



COHORTE GCO-002 CACOV-19

Cohorte non interventionnelle ambispective nationale multicentrique de patients suivis pour cancer et infectés par le SARS-CoV-2

Groupes participants: ANOCEF-IGCNO, ARCAGY-GINECO, FFCD, GERCOR, GORTEC, IFCT,



COORDONNATEUR NATIONAL :

Pour la FFCD :
Pr Astrid Lièvre
CHU de Pontchaillou
Service des Maladies de l'Appareil Digestif
2 Rue Henri le Guillou
35033 RENNES CEDEX 9
Tel : 02 99 28 99 72
astrid.lievre@chu-rennes.fr

CO-COORDONNATEUR PAR GROUPE COOPERATEUR EN ONCOLOGIE :

ANOCEF-IGCNO : Pr Bruno Chauffert, CHU Amiens
ARCAGY-GINECO : Pr Isabelle Ray-Coquard, Centre Léon Bérard Lyon
GERCOR : Dr Anthony Turpin, CHRU Lille
GORTEC : Pr Juliette Thariat, CLCC Caen
IFCT : Pr Gérard Zalzman, APHP Bichat Paris

COMITE DE REDACTION DU PROTOCOLE

Thomas Aparicio, Olivier Bouché, Olayidé Boussari, Jacques Cadranel, Bruno Chauffert, Didier Debieuvre, Claire Dubois, Marie-Line Garcia-Larnicol, Nicolas Girard, Anne-Claire Hardy, Cécile Girault, , Karine Le Malicot, Astrid Lièvre, Sylvain Manfredi, Marie Moreau, Isabelle Ray-Coquard, Juliette Thariat, Anthony Turpin, Gérard Zalzman

PROMOTEUR et CENTRE DE RANDOMISATION – GESTION - ANALYSE (CRGA)

Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD), Faculté de Médecine, 7 Boulevard Jeanne d'Arc, BP 87900, 21079 Dijon Cedex, France :

Directrice administrative : Cécile GIRAULT
Tel: 03 80 66 80 13 - Fax: 03 80 38 18 41
Courriel: cecile.girault@u-bourgogne.fr

SOMMAIRE

CONTACTS EQUIPE OPERATIONNELLE	3
SYNOPSIS	4
RATIONNEL DE L'ETUDE	10
I. OBJECTIFS DE LA COHORTE.....	11
1. Objectif principal	11
2. Objectifs secondaires	11
II. SELECTION DES PATIENTS.....	12
1. Critères d'inclusion	12
2. Critères de non inclusion	12
III. LISTE DES ITEMS RECUEILLIS.....	12
1. Données de base pour l'enregistrement du patient dans la cohorte	12
2. Données exhaustives recueillies	12
IV. ENREGISTREMENT DES CAS	14
V. METHODOLOGIE	14
1. Type d'étude	14
2. Méthodologie	14
VI. ASPECTS LEGAUX ET ETHIQUES	15
VII. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	16
ANNEXE 1 : Lettre d'information à remettre aux patients	17
ANNEXE 2 : Lettre d'information de poursuite de participation	19
ANNEXE 3 : Autorisation CNIL et avis Favorable CEREES.....	21

EQUIPE OPERATIONNELLE GCO-002 CACOVID-19

NOM	FONCTION	TELEPHONE	E-MAIL
Cécile GIRAULT	Directrice administrative FFCD <i>Direction opérationnelle de la cohorte</i>	03 80 39 33 87	cecile.girault@u-bourgogne.fr
Claire DUBOIS	Chargée de mission GCO <i>Communication GCO</i>	01 56 81 10 45	claire.dubois@ifct.fr
Marie MOREAU	Responsable des opérations cliniques FFCD <i>Dossier technico-réglementaire et assurance qualité</i>	03 80 39 32 36	marie.moreau@u-bourgogne.fr
Quentin GAUTHEROT	Responsable IT FFCD <i>Développeur de la solution ECHO-FFCD (enregistrement) et de RAMDAM (E-crf)</i>	03 80 39 34 28	quentin.gautherot@u-bourgogne.fr
Karine LE MALICOT	Responsable Statistiques FFCD <i>Analyses statistiques</i>	03 80 39 34 79	karine.le-malicot@u-bourgogne.fr
Olayidé BOUSSARI	Responsable méthodologie de la FFCD <i>Développement méthodologique et veille bibliographique</i>	03 80 39 34 71	olayide.boussari@u-bourgogne.fr
Fadil MASSKOURI	Responsable data management FFCD <i>Gestion et intégrité de la base de données</i>	03 80 39 34 81	fadil.masskouri@u-bourgogne.fr
Caroline CHOINE-POURRET	ARC coordonnateur FFCD <i>Relations centres investigateurs</i>	04 69 18 19 02 06 46 24 16 26	caroline.choine@u-bourgogne.fr

