

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^{er} 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/mm³ [IQR: 473 – 749]
- Nadir de CD4: 215/mm³ [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 ² , [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 ² , 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/m²)
- 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%)

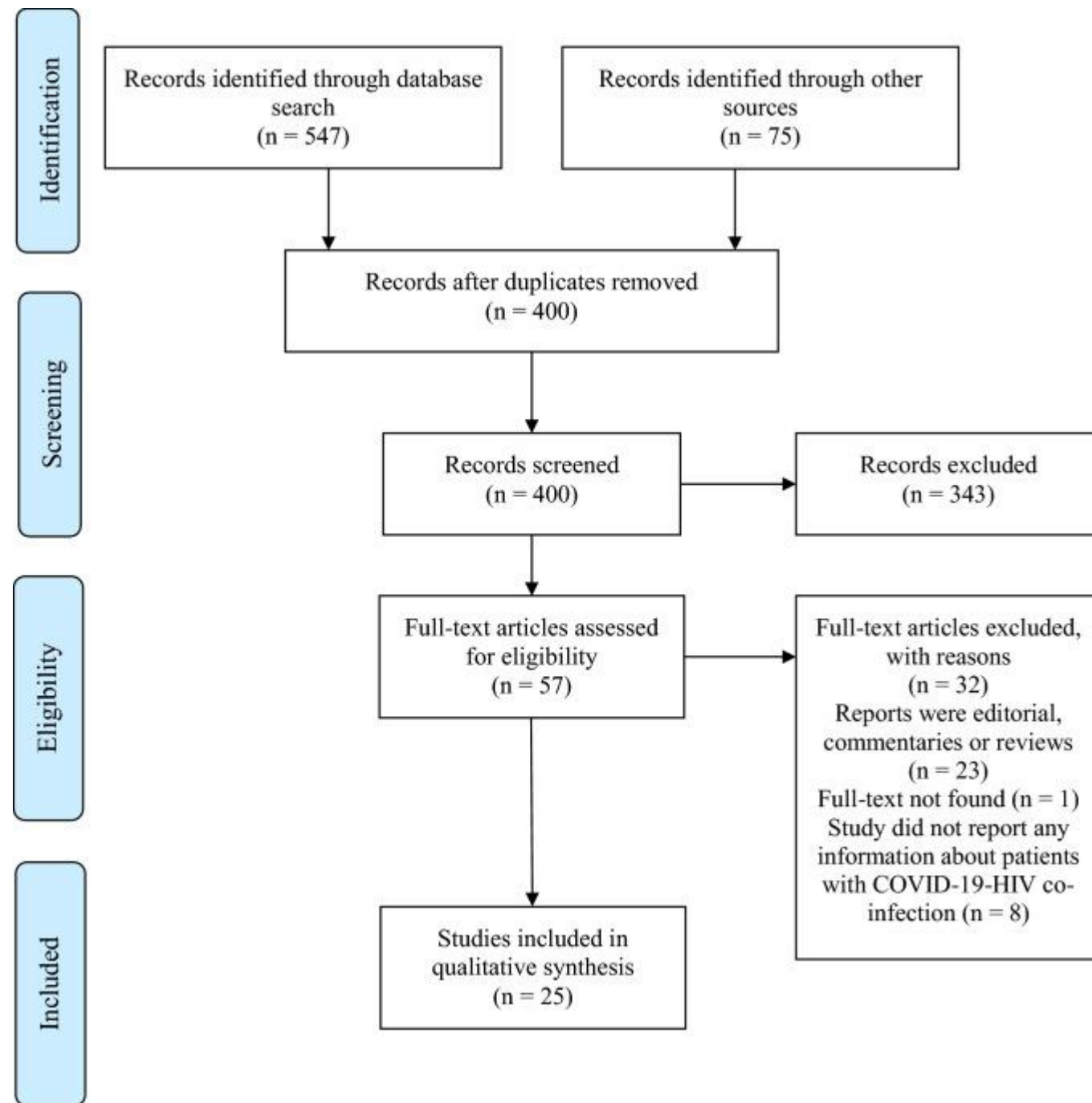
Clearance virale en 18 jours pour 68%. PCR restée + 40 jours dont 3 avec CD4 < 200/mm³

En conclusion, présentation clinique ne diffère pas entre PVVIH- et pop. générale. Le taux de CD4 < 200/mm³ semble augmenter la gravité de la COVID et la persistance virale. Aucun traitement antirétroviral ne semble influencer l'évolution de l'infection

Vizcarra P, Pérez-Elías MJ, Quereda C, Moreno A, Vivancos MJ, Dronda F, et al. Description of COVID-19 in HIV-infected individuals: a single-centre, prospective cohort. Lancet HIV. 2020;S2352–3018(20):30164–30168

Revue systématique des articles VIH et COVID

A partir de 547 publications et 25 rapports entre Le 1^{er} décembre et le 1^{er} 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^{er}
décembre et le 1^{er} 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
- Le 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 (<i>n</i> = 161)	Without HIV infection (<i>n</i> = 8751)	<i>P</i> -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 (<i>n</i> = 1982)			Intubation (<i>n</i> = 752)			Death (<i>n</i> = 1258)		
	With HIV infection [<i>n</i> (%)]	Without HIV infection [<i>n</i> (%)]	RR (95% CI)	With HIV infection [<i>n</i> (%)]	Without HIV infection [<i>n</i> (%)]	RR (95% CI)	With HIV infection [<i>n</i> (%)]	Without HIV infection [<i>n</i> (%)]	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)	1.60 (0.81–3.14)	5 (13)	132 (4)	2.97 (1.29–6.84)	3 (8)	54 (2)	4.36 (1.43–13.5)
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.

