



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.



## Vaccination contre la COVID-19 des patients atteints de cancer solide : revue et préconisations d'un inter-groupe oncologique français (CGO, TNCD, UNICANCER)

David Tougeron<sup>1</sup>, Barbara Seitz-Polski<sup>2</sup>, Maxime Hentzien<sup>3</sup>, Firouze Bani-Sadr<sup>3</sup>, Jean Bourhis<sup>4</sup>, Michel Ducreux<sup>5</sup>, Sébastien Gaujoux<sup>6</sup>, Philippe Gorphe<sup>7</sup>, Boris Guiu<sup>8</sup>, Anne Claire Hardy-Bessard<sup>9</sup>, Khê Hoang Xuan<sup>10</sup>, Florence Huguet<sup>11</sup>, Thierry Lecomte<sup>12</sup>, Astrid Lièvre<sup>13</sup>, Christophe Louvet<sup>14</sup>, Léon Maggiori<sup>15</sup>, Pascale Mariani<sup>16</sup>, Pierre Michel<sup>17</sup>, Amélie Servettaz<sup>3</sup>, Juliette Thariat<sup>18</sup>, Virginie Westeel<sup>19</sup>, Thomas Aparicio<sup>20</sup>, Jean Yves Blay<sup>21</sup>, Olivier Bouché<sup>22</sup>, pour Thésaurus national de cancérologie digestive (TNCD), réseau de groupes coopérateurs en oncologie (GCO), Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer (UNICANCER), association de chirurgie hépato-bilio-pancréatique et transplantation (ACHBT), association de recherche sur les cancers gynécologiques-groupes d'investigateurs nationaux pour l'étude des cancers ovariens et du sein (ARCAGY-GINECO), Fédération francophone de cancérologie digestive (FFCD), groupe coopérateur multidisciplinaire en oncologie (GERCOR), groupe d'oncologie radiothérapie tête et cou-intergroupe ORL (GORTEC-Intergroupe ORL), intergroupe francophone de cancérologie thoracique (IFCT), intergroupe coopérateur de neuro-oncologie association des neuro-oncologues d'expression française (IGCNO-ANOCEF), Société française de chirurgie digestive (SFGD), Société française d'endoscopie digestive (SFED), Société française de radiothérapie oncologique (SFRO), Société française de radiologie (SFR), Société nationale française de colo-proctologie (SNFCP), Société nationale française de gastroentérologie (SNFGE)

Reçu le 5 février 2021  
Accepté le 22 mars 2021  
Disponible sur internet le :  
12 avril 2021

1. CHU de Poitiers, université de Poitiers, Service d'Hépatogastro-entérologie, FFCD, 2, rue de la Milétrie, 86021 Poitiers, France
2. CHU de Nice, laboratoire d'Immunologie, 30, voie Romaine, 06000 Nice, France
3. CHU de Reims, service de médecine interne, maladies infectieuses et immunologie clinique, rue du Général-Koenig, 51100 Reims, France
4. CHU Vaud, Lausanne, service de radiothérapie, GORTEC/Intergroupe ORL, rue du Bugnon 46, 1011 Lausanne, Suisse
5. Université Paris-Saclay, service d'oncologie digestive, Gustave-Roussy, Villejuif, UNICANCER, 114, rue Edouard-Vaillant, 94805 Villejuif, France
6. AP-HP, hôpital Pitié-Salpêtrière, service de chirurgie digestive, Paris, ACHBT, 47-83, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France
7. Université Paris-Saclay, service de cancérologie cervico-faciale, Gustave Roussy, Villejuif, Intergroupe ORL, 114, rue Edouard-Vaillant, 94805 Villejuif, France
8. CHU de Montpellier, Montpellier, service de radiologie, SFR, 191, avenue du Doyen-Giraud, 34295 Montpellier cedex 5, France
9. Centre armoricain d'oncologie, CARIO-HPCA, Plérin, ARCAGY-GINECO, 10, rue François-Jacob, 22190 Plérin, France
10. AP-HP, hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, département de neurologie, IGCNO-ANOCEF, 47-83, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France
11. AP-HP, institut universitaire de cancérologie, Paris, hôpital Tenon, Sorbonne université, service d'oncologie radiothérapie, SFRO, 4, rue de la Chine, 75020 Paris, France
12. CHU de Tours et UMR Inserm 1069 N2C, université de Tours, Tours, service d'hépatogastro-entérologie et cancérologie digestive, SFED, 2, boulevard Tonnellé, 37000 Tours, France

13. CHU Pontchaillou, service des maladies de l'appareil digestif, Inserm UMR 1242, COSS « Chemistry, Oncogenesis, Stress Signaling », Rennes, SNFGE, 2, rue Henri-le-Guilloux, 35000 Rennes, France
14. Institut mutualiste Montsouris, Paris, département d'oncologie médicale, GERCOR, 42, boulevard Jourdan, 75014 Paris, France
15. AP-HP, Paris, hôpital Saint-Louis, service de chirurgie digestive, SNFCP, 1, Avenue Claude-Vellefaux, 75010 Paris, France
16. Institut Curie, Paris, service de chirurgie digestive oncologique, SFCD, 26, rue d'Ulm, 75005 Paris, France
17. CHU de Rouen, Normandie université, UNIROUEN, service d'hépatogastro-entérologie, Inserm U1245, IRON group, Rouen, FFCO, 37, boulevard Gambetta, 76000 Rouen, France
18. Normandie université, Caen, GORTEC/Intergroupe ORL, centre François-Baclesse, service de radiothérapie, 3, avenue du Général-Harris, 14000 Caen, France
19. CHU de Besançon, hôpital Jean-Minjoz, université de Franche-Comté, Besançon, IFCTservice de pneumologie, Inserm UMR 1098, , 3, Boulevard Alexandre Fleming, 25000 Besançon, France
20. AP-HP, hôpital Saint-Louis, université de Paris, Paris, GCO, service de gastro-entérologie et cancérologie digestive, 1, avenue Claude-Vellefaux, 75010 Paris, France
21. Centre Léon-Bérard, Lyon, service d'oncologie médicale, UNICANCER, 28, Prom. Léa et Napoléon Bullukian, 69008 Lyon, France
22. CHU de Reims, Reims, service d'oncologie digestive, TNCD, Rue du Général Koenig, 51100 Reims, France

#### Correspondance :

David Tougeron, CHU de Poitiers, université Poitiers, service d'hépatogastro-entérologie, FFCO, 2, rue de la Milétrie, 86021 Poitiers, France.  
[david.tougeron@chu-poitiers.fr](mailto:david.tougeron@chu-poitiers.fr)

#### Mots clés

COVID-19  
Vaccination  
Coronavirus  
Cancers solides  
Chimiothérapie  
Radiothérapie

#### ■ Résumé

La pandémie COVID-19 a un impact majeur à toutes les étapes de prise en charge des cancers. Le risque de décès de la COVID-19 chez les patients traités pour un cancer est élevé. La vaccination contre la COVID-19 représente une opportunité majeure pour réduire les risques de formes graves de la maladie et maintenir une filière de soins oncologiques normale. La définition de la population à vacciner est complexe, avec des données scientifiques très limitées et un contexte de pénurie en vaccin. Il apparaît théoriquement important de vacciner les patients atteints de cancers en cours de traitement ou avec un traitement datant de moins de trois ans, ainsi que leur entourage. Les patients actuellement prioritaires dits « à haut risque » sont ceux atteints de cancers en cours de chimiothérapie. Un groupe d'experts a préconisé une population « ultra-prioritaire » différente, incluant les patients sous chimiothérapie à visée curative ou palliative de première ou deuxième ligne, mais aussi ceux traités par chirurgie ou radiothérapie avec un grand volume pulmonaire, ganglionnaires et/ou de tissus hématopoïétiques. La vaccination doit idéalement être réalisée avant le début des soins. Malgré l'absence de données publiées, elle peut aussi s'effectuer pendant une chimiothérapie en évitant les périodes d'aplasie, avec possibilité de vacciner dans les établissements de soins. La mise en place de cohortes avec suivi immunologique et clinique des patients vaccinés atteints de cancer est nécessaire. Dans l'état actuel des connaissances, le rapport bénéfice/risque est très en faveur de la vaccination de tous les patients atteints de cancers.

