

PVVIH et Covid-19 : où en sommes nous en 2021 ?

Pr Valérie POURCHER

Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris

Service des Maladies Infectieuses et Tropicales

INSERM U1136

Déclaration de liens d'intérêt avec les industries de santé en rapport avec le thème de la présentation (loi du 04/03/2002) :

Consultant ou membre d'un conseil scientifique : MSD, Giléad, ViiV



OUI



NON

Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents



OUI



NON

Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations



OUI



NON

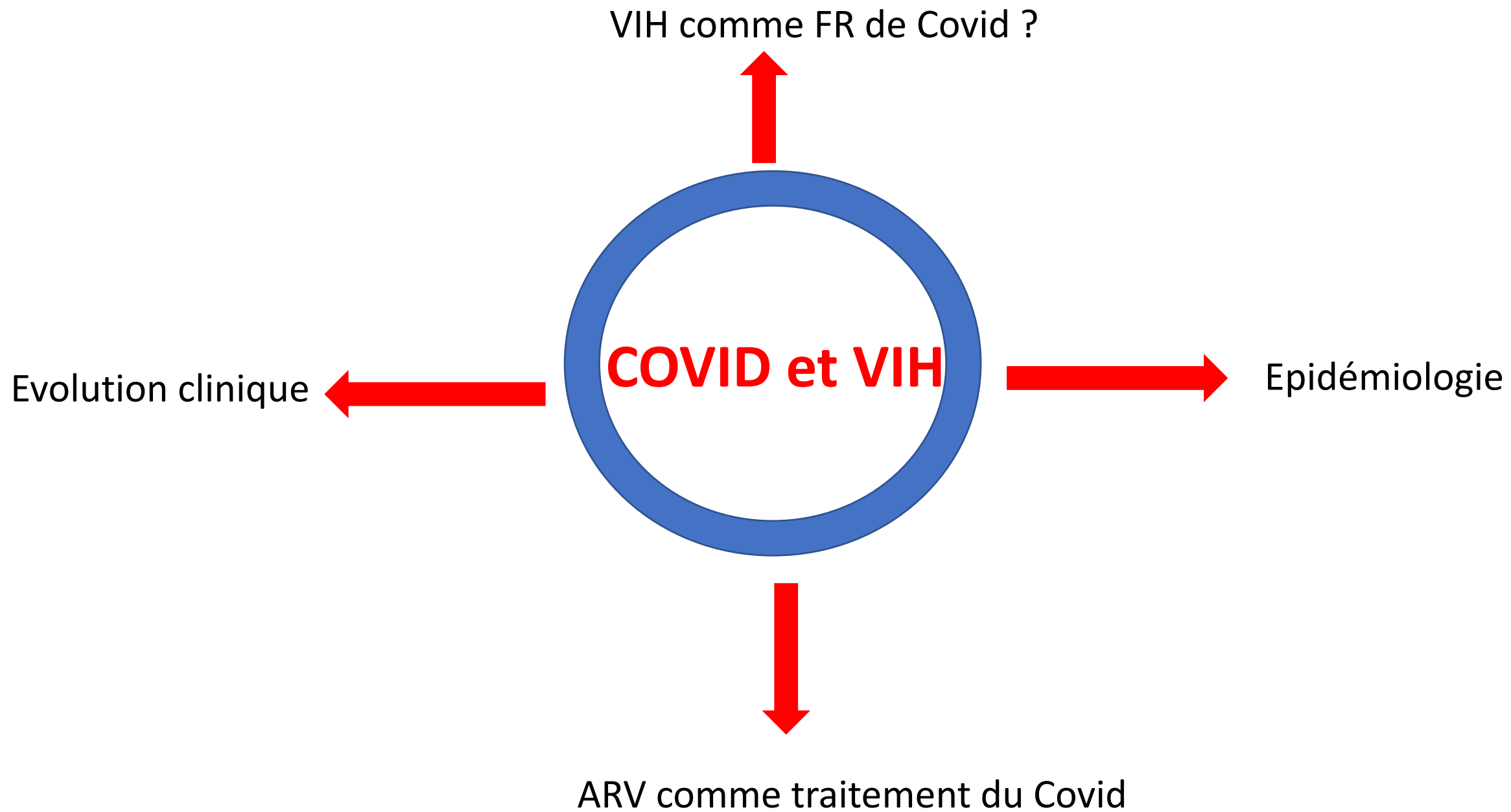
Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique



OUI



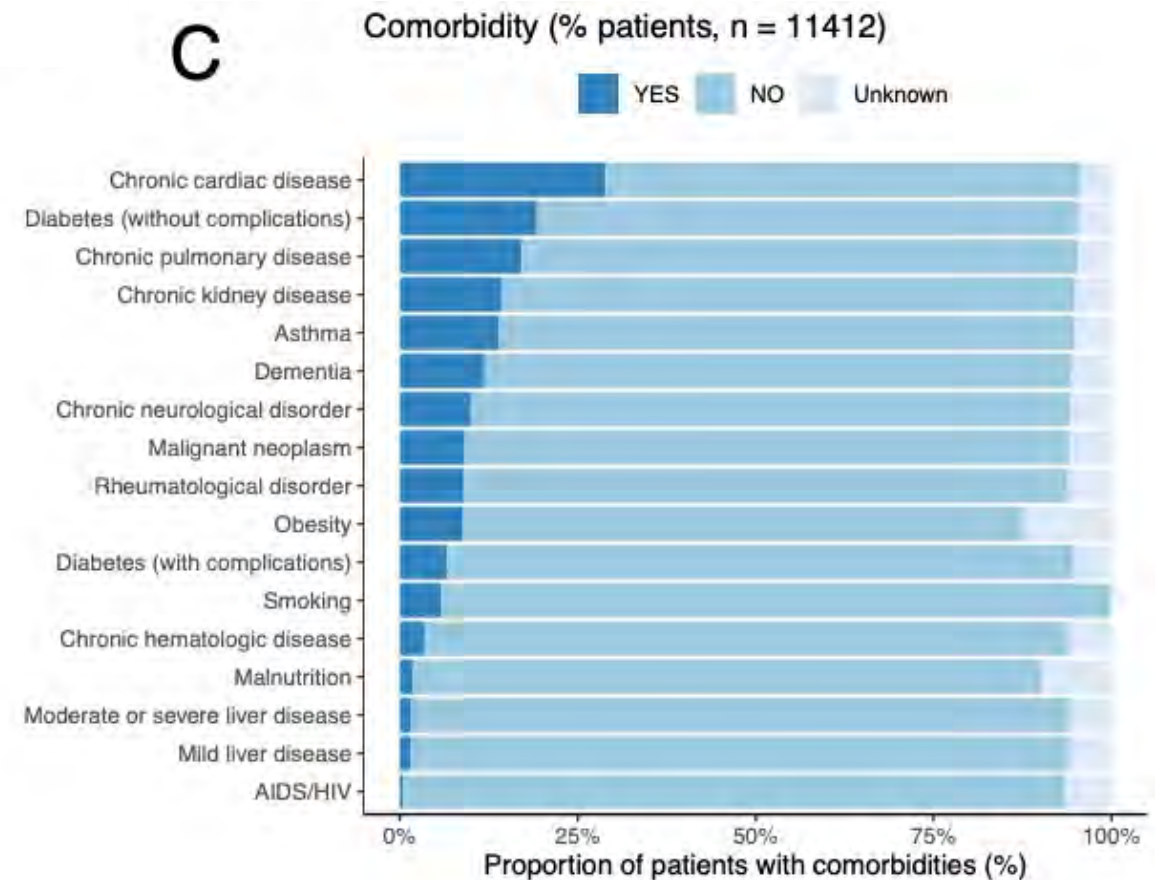
NON



1^{ère} question : quel pourcentage
de VIH parmi les patients Covid-
19 ?