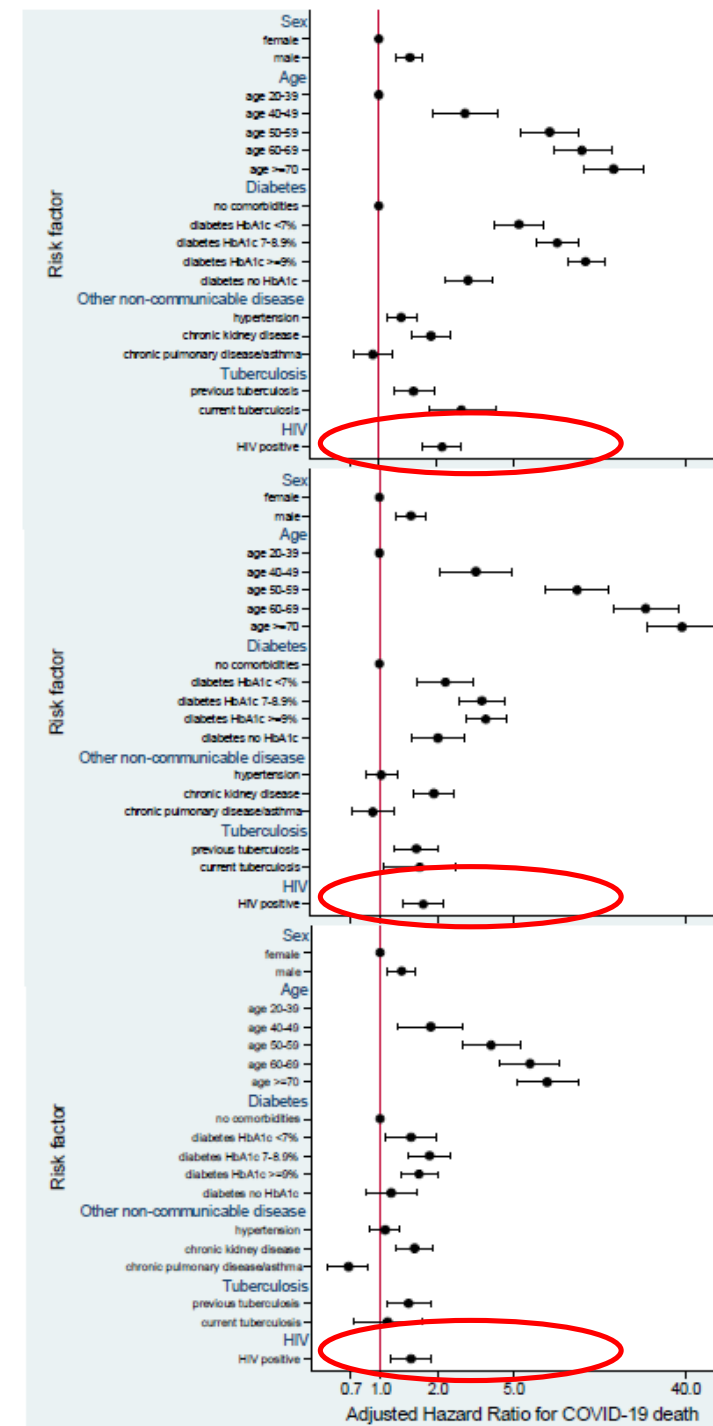
Patients with HIV infection: *n* = 161; patients without HIV infection: *n* = 8751.

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
≥20 years with a public sector
health visit in the previous 3
years (n=3,460,932)

(ii) all COVID-19 cases ≥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 Bécélère



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.



- **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

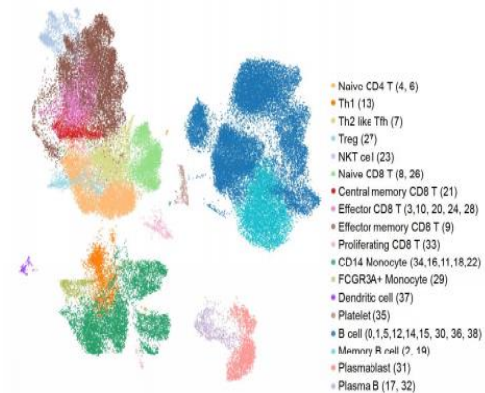
Delphine Desjardins/Roger Le Grand, LIM, UMR1184, Hôpital Bicêtre

- **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 jusqu'à 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 composition of overlapping geometric shapes in three primary colors: red, blue, and green. The shapes include various polygons, circles, and organic, flowing forms that create a dynamic and visually busy pattern. The colors are saturated and the shapes are outlined in black, giving it a graphic, almost pop-art feel.

**MERCI POUR
VOTRE
ATTENTION**