



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.



Disponible en ligne sur

ScienceDirect

www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte

www.em-consulte.com



Patients avec cancers thoraciques et COVID-19 : au cœur de la tempête

Patients with chest cancer and COVID-19: at the heart of the storm

**V. Gounant¹, S. Brosseau^{1,2}, G. Soussi¹, J. Pluvy^{1,3},
N. Guezzour¹, C. Vauchier², Z. Brouk¹, C. Namour¹,
G. Zalcman^{1,2,*}**

¹Université de Paris, Service d'Oncologie thoracique-CIC INSERM 1425, Institut Universitaire du Cancer Paris-Nord, Hôpital Bichat-Claude Bernard, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP) 46 rue Henri Huchard, 75018 Paris, Paris, France

²U830 INSERM Cancer Hétérogénéité et Plasticité, Centre de Recherche, Institut Curie, 75231 Paris Cedex 05, Paris, France

³Service de Cancérologie Multidisciplinaire et innovations thérapeutiques, Hôpital Nord, Assistance Publique-Hôpitaux de Marseille (AP-HM), Marseille, France

MOTS-CLÉS
COVID-19 ;
Cancer du poumon ;
Chimiothérapie ;
Vaccination ;
ARN messenger

Résumé

Une méta-analyse des études Chinoises sur 3 600 patients avec cancer et COVID-19, a montré une augmentation du risque de COVID-19 et de mortalité chez ces patients. Les études Nord-Américaines et Européennes ont confirmé que les patients avec cancer évolutif étaient à haut risque de COVID-19, indépendamment de l'âge, du sexe, et que leur risque de formes sévères et de décès était plus important que celui de la population générale, à structure d'âge équivalente. Les patients avec cancers bronchiques sont ceux présentant le risque le plus important de forme sévère et de mortalité (de 25 à 30 %), après les patients traités pour hémopathie maligne. Les patients métastatiques, avec PS altéré, et ceux ayant reçu une chimiothérapie cytotoxique dans les semaines précédant l'infection, sont à plus haut risque décès. Par contre, le fait d'avoir reçu une immunothérapie ne semble pas favoriser l'orage cytokinique qui fait la gravité du COVID-19. La pandémie a nécessité des changements organisationnels des services et des hôpitaux, pour permettre la continuité des soins des patients avec cancer, mais aussi des adaptations des schémas thérapeutiques (espace-ment des cures, choix de schémas moins toxiques, utilisation systématique de facteurs de croissance), et des surveillances par téléconsultation. Enfin, les vaccins à ARN messenger apparaissent efficaces dans les cancers thoraciques, si l'on maintient le schéma vaccinal à 21/28 jours, car l'immunisation protectrice apparaît retardée, notamment par la chimiothérapie cytotoxique, avec 13 % des patients gardant un taux très bas d'anticorps protecteurs, mais bénéficiant d'une troisième injection avec ascension des titres d'anticorps.

© 2021 SPLF. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

*Auteur correspondant.

Adresse e-mail : gerard.zalcman@aphp.fr (G. Zalcman).

KEYWORDS
COVID-19;
Lung cancer;
Chemotherapy;
Vaccine;
mRNA

Abstract

A meta-analysis of the Chinese studies in April 2020, including 3600 patients with cancer and COVID-19, first reported an increase of the COVID-19 risk and the case-fatality in these patients. Then, North-American and European series confirmed the increased COVID-19 risk for patients with cancer, as the increased risk of severe COVID-19 and death, when compared with general population, adjusting for age. Patients with lung cancer have the highest risk of severe respiratory forms, and the highest risk of SARS-CoV2-induced death (25 to 30%), after patients with hematological cancers. Metastatic patients, with poor PS, and those having received a cytotoxic chemotherapy within the weeks preceding SARSCoV2 infection, are those with the highest risk of death. Conversely, being treated with immune checkpoint inhibitors would not favor the cytokine storm, which makes the severity of COVID-19. SARS-CoV2 pandemic, beyond having needed the generalization of drastic social distancing measures in hospitals, also needed organizational changes, to allow healthcare continuity for cancer patients. Adaptation of therapeutic protocols was needed, with increased intervals between cycles, the choice of less toxic protocols, the systematic use of hematological growth factors, and teleconsultations follow-up. Lastly, mRNA-based SARS-CoV2 vaccines are efficient in patients with thoracic cancer, provided the interval of 21/28 days between the two injections is maintained, since protective immunization seems delayed, especially after cytotoxic chemotherapy. Only 13% of patients with very low protective antibodies titers would need a third booster injection, with a clear rise in protective antibodies titers induced by such a third injection.

© 2021 SPLF. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

Le 24 janvier 2020, 2 touristes chinois en séjour en Europe depuis quelques jours, un père de 80 ans et sa fille de 45 ans, sont hospitalisés à Bichat, d'abord dans le service des maladies infectieuses et tropicales (SMIT), puis rapidement en réanimation médicale, avec un tableau de pneumopathie bilatérale hypoxémiante fébrile, avec hyper-inflammation systémique. Ces 2 patients constituent à ce jour les 2 premiers cas métropolitains documentés virologiquement d'infection au nouveau coronavirus en provenance de Chine. Si nous savions qu'un nouveau virus émergent était à l'origine, depuis le 8 décembre 2019, d'une épidémie de pneumopathies graves dans une ville de Chine centrale, Wuhan [1-4], dont nous ne connaissions alors pas même le nom pour la plupart d'entre nous, nous ne mesurions pas alors la dimension que cette nouvelle pandémie mondiale allait prendre. Nous n'imaginions pas dans nos cauchemars les plus fous que plus de 110 000 de nos concitoyens perdraient la vie, victimes de cette nouvelle probable zoonose virale (même si l'hôte animal intermédiaire entre la chauve-souris et l'homme reste inconnu), que nous connaîtrions 3 grosses vagues épidémiques, toutes sanctionnées par des mesures de confinement plus ou moins strictes, pendant plus de 18 mois, que plus de 4 millions d'humains en mourraient

sur la planète, sans épargner, malgré les propagandes de quelques autocrates, aucun pays, aucun continent, des plus défavorisés aux plus développés économiquement, avec les mêmes conséquences dramatiques. Ce virus prendra rapidement le nom de SARS-CoV-2, puisque l'agent viral isolé puis séquencé dès début janvier par les Chinois, était un coronavirus apparenté à l'agent du SARS (syndrome aigu respiratoire sévère) ayant sévi pendant l'hiver 2003/2004 en Asie et principalement au Canada (Toronto), avant de s'éteindre mystérieusement aussi rapidement qu'il était apparu [5]. Ces patients présentaient ce qui fut rapidement dénommé Covid-19 pour « Coronavirus disease 2019 ». Très rapidement, alors que les pneumologues, urgentistes, réanimateurs et infectiologues furent le fer de lance de la prise en charge de ces patients, d'abord dans le Grand-Est et l'Île de France [6], puis sur tout le territoire national, au cours des vagues successives de 2020 à 2021, il est apparu que nos patients avec cancers thoraciques étaient au premier rang des victimes de cette épidémie. Des premières recommandations françaises de prise en charge de ces patients [7], aux larges études nationales et internationales rétrospectives et ambispectives, jusqu'aux premières données de vaccination, nous tenterons dans cette revue de décrire les différents aspects de cette maladie infectieuse et immunologique chez les patients avec cancers thoraciques.