#### ■ Summary

#### Vaccination against COVID-19 in patients with solid cancer: Review and point of view from a French oncology inter-group (CGO, TNCD, UNICANCER)

*The COVID-19 pandemic has a major impact at all stages of cancer treatment. Risk of death from COVID-19 in patients treated for a cancer is high. COVID-19 vaccines represent a major issue to decrease the rate of severe forms of the COVID-19 cases and to maintain a normal cancer care. It is difficult to define the target population for vaccination due to the limited data available and the*

#### Keywords

COVID-19  
Vaccination  
Coronavirus  
Solid cancers  
Chemotherapy  
Radiotherapy

*lack of vaccine doses available. It appears theoretically important to vaccinate patients with active cancer treatment or treated since less than three years, as well as their family circle. In France, patients actually defined as "high risk" for priority access to vaccination are those with a cancer treated by chemotherapy. A panel of experts recently defined another "very high-priority" population, which includes patients with curative or palliative first or second-line chemotherapy, as well as patients requiring surgery or radiotherapy involving a large lung volume, lymph nodes and/or of hematopoietic tissue. Ideally, it is best to vaccinate before cancer treatment. Despite the lack of published data, COVID-19 vaccines can also be performed during chemotherapy by avoiding periods of bone marrow aplasia and if possible, to do it in cancer care centers. It is necessary to implement cohorts with immunological and clinical monitoring of vaccinated cancer patients. To conclude, considering the current state of knowledge, the benefit-risk ratio strongly favours COVID-19 vaccination of all cancer patients.*

## Introduction

L'épidémie d'une nouvelle forme de Coronavirus, le SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2*), est une situation pandémique exceptionnelle qui nécessite une réflexion permanente sur la prise en charge des patients atteints de cancer. La maladie causée par ce Coronavirus ou *Coronavirus disease-2019* (COVID-19) est potentiellement responsable d'un syndrome respiratoire sévère mais également d'une défaillance multiviscérale pouvant conduire au décès. Le risque de décès de la COVID-19 chez les patients traités pour un cancer est élevé, de l'ordre de 29 % d'après les données françaises disponibles [1]. Dans plusieurs grandes cohortes européennes et américaines et une méta-analyse récente, le décès et la sévérité de la COVID-19 étaient essentiellement liés aux caractéristiques générales des patients avec un faible impact de la chimiothérapie [1-5]. Les données concernant l'impact de la chimiothérapie sur la gravité de la COVID-19 restent néanmoins parcellaires avec de possibles biais surestimant les formes graves. Certains travaux ne trouvent pas une surmortalité de la COVID-19 chez les patients atteints de cancer, notamment chez les patients traités par thérapies ciblées ou immunothérapie [2]. La présence de comorbidités autres que le cancer semble être un facteur déterminant dans les formes graves [1]. Une lymphopénie, une neutropénie et un syndrome inflammatoire sont des facteurs de risque de surmortalité généralement retrouvés dans toutes les cohortes [6].

Au-delà de la morbi-mortalité liée à la COVID-19, l'impact de la pandémie sur la réorganisation du système de soins a été majeur sur le parcours de soins en cancérologie, allant du dépistage aux soins palliatifs [7]. Les conséquences pronostiques des retards diagnostiques et thérapeutiques ne sont pas encore connues mais des analyses de modélisations sont inquiétantes [8]. De nombreuses recommandations d'adaptations thérapeutiques pendant la pandémie à SARS-CoV-2 ont été proposées, notamment pour les cancers digestifs, thoraciques, ORL et les sarcomes [9-16].

Aucun traitement médicamenteux n'a démontré avec un niveau de preuve suffisant une efficacité pour limiter l'évolution vers une forme grave de la COVID-19 excepté le recours à la corticothérapie chez les sujets requérant une oxygénothérapie [17]. Le tocilizumab réduit le taux de complications graves dans certains essais randomisés mais n'améliore pas la survie [18-22]. La vaccination contre la COVID-19 représente donc un espoir majeur pour la prise en charge des patients atteints de cancers, à la fois en limitant les formes graves d'infection à SARS-CoV-2, mais aussi en évitant des complications et des retards de traitement entraînant des pertes de chance en termes de survie [23]. À terme, l'objectif est une régression majeure de l'épidémie permettant le maintien d'un parcours de soins en cancérologie « normal » pour les patients atteints de cancer.

## Méthodologie

Ce texte est centré sur la vaccination des patients adultes atteints de tumeurs solides qui ne comporte peu ou pas de spécificité selon le type de cancer. Ainsi, il ne sera pas abordé la vaccination des soignants et des patients atteints d'hémopathies malignes.

Les propositions sont basées sur les données actuelles concernant la vaccination et les vaccins disponibles au 5 février 2021. Ainsi, elles reposent essentiellement sur l'analyse de la littérature scientifique, de documents d'information type « questions-réponses » des sociétés savantes, notamment de la Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF), de la Fédération française d'allergologie (FFAL) et de la Société européenne d'oncologie médicale (ESMO), de préconisations de l'Institut national du cancer (INCa) et sur l'avis d'experts oncologues, spécialistes d'organe, infectiologues, internistes et immunologistes.

Les données disponibles à ce jour concernant la vaccination contre le SARS-CoV-2, chez les patients immunodéprimés, incluant les patients atteints de cancers, étant encore très parcellaires, les préconisations émises sont toutes d'un niveau

de preuve faible et susceptibles d'évoluer dans le temps (« accords ou avis d'experts »). Il sera donc important de produire des données sur la vaccination contre le SARS-CoV-2 chez les patients atteints de tumeurs solides, notamment sous chimiothérapie, par le biais d'essais et de registres dédiés, afin de déterminer l'efficacité et la tolérance de la vaccination dans cette population spécifique.

## Intérêt de la vaccination contre la COVID-19 chez les patients atteints de cancers

La pandémie COVID-19 a perturbé le parcours des patients atteints de cancer à différents niveaux, justifiant ainsi le recours à la vaccination contre le SARS-CoV-2.

Tout d'abord la crise pandémique COVID-19 et les confinements ont perturbé le fonctionnement habituel de nos structures de soins avec des retards diagnostiques et thérapeutiques des cancers. Une étude française a constaté une réduction importante des dépistages (−86 %) et du nombre de nouveaux patients discutés en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) (−39 %), ainsi qu'une baisse d'activité thérapeutique sur le plan chirurgical (−30 %) et à un niveau moindre pour la radiothérapie (−16 %) et la chimiothérapie (−9 %) [7].

Une infection à SARS-CoV-2 chez les patients en cours de traitement pour un cancer solide est associée à une augmentation du risque de morbi-mortalité (formes graves dans environ 35 % des cas et mortalité d'environ 20 % à 30 %) [1,5]. Les recommandations françaises de la Haute Autorité de santé (HAS) sont donc d'attendre au moins 2 semaines entre la fin des symptômes de la COVID-19 et la reprise d'une chimiothérapie. Ainsi, même chez les patients dont l'infection est asymptomatique ou peu sévère, l'infection à SARS-CoV-2 est associée à un retard des soins avec une perte de chances théoriques sur le plan carcinologique et de qualité de vie (report de traitement par chimiothérapie, radiothérapie ou chirurgie, accès limité aux soins de support...). La réalisation récente d'une chimiothérapie (datant de moins de trois mois) ne semblant pas être un facteur de risque significatif de COVID-19 grave, cela incite à ne pas limiter la vaccination prioritaire aux seuls patients sous traitement, mais à l'élargir à tous les patients atteints de cancer, y compris en cas de rémission (certaines sociétés savantes préconisent la vaccination jusqu'à trois ans après la rémission).

Les patients immunodéprimés ont une clairance virale plus longue, compte tenu d'une immunité humorale plus tardive et moins prononcée que la population standard [24,25]. La réponse immunitaire humorale et cellulaire T anti SARS-CoV-2 est moins efficace chez les patients atteints de cancer, posant également la question de l'efficacité de la vaccination. Ainsi, les patients atteints de cancer pourraient rester plus longtemps contaminés et infecter d'autres patients immunodéprimés lors de venues dans les centres de soins, même s'ils ne sont plus symptomatiques [26-28].