Isarik : cohorte UK

- Caractériser les caractéristiques cliniques des patients atteints de COVID-19 sévère au Royaume-Uni
- Étude prospective de cohorte avec collecte rapide de données et analyse en temps quasi réel, à l'aide d'un questionnaire pré-approuvé adopté par l'OMS
- 6 février au 18 avril 2020
- N= 16 749 personnes atteintes de COVID-19
- Age médian : 72 ans [IQR 57, 82; intervalle 0, 104], durée médiane des symptômes avant l'admission 4 jours [IQR 1,8] et durée médiane d'hospitalisation 7 jours [IQR 4,12].
- Age et comorbidités, y compris l'obésité, associés à une probabilité plus élevée de mortalité
- 49% sortis vivants, 33% DC, 17% en USI (45% DC) 17% ont continué de recevoir des soins à la date de notification



Méta-analyse et épidémiologie

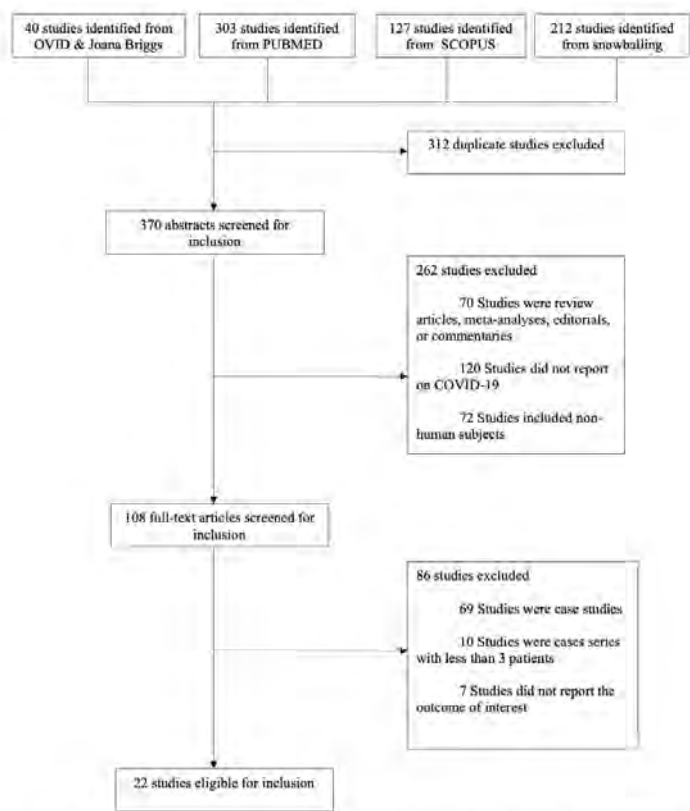


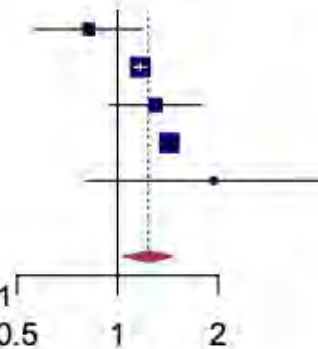
Figure 1. PRISMA flowchart of a systematic review and meta-analysis of HIV and SARS-CoV-2 coinfection.

Association du VIH et du taux d'attaque du SRAS-CoV-2

Author, Country

Charre, France
Boulle, South Africa
Huang, China
Tesoriero, USA
Dsouza, USA

Risk Ratio



RR 95% CI Weight

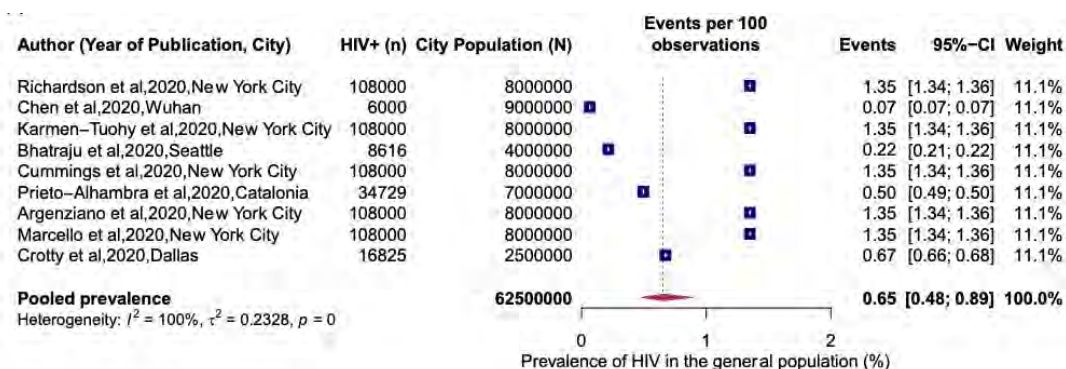
0.82	[0.57; 1.19]	12.7%
1.17	[1.12; 1.22]	35.1%
1.30	[0.95; 1.78]	15.4%
1.43	[1.33; 1.54]	33.6%
1.94	[0.80; 4.68]	3.2%
1.24	[1.05; 1.46]	100.0%

Overall (Random-Effect Model)

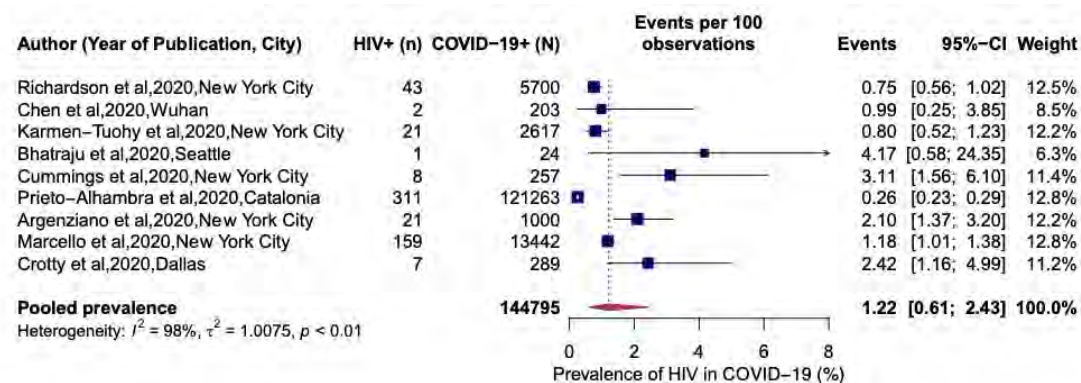
Heterogeneity: $I^2 = 85\%$, $\tau^2 = 0.0196$, $p < 0.01$

Prévalence du VIH dans les populations COVID-19 et la population générale

Prévalence locale du VIH dans les villes où des études COVID-19 ont été menées



Prévalence du VIH chez les patients hospitalisés pour COVID-19



2^{ième} question : quelle
séroprévalence du Covid chez
les PVVIH ?

Version italienne, Rome



- étude transversale monocentrique
- Déterminer sur tubes congelés la prévalence IgG anti-S entre 1/03/2020 et 30/11/2020
- 1389 prélèvements testés chez 1106 PVVIH
- Caractéristiques : 69% homme, âge médian 53 ans, 94% sous ART et 93% CV<50 copies/ml, CD4 610 /mm³
- Seuls 8 patients avec test IgG positif
- Séroprévalence
 - = 0 % les premiers mois (mars-juin)
 - En augmentation en juillet avec taux maximum de 1,59 % en octobre 2020
- Faible prévalence d'IgG SARS-CoV-2 chez les PVVIH : séroprévalence globale de 0,72 % (8/1106, IC à 95 % 0,37-1,42)
- 1% en pop G à la même période

Version allemande

- Proportion de PVVIH avec des AC IgG anti-SARS-CoV-2 à Munich après la première phase de la pandémie
- Sous-étude prospective de la cohorte ARCHIV
- 500 PVVIH inclus : 83 % d'hommes, âge médian de 51 ans
- 9 confirmés positifs pour les anticorps IgG du SRAS-CoV-2
- Séroprévalence estimée de 1,5 % (IC 95 % : 0,69 ; 3,13) pour l'ensemble de l'échantillon de l'étude, et 2,2 % (IC 95 % : 1,1 ; 3,9) pour le sous-ensemble des citoyens munichois
- pas de différences marquées pour les PVVIH avec et sans co-infection SARS-CoV-2



Version espagnole



- Prévalence et facteurs associés à la séropositivité
- Etude transversale au sein de la cohorte du réseau espagnol
- PVVIH consécutifs avec du plasma collecté du 1er avril au 30 septembre 2020
- Sur 1076 PVVIH : 88 % hommes, âge médian 43 ans, 97,7 % sous ART, médiane CD4 688/mm³, 91,4 % CV<50 copies/ml
- N=91 avec AC+ soit séroprévalence de 8,5% (IC 95% 6,9e10,3%), 45 % asymptomatiques
- Variables indépendamment associées à la séropositivité SRAS-CoV-2 :
 - naissance dans les pays d'Amérique latine vs Espagne : OR 2.30, 95%CI 1.41-3.76, p=0.001
 - et TDF/FTC versus TAF/FTC : OR 0,49, IC à 95 % 0,26-0,94, p=0,031
- Les auteurs suggèrent que le TDF/FTC peut prévenir l'infection par le SRAS-CoV-2 chez les PVVIH.