Tableau 1. Séries et registres de patients avec cancer et COVID-19 incluant des patients avec cancers thoraciques.					
Author/Étude	Pays	Type d'étude	Nombre de patients avec cancer thoracique	Taux de mortalité des CBP	Caractéristiques des patients avec cancer thoracique
Tian et al. [12]	Chine (Wuhan)	analyse rétrospective multicentrique sur 13 077 patients avec COVID-19	23 CBP	39 % (9/23)	78 % de COVID sévère
Yang et al. [13]	Chine (Hubei)	Étude multicentrique (14 centres) 641 patients avec COVID-19	24 CBP	25 % (6/24)	27 % de taux d'admission aux urgences 18 % de risque de ventilation assistée
Dai et al. [14]	Chine (Hubei)	Étude multicentrique rétrospective appariée sur l'âge avec patients sans cancer	105 cancers dont 22 CBP /536 non cancer	18,8 % (4/22)	27 % d'admission en réanimation 50 % de risque de forme sévère 18 % d'intubation/ventilation assistée
Rugge et al. [23]	Italie	Registre régional de Vénétie	21 CBP	24 % (5/21)	62 % d'hospitalisations 5 % d'admissions en réanimation (patients récusés) Risque de décès multiplié par 4
De Joode et al. [24]	Pays-Bas	Cohorte observationnelle	47 CBP	47 % (22/47)	risque de mortalité multiplié par 3 par rapport aux autres cancers
Lee et al. (UKCCMP) [21, 22]	Grande Bretagne	Cohorte observationnelle	111 CBP	29 % (43/111)	OR décès = 1,49, non significativement différent des autres cancers 7 % d'admission en réanimation
Kuderer et al. CC19 [16]	USA/ Espagne	Cohorte multicentrique COVID-19/cancer	237 CBP	26 % (61/237)	taux de décès plus haut que celui des autres cancers (26 vs 16 %)
Luo et al. MSKC [19]	USA (New-York)	Étude monocentrique	102 CBP	25 % (25/102)	62 % d'hospitalisations 21 % d'admission en réanimation 18 % de risque de ventilation assistée
Garassino et al. TERA-VOLT [28]	International	Étude de cohorte multicentrique longitudinale cancer thoracique & COVID-19	200 CBP	33 % (66/200)	72 % d'hospitalisations 12 % d'admission en réanimation 25 % de ventilation invasive ou non invasive
Lièvre et al. GCO-002 CACOVID [27]	France	Étude multicentrique de cohorte longitudinale n = 1212 COVID-19 & cancer	311 cancers thoraciques	36,3 % (113/311)	50 % de risque de décès en plus par rapport aux autres cancers

Abréviations :

CBP : cancer broncho-pulmonaire ;
 COVID-19 : Coronavirus-induced-Disease 19 ;
 UKCCMP : United Kingdom Coronavirus Cancer Monitoring Project ;

CC19 : Cancer et Covid-19 study ;
 MSKC : Memorial Sloan-Ketering Center ;
 GCO : Groupes Coopérateurs en Oncologie

Épidémiologie du COVID-19 chez les patients avec cancers : les grandes séries internationales

Les premières études de cohortes de COVID-19 chez des patients avec cancer ont colligé des patients avec cancers solides variés et/ou hémopathies malignes, sans sélection spécifique de cancers thoraciques. Publiées dans de prestigieuses revues, elles n'incluaient qu'un nombre limité de cancers thoraciques souvent inférieur à 50, donnant lieu à des constats contradictoires. Onze études Chinoises, représentant 3 661 patients avec cancer et COVID-19, dont 5 avec moins de 100 patients ont été les premières, et ont été méta-analysées dès avril 2020[8]. Elles rapportent globalement une prévalence poolée de patients avec cancer actif ou antécédent de cancer de 2 % des cas de COVID-19, alors que l'incidence du cancer dans la population générale Chinoise est de 0,3 %, et que celle du COVID-19 était de 0,37 % au premier trimestre 2020 en Chine selon les chiffres officiels.

Toute la problématique est d'apprécier si le taux de létalité des patients avec cancer et COVID est plus important que celui de la population générale, à structure d'âge équivalente. Or les premiers chiffres Chinois de début 2020 ont beaucoup varié, donnant lieu à une sous-estimation manifeste de la gravité du COVID-19 par les occidentaux tant dans la population générale que chez les patients avec cancer. Il a fallu que l'Italie devienne le premier pays occidental frappé de plein fouet par la pandémie pour préciser ces données. Dans une lettre au JAMA, une équipe italienne travaillant sur les données de l'institut national de la Santé Italien, centralisant toutes les données épidémiologiques du COVID-19 en Italie, 2^e foyer épidémique après la Chine, de janvier à mars 2020, rapportait un taux de létalité de 7,2 % dans la population générale, nettement plus haut que celui rapporté alors en Chine de 2,3 % [9]. Ils furent les premiers à mettre l'accent sur l'importance de la démographie dans les chiffres de létalité, du fait du rôle pronostique majeur de l'âge dans le COVID-19, avec une répartition des classes d'âge très différente entre Chine et Italie, puisque les patients italiens de plus de 70 ans représentaient 37,6 % des patients contre seulement 11,9 % en Chine, avec une mortalité de 22,7 % pour les plus de 90 ans. De la même façon, cet impact de la démographie (âge mais aussi sexe), sur la mortalité par COVID-19 doit être intégré, pour interpréter les chiffres de mortalité par COVID-19 des patients avec cancer, et particulièrement avec cancer thoraciques, quand on sait par ailleurs la fréquence des cancers pulmonaires des femmes jamais fumeuses en Chine, et la prépondérance des hommes en Europe, avec un âge médian relativement élevé.

Cependant, les patients avec cancer pulmonaire sont rapidement apparus très vulnérables puisque représentant dans les séries Chinoises 25 à 58 % des patients avec cancer et COVID-19, mais avec des effectifs limités altérant la fiabilité de ces résultats [10]. Par la suite de plus larges études occidentales ont précisé la fréquence des patients avec cancer et COVID-19, leur présentation clinique et pronostic, et parmi ceux-ci la place prépondérante des patients avec cancers thoraciques.

Une des premières études chinoises dans une lettre online au JAMA oncology de mars 2020 [11], rapportait

qu'une transmission virale accrue pouvait survenir chez les patients avec cancer. En effet sur 1 524 patients avec cancer hospitalisés dans l'un des hôpitaux de Wuhan de janvier à mi-février 2020, 12 (dont 7 avec CBNPC), avaient été infectés par le SARS-CoV2, soit un taux d'infection était estimé à 0,79 %, ce qui semblait plus important que le taux d'infection de l'ensemble de la population de Wuhan, 41 152 cas de COVID-19 sur plus de 11 millions d'habitants (taux d'infection de 0,37 %), avec un OR de COVID de 2,31 (95%IC (1,89-3,02) par rapport à la population générale, soulignant un sur-risque chez les patients avec CBNPC. On sait cependant avec le recul, que le nombre de patients comme de décès a été largement sous-estimé par les autorités Chinoises, qui ont caché l'ampleur du drame qui se jouait, et que ces chiffres sont pour le moins douteux, même si le risque associé au cancer (en particulier pulmonaire) devait se confirmer par la suite.

En mai 2020, la plus large étude Chinoise rétrospective, de 9 hôpitaux de Wuhan apparaissait dans le Lancet Oncology rapportant 13 077 patients avec COVID-19 en trois mois, de mi-janvier à mi-mars 2020, dont 232 patients avec cancer, appariés avec 519 patients sans cancer, sur l'âge, le sexe et les comorbidités (HTA, diabète, BPCO, insuffisance rénale chronique, coronaropathie et antécédents d'accident vasculaire cérébral) [12]. Cette étude montrait de façon convaincante que les patients avec cancer avaient un risque majoré de COVID-19 sévère (OR = 3,61, 95%IC (2,59-5,05), $p < 0,0001$). Ces patients comme les autres patients sans cancer avait un risque d'autant plus accru qu'ils étaient plus âgés, avaient un syndrome hyper-inflammatoire avec élévation de l'IL6, de la procalcitonine plasmatiques et des D-dimères, une lymphopénie totale et CD4+. De façon prévisible mais plus intéressante, le risque de COVID-19 sévère était d'autant plus grand pour les patients avec stade tumoral avancé (OR = 2,60, 95% IC (1,05-6,42, $p = 0,039$), mais il n'y avait dans cette série que 18 % de patients avec stade métastatique ($n = 41$), seulement 23 patients avec cancer du poumon, et seulement 6 % de fumeurs actifs. Cette étude était suivie le même mois, dans le même journal, d'une étude des hôpitaux de la région de Hubei[13] (autour de Wuhan), sans doute déjà publiée sous une autre forme [14], rapportant 205 patients avec cancer et COVID-19. 89 % des patients avaient un cancer solide (dont 24 un cancer du poumon, avec 25 % de mortalité : 6/24), 11 % une hémopathie maligne, et 30 % avaient reçu un traitement systémique dans les 30 jours précédant le diagnostic de COVID-19. 15 % de ces patients avaient été transférés en réanimation, et 20 % devaient décéder du COVID-19, témoignant de la sévérité de la maladie chez ces patients par rapport à la population générale. Les patients avec hémopathie maligne avaient un pronostic plus sévère (41 % de mortalité) que ceux avec tumeur solide (17 % de mortalité), et le fait d'avoir reçu une chimiothérapie dans le mois précédent (OR = 3,51 ; 95% IC (1,16-10,59), $p = 0,026$) comme le sexe masculin (OR = 3,86) constituaient en analyse multivariée des facteurs prédictifs indépendants de décès, le type histologique n'étant pas testé dans cette analyse. Le même mois, deux études US, l'une panaméricaine (dans le Lancet) [15,16], l'autre de New York [17], précisaient ces données, ce qui relevait de l'exploit, l'épidémie ayant touché les US avec 2 mois de décalage par rapport à l'Europe, et l'un des auteurs seniors du deuxième article ayant lui-même

