



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



Préconisations pour protéger les patients de la filière oncologique face au variant Omicron

Jérôme Barrière¹, Gérard Zalcman², Laurent Fignon³, Nathan Peiffer-Smadja⁴, Clarisse Audigier-Valette⁵, Michel Carles⁶

Disponible sur internet le :
11 janvier 2022

1. Polyclinique Saint-Jean, Medical Oncology Department, 92, avenue Dr Donat, 06800 Cagnes-sur-Mer, France
2. Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP.Nord), Bichat-Claude Bernard Hospital, Université de Paris, University Institute of Cancer AP-HP North, Thoracic Oncology Department & INSERM Centre d'Investigation Clinique 1425, 46, rue Henri-Huchard, Paris, France
3. Centre Antoine-Lacassagne, Supporting Care Unit, Nice, France
4. Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP.Nord), Bichat-Claude Bernard Hospital, Infectious Diseases Department, Paris, France
5. Centre Hospitalier Toulon Sainte-Musse, Pulmonology and Oncology Department, Toulon, France
6. CHU de Nice, hôpital Archet 1, Côte d'Azur University, Infectious Diseases Department, Nice, France

Correspondance :

Jérôme Barrière, Polyclinique Saint-Jean, Medical Oncology Department, 92, avenue Dr Donat, 06800 Cagnes-sur-Mer, France.
j.barriere@polesantesaintjean.fr

Recommendations to protect patients with cancer against the Omicron variant

La protection contre le SARS-CoV-2 des patients suivis pour cancer sous traitement antinéoplasique est un enjeu prioritaire de la communauté oncologique depuis le début de la pandémie. Cet objectif s'est concrétisé en France par des actions fortes et rapides : la sanctuarisation « COVID-free » dès mars 2020 des services de chimiothérapie, l'accès prioritaire dès janvier 2021 [1,2] à la vaccination et l'autorisation dès avril 2021 d'une troisième dose vaccinale précoce (DGS urgent avril 21) en cas de facteurs de risque d'immunodépression.

Nous avons récemment proposé un arbre décisionnel en fonction du taux d'anticorps (Ac) anti-Spike (S) après la deuxième dose, dans le but d'identifier les patients pouvant bénéficier d'une troisième dose précoce, en priorisant ceux ayant un taux < 260 BAU/mL [3]. Il s'agissait là de permettre un schéma vaccinal complet accéléré pour répondre au variant Delta [4].

L'émergence en Europe [5] et dans le monde, fin 2021, du variant Omicron à forte contagiosité impose une réponse rapide. Ce variant est caractérisé par un échappement immunitaire partiel à important, à la fois contre l'immunité post-infectieuse, post-vaccinale et contre les anticorps monoclonaux anti-SARS-CoV-2, qui est lié à de nombreuses mutations de la protéine S [6,7].

Plusieurs raisons justifient cette urgence. D'une part, l'émergence d'Omicron s'est partout traduite à ce jour par la disparition rapide des autres variants en circulation. C'est donc la souche qui menace aujourd'hui les patients y compris oncologiques. D'autre part, l'efficacité de la réponse immunitaire liée soit à une infection préalable par d'autres souches, soit à la vaccination, semble fragilisée par Omicron [7,8]. Enfin, la neutralisation du SARS-Cov2 obtenue par les combinaisons d'anticorps monoclonaux anti-SARS-CoV-2 disponibles (casirivimab/imdevimab et tixagevimab/cilgavimab) apparaît sur les données préliminaires de tests de neutralisation *in vitro* nulle pour les premiers et très incertaine pour les derniers [9]. Or, ces anticorps, lorsqu'ils étaient administrés en prophylaxie permettaient de diminuer significativement le risque d'infection à SARS-CoV-2 (étude PROVENT, [10]) et, lorsqu'ils étaient administrés en traitement précoce, le risque de COVID-19 sévère [11].