Version SF



- Etude d'observation cas-témoins appariée, échantillons collectés entre le 1/08 et le 31/10/2020
- PVVIH appariés à la date de collecte (le même jour) et à l'âge (± 5 ans) avec des échantillons VIH- recevant des soins pour des maladies chroniques dans le même hôpital.
- Mesure : IgG du SRAS-CoV-2, titres AC neutralisants et avidité des AC mesurés dans le sérum des participants avec des tests PCR +
- 1138 échantillons de 955 PVVIH et 1118 échantillons de 1062 VIH-
- Séroprévalence : 3,7 % (IC à 95 % 2,4-5,0) chez PVVIH contre 7,4 % (5,7-9,2) chez les non VIH
- Parmi 31 PVVIH et 70 VIH- avec signes d'infection antérieure, risque de COVID-19 sévère = 5,52 (IC à 95 % 1,01 à 64,48) chez PVVIH
- En ajustant le temps écoulé depuis l'infection confirmée par PCR
 - concentrations d'IgG plus faibles (variation en pourcentage -53 %, IC à 95 % -4 à -76)
 - titres AC neutralisant plus faibles (-67 %, -25 à - 86)
 - avidité similaire (7 %, -73 à 87) chez PVVIH par rapport à VIH-

3^{ième} question : le VIH comme
facteur de risque de Covid-19 ?

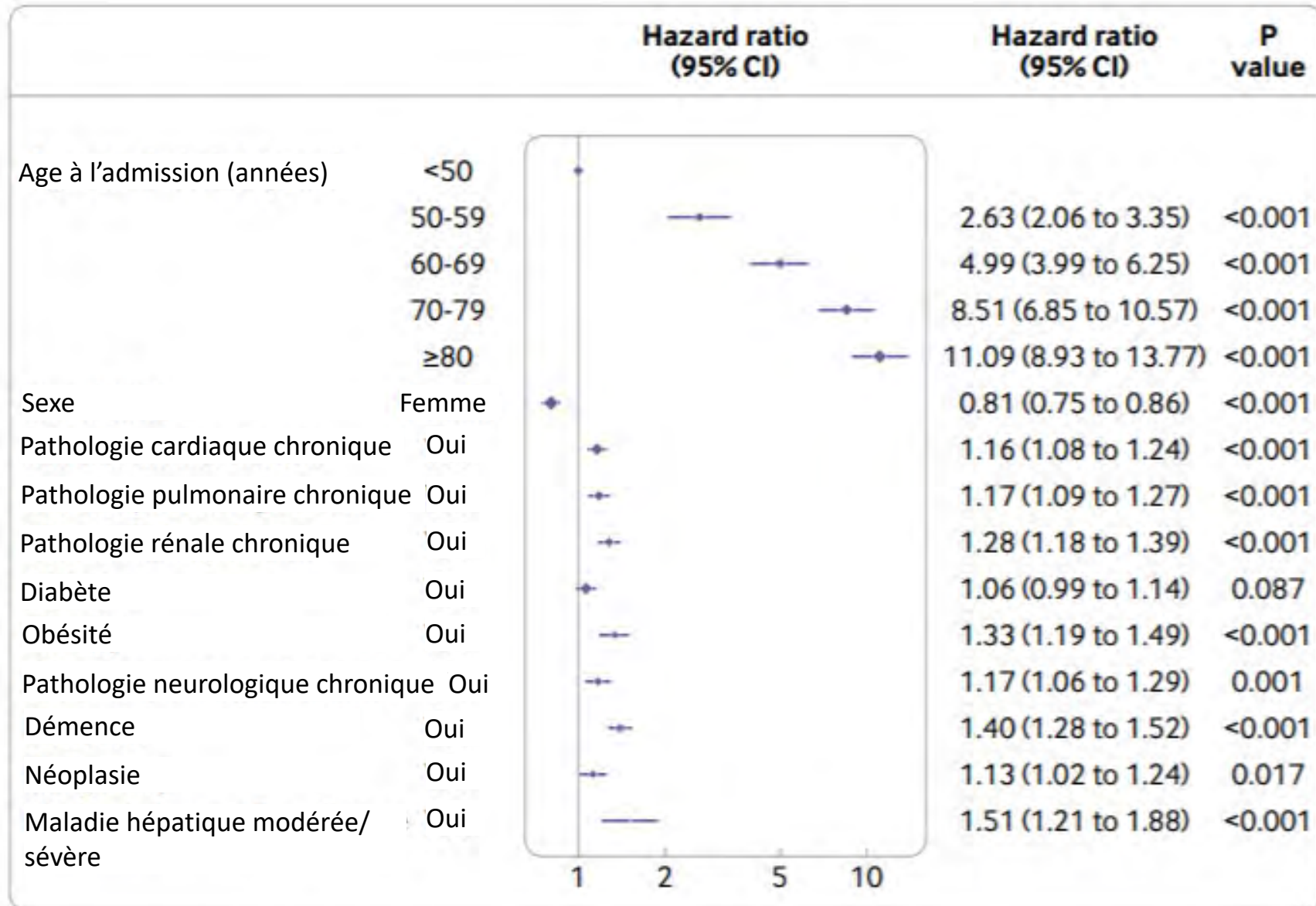
Comorbidités

Facteurs de risque de formes graves

HCSP (31/03/20)

- **Age** > 70 ans
- **Antécédents cardiovasculaires**: HTA compliquée, AVC, coronaropathie, chirurgie cardiaque, insuffisance cardiaque (NYHA III, IV)
- **Diabète** non équilibré ou présentant des complications
- **Pathologie chronique respiratoire** susceptible de décompenser lors d'une infection virale
- **Insuffisance rénale** chronique dialysée
- **Cancer évolutif** sous traitement
- Facteurs de risques présumés:
 - o **Immunodépression** congénitale ou acquise
 - o **Cirrhose** stade B (Child-Pugh)
 - o **Obésité** morbide (IMC > 30kg/m²)
 - o **Splénectomie** ou **drépanocytose homozygote**
 - o **Grossesse** au troisième trimestre

Facteurs de risque de décès

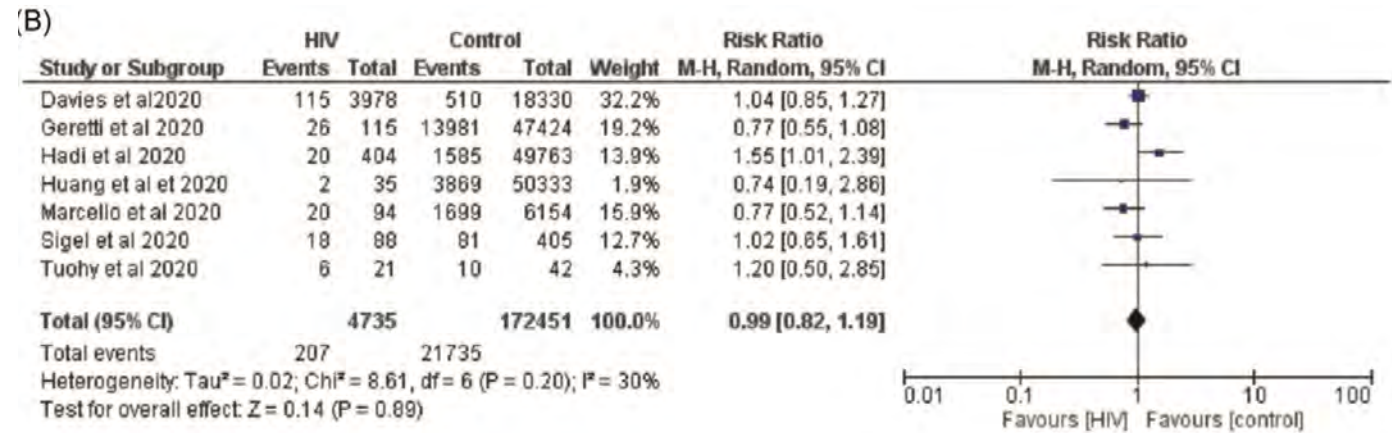


3^{ième} question « bis »: le VIH comme facteur de risque de Covid-19 ?