L'ensemble de ces données incitent à recommander une vaccination large de tous les patients pris en charge pour un cancer, même non traités et/ou en rémission, afin d'éviter une forme grave de COVID-19 compte tenu du rapport bénéfice/risque très en faveur de la vaccination, en particulier dans cette population. La définition de la population à vacciner en fonction du risque de formes graves est complexe. Ceci peut en partie expliquer les divergences avec la stratégie vaccinale proposée actuellement en France par la HAS. Dans la cohorte française GCO-002 CACOV-19 (n = 1289), les facteurs cliniques indépendants associés au décès étaient en analyse multivariée, le sexe masculin, l'état général de l'*Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG)  $\geq 2$ , et l'indice de comorbidité Charlson actualisé [1]. En situation de priorisation de la vaccination, les facteurs à prendre en compte seraient donc plutôt les comorbidités (très fréquentes en cas de cancers bronchiques) que l'âge ou un traitement par chimiothérapie en cours. Sous réserve de la démonstration de la réduction de la transmission du SARS-CoV-2 par les personnes vaccinées, la vaccination des patients devant se rendre régulièrement dans les centres de soins pour leur cancer semble opportune afin d'éviter la contamination d'autres malades. Pour finir, la vaccination de l'entourage vivant dans le même foyer qu'un patient atteint de cancer paraît justifiée compte tenu d'une protection vaccinale des patients atteints de cancer contre les formes graves de la COVID-19 potentiellement inférieure à celle de la population générale.

## Réponse immune à l'infection à SARS-CoV-2 et spécificité en cas de cancer

La description des premiers cas d'infection à SARS-CoV-2 a rapidement montré des tableaux cliniques très différents d'un patient à un autre. Dans environ 80 % des cas symptomatiques de COVID-19, les patients ont des signes de virose ne nécessitant aucune surveillance particulière. Dans moins de 20 % des cas, ces tableaux évoluent vers une forme sévère à critique (5 %), avec un tableau de détresse respiratoire aiguë et la nécessité d'une prise en charge hospitalière. Une réponse hyper-inflammatoire est alors à l'origine de nombreuses autres complications (thromboses, syndromes coronariens aigus...). De nombreux travaux ont pu démontrer qu'une réponse interféron de type I et II insuffisante était à l'origine d'une mauvaise clairance virale et de l'induction de la phase hyper-inflammatoire [29]. Ce déficit de la réponse interféron peut s'expliquer par un déficit inné [30], acquis [31] ou induit par le virus lui-même [32].

La réponse interféron diminue avec l'âge [33] mais aussi dans les pathologies chroniques rénales [34], dans les cancers et les maladies auto-immunes médiées par une activation des voies des lymphocytes T auxiliaires Th2/Th17 [35]. La voie Th2 est activée par des parasites ou des allergènes et la voie Th17 est associée aux maladies auto-immunes. Les

lymphocytes Th2 et Th17 sécrètent différentes cytokines qui inhibent la production d'interféron gamma par les cellules Th1. Ces différentes pathologies exposent donc les sujets qui en sont porteurs à un sur-risque de formes graves de la COVID-19. Les formes graves de la COVID-19 chez les patients atteints de cancer peuvent être à la fois liées au cancer lui-même, au traitement immunodépresseur (notamment en cas de lymphopénie et/ou neutropénie), mais surtout aux comorbidités sévères qui sont fréquentes chez les malades pris en charge pour une tumeur solide [6].

## Types de vaccin contre la COVID-19 et données chez les patients atteints de cancer

Trois vaccins contre la COVID-19 sont disponibles et plusieurs sont en cours d'approbation et de développement avec des technologies très différentes (tableau 1). La protéine *Spike* est la « clé » qui permet au SARS-CoV-2 de pénétrer dans nos cellules. Elle est en outre l'une des cibles de notre système immunitaire face à ce virus, et celle de vaccins actuellement disponibles et en développement.

TABLEAU 1

### Principaux vaccins disponibles ou en phase de développement avancé

Vaccins et laboratoires	Type	Type d'essai	Population	Utilisable chez l'immunodéprimé
Comirnaty® BNT162b2 Pfizer/BioNtech	ARNm	Phase III Approuvé par l'ANSM	Exclusion des patients avec une chimiothérapie en cours (pas de résultat du sous-groupe cancer disponible)	Oui
mRNA-1273 Moderna/NIH	ARNm	Phase III Approuvé par l'ANSM	Exclusion des patients avec une chimiothérapie ou une immunothérapie de plus de 14 jours au cours des 6 derniers mois en cours (pas de résultat du sous-groupe cancer disponible)	Oui
CVnCoV CUREVAC	ARNm	Phase III	Exclusion des patients avec un cancer actif (pas de résultat du sous-groupe cancer disponible)	Oui
AstraZeneca/Université d'Oxford	Adénovirus non répliquatif	Phase III Approuvé par l'ANSM	Exclusion des patients avec un antécédent de cancer sauf si traitement curatif et risque faible de récurrence selon l'investigateur	Oui
Ad26.COV2.S / JNJ-78436735 Beth Israel Deaconess Medical Center et Johnson & Johnson (Janssen)	Adénovirus non répliquatif	Phase II	Exclusion des patients avec un antécédent de cancer de moins de 1 an	Oui
Gam-Covid-Vac (Sputnik V®) Russie MH/Gamaleya Research Institute	Adénovirus non répliquatif	Phase III	Exclusion des patients avec un antécédent de cancer	Oui
Ad5-nCoV/Convidecia CanSino Biologics	Adénovirus non répliquatif	Phase III	Exclusion des patients avec un cancer actif (pas de résultat du sous-groupe cancer disponible)	Oui
Merck/Pasteur	Adénovirus répliquatif	Phase III Arrêt du développement		Non
BBIBP-CoV Wuhan Institute of Biological Products / Sinopharm	SARS-CoV-2 inactivé	Phase III	Exclusion des patients avec un antécédent de cancer	Oui
BBIBP-CoV Beijing Institute of Biological Products / Sinopharm	SARS-CoV-2 inactivé	Phase III	Exclusion des patients avec un antécédent de cancer	Oui
NVXCoV2373 Novavax	Protéine recombinante	Phase III	Exclusion des patients avec un antécédent de cancer dont la fin de traitement date de moins de 1 an	Oui
CoVLP Medicago/GSK	Virus-like Particles	Phase III	Exclusion des patients avec un antécédent de chimiothérapie anti-cancéreuse de moins de 3 ans	Oui

Les deux premiers vaccins validés par les autorités sanitaires françaises sont deux vaccins à ARN messager (ARNm) (Comirnaty® de Pfizer/BioNTech et COVID-19® de Moderna) [36,37]. Ces deux vaccins ont démontré en phase 1/2 un pic d'interféron à j43 post-injection sans augmentation des cytokines des voies Th2 et Th17, associé à une réponse T CD4+ et CD8+ spécifique et l'apparition d'anticorps neutralisants dirigés contre la protéine Spike (réponse immunitaire humorale et cellulaire) [38]. Ce pic d'interféron ne peut être que bénéfique dans le contexte du cancer, mais des interrogations demeurent concernant l'efficacité de ces vaccins dans cette sous-population. En effet, dans certains essais de phase III avec ces différents vaccins les patients atteints de cancers pouvaient être inclus mais aucun résultat dans ce sous-groupe de patients n'a été rapporté à ce jour (tableau I).

Des vecteurs viraux non réplicatifs (adénovirus humains et non humains) ont été développés par l'Université d'Oxford/AstraZeneca (adénovirus non réplicatif du chimpanzé), par la Russie/Gamaleya Research Institute (Sputnik V®) et Johnson & Johnson/Jansen (adénovirus non réplicatif humain). Le premier dont l'efficacité est de 70 % vient d'être autorisé par l'EMA (European Medicines Agency) et la France [39]. Les données chez les patients de plus de 65 ans restent limitées pour le vaccin de l'Université d'Oxford/AstraZeneca et il est donc restreint à la population de moins de 65 ans en attendant les études en cours chez les patients âgés. Une demande d'autorisation européenne va être déposée pour le vaccin russe Sputnik V® qui a montré récemment une efficacité de 91,6 % dans une étude de phase 3 [40]. À ce jour il n'y a pas de donnée spécifique chez les patients atteints de cancers mais ces vecteurs viraux, non réplicatifs, ne sont pas contre-indiqués chez les patients immunodéprimés. Des vaccins basés sur l'utilisation d'un virus entier et inactivé, ou d'une partie seulement du virus, le plus souvent associés à un adjuvant renforçant l'immunité, sont en cours de développement (Sinopharm®, Chine). Ils ne semblent pas être les plus immunogènes en ne permettant qu'une réponse immunitaire humorale mais ils seront également utilisables chez l'immunodéprimé. Le développement des vecteurs viraux réplicatifs, contre-indiqués chez les immunodéprimés, a été arrêté (Institut Pasteur et Merck).

