

COVID-19 & PERSONNES SUIVIES POUR UN CANCER DU SEIN
RECOMMANDATIONS POUR LA PRATIQUE CLINIQUE DE NICE-ST PAUL DE VENCE & UCBG

Joseph Gligorov¹, Thomas Bachelot², Jean-Yves Pierga³, Eric Charles Antoine⁴, Emmanuel Barranger⁵, Yazid Belkacemi⁶, Paul Cottu³, Frédérique Penault-Llorca⁷, Sofia Rivera⁸, Florian Scotté⁸, Marc Spielmann⁹, Moïse Namer¹⁰, Suzette Delaloge⁸, au nom des RPC de Nice St-Paul de Vence et UCBG.

1. Institut Universitaire de Cancérologie AP-HP. Sorbonne Université, Paris, France.
2. Centre Léon Bérard, Lyon, France.
3. Institut Curie, Paris, France.
4. Institut du Sein Henri Hartmann, Neuilly, France.
5. Centre Antoine Lacassagne, Nice, France.
6. Hôpital Henri Mondor AP-HP, Créteil, France.
7. Centre Jean Perrin, Clermont-Ferrand, France.
8. Institut Gustave Roussy, Villejuif, France.
9. Institut Français du Sein, Paris, France.
10. RPC Nice-St Paul de Vence, Nice, France

Nous sommes confrontés à la pandémie COVID-19 qui certes est sans conséquences graves chez près de 85% de la population générale mais qui peut engager le pronostic vital plus particulièrement dans une population fragile. Le taux de mortalité estimé du COVID-19 est de 1 à 3% soit entre 10 et 30 fois plus que le virus saisonnier de la grippe, et ceci sous réserve de données épidémiologiques imparfaites liées au fait que la recherche de SARS-CoV-2 n'est pas systématique dans une population asymptomatique, voir même symptomatique sans critères de gravité.

L'agent causal responsable de la maladie COVID-19 est SARS-CoV-2.

1. INFORMATIONS GENERALES

1.1. Taxonomie et origine

SARS-CoV-2 est un virus dénommé ainsi car il peut être responsable d'un Syndrome Aigu Respiratoire Sévère (SARS) et qu'il appartient à la famille des CoronaVirus (CoV). Il est par ailleurs le second virus de cette famille identifié comme responsable d'épidémies de SARS.

Les CoV sont des virus à ARN ayant une apparence de couronne en microscopie électronique, d'où leur dénomination. La sous-famille des Orthocoronavirinae de la famille des Coronaviridae (ordre des Nidovirales) se classe en quatre genres de CoV: d'un côté alphaCoV et betaCoV (dont les chauves-souris et les rongeurs sont probablement les sources), de l'autre gammaCoV et deltaCoV (don les espèces aviaires semblent représenter les sources). Le genre betaCoV est par ailleurs subdivisé en 5 lignées (A-E). Les membres de cette grande famille de virus peuvent provoquer des maladies chez différentes espèces animales¹.

SARS-CoV-2 responsable donc de la maladie COVID-19 appartient à la catégorie betaCoVs. Les analyses génomiques de SARS-CoV-2 suggèrent qu'il a probablement évolué à partir d'une souche trouvée chez les chauves-souris, sans qu'il ne soit certain à ce jour qu'il y ait un réservoir animalier intermédiaire entre la chauve-souris et l'homme².

1.2. Transmission

Étant donné que les premiers cas de la maladie COVID-19 étaient liés à une exposition directe au marché de gros de Huanan Seafood à Wuhan, la transmission de l'animal à l'homme était présumée être le principal mécanisme. Néanmoins, les cas ultérieurs n'étaient pas associés à ce mécanisme d'exposition et il a été conclu que le virus pouvait être transmis d'humain à humain.

Comme pour les autres pathogènes respiratoires, dont la grippe et les rhinovirus, la transmission se produit par le biais de gouttelettes respiratoires provenant de la toux et des éternuements. La transmission d'aérosols est également possible en cas d'exposition prolongée à des concentrations élevées d'aérosols dans des espaces clos. L'analyse des données relatives à la propagation du SARS-CoV-2 en Chine semble indiquer qu'un contact étroit entre les individus est nécessaire. En fait, la propagation est principalement limitée aux membres de la famille, aux professionnels de la santé et à d'autres contacts étroits. Ces données suggèrent que l'utilisation de l'isolement est le meilleur moyen de contenir cette épidémie. Par ailleurs, comme les autres CoV, SARS-CoV-2 est sensible aux rayons ultraviolets, à la chaleur et peut être efficacement inactivé par des solvants lipidiques, comme l'éther (75%), l'éthanol, les désinfectants contenant du chlore, l'acide peroxyacétique et le chloroforme, à l'exception de la chlorhexidine³. Toutefois, certaines études rapportent la possibilité d'une persistance de la présence de SARS-CoV-2 jusqu'à 3 heures dans l'air et 3 jours sur certaines surfaces (plastiques et métaux) expliquant peut-être le degré de contagiosité élevé du virus⁴.