survécu à un COVID-19 grave. L'étude américaine CC19 a colligé en 1 mois (mars à avril 2020) 928 patients avec cancer et COVID-19 aux USA, au Canada et Espagne, dont 1 tiers était âgé de 75 ans et plus, 50 % étaient des hommes, 39 % (n = 366) recevaient un traitement systémique, 40 % étaient fumeurs actifs ou sevrés, avec 10 % (n = 90) patients ayant un cancer thoracique sur 82 % de patients avec tumeur solide (n = 758), contre 18 % avec hémopathie maligne (n = 204) [15,16]. Le pourcentage de décès dans la totalité de la cohorte était de 13 %. L'analyse ajustée sur l'âge, le statut tabagique, l'existence d'une obésité qui ressortaient comme facteurs péjoratifs en analyse univariée, retrouvait le contrôle de la maladie (vs cancer en progression) avec un OR = 5,20, et un PS \geq 2 (OR = 3.89) comme prédictifs de la mortalité, cependant que le type de cancer (tumeur solide vs hémopathie) ou de traitement (chimiothérapie vs autre traitement systémique), ou encore une chirurgie récente ne semblaient pas associée à la mortalité. Ces résultats sont à tempérer par la multiplicité des analyses et des effectifs de sous-groupes (pas moins de 47 variables dans le forrest-plot des facteurs pronostiques analysés, incluant le pays, la région des Etats-Unis, l'ethnicité) etc. L'étude new-yorkaise des hôpitaux du Bronx, sur 218 cas de cancer avec COVID-19 pendant un mois (mi-mars/mi-avril 2020), avec une population noire et hispanique importante, retrouvait bien sûr l'influence pronostique de l'âge, des comorbidités et de l'état hyper-inflammatoire, mais confirmait elle aussi une mortalité plus haute chez les patients avec cancer que chez les patients contemporains sans cancer (n = 1 090 cas), avec 28 % de décès, et même 55 % de décès chez les patients avec cancer pulmonaire (mais sur seulement 11 cas !), loin devant les autres types tumoraux[17]. A nouveau, une maladie cancéreuse non contrôlée et une maladie métastatique étaient associées à un plus fort risque de décès, bien que de façon non statistiquement significative (p = 0,06 et 0,09 respectivement), du fait des effectifs faibles. Une deuxième étude New-Yorkaise, du Memorial Sloan Kettering (MSK) [18] devait aussi illustrer la gravité de la vague épidémique ayant frappé la ville, 1 mois après le début de l'épidémie Européenne, avec plus de 180 000 cas et 9 400 morts de mi-mars à mi-avril 2020 dans cette seule ville, dont 423 cas chez des patients avec cancer suivis au MSK, sur une patientèle totale de 2 035 patients avec cancer, soit 21 % des patients suivis au MSK ! 40 % de ces patients avec cancer ont été hospitalisés avec une mortalité à 30 jours de 12 %, plus faible que dans le Bronx, traduisant possiblement ici l'influence des conditions socio-économiques, plus favorisées dans le cœur de Manhattan. Un facteur prédictif d'hospitalisation ou de forme sévère était le fait d'avoir reçu récemment une immunothérapie (OR aj. = 2,84 95%IC (1,24-6,72), p = 0,013 et OR aj. 2,74 (1,37-5,46), p = 0,004, respectivement). Ce rôle délétère de l'immunothérapie semblait lié aux patients avec cancer du poumon, puisque 83 % des patients avec cancer bronchique traités par immunothérapie ont dû être hospitalisés contre seulement 52 % chez ceux n'en recevant pas, et 58 % ont présenté un COVID-19 sévère, contre 35 % pour ceux n'ayant pas reçu d'immunothérapie. Curieusement, ces différences n'étaient pas observées pour les patients avec d'autres tumeurs solides traités par immunothérapie. Cependant les effectifs restaient faibles (35 patients avec cancer bronchique soit 8 % de la cohorte), et ces observations

n'ont jamais été confirmées par la suite sur de plus larges séries. De fait une deuxième du MSK s'est focalisée sur les patients avec cancer pulmonaire, en colligeant cette fois 102 en trois mois [19]. Près des deux tiers de ces patients avec cancer pulmonaire et COVID-19 ont dû être hospitalisés, traduisant une sévérité plus grande, avec cette fois 25 % de mortalité et 25 % de patients intubés-ventilés. Outre l'âge, l'existence d'antécédents cardiovasculaires, le tabagisme et l'existence d'une BPCO étaient associés à un risque plus élevé de COVID sévère (OR = 2,9 et 3,87 respectivement). Par contre l'impact des thérapeutiques récentes, dont l'immunothérapie sur la sévérité du COVID, n'était plus observé [19,20], permettant de repousser le concept, un temps évoqué, d'un rôle délétère de l'immunothérapie par la promotion du syndrome de tempête cytokinique induit par le virus.

La première étude prospective est bien sûr britannique, parue dans le Lancet en mai 2020 [21], puis actualisée dans le Lancet Oncology [22] et a inclus pendant un mois et demi (mi-mars/fin avril 2020) 800 patients avec cancer et COVID19 symptomatique prouvé par PCR, dont 122 patients avec cancer thoracique. La moitié de ces patients avait présenté un COVID-19 bénin, mais 28 % étaient décédés du COVID, avec là encore un rôle pronostique de l'âge, du sexe masculin, des comorbidités comme l'HTA et les maladies cardio-vasculaires. Après ajustement sur ces variables la chimiothérapie cytotoxique reçue dans les 4 semaines précédant le diagnostic d'infection SARS-CoV2, comme l'immunothérapie, les thérapies ciblées ou la radiothérapie, ne semblaient pas associées à un surcroît de risque de décès. La mortalité des patients avec cancer thoracique était dans cette série de 14 % mais aucun sous-type histologique particulier ne semblait être associé de façon statistiquement significative à une surmortalité en analyse multivariée. Cependant la même équipe publiait 3 mois plus tard les résultats de leur database prospective sur 1 044 patients avec cancer et infection SARS-Cov2[22], dont 111 patients (10,6 %) avec cancer pulmonaire, en la comparant avec la base nationale 2017 de 283 000 patients britannique avec cancer (13,7 % de cancer pulmonaire soit 39 000 cas) ; Sur l'ensemble de la série COVID et cancer, 28 % (n = 295) des patients étaient décédés du COVID-19. Cette fois ci, les auteurs rapportaient que les patients avec leucémie avaient un risque augmenté de décès de plus de 50 % par rapport aux patients avec tumeur solide, ce risque étant même doublé lorsque ces patients avaient reçu une chimiothérapie systémique dans le mois précédent le COVID. Le risque de décès chez les patients avec cancer du poumon était augmenté, avec un OR ajusté sur le sexe et l'âge de 1,41, mais de façon non significative statistiquement. Les Italiens de la région durement éprouvée de Vénétie rapportaient dans Nature Cancer une série de 84 246 patients consécutifs avec COVID-19, dont 7,8 % avec cancer (n = 723), cette proportion augmentant avec l'âge[23]. Ils ne retrouvaient pas un sur-risque d'infection SARS-CoV2 chez les patients avec cancer (OR = 0,97), mais une plus forte proportion de patients avec cancer parmi les patients hospitalisés (56,6 % contre 34,4 % pour les patients sans cancer, p < 0,0001), une proportion accrue de décès (14,7 % vs 4,5 %, p < 0,0001). Le risque d'évolution défavorable était plus important chez les patients avec cancer que les autres, particulièrement chez les hommes,

