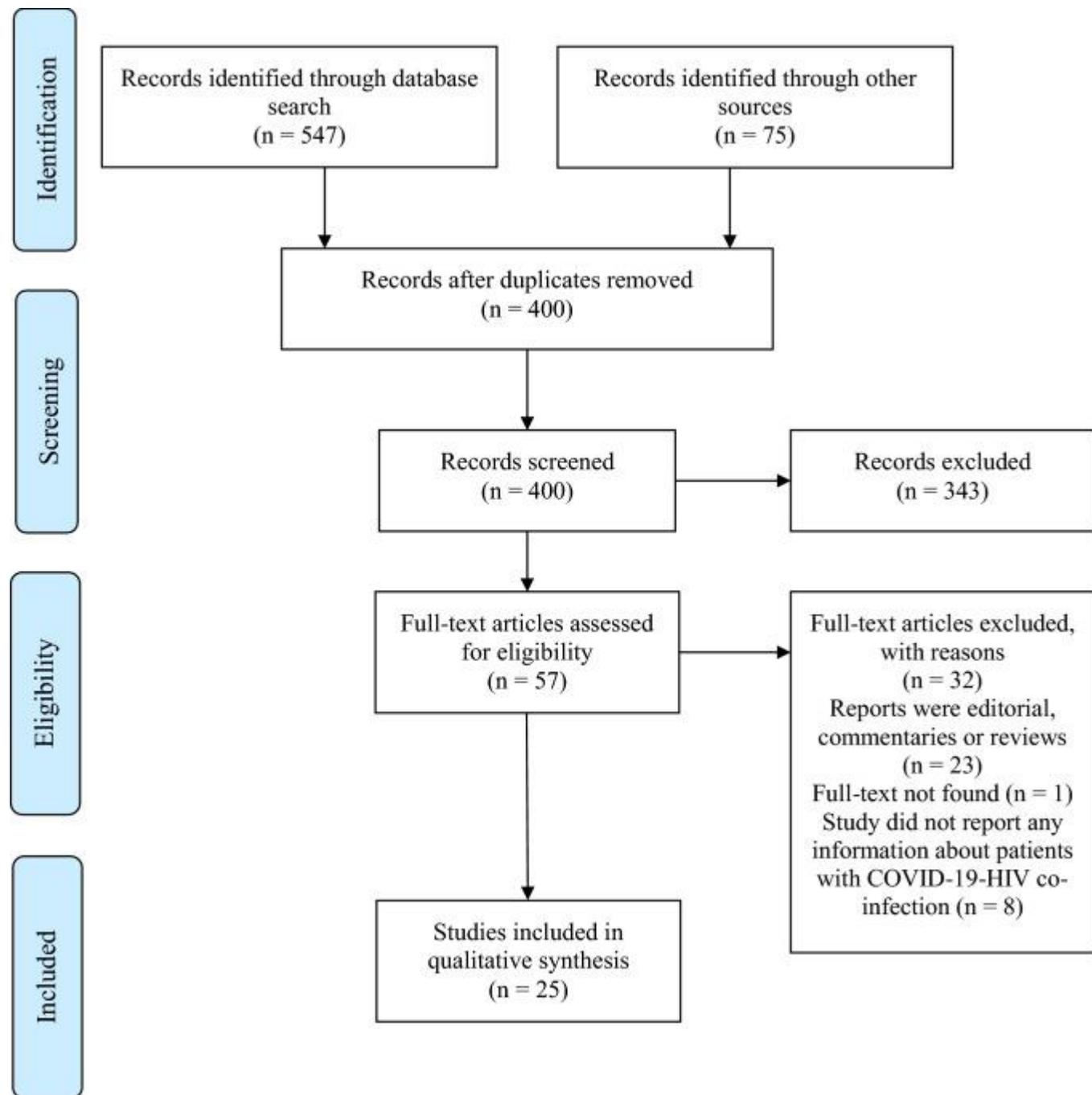
Mortalité globalement moins importante que population générale (4% vs 20%)

Clearance virale en 18 jours pour 68%. PCR restée + 40 jours dont 3 avec CD4 < 200/mm<sup>3</sup>

**En conclusion**, présentation clinique ne diffère pas entre PVVIH- et pop. générale. Le taux de CD4 < 200/mm<sup>3</sup> semble augmenter la gravité de la COVID et la persistance virale. Aucun traitement antirétroviral ne semble influencer l'évolution de l'infection

# Revue systématique des articles VIH et COVID

A partir de 547 publications et 25 rapports entre Le 1<sup>er</sup> décembre et le 1<sup>er</sup> juin 2020, sélection de 25 articles sur COVID et VIH