1.3. Diagnostic

En ce qui concerne la technique diagnostique, l'OMS recommande de prélever des échantillons à la fois dans les voies respiratoires supérieures (échantillons naso- et oropharyngés) et dans les voies respiratoires inférieures telles que les expectorations, l'aspiration endotrachéal ou le lavage broncho-alvéolaire. Attention, la collecte des échantillons de lavage broncho-alvéolaire ne doit normalement être effectuée que chez les patients ventilés mécaniquement, car les échantillons des voies respiratoires inférieures semblent rester positifs pendant une période plus longue. Les échantillons nécessitent un stockage à quatre degrés Celsius. En laboratoire, l'amplification du matériel génétique extrait de l'échantillon de salive ou de mucus se fait par une réaction en chaîne par polymérase inverse (RT-PCR). Si le résultat du test est positif, il est recommandé de répéter le test pour vérification. Chez les patients dont le diagnostic de COVID-19 a été confirmé, l'évaluation en laboratoire doit être répétée pour évaluer la clairance virale avant d'être libérée de l'observation.

Le diagnostic positif peut également être obtenu par scanner sans injection. Les images scannographiques thoraciques de COVID-19 sont assez caractéristiques et différenciantes

des autres pneumonies virales classiques ou atteintes pulmonaires d'autres causes. Il s'agit d'une distribution périphérique, avec opacités en verre dépoli, opacités réticulaires fines et des épaissements vasculaires, avec peu d'extension centrale, absence d'épanchement pleural et de lymphadénopathie.

En ce qui concerne la population à tester, les avis divergent selon les différents stades de la maladie, les politiques de santé des pays confrontés à cette maladie et la disponibilité des tests. En France, les recommandations sont disponibles sur un site dédié⁵.

2. INFORMATIONS GENERALES SUR L'INFECTION A COVID-19 CHEZ LES PATIENTS AUX ANTÉCÉDENTS DE CANCERS

2.1. Population générale, l'expérience chinoise

Tout d'abord, les données récemment publiées dans le NEJM permettent de mieux caractériser le profil clinique des patients atteints⁶. Attention toutefois, ces données ne portent que sur 1099 patients parmi les 7736 hospitalisés ou diagnostiqués et suivis en dehors de l'hôpital, soit 14,2% de la population initiale chinoise.

Sur 1099 patients affectés par ce virus,

- L'âge moyen était de 47 ans [35-58], 41,9% étaient des femmes et 85,4% des patients étaient non-fumeurs.
- Lors de leur admission seul 43,8% des patients avaient de la fièvre ($\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ en axillaire) avec une température médiane de $37,3^{\circ}\text{C}$ [$36,7^{\circ}\text{C} - 38^{\circ}\text{C}$], et seul 21,7% avaient une température $> 38^{\circ}\text{C}$.
- Les symptômes les plus fréquents ont été : toux (67,8%), fatigue (38,1%), expectorations (33,7%), dyspnée (18,7%), fibralgies-myalgies (14,9%), maux de gorge (13,9%), céphalées (13,6%) et frissons (11,5%).

Dans la population ayant une atteinte sévère (15,8% ; n= 173), définie selon les critères de l'American Thoracic Society⁷ (en annexe) on note :

- Un âge moyen qui était de 52 ans [40-65], 42,2% étaient des femmes et 77,9% des patients étaient non-fumeurs.
- Lors de leur admission 48% des patients avaient de la fièvre ($\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ en axillaire) avec une température médiane de $37,4^{\circ}\text{C}$ [$36,7^{\circ}\text{C} - 38,1^{\circ}\text{C}$], et seul 26,3% avaient une température $> 38^{\circ}\text{C}$.
- Les symptômes les plus fréquents ont été : toux (70,5%), fatigue (39,9%), dyspnée (37,6%), expectorations (35,3%), fibralgies-myalgies (17,3%), céphalées (15%), frissons (15%) et maux de gorge (13,3%).

Dans la population ayant eu la nécessité soit d'une prise en charge en USI ou une ventilation mécanique assistée ou étend décédée (6,1%, n=67) on note également :

- Un âge moyen qui était de 63 ans [53-71], 32,8% étaient des femmes et 66,7% des patients étaient non-fumeurs.

- Lors de leur admission 36,4% des patients avaient de la fièvre ($\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ en axillaire) avec une température médiane de $36,8^{\circ}\text{C}$ [$36,3^{\circ}\text{C} - 37,8^{\circ}\text{C}$], et seul 21,2% avaient une température $> 38^{\circ}\text{C}$.
- Les symptômes les plus fréquents ont été : toux (68,7%), dyspnée (53,7%), fatigue (32,8%), expectorations (29,9%), céphalées (11,9%), frissons (11,9%), fibralgies-myalgies (9%) et maux de gorge (9%).