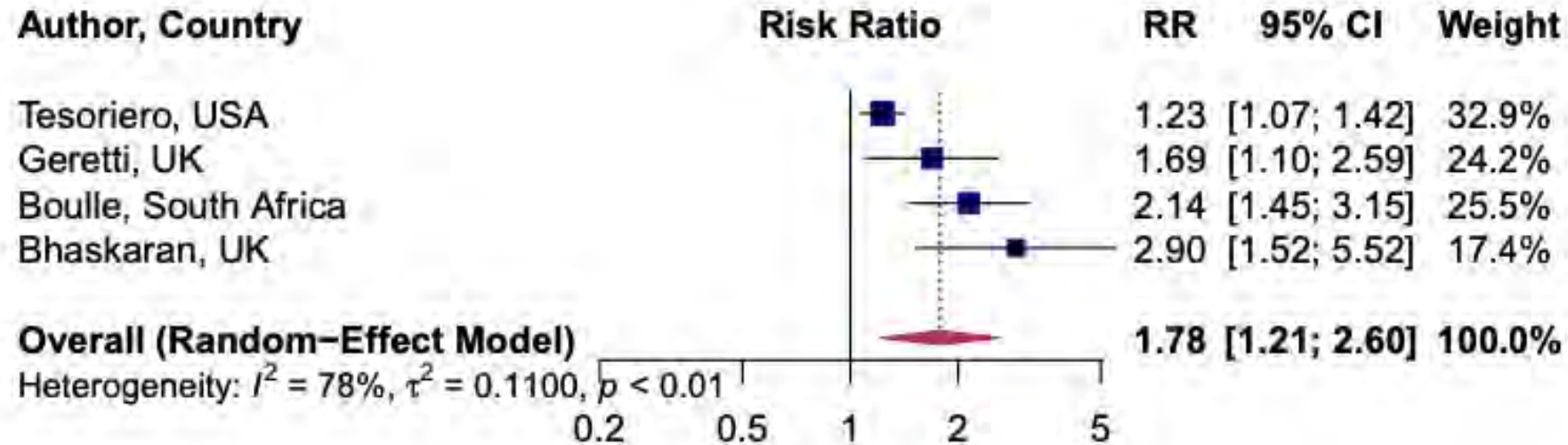
3 méta-analyses

Impact de COVID-19 chez les patients avec des co- infections concomitantes

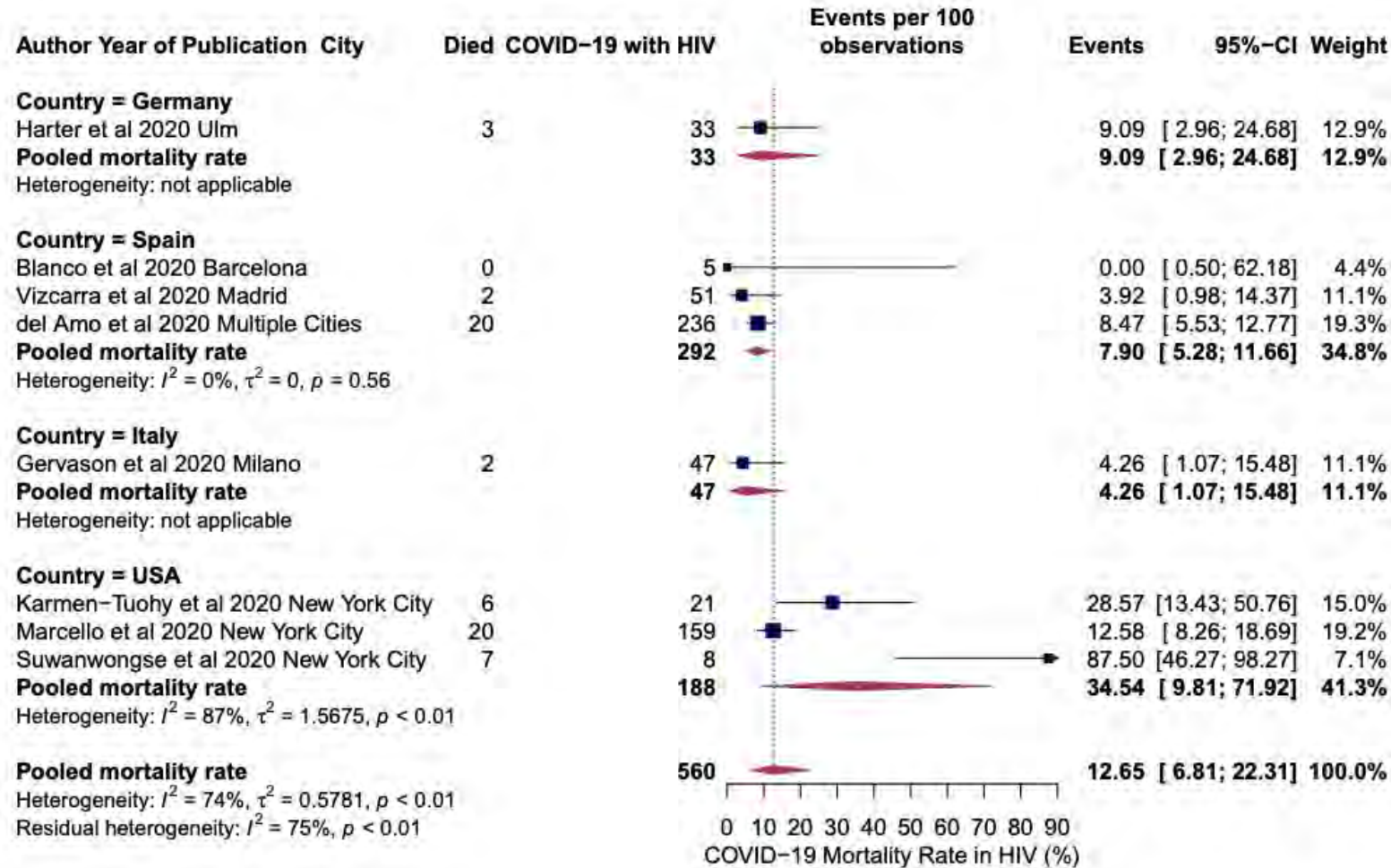
- 7 études, 177 186 patients
- Evaluation de la mortalité due au COVID-19 chez PVVIH
- Aucune augmentation significative du risque de mortalité : RR = 0,99 ; IC à 95 % : 0,82 à 1,19 ; I² = 30 %



Association VIH et DC lié au Covid



Taux de mortalité chez PVVIH hospitalisés stratifiés par pays



Infection VIH et risque de DC lié au Covid

Characteristics of articles included in this meta-analysis.

ID	Author	Country	Study design	Data source	Age (years of age)	HIV(+)		HIV(–)		Mortality time	Quality of literature
						Death	Alive	Death	Alive		
1	Hadi (2020)	United States	Retrospective cohort	Multicentre research network TriNETX (Cambridge, Massachusetts, USA)	>10	20	384	1585	48,178	Mortality within 30 days	H
2	Harrison (2020)	United States	Retrospective cohort	Adults with COVID-19 were from 24 healthcare organizations in United States between January 20, 2020 and May 26, 2020	Median: 50 (35–63)	17	209	1279	29,956	Mortality within 30 days	H
3	Braunstein (2020)	United States	Retrospective cohort	Data sources included the New York City (NYC) Department of Health and Mental Hygiene (DOHMH) HIV surveillance registry and the NYC DOHMH COVID-19 surveillance system	0–	312	2098	16,160	185,852	NA	H
4	Jassat (2020)	South Africa	Retrospective cohort	The national surveillance system for laboratory-confirmed COVID-19 hospital admissions (DATCOV) during March 5, 2020 and August 11, 2020	Median: 52(40–63)	644	2433	6122	26,351	NA	H
5	Gudipati (2020)	United States	Prospective cohort	Patients living with HIV in Michigan as of June 30, 2020	Median: 52	23	255	5919	59,074	NA	H
6	Tesoriero (2020)	United States	Retrospective cohort	Patients were diagnosed between March 1, 2020 and June 7, 2020 in New York State	NA	207	2781	14,522	360,738	NA	H
7	Bhaskaran (2021)	United Kingdom	Retrospective cohort	Data came from the OpenSAFELY platform on behalf of NHS England	≥18 years, median: 48 (40–55)	25	27,455	14,857	17,240,568	NA	H
8	Geretti (2020)	United Kingdom	Prospective cohort	All data were captured by the International Severe Acute Respiratory and Emerging Infection Consortium WHO Clinical Characterization Protocol study	≥18 years	30	81	14,555	28,460	Mortality within 28 days	H
9	Miyashita (2021)	United States	Retrospective cohort	All the data came from the electronic medical records of the Mount Sinai Health System in New York between March 1, 2020 and April 30, 2020	NA	23	138	1235	7516	NA	H
10	Boulle (2020)	South Africa	Retrospective cohort	Data came from adults attending public sector health facilities in the Western Cape, South Africa	≥20	115	3863	510	17,820	NA	H

NA=not applicable, H=high quality of literature, COVID-19=coronavirus disease 2019, HIV=human immunodeficiency virus.