# Revue systématique des articles VIH et COVID

A partir de 547 publications et  
25 rapports entre Le 1<sup>er</sup>  
décembre et le 1<sup>er</sup> juin 2020,  
sélection de 25 articles sur  
COVID et VIH

- 252 patients dont 80,9% d'hommes, âge moyen 52.7 ans, 98% sous ARV.
- Nombreuses co-morbidités incluant hypertension (39.3%), obésité ou hyperlipidémie (19.3%), BPCO (18.0%), diabète (17.2%).
- 66.5% ont eu un COVID modéré (fièvre 74%, toux 58.3%).
- Les patients décédés étaient des hommes > 50 ans dans 90,5% et 64.5% avaient de plusieurs comorbidités

# En conclusion sur les facteurs de gravité du COVID chez les PVVIH

- Les formes sévères de COVID chez les PVVIH sont associées comme en population générale **à l'âge, au sexe masculin, au diabète, l'obésité**. Peut-être également à la BPCO et à l'ethnie noire.
- Le taux de CD4 ne semble jouer un rôle aggravant, que s'il est  $< 200/\text{mm}^3$ , en prolongeant notamment le délai de clearance virale
- La type de traitement ARV ne semble pas modifier la présentation clinique
- D'autres études épidémiologiques, séro-épidémiologiques sont nécessaires pour suivre la réponse immune, mieux préciser le rôle de l'immunodépression et des traitements.

VIDEO

- **Cohorte New-Yorkaise**
- Plus d'hommes
- Facteurs de risques connus avec plus grande prévalence que non VIH
- < 50 ans plus de risque d'intubation et de décès : plus de comorbidités
- Limites : statut immuno-virologique VIH, consommations de toxiques, origine ethnique

Table 1 (a) Baseline characteristics of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) with and without HIV infection; (b) risk of intensive care unit (ICU) admission, intubation and death in patients with COVID-19

(a)	With HIV infection (n = 161)	Without HIV infection (n = 8751)	P-value
Male	125 (78)	4797 (55)	< 0.001
Age			
≤ 50 years	38 (24)	2981 (34)	< 0.001
51–65 years	82 (51)	2450 (28)	
≥ 66 years	41 (25)	3320 (38)	
Hypertension	74 (46)	2610 (30)	< 0.001
Diabetes mellitus	46 (29)	1721 (20)	0.005
Dyslipidaemia	55 (34)	1639 (19)	< 0.001
Heart failure	15 (9)	664 (8)	0.41
Chronic kidney disease	39 (24)	881 (10)	< 0.001

Age group (years)	ICU admission (n = 1982)			Intubation (n = 752)			Death (n = 1258)		
	With HIV infection [n (%)]	Without HIV infection [n (%)]	RR (95% CI)	With HIV infection [n (%)]	Without HIV infection [n (%)]	RR (95% CI)	With HIV infection [n (%)]	Without HIV infection [n (%)]	RR (95% CI)
All	36 (22)	1946 (22)	1.01 (0.75–1.34)	19 (12)	733 (8)	1.41 (0.92–2.16)	23 (14)	1235 (14)	1.01 (0.69–1.48)
≤ 50	7 (18)	344 (12)	<b>1.60 (0.81–3.14)</b>	5 (13)	132 (4)	<b>2.97 (1.29–6.84)</b>	3 (8)	54 (2)	<b>4.36 (1.43–13.5)</b>
51–65	23 (28)	637 (26)	1.08 (0.76–1.54)	10 (12)	224 (9)	1.33 (0.74–2.42)	12 (15)	257 (10)	1.40 (0.82–2.38)
≥ 66	6 (15)	965 (29)	0.50 (0.24–1.06)	4 (10)	377 (11)	0.86 (0.34–2.19)	8 (20)	924 (28)	0.70 (0.38–1.31)

Values are n (%). Bold means 95% CI does not include 1.00.