Les formes sévères se compliquent dans 15,6% des cas. Sur le plan des examens complémentaires, en dehors du % de saturation en O_2 diminué dans les formes sévères, réanimatoires et/ou fatales, on notera également dans ces situations la présence plus fréquente d'opacités pulmonaires bilatérales, d'une lymphopénie plus marquée, d'une augmentation plus marquée de la CRP ($\geq 10\text{mg/L}$) et de la procalcitonine ($\geq 0,5\text{ ng/mL}$) et du taux de LDH.

2.2. Population ayant un antécédent de cancer, l'expérience chinoise

En ce qui concerne les patients atteints de cancer, on notera que dans la publication récente du NEJM⁶, ces patients représentent 0,9% de la population générale (n=10), 1,7% de la population sévère (n=3) et 1,5% de la population ayant eu un séjour en USI et/ou ayant eu une ventilation mécanique et/ou décédée (n=1).

Dans une seconde publication du Lancet Oncology⁸, d'autres collègues chinois rapportent cette fois-ci les caractéristiques évolutives de 1590 cas exploitables de patients infectés par le COVID-19, au sein desquels certains patients ont un antécédent de cancer (traités ou en cours de traitement).

- Attention toutefois, il n'y a dans cette lettre que 18 cas de patients ayant un antécédent de cancer dont les caractéristiques sont les suivantes :
 - 5 cancers pulmonaires dont 1 en rémission, 2 en cours de chimiothérapie et 2 en cours de thérapies ciblées
 - 4 cancers colorectaux, tous en surveillance
 - 3 cancers mammaires dont 2 en rémission et 1 sans informations précises
 - 2 cancers vésicaux, dont 1 en rémission et 1 sans informations précises
 - 1 LNH, sans informations
 - 1 cancer thyroïdien, traité par levothyrox post irradiation
 - 1 cancer surrénalien, à trois semaines de la chirurgie initiale
 - 1 cancer rénal, en rechute et en cours d'immunothérapie
- Un quart des patients atteints de cancers et COVID-19 positifs ont reçu un traitement pour leur cancer dans le mois précédent le diagnostic de l'infection (chirurgie ou chimiothérapie), et 75% étaient des patients en rémission.
- Les patients ayant un antécédent de cancer étaient plus âgés (63,1 ans vs 48,7 ans) et plus exposés au tabac (22% vs 7%) que le reste de la population.
- Lors du diagnostic initial d'infection, ces patients étaient plus souvent polypnéiques (47% vs 23%) et avaient des critères de sévérité au scanner plus fréquents (94% vs 75%).
- L'évolution était plus sévère chez ces patients (évaluation clinique médicale et/ou évolution réanimatoire et/ou fatale) (50% vs 16% ; $p=0.0008$), et au sein des patients ayant un antécédent de cancer, le taux de sévérité était encore plus marqué pour les

patients ayant eu un traitement récent par rapport à ceux en rémission (75% vs 43%).

- Après ajustement des variables d'âge, tabagisme et autres comorbidités, une analyse de régression logistique retrouve que l'antécédent de cancer est associé à l'odds ratio le plus élevé de risque de complications sévères (OR 5,34 ; IC 95% [1,8-16,18] p=0,0026).
- Le délai d'apparition de la sévérité des symptômes est plus court pour les patients ayant un antécédent de cancer que les autres (13 jours vs 43 jours) (HR 3,56 ; IC 95% [1,65-7,69] p<0,0001).
- Il ne semble pas y avoir de risque évolutif différent en fonction du type de cancers.

2.3. Critères de sévérité et d'évolution fatale de l'infection à COVID-19, l'expérience chinoise

Il s'agit là aussi d'une analyse rétrospective partielle de l'infection récente à COVID-19 en Chine⁹. A partir d'une cohorte initiale de 813 adultes, 191 patients hospitalisés ont été analysés parmi lesquels 137 ont été soignés et sont sortis et 54 décédés à l'hôpital. Les autres patients (n=613) étaient soit toujours hospitalisés au moment de l'étude, soit sans preuve formelle d'infection à COVID-19.