***Vous pouvez également contacter le CRGA de la FFCD au : 03 80 66 80 13
(du lundi au vendredi de 9H00 à 18H00)***

SYNOPSIS

TITRE	COHORTE GCO-002 CACOVID-19 Cohorte non interventionnelle ambispective nationale multicentrique de patients suivis pour cancer et infectés par le SARS-COV-2
PROMOTEUR	Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD)
COORDONNATEUR NATIONAL	Pr Astrid Lièvre CHU Pontchaillou, Rennes
CO-COORDONNATEURS	Pr Bruno Chauffert (ANOCEF-IGCNO) Pr Isabelle Ray-Coquard (ARCAGY-GINECO) Dr Anthony Turpin (GERCOR) Pr Juliette Thariat (GORTEC) Pr Gérard Zalzman (IFCT)
COMITE DE REDACTION	Thomas Aparicio, Olivier Bouché, Olayidé Boussari, Jacques Cadranel, Bruno Chauffert, Didier Debieuvre, Claire Dubois, Marie-Line Garcia-Larnicol, Nicolas Girard, Cécile Girault, Anne-Claire Hardy, Karine Le Malicot, Astrid Lièvre, Sylvain Manfredi, Marie Moreau, Isabelle Ray-Coquard, Juliette Thariat, Anthony Turpin, Gérard Zalzman
SCHEMA	Cohorte observationnelle ambispective nationale française multicentrique n'impliquant pas la personne humaine.
RATIONNEL	<p>Depuis décembre 2019, la Chine puis le reste du Monde sont touchés par le développement rapide d'un nouveau coronavirus, le SARS-CoV-2 (<i>severe acute respiratory syndrome corona virus 2</i>). La maladie causée par ce coronavirus (COVID-19), dont la transmission se fait par voie aérienne via des gouttelettes, est potentiellement responsable d'un syndrome respiratoire sévère mais également d'une défaillance multiviscérale pouvant conduire au décès.</p> <p>En 4 mois, l'épidémie de COVID-19 a déjà touché près de 751 000 personnes et été responsable de plus de 36 400 décès à travers le monde (Source OMS, au 31/03/2020). Les patients atteints de cancer sont généralement plus sensibles aux infections que les personnes sans cancer en raison d'une immunodépression causée par leur maladie tumorale et/ou les traitements anti-cancéreux utilisés tels que chimiothérapie, radiothérapie ou chirurgie. Ces patients pourraient donc être particulièrement à risque de COVID-19.</p> <p>C'est ce que suggère la toute première analyse sur le sujet qui rapporte les données de la base prospective chinoise regroupant 2007 patients avec infection prouvée COVID-19 dans 575 hôpitaux de 31 provinces chinoises (Liang, Lancet Oncol 2020). Après exclusion de 417 cas pour lesquels les données cliniques étaient insuffisantes, 1590 cas de patients infectés avec COVID-19 ont été analysés, parmi lesquels 18 (soit 1%) avaient un antécédent personnel de cancer. Cette proportion était supérieure au taux d'incidence du cancer dans la population générale chinoise depuis le début de l'épidémie (0,29%). Les cancers du poumon (n=5, 28%) et colorectaux (n=5, 28%) étaient les 2 cancers les plus fréquents. Quatre (25%) des 16 patients pour lesquels le traitement était connu avaient, en fait, reçu une chimiothérapie ou eu une chirurgie dans le mois précédant le diagnostic de COVID-19, tandis que la majorité (n=12, 75%) étaient des patients en rémission ou guéris de leur cancer après chirurgie du primitif. Comparés aux patients sans cancer, les patients avec cancer étaient plus âgés (63 ans vs 48 ans) et avaient plus fréquemment un antécédent de tabagisme (22% vs 7%). Surtout, les patients avec cancer avaient des formes de COVID-19 plus graves que les patients sans cancer (7/18 soit 39% vs 124/1572 soit 8%, p=0,0003). Les patients ayant eu une chimiothérapie ou une chirurgie dans le mois précédant le diagnostic de COVID-19 avaient un risque de forme grave significativement augmenté (3/4 soit 75% vs 6/14 soit 43%), ce qui était confirmé en analyse multivariée après ajustement sur d'autres facteurs de risques tels que l'âge, le tabagisme et d'autres comorbidités, avec un risque relatif de 5,34 (IC95% : 1,80-16,18; p=0,0026). Enfin, les patients avec cancer se détérioraient plus</p>

rapidement que les patients sans cancer (13 jours vs 43 jours, $p < 0,0001$). Les auteurs de cette publication concluent par 3 mesures à proposer aux patients suivis pour cancer : 1/ considérer le report d'une chimiothérapie adjuvante ou d'une chirurgie dans le cas d'un cancer localisé et stable, 2/ renforcer les mesures de protection de ces patients et 3/ surveiller très étroitement et traiter de façon plus intensive ces patients lorsqu'ils ont un COVID-19.

Cependant, l'augmentation du risque d'infection à SARS-CoV-2 et de forme grave de COVID-19 chez les patients atteints de cancer suggérée par cette première étude reste à démontrer compte tenu de ses limites, d'ores et déjà soulignées par d'autres auteurs (Wang Lancet Oncol 2020, Xia Lancet Oncol 2020). En effet, l'effectif est faible et la population de patients atteints de cancer très hétérogène, avec notamment 12 patients sur 16 en surveillance et à distance du traitement initial de leur cancer (donc sans immunodépression), dont la moitié avait un antécédent de cancer datant de plus de 4 ans.

Néanmoins, une deuxième étude chinoise a tout récemment été publiée, rapportant les données de COVID-19 chez les 1524 patients atteints de cancer et admis entre le 30 décembre 2019 et le 17 février 2020 dans le département de radiothérapie et d'oncologie médicale de l'hôpital universitaire de Wuhan, ville source de l'épidémie COVID-19 (Yu JAMA Oncol 2020). Le taux d'infection à SARS-CoV-2 était de 0,79% ($n=12$), c'est-à-dire bien supérieur au taux d'infection COVID-19 diagnostiquée au sein de la ville de Wuhan durant cette même période (0,37%, 41 152/11 081 000). Là encore, les cancers du poumon étaient la localisation tumorale principale observée chez 7 patients (58%), parmi lesquels 5 (42%) étaient en cours de traitement par chimiothérapie +/- immunothérapie. Trois décès (25%) ont été rapportés. Les patients âgés de plus de 60 ans et atteints de cancer du poumon avaient une incidence plus élevée d'infection COVID-19 (4,3% vs 1,8%). Il semble donc que le risque COVID-19 soit réellement augmenté chez les patients atteints de cancer, même si, là encore, moins de la moitié des patients infectés avaient un traitement anti-cancéreux en cours. Quoi qu'il en soit, des collègues chinois ont publié plusieurs articles suggérant de modifier certaines pratiques chez les patients atteints de cancer digestifs durant l'épidémie COVID-19 avec deux principaux objectifs : limiter les situations à risque très élevés telles que la chirurgie ou la chimiothérapie et limiter les contacts, en particulier avec les lieux de soins (Zhang Zhonghua Zhong Liu Za Zhi 2020, Luo Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi 2020, Chen Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi 2020). Des recommandations similaires ont d'ores et déjà été publiées en France (<http://www.tncd.org>; TNCD chapitre 21 Prise en charge des cancers digestifs en fonction de la situation épidémique COVID-19), où l'épidémie est actuellement en train de se développer de manière exponentielle, conduisant à des mesures de confinement drastique.

Beaucoup d'interrogations demeurent donc à ce jour sur le niveau de risque et la gravité de COVID-19 chez les patients ayant un cancer évolutif, notamment ceux en cours de traitement de leur maladie tumorale et chez les patients récemment opérés d'un cancer localisé +/- sous traitement adjuvant.

Récemment, les propriétés antivirales des inhibiteurs de PD-1/PD-L1 ont pu être mises en évidence notamment dans les modèles de leuco-encéphalopathie multifocale progressive (LEMP) à virus JC ou d'hépatite B. Les immunothérapies stimulant l'activation lymphocytaire, principalement au niveau du lymphocyte T effecteur cytotoxique, pourraient favoriser la clairance des virus. Plusieurs essais sont en cours évaluant des immunothérapies ciblant PD-1/PD-L1 pour le traitement du VIH (NCT03787095, NCT03367754, NCT03239899), des hépatites B et C (NCT04046107, NCT00703469) et de la LEMP (NCT04091932). Des données récentes montrent de fait une lymphopénie T dans les formes sévères de COVID-19. Chez 5 patients analysés, les lymphocytes T CD8+ CD107+ granzyme+ (cytotoxiques) anti-viraux et les NK expriment un marqueur « d'épuisement », la molécule NKG2A. Chez ces patients la lymphopénie se corrige avec la guérison clinique chez la majorité des patients analysés, cependant que le taux de NK NKG2A+ diminue aussi en parallèle (Zheng M et al. 2020). Ainsi, serait-il important de vérifier si le taux d'attaque du SARS-COV-2 pourrait être inférieur à celui de la population générale, chez les patients avec cancer ayant reçu dans les 3 derniers mois un inhibiteur de point de contrôle immunitaire. A contrario, il serait aussi intéressant de savoir si, chez ces patients, il n'y aurait pas un taux plus important de pneumopathie "type COVID-19" (la différence avec une pneumopathie immuno-