et les patients les plus âgés. Cette large série ne comportait cependant que 21 patients avec cancer du poumon avec un risque de décès augmenté (OR ajusté = 3,90 ; 95% IC (1,27-11,95)), plus important que celui des autres types tumoraux (numériquement plus représentés). Une étude néerlandaise complète ces données, avec une structure d'âge de la population sans doute différente de celle de l'Italie[24]. 351 patients avec un cancer diagnostiqué dans les 5 ans précédents et un COVID-19 ont été analysés de façon rétrospective. Parmi eux, 13,4 % (n = 47) avaient un cancer pulmonaire avec un taux de mortalité de ...47 % (22/47). Dans l'analyse multivariée le cancer pulmonaire était associé de façon significative et indépendante au risque de décès, (p = 0,003) comme l'étaient sans surprise, les hémopathies malignes, l'âge > 65 ans, et le sexe masculin. La première étude Française publiée émane du Centre Léon Bérard, rapportant 302 patients cancéreux en mars/avril 2020 avec suspicion clinique et radiologique de COVID-19 [25]. Seulement 55 (18,2 %) étaient prouvés par PCR (à l'époque moins disponible en France). Seulement 7 avait un cancer pulmonaire, dont 3 sont décédés : OR = 4,69, p = 0,16. La mortalité était de 9,9 % dans l'ensemble de la série, dont 80 % avaient une maladie métastatique. L'âge > 60 ans, un index de Karnofsky < 60, le sexe masculin, une lymphopénie, et un cancer en récurrence étaient prédictifs de décès en analyse multivariée. Une extension de cette étude sur un mode prospectif, à 23 centres de lutte contre le cancer et hôpitaux français a été récemment publiée [26], incluant 425 patients, avec tumeurs solides ou hémopathies malignes, mais seulement 72 patients avec cancer pulmonaire, un échantillon trop faible pour identifier le rôle péjoratif du cancer pulmonaire ou des traitements cytotoxiques reçus, cependant que le taux de mortalité était de 27,8 % à 28 jours sur l'ensemble de la population.

L'étude CACOVID est une étude française ambispective des Groupes Coopérateurs en Oncologie (GCO) qui a inclus 1 289 patients avec cancer et COVID-19, de mars à juin 2020, sur l'ensemble du territoire national, en CHU, CH ou CRLCC, dont 311 cancers thoraciques colligés sous l'égide de l'IFCT [27]. La mortalité globale était de 29 %, les formes sévères représentaient 33 % de l'ensemble des cas colligés. En analyse multivariée, l'âge, le sexe masculin, un PS \geq 2, un score de Charlson de comorbidités élevé, étaient associés de façon indépendante et significative au risque de décès, les cancers thoraciques entraînant un sur-risque de décès de 60 % en analyse univariée. En plus des facteurs précédents, la prise chronique corticoïdes et le fait d'avoir un cancer thoracique (adj. OR = 1,50 ; 95% IC (1,02-2,21), p = 0,04), prédisaient de façon significative et indépendante la survenue d'une forme sévère de COVID-19. Par contre il n'était pas retrouvé d'impact pour le type de traitement reçu dans les trois mois précédents la survenue du COVID, en dehors de la chimiothérapie cytotoxique qui était associée à une augmentation du risque de décès mais limitée au groupe de patients avec documentation virologique, soit 74 % de l'ensemble (OR 1,53 ; 95%CI : 1,00-2,34 ; p = 0,05). De façon intéressante une des conséquences du COVID a été l'interruption des traitements anti-cancéreux chez 39 % des patients.

Enfin, l'étude TERAVOLT est une étude internationale ambispective dédiée aux patients avec cancer thoracique,

(n = 200), sur 87 centres dans 8 pays (dont la France) [28]. L'âge médian était de 68 ans et 72 % avaient un statut de performance (PS) de 0 ou 1, avec 81 % de fumeurs actifs ou sevrés. 71 % des patients recevaient un traitement systémique au moment du diagnostic de COVID, dont 57 % en première ligne. Les 2/3 ont nécessité une hospitalisation et 33 % sont décédés du COVID, confirmant l'extrême gravité de l'infection SARS-CoV2 chez ces patients. Malheureusement seulement 10 % des patients ayant une indication de réanimation ont bénéficié d'une admission en soins intensifs, ce qui témoigne du refus des réanimateurs de prendre en charge ces patients, soit de peur du diagnostic sous-jacent, soit du fait de l'âge, soit du fait de leurs comorbidités. Comme dans la plupart des autres études, l'âge > 65 ans (OR = 1,88), la présence d'une seule comorbidité (OR = 2,65), quelle qu'elle soit étaient associés significativement en analyse univariée au risque de décès. Plus intéressant une telle influence péjorative était retrouvée pour le tabagisme actif ou passé (OR = 4,24), le fait d'avoir reçu une chimiothérapie cytotoxique (OR = 2,54). Seul le tabagisme ressortait significativement en analyse multivariée (adj. OR = 3,18 ; 95%CI (1,11-9,06)). Cette étude a été étendue à 1 012 patients dans 20 pays, dont les caractéristiques ont été présentés lors du congrès virtuel de l'ESMO en septembre 2020, avec une mortalité qui restait élevée à 32 %, le statut métastatique venant s'ajouter aux variables associées au risque de décès (OR = 1,9), alors que la chimiothérapie ne sortait plus de façon significative. À l'inverse et de façon intéressante, l'immunothérapie par inhibiteur de points de contrôle immuns (ICI), semblait diminuer le risque de mortalité (OR = 0,6 ; 95%CI (0,5-0,97)).

Une équipe Italienne a rapporté un taux élevé d'effets indésirables de l'immunothérapie chez les patients sous ICI s'infectant par le SARS-CoV2[29]. De fait entre mars et mai 2020, ils ont enregistré 293 patients consécutifs avec cancer (dont un tiers de CBNPC), dont 159 (54 %) étaient traités par immunothérapie. Sur l'ensemble de ces patients, 89 (30 %) ont été infectés par le SARS-CoV2 (PCR positive), avec un excès de mortalité par rapport aux patients SARS-CoV2 négatifs (p = 0,004), tous les décès observés étant liés au COVID-19. Les effets indésirables sérieux étaient plus fréquents chez les patients avec SARS-CoV2 que chez autres (p = 0,0008). L'incidence de ces effets indésirables était cependant la même chez les patients sous immunothérapie et chez les patients sous chimiothérapie.

Enfin, une étude de Gustave Roussy [30] a porté sur 1 063 patients avec PCR SARS-CoV2 positive, dont 58 % avec cancer (n = 617), et a montré que les patients avec cancer avaient une quantité plus importante de particules virales (nombre de cycles de PCR plus bas) que les patients sans cancer, avec une durée plus longue de détection de virions, en corrélation avec une réponse sérique interféron de type 1 plus importante. La lymphopénie induite par le virus lui-même majorait la lymphopénie des patients avec cancer, et cette lymphopénie était bien corrélée à une détection prolongée de SARS-CoV2 par PCR.

Une méta-analyse a repris 13 études de patients avec cancer hospitalisés pour COVID-19 symptomatique, dont 6 études mentionnées ci-dessus, et 7 autres de petite taille (moins de 100 patients), soit 2 922 patients [31]. La mortalité poolée à 30 jours était de 30 %, 95% IC (25 %-35 %). Cinq autres études (dont 3 citées ci-dessus) ont mélangé des

patients hospitalisés et ambulatoires, avec cette fois une mortalité poolée à 30 jours de 15 %, 95% IC (9 %-22 %). Pour les 383 patients avec hémopathie maligne, la mortalité à 30 jours était de 40 %, plus élevée que celle des patients avec tumeur solide, estimée à 26 %, avec l'âge et le sexe masculin comme facteurs pronostiques indépendants, cependant qu'un traitement actif récent n'avait une influence pronostique péjorative que chez les patients les plus âgés.

En résumé les patients avec cancer, et parmi ceux-ci les patients avec cancers thoraciques, sont plus à risque de COVID-19 grave, avec un risque de décès de 25 à 30 % selon les séries, ce risque étant d'autant plus important que les patients reçoivent une chimiothérapie neutro- et lymphopénisante et/ou une corticothérapie prolongée, et que ces patients ne sont que très rarement admis en réanimation, avec le même rôle péjoratif de l'âge, du sexe masculin, des comorbidités cardiovasculaires et métaboliques (obésité, diabète) que dans le reste de la population. Ce constat imposait des mesures spécifiques de prévention, et une attitude proactive vis-à-vis de la vaccination dès début 2021.