- 91 patients (48%) avaient des comorbidités. Parmi les comorbidités, on note que l'HTA était la plus fréquente (30%, n=58), suivi du diabète (19%, n=36) et des coronaropathies (8%, n=15).
- Seul 2 patients (1%) avaient un cancer et aucun d'eux n'est décédé.
- L'analyse multivariée des facteurs liés à la mortalité hospitalière par COVID-19 retrouve une augmentation des odds ratio pour
 - Un âge avancé (OR 1,1 par année ajoutée ; IC 95% [1,03-1,17], p=0,0043),
 - Un score SOFA plus élevé (OR 5,65 ; IC 95% [2,61-12,23], p<0,0001),
 - Un taux de d-dimères >1mg/L à l'admission (OR 18,42 ; IC 95% [2,64-128,55], p=0,0033).
- La durée médiane avant négativation du COVID-19 était de 20 jours (IC 95% [17-24]), avec des durées pouvant aller jusqu'à 37 jours. Au sein des patients guéris, il ne semble pas y avoir de différence dans la durée médiane avant négativation entre les patients ayant reçu un traitement anti viral et les autres, et il est un peu plus long pour les patients ayant eu une évolution critique (24 jours) par rapport à ceux ayant eu une évolution sévère (19 jours).

2.4. Population ayant un antécédent de cancer, l'expérience italienne

Giuseppe Curigliano, oncologue à l'Institut Européen d'Oncologie à Milan et membre actif de l'ESMO a récemment rapporté l'expérience italienne et plus particulièrement en Lombardie où il exerce¹⁰.

La première étape a été celle d'une information délivrée auprès des personnels prenant en charge les patients atteints de cancers concernant le virus, sa propagation, sa détection, les mesures préventives de contamination et leur application stricte afin de limiter au maximum la diffusion de l'épidémie. Par ailleurs, une information a pu ainsi être également délivrée aux patients

La seconde étape a été d'abroger par voie législative toute activité à but lucratif en cancérologie et créer un réseau de collaboration entre secteur public et privé afin de garantir le meilleur parcours de soins possible pour les patients atteints de cancer tout en limitant le risque d'infection à SARS-CoV-2. Une structure publique et une structure privée de soins en cancérologie ont été sanctuarisées COVID-19 négatives.

Le système national de santé italien a défini deux populations de patients: ceux qui ont été pris en charge pour un cancer mais en rémission sans traitement et ceux qui ont toujours, ou doivent avoir un traitement pour leur cancer.

Les mesures d'information et de protection concernant le COVID-19 pour la population générale, s'appliquent pour les patients qui n'ont plus de cancer ni de traitement pour leur cancer,

Pour les autres patients en cours de traitement où devant être traités pour leur cancer : S'ils sont en situation curative, maintenir les traitements les plus appropriés dans des parcours COVID-19 négatifs, tout en respectant les mesures générales de prévention et de protection. Pour les patients en situation métastatique, il est possible de reporter le traitement si le pronostic fonctionnel où vital n'est pas compromis. Sinon, maintenir les traitements les plus appropriés. Pour les patients ayant des traitements oraux, la prescription de traitements prolongés (2 à 3 cycles) avec surveillance des effets secondaires par téléconsultation est préconisée.

2.5. Quelques données importantes connues concernant d'autres infections virales, notamment au virus *influenza* chez les patients atteints de cancers et d'hémopathies malignes

Plusieurs publications portent sur les infections virales respiratoires en oncohématologie, les informations importantes principales à retenir sont:

- En prenant ce que nous connaissons de l'impact de la grippe, incluant la pandémie H1N1 de 2009, sur les patients suivis pour un cancer, il a été constaté que les patients suivis pour une hémopathie maligne ou un cancer sont plus à risque de pneumopathie, plus fréquemment hospitalisés et ont un risque de mortalité plus important. Le niveau de preuve est moins important pour les patients suivis pour un cancer solide qu'une hémopathie maligne¹¹.
- Toujours issue de l'expérience de nos collègues hématologues et toujours concernant la survenue de grippe chez les patients en onco-hématologie, on note que si le pic d'excrétion virale dure habituellement 7 jours dans la population générale, il peut persister plusieurs semaines chez les patients immunodéprimés et donc entraîner un taux de contagiosité plus élevé¹².

3. RECOMMANDATIONS SPÉCIFIQUES POUR LES PERSONNES ATTEINTES DE CANCER DU SEIN ET/OU LES STRUCTURES DE SOINS EN CANCEROLOGIE LES PRENANT EN CHARGE DANS LE CONTEXTE DE LA PANDEMIE COVID-19

Malgré l'étendue de la pandémie, très peu de données existantes permettent de définir des recommandations avec un niveau de preuve suffisant. Toutefois, plusieurs principes généraux s'appliquent aux patients atteints de cancer pendant cette période sans spécificités liées à l'origine mammaire.

3.1. Recommandations générales

- Les établissements, services et unités dédiés à la prise en charge des cancers doivent être « sanctuarisés » COVID-19 négatif, ou au moins comporter des secteurs COVID-19 négatif, excluant notamment les patients en attente de résultats COVID-19.
- Toute décision prise et plus particulièrement influencée par le contexte de la pandémie COVID-19 doit être expliquée avec la personne et partagée avec elle.
- Les équipes et établissements prenant en charge les patients atteints de cancers doivent mettre en place des modalités d'information auprès des patients suivis où en attente de rendez-vous par écrit et par téléphone.
- Les RCP sont maintenues mais allégées selon les procédures conseillées par l'INCa¹³.
- Toutes les recommandations de prévention concernant le risque d'infection à SARS-CoV-2 s'appliquent aux personnes prises en charge pour un cancer du sein. Le port du masque chez les patients « fragiles » n'est recommandé en dehors des situations relevant des indications dans la population générale (protection des autres en cas de COVID-19), que lors de la venue à l'hôpital de ces patients (consultation où hôpital de jour). Lors de cette venue, les symptômes évoquant une infection à SARS-CoV-2 doivent être recherchés.
- A chaque fois qu'une option thérapeutique équivalente peut être utilisée, qui réduit le nombre de passages à l'hôpital, elle doit être privilégiée (administration à domicile, schéma toutes les 3 semaines vs hebdomadaires, voie orale vs voie IV...). De la même manière, les téléconsultations où les consultations téléphoniques doivent être privilégiées lorsqu'il n'est pas indispensable de procéder à un examen clinique, ainsi que les examens de surveillance où d'évaluation décalés lorsqu'ils ne sont pas indispensables dans l'immédiat.
- Pour les patients devant initier un traitement avec un risque de complications réanimatoires (par exemple chirurgie lourde), l'occupation des USI par les patients COVID-19 graves, risque de compromettre la qualité de la prise en charge. De ce fait, ces situations doivent être discutées en amont avec les réanimateurs pour définir la stratégie optimale.
- La prise d'AINS où de corticoïdes est à proscrire sauf indication thérapeutique formelle sans autre alternative (ex : maladie asthmatique, œdème cérébral, compression médullaire...). Il est important notamment d'évaluer le rapport bénéfico-risque dans l'utilisation des corticoïdes à visée de prévention antiémétique, occlusion, antalgique, antiallergique, en l'absence d'autres thérapeutiques efficaces...).

- Les mesures sanitaires nationales risquent d'entraîner une diminution des produits sanguins labiles même si l'EFS continue d'accueillir les donneurs en période de confinement. Les indications d'utilisation de ces produits doivent être évaluées en fonction du pronostic et des symptômes des patients les facteurs de croissance hématopoïétiques doivent être utilisés de façon plus large, tout en restant dans le cadre des indications validées.
- Il est essentiel également, pour les patients qui ne sont pas en situation curative de définir en cas d'aggravation de la maladie ou de complications liées aux traitements, s'ils relèvent d'un passage en réanimation, si tel est le cas en discuter avec les réanimateurs au préalable pour accord, et le faire figurer dans le dossier du patient.

3.2. Procédures diagnostiques

- Les lésions suspectes nécessitant une exploration sont les lésions ACR5, ACR4 et ACR3 dans un contexte à risque. Les autres lésions (ACR3 sans contexte à risque) seront reconstruées dans 3 à 6 mois, à distance de la pandémie.
- La biopsie ainsi que son analyse ne nécessitent pas de précautions particulières en ce qui concerne la technique de prélèvement, le conditionnement, l'acheminement ou son analyse¹⁴.
- En cas de cancer diagnostiqué et nécessitant un complément de bilan locorégional, celui-ci sera réalisé en visant à limiter le nombre de passages en structures d'imagerie.
- En cas de cancer diagnostiqué et nécessitant un complément d'extension à distance, celui-ci sera réalisé, après discussion en RCP, uniquement pour les patientes ayant la preuve ou une suspicion d'atteinte ganglionnaire. La technique utilisée évitera si possible le scanner du fait de la mobilisation de ces outils pour le diagnostic et suivi de patients COVID-19.
- L'IRM ne doit être actuellement utilisée que chez des personnes non infectées de façon certaine, en raison de la grande difficulté de désinfection adéquate des appareils. De nombreuses IRM sont actuellement fermées. Pour les bilans locaux des cancers du sein, si une IRM est indiquée, il peut être discuté de remplacer l'IRM par une angiommammographie (CSEM)¹⁵.

3.3. Traitements locorégionaux

3.3.1. Chirurgie

- Report de toutes les chirurgies de reconstruction secondaire après la pandémie.
- Report de toutes les chirurgies portant sur des lésions bénignes même à risque jusqu'à 3 mois, comme les hyperplasies atypiques, les carcinomes lobulaires in situ, les papillomes et autres lésions bénignes.
- Concernant la chirurgie des cancers canaux in situ,
 - si l'histologie est de bas grade ou de grade intermédiaire et qu'il ne s'agit pas d'une présentation nodulaire, la chirurgie peut être reportée jusqu'à 3 mois
 - pour les autres formes, la chirurgie peut être reportée à 6 semaines.
- Les chirurgies doivent être ambulatoires le plus souvent possible

- En cas de mastectomie, une reconstruction mammaire immédiate par prothèse/expandeur est possible si elle est indiquée mais les autres techniques plus lourdes requérant une chirurgie plus longue et une hospitalisation plus prolongée doivent être proscrites pendant la pandémie.
- Pour les patientes ayant des comorbidités importantes rendant le risque de complications élevées en cas de COVID-19 (sujets âgés, pathologie respiratoire chronique ou cardiaque, immunodépression...), et ayant des cancers invasifs lentement évolutifs, de bas grade et fortement hormonodépendants qui n'auront pas d'indication à une chimiothérapie, un traitement anti-hormonal premier peut être proposé afin de décaler le geste chirurgical, mais la patiente sera revue une première fois au moins à 8 semaines de l'initiation du traitement.
- Pour les autres situations, les indications et les séquences thérapeutiques doivent être maintenues.

3.3.2. Radiothérapie

- Les recommandations de la SFRO sont à appliquer pour l'organisation des soins¹⁶.
- Pour les cancers intracanalaires ayant une indication de radiothérapie, un report jusqu'à 6 mois est possible et un schéma hypofractionné sera privilégié. Un traitement anti-hormonal d'attente peut être instauré.
- Pour les cancers invasifs fortement hormonodépendant chez les patientes non ménopausées, de stade I ou II, où chez des patientes ayant des comorbidités importantes exposant au risque de complications sévères en cas de COVID-19 (sujets âgés, pathologie respiratoire chronique ou cardiaques, immunodépression...), et ayant une indication de radiothérapie, un report jusqu'à 6 mois est possible et un schéma hypofractionné sera privilégié. Un traitement anti-hormonal d'attente doit être instauré.
- Pour les autres cancers invasifs ayant une indication de radiothérapie, le traitement doit être réalisé selon les indications habituelles. Les schémas hypofractionnés sont à privilégier lorsqu'ils sont possibles.
- La radiothérapie en situation métastatique à visée curative ou fonctionnelle (radiothérapie cérébrale, épидурite,...) est à réaliser selon les indications habituelles.
- La radiothérapie en situation métastatique, à visée palliative est à reporter si les symptômes sont contrôlés, sinon radiothérapie dans des délais courts, fractionnement réduit si possible, surtout si facteurs de risque de complications sévères en cas de COVID-19 (sujets âgés, pathologie respiratoire chronique ou cardiaques, immunodépression...).

3.4. Traitements systémiques

3.4.1. En situation non métastatique

- En dehors des situations envisagées ci-dessus, les indications de traitements néoadjuvants et adjuvants restent identiques
 - Chirurgie première pour tout cancer invasif triple négatif où HER2 positif T1N0M0. Le traitement adjuvant recommandé après la chirurgie sera :

- Pour les cancers triples négatifs pT1N0 et en l'absence de contre-indication en évaluant le rapport bénéfice/risque : 4 cycles de docetaxel (75mg/m²) cyclophosphamide (500 mg/m²) avec facteurs de croissance de la lignée blanche.
- Pour les cancers HER2 positifs pT1N0 et en l'absence de contre-indication en évaluant le rapport bénéfice/risque : 4 cycles de paclitaxel hebdomadaire (80mg/m²) avec trastuzumab (idéalement par voie sous-cutanée) toutes les 3 semaines puis trastuzumab pour un an. En l'absence de réactions allergiques après les deux premières injections de paclitaxel, l'administration de corticoïdes peut être suspendue¹⁷.
- Dans les autres cas, en situation néoadjuvante et adjuvante, les indications restent identiques. Cependant, nous rappelons plusieurs adaptations fortement recommandées :
 - En cas de doute sur le bénéfice de la chimiothérapie adjuvante pour les cancers hormonodépendants, l'utilisation des signatures transcriptomiques pour la désescalade raisonnée de chimiothérapie aide à la prise de décision.
 - En cas d'indication de chimiothérapie, la pose d'un PAC® n'est pas contre-indiquée, mais ceux-ci étant souvent posés par des anesthésistes réanimateurs, il est important d'anticiper leur pose dans le contexte d'une recrudescence des activités de réanimation liés à la pandémie.
 - Privilégier l'administration à domicile des traitements de maintenance anti-HER2.
 - Éviter l'administration de corticoïdes à visée antiémétique.
 - Utiliser des facteurs de croissance de la lignée blanche dès le risque intermédiaire de neutropénie¹⁸.
 - Utiliser préférentiellement des schémas permettant de réduire le nombre de passages dans les hôpitaux (schémas toutes les 3 semaines plutôt qu'hebdomadaire). Si un schéma par paclitaxel hebdomadaire est privilégié, en l'absence de réactions allergiques après les deux premières injections de paclitaxel, l'administration de corticoïdes peut être suspendue¹⁶.
 - Une durée totale maximum du traitement de chimiothérapie de 18 semaines doit être privilégiée (6 cycles / 3 semaines).
 - L'utilisation d'un schéma dose-dense n'est pas contre-indiqué.
 - L'utilisation de la capécitabine ou de T-DM1 en situation adjuvante en l'absence de pCR respectivement pour la population triple négative ou HER2 positive n'est pas contre-indiquée.