	<p>médiée pouvant être faite sur la base du statut RT-PCR, l'évolution clinique et la relecture centralisée de l'imagerie), dont le pronostic serait plus grave, du fait d'une stimulation de la réponse cytokinique à l'infection virale, par l'inhibiteur de checkpoint.</p> <p>Les pratiques de radiothérapie, dans toutes les localisations tumorales, sont considérablement impactées par cette épidémie, induisant la modification des schémas de fractionnement. La région ORL exposant à un risque particulier, la prise en charge chirurgicale et clinique est également très impactée.</p> <p>L'objectif de cette cohorte ambispective française est de recueillir des données à propos des patients atteints de cancer et COVID-19 afin d'améliorer les connaissances sur les caractéristiques et la gravité de l'infection chez les patients atteints de cancer et ses facteurs de risque, mais également sur l'impact de COVID-19 sur la prise en charge du cancer.</p> <p>Références :</p> <p>1- Liang Liang W, Guan W, Chen R, Wang W, Li J, Xu K, Li C, Ai Q, Lu W, Liang H, Li S, He J. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. <i>Lancet Oncol.</i> 2020 Mar;21(3):335-337. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30096-6.</p> <p>2-Wang H, Zhang L. Risk of COVID-19 for patients with cancer. <i>Lancet Oncol.</i> 2020 Mar 3. pii: S1470-2045(20)30149-2.</p> <p>3-Xia Y, Jin R, Zhao J, Li W, Shen H. Risk of COVID-19 for cancer patients. <i>Lancet Oncol.</i> 2020 Mar 3. pii: S1470-2045(20)30150-9.</p> <p>4- Yu J, Ouyang W, Chua MLSARS-CoV-2 Transmission in Patients With Cancer at a Tertiary Care Hospital in Wuhan, China. <i>JAMA Oncol</i> Published online March 25, 2020. doi:10.1001/jamaoncol.2020.0980</p> <p>5. Zhang Y, Xu JM. Medical diagnosis and treatment strategies for malignant tumors of the digestive system during the outbreak of novel coronavirus pneumonia. <i>Zhonghua Zhong Liu Za Zhi.</i> 2020 Feb 29;42(0):E005.</p> <p>6. Luo Y, Zhong M. Standardized diagnosis and treatment of colorectal cancer during the outbreak of novel coronavirus pneumonia in Renji hospital. <i>Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi.</i> 2020 Feb 22;23(3):E003. doi:10.3760/cma.j.cn441530-20200217-00057</p> <p>7. Chen YH, Peng JS. Treatment strategy for gastrointestinal tumor under the outbreak of novel coronavirus pneumonia in China. <i>Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi.</i> 2020 Feb 25;23(2):I-IV. doi: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2020.02.001</p> <p>8- Di Fiore F, Bouché O, Lepage C, Sefrioui D, Gangloff A, Schwarz L, Tuech JJ, Aparicio T, Lecomte T, Boulagnon-Rombi C, Lièvre A, Manfredi S, Phelip JM, Michel P on behalf of the Thésaurus National de Cancérologie Digestive (TNCD). Propositions of alternatives in digestive cancers management during the COVID-19 epidemic period: A French Intergroup clinical point of view (TNCD). <i>Dig Liver Dis</i> 2020 sous presse.</p> <p>9-Zheng M et al. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients <i>Cell Mol Immunol</i> 2020 online 19 March 2020</p>
--	---

<p>OBJECTIFS</p>	<p>Objectif principal :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Décrire le nombre de cas, dont ceux de forme grave avec SDRA et passage en réanimation, et le taux de mortalité directement lié à l'infection à SARS-COV-2 chez les patients suivis pour un des cancers suivants : digestif, thoracique, ORL, gynécologique, cérébral. <p>Objectifs secondaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Décrire le nombre de cas d'infection à SARS-COV-2 selon : <ul style="list-style-type: none"> - la localisation tumorale - le statut métastatique ou localisé - le statut traité ou en surveillance - le type de traitement anti-cancéreux : traitement médical dans les 3 mois précédant la survenue d'un COVID-19 (chimiothérapie, thérapie ciblée, immunothérapie), radiothérapie, radiologie interventionnelle, chirurgie - l'âge - le tabagisme (statut actif, sevré ou jamais fumeur, nombre de paquet-année) - les comorbidités, en particulier diabète, HTA, coronaropathie / insuffisance cardiaque, BPCO / insuffisance respiratoire, surpoids - les traitements habituels associés, en particulier AINS, corticoïdes, immunosuppresseurs, IEC/ARA2 • Déterminer la prévalence de l'infection à SARS-COV-2 chez les patients suivis pour un des cancers sus-cités concernés par la cohorte • Décrire l'impact du COVID-19 sur la prise en charge du cancer en termes de changement d'indication (type de traitement), retard d'administration, annulation de traitement ou changement de molécule ou de périodicité d'administration ou changement de schéma de radiothérapie. • Décrire les facteurs d'inégalités sociales (inégalités d'accès au soin): Catégorie socio-professionnelle et lieu de résidence (rue et ville d'habitation) et étudier leur impact sur la survenue d'une infection à SARS-COV-2 et sa gravité
<p>CRITERES D'INCLUSION</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Age \geq 18 ans - Patient en cours de traitement ou de surveillance pour un des cancers suivants : cancer digestif (œsophage, estomac, colorectal, grêle, pancréas, voies biliaires, ampoule de Vater, foie (CHC), GIST, tumeur neuroendocrine, canal anal, péritoine primitif, appendice), thoracique (cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC), cancer bronchique à petites cellules (CBPC), mésothéliome), ORL (cavité buccale, oropharynx, larynx, hypopharynx, nasopharynx, glandes salivaires, sinus), gynécologique (ovaire, utérus, vulve), système nerveux central (glioblastome, astrocytome, oligodendrogliome, gliome) - Patient ayant contracté une infection à SARS-COV-2 prouvée par RT-PCR et/ou sérologie rétrospective et/ou un syndrome COVID-19 avec scanner thoracique évocateur durant la période du 1er mars 2020 au 30 juin 2020 - Patient informé de la recherche et, par dérogation, patient pris en charge en situation d'urgence
<p>CRITERES DE NON INCLUSION</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Patient dont le cancer concerné par la cohorte a été traité à visée curative il y a plus de 5 ans, sans argument pour une récurrence - Patient exprimant son opposition à participer à la cohorte - Patient faisant l'objet d'une mesure de protection (patient sous tutelle ou curatelle)
<p>PHASE DE LA COHORTE</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Première phase d'enregistrement simple de quelques items clés * afin d'avoir un enregistrement exhaustif des patients le plus rapidement possible • Deuxième phase de recueil plus détaillé des données (voir données recueillies)
<p>DONNEES DE BASE POUR L'ENREGISTREMENT DU PATIENT DANS LA COHORTE</p>	<ul style="list-style-type: none"> • nom et prénom du patient* • date de naissance* • sexe* • oncologue référent et son établissement (CHU, CHG, CRLCC, privé) * • établissement de prise en charge du COVID-19 si différent de celui de l'oncologue*