Les recommandations d'organisation et prise en charge spécifiques des cancers thoraciques en période de pandémie virale

De très nombreuses sociétés savantes et groupes coopérateurs ont très rapidement édicté des recommandations de prise en charge et prévention du COVID-19 chez les patients avec cancer [32-35]. Dès le mois de mars 2020, la SPLF et le GOLF, associés à l'IFCT ont publié online dès avril 2020, un des consensus d'experts les plus précoces [7].

En bref, toutes ces recommandations, se sont accordées pour adapter la prise en charge des patients avec cancer thoraciques en suivant des règles organisationnelles et des procédures dégradées de prises en charge, et en adaptant les schémas posologiques selon les données pharmacologiques disponibles, sans pour autant altérer la continuité des soins et en évitant toute perte de chances.

Adaptations organisationnelles [34,35]

- Le port du masque généralisé par les soignants et les patients comme leur entourage a été rapidement adopté et promu par les services d'oncologie thoracique, et ce dès mars 2020 en France, alors même que le discours des autorités de Santé était pour le moins ambigu sur le sujet et que les pénuries ont fait préempter les stocks de masques par les Directions hospitalières.
- la restriction, voire l'interdiction des visites en secteurs d'hospitalisation classique, et des accompagnants en secteur d'hospitalisation de jour, sauf situation exceptionnelle (accompagnement des patients en fin de vie), moyennant alors mesures barrières drastiques pour les visiteurs.
- la réduction du capacitaire par le passage systématique en chambre seule dans les secteurs d'hospitalisation classique [34], généralisée au sein de certains hôpitaux, lors

de la 3^e vague de 2021 dans les services qui le pouvaient, après la description de clusters nosocomiaux a aussi profondément modifié la prise en charge des patients les plus grave au plan carcinologique, mais a sans doute contribué à leur isolement social, a fortiori avec la réduction ou l'interdiction des visites. Des initiatives nombreuses ont eu pour but de réduire cet isolement avec dans certains hôpitaux des équipes mobiles de psychologues, mis en commun dans ce but par l'ensemble des services hospitaliers, ou encore la mise à disposition par des associations caritatives de tablettes permettant aux patients hospitalisés de voir leurs proches et garder le contact avec eux.

- l'interrogatoire téléphonique systématique par les infirmières de coordination (IDEC) des patients, la veille de leur venue programmée pour détecter des signes respiratoires et infectieux évoquant un COVID-19 et alors annuler leur venue pour les faire rentrer dans un circuit dédié COVID-19.
- la pratique étendue de téléconsultations au moyen de logiciel dédiés déployés par les hôpitaux ou simplement des smartphones, en réduisant au maximum les consultations externes, voire pendant tout mars 2020 en les annulant purement et simplement.
- la réalisation, lorsque ceux-ci ont été déployés dans les hôpitaux (dès mi-mars 2020 en Ile de France, en CHU et CRLCC) des tests PCR par écouvillonnage nasopharyngés [36], dans des locaux dédiés, avec des personnels dédiés, la veille du séjour programmé du patient, puis dès l'automne 2020, en ville, lorsque ces tests ont été déployés largement en ville, et ce systématiquement avant toute venue à l'hôpital.
- un circuit d'accueil spécifique des patients à leur arrivée en hôpital de jour [7], avec banque d'accueil, remise de masques, désinfections des mains par solution hydroalcoolique, sas d'accueil pour interrogatoire par l'IDEC et si moindre signe respiratoire, PCR et annulation de la séance prévue, le temps de récupération des résultats du test (souvent une douzaine d'heures, puis avec le déploiement de tests rapides, 3 à 4 heures).
- la pratique systématique de test PCR et d'interrogatoires avant réalisation d'EFR préopératoires, avant endoscopie bronchique, ou avant chirurgie thoracique.
- le report et espacement des surveillances systématiques de nodules de petite taille (inférieurs ou égale à 15 mm), ou des surveillance post-opératoire de CBNPC de stade précoce opérés dans une optique curative [37].
- la réalisation des scanners de surveillance en cabinet de radiologie de ville, avec envoi des CD par courrier ou dépôt dans boîtes, à l'entrée des services, pour téléconsultations après examen des scanner par le médecins référent du patient.

Des mesures d'adaptation pharmacologique des traitements systémiques à efficacité et sécurité jugées égales [7,34,38]

- l'espacement des intervalles de chimiothérapie à base de sel de platine de 21 à 28 jours.
- l'usage généralisé du carboplatine en lieu et place du cisplatine pour éviter les hyper-hydrations et donc la présence physique prolongée des patients dans les services [7].

- la réduction des schémas hebdomadaires de chimiothérapie, notamment pour les sujets âgés, au profit des schémas tous les 28 jours, sous couvert systématique de facteurs de croissance hématopoïétique lorsque le risque de neutropénie est jugé important (> 10 %) [35], ces facteurs de croissance n'ayant pas été associés à une sur-incidence de syndrome cytokinique en cas de COVID-19.
- le doublement des intervalles des traitements d'immunothérapie [7] avec le passage à 4 semaines et double dose pour le nivolumab, à 6 semaines et double dose pour le pembrolizumab, et notamment dans la phase de maintenance, après au moins deux évaluations confirmant une réponse tumorale. Cette mesure reposait sur les données pharmacodynamiques des anticorps d'immunothérapie dont la demi-vie biologique est de plusieurs mois, et n'a d'ailleurs fait qu'anticiper des modifications d'AMM qui sont intervenues pour la plupart de ces molécules en fin d'année 2020.
- l'adoption par les radiothérapeutes de schémas d'irradiation hypo-fractionnés notamment dans toutes les indications palliatives et antalgiques, par la pratique assez généralisée de traitements « néo-adjuvants » systémiques avec décalage de la radiothérapie de 1 à 2 mois, sans que les schémas d'irradiations thoraciques à intention « curative » ne soient altérés, mais avec la pratique de tests PCR itératifs pendant la période d'irradiation [7].
- enfin la priorisation des patients avec cancer pour la vaccination anti-SARS-CoV2 [39] en utilisant les vaccins disponibles en période de pénurie, mais plutôt les vaccins à ARN messenger si disponibles, pour leur taux plus élevé de protection, et l'absence de complications thrombotique chez des patients à plus haut risque de maladie thromboembolique.

Toutes ces mesures se sont mises en place assez rapidement entre mars et avril 2020 et souvent pérennisées pendant 1 an dans les services d'oncologie thoraciques, dans les CRLCC, et ont servi d'exemple pour la prise en charge des autres pathologies à haut risque (transplantés d'organe solide notamment). Elles se sont accompagnées par une réduction de fait de l'activité chirurgicale, faute d'anesthésistes, mobilisés dans les réanimations pour les patients COVID-19 et de place en salle de réveil (souvent fermées et transformées en salle de réanimation) ou en réanimation.

Nous n'avons pas, en France de données fiables des conséquences de ces changements organisationnels et pharmacologiques sur le pronostic carcinologique des patients avec cancer thoraciques, les données de survie étant de toutes façons obscurcies par la fréquence des infections SARS-CoV2 chez nos patients avec leur taux élevé de mortalité. Nos collègues oncologues digestifs ou gynécologiques ont, quant à eux, signalé des retards importants dans les dépistages systématiques (coloscopies, mammographie, frottis cervicaux) avec un allongement des files d'attente dont les conséquences sont encore difficiles à apprécier épidémiologiquement, sur les retards diagnostiques et les pertes de chance éventuelles, qui sont cependant hautement probables. L'activité RCP de l'AP-HP en oncologie thoracique a chuté de 20 à 30 % pendant la première vague de 2020 (source : groupe cancer de l'AP-HP), traduisant probablement les retards de prise en charge, mais là encore nous manquons de recul pour apprécier les conséquences sur la prise en charge et le pronostic carcinologique des patients

et notamment les chiffres de mortalité par cancer thoracique pendant ces périodes épidémiques ne sont pas encore publiés. Tous les oncologues thoraciques en régions de forte épidémie (Grand-Est, Nord, Ile de France, pour la première vague de 2020) rapportent cependant des « impressions », pour l'instant difficiles à objectiver sur des chiffres, avec plus de patients pris en charge à des stades très avancés car ayant pris du retard pour consulter devant des symptômes respiratoires, ces observations étant rapportées à la fin de chacune des deux premières vagues du printemps et de l'automne 2020.