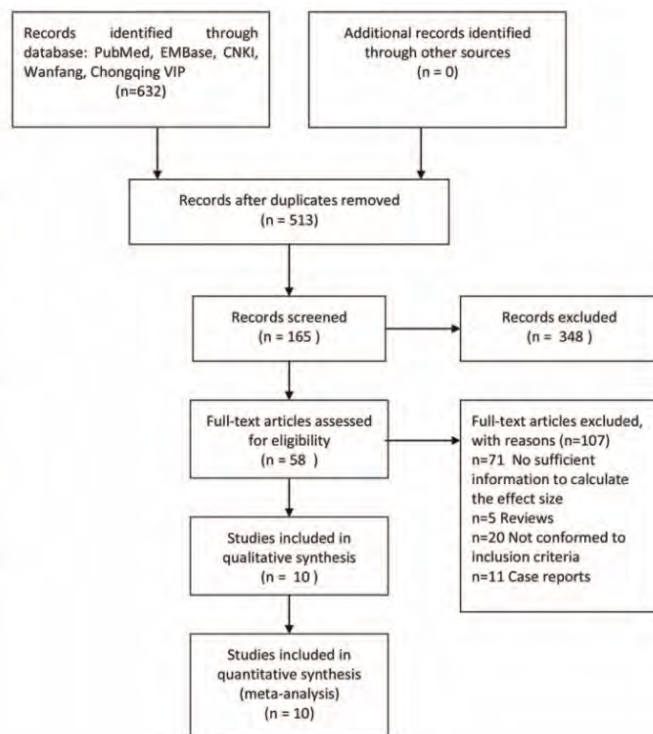


Figure 1. Flowchart of literature retrieval.

VIH et risque de DC : USA/Afr Sud OUI/UK Non

- 3,44% vs
0,42% HIV-

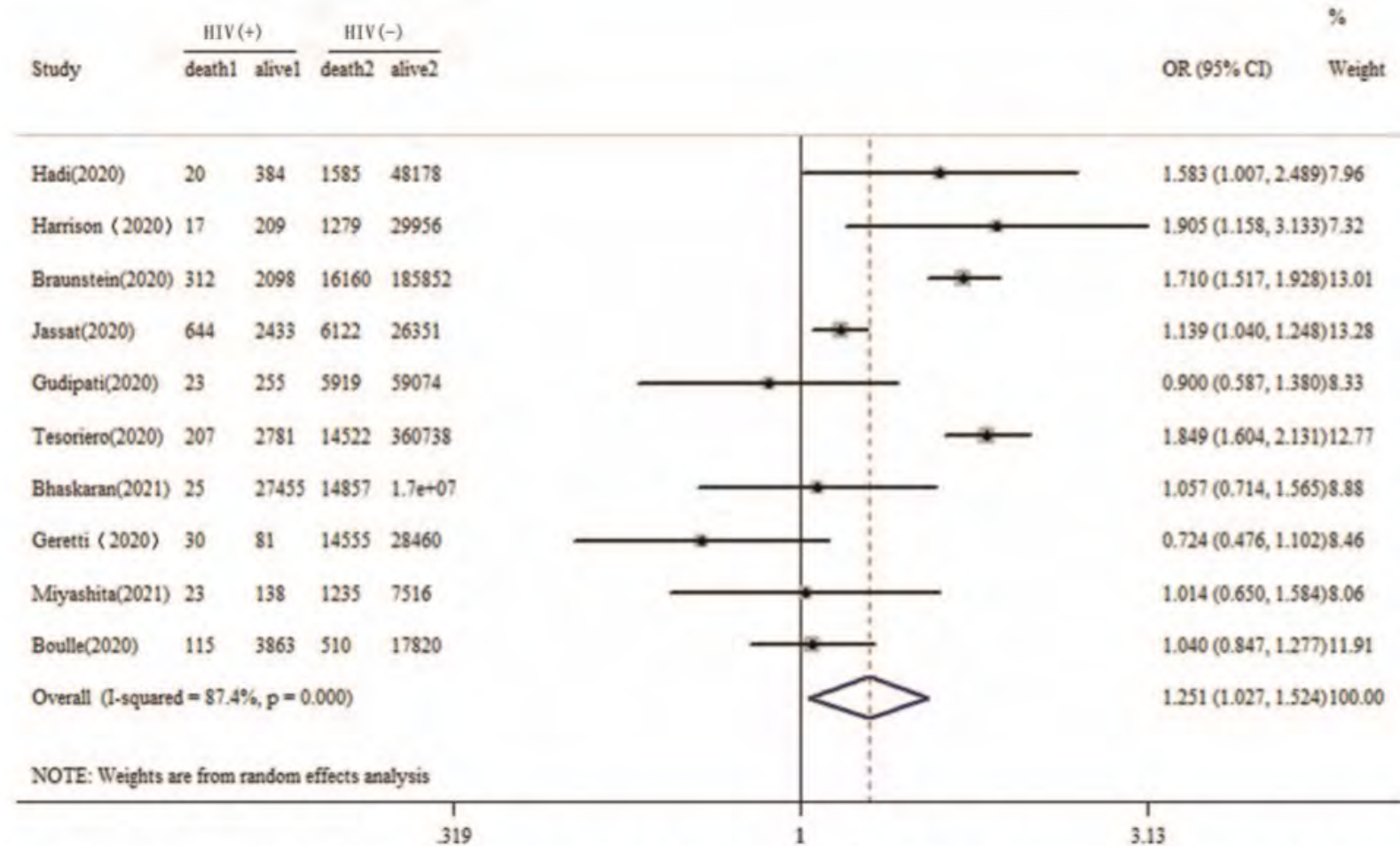
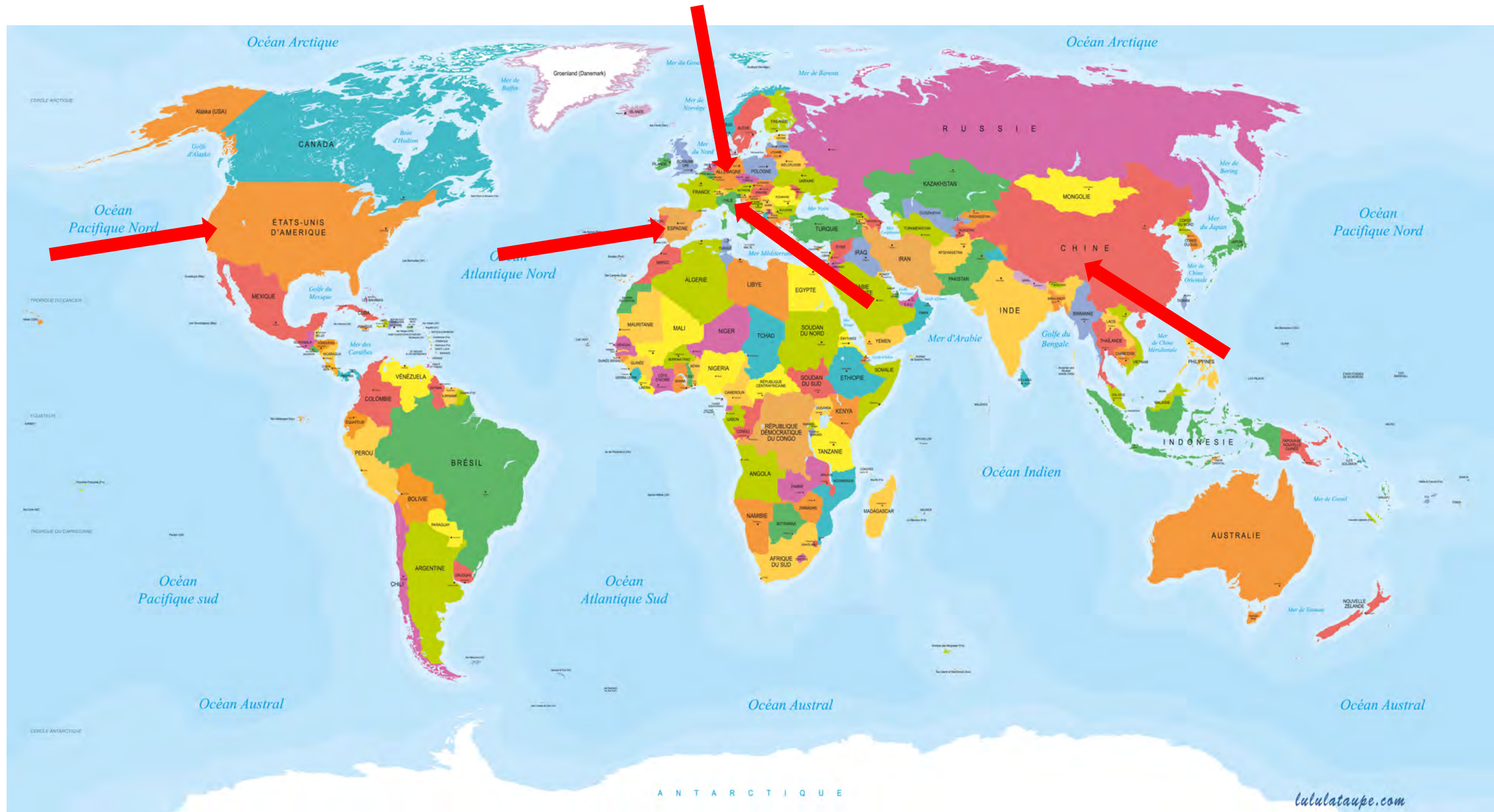


Figure 2. Forest plot of association of HIV coinfection and the risk of mortality due to COVID-19. COVID-19=coronavirus disease 2019, HIV=human immunodeficiency virus.