	<ul style="list-style-type: none"> • localisation de la tumeur primitive* • stade localisé / stade métastatique au moment du diagnostic de COVID-19* • traitement locorégional (radiothérapie, chirurgie, destruction percutanée) pour le cancer dans les 3 mois précédant le diagnostic de COVID-19: oui/non * • traitement médical systémique (chimiothérapie, immunothérapie, thérapie ciblée) pour le cancer dans les 3 mois précédant le diagnostic de COVID-19: oui/non * • date du diagnostic de COVID-19* • mode de Diagnostic de COVID-19* : <ul style="list-style-type: none"> - symptômes cliniques typiques du COVID-19 (toux, fièvre, asthénie ou anosmie/agueusie d'apparition soudaine en l'absence de rhinite ou obstruction nasale) : oui/non <ul style="list-style-type: none"> - PCR oui/non - TDM thorax oui/non - sérologie: oui/non • Etat du patient au moment de l'enregistrement si celui-ci est rétrospectif (cas diagnostiqué après le 01 mars 2020) *: <ul style="list-style-type: none"> - vivant/décédé
<p>DONNEES EXHAUSTIVES RECUEILLIES</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Données patient : - lieu de résidence (rue et code postal de résidence) - catégorie socio-professionnelle - poids, taille au moment du diagnostic de COVID-19 ou, le cas échéant, dans les 3 mois précédant le diagnostic de COVID-19 - antécédents : BPCO, insuffisance respiratoire, coronaropathie, HTA, insuffisance cardiaque, diabète, transplantation d'organe, insuffisance rénale chronique, cirrhose, surpoids - traitement habituel en cours au moment de l'infection COVID-19 : corticothérapie au long cours oui/non, corticothérapie transitoire interrompue dans les 4 semaines précédentes oui/non, AINS oui/non, immunodépresseur oui/non, autres traitements à préciser dont IEC/ARA2 - statut fumeur: actif oui/non, ancien: oui/non, actif sévré (> 1 an), jamais fumeur, nombre de paquet-année - Données tumorales : - date de diagnostic du primitif tumoral - type histologique de la tumeur - stade localisé / métastatique * au moment de l'inclusion dans la cohorte - si stade métastatique: localisation pulmonaire oui/non, hépatique oui/non, péritonéale oui/non, ganglionnaire oui/non, osseuse oui/non, cérébrale oui/non, autre - soins de support exclusifs: oui/non - traitement locorégional pour le cancer dans les 3 mois précédant le diagnostic de COVID-19: oui/non * - type de traitement locorégional réalisé dans les 3 mois précédant le diagnostic de COVID-19: radiothérapie / chirurgie / destruction percutanée (radiofréquence, thermo-ablation, ...) / autres (radioembolisation, etc) - si traitement locorégional réalisé plus de 3 mois avant le diagnostic de COVID-19: type (radiothérapie / chirurgie / destruction percutanée / autres) et date du dernier traitement locorégional réalisé - traitement médical systémique (chimiothérapie, immunothérapie, thérapie ciblée) pour le cancer dans les 3 mois précédant le diagnostic de COVID-19: oui/non *si traitement systémique dans les 3 mois précédant le COVID-19: DCI ou nom commercial de toutes les molécules - si traitement systémique réalisé plus de 3 mois avant le diagnostic de COVID-19: nom des molécules et date de fin du traitement systémique - Radiothérapie thoracique : en cours oui/non ou dans le passé oui/non - Dans le cadre de l'épidémie nationale à COVID-19, une modification du traitement anti-cancéreux en cours avait-elle été effectuée de façon préventive afin de réduire le risque d'infection chez le patient ? oui/non. Si oui, modification de molécule(s) : oui/non, allègement : oui/non, arrêt (pause) : oui/non

	<ul style="list-style-type: none"> - Biologie au moment du diagnostic de l'infection à COVID-19 : NFS-plaquettes (leucocytes, polynucléaires neutrophiles, lymphocytes), ionogramme sanguin, créatininémie, ASAT, ALAT, GGT, PAL, LDH, albuminémie, CRP, D-Dimères - Données sur l'infection COVID-19 : - date du début des symptômes - confirmation diagnostique : PCR oui/non, TDM thorax oui/non, sérologie oui/non - l'infection COVID-19 a-t-elle été traitée dans le cadre d'un essai thérapeutique ? oui/non et préciser traitement anti-viral / immunomodulateur / autre (texte libre) - l'infection COVID-19 a-t-elle été responsable : <ul style="list-style-type: none"> o d'une hospitalisation en secteur traditionnel : oui/non et durée de séjour o d'une pneumopathie évocatrice au scanner : oui/non avec score d'étendue (en % de parenchyme atteint) o d'un séjour en réanimation : oui/non et durée du séjour o d'un recours à une intubation : oui/non o du décès du patient : oui/non et date de décès - Impact de l'infection COVID-19 sur la prise en charge du cancer : <p>L'infection à COVID-19 a-t-elle :</p> <ul style="list-style-type: none"> - entraîné l'arrêt du traitement anti-cancéreux médical : oui/non, durée de l'arrêt < 2 mois ou ≥ 2 mois, arrêt définitif oui/non - modifié le protocole de traitement anti-cancéreux médical au moment de la reprise de ce dernier : oui/non et préciser : <ul style="list-style-type: none"> o modification d'au moins une molécule : oui/non o allègement du protocole en cours : oui/non o modification de la périodicité : oui/non - entraîné une modification d'une chimiothérapie adjuvante : annulation de l'indication: oui/non ou arrêt définitif : oui/non - modifié une radiothérapie : modification du schéma d'irradiation oui/non, report de radiothérapie oui/non et préciser le délai (< ou ≥ 2 mois) - modifié une chirurgie oncologique : report oui/non et préciser le délai (< ou ≥ 2 mois) ou annulation d'indication oui/non - modifié une radiologie interventionnelle (thermoablation, CIA) <p>Suivi à 3 mois :</p> <ul style="list-style-type: none"> - patient vivant ou décédé, si décédé date du décès ; si vivant, hospitalisé en secteur traditionnel/réanimation/intubé - TDM thorax oui/non et si oui, date du dernier scanner et pneumopathie interstitielle oui/non
ANALYSE STATISTIQUE	<p>Première date de point : 1er juin 2020</p> <p>La durée de suivi des patients sera de 3 mois maximum.</p> <p>Les analyses seront purement descriptives.</p> <p>Les variables quantitatives seront décrites selon la médiane, l'intervalle interquartile, la moyenne, l'écart type, le minimum et le maximum. Les variables qualitatives seront décrites en termes de fréquences et de pourcentages.</p> <p>Un plan d'analyse statistique sera écrit avant toute analyse.</p>
CALENDRIER	<p>Nombre de centres : une centaine de centres actifs</p> <p>Période d'inclusion : cas diagnostiqués entre le 1er mars 2020 et le 30 juin 2020</p> <p>Suivi : 3 mois après la dernière inclusion au cours des consultations de suivi habituelles</p>
FINANCEMENT	Fonds propres FFCD et des GCO