Dans l'état actuel des vaccins disponibles en France, les patients atteints de cancers en phase active de traitement, doivent être vaccinés par les deux vaccins à ARNm, ou par le vaccin adénoviral non réplicatif de l'université d'Oxford/AstraZeneca s'ils ont moins de 65 ans. Cependant pour aucun de ces trois vaccins approuvés il n'a été rapporté de résultats d'efficacité et de tolérance de cohortes de patients atteints de cancer.

## Efficacité vaccinale chez les patients immunodéprimés

La plupart des immunodépressions et des traitements immunosuppresseurs risquent d'impacter négativement l'efficacité

des vaccins et la durée de la réponse vaccinale à la fois pour les réponses immunitaires humorales (anticorps) et cellulaire (lymphocytes T), mais il n'y a que peu de données spécifiques actuellement disponibles pour les différents vaccins contre la COVID-19. Les patients atteints de cancer développent des réponses humorales et cellulaires moins efficaces contre le SARS-CoV-2 que les patients non atteints de cancers [26-28]. Des données préliminaires suggèrent que les concentrations d'IgG anti-SARS-CoV-2 après vaccination ne sont pas différentes entre les patients sains et ceux atteints de cancer. Cependant, ces résultats ne signifient pas forcément une protection optimale de cette population [41]. Les données sont limitées puisque la plupart des essais de la vaccination contre la COVID-19 excluaient les patients atteints de cancer et/ou sous traitement immunosuppresseur [42] (tableau I).

Le risque théorique d'une diminution d'immunogénicité par absorption accrue des liposomes (vecteurs des vaccins à ARNm) dans les tissus tumoraux n'est pas démontré cliniquement. Les traitements immunosuppresseurs entraînent une diminution de l'immunogénicité (baisse du nombre et de la fonctionnalité des lymphocytes T CD4+, des IgM et IgA) et potentiellement de l'efficacité des vaccins [43]. Cela a été clairement montré pour le vaccin anti-grippal avec un taux de séroconversion inférieur après vaccination chez les patients atteints de cancers. Néanmoins, une efficacité clinique est constatée chez les patients porteurs de cancers vaccinés par rapport aux patients porteurs de cancers non vaccinés contre la grippe. Une étude chez les patients immunodéprimés ou présentant une maladie chronique prédisposant à la survenue d'infections graves a montré que la vaccination contre la grippe prévenait 78 % des décès et 87 % des hospitalisations [44]. D'autres données plus récentes ont confirmé le bénéfice net de la vaccination anti-grippale chez les patients atteints de tumeur solide [45,46].

## Immunogénicité et innocuité des vaccins contre la COVID-19 chez les patients immunodéprimés

Les vaccins à ARNm ont fait l'objet de recherches depuis plus de vingt ans, notamment contre d'autres virus et dans le traitement du cancer (vaccinothérapie anti-cancéreuse) [47]. Leur sécurité a été déjà montrée lors de leur utilisation à visée anti-tumorale par exemple chez des patients atteints de mélanome [48]. Ils ne contiennent pas d'adjuvant. Dans les essais de phase II/III du vaccin Comirnaty® de Pfizer-BioNTech, 4 % des volontaires ayant reçu le vaccin avaient un antécédent d'infection par le VIH ou de maladie cancéreuse ou hématologique stables [36]. Les données spécifiques de ce groupe ne sont pas disponibles mais la tolérance du vaccin était excellente dans la population globale. Il n'y a pas de rationnel pour penser que l'immunodépression puisse favoriser la survenue d'effets indésirables des vaccins à ARNm. Concernant les vaccins viraux vectorisés non réplicatifs, dans l'essai de phase III du vaccin adénoviral vectorisé d'Astra

Zeneca/université d'Oxford, l'immunodépression était un critère d'exclusion [39]. Elle ne l'était pas pour le vaccin adénoviral de Johnson & Johnson/Jansen dont les premiers résultats sont attendus au premier trimestre 2021.

### Contre-indications définitives et temporaires des vaccins à ARNm contre la COVID-19 chez les patients immunodéprimés

La seule contre-indication définitive aux vaccins à ARNm est un antécédent d'allergie sévère à un composant du vaccin (en particulier polyéthylène glycol (PEG) ou polysorbate) ou une réaction sévère immédiate (urticaire généralisé, bronchospasme et/ou anaphylaxie) à la première dose vaccinale (Résumés des Caractéristiques du Produit et FFAL). Les contre-indications relatives et temporaires à la vaccination sont un épisode infectieux en cours, une poussée de maladie inflammatoire ou auto-immune (cf infra sous-chapitre immunothérapie), une infection aiguë symptomatique documentée par la COVID-19 datant de moins de trois mois et une vaccination antigrippale de moins de trois semaines ou par un autre vaccin de moins de deux semaines avant la vaccination contre la COVID-19. Dans toutes ces situations, le rapport/bénéfice de la vaccination doit être évalué au cas par cas avec un médecin interniste ou immunologiste référent.

L'immunodépression et les maladies auto-immunes (hors poussée) ne sont pas des contre-indications. De même, les réactions allergiques qui ne relèvent pas de l'anaphylaxie (par exemple aux animaux de compagnie, au venin, au pollen, au latex ou aux médicaments) ne contre-indiquent pas la vaccination. Le 5 janvier 2021, la FFAL a publié un communiqué puis un résumé des recommandations concernant les antécédents allergiques et la

vaccination contre la COVID-19 (12 janvier 2021) stipulant que l'on peut vacciner avec le vaccin Pfizer/BioNTech les patients qui présentent une allergie médicamenteuse ou alimentaire grave. En revanche, un antécédent de réaction sévère immédiate (urticaire généralisé, bronchospasme et/ou anaphylaxie) à un autre vaccin ou à un médicament non identifié nécessite un avis d'allergologue avant la vaccination contre la COVID-19 et une surveillance plus longue après vaccination [49] (tableau II).

### Effets indésirables des vaccins contre la COVID-19

Avec les vaccins à ARNm les réactions anaphylactiques sont exceptionnelles avec aux États-Unis une fréquence de survenue de 11,3 par million de personnes vaccinées dans un temps médian de treize minutes après la vaccination avec le vaccin de Pfizer-BioNTech et de 2,5 cas par million de personnes vaccinées avec le vaccin de Moderna [49]. De manière générale, les vaccins sont responsables d'un à cinq cas de réactions anaphylactiques par million de personnes [51]. En conséquence, les sujets vaccinés doivent être surveillés au moins quinze minutes après l'injection et 30 min s'il existe des antécédents d'anaphylaxie [50].

Les autres effets indésirables connus des vaccins à ARNm sont des douleurs au site d'injection, de l'asthénie, des céphalées, des douleurs musculaires ou articulaires, des frissons et de la fièvre, des adénopathies et la survenue de tachycardie. Avec le vaccin de Pfizer-BioNTech, moins d'un pour cent de réactions locales sévères ont été rapportées essentiellement à type de douleur au point d'injection [36]. Des réactions systémiques sévères ont été rapportées chez environ deux pour cent des patients. Les réactions les plus fréquentes étaient l'hyperthermie, les céphalées et l'asthénie [36].