4^{ième} question : est-ce que le VIH
impacte l'infection par Covid-19
ou inversement ?

Retour d'expérience



Au final

Nombre de patients variables

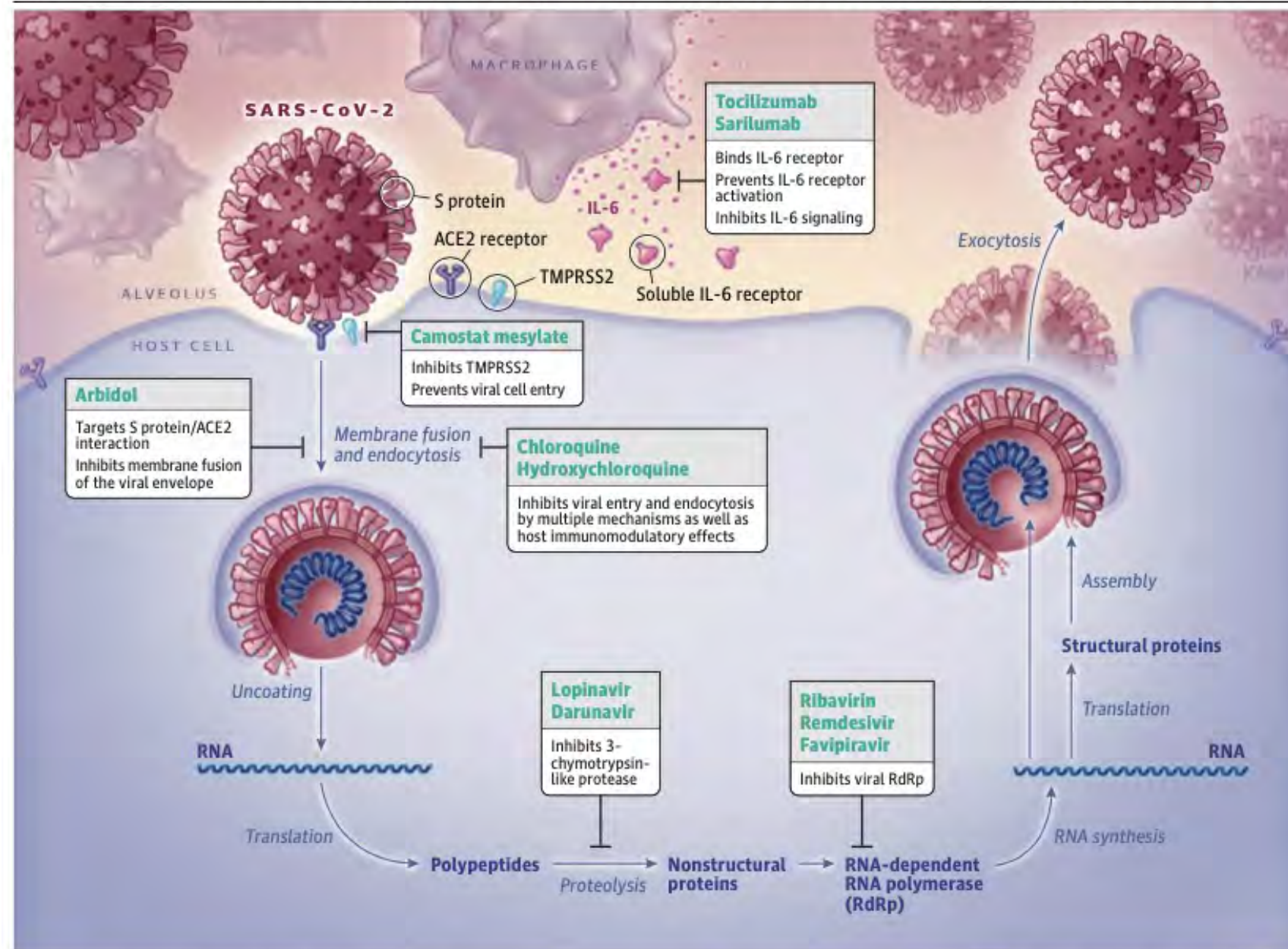
Tous les pays ont la même conclusion: pas de différence par rapport pop G Covid + en terme

- Clinique
- Radiologie
- Évolution/transfert en réa/recours à la ventilation mécanique/DC

Blanco, Lancet HIV 2020; Vizcarra, Lancet HIV 2020; Harter G, Infection, May 2020; Gervasoni C, Clin Infect Dis. 2020; Sigel, CID, 2020; Shalev, CID, 2020; Stoeckle K, Open forum Inf dis, 2020; Huang, CID, 2020; Hadi B, AIDS, 2020

5^{ième} question : effect
protecteur des ARV?

Figure. Simplified Representation of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Viral Lifecycle and Potential Drug Targets



Schematic represents virus-induced host immune system response and viral processing within target cells. Proposed targets of select repurposed and investigational products are noted. ACE2, angiotensin-converting enzyme 2; S protein, spike protein; and TMPRSS2, type 2 transmembrane serine protease.

ATV seul ou avec ritonavir

- Protéase majeure (Mpro) du SRAS-CoV-2
- Atazanavir (ATV) : biodisponibilité dans les voies respiratoires
- Résultats
 - ATV pourrait se fixer sur le site actif du SRAS- 49 CoV-2 Mpro, avec une plus grande force que LPV, bloquant l'activité Mpro
 - confirme que ATV inhibe la réplication du SARS-CoV-2, seul ou en association avec le ritonavir (RTV) sur des cellules Vero et des lignées de cellules épithéliales pulmonaires humaines

LPV/r

Chine : RCT 1:1 LPV/r pdt 14 jours vs SOC

- n= 199 patients avec 99 LPV/r et 100 SOC
- Pas de différence dans le délai d'amélioration clinique et mortalité à 28 jours
- événements indésirables gastro-intestinaux plus fréquents sous LPV

Recovery : 1596 patients randomisés LPV/r et comparés à 3376 patients SOC

- pas de différence sur mortalité à 28 jours, sur ventilation mécanique ou durée séjour

Discovery : essai multicentrique de phase III, ouvert, randomisé 1:1:1:1:1, adaptatif et contrôlé

- bras contenant du LPVr arrêté prématurément
- n = 145 LPVr et n = 145 LPVr-IFN- β -1a
- Pas amélioration état clinique à J15
- Aucun effet significatif sur la clairance du SRAS-CoV-2
- Événements indésirables graves plus fréquents

Espagne : Incidence et sévérité selon les ARV

- 60 hôpitaux entre 02/2020 et 15/4/2020
- 77 590 PVVIH sous ARV
- Méthodes : incidences cumulées pour 10 000 personnes et IC à 95% pour

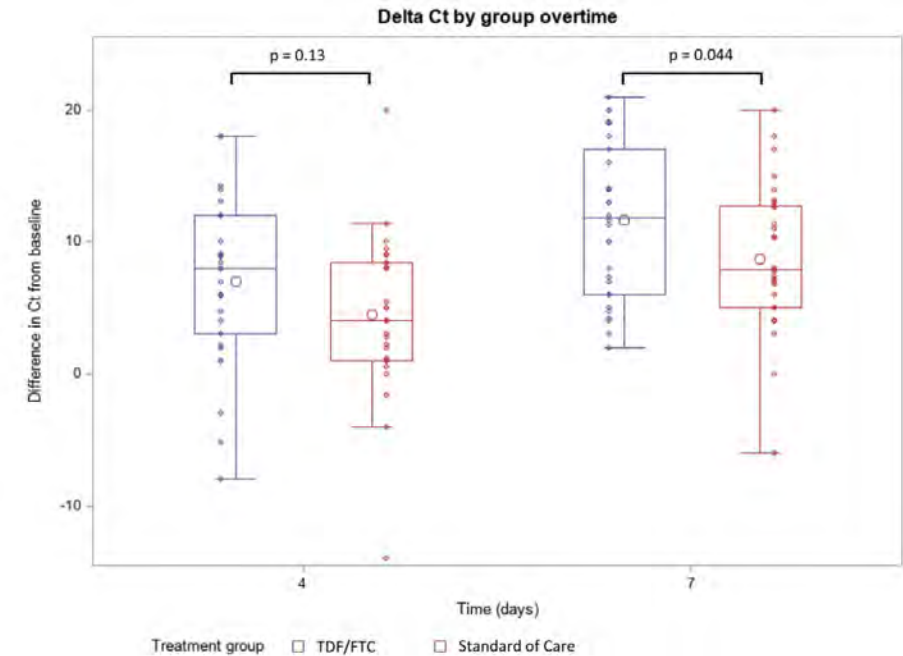
- diagnostic de COVID-19 confirmé
- Hospitalisation
- admission en USI
- DC