RATIONNEL DE L'ETUDE

Depuis décembre 2019, la Chine puis le reste du monde sont touchés par le développement rapide d'un nouveau coronavirus, le SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome corona virus 2). La maladie causée par ce coronavirus (COVID-19), dont la transmission se fait par voie aérienne via des gouttelettes, est potentiellement responsable d'un syndrome respiratoire sévère mais également d'une défaillance multiviscérale pouvant conduire au décès.

En moins de 3 mois, l'épidémie de COVID-19 a déjà touché plus de 440 000 personnes et été responsable de plus de 20 000 décès à travers le Monde.

Les patients atteints de cancer sont généralement plus sensibles aux infections que les personnes sans cancer en raison d'une immunodépression causée par leur maladie tumorale et/ou les traitements anti-cancéreux utilisés tels que chimiothérapie, radiothérapie ou chirurgie. Ces patients pourraient donc être particulièrement à risque de COVID-19.

C'est ce que suggère la toute première analyse sur le sujet qui rapporte les données de la base prospective chinoise regroupant 2007 patients avec infection prouvée COVID-19 dans 575 hôpitaux de 31 provinces chinoises (Liang Lancet Onol 2020). Après exclusion de 417 cas pour lesquels les données cliniques étaient insuffisantes, 1590 cas de patients infectés avec COVID-19 ont été analysés, parmi lesquels 18 (soit 1%) avaient un antécédent personnel de cancer. Cette prévalence était supérieure à celle du COVID-19 dans la population générale chinoise depuis le début de l'épidémie (0,29%). Les cancers du poumon (n=5, 28%) et colorectal (n=5, 28%) étaient les 2 cancers les plus fréquents. Quatre (25%) des 16 patients pour lesquels le traitement était connu avaient, en fait, reçu une chimiothérapie ou eu une chirurgie dans le mois précédant l'infection COVID-19, tandis que la majorité (n=12, 75%) étaient des patients en rémission ou guéris de leur cancer après chirurgie du primitif. Comparés aux patients sans cancer, les patients avec cancer étaient plus âgés (63 ans vs 48 ans) et avaient plus fréquemment un antécédent de tabagisme (22% vs 7%). Surtout, les patients avec cancer avaient des formes de COVID-19 plus graves que les patients sans cancer (7/18 soit 39% vs 124/1572 soit 8%, p=0,0003). Les patients ayant eu une chimiothérapie ou une chirurgie dans le mois précédant le diagnostic de COVID-19 avaient un risque de forme grave significativement augmenté (3/4 soit 75% vs 6/14 soit 43%), ce qui était confirmé en analyse multivariée après ajustement sur d'autres facteurs de risques tels que l'âge, le tabagisme et d'autres comorbidités, avec un risque relatif de 5,34 (IC95% : 1,80-16,18; p=0,0026). Enfin, les patients avec cancer se détérioraient plus rapidement que les patients sans cancer (13 jours vs 43 jours, p< 0,0001). Les auteurs de cette publication concluent par 3 mesures à proposer aux patients suivis pour cancer : 1/ considérer le report d'une chimiothérapie adjuvante ou d'une chirurgie dans le cas d'un cancer localisé et stable, 2/ renforcer les mesures de protection de ces patients et 3/ surveiller très étroitement et traiter de façon plus intensive ces patients lorsqu'ils ont un COVID-19.

Cependant, l'augmentation du risque d'infection à SARS-CoV-2 et de forme grave de COVID-19 chez les patients atteints de cancer suggérée par cette première étude reste à démontrer compte tenu de ses limites, d'ores et déjà soulignées par d'autres auteurs (Wang Lancet Oncol 2020, Xia Lancet Oncol 2020). En effet, l'effectif est faible et la population de patients atteints de cancer très hétérogène, avec notamment 12 patients sur 16 en surveillance et à distance du traitement initial de leur cancer (donc sans immunodépression), dont la moitié avait un antécédent de cancer datant de plus de 4 ans. Néanmoins, une deuxième étude chinoise a tout récemment été publiée, rapportant les données de COVID-19 chez les 1524 patients atteints de cancer et admis entre le 30 décembre 2019 et le 17 février 2020 dans le département de radiothérapie et oncologie médicale de l'hôpital universitaire de Wuhan, ville source de l'épidémie COVID-19 (Yu JAMA Oncol 2020). Le taux d'infection à SARS-CoV-2, bien qu'inférieur à celui rapporté dans la première étude, était tout de même de 0,79% (n=12), c'est-à-dire bien supérieur au taux de COVID-19 diagnostiqués au sein de la ville de Wuhan durant cette même période (0,37%, 41 152/11 081 000). Là encore, les cancers du poumon étaient la localisation tumorale principale observée chez 7 patients (58%), parmi lesquels 5 (42%) étaient en cours de traitement par chimiothérapie +/- immunothérapie. Trois décès (25%) ont été rapportés. Les patients âgés de plus de 60 ans et atteints de cancer du poumon avaient une incidence plus élevée de COVID-19 (4,3% vs 1,8%). Il semble donc que le risque COVID-19 soit réellement augmenté chez les patients atteints de cancer, même si, là encore, moins de la moitié des patients infectés avaient un traitement anti-cancéreux en cours. Quoi qu'il en soit, des collègues chinois ont publié plusieurs articles suggérant de modifier certaines pratiques chez les patients atteints de cancer digestifs durant l'épidémie COVID-19 avec deux principaux objectifs : limiter les situations à risque très élevé telles que la chirurgie ou la chimiothérapie et limiter les contacts, en particulier avec les lieux de soins (Zhang Zhonghua Zhong Liu Za Zhi 2020, Luo Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi 2020, Chen Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi 2020). Des recommandations similaires ont d'ores et déjà été publiées en France (<http://www.tncd.org>; TNCd chapitre COVID-19), où l'épidémie est actuellement en train de se développer de manière exponentielle, conduisant à des mesures de confinement drastiques.

Beaucoup d'interrogations demeurent donc à ce jour sur le niveau de risque et la gravité de COVID-19 chez les patients ayant un cancer évolutif, notamment ceux en cours de traitement de leur maladie tumorale et chez les patients récemment opérés d'un cancer localisé +/- sous traitement adjuvant.