3.4.2. En situation métastatique

- Privilégier les traitements oraux ou à administration à domicile lorsque ceux-ci sont possibles et sans perte de chance pour la patiente. Toutefois, tous les patients ayant un traitement à domicile doivent être informés de la nécessité

de suspendre leur traitement en cas de symptômes d'infection virale, de prévenir leur oncologue référent et leur médecin traitant.

- L'utilisation d'un traitement systémique avec un risque de complications infectieuses, pulmonaires ou autres, doit être systématiquement discuté avec les patientes et en RCP afin d'apprécier au mieux le rapport bénéfice/risque dans le contexte de la pandémie actuelle.
- En cas d'administration de chimiothérapie avec un risque de neutropénie, utiliser des facteurs de croissance de la lignée blanche dès le risque intermédiaire de neutropénie¹⁸.
- L'administration de l'everolimus doit absolument être discutée au cas par cas du fait du risque de survenue d'une pneumopathie interstitielle et de l'immunosuppression potentielle
- Les patientes traitées par T-DM1 ont un risque de pneumopathies interstitielles faible mais certain¹⁹. Tout symptôme pulmonaire doit amener à vérifier l'absence de complications interstitielles.
- Les patients ayant un traitement lymphopéniant (cyclophosphamide oral métronomique) sont à risque d'infection virale accrue et doivent être prévenus de la nécessité d'arrêt du traitement en cas de signes cliniques d'infection virale.
- L'utilisation des inhibiteurs de CDK4/6 ou de l'alpelisib n'est pas interdite mais doit tenir compte du rapport bénéfice/risque surtout dans une population avec facteurs de risque de complications sévères en cas de COVID-19 (sujets âgés, pathologie respiratoire chronique ou cardiaques, immunodépression...). La posologie doit être adaptée afin d'éviter au maximum le risque de neutropénie
- L'utilisation d'inhibiteurs de PARP n'est pas contre-indiquée mais la numération sera monitorée de façon extrêmement rapprochée pour adapter le schéma posologique et éviter les besoins transfusionnels. Les patients seront prévenus des risques des cytopénies associées à ces médicaments.

3.5. Situations particulières

- Les recommandations ci-dessus sont valables également pour les hommes atteints de cancers du sein.
- Les indications de consultation de préservation de fertilité où de PMA sont conservées. Toutefois, il faut tenir compte des recommandations de l'agence de biomédecine dans le contexte de la pandémie²⁰.
- En cas de cancer du sein survenue pendant la grossesse, le dossier doit être discuté dans le cadre du réseau Cancer Associé à La Grossesse (CALG²¹).
- Les indications de consultations oncogénétiques sont conservées. Toutefois, afin de réduire les passages à l'hôpital, les procédures de demande de testing et de rendu des résultats (surtout si absence de risque génétique retrouvé) sont simplifiées, avec des téléconsultations en général.

3.6. Soins de support

- Les déplacements pour soins de support seront limités aux soins essentiels, les consultations pouvant être réalisés et téléconsultations ou par téléphone étant privilégiées
- L'identification des dépresses et la proposition de soutien psychologique sont impératives dans cette période. Le soutien peut être proposé en téléconsultation ou par téléphone.
- Les activités de groupe ne seront pas possibles pendant la période épidémique. On encouragera au maximum les personnes à continuer des activités physiques à domicile. Des activités en ligne seront proposées si possible, ou les personnes orientées vers des sites proposant de telles activités
- Les coiffeurs sont fermés pendant la durée de l'épidémie. La seule façon de se procurer une prothèse capillaire est en ligne sur les sites des principaux vendeurs ou via les associations de patientes.
- Les sites en ligne des associations seront recommandés aux personnes malades, afin qu'elles puissent trouver les compléments d'information voire le soutien social nécessaires dans cette période difficile
- Plusieurs applications permettent de préserver une activité physique adaptée et d'apporter un soutien afin d'éviter tout déconditionnement ou risque de complications psychologiques
- Un suivi des patients infectés est nécessaire, par les services de coordination infirmière, par les portails internet des établissements ou par des programmes d'auto-évaluation développés spécifiquement ou non.

3.7. Recherche clinique

La plupart des essais cliniques ont été fermés aux inclusions. Pour ceux demeurant ouvert aux inclusions et pour les patients en cours de traitement ou suivi, il est recommandé de poursuivre la prise en charge selon les bonnes pratiques cliniques.

3.8. Recueil des données et impact sur les soignés et soignants

Il est important pendant la période de pandémie de mettre en place des recueils de données concernant la prise en charge des patients ainsi que l'impact des modifications de traitement sur les parcours de soin et les soignants afin de pouvoir bénéficier d'une expérience utile à l'optimisation de la prise en charge des patientes si cette situation devait se reproduire.

4. BIBLIOGRAPHIE

1. Perlman S, Netland J. Coronaviruses post-SARS: update on replication and pathogenesis. *Nat Rev Microbiol.* 2009 ;7(6) :439–450. doi :10.1038/nrmicro2147.
2. Chan JF, Kok KH, Zhu Z, et al. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan [published correction appears in *Emerg Microbes Infect.* 2020 Dec ;9(1)

- :540]. *Emerg Microbes Infect.* 2020 ;9(1) :221–236. doi :10.1080/22221751.2020.1719902
3. Cascella M; Rajnik M; Cuomo M; Dulebohn SC; Di Napoli R. Features, Evaluation and Treatment Coronavirus (COVID-19). Bookshelf ID: NBK554776 PMID: 32150360.
 4. Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia [published online ahead of print, 2020 Jan 29]. *N Engl J Med.* 2020 ;10.1056/NEJMoa2001316. doi :10.1056/NEJMoa2001316
 5. <https://www.gouvernement.fr/info-coronavirus>
 6. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China [published online ahead of print, 2020 Feb 28]. *N Engl J Med.* 2020 ;10.1056/NEJMoa2002032. doi :10.1056/NEJMoa2002032.
 7. Metlay JP, Waterer GW, Long AC, et al. Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019 ;200(7) :e45–e67. Doi :10.1164/rccm.201908-1581ST.
 8. Liang W, Guan W, Chen R, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol.* 2020 ;21(3) :335–337. doi :10.1016/S1470-2045(20)30096-6.
 9. 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 [published online ahead of print, 2020 Mar 11]. *Lancet.* 2020 ;S0140-6736(20)30566-3. doi :10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
 10. Curigliano G. *ASCO Daily News* 17th of March 2020.
 11. Chemaly RF, Vigil KJ, Saad M, et al. A multicenter study of pandemic influenza A (H1N1) infection in patients with solid tumors in 3 countries: early therapy improves outcomes. *Cancer.* 2012;118(18):4627–4633. doi:10.1002/cncr.27447.
 12. El Ramahi R, Freifeld A. Epidemiology, Diagnosis, Treatment, and Prevention of Influenza Infection in Oncology Patients. *J Oncol Pract.* 2019 ;15(4) :177–184. doi:10.1200/JOP.18.00567.
 13. Henwood AF. Coronavirus disinfection in histopathology. *J Histotechnol.* 2020 ;43 : Published 2020 March 1. doi : 10.1080/01478885.2020.1734718.
 14. <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Coronavirus-COVID-19/Conseils-sur-l-organisation-des-reunions-de-concertation-pluridisciplinaire-RCP-en-cancerologie-dans-le-contexte-de-l-epidemie-au-Covid-19>
 15. Fallenberg EM, Schmitzberger FF, Amer H, et al. Contrast-enhanced spectral mammography vs. mammography and MRI - clinical performance in a multi-reader evaluation. *Eur Radiol.* 2017;27(7):2752–2764. doi:10.1007/s00330-016-4650-6
 16. <http://www.sfro.fr/index.php/documents/covid-19/92-recommandations-covid-19-sfro-v16-03-2020>
 17. Parinyanitikul N, Tanpipattanakul W, Poovorawan N, et al. Incidence of infusion hypersensitivity reaction after withholding dexamethasone premedication in early breast cancer patients not experiencing two previous cycles of infusion hypersensitivity reaction for weekly paclitaxel chemotherapy. *Support Care Cancer.* 2018;26(7) :2471–2477. doi :10.1007/s00520-018-4087-3

18. Crawford J, Caserta C, Roila F; ESMO Guidelines Working Group. Hematopoietic growth factors: ESMO Clinical Practice Guidelines for the applications. *Ann Oncol*. 2010 ;21 Suppl 5 :v248–v251. doi :10.1093/annonc/mdq195
19. Alkan A. Interstitial pneumonitis associated with trastuzumab emtansine. *J Oncol Pharm Pract*. 2019 ;25(7) :1798–1800. doi :10.1177/1078155218813716.
20. <https://www.agence-biomedecine.fr/Recommandation-concernant-l-activite-de-prelevement-et-de-greffe-d-organes-et-1314>
21. <http://cancer-grossesse.aphp.fr/le-reseau-calg>