selon le trt : TDF/FTC ou TAF/FTC ou ABC/3TC ou autres

- Risques de diagnostic et d'hospitalisation > hommes et > 70 ans
- Risques pour le diagnostic du COVID-19
 - 39,1 (IC, 31,8 à 47,6) sous TAF / FTC
 - 16,9 (IC, 10,5 à 25,9) sous TDF / FTC
 - 28,3 (IC, 21,5 à 36,7) sous ABC / 3TC
 - 29,7 (IC, 22,6 à 38,4) sous autre régime
- Risque d'hospitalisation pour COVID-19
 - 20,3 (IC à 95%, 15,2 à 26,7) sous TAF / FTC
 - 10,5 (IC, 5,6 à 17,9) sous TDF / FTC
 - 23,4 (IC, 17,2 à 31,1) sous ABC / 3TC
 - 20 (IC, 14,2 à 27,3) sous autres régimes.
- **Risque plus faible de COVID-19 et d'hospitalisation sous TDF / FTC**

France : version VIH-

- Essai pilote randomisé, ouvert, contrôlé, de phase 2, 11/2020 à 03/2021
- Patients Covid ambulatoires consécutifs, <J7 SC
- Randomisation 1:1 pour TDF/FTC (2 cp J1 puis 1 cp de J2-7, n=30) vs SOC (n=30)
- Critère principal: clairance du SARS-CoV-2 sur (Ct) RT-PCR à J4 et J7
- Nombre médian de jours entre SC et inclusion : 4 jours
- J7, 6/30 sous TDF/FTC et 3/30 SOC : aucun symptôme lié au COVID



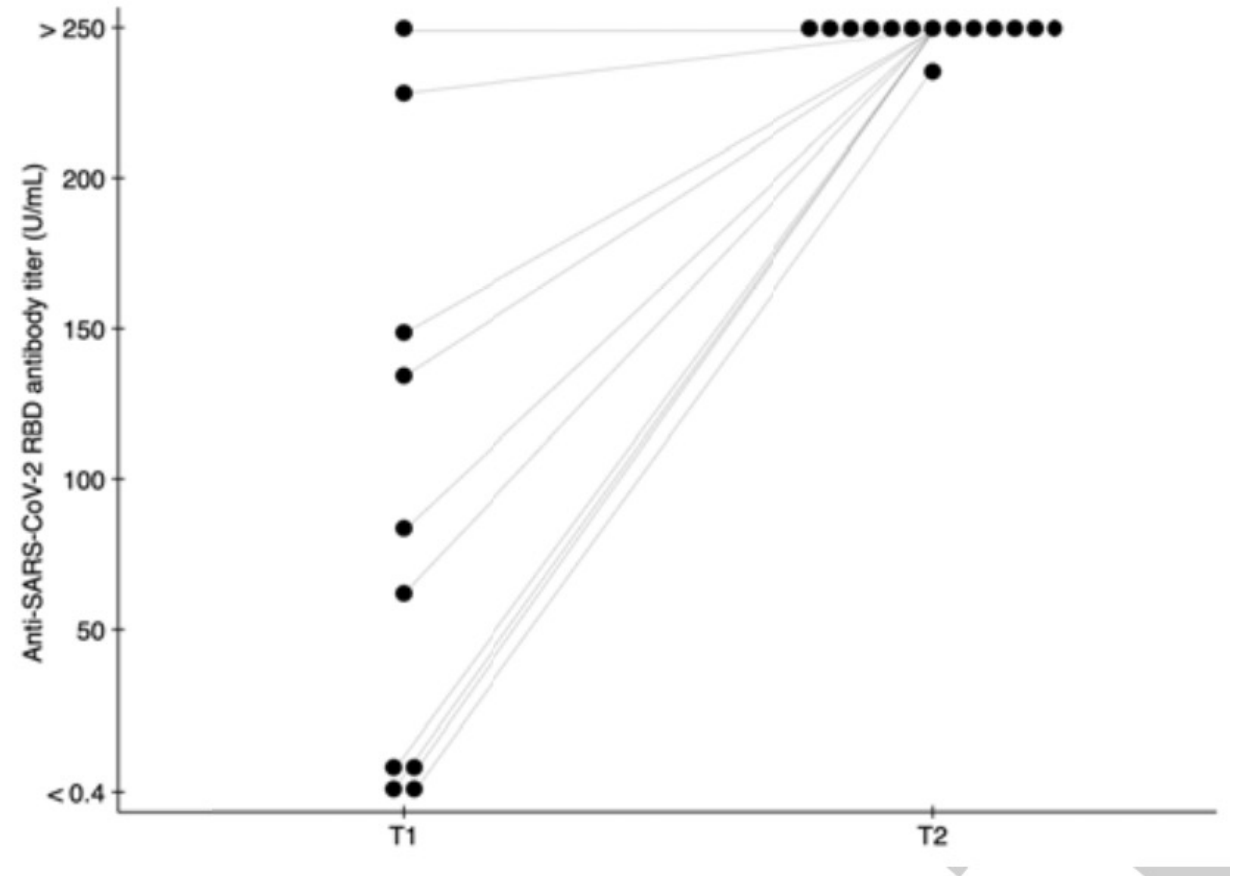
PREVENIR et SAPRIS : Prepeurs / non prepeurs

- Comparer séroprévalence IgG Sars CoV-2 : PrEPeurs sous TDF/FTC vs témoins appariés
- PREVENIR avec un échantillon disponible entre mai et octobre 2020
- Participants masculins de SAPRIS-Sero, résidant IdF, appariés âge (± 5 ans), catégorie socioprofessionnelle et date de prélèvement (± 1 mois)
- PREVENIR : n=844, âge médian de 38 (31-45) ans, appariés à 844 participants de SAPRIS-Sero, âgés de 41 (35-48) ans
- PrEP : à la demande chez 420 (49,8 %) et quotidiennement chez 424 (50,2 %)
- Pour PREVENIR et SAPRIS-Sero
 - IgG du SRAS CoV-2 négatif : chez 753 (89,2 %) et 738 (87,4 %)
 - IgG du SRAS CoV-2 faiblement positifs/ indéterminé : 4 (0,5%) et 28 (3,3%)
 - IgG du SRAS CoV-2 positif : 87 (10,3%) et 78 (9,2%)
 - OR a été estimé à 1,13 (0,82 à 1,53).
- Prévalence de l'IgG du SARS-CoV-2 similaire suggérant que TDF/FTC n'a aucun rôle dans la prophylaxie du SARS-CoV-2

6^{ième} question : vaccination chez les PPVIH

Vaccin ARNm et VIH

- Vaccination chez 14 PVVIH : 5 Pfizer, 9 Moderna
- Titres variés après une seule dose
- Titres d'anticorps anti-RBD du SRAS-CoV-2 uniformément élevés après 2 doses
- Majorité des réactions vaccinales bénignes
- Même taux quand pop G



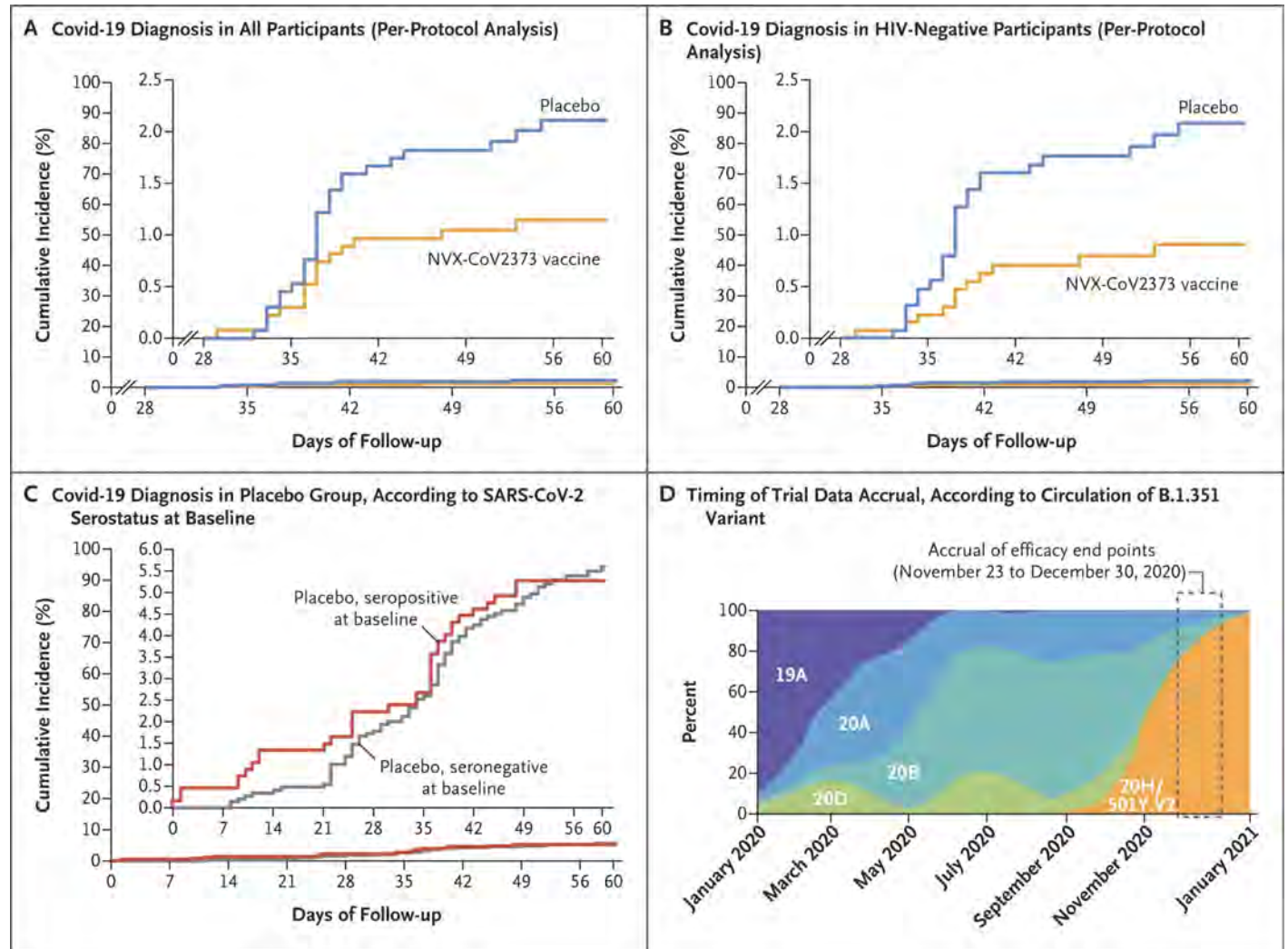
NVX-CoV2373 : PVVIH et VIH-

Essai randomisé de phase 2,
NVX-CoV2373 vs placebo

en Afrique du Sud, 30 %
PVVIH

Efficacité globale : 49,4 %
(variant B.1.351 > 90 %)

Efficacité vaccinale plus
élevée observée chez les VIH-



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

Shinde V, 2021

Vaccin AZ chez PVVIH

- But : innocuité et immunogénicité du ChAdOx1 AZD1222 chez PVVIH
- Sous-étude de vaccination ouverte à 1 seul bras dans l'essai de phase 2/3 plus vaste COV002 (comparés à un groupe non infecté par le VIH)
- PVVIH : 18 à 55 ans, 2 cliniques à Londres, sous ART, CV<50 copies/ml et CD4 >350/mm³
- 2 doses à 4 à 6 semaines d'intervalle.
- Réponses humorales (ELISA anti-spike IgG et neutralisation) et cellulaire : ELISpot et prolifération des lymphocytes T
- Entre 5 et 24/11/2020, 54 PVVIH: que hommes, âge médian de 42,5 ans [IQR 37,2–49,8])
- Médiane de CD4 : 694/mm³ (IQR 573,5–859,5)
- Réactions locales et systémiques jusqu'à J7 après primovaccination :
 - douleurs au site d'injection [49 %]
 - Effets secondaires avec similaires à celles des VIH-

Vaccin AZ chez PVVIH

- Réponses IgG anti-spike par ELISA : pic à J42
- Aucune corrélation entre amplitude réponse IgG J56 et le CD4 ou âge
- Réponses prolifératives et des LT : pic J14 et 28 et maintenues J56
- Par rapport VIH-, aucune différence

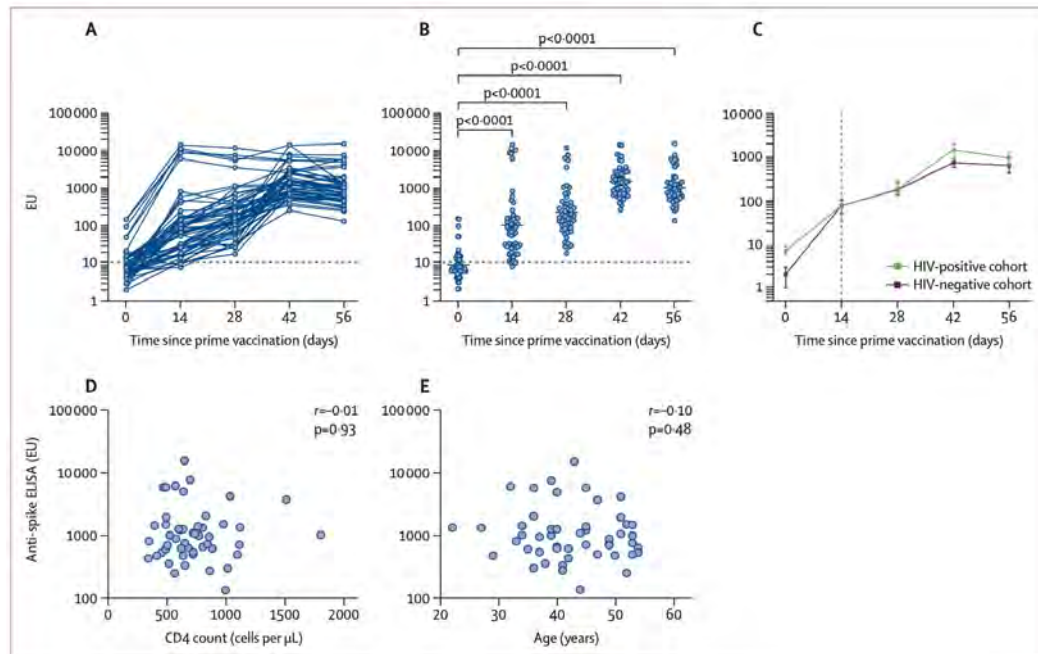
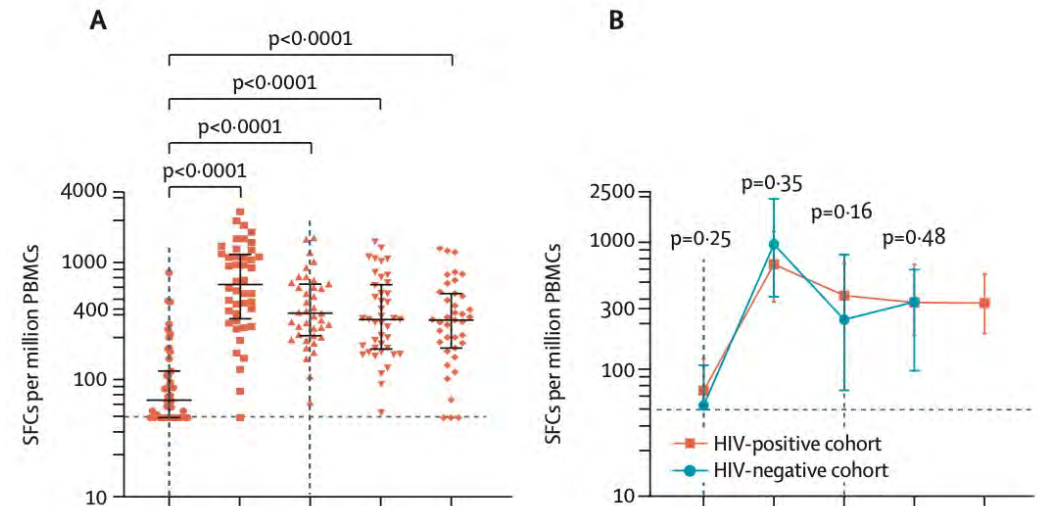


Figure 2: Serological responses to vaccination with ChAdOx1 nCoV-19 in people with HIV



La rentrée sous le Covid-19 pour nos PVVIH

- Rien n'a changé depuis 2020 sauf la vaccination
- Vivre avec...
- Pas plus de VIH chez les Covid...
- Même facteurs de risque qu'en population générale
- Se faire vacciner : 2 doses (pour l'instant!) hormis ceux qui auront besoin de la 3^{ième} dose 😊
- Protéger, Prévention +++, tester, isoler...