TABLEAU II

**Synthèse des recommandations sur conduite à tenir pour la vaccination contre la COVID-19 en cas d'antécédents allergiques (d'après la Fédération Française d'Allergologie (FFAL))**

Manifestations allergiques	Conseil pour la vaccination	Durée de surveillance après la vaccination	Conduite à tenir spécifique
Antécédent d'allergie à un des composants du vaccin (en particulier aux polyéthylène-glycols et par risque d'allergie croisée aux polysorbates)	Contre indiquée	Ne pas vacciner	Adresser en allergologie
Antécédent de réaction immédiate (bronchospasme, urticaire généralisé, anaphylaxie) à une première injection d'un vaccin à ARNm contre la COVID-19	Contre indiquée	Ne pas vacciner	Adresser en allergologie
Antécédent de réaction immédiate (bronchospasme, urticaire généralisé, anaphylaxie) à un autre vaccin (hors réaction locale) ou à un médicament non identifié	Reportée	Vacciner après avis d'expert	Adresser en allergologie
Toute autre antécédent allergique	Vaccination normale	15 à 30 min	Non



## Particularités de la vaccination chez les patients sous immunothérapie ou thérapie ciblée

Les immunothérapies dirigées contre CTLA-4 (*cytotoxic T-lymphocyte associated antigen 4*) et PD-1/PDL1 (*programmed death 1/ligand 1*) ne semblent pas augmenter intrinsèquement le risque infectieux, mais elles peuvent induire des effets secondaires auto-immuns qui devront dans certains cas être traités par des immunosuppresseurs (notamment corticoïdes ou anti-TNF), s'ajoutant aux autres traitements déjà reçus contre le cancer [52]. Les vaccins vivants atténués restent contre-indiqués chez les sujets recevant un traitement immunosuppresseur ou immunomodulateur comme pour la chimiothérapie, les biothérapies et/ou une corticothérapie à dose immunosuppressive (supérieure à dix milligrammes équivalent prednisonne pendant plus de deux semaines). Le délai à respecter pour l'administration d'un vaccin vivant atténué est au minimum de trois mois après l'arrêt de ces traitements [53].

Dans le cadre de traitement par inhibiteurs des points de contrôle immunologique, on observe une augmentation des concentrations d'interféron deux semaines après l'injection, qui se maintient après six semaines, en association avec une réponse tumorale. L'augmentation des cytokines des voies Th2 et Th17 est associée à la survenue d'effets indésirables auto-immuns. Malgré l'absence de données avec les vaccins à ARNm chez les patients traités par immunothérapie, la vaccination contre la COVID-19 ne devrait pas avoir d'impact sur ce type de réponse, comme pour les autres vaccins.

La vaccination anti-grippale a fait l'objet de publications qui établissent son innocuité (pas de risque accru d'effets indésirables immuno-induits) et son efficacité en termes de séroprotection/conversion sans impact sur l'efficacité thérapeutique des immunothérapies utilisées pour le traitement des cancers [54]. Par ailleurs, les thérapies ciblées (anticorps monoclonaux, inhibiteurs de kinase et inhibiteurs de mTOR) ne semblent pas avoir d'impact négatif sur la réponse immunitaire à la vaccination anti-grippale.

Ainsi, compte tenu des données disponibles, la vaccination contre la COVID-19 est recommandée chez les patients atteints de cancer traités par immunothérapie et/ou thérapie ciblée. Néanmoins, il paraît raisonnable de décaler la vaccination chez les patients sous immunothérapie avec un effet indésirable auto-immun sévère en cours.

## Population atteinte de cancer solide cible pour la vaccination contre la COVID-19

Cette population cible est déterminée au regard des données scientifiques disponibles. Le but de la vaccination est dans un premier temps d'éviter les formes graves de la maladie avant ensuite l'objectif ultime d'obtenir une immunité collective.

Les données scientifiques suggèrent que l'immunodépression post-cancer persiste pendant des mois voire des années. Les

patients ayant une intervention chirurgicale lourde planifiée pour cancer devraient également être vaccinés pour limiter le risque de développer une infection grave à COVID-19 en situation post-opératoire [55]. Ainsi, la HAS a ainsi considéré initialement les patients porteurs de cancers actifs, traités et/ou de moins de trois ans comme à risque de développer des formes graves, et donc, concernés par la deuxième phase (pour les plus de 65 ans) et la troisième phase (moins de 65 ans) de la stratégie vaccinale anti-SARS-CoV-2 en France. Les autres facteurs de risque d'infection à COVID-19 grave sont également à prendre en compte comme le sexe masculin, l'état général et les comorbidités sévères (obésité, bronchopneumopathie chronique obstructive, insuffisance respiratoire, hypertension artérielle compliquée, insuffisance cardiaque, diabète, insuffisance rénale chronique et la transplantation d'organe solide ou de cellules souches hématopoïétiques) [1].

L'entourage des personnes immunodéprimées est une source potentielle de transmission d'agents infectieux. En raison d'une immunogénicité potentiellement moindre de la vaccination chez les personnes sous chimiothérapie, il semble opportun de vacciner les personnes vivant dans le même foyer et les aidants des patients atteints de cancer, pour limiter son exposition au virus.

La place d'un contrôle sérologique après vaccination n'est pas encore définie. De plus, les patients atteints de cancers et vaccinés doivent continuer à respecter les gestes barrières compte tenu que la protection vaccinale n'est pas immédiate, pas de 100 %, d'une durée incertaine et possiblement moindre chez les patients en cours de chimiothérapie et d'une efficacité variable selon les variants de la COVID-19.

Ainsi, il semble pertinent de vacciner tous les patients avec un cancer dont le traitement est en cours ou s'est terminé il y a moins de trois ans et les personnes vivant dans le même foyer. En France, l'ensemble de la population des patients ayant ou ayant eu un cancer représente environ 3,8 millions de personnes et probablement le double en comptant les personnes du même foyer [56].

## Stratégie de vaccination contre la COVID-19 chez les patients atteints de cancer en France

L'arrivée de deux vaccins à ARNm contre le SARS-CoV-2, efficaces à 95 % contre la COVID-19 symptomatique, mais encore de disponibilité limitée, a conduit les autorités sanitaires à prioriser l'accès à la vaccination aux populations à risques de COVID-19 graves et aux soignants selon différentes phases. Considérant l'inévitable étalement de cette vaccination sur plusieurs mois, il a été nécessaire de distinguer des catégories de la population devant être vaccinées immédiatement à risque de formes graves, voire mortelles de la COVID-19.

En novembre 2020, la HAS a émis des recommandations en vue d'établir cette stratégie vaccinale en cinq phases, selon les types

de population. Les trois premières phases visent à permettre la vaccination de l'ensemble des personnes à risque de forme grave ainsi que les personnes fortement exposées au virus et les phases 4 et 5, au reste de la population de plus de dix-huit ans sans comorbidités. Ces phases de vaccination changent régulièrement en fonction des données scientifiques mais surtout en fonction des doses de vaccins disponibles. La phase 1 a concerné les personnes âgées résidentes en unités de soins de longue durée (USLD) ou en établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD) ou dans d'autres établissements de santé, les professionnels de santé et du médico-social âgés de plus de 50 ans ou avec comorbidité à risque de forme grave de la COVID-19. La phase 2 concerne actuellement toutes les personnes âgées de plus de 75 ans et les personnes ayant une pathologie qui les expose à un haut risque de forme grave de la COVID-19.

Ainsi, la campagne de vaccination contre la COVID-19 a été étendue dès le lundi 18 janvier 2021 aux personnes âgées de plus de 75 ans, mais aussi aux 800 000 patients atteints de cancer et de maladies hématologiques malignes en cours de traitement par chimiothérapie, de maladies rénales chroniques sévères, dont les patients dialysés, transplantés d'organes solides, transplantés par allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, de poly-pathologies chroniques, de certaines maladies rares ou de trisomie 21. Les patients atteints de cancers solides sans traitement par chimiothérapie en cours, de moins de 75 ans et sans comorbidité sévère n'ont à ce jour pas accès à la vaccination contre la COVID-19 en France.

Le 25 janvier 2021, après saisie du conseil d'orientation de la stratégie vaccinale, l'INCa a défini les patients atteints de cancer « ultra-prioritaires » pour la vaccination contre la COVID-19. Les patients « ultra-prioritaires » sont 1/les patients dont les traitements de leur néoplasie, quelles qu'en soient les modalités et les séquences, sont entrepris à visée curative, à l'exclusion des tumeurs cutanées baso-cellulaires, 2/les patients en traitement actif, sans visée curative, par chimiothérapie de première ou deuxième ligne et 3/les patients recevant une radiothérapie pour une tumeur intra-thoracique primitive incluant un volume pulmonaire important, une radiothérapie incluant un grand nombre d'aires ganglionnaires thoraciques et/ou abdomino-pelvien-nes et/ou un grand volume de tissus hématopoïétiques. Cela représente environ 150 000 patients atteints de tumeurs solides. Les patients ayant une indication autre, notamment un âge de plus de 75 ans ou une comorbidité justifiant d'une vaccination contre la COVID-19 doivent également être vaccinés indépendamment de la présence d'un antécédent de cancer. Les patients recevant exclusivement un traitement par hormonothérapie ou ayant été infectés par le SARS-CoV-2 ne font pas partie de la catégorie « ultra-prioritaire ». Ces recommandations sont en désaccord avec les recommandations de la HAS de vacciner tous les patients sous chimiothérapie quelle que soit la ligne de traitement. Si le pronostic vital est engagé à court/moyen terme

par la maladie néoplasique l'intérêt de la vaccination est à discuter au cas par cas, notamment pour les patients chez qui on va s'orienter rapidement vers des soins palliatifs exclusifs.