Paradoxalement, la répétition des vagues épidémiques, a été mieux appréhendée par les patients, habitués aux mesures barrières et d'éviction, et par les équipes médicales ou paramédicales. Ainsi, la généralisation des tests PCR et antigéniques en ville, des tests rapides, des sérologies pour détecter les infections asymptomatiques passées, permettant de catégoriser les patients immunisés de par l'infection, a-t-elle aidé à la prise en charge des patients avec cancer lors de la vague d'automne, modérée, mais aussi de la vague de février 2021 pourtant plus forte et généralisée territorialement que les deux premières. L'arrivée de la vaccination a elle aussi changé clairement la donne.

L'efficacité de la vaccination chez les patients avec cancers thoraciques : la génération de données solides observationnelles

L'arrivée des premiers vaccins anti-SARS-CoV2 dans un temps record, 11 mois après la publication de la séquence du virus, grâce à la technologie de l'ARN messenger codant pour la protéine spike (S) de l'enveloppe virale [40], profitant aussi des progrès des technologies d'encapsulation lipidique des particules vaccinales, puis de vaccins à adénovirus [41], eux-aussi, relativement nouveaux sur l'échelle de leur utilisation, bien que la technologie existait déjà, a changé les données quant à la protection et la prise en charge de nos patients.

De fait chez des sujets sans maladie chronique, aucun vaccin dans l'histoire de la médecine, faut-il le rappeler, n'avait rapporté des taux de protection de 95 % contre les formes graves hospitalières, de plus de 90 % contre les décès par infection virale et de plus de 85 % contre l'infection et la transmission. Cependant, il faut aussi le rappeler, l'ensemble des essais d'enregistrement de ces nouveaux vaccins, Pfizer, Moderna, Astra-Zeneca, puis Janssen et autres, avaient exclus les patients avec cancer actif et a fortiori sous traitement systémique anti-cancéreux. De plus, la pénurie de doses vaccinales au début de l'année 2021, les a fait réserver dans un premiers temps aux patients les plus âgés des EHPAD puis aux personnels soignants. Ainsi les patients avec cancer n'étaient-ils pas classés dans les catégories prioritaires pour la vaccination fin janvier 2021, tant par le gouvernement, que le Comité scientifique ou l'HAS. Par ailleurs des doutes existaient quant à l'efficacité des vaccins chez ces populations fragiles et souvent âgées certes, mais immunodéprimées de par la maladie cancéreuse, et surtout les chimiothérapies lymphopéniantes, par comparaison aux résultats du vaccin

anti-grippal chez ces patients [42,43], quand des craintes se faisaient aussi jour quant au risque d'effets indésirables chez les patients traités par immunothérapie [44]. Le moment idéal de la vaccination était discuté mais rapidement, une recommandation empirique s'est faite jour, d'administration juste avant une cure de chimiothérapie, en évitant la période du nadir hématologique post-chimiothérapie. Trois schémas « organisationnels » ont été utilisés : *i)* un schéma de « laisser-faire » : préconisation de vaccination et ordonnance donnée aux patients, et les laissant s'inscrire sur le site informatique national pour des rendez-vous en ville, dans les centres de vaccination, malheureusement souvent à des échéances éloignées de plusieurs semaines ou mois. *ii)* Une vaccination organisée dans les hôpitaux par les centres de vaccination des Services de maladies infectieuses et tropicales, sans forcément tenir compte des chronologies des schémas thérapeutiques en cours, et là encore avec une priorisation aléatoire par rapport aux soignants et autres typologies de patients. *iii)* Enfin, d'autres services et hôpitaux de cancérologie (CRLCC), ont transformé leurs hôpitaux de jour, avec des demi-journées de vaccinations de groupes de plusieurs dizaines de patients, à périodicité hebdomadaire pour ne pas trop perturber l'organisation de l'administration des traitements ambulatoires, mais en tenant compte pour chaque patient de sa programmation de chimiothérapie lymphopénisante, et éviter les périodes de nadir hématologique. Les personnels ont été formés à la reconstitution difficile des vaccins, quasi-exclusivement Pfizer en milieu hospitalier, pour l'obtention de la fameuse 7^e dose à partir des flacons multi-doses, les commandes de doses ont été adaptées toutes les semaines à la taille des patientèles. Les patients ont été appelés individuellement par les IDEC pour leur proposer le rendez-vous de vaccination, testés à J0 par des sérologies pour mesure d'anticorps anti-protéine N, dont la positivité confirmait l'antécédent, recherché systématiquement à l'interrogatoire, de COVID symptomatique, pour l'adaptation du nombre doses vaccinales (une seule si antécédent sérologique ou clinique de COVID-19, ou 2, à 28 jours d'écart dans le cas contraire). Ce choix a été fait par le GHU Paris-Nord (principalement Hôpital Saint-Louis et Bichat) de l'AP-HP, avec un combat début février 2021 pour maintenir des intervalles de 28 jours puis rapidement de 21 jours, afin de respecter au mieux les schémas vaccinaux des essais d'enregistrement, envers et contre les recommandations nationales du Gouvernement à l'époque. Les hôpitaux Saint-Louis et Bichat ont ainsi vacciné entre fin janvier 2021 et fin mai 2020, 1 300 patients avec cancer ou hémopathie maligne, dont 306 avec cancer thoracique à Bichat, avec suivi sérologiques par dosages des anticorps anti-protéine S, témoignant de l'immunisation vaccinale par rapport au J0, à J28, J42 et M2, afin de suivre l'efficacité du schéma vaccinal classique dans cette catégorie de patients. Nous avons pu aussi proposer une troisième injection vaccinale aux patients qui, 14 jours après la deuxième injection, n'avaient toujours pas de taux significatifs d'anticorps protecteurs, et analysé pour une fraction d'entre eux, les réponses ELISPOT traduisant l'immunité cellulaire en lien avec des lymphocytes T effecteurs et mémoire, induits par la vaccination. L'ensemble des résultats détaillés de cette cohorte est soumis à publication, mais sera présenté lors du cours du GOLF. Cependant, d'ores et déjà on peut affirmer :

- que la vaccination anti-SARS-CoV2 est efficace chez les patients avec cancer thoracique avec sur une période d'observation de 5 mois, seulement 3 patients sur 306 (0,98 %) ayant fait un COVID clinique, bénin, dont un seul ayant nécessité une courte hospitalisation. Un patient l'a déclaré 7 jours après la première injection vaccinale et a donc du être contaminé avant la vaccination. Deux autres ont présenté des symptômes 3 et 5 semaines respectivement après la deuxième injection. A titre de comparaison, 43 de nos patients avaient fait un COVID-19 dans la période pré-vaccinale de mars 2020 à fin janvier 2021, dont 14 étaient décédés.
- la tolérance a été remarquable (bien que sans doute sous-estimée par des patients possiblement habitués aux effets indésirables des traitements anti-cancéreux), puisque seulement 47 patients (15,4 %) ont rapporté des effets indésirables mineurs (33 avec douleurs au point d'injection, 5 avec fébricule autour de 38 °C, mais ≤ 48h, 4 patients avec asthénie de plus de 48 heures), plus fréquents après la 2^e injection. Aucune réaction anaphylactique n'a été observée (avec 15 minutes de surveillance systématique post-injection). Deux réactions urticariennes retardées de grade 2 ont été observées, et 1 érythème étendu annulaire, de grade 2 de la face externe du bras pendant 8 jours.
- que le schéma vaccinal avec 2 injections à 21 voire 28 jours doit être scrupuleusement respecté puisqu'un tiers des patients n'ont pas d'anticorps anti-S à J28, plus de la moitié ont un taux inférieur au 12,5^e percentile, taux auquel un des 3 cas de COVID-19 a été observé (donc insuffisamment protecteur), et près de 80 % ont un taux inférieur au 25^e percentile (V. Gounant et coll., données soumises à publication).
- Par contre, 14 jours après la 2^e injection, seulement 6 % des patients n'ont toujours pas d'anticorps protecteur, 13 % ont un taux inférieur au 12,5^e percentile, et moins d'un quart ont un taux inférieur au 25^e percentile.

Surtout, et contrairement aux patients avec hémopathies malignes lymphoïdes ou aux transplantés, la 3^e injection vaccinale semble entraîner une augmentation drastique d'anticorps protecteurs, corrélés aux réponses lymphocytaires T avec pour 32 patients ainsi revaccinés, 87 % présentant enfin des taux d'anticorps au-dessus du 25^e percentile, 14 jours au moins après la 3^e injection. Trois patients (10 % des revaccinés) restant désespérément « négatifs » ont, en fait, une hémopathie sous-jacente (un patient avec Leucémie LMMC2 en réponse moléculaire sous azacitidine mensuelle, un patient avec hypo-gammaglobulinémie primitive, et un patient avec pic élevé d'immunoglobuline monoclonale révélant un myélome à masse tumorale faible), (V. Gounant et coll., données soumises à publication).

Les leçons à tirer de la première grande pandémie du XXI^e siècle

Cette pandémie virale, équivalente à la fameuse épidémie grippale de 1918, puisque mettant aux prises l'humanité avec un virus inconnu qu'elle n'avait jamais rencontré auparavant et responsable d'au minimum 4 millions de décès à la date du premier juillet 2021, dont plus de 111 000 en France, nous

aura appris ou réappris les principes de bases de protection vis-à-vis des agents pathogènes aériens, à savoir le port du masque, que les phtysiologues d'antan connaissaient déjà, mais que manifestement le public avait oublié. Elle aura mis les pneumologues au cœur de la prise en charge, eux qui ont pu faire partager leur savoir-faire en matière d'oxygénothérapie à haut-débit, de ventilation non invasive et auront été à l'origine de l'utilisation raisonnée et documentée des corticoïdes [6]. Elle aura permis aux onco-pneumologues de rationaliser les intervalles de traitement à efficacité égale tant en matière de chimiothérapie que d'immunothérapie.

Cette épidémie représentera aussi une étape essentielle dans l'histoire de la médecine dans l'avènement de la technologie vaccinale à ARN messenger, qui a démontré un coût de fabrication abaissé, sa rapidité de mise en œuvre, son innocuité et surtout une efficacité sans pareil dans l'histoire des vaccins. Développée initialement pour des maladies virales rares mais terriblement létales comme Ebola, elles sont appelées à se développer aussi pour des maladies plus fréquentes comme la rougeole qui a tué à nouveau sous nos latitudes en 2019, ou la grippe saisonnière, dont le vaccin actuel n'est efficace qu'à 60 % et nécessite 1 an de fabrication, avec un risque d'inefficacité en cas de variabilité de la souche prédominante pendant ce temps de latence.

Rappelons aussi que BioNtech l'entreprise de biotechnologie allemande, comme Moderna, développaient des vaccins anti-tumoraux dirigés contre des protéines tumorales surexprimées, et que cette validation de concept en 1 an de la technologie ARN messenger va permettre une accélération considérable du développement de ces nouveaux vaccins anti-tumoraux possiblement dirigés contre les protéines tumorales mutées TP53, K-Ras etc., que ciblent actuellement des vaccins peptidiques aux résultats peu probants.

Nos services auront dû s'organiser pour accueillir nos patients dans les meilleures conditions de sécurité et éviter ainsi les ruptures thérapeutiques, même au plus fort de l'épidémie. Nous aurons, bien obligés, implémenté en un temps record les téléconsultations, au moins pour les surveillances, qui malheureusement ne nous permettent pas encore d'examiner nos patients, ce qui reste la base de la bonne médecine clinique. Nous aurons aussi réussi à maintenir nos formations, nos congrès grâce au développement des outils de communications informatiques, et si tout le monde rêve de la reprise prochaine des congrès et rencontres professionnelles permettant des échanges directs, des cours et enseignements professionnels en « présentiel », notre « résilience informatisée » nous aura fait appréhender une nouvelle forme de communication et enseignement médicaux, sans couper le lien entre professionnels, entre enseignants et étudiants.

Cette pandémie aura aussi fait questionner sur les architectures hospitalières : la capacité à isoler des secteurs « COVID », des secteurs de cancérologie « COVID-free » s'est avérée essentielle, et les vieilles architectures se sont parfois révélées, de ce point de vue, bien utiles, quand les projets architecturaux hospitaliers dit « modernes » font la part belle aux long couloirs de plus de 100 m de long, avec chambres de patients en enfilade, ou encore au bureaux médicaux partagés de type « open-space », et que l'importance des chambre seules et spacieuses a encore été mise en évidence, quand les chambres doubles restent majoritaires dans nos hôpitaux pour des considérations plus économiques que médicales.

Cette épidémie doit aussi nous interroger sur la communication et l'intégrité scientifique, la course à la publication et au « scoop » ayant été à l'origine de résultats rapidement contredits par la suite (ainsi le supposé rôle délétère des traitements d'immunothérapie), de biais épidémiologiques (liés à la structure d'âges des cohortes étudiées), et parfois de publications doublonnées des mêmes séries à peine enrichies ou modifiées dans des journaux (prestigieux) différents (cf. les études du MSK, du collectif des hôpitaux de Hubei ou la cohorte CC19).

Enfin, la question essentielle est de savoir si nous saurons collectivement en tirer les leçons, et si les générations futures se souvenant de ce que furent les années 2020/2021, sauront éviter les erreurs initiales qui ont été les nôtres, dans la gestion de cette crise sanitaire planétaire, nous qui avons oublié la grippe Espagnole de 1917 ou plus récemment la pandémie grippale H2N2 de Hong-Kong de 1958, que nos parents avaient pourtant vécue.

Remerciements

Les auteurs remercient la formidable équipe paramédicale de l'Hôpital de jour d'Oncologie thoracique de l'Hôpital Bichat-Claude Bernard, AP-HP, dont la résilience, le dévouement, l'empathie, la bonne humeur et l'enthousiasme nous ont accompagné pendant cette période difficile, aux heures les plus sombres de la première vague épidémique, comme aux heures exaltantes de la vaccination de nos patients. Nous sommes fiers de cette équipe soudée qui nous accompagne fidèlement depuis plus de 6 ans sans aucune défection, ce qui est rare et précieux. Merci donc Stéphanie, Sylvie, Noëlla, Odile, Muriel, Morgane, Amel, Laetitia, Rosemine, Latifa, Lucie, Marianne... Les patients vous adorent !

Liens d'intérêts

V. Gounant : aucun.
S. Brosseau : aucun.
G. Soussi : aucun.
J. Pluvy : aucun.
N. Guezour : aucun.
C. Vauchier : aucun.
Z. Brouk : aucun.
C. Namour : aucun.

Au cours des 5 dernières années, G. Zalzman déclare avoir bénéficié d'une subvention de recherche par la Fondation Roche-France versée à son institution (Centre de Recherche de l'Institut Curie, U 830 Inserm) pour le financement d'une thèse de sciences, une subvention par BMS-France perçue par l'IFCT pour la réalisation des essais MAPS2 et DICIPLE, une subvention de recherche par Takeda-France, perçue par le laboratoire de Génétique Moléculaire de l'Hôpital Bichat-Claude Bernard.

Au cours des 5 dernières années, G. Zalzman a bénéficié de paiements pour participation à des cours, des colloques ou des formations internes, perçues par la Fondation

pour la Recherche de l'AP-HP, de la part des laboratoires AstraZeneca, BMS, Pfizer, Roche, Da Volterra et Inventiva.

Au cours des 5 dernières années, G. Zalzman a bénéficié de défraiements de voyage et invitations aux congrès ASCO, ESMO, ERS, WCLC, de la part des laboratoires Roche, AstraZeneca, BMS, Pfizer et Abbvie.

Au cours des 5 dernières années, G. Zalzman a perçu des rémunérations à titre personnel pour activité de conseil et actions de formation de la part des laboratoires BMS, MSD, Da Volterra et AstraZeneca.

Au cours des 5 dernières années, G. Zalzman a été investigateur principal d'études cliniques promues par les laboratoires BMS, AstraZeneca, Abbvie, GSK, Takeda et Roche.

Cet article fait partie du numéro supplément *Cours du GOLF 2021* réalisé avec le soutien institutionnel des laboratoires AstraZeneca, MSD, Novartis et Takeda.

Références

- [1] Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395:497-506.
- [2] Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020;395:1054-62.
- [3] Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* 2020;8:475-81.
- [4] Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020;323:1061-69.
- [5] Petrosillo N, Viceconte G, Ergonul O, Ippolito G and Petersen E. COVID-19, SARS and MERS: are they closely related? *Clin Microbiol Infect* 2020; 26:729-34.
- [6] Borie R, Savale L, Dossier A, et al. Glucocorticoids with low-dose anti-IL1 anakinra rescue in severe non-ICU COVID-19 infection: A cohort study. *PLoS One* 2020;15:e0243961.
- [7] Girard N, Greillier L, Zalzman G, et al. Proposals for managing patients with thoracic malignancies during COVID-19 pandemic. *Respir Med Res* 2020;78:100769.
- [8] Desai A, Sachdeva S, Parek T and Desai R. COVID-19 and Cancer: Lessons From a Pooled Meta-Analysis. *JCO Global Oncol* 2020;6:557-9.
- [9] Onder G, Rezza G and Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA* 2020;323:1775-6.
- [10] Liang W, Guan W, Chen R, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol* 2020;21:335-6.
- [11] Yu J, Ouyang W, Chua M and Xie C. SARS-CoV-2 Transmission in Patients With Cancer at a Tertiary Care Hospital in Wuhan, China. *JAMA Oncol* 2020;6:1108-10.
- [12] Tian J, Yuan X, Xiao J, et al. Clinical characteristics and risk factors associated with COVID-19 disease severity in patients with cancer in Wuhan, China: a multicentre, retrospective, cohort study. *Lancet Oncol* 2020;21:893-03.
- [13] Yang K, Sheng Y, Huang C, et al. Clinical characteristics, outcomes, and risk factors for mortality in patients with cancer and COVID-19 in Hubei, China: a multicentre, retrospective, cohort study. *Lancet Oncol* 2020;21:904-13.
- [14] Dai M, Liu D, Liu M, et al. Patients with Cancer Appear More Vulnerable to SARS-CoV-2: A Multicenter Study during the COVID-19 Outbreak. *Cancer Discov* 2020;10:783-91.
- [15] Grivas P, Khaki A, Wise-Draper T, et al. Association of clinical factors and recent anticancer therapy with COVID-19 severity among patients with cancer: a report from the COVID-19 and Cancer Consortium. *Ann Oncol* 2021;32:787-800.
- [16] Kuderer N, Choueiri T, Shah D, et al. Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer (CCC19): a cohort study. *Lancet* 2020;395:1907-18.
- [17] Mehta V, Goel S, Kabarriti R, et al. Case Fatality Rate of Cancer Patients with COVID-19 in a New York Hospital System. *Cancer Discov* 2020;10:935-41.
- [18] Robilotti E, Babady N, Mead P, et al. Determinants of COVID-19 disease severity in patients with cancer. *Nature Med* 2020;26:1218-23.
- [19] Luo J, Rizvi H, Preeshagul I, et al. COVID-19 in patients with lung cancer. *Ann Oncol* 2020;31:1386-96.
- [20] Luo J, Rizvi H, Egger J, Preeshagul I, Wolchok J and Hellmann M. Impact of PD-1 Blockade on Severity of COVID-19 in Patients with Lung Cancers. *Cancer Discov* 2020;10:1121-8.
- [21] Lee L, Cazier J, Angelis V, et al. COVID-19 mortality in patients with cancer on chemotherapy or other anticancer treatments: a prospective cohort study. *Lancet* 2020;395:1919-26.
- [22] Lee L, Cazier J, Starkey T, et al. COVID-19 prevalence and mortality in patients with cancer and the effect of primary tumour subtype and patient demographics: a prospective cohort study. *Lancet Oncol* 2020;21:1309-16.
- [23] Ruge M, Zorzi M and Guzzinati S. SARS-CoV-2 infection in the Italian Veneto region: adverse outcomes in patients with cancer. *Nature Cancer* 2020;1:784-8.
- [24] de Joode K, Dumoulin D, Tol J, et al. Dutch Oncology COVID-19 consortium: Outcome of COVID-19 in patients with cancer in a nationwide cohort study. *Eur J Cancer* 2020;141:171-84.
- [25] Assaad S, Avrillon V, Fournier M, et al. High mortality rate in cancer patients with symptoms of COVID-19 with or without detectable SARS-CoV-2 on RT-PCR. *Eur J Cancer* 2020;135:251-9.
- [26] Assaad S, Zrouba P, Cropet C, ONCOVID-19 study Consortium and Blay J. Mortality of patients with solid and haematological cancers presenting with symptoms of COVID-19 with vs without detectable SARS-CoV-2: a French nationwide prospective cohort study. *Br J Cancer* 2021;16:1-14.
- [27] Lièvre A, Turpin A, Ray-Coquard I, et al. Risk factors for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) severity and mortality among solid cancer patients and impact of the disease on anticancer treatment: A French nationwide cohort study (GCO-002 CACOVID-19). *Eur J Cancer* 2020;141:62-81.
- [28] Garassino M, Whisenant J, Huang L, et al. COVID-19 in patients with thoracic malignancies (TERAVOLT): first results of an international, registry-based, cohort study. *Lancet Oncol* 2020;21:914-22.
- [29] Mandala M, Lorigan P, De Luca M, et al. SARS-CoV-2 infection and adverse events in patients with cancer receiving immune checkpoint inhibitors: an observational prospective study. *J Immunother Cancer* 2021;9:e001694.
- [30] Goubet A, Dubuisson A, Geraud A, et al. Prolonged SARS-CoV-2 RNA virus shedding and lymphopenia are hallmarks of COVID-19 in cancer patients with poor prognosis. *Cell Death Differ* 2021;6:1-19.
- [31] Desai A, Gupta R, Advani S, et al. Mortality in hospitalized patients with cancer and coronavirus disease 2019: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Cancer* 2021;127:1459-68.
- [32] Banna G, Curioni-Fontecedro A, Friedlaender A and Addeo A. How we treat patients with lung cancer during the SARS-CoV-2 pandemic: primum non nocere. *ESMO Open* 2020;5:e000765.
- [33] Marron J, Joffe S, Jagsi R, Spence R and Hlubocky F. thics and Resource Scarcity: ASCO Recommendations for the Onco-

- logy Community During the COVID-19 Pandemic. *J Clin oncol* 2020;38:2201-5.
- [34] van de Haar j, Hoes L, Coles C, et al. Caring for patients with cancer in the COVID-19 era. *Nat Med* 2020;26:665-71.
- [35] Passaro A, Addeo A, Von Garnier C, et al. ESMO Management and treatment adapted recommendations in the COVID-19 era: Lung cancer. *ESMO Open* 2020;5:e000820.
- [36] Arrieta O, Cardona A, Lara-Mejía L, et al. Recommendations for detection, prioritization, and treatment of thoracic oncology patients during the COVID-19 pandemic: the THOCOoP cooperative group. *Critical Rev Oncol Hematol* 2020;153:103033.
- [37] Mazzone P, Gould M, Arenberg D, et al. Management of Lung Nodules and Lung Cancer Screening During the COVID-19 Pandemic: CHEST Expert Panel Report. *Chest* 2020;158:406-15.
- [38] Waisberg F, Enrico D, Angel M and Chacon M. Cancer Treatment Adaptations in the COVID-19 Era. *JCO Oncol practice*. 2020;16:305-7.
- [39] Ribas A, Sengupta R, Locke T, et al. Priority COVID-19 vaccination for patients with cancer while vaccine supply is limited. *Cancer Discov* 2020;11:233-6.
- [40] Polack F, Thomas S, Kitchin N, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *New Engl J Med* 2020;383:2603-15.
- [41] Voysey M, Costa Clemens S, Madhi S, et al. Single-dose administration and the influence of the timing of the booster dose on immunogenicity and efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine: a pooled analysis of four randomised trials. *Lancet* 2021;397:881-91.
- [42] Hottinger A, George A-C, Bel M, et al. A Prospective Study of the Factors Shaping Antibody Responses to the AS03-Adjuvanted Influenza A/H1N1 Vaccine in Cancer Outpatients. *The Oncologist* 2012;17:436-45.
- [43] Beck C, McKenzie B, Hashim A, Harris R and University of Nottingham Influenza and the ImmunoCompromised (UNIIC) Study Group N-V-T, JS. Influenza vaccination for immunocompromised patients: systematic review and meta-analysis by etiology. *J Infect Dis* 2012;206:1250-9. .
- [44] Bersanelli M, Giannarelli D, De Giorgi U, et al. Influenza Vaccine Indication During therapy with Immune checkpoint inhibitors: a multicenter prospective observational study (INVIDIa-2). *J Immunother Cancer* 2021;9:e002619.