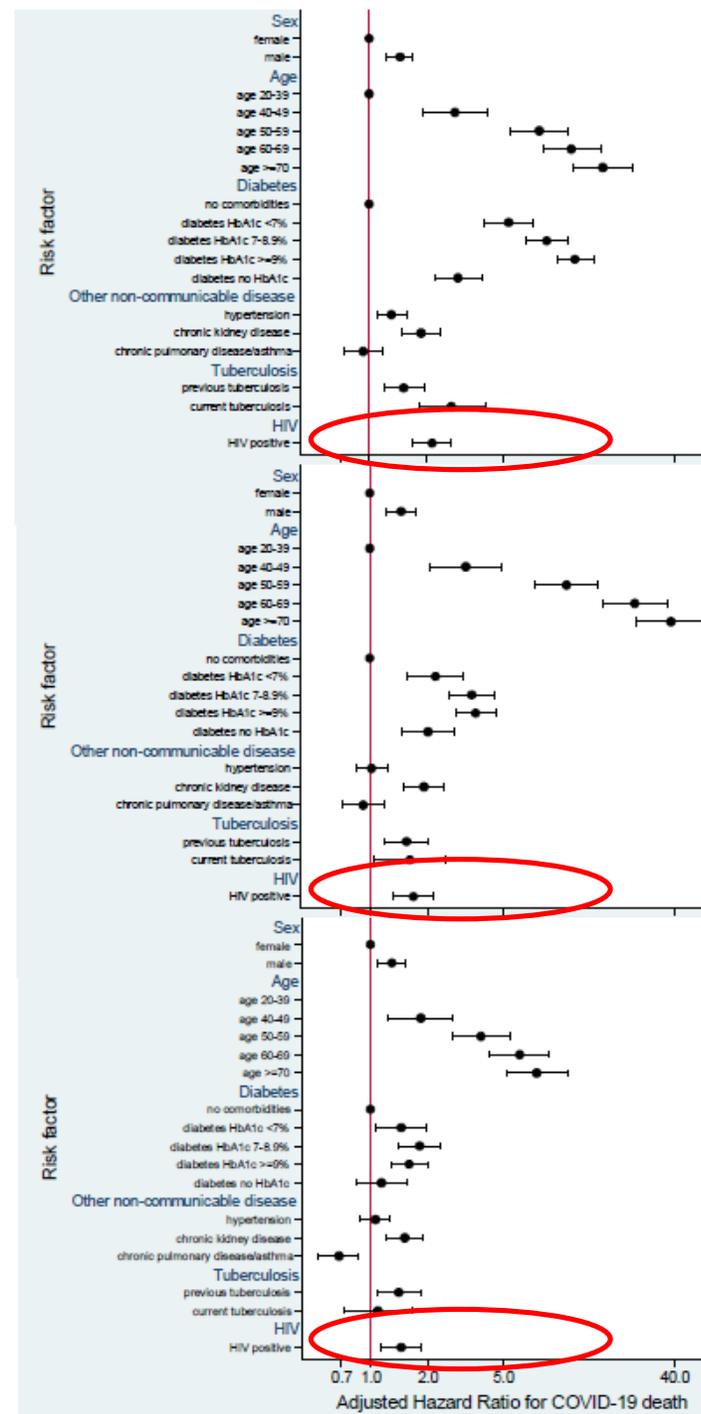
Patients with HIV infection: n = 161; patients without HIV infection: n = 8751.

CI, confidence interval; RR, relative risk.



VIDEO

- Etude en Afrique du Sud: 3,460,932 patients (16% HIV +)
- Etudier l'association entre décès liés au COVID-19 et VIH
- Calcul du ratio de mortalité des PVVIH vs non VIH avec modèle de Cox-proportional hazards models ajusté sur age, sexe, lieu d'habitation et comorbidités
- 22,308 ont été diagnostiqué COVID-19, dont 625 sont décédés
- **HIV + facteur de risque indépendant associé à une augmentation de la mortalité**



(i) all public sector patients  $\geq 20$  years with a public sector health visit in the previous 3 years (n=3,460,932)

(ii) all COVID-19 cases  $\geq 20$  years diagnosed before June 1, 2020 (n=15,203)

(iii) all hospitalized COVID-19 cases (n=2,978)

**L'impact de la co-infection avec le SRAS-CoV-2 chez les personnes vivant avec le VIH n'est pas complètement compris.**



VIDEO

# COVIDHIV

## Clinical and physopathological Characterisation Protocol for COVID-19 in People living with HIV

**Investigateur Coordonnateur : Dr Antoine Chéret**

Service de médecine interne et d'immunologie clinique du Pr Cécile Goujard, Hôpital Bicêtre

### Promoteur APHP

**Méthodologie** : Pr Laurence Meyer

Département d'épidémiologie et de santé publique, Hôpital Bicêtre

**Equipe associée méthodologie PRO** :

Dr Martin Duracinsky

URC-ECO, Hôpital Hotel-Dieu

**Référents projet APHP**

**DRCI-Siège** : Chef de projet siège : Akim Souag

**URC Paris Saclay Sud** :

Chef de projet URC : Fatoumata WAGGEH

ARC : Alya MARIR

**Responsables scientifiques laboratoires** :

Dr Avettand-Fenoel Véronique : Institut Cochin, Laboratoire de Virologie, hôpital Necker

Dr Roger Legrand Dr Delphine Desjardin, : Laboratoire d'immunomonitoring, Faculté de Médecine Paris-Saclay

Pr Anne Marie Roque Afonso : Laboratoire de virologie, hôpital Paul Brousse

**Responsable du CRB PARIS-SUD** : Pr Céline VERSTUYFT, Hôpital Bicêtre et Béclère



**MÉTHODOLOGIE** : Cohorte historico-prospective de PVVIH présentant COVID-19 avec constitution **d'une collection biologique**.  
**Etude immuno-virologique approfondie en lien avec les caractéristiques cliniques** chez les patients co-infectés COVID-19 et VIH.  
Seule cette étude à ce jour ayant cette approche combinée chez les PVVIH.

**BÉNÉFICES ATTENDUS** : Collectifs

## CHRONOLOGIE DE L'ÉTUDE

- ❖ Durée d'inclusion : 12 mois + Durée de participation : 6 mois.
- ❖ Durée totale de l'étude : 18 mois.

## POPULATION ÉTUDIÉE :

- ❖ **250 PVVIH** avec une infection confirmée par le SRAS-CoV-2 depuis le 01/01 2020 (PCR+ ou imagerie permettant de poser le diagnostic). **EXTENSION à 400 patients**
  - ❖ Uniquement pour les entretiens qualitatifs : 20 PVVIH sans COVID-19.
  - ❖ Nombre de centres : 39 centres en France (métropolitaine et outre-mer).
- ⇒ patients avec AME peuvent être inclus.



# Objectifs

- **Objectif principal**

**Décrire l'évolution de la maladie COVID-19 chez les patients infectés par le VIH-1, et plus précisément de :**

- Décrire **les caractéristiques cliniques et biologiques** de la maladie COVID-19 chez les PVVIH hospitalisés ou non.
- **Corréler** les caractéristiques cliniques avec les caractéristiques immuno-virologiques.
- Décrire **les complications majeures** et déterminer les **facteurs de mauvais pronostic**.
- Comparer les données obtenues avec celles des travaux similaires en cours chez les non-PVVIH. Cohortes **Frenchcovid, COVIDEF**



# 1.A Etude de l'impact de l'infection COVID sur le réservoir du VIH

Groupe de Véronique Avettand-Fenoel Institut Cochin, Hôpital Necker

- **Hypothèse :**

- **L'infection par le COVID pourrait entrainer une inflammation et une activation immunitaire qui se répercuterait sur le réservoir du VIH (augmentation de la taille du réservoir ? De son activité transcriptionnelle ? De la virémie résiduelle ?)**

- ✓ Le niveau des différents marqueurs viraux HIV est-il supérieur au moment de l'infection COVID par rapport à celui observé plusieurs mois plus tard?
- ✓ Si oui, à quel moment de la cinétique le niveau de chaque marqueur se stabilise-t-il?
- ✓ Y a t'il une différence de niveau de ces marqueurs VIH en fonction de la gravité de l'infection COVID (hospitalisés vs non hospitalisés)?
- ✓ Les niveaux observés sont-ils différents par rapport à ceux de patients traités par ARV depuis le stade chronique et contrôlés sous traitement, sans infection COVID (mêmes marqueurs VIH que ceux analysés dans les études ANRS Doluvoir et Bictivoir)?



## 1.B Impact de l'infection VIH sur la réplication du SARS-CoV-2

### Impact de l'infection COVID sur les infection virales latentes

Groupe de Anne-Marie Roque-Afonso, INSERM 1993, Paul Brousse

- **Hypothèses :**
  - L'infection VIH pourrait favoriser la réplication du SARS-CoV-2 : compartiments inhabituels, réplication prolongée
  - L'activation immunitaire liée à l'infection COVID pourrait modifier la réplication des virus latents
- **Etude prospective des charges virales SARS-CoV-2 à J0, J20, M3**
  - Dans différents compartiments : sang, sécrétions, urines, selles
  - Analyse génétique des variants potentiellement compartimentés, recherche de déterminants viraux (tropisme, sévérité)
- **Etude prospective des charges virales EBV, CMV, HSV à J0, J20, M3 et M6**
  - Réplication habituellement contrôlée par la réponse immunitaire et habituellement plus élevée en cas d'infection VIH : augmentation de la réplication par activation des sites de latence? Ou baisse du niveau réplication par effet antiviral ?



## 2. Etude des réponses immunes induites au cours de l'infection COVID chez des patients VIH+ et non VIH

Delphine Desjardins/Roger Le Grand, LIM, UMR1184, Hôpital Bicêtre

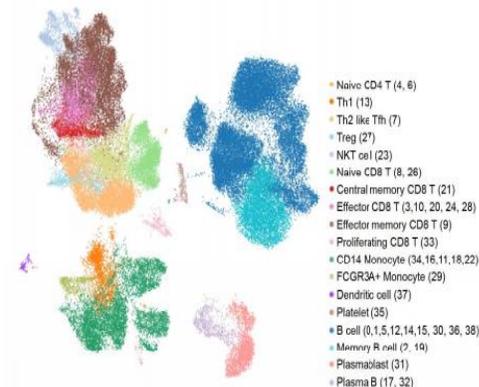
- **Objectifs principaux :**

1. Comparer les réponses immunologiques au stade précoce de l'infection par COVID entre les PVVIH (**cohorte COVIDHIV**) et la population générale (**cohorte COVIDEF**)
2. Caractériser la **dynamique et la persistance** des réponses de l'hôte à l'infection par COVID chez les PVVIH



## • Comparaison des réponses immunes entre les PVVIH et les patients non VIH à J0:

1. Caractérisation phénotypique de la dynamique des cellules myéloïdes, T et NK  
(*Cytométrie en Flux - PBMCs*)
2. Etude de la fonctionnalité des cellules T spécifiques du SARS-CoV-2  
(*ICS - PBMCs restimulés avec des pools de peptides spécifiques des protéines virales: Spike, Nucleocapsid and Membrane Proteins (Peptivator - Miltenyi Biotec)*)
3. Caractérisation de l'inflammation systémique  
(*Dosages cytokiniques par Multiplex*)
4. Analyse transcriptomique des cellules immunes par scRNAseq  
(*Chromium 10X Genomics - PBMCs*)



Xiaoying Fan et al.

*Single-cell RNA-seq and V(D)J profiling of immune cells in COVID-19 patients*

<https://doi.org/10.1101/2020.05.24.20101238>



- **Caractérisation de la dynamique et de la persistance des réponses de l'hôte à l'infection par COVID chez les PVVIH (De J0 à M3-M6):**
  1. Caractérisation phénotypique de la dynamique des cellules myéloïdes, T et NK  
*(Cytométrie en Flux - PBMCs)*
  2. Etude de la persistance et de la qualité des réponses T spécifiques du SARS-CoV-2  
*(ICS - PBMCs restimulés avec des pools de peptides spécifiques des protéines virales: Spike, Nucleocapsid and Membrane Proteins (Peptivator - Miltenyi Biotec))*
  3. Etude de l'impact de l'infection COVID sur les réponses T spécifiques du VIH  
*(ICS - PBMCs restimulés avec des pools de peptides VIH+)*
  4. Caractérisation de l'inflammation systémique  
*(Dosages cytokiniques par Multiplex)*

**corrélation des réponses immunes  
et de l'évolution clinique chez 50  
PVVIH**



### 3. Perception des patients (patient-reported outcomes), Martin Duracinsky

- Méthodologie : **AUTO-QUESTIONNAIRES**
  - **Objectif : Evaluer les paramètres médico-sociaux de l'épidémie en regard de la perspective des patients**
  - Recueil a J1, J20, M30 et M6
  - HIV Index Symptom
  - PROQOL-HIV
    - Mesure de la qualité de vie des patients vivant avec le VIH
  - HAD
    - Anxiété et dépression
  - PCL 5
    - *Post-traumatic stress disorder Checklist* (stress post-traumatique)
  - **Module Covid**
    - Questionnaire spécifiquement développé pour mesurer les connaissances, le ressenti et les pratiques de protection ainsi la satisfaction avec le dépistage et vis-à-vis du Covid-19



### 3. Perception des patients (patient-reported outcomes), Martin Duracinsky

- Méthodologie : **ETUDE QUALITATIVE**
  - **Objectif:** Explorer les connaissances, perceptions et pratiques des PVVIH envers le Covid-19
  - Entretiens semi-directifs chez 20 PVVIH COVID et 20 PVVIH non COVID)
  - 7 centres
  - Inclusions jusque saturation de l'information (environ 40 participants)
    - Différents profils de patients représentés: dans un premier temps inclusions consécutives puis recherche de profil de patients spécifiques (afin d'avoir une population variée de patients)
  - Entretien par téléphone/appel vidéo ou en présentiel (Ile de France) dans le centre investigateur
  - Durée : 30 min (1h max)



The background is a vibrant, abstract pattern composed of various geometric shapes in three primary colors: red, blue, and green. The shapes are irregular and overlapping, creating a dynamic and colorful visual field. The text is centered over this pattern.

**MERCI POUR  
VOTRE  
ATTENTION**