La vaccination peut être réalisée sans tenir compte des antécédents d'infection asymptomatique par le SARS-CoV-2, et il n'est pas recommandé d'effectuer un test viral ou une sérologie à la recherche d'une infection en cours ou antérieure par le SARS-CoV-2. Les personnes ayant un antécédent de COVID-19 symptomatique peuvent être vaccinées si elles le souhaitent, en respectant un délai de six mois entre une infection aiguë documentée et la vaccination (au moins trois mois si asymptomatique) et avec une seule dose vaccinale. Dans la population générale une seule dose vaccinale permet une immunité suffisante chez les patients avec un antécédent de COVID-19 mais cela n'est pas prouvé chez les patients immunodéprimés et/ou atteints de cancer. Un contrôle sérologique après la vaccination peut se discuter en cas d'immunodépression sévère et/ou traitements par immunothérapie.

Le 2 février 2021, la HAS a validé l'utilisation du nouveau vaccin adénoviral non répliquatif COVID-19 Vaccine AstraZeneca 2021®, mais le recommande préférentiellement aux personnes éligibles âgées de moins de 65 ans. Il persiste une incertitude sur son efficacité pour les patients immunodéprimés. Ainsi, il sera ciblé la population entre 40 et 65 ans avec des comorbidités et le personnel soignant entre 40 et 65 ans.

### Modalités de la vaccination : date par rapport à la chimiothérapie, lieu et deuxième dose

Les premières vaccinations sont effectuées avec les deux vaccins à ARNm puis probablement chez les malades de moins de 65 ans non immunodéprimés par les vaccins vectorisés adénovirus. Le recueil du consentement s'effectue dans le cadre du droit et des règles habituelles, connues et pratiquées en vertu du code de la santé publique et du code de déontologie avec délivrance d'une information loyale, claire et appropriée ; respect du consentement libre et éclairé de la personne.

La stratégie vaccinale est identique pour les patients participants à des essais thérapeutiques académiques ou industriels.

### Date de la vaccination par rapport à une chimiothérapie

La vaccination doit se faire dans l'idéal avant le début des traitements oncologiques. Pour les patients déjà sous chimiothérapie, elle peut s'effectuer sous chimiothérapie en évitant les périodes d'aplasie avec aussi la possibilité de vacciner au j1 dans les établissements de soins. En effet, les données récentes sont rassurantes quant à l'efficacité de différents vaccins selon le moment du cycle de chimiothérapie [45,46,57-59]. La période optimale avec des cycles de quatorze jours serait deux à cinq jours avant la prochaine séance de chimiothérapie mais l'avis des experts et sociétés savantes divergent sur la pertinence de

cette période, le plus important étant finalement de vacciner le plus de patients possibles et le plus vite possible. Il n'y a pas lieu de décaler les séances de chimiothérapie ou de l'arrêter dans le simple but de faire une vaccination contre la COVID-19. En revanche, si une pause thérapeutique est bientôt prévue, la vaccination contre la COVID-19 peut être décalée de quelques jours et effectuée pendant celle-ci.

### Lieu des vaccinations

Les personnes doivent pouvoir être vaccinées dans les lieux les mieux adaptés à leur situation : soit au sein des services où elles sont suivies, si cela est possible, soit dans les centres de vaccination ouverts partout en France. Cette dernière option peut être difficile à mettre en œuvre chez des patients asthéniques et peu mobilisables ; en conséquence la demande de vaccination sur le site de traitement est souvent sollicitée. Les rendez-vous sont à prendre par téléphone ou en ligne sur le site [santé.fr \(https://www.sante.fr/cf/centres-vaccination-covid.html\)](https://www.sante.fr/cf/centres-vaccination-covid.html). Pour les patients ultra-prioritaires, déjà engagés dans un parcours de soins complexe, il semble important de pouvoir les vacciner dans les services où ils sont suivis. Cela est particulièrement important pour :

- la prise de décision et l'information du patient par l'équipe médicale en charge des traitements de sa néoplasie ;
- le contingentement des doses de vaccins et ;
- l'absence de déplacement des patients ultra-prioritaires vers les centres de vaccination, facilitant ainsi leur adhésion à la vaccination et simplifiant le travail des collègues engagés dans les centres de vaccination.

L'accès à la vaccination par vaccin adénoviral sera beaucoup plus simple, compte tenu de son mode de conservation au réfrigérateur entre 2 et 8 °C, comme les vaccins d'utilisation courante.

### Deuxième dose

Une deuxième dose vaccinale est recommandée à 21 jours pour le vaccin Comirnaty® Pfizer-BioNTech et à 28 jours pour le vaccin COVID-19 Moderna. L'intervalle entre les deux doses peut être modulé de quelques jours afin d'éviter de faire le rappel lors d'une période d'aplasie mais l'élargissement à six semaines n'est pas validé. Dans le contexte de pénurie de vaccin la deuxième dose du vaccin Comirnaty® a été repoussée à 28 jours.

Concernant, le vaccin COVID-19 Vaccine AstraZeneca®, un intervalle de douze semaines entre les deux doses est privilégié. En effet, un allongement de l'intervalle entre les deux doses a un impact positif sur l'efficacité de ce vaccin, passant de 55,1 % en cas de deuxième dose à moins de six semaines versus 81,3 % en cas de deuxième dose à plus de douze semaines [60].

## Synthèse des préconisations

### Indications de vaccination contre la COVID-19

Références :

- indication pour les patients porteurs de cancers en traitement ou dont la fin de traitement date de moins de trois ans (accord d'experts) ;

- Indication prioritaire pour les patients porteurs de cancers traités par chimiothérapie (accord d'experts) ;
- indication ultra-prioritaire pour les patients porteurs de cancers 1/dont les traitements de leur néoplasie, quelles qu'en soient les modalités et les séquences, sont entrepris à visée curative (dont chirurgie), à l'exclusion des tumeurs cutanées baso-cellulaires, 2/en traitement actif, sans visée curative, par chimiothérapie de première ou deuxième ligne ou 3/recevant une radiothérapie pour une tumeur intra-thoracique primitive incluant un volume pulmonaire important, une radiothérapie incluant un grand nombre d'aires ganglionnaires thoraciques et/ou abdomino-pelviennes et/ou un grand volume de tissus hématopoïétiques (accord d'experts) ;
- les patients recevant exclusivement un traitement par hormonothérapie ou ayant été infectés par le SARS-CoV-2 ne font pas partie de la catégorie « ultra-prioritaire » (accord d'experts) ;
- vaccination de l'entourage immédiat (personne vivant sous le même toit et en contact fréquent (famille, garde-malade...)) (avis d'experts) ;
- chez les patients traités par chimiothérapie ou immunothérapie, un suivi spécifique est recommandé au sein d'études cliniques ou de cohortes dédiées pour générer davantage de données d'efficacité et d'innocuité (accord d'experts).

Options :

- vaccination même en cas d'antécédent de COVID-19 symptomatique si délai de plus de six mois entre l'infection et la vaccination et avec une seule dose vaccinale (avis d'experts) ;
- effectuer un contrôle sérologique après la vaccination si immunodépression sévère (avis d'experts).

### Vaccination contre la COVID-19 chez les patients sous immunothérapie

Références :

- la vaccination contre la COVID-19 est recommandée chez les patients atteints de cancer sous immunothérapie (accord d'experts) ;
- en cas d'effets secondaires auto-immuns graves induits par une immunothérapie, il paraît raisonnable de décaler la vaccination (accord d'experts).

Option :

- si effets secondaires auto-immuns graves induits par une immunothérapie : avis d'un immunologiste ou interniste référent et discussion en RCP spécifique selon le résultat du dosage de cytokines (report de vaccination si activation de la voie Th1) (avis d'experts).

### Modalités de la vaccination contre la COVID-19

Références (accord d'experts) :

- dans l'état actuel des connaissances la vaccination peut se faire par un vaccin à ARNm notamment si patient immunodéprimé et/ou de plus de 65 ans ou par un vaccin adénoviral non réplicatif si moins de 65 ans et non immunodéprimé ;

- les vaccins viraux réplicatifs sont contre-indiqués en cas immunodépression ;
- si possible vacciner au moins dix jours avant le début de la chimiothérapie ;
- pour les patients déjà sous chimiothérapie, elle peut s'effectuer pendant la chimiothérapie en évitant les périodes d'aplasie, avec aussi la possibilité de vacciner dans l'établissement de soins ;
- il n'y a pas lieu de décaler les séances de chimiothérapie ou de l'arrêter dans le simple but de faire une vaccination contre la COVID-19 ;
- si une pause thérapeutique est bientôt prévue, la vaccination contre la COVID-19 peut être décalée de quelques jours et effectuée pendant celle-ci ;
- une deuxième dose vaccinale est recommandée à 21 jours pour le vaccin Comirnaty® Pfizer-BioNTech et à 28 jours pour le vaccin COVID-19 Moderna. L'intervalle entre les deux doses peut être modulé de quelques jours afin d'éviter de faire la deuxième dose lors d'une période d'aplasie mais l'élargissement à six semaines n'est pas validé ;
- pour le vaccin COVID-19 Vaccine AstraZeneca® un intervalle de douze semaines entre les deux doses est privilégié.

### Contre-indications de la vaccination contre la COVID-19

#### Références :

- pas de contre-indication "oncologique" (accord d'experts) ;
- contre-indications définitives au vaccin à ARNm (accord d'experts) : antécédents d'allergie à l'un des composants du vaccin (notamment PEG ou polysorbate) ou réaction anaphylactique lors de la première dose ;
- contre-indications temporaires nécessitant un report de la vaccination (accord d'experts) :

- grossesse ou allaitement,
- épisode infectieux en cours,
- poussée de maladie auto-immune : report de vaccination à discuter selon le rapport bénéfice/risque évalué avec le médecin interniste ou immunologiste référent plus ou moins aidé du dosage des cytokines (avis d'experts),
- infection aiguë documentée par la COVID-19 datant de moins de trois mois,
- vaccination anti-grippale de moins trois semaines ou d'un autre vaccin de moins de deux semaines avant la vaccination contre la COVID-19,
- antécédent d'anaphylaxie à un autre vaccin ou à un médicament non identifié : vacciner seulement après avis allergologique et surveillance de 30 min.

### Conclusion

Les indications de vaccination contre la COVID-19, sur les données scientifiques disponibles, sont les patients avec un cancer solide en cours de traitement et/ou une fin de traitement datant de moins de trois ans et de leur entourage immédiat. Néanmoins, dans l'attente d'éventuelle modification de la stratégie vaccinale gouvernementale française avec catégorisation des patients « ultra-prioritaires », les recommandations de l'HAS restreignent la vaccination aux patients atteints de cancer en cours de traitement par chimiothérapie.

Il est essentiel de mettre en place des études cliniques spécifiques ou des cohortes dédiées pour évaluer précisément l'efficacité et l'innocuité des vaccins contre la COVID-19 chez les patients atteints de cancers solides traités et non traités.

**Déclaration de liens d'intérêts :** les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

### Références

- [1] Lièvre A, Turpin A, Ray-Coquard I, Le Malicot K, Thariat J, Ahle G, 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.
- [2] Kuderer NM, Choueiri TK, Shah DP, Shyr Y, Rubinstein SM, Rivera DR, et al. Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer (CCC19): a cohort study. *Lancet* 2020;395:1907-18.
- [3] Lee LY, Cazier JB, Angelis V, Arnold R, Bisht V, Campton NA, et al. COVID-19 mortality in patients with cancer on chemotherapy or other anticancer treatments: a prospective cohort study. *Lancet* 2020;395:1919-26.
- [4] Zhang H, Han H, He T, Labbe KE, Hernandez AV, Chen H, et al. Clinical Characteristics and Outcomes of COVID-19-Infected Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Natl Cancer Inst* 2020;djaa168.
- [5] Assaad S, Avrillon V, Fournier ML, Mastroianni B, Russias B, Swalduz A, 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.
- [6] Jee J, Foote MB, Lumish M, Stonestrom AJ, Wills B, Narendra V, et al. Chemotherapy and COVID-19 Outcomes in Patients With Cancer. *J Clin Oncol* 2020;38:3538-46.
- [7] Brugel M, Carlier C, Essner C, Debreuve-Theresette A, Beck MF, Merrouche Y, et al. Dramatic changes in oncology care pathways during the COVID-19 pandemic: The French ONCO-CARE-COV study. *Oncologist* 2021;26:e338-41.
- [8] Hanna TP, King WD, Thibodeau S, Jalink M, Paulin GA, Harvey-Jones E, et al. Mortality due to cancer treatment delay: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2020;371:m4087.
- [9] Di Fiore F, Bouché O, Lepage C, Sefrioui D, Gangloff A, Schwarz L, et al. COVID-19 epidemic: Proposed alternatives in the management of digestive cancers: A French intergroup clinical point of view (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCO, SFED, SFRO, SFR). *Dig Liver Dis* 2020;52:597-603.
- [10] Tougeron D, Michel P, Lièvre A, Ducreux M, Gaujoux S, Guiu B, et al. Management of digestive cancers during the COVID-19 second

- wave: A French intergroup point of view (SNFGE, FFCO, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, ACHBT, SFR). *Dig Liver Dis* 2020 [S1590-8658(20)31050-1].
- [11] Bouché O, Seitz-Polski B, Hentzien M, Ser-vettaz A, Bani-Sadr F, Tougeron D. Vaccination contre la COVID-19 des patients atteints de cancers digestifs « Thésaurus National de Cancérologie Digestive »; 2021, <http://www.tncd.org>.
- [12] You B, Ravaud A, Canivet A, Ganem G, Giraud P, Guimbaud R, et al. The official French guidelines to protect patients with cancer against SARS-CoV-2 infection. *Lancet Oncol* 2020;21:619e21.
- [13] Girard N, Greillier L, Zalcmán G, Cadranel J, Moro-Sibilot D, Mazières J, et al. Proposals for managing patients with thoracic malignancies during COVID-19 pandemic. *Respir Med Res* 2020;78:100769.
- [14] Fakhry N, Schultz P, Moriniere S, Breuskin I, Bozec A, Vergez S, et al. French consensus on management of head and neck cancersurgery during COVID-19 pandemic. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* 2020;137: 159e60.
- [15] Chaves ALF, Castro AF, Marta GN, Junior GC, Ferris RL, Giglio RE, et al. Emergency changes in international guidelines on treatment for head and neck cancer patients during the COVID-19 pandemic. *Oral Oncol* 2020;107: 104734.
- [16] Penel N, Bonvalot S, Minard V, Orbach D, Gouin F, Corradini N, et al. French Sarcoma Group proposals for management of sarcoma patients during the COVID-19 outbreak. *Ann Oncol* 2020;31:965-6.
- [17] Group RC, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report. *N Engl J Med* 2020;2021436.
- [18] Veiga VC, Prats JAGG, Farias DLC, Rosa RG, Dourado LK, Zampieri FG, et al. Effect of tocilizumab on clinical outcomes at 15 days in patients with severe or critical coronavirus disease 2019: randomised controlled trial. *BMJ* 2021;372:n84.
- [19] Salama C, Han J, Yau L, Reiss WG, Kramer B, Neidhart JD, et al. Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med* 2021;384:20-30.
- [20] Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, Fernandes AD, Harvey L, Foulkes AS, et al. Tocilizumab Trial Investigators. Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. *N Engl J Med* 2020;383:2333-44.
- [21] Hermine O, Mariette X, Tharaux PL, Resche-Rigon M, Porcher R, Ravaud P. CORIMUNO-19 Collaborative Group. Effect of Tocilizumab vs Usual Care in Adults Hospitalized with COVID-19 and Moderate or Severe Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* 2021;181:32-40.
- [22] Salvarani C, Dolci G, Massari M, Merlo DF, Cavuto S, Savoldi L, et al. Effect of Tocilizumab vs Standard Care on Clinical Worsening in Patients Hospitalized With COVID-19 Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* 2021;181:24-31.
- [23] Khorana AA, Tullio K, Elson P, Pennell NA, Grobmyer SR, Kalady MF, et al. Time to initial cancer treatment in the United States and association with survival over time: An observational study. *PLoS One* 2019;14:e0213209.
- [24] Aguinaga L, Ursu R, Legoff J, Delauguerre C, Nguyen O, Harel H, et al. Prolonged positive SARS-CoV-2 RT-PCR in cancer outpatients requires specific reorganization of cancer centres. *e-ESMO* 2020;1721P [10.1016/j.annonc.2020.08.1785].
- [25] Aydillo T, Gonzalez-Reiche AS, Aslam S, van de Guchte A, Khan Z, Obla A, et al. Shedding of Viable SARS-CoV-2 after Immunosuppressive Therapy for Cancer. *N Engl J Med* 2020;383:2586-8.
- [26] Hempel L, Molnar J, Robert S, Veloso J, Trepotec Z, Englisch S, et al. Rare SARS-CoV-2 antibody development in cancer patients. *Semin Oncol* 2021 [S0093-7754(20)30124-X].
- [27] Shrotri M, van Schalkwyk MCI, Post N, Eddy D, Huntley C, Leeman D, et al. T cell response to SARS-CoV-2 infection in humans: A systematic review. *PLoS One* 2021;16:e0245532.
- [28] Solodky ML, Galvez C, Russias B, Detourbet P, N'Guyen-Bonin V, Herr AL, et al. Lower detection rates of SARS-COV2 antibodies in cancer patients versus health care workers after symptomatic COVID-19. *Ann Oncol* 2020;31:1087-8.
- [29] Hadjadj J, Yatim N, Barnabei L, Corneau A, Bouscier J, Smith N, et al. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. *Science* 2020;369:718-24.
- [30] Zhang Q, Bastard P, Liu Z, Le Pen J, Moncada-Velez M, Chen J, et al. Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19. *Science* 2020;370:6515.
- [31] Bastard P, Rosen IB, Zhang Q, Michailidis E, Hoffmann HH, Zhang Y, et al. Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. *Science* 2020;370:6515.
- [32] Banerjee AK, Blanco MR, Bruce EA, Honson DD, Chen LM, Chow A, et al. SARSCoV-2 disrupts splicing, translation, and protein trafficking to suppress host defenses. *Cell* 2020;183:1325-39.
- [33] Li G, Ju J, Weyand CM, Goronzy JJ. Age-associated failure to adjust type I IFN receptor signaling thresholds after T cell activation. *J Immunol* 2015;195:865-74.
- [34] Boyer-Suavet S, Cremoni M, Dupeyrat T, Zorzi K, Brglez V, Benzaken S, et al. Functional immune assay using interferon-gamma could predict infectious events in end-stage kidney disease. *Clin Chim Acta* 2020;502:287-92.
- [35] Cremoni M, Brglez V, Perez S, Decoupigny F, Zorzi K, Andreani M, et al. Th17-Immune Response in Patients With Membranous Nephropathy Is Associated With Thrombosis and Relapses. *Front Immunol* 2020;11: 574997.
- [36] Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med* 2020;383:2603-15.
- [37] Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med* 2021;384:403-16.
- [38] Anderson EJ, Roupael NG, Widge AT, Jackson LA, Roberts PC, Makhene M, et al. Safety and Immunogenicity of SARS-CoV-2 mRNA-1273 Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med* 2020;383:2427-38.
- [39] Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa and the UK *Lancet* 2021;397:99-111.
- [40] Logunov DY, Dolzhikova IV, Shcheblyakov DV, Tukhvatulin AI, Zubkova OV, Dzharullaeva AS, et al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *Lancet* 2021.
- [41] Marra A, Generali D, Zagami P, Cervoni V, Gandini S, Venturini S, et al. Seroconversion in patients with cancer and oncology health care workers infected by SARS-CoV-2. *Ann Oncol* 2021;32:113-9.
- [42] Corti C, Curigliano G. Commentary: SARS-CoV-2 vaccines and cancer patients. *Ann Oncol* 2021 [S0923-7534:00010-7].
- [43] Mackall CL. T-cell immunity following anti-neoplastic therapy: a review. *Stem Cells* 2000;18:10-8.
- [44] Hak E, Buskens E, van Essen GA, de Bakker DH, Grobbee DE, Tacken MAJB, et al. Clinical effectiveness of influenza vaccination in persons younger than 65 years with high-risk medical conditions: the PRISMA study. *Arch Intern Med* 2005;165:274-80.
- [45] Beck CR, McKenzie BC, Hashim AB, Harris RC, Zanuzdana A, Agboado G, et al. Influenza vaccination for immunocompromised patients: summary of a systematic review and meta-analysis. *Influenza Respir Viruses* 2013;7:72-5.
- [46] Blanchette PS, Chung H, Pritchard KI, Earle CC, Campitelli MA, Buchan SA, et al. Influenza Vaccine Effectiveness Among Patients With Cancer: A Population-Based Study Using Health Administrative and Laboratory Testing Data From Ontario, Canada. *J Clin Oncol* 2019;37:2795-804.
- [47] Sahin U, Derhovanessian E, Miller M, Kloke BP, Simon P, Löwer M, et al. mutanome vaccines mobilize poly-specific therapeutic immunity against cancer. *Nature* 2017;547: 222-6.

- [48] Weide B, Garbe C, Rammensee HG, Pascolo S. Plasmid DNA- and messenger RNA-based anti-cancer vaccination. *Immunol Lett* 2008;115:33-42.
- [49] Sokolowska M, Eiwegger T, Ollert M, Torres MJ, Barber D, Del Giacco S, et al. EAACI statement on the diagnosis, management and prevention of severe allergic reactions to COVID-19 vaccines. *Allergy* 2021.
- [50] Shimabukuro T, Nair N. Allergic Reactions Including Anaphylaxis After Receipt of the First Dose of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine. *JAMA* 2021.
- [51] Dreskin SC, Halsey NA, Kelso JM, Wood RA, Hummell DS, Edwards KM, et al. International Consensus (ICON): allergic reactions to vaccines. *World Allergy Organ J* 2016;9:32.
- [52] Redelman-Sidi G, Michielin O, Cervera C, Ribi C, Aguado JM, Fernández-Ruiz M, et al. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Immune checkpoint inhibitors, cell adhesion inhibitors, sphingosine-1-phosphate receptor modulators and proteasome inhibitors). *Clin Microbiol Infect* 2018;24:S95-107.
- [53] Monier A, Tougeron D, Rammaert B. La vaccination des patients atteints de cancer solide. *Hepato Gastro* 2018;25:83-90.
- [54] Bersanelli M, Buti S, De Giorgi U, Di Maio M, Giannarelli D, Pignata S, et al. State of the art about influenza vaccination for advanced cancer patients receiving immune checkpoint inhibitors: When common sense is not enough. *Crit Rev Oncol Hematol* 2019;139:87-90.
- [55] Luong-Nguyen M, Hermand H, Abdalla S, Cabrit N, Hobeika C, Brouquet A, et al. Nosocomial infection with SARS-Cov-2 within Departments of Digestive Surgery. *J Visc Surg* 2020;157:S13-8.
- [56] Colonna M, Boussari O, Cowppli-Bony A, Delafosse P, Romain G, Grosclaude P, et al. Time trends and short term projections of cancer prevalence in France. *Cancer Epidemiol* 2018;56:97-105.
- [57] Sudan A, Iype R, Kelly C, Iqbal MS. Optimal Timing for COVID-19 Vaccination in Oncology Patients Receiving Chemotherapy? *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2021;33:e222.
- [58] Keam B, Kim MK, Choi Y, Choi SJ, Choe PG, Lee KH, et al. Optimal timing of influenza vaccination during 3-week cytotoxic chemotherapy cycles. *Cancer* 2017;123:841-8.
- [59] Rousseau B, Loulergue P, Mir O, Krivine A, Kotti S, Viel E, et al. Immunogenicity and safety of the influenza A H1N1v 2009 vaccine in cancer patients treated with cytotoxic chemotherapy and/or targeted therapy: the VACANCE study. *Ann Oncol* 2012;23:450-7.
- [60] Voysey M, Costa Clemens SA, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, 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.