Récemment, les propriétés antivirales des inhibiteurs de PD-1/PD-L1 ont pu être mises en évidence notamment dans les modèles de leuco-encéphalopathie multifocale progressive (LEMP) à virus JC ou d'hépatite B. Les immunothérapies stimulant l'activation lymphocytaire, principalement au niveau du lymphocyte T effecteur cytotoxique, pourraient favoriser la clairance des virus. Plusieurs essais sont en cours évaluant des immunothérapies ciblant PD-1/PD-L1 pour le

traitement du VIH (NCT03787095, NCT03367754, NCT03239899), des hépatites B et C (NCT04046107, NCT00703469) et de la LEMP (NCT04091932). Des données récentes montrent de fait une lymphopénie T dans les formes sévères de COVID-19. Chez 5 patients analysés, les lymphocytes T CD8+ CD107+ granzyme+ (cytotoxiques) anti-viraux et les NK expriment un marqueur « d'épuisement », la molécule NKG2A. Chez ces patients, la lymphopénie se corrige avec la guérison clinique chez la majorité des patients analysés, cependant que le taux de NK NKG2A+ diminue aussi en parallèle (Zheng M et al. 2020). Ainsi, serait-il important de vérifier si le taux d'attaque du SARS-COV-2 pourrait être inférieur à celui de la population générale, chez les patients avec cancer ayant reçu dans les 3 derniers mois un inhibiteur de point de contrôle immun. A contrario, il serait aussi intéressant de savoir si, chez ces patients, il n'y aurait pas un taux plus important de pneumopathie "type COVID-19" (la différence avec une pneumopathie immuno-médiée pouvant être faite sur la base du statut RT-PCR, l'évolution clinique et la relecture centralisée de l'imagerie), dont le pronostic serait plus grave, du fait d'une stimulation de la réponse cytokinique à l'infection virale, par l'inhibiteur de checkpoint. La radiothérapie (quel que soit le site irradié) induit des lymphopénies parfois profondes et pouvant durer 3 voire 6 mois après la fin de l'irradiation. Son potentiel impact sur l'infection à coronavirus n'est pas connu.

L'objectif de cette cohorte ambispective française est de recueillir des données à propos des patients atteints de cancer et COVID-19 afin d'améliorer les connaissances sur les caractéristiques et la gravité de l'infection chez les patients atteints de cancer et ses facteurs de risque, mais également sur l'impact de COVID-19 sur la prise en charge du cancer.

I. OBJECTIFS DE LA COHORTE

1. Objectif principal

Décrire le nombre de cas, dont ceux de forme grave avec SDRA et passage en réanimation, et le taux de mortalité directement liée à l'infection à SARS-COV-2 chez les patients suivis pour un des cancers suivants : digestif, thoracique, ORL, gynécologique, cérébral.

2. Objectifs secondaires

Décrire le nombre de cas d'infection à SARS-COV-2 selon :

- la localisation tumorale
- le statut métastatique ou localisé
- le statut traité ou en surveillance
- le type de traitement anti-cancéreux : traitement médical dans les 3 mois précédant la survenue d'un COVID-19 (chimiothérapie, thérapie ciblée, immunothérapie), radiothérapie interventionnelle, chirurgie
- l'âge
- le tabagisme (statut actif, sévré ou jamais fumeur, nombre de paquet-année)
- les comorbidités, en particulier diabète, HTA, coronaropathie / insuffisance cardiaque, BPCO / insuffisance respiratoire, surpoids
- les traitements habituels associés, en particulier AINS, corticoïdes, immunosuppresseurs, IEC/ARA2

Déterminer la prévalence de l'infection à SARS-COV-2 chez les patients suivis pour un des cancers sus-cités concernés par la cohorte.

Décrire l'impact du COVID-19 sur la prise en charge du cancer en termes de changement d'indication (type de traitement), de retard d'administration, annulation de traitement ou changement de molécules ou de périodicité d'administration ou changement de schéma de radiothérapie.

Décrire les facteurs d'inégalités sociales (inégalités d'accès au soin) : catégorie socio-professionnelle et lieu de résidence (rue et ville d'habitation) et étudier leur impact sur la survenue d'une infection à SARS-COV-2 et sa gravité.

II. SELECTION DES PATIENTS

1. Critères d'inclusion

- Age \geq 18 ans
- Patient en cours de traitement ou de surveillance pour un des cancers suivants : cancer digestif (œsophage, estomac, colorectal, grêle, pancréas, voies biliaires, ampoule de Vater, foie (CHC), GIST, tumeur neuroendocrine, canal anal, péritoine primitif, appendice), thoracique (cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC), cancer bronchique à petites cellules (CBPC), mésothéliome), ORL (cavité buccale, oropharynx, larynx, hypopharynx, nasopharynx, glandes salivaires, sinus), gynécologique (ovaire, utérus, vulve), système nerveux central (glioblastome, astrocytome, oligodendrogliome, gliome)
- Patient ayant contracté une infection à SARS-COV-2 prouvée par RT-PCR et/ou sérologie rétrospective et/ou un syndrome COVID-19 avec scanner thoracique évocateur durant la période du 1er mars 2020 au 30 juin 2020
- Patient informé de la recherche et, par dérogation, patient pris en charge en situation d'urgence

2. Critères de non inclusion

- Patients dont le cancer concerné par la cohorte a été traité à visée curative il y a plus de 5 ans, sans argument pour une récurrence
- Patient exprimant son opposition à participer à la cohorte
- Patient faisant l'objet d'une mesure de protection (patient sous tutelle ou curatelle)

III. LISTE DES ITEMS RECUEILLIS

1. Données de base pour l'enregistrement du patient dans la cohorte

*: les données avec astérisques sont obligatoires.

- nom et prénom du patient*
- date de naissance*
- sexe*
- oncologue référent et son type d'établissement (CHU, CHG, CRLCC, privé)*
- établissement de prise en charge du COVID-19 si différent de celui de l'oncologue référent*
- localisation de la tumeur primitive*
- stade localisé / stade métastatique au moment du diagnostic de COVID-19 *
- traitement locorégional (radiothérapie, chirurgie, destruction percutanée) pour le cancer dans les 3 mois précédant le diagnostic de COVID-19: oui/non *
- traitement médical systémique (chimiothérapie, immunothérapie, thérapie ciblée) pour le cancer dans les 3 mois précédant le COVID-19: oui/non *
- date du diagnostic du COVID-19*
- Mode de Diagnostic de COVID-19* :
 - o symptômes cliniques typiques du COVID-19 (toux, fièvre, asthénie ou anosmie/agueusie d'apparition soudaine en l'absence de rhinite ou obstruction nasale) : oui/non
 - o PCR oui/non,
 - o TDM thorax oui/non
 - o sérologie: oui/non
- état du patient au moment de l'enregistrement si celui-ci est rétrospectif (cas diagnostiqué après le 01 mars 2020): vivant/décédé*

2. Données exhaustives recueillies

• Données patient :

- Lieu de résidence (rue et code postal de résidence)
- Catégorie socio-professionnelle
- Poids, taille au moment du diagnostic de COVID-19 ou, le cas échéant, dans les 3 mois précédant le diagnostic de COVID-19

- Antécédents : BPCO, insuffisance respiratoire, coronaropathie, HTA, insuffisance cardiaque, diabète, transplantation d'organe, insuffisance rénale chronique, cirrhose, surpoids
- Traitement habituel en cours au moment de l'infection COVID-19 : corticothérapie au long cours oui/non, corticothérapie transitoire interrompue dans les 4 semaines précédentes oui/non, AINS oui/non, immunodépresseur oui/non, autres traitements à préciser dont IEC/ARA2
- Statut fumeur: actif oui/non, ancien: oui/non, actif sévère (> 1 an), jamais fumeur, nombre de paquet-année

- **Données tumorales :**

- date de diagnostic du primitif tumoral
- type histologique de la tumeur
- stade localisé / stade métastatique* au moment de l'inclusion dans la cohorte
- si stade métastatique: localisation pulmonaire oui/non, hépatique oui/non, péritonéale oui/non, ganglionnaire oui/non, osseuse oui/non, cérébrale oui/non, autre
- soins de support exclusifs: oui/non
- traitement locorégional pour le cancer dans les 3 mois précédant le diagnostic de COVID-19: oui/non *
- type de traitement locorégional réalisé dans les 3 mois précédant le diagnostic de COVID-19: radiothérapie / chirurgie / destruction percutanée (radiofréquence, thermo-ablation, ...) / autres (radioembolisation, etc)
- si traitement locorégional réalisé plus de 3 mois avant le diagnostic de COVID-19: type (radiothérapie / chirurgie / destruction percutanée / autres) et date du dernier traitement locorégional réalisé
- traitement médical systémique (chimiothérapie, immunothérapie, thérapie ciblée) pour le cancer dans les 3 mois précédant le diagnostic de COVID-19: oui/non *si traitement systémique dans les 3 mois précédant le COVID-19: DCI ou nom commercial de toutes les molécules
- si traitement systémique réalisé plus de 3 mois avant le diagnostic de COVID-19: nom des molécules et date de fin du traitement systémique
- Radiothérapie thoracique : en cours oui/non ou dans le passé oui/non
- Si gliome:
 - grade II à IV (selon la classification de l'OMS 2017)
 - date de la chirurgie initiale
 - statut IDH: muté / sauvage-inconnu
 - statut 1p/19q: codélecté / non codélecté / non connu
- Dans le cadre de l'épidémie nationale à COVID-19, une modification du traitement anti-cancéreux en cours avait-elle été effectuée de façon préventive afin de réduire le risque d'infection chez le patient ? oui/non. Si oui, modification de molécule(s) : oui/non, allègement : oui/non, arrêt (pause) : oui/non
- Biologie au moment du diagnostic de l'infection à COVID-19 : NFS-plaquettes (leucocytes, polynucléaires neutrophiles, lymphocytes), ionogramme sanguin, créatininémie, ASAT, ALAT, GGT, PAL, LDH, albuminémie, CRP, D-Dimères

- **Données sur l'infection COVID-19 :**

- date du début des symptômes
- confirmation diagnostique : PCR oui/non, TDM thorax oui/non, sérologie oui/non
- l'infection COVID-19 a-t-elle été traitée dans le cadre d'un essai thérapeutique ? oui/non et préciser traitement anti-viral/immunomodulateur/autre (texte libre)
- l'infection COVID-19 a-t-elle été responsable :
 - o d'une hospitalisation en secteur traditionnel : oui/non et durée de séjour
 - o d'une pneumopathie évocatrice au scanner : oui/non avec score d'étendue (en % de parenchyme atteint)
 - o d'un séjour en réanimation : oui/non et durée du séjour
 - o d'un recours à une intubation oui/non
 - o du décès du patient : oui/non et date de décès

- **Impact de l'infection COVID-19 sur la prise en charge du cancer :**

L'infection à COVID-19 a-t-elle :

- entraîné l'arrêt du traitement anti-cancéreux médical : oui/non, durée de l'arrêt < 2 mois ou ≥ 2 mois, arrêt définitif oui/non
- modifié le protocole de traitement anti-cancéreux médical au moment de la reprise de ce dernier : oui/non et préciser :
 - o modification d'au moins une molécule : oui/non

- allègement du protocole en cours : O oui/non
- modification de la périodicité : oui/non
- entraîné une modification d'une chimiothérapie adjuvante : annulation de l'indication oui/non ou arrêt définitif : oui/non
- modifié une radiothérapie: modification du schéma d'irradiation oui/non, report de radiothérapie oui/non et préciser le délai (< ou \geq 2 mois)
- modifié une chirurgie oncologique: report oui/non et préciser le délai (< ou \geq 2 mois) ou annulation d'indication oui/non
- modifié une radiologie interventionnelle (thermoablation, CIA)

- **Suivi à 3 mois :**

- Patient vivant ou décédé, si décédé date du décès ; si vivant, hospitalisé en secteur traditionnel/réanimation/intubé
- TDM thorax oui/non et si oui, date du dernier scanner et pneumopathie interstitielle oui/non

IV. ENREGISTREMENT DES CAS

Avant tout enregistrement, vous devez vous connecter à la plateforme d'enregistrement ECHO-FFCD pour vous enregistrer : echo.ffcd.fr/CACOVID-19. Vous recevrez une clé de connexion nécessaire à chaque connexion pour l'enregistrement des patients.

Avant chaque enregistrement, vous devez remettre au patient la lettre d'information (Annexe 1 et téléchargeable à partir du formulaire d'enregistrement en ligne ECHO FFCD).

Pour les patients pris en charge en situation d'urgence vitale, vous pouvez, si vous le souhaitez, procéder à l'enregistrement du patient PUIS lui remettre la lettre d'information de poursuite de participation (annexe 2 et téléchargeable à partir du formulaire d'enregistrement en ligne ECHO FFCD) dès qu'il est à nouveau en état de lire et d'exprimer son opposition.

Vous devez consigner dans le dossier médical du patient l'acceptation de l'enregistrement par le patient (càd la remise au patient de la lettre d'information ou de poursuite et son acceptation).

Pour enregistrer vos patients dans la cohorte :

1. Se connecter au site ECHO FFCD (echo.ffcd.fr/CACOVID-19)
2. Compléter les données obligatoires (*)

A ce stade, les données sont nominatives afin d'éviter l'enregistrement de doublons. Elles seront pseudonymisées à la fin de la période d'enregistrement, une fois que la FFCD se sera assurée qu'elles ne font pas l'objet d'un double enregistrement. Dans cette situation d'urgence sanitaire, la CNIL a donné son autorisation.