Nous alertons la communauté oncologique sur le risque supplémentaire de COVID-19 grave lié à l'émergence du variant Omicron, pour les patients suivis pour cancer. Prenant en compte les données disponibles en population générale, ce risque est majeur dans la population oncologique, comme pour d'autres populations immunodéprimées (thérapies ciblées anti-CD20 par exemple). Néanmoins, la quantification précise de ce risque en termes d'hospitalisation et de décès n'est pas connue à ce jour. Afin d'anticiper cette nouvelle menace, à la fois du point de vue du risque de contagiosité que de l'échappement à la réponse immune, nos six propositions sont les suivantes :

Proposition 1 : recommander une troisième dose vaccinale pour tous avec contrôle du taux résiduel d'Ac anti-S à trois mois. Face au variant Omicron, les données déjà disponibles objectivent une diminution de l'efficacité vaccinale plus rapide que par rapport au variant Delta, avec manifestement une protection accrue du *booster* (dose 3) [12]. Le niveau d'Ac anti-S obtenu après une dose 3 a été rapporté environ neuf fois supérieur qu'après une dose 2 dans la population générale [13]. En oncologie les données sont encore trop peu nombreuses mais certains patients semblent tirer nettement bénéfice du *booster* avec des taux d'Ac anti-S sous chimiothérapie qui dépassent les taux atteints après deux doses [14], qui rappelons-le demeurent significativement inférieurs à la population générale à quatre-semaines de la dose 2 [15]. Recommander la dose 3 précocement (à trois ou quatre mois de la dose 2) pour tous les patients oncologiques désormais (certains n'ont à ce jour encore uniquement reçu deux doses), et administrer une dose 4 pour ceux ayant déjà fait leur dose 3 depuis trois à quatre mois en fonction

du taux d'Ac anti-S résiduel, apparaît opportun pour tenter de protéger au mieux ces patients face au variant Omicron qui nécessite un taux d'anticorps protecteurs plus élevés que face aux précédents variants. Ayant montré que les traitements par anticorps anti-CD20 constituent un facteur de risque majeur d'absence de réponse humorale à la vaccination chez les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique ou lymphome, même avec une troisième dose vaccinale précoce [16], la dose 4 a cependant très peu de chances d'être efficace dans ce sous-groupe de patients.

Proposition 2 : retenir le seuil de 1000 BAU/mL comme taux d'Ac anti-S pour une dose vaccinale additionnelle (dose 4). Si le taux d'anti-S mesuré est < 1000 BAU/mL, une dose additionnelle est proposée. Ce seuil correspond en effet à celui obtenu environ trois à quatre mois après dose 2 dans une population sans comorbidité [17] et à qui désormais une dose 3 est proposée de manière anticipée pour conférer rapidement une protection sérologique optimale face à Omicron. Ce seuil pourrait donc être la valeur retenue pour la surveillance des patients immunodéprimés, en particulier les patients oncologiques, afin de proposer une dose vaccinale additionnelle, c'est-à-dire une dose 4.

Proposition 3 : prescription en prophylaxie primaire pré-exposition de l'association d'anticorps monoclonaux tixagevimab/cilgavimab (EVUSHELD®, AstraZeneca), pour les patients sans séroconversion après dose 3-4. Cette association d'anticorps à demi-vie longue demeure efficace *in vitro* sur le variant Delta. Lorsque Omicron sera le variant majoritaire, le risque de perte de sensibilité décrit *in vitro* devrait alors faire prioriser l'anticorps sotrovimab (XEVUDY®, GSK) [18] semblant moins affecté *in vitro* par les mutations d'Omicron [9] même si les données d'efficacité clinique de l'association tixagevimab/cilgavimab face à Omicron pourraient s'avérer suffisantes, avec possiblement la nécessité d'une deuxième administration précoce pour maintenir un taux élevé des anticorps dans le sang ou d'une augmentation de la dose.

Actuellement seuls les patients atteints d'hémopathies lymphoïdes ou ayant reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques sont éligibles en oncologie à la procédure d'accès précoce. Il nous semble opportun d'élargir à l'ensemble de la population oncologique sous traitement actif les indications, face au risque omicron, en l'absence de séroconversion après un schéma vaccinal à quatre doses. Le seuil de 264 BAU/mL actuellement seuil de prescription reste à préciser face au variant Omicron et pourrait nécessiter un relèvement à 1000 BAU/mL.

Proposition 4 : vaccination complète (trois doses) pour les proches des patients sous chimiothérapie. Nous recommandons également la vaccination des enfants de cinq à onze ans en contact de parents immunodéprimés, en accord avec la plupart des sociétés savantes pédiatriques mondiales et les autorités américaines (FDA) et européennes (EMA) du médicament.

Proposition 5 : port d'un masque de protection de type *Filtering Face Piece type 2* (FFP2/N95) pour les patients en cours de traitement actif, dont certains (avec cancer pulmonaire, hémopathie lymphoïde. . .) ont un risque de décès de 30 % ou plus en cas de contamination, dans les lieux avec du public. De récentes données comparatives en conditions expérimentales évaluent une protection individuelle supérieure par rapport au port de masques chirurgicaux [19]. Le gain peut apparaître cependant limité si le port des masques chirurgicaux était bien respecté par tous, mais cette condition apparaît peu réaliste dans les lieux avec public (cinéma, transports en commun etc.) ou encore lors des transports en VSL/ambulance, voire lors des séances de chimiothérapie en salle commune. La protection d'un masque de type FFP2 nous apparaît ainsi être une recommandation basée sur le principe de précaution (accord d'experts) en période de forte circulation virale d'un agent pathogène très contagieux pour protéger une population immunodéprimée. Ces masques représentent un surcoût non négligeable par rapport aux masques dits chirurgicaux simples, eux remboursés. Nous recommandons donc de manière rapide leurs remboursements sur prescription médicale.

Proposition 6 : favoriser si disponibilité l'inclusion des patients suivis pour une néoplasie dans les essais thérapeutiques

innovants que ce soit en prophylaxie primaire ou post-exposition, en cas de PCR positive en ciblant les anticorps monoclonaux ou thérapies antivirales à venir telles que l'association PF-07321332 et ritonavir (PAXLOVID®, Pfizer) dont les données d'efficacité contre le variant Omicron, ou dans une population immunodéprimée ne sont pas encore connues.

En conclusion, la mise en œuvre de ces six propositions est de nature à protéger au mieux les patients suivis pour cancer, en particulier ceux en soins actifs, avec des données suffisantes pour formuler des recommandations complètes associant plusieurs mesures de protection qui prennent en compte le risque d'inefficacité vaccinale. Dans un contexte de reprise épidémique avec un nouveau variant hautement contagieux et échappant au moins partiellement à l'immunité acquise, nous n'avons pas le temps d'attendre des études à plus large échelle. Pour les patients immunodéprimés, c'est une menace immédiate dès janvier 2022 à laquelle nous devons apporter une réponse rapide, qui s'adaptera aux futures informations dès qu'elles seront disponibles.

Financement : aucun.

Déclaration de liens d'intérêts : M. Carles, N. Peiffer-Smadja et L. Fignon déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Spano JP, Barre-Sinoussi F, Kieny MP, Marcelin AG, Blay JY. Vaccination anti COVID-19 pour les personnes souffrant de cancer : un impératif médical et éthique [COVID-19 vaccination for cancer patients: Medical and ethical need]. Bull Cancer 2021;108(3):225-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bulcan.2021.02.001> [French. Epub 2021 Feb 16].
- [2] Barrière J, Audigier-Valette C, Borchiellini D, Hoch B, Castelnaud O, François E, et al. Nous devons respecter le schéma vaccinal anti-SARS-CoV-2 sans décalage chez les patients atteints de cancer sous traitement [We must respect the anti-SARS-CoV-2 vaccine schedule without delay in cancer patients under treatment]. Bull Cancer 2021;108(4):341-2. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bulcan.2021.02.003>. French. Epub 2021 Mar 5.
- [3] Barrière J, Carles M, Audigier-Valette C, Re D, Zoubir A, Seitz-Polski B, et al. Third dose of anti-SARS-CoV-2 vaccine for patients with cancer: Should humoral responses be monitored? A position paper. Eur J Cancer 2021. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2021.12.011> [S0959804921012752].
- [4] Barrière J, Re D, Peyrade F, Carles M. Current perspectives for SARS-CoV-2 vaccination efficacy improvement in patients with active treatment against cancer. Eur J Cancer 2021;154:66-72. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2021.06.008>.
- [5] Weekly epidemiological update: Omicron variant of concern (VOC)-week 50 (data as of 19 December 2021). <https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/weekly-epidemiological-update-omicron-variant-concern-voc-week-50-data-19-december-2021>.
- [6] Ferré VM, Peiffer-Smadja N, Visseaux B, Descamps D, Ghosn J, Charpentier C. Omicron SARS-CoV-2 variant: what we know and what we don't. Anaesth Crit Care Pain Med 2021;41(1):100998. <http://dx.doi.org/10.1016/j.accpm.2021.100998>.
- [7] Pulliam JRC, van Schalkwyk C, Govender N, von Gottberg A, Cohen C, Groome MJ, et al. Increased risk of SARS-CoV-2 reinfection associated with emergence of the Omicron variant in South Africa. medRxiv 2021 [2021.11.11.21266068].
- [8] Lu L, et al. Neutralization of SARS-CoV-2 Omicron variant by sera from BNT162b2 or Coronavac vaccine recipients. Clin Infect Dis 2021. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciab1041> [ciab1041].
- [9] Planas D, et al. Considerable escape of SARS-CoV-2 variant Omicron to antibody neutralization; 2021. <http://dx.doi.org/10.1101/2021.12.14.472630>, <http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/2021.12.14.472630>.
- [10] "AZD7442 request for Emergency Use Authorization for COVID-19 prophylaxis filed in US". AstraZeneca (Press release). 2021. Retrieved 15 October 2021.
- [11] Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, Ali S, Gao H, et al. REGEN-COV Antibody Combination and Outcomes in Outpatients with Covid-19. N Engl J Med 2021;385(23):e81. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2108163>.
- [12] Gruell H, et al. mRNA booster immunization elicits potent neutralizing serum activity against the SARS-CoV-2 Omicron variant; 2021. <http://dx.doi.org/10.1101/2021.12.14.21267769>, <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2021.12.14.21267769>.
- [13] Canaday DH, Oyeibanji OA, White E, Keresztesy D, Payne M, Wilk D, et al. Significantly elevated antibody levels and neutralization titers in nursing home residents after SARS-CoV-2 BNT162b2 mRNA booster vaccination. medRxiv [Preprint] 2021. <http://dx.doi.org/10.1101/2021.12.07.21267179> [2021.12.07.21267179].

- [14] Gounant V, et al. Efficacy of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 Vaccine in Patients With Thoracic Cancer: A Prospective Study Supporting a Third Dose in Patients With Minimal Serologic Response After Two Vaccine Doses. *J Thorac Oncol* 2021. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtho.2021.10.015> [S155608642103286X].
- [15] Barrière J, et al. Impaired immunogenicity of BNT162b2 anti-SARS-CoV-2 vaccine in patients treated for solid tumors. *Ann Oncol* 2021;32:1053–5.
- [16] Re D, et al. Humoral and cellular responses after a third dose of BNT162b2 vaccine in patients treated for lymphoid malignancies; 2021. <http://dx.doi.org/10.1101/2021.07.18.21260669>, <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2021.07.18.21260669>.
- [17] Israel A, Shenhar Y, Green I, Merzon E, Golan-Cohen A, Schäffer AA, et al. Large-scale study of antibody titer decay following BNT162b2 mRNA vaccine or SARS-CoV-2 infection. *medRxiv* [Preprint] 2021. <http://dx.doi.org/10.1101/2021.08.19.21262111> [2021.08.19.21262111].
- [18] Gupta A, Gonzalez-Rojas Y, Juarez E, Crespo Casal M, Moya J, Falci DR, et al. Early treatment for covid-19 with SARS-CoV-2 neutralizing antibody sotrovimab. *N Engl J Med* 2021;385(21):1941–50. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2107934>.
- [19] Bagheri G, Thiede B, Hejazi B, Schlenczek O, Bodenschatz E. An upper bound on one-to-one exposure to infectious human respiratory particles. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2021;118(49). <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.2110117118> [e2110117118].