

Mucoviscidose et COVID-19

Pr Harriet Corvol

Service de pneumologie pédiatrique, Hôpital Trousseau
Centre de recherche Saint Antoine
Paris



Pas de lien d'intérêt en lien
avec cette présentation

Réorganisation des CRCM

- **Début Mars 2020** : l'épidémie de SARS-Cov-2 se propage en France et il est nécessaire de se réorganiser
- Les consultations et hospitalisations programmées non urgentes sont reportées
- Les téléconsultations se développent
- **La mucoviscidose étant une des maladies considérées à risque de développer des formes graves**

Décret n° 2020-521 du 5 mai 2020 définissant les critères permettant d'identifier les salariés vulnérables présentant un risque de développer une forme grave d'infection au virus SARS-CoV-2 et pouvant être placés en activité partielle au titre de l'article 20 de la loi n° 2020-473 du 25 avril 2020 de finances rectificative pour 2020

NOR: SSAS2010803D

Version consolidée au 20 mai 2020

La vulnérabilité mentionnée au [I de l'article 20 de la loi du 25 avril 2020 susvisée](#) répond à l'un des critères suivants :

- 1° Etre âgé de 65 ans et plus ;
- 2° Avoir des antécédents (ATCD) cardiovasculaires : hypertension artérielle compliquée (avec complications cardiaques, rénales et vasculo-cérébrales), ATCD d'accident vasculaire cérébral ou de coronaropathie, de chirurgie cardiaque, insuffisance cardiaque stade NYHA III ou IV ;
- 3° Avoir un diabète non équilibré ou présentant des complications ;
- 4° Présenter une pathologie chronique respiratoire susceptible de décompenser lors d'une infection virale : (broncho pneumopathie obstructive, asthme sévère, fibrose pulmonaire, syndrome d'apnées du sommeil, mucoviscidose notamment) ;
- 5° Présenter une insuffisance rénale chronique dialysée ;
- 6° Etre atteint de cancer évolutif sous traitement (hors hormonothérapie) ;
- 7° Présenter une obésité (indice de masse corporelle (IMC) > 30 kgm2) ;
- 8° Etre atteint d'une immunodépression congénitale ou acquise ;

A multinational report to characterise SARS-CoV-2 infection in people with cystic fibrosis

Journal of Cystic Fibrosis

19 (2020) 355–358

1^{ère} analyse internationale

Rebecca Cosgriff^{a,*}, Susannah Ahern^b, Scott C. Bell^c, Keith Brownlee^a, Pierre-Régis Burgel^d, Cass Byrnes^e, Harriet Corvol^f, Stephanie Y. Cheng^g, Alexander Elbert^h, Albert Faro^h, Christopher H. Gossⁱ, Vincent Gulmans^j, Bruce C. Marshall^h, Edward McKone^k, Peter G. Middleton^l, Rasa Ruseckaite^b, Anne L. Stephenson^{f,m}, Siobhán B Carrⁿ

Australie, Canada, France, Irlande, Pays Bas, Nouvelle Zélande, UK, USA

- 40 patients atteints de mucoviscidose et de COVID-19 (PCR positives pour SARS-CoV-2)
- 11 patients transplantés

A multinational report to characterise SARS-CoV-2 infection in people with cystic fibrosis

Journal of Cystic Fibrosis

19 (2020) 355–358

Demographics, clinical attributes and symptom presentation.

	ALL (N = 40)*		Best FEV1% predicted range						Post Tx** (N = 11)	
	Median	Range	Median	Range	Median	Range	Median	Range	Median	Range
Age, years	33 N	15–57 %	28 N	20–58 %	32 N	20–57 %	26 N	15–57 %	40 N	27–49 %
Male	17	43	1	20	5	42	3	27	7	64
Homozygous F508del	17	43	3	60	3	25	4	36	6	55
Aged ≥18 years	38	95	5	100	12	100	10	91	11	100
Aged ≥40 years	13	33	2	40	3	25	2	18	6	55
	Mean	Range	Mean	Range	Mean	Range	Mean	Range	Mean	Range
Best FEV1% pred***	70 Median	18–114 Range	31 Median	18–38 Range	59 Median	40–70 Range	89 Median	80–106 Range	83 Median	50–114 Range
BMI, kg/m ²	22 N	16–34 %	19 N	18–23 %	22.5 N	16–33 %	23 N	20–34 %	21 N	16–24 %
BMI >30 kg/m ²	2	5	0	0	1	8	1	9	0	0
Chronic PsA	20	50	5	100	6	50	5	45	4	36
CFRD	15	38	1	20	6	50	6	55	2	18
CFTR modulator†	14	35	3	60	5	42	6	55	0	0
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Symptomatic	31	78	3	60	9	75	8	73	10	91
Fever	24	77	3	100	6	67	6	75	8	80
Dyspnoea	10	32	0	0	1	11	5	63	4	40
Altered cough	15	48	2	67	5	56	3	38	5	50

A multinational report to characterise SARS-CoV-2 infection in people with cystic fibrosis

Journal of Cystic Fibrosis

19 (2020) 355–358

	No transplant		Post-transplant**		All	
	N = 29	%	N = 11	%	N = 40	%
Interventions						
Intensive care (SARS-COV-2 related)	1	3	3	27	4	10
New supplemental oxygen	7	24	6	55	13	33
Invasive ventilation	0	0	1	9	1	3
Outcomes						
Clinically recovered	22	76	6	55	28	70
Unresolved at time of report	7	24	5	45	12	30
Died	0	0	0	0	0	0

Contrairement à ce qui avait été pressenti, l'évolution de l'infection à SARS-CoV-2 dans la muco semble identique à la population générale

Impact of COVID-19 on
people with cystic
fibrosis

THE LANCET
Respiratory Medicine

Volume 8, Issue 5, May 2020, Pages e35-e36

Avis d'experts européens (ECFS patient Registry) : Colombo C, Burgel PR, Gartner S, van Koningsbruggen-Rietschel S, Naehrlich L, Sermet-Gaudelus I, Southern KW.

Peu de cas chez les patients atteints de mucoviscidose

- Gestes barrières et distanciation appliqués très tôt par les patients et les familles
- Peu de tests pratiqués (mais formes modérées)
- Protection médicamenteuse? Azithromycine?
- Meilleure immunité anti-SARS-CoV-2 chez les patients muco ?

The global impact of SARS-CoV-2 in 181 people with cystic fibrosis

Journal of Cystic Fibrosis

Short communication sous presse

2^{ème} enquête internationale :

- 19 pays
- 181 cas (32 post-transplantation)
- 11 patients admis en soins intensifs (7 post-transplantation)
- 7 décès (3 post-transplantation) : pas tous liés à COVID; patients souvent déjà sévèrement atteints par la mucoviscidose/post transplantation

The global impact of SARS-CoV-2 in 181 people with cystic fibrosis

Journal of Cystic Fibrosis

Short communication sous presse

2^{ème} enquête internationale :

Facteurs de risques d'avoir des complications :

- Age plus élevé
- Diabète
- Fonction respiratoire plus basse l'année précédant l'infection
- Patient transplanté

MUCovid-19

- **Etude nationale** des cas atteints de COVID-19
- Qui sera complétée au décours d'une étude observationnelle cas-témoins à partir de la cohorte des patients suivis dans les CRCM
- **47 CRCM participants**

Objectifs et déroulé

- **Objectif principal** : décrire l'expression clinique du COVID-19 chez les patients atteints de mucoviscidose
- **Objectifs secondaires** :
 - Identifier les facteurs favorisant la survenue de formes sévères d'infection à SARS-Cov-2 chez les patients atteints de mucoviscidose
 - Comparer l'évolution clinique aux patients n'ayant pas rapporté de signes d'infection (cas-témoins)

Déroulement de l'étude

- **Inclusion des patients infectés *confirmés et fortement suspects*** de Mars à Juillet 2020 (1^{ère} vague) – inclusions toujours en cours (vagues suivantes)
Collection des données cliniques dans Mucoregistre (formulaire dédié supplémentaire)
- **Appariement** à des *témoins* (patients COVID négatifs) dans un second temps à partir des données déjà collectées dans Mucoregistre :
 - *Même classe d'âge (<5 ans ; 5-10 ans ; 10-18 ans ; 18-30 ans ; 30 ans et +),*
 - *Même sexe,*
 - *Même génotype CFTR (F508del homozygote ; hétérozygote composite; autre)*
 - *Même sévérité d'atteinte respiratoire (VEMS >70% ; 40-70% ; <40%) au cours des 6 mois précédents.*

Résultats 1^{ère} vague (mars-juillet 2020)



Journal of
Clinical Medicine



Article

First Wave of COVID-19 in French Patients with Cystic Fibrosis

Harriet Corvol ^{1,2,*} , Sandra de Miranda ³, Lydie Lemonnier ⁴, Astrid Kemgang ² ,
Martine Reynaud Gaubert ^{5,6} , Raphael Chiron ⁷, Marie-Laure Dalphin ⁸, Isabelle Durieu ⁹,
Jean-Christophe Dubus ¹⁰ , Véronique Houdouin ¹¹, Anne Prevotat ¹², Sophie Ramel ¹³,
Marine Revillion ¹⁴, Laurence Weiss ¹⁵, Loic Guillot ² , Pierre-Yves Boelle ¹⁶ ,
Pierre-Régis Burgel ^{17,18}  and on behalf of the French Cystic Fibrosis Reference Network
Study Group [†]

J. Clin. Med. **2020**, *9*, 3624; doi:10.3390/jcm9113624

First Wave of COVID-19 in French Patients with Cystic Fibrosis

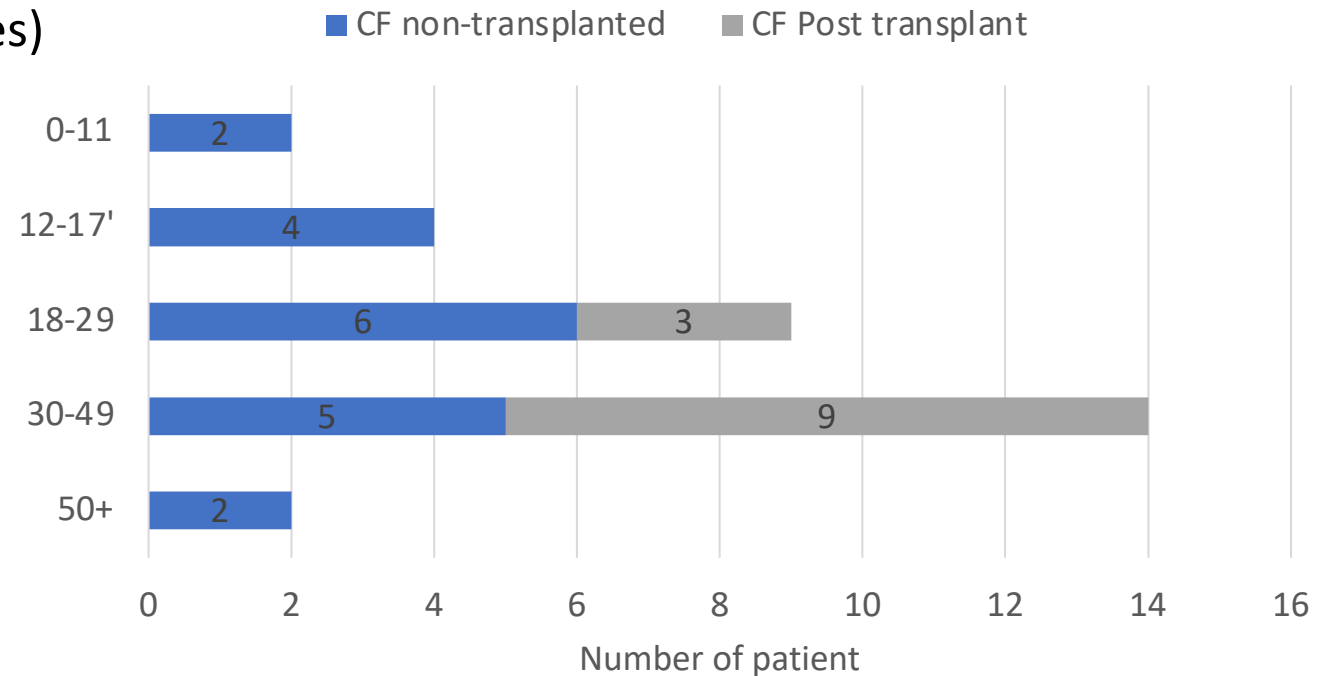


Journal of
Clinical Medicine
Corvol H. et al. 9 (2020) 3624

31 cas confirmés

- 19 PCR positives / 1 scanner thoracique typique / 11 sérologies positives (3 patients asymptomatiques)
- 15 hommes
- Age médian 31 ans (9 – 60)
- 12 transplantés pulmonaires (4 hommes)

Distribution des âges (années)



First Wave of COVID-19 in French Patients with Cystic Fibrosis



Journal of
Clinical Medicine
Corvol H. et al. 9 (2020) 3624

Analyse du nombre de cas attendus / cas observés dans les différentes classes d'âge

COVID-19 in the French general population									
Age-class (years)	≤10	11–20	21–29	30–39	40–49	50–59	60–69	70–79	≥80
Number of hospitalizations, n	726	536	2263	4350	7042	12,350	16,559	18,904	31,605
Risk of hospitalization upon infection (%)	(0.1%)	(0.1%)	0.5%)	(1.1%)	(1.4%)	(2.9%)	(5.8%)	(9.3%)	(26.2%)
Cumulated incidence of SARS-CoV-2 infection, %	9.4%	6.4%	6.1%	4.8%	5.9%	4.8%	3.6%	3.6%	2.9%
COVID-19 in French patients with cystic fibrosis									
Age-class (years)	≤10	11–20	21–29	30–49	≥50				
Expected number of cases, n	150	120	100	90	10				
Expected age distribution, %	32%	26%	21%	19%	2%				
Observed number of cases, n	2	4	9	14	2				
Observed age distribution	6%	13%	29%	45%	6%				
Overall risk reduction in COVID-19					93%				

Comparaison des cas aux patients du registre français de la mucoviscidose*

	CF Patients Infected by SARS-Cov-2 n = 31	Patients from the French CF Registry* n = 6913	p-Value
Male, n (%)	48.4%	52.1%	0.82
Age (years), median (range)	31 (9-60)	20.3 (0.1, 85.1)	<0.0001
Exocrine pancreatic insufficiency, %	90.3%	80.3%	0.24
CFTR mutations			0.48
F508del homozygotes, %	32.3%	41.4%	
F508del heterozygotes, %	51.6%	41.2%	
Other	16.1%	17.3%	
ppFEV ₁ ⁽¹⁾ , median	79%	83.3%	0.28
BMI ⁽²⁾ , median	20.8%	21.2%	0.98
Chronic infection by <i>Pseudomonas aeruginosa</i> in past 12 months, %	41.9%	20.5%	0.007
Comorbidities			
ABPA, %	12.9%	9.5%	1.0
CF liver disease, %	22.6%	22.5%	1.0
CF related diabetes, %	61.3%	19.2%	<0.0001
Treatments prior SARS-Cov-2 infection			
Inhaled corticosteroids, %	35.5%	36.9%	1.0
Oral corticosteroids, %	51.6%	13.7%	<0.0001
CFTR Modulators, %	22.6%	17.9%	0.66
Azithromycin, %	58.1%	34%	0.009

*Registre français de la mucoviscidose – Bilan des données 2017 Vaincre la Mucoviscidose et Ined

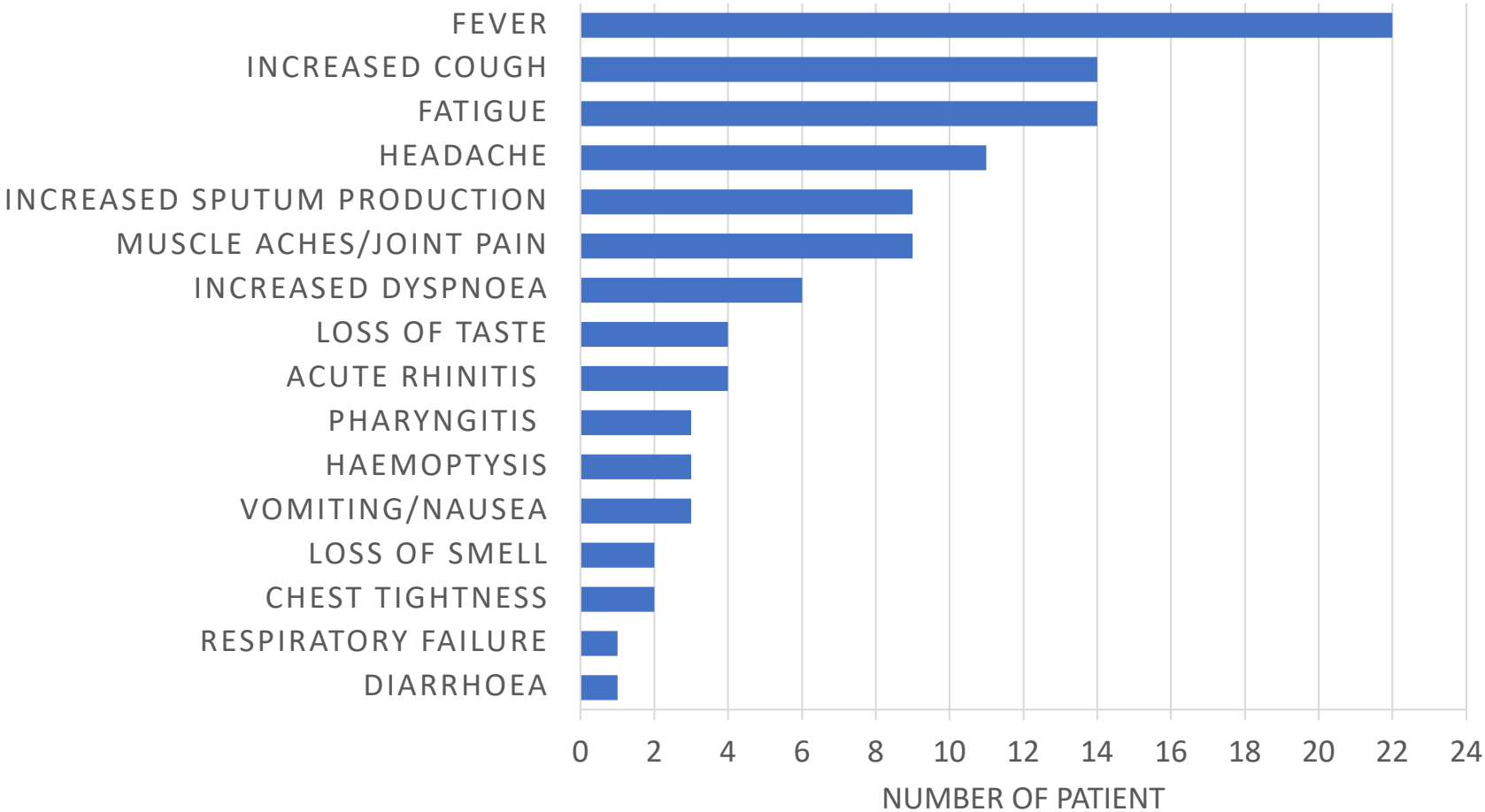
Clinical characteristics	All Patients	Non-Transplanted Patients	Post-Lung Transplant Patients	Non-Transplanted vs. Post-Lung Transplant Patients
	<i>n</i> = 31	<i>n</i> = 19	<i>n</i> = 12	<i>p</i> -Value
Male, <i>n</i> (%)	15 (48.4)	8 (42.1)	7 (58.3)	0.47
Age (years), median (range)	31 (9–60)	27 (9–60)	39 (19–48)	0.03
Exocrine pancreatic insufficiency, <i>n</i> (%)	28 (90.3)	17 (89.5)	11 (91.7)	1
CFTR mutations				0.88
F508del homozygotes, <i>n</i> (%)	10 (32.3)	7 (36.8)	3 (25)	
F508del heterozygotes, <i>n</i> (%)	16 (51.6)	9 (47.4)	7 (58.3)	
Other	5 (16.1)	3 (15.8)	2 (16.7)	
Influenza vaccine in the past 12 months, <i>n</i> (%)	24 (77.4)	17 (89.5)	7 (58.3)	0.08
ppFEV ₁ ¹ , median (range)	79 (27–121)	78.5 (37–121)	76 (27–114)	0.68
BMI ² , median (range)	20.8 (14.4–26.8)	21.5 (14.4–26.8)	20.4 (15.2–24.1)	0.08
Chronic infection by <i>Pseudomonas aeruginosa</i> in past 12 months, <i>n</i> (%)	13 (41.9)	7 (36.8)	6 (50)	1
Comorbidities				
ABPA, <i>n</i> (%)	4 (12.9)	2 (10.5)	2 (16.7)	0.63
CF liver disease, <i>n</i> (%)	7 (22.6)	5 (26.3)	2 (16.7)	0.67
CF related diabetes, <i>n</i> (%)	19 (61.3)	8 (42.1)	11 (91.7)	0.07
Systemic arterial hypertension, <i>n</i> (%)	6 (19.4)	1 (5.2)	5 (41.7)	0.02
Treatments prior SARS-Cov-2 infection				
Inhaled corticosteroids, <i>n</i> (%)	11 (35.5)	11 (57.8)	-	NA ⁴
Oral corticosteroids, <i>n</i> (%)	16 (51.6)	4 (21.1)	12 (100)	<0.0001
NSAIDs, <i>n</i> (%)	1 (3.2)	0 (0.0)	1 (8.3)	0.39
ACE inhibitors, <i>n</i> (%)	5 (16.1)	1 (5.2)	4 (33.3)	0.06
CFTR Modulators ³ , <i>n</i> (%)	7 (22.6)	7 (36.8)	-	NA ⁵
Azithromycin, <i>n</i> (%)	18 (58.1)	11 (57.9)	7 (58.3)	1

First Wave of COVID-19 in French Patients with Cystic Fibrosis



Distribution des
symptômes au diagnostic

*3 patients asymptomatiques
diagnostiqués par sérologie*



	All Patients <i>n</i> = 31	Non-Transplanted Patients <i>n</i> = 19	Post-Lung Transplant Patients <i>n</i> = 12	Non-Transplanted vs. Post-Lung Transplant Patients <i>p</i> -Value
Patients' management				0.008
Ambulatory care, <i>n</i> (%)	12 (38.7)	11 (57.8)	1 (8.3)	
Hospitalization, <i>n</i> (%)	19 (61.3)	8 (42.1)	11 (91.7)	
Hospitalization setting				0.6
Medical ward (non-ICU), <i>n</i> (%)	15 (79)	7 (36.4)	8 (66.7)	
ICU, <i>n</i> (%)	4 (21)	1 (5.2)	3 (25)	
Hospitalization duration (days), median (range)	10 (2–41)	8 (2–19)	18 (3–41)	0.06
Patients discharge, <i>n</i> (%)				0.17
<10 days, <i>n</i>	9 (29)	5 (26.3)	4 (33.3)	
10–19 days, <i>n</i>	5 (16.1)	3 (15.7)	2 (16.7)	
20–29 days, <i>n</i>	4 (12.9)	0	4 (33.3)	
>30 days, <i>n</i>	1 (3.2)	0	1 (8.3)	

	All Patients <i>n</i> = 31	Non-Transplanted Patients <i>n</i> = 19	Post-Lung Transplant Patients <i>n</i> = 12	Non-Transplanted vs. Post-Lung Transplant Patients <i>p</i> -Value
Respiratory support				
Additional oxygen therapy	7 (22.6)	1 (5.2)	6 (50)	0.006
Non-invasive ventilation (BIPAP, CPAP)	0	0	0	--
High flow nasal canula oxygen therapy	2 (6.5)	1 (5.2)	1 (8.3)	1
Invasive Ventilation	1 (3.2)	0	1 (8.3)	0.38
ECMO	0	0	0	--
Additional treatments				
Antiviral	0	0	0	--
Additional IV antibiotics	10 (32.3)	5 (26.3)	5 (41.7)	0.45
Additional oral antibiotics	11 (35.5)	7 (36.4)	4 (33.3)	1
Additional Azithromycin	5 (16.1)	4 (21.5)	1 (8.3)	0.62
Antifungal	1 (3.2)	0	1 (8.3)	0.39
Additional systemic corticosteroids	4 (12.9)	0	4 (33.3)	0.016
Hydroxychloroquine	2 (6.5)	0	2 (16.7)	0.14
Sarilumab	1 (3.2)	0	1 (8.3)	0.39
Respiratory complications	10 (32.3)	7 (36.4)	3 (25)	0.69
CF respiratory exacerbation	4 (12.9)	1 (5.2)	2 (16.7)	0.54
Bacterial pneumonia	2 (6.5)	1 (5.2)	1 (8.3)	1
ARDS	2 (6.5)	0	2 (16.7)	0.14
Hemoptysis	1 (3.2)	1 (5.2)	0	1
Overall evolution				
Recovered without short-term sequelae	31 (100)	19 (100)	12 (100)	--
Died	0	0	0	--

First Wave of COVID-19 in French Patients with Cystic Fibrosis



Journal of
Clinical Medicine
Corvol H. et al. 9 (2020) 3624

Au total, au cours de la 1^{ère} vague de COVID en France chez les patients atteints de mucoviscidose :

- **L'incidence** observée nettement inférieure à celle attendue
 - ✓ Patients habitués aux gestes barrières, masques et SHA
 - ✓ Diagnostics non faits car les tests étaient limités lors de la 1^{ère} vague
 - ✓ Rôle de l'azithromycine pris au long cours à doses anti-inflammatoires ?
- **La sévérité de la maladie** ne semble pas plus importante comparée à la population générale mais **attention aux patients transplantés** qui sont ceux qui développent les complications les plus graves et qui nécessitent le plus souvent des soins intensifs
 - ✓ 11/12 patients transplantés hospitalisés
 - ✓ 3 patients sur 4 hospitalisés en soins intensifs étaient des transplantés
 - ✓ Les 2 SDRA observés ont été chez des transplantés
 - ✓ Rôle des traitements immunosuppresseurs ?

MERCI DE VOTRE
ATTENTION !