Les données complémentaires de la cohorte listées au paragraphe III.2, seront à saisir dans l'eCRF RAMDAM accessible à l'adresse suivante ramdam.ffcd.fr. Après votre inscription sur RAMDAM, des codes de connexion vous seront envoyés automatiquement.

V. METHODOLOGIE

1. Type d'étude

Il s'agit d'une étude de cohorte ambispective, observationnelle et multicentrique.

2. Méthodologie

Nombre de sujets :

Il s'agit d'une étude descriptive d'une pathologie émergente ; par conséquent, le nombre de sujets ne peut pas être déterminé avec précision. Il est cependant estimé entre 100 et 300 sur la base d'une interrogation rapide des centres participants. Le recrutement des patients sera le plus exhaustif possible avec un nombre de centres ouverts.

Prévalence

- L'estimation de la prévalence du COVID-19 chez les patients atteints de cancer sera calculée en rapportant le nombre de patients atteints de COVID-19 pendant la période d'inclusion de l'étude au nombre total de patients traités pour cancers* (traitement systémique intraveineux ou oral, chirurgie ou radiothérapie) pendant la même période.

*cancer digestif, thoracique, ORL, gynécologique ou du système nerveux central

Analyses statistiques :

Les variables quantitatives seront décrites selon la médiane, l'intervalle interquartile, la moyenne, l'écart type, le minimum et le maximum.

Les variables qualitatives seront décrites en termes de fréquences et de pourcentages.

Un plan d'analyse statistique sera écrit avant toute analyse.

VI. ASPECTS LEGAUX ET ETHIQUES

Catégorisation de la recherche :

Cette recherche n'entraîne aucun traitement ou examen supplémentaire par rapport à la prise en charge habituelle des patients. Les données de la recherche sont issues uniquement de dossiers patients. De ce fait, le promoteur a classé la recherche comme une recherche n'impliquant pas la personne humaine (RNIPH) selon l'article R1121-1 (paragraphe II, 3^{ème} alinéa) du code de la santé publique.

Autorisation INDS (CNIL/CEREES)

La recherche est :

- multicentrique dont les données de patients à caractère personnel sont accessibles aux personnels de la FFCD en dehors de l'équipe de soins (attachés de recherche clinique, data managers, statisticiens)
- non conforme à une méthodologie de référence type MR-004 notamment du fait de l'enregistrement de données nominatives le temps de s'assurer de l'absence de doublons.

Conformément à la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 modifiée, relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, la FFCD, en tant que responsable de traitement des données, a déposé sur le portail de l'INDS la recherche et a obtenu l'avis favorable du CEREES et l'autorisation de la CNIL le XX/04/2020 (dossier soumis et en cours d'instruction).

Information des personnes concernées (patients) :

Conformément à la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 modifiée, les personnes concernées seront informées de la recherche avant l'enregistrement de leur données. Cette information est transmise via la lettre d'information (annexe 1 ou téléchargeable sur le site d'enregistrement des patients ECHO FFCD) remise par le médecin participant à la recherche. Le patient a le droit de refuser de participer à la recherche.

Une dérogation d'inclusion de patient en situation d'urgence immédiate a été demandée auprès de la CEREES et de la CNIL. En effet, les données de ces patients doivent pouvoir être recueillies afin de répondre au mieux aux objectifs de la cohorte (ne pas avoir que des données de patients asymptomatiques ou peu symptomatiques). Une lettre d'information de poursuite (annexe 2 ou téléchargeable sur le site d'enregistrement des patients ECHO FFCD) devra être remise au patient dès qu'il sera en état d'exprimer son accord.

Circuit des données et hébergement des données :

Les données de patients à caractère personnel sont saisies par le médecin sur un formulaire en ligne (ECHO FFCD et RAMDAM).

Les données sont stockées dans une base de données hébergée au data center de l'université de Bourgogne-Franche Comté.

Les données sont accessibles uniquement par les personnes autorisées par le promoteur et le responsable de traitement de données. Elles seront stockées pendant 5 ans après la première publication et archivées conformément au délai réglementaire en vigueur.

VII. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1- Liang Liang W, Guan W, Chen R, Wang W, Li J, Xu K, Li C, Ai Q, Lu W, Liang H, Li S, He J. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol.* 2020 Mar;21(3):335-337. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30096-6.
- 2-Wang H, Zhang L. Risk of COVID-19 for patients with cancer. *Lancet Oncol.* 2020 Mar 3. pii: S1470-2045(20)30149-2.
- 3-Xia Y, Jin R, Zhao J, Li W, Shen H. Risk of COVID-19 for cancer patients. *Lancet Oncol.* 2020 Mar 3. pii: S1470-2045(20)30150-9.
- 4- Yu J, Ouyang W, Chua ML. SARS-CoV-2 Transmission in Patients With Cancer at a Tertiary Care Hospital in Wuhan, China. *JAMA Oncol* Published online March 25, 2020. doi:10.1001/jamaoncol.2020.0980
5. Zhang Y, Xu JM. Medical diagnosis and treatment strategies for malignant tumors of the digestive system during the outbreak of novel coronavirus pneumonia. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi.* 2020 Feb 29;42(0):E005.
6. Luo Y, Zhong M. Standardized diagnosis and treatment of colorectal cancer during the outbreak of novel coronavirus pneumonia in Renji hospital. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi.* 2020 Feb 22;23(3):E003. doi:10.3760/cma.j.cn441530-20200217-00057
7. Chen YH, Peng JS. Treatment strategy for gastrointestinal tumor under the outbreak of novel coronavirus pneumonia in China. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi.* 2020 Feb 25;23(2):I-IV. doi: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2020.02.001
- 8- Di Fiore F, Bouché O, Lepage C, Sefrioui D, Gangloff A, Schwarz L, Tuech JJ, Aparicio T, Lecomte T, Boulagnon-Rombi C, Lièvre A, Manfredi S, Phelip JM, Michel P on behalf of the Thésaurus National de Cancérologie Digestive (TNCD). Propositions of alternatives in digestive cancers management during the COVID-19 epidemic period: A French Intergroup clinical point of view (TNCD). *Dig Liver Dis* 2020 sous presse.
- 9-Zheng M et al. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients *Cell Mol Immunol* 2020 online 19 March 2020

ANNEXE 1 : Lettre d'information à remettre au patient



LETTRE D'INFORMATION



COHORTE GCO-002 CACOV-19

Cohorte non interventionnelle ambispective nationale multicentrique de patients suivis pour cancer et infectés par le SARS-CoV-2

(Consortium national des groupes coopérateurs en oncologie (GCO) dans les domaines des cancers digestifs, gynécologiques, thoraciques, ORL et du système nerveux central)



Madame, Monsieur,

Vous avez été diagnostiqué positif ou avez présenté des symptômes faisant suspecter une infection virale au coronavirus SARS-CoV-2 responsable de la maladie COVID-19 dont l'apparition en France est récente et génère une crise sanitaire sans précédent.

Dans ce cadre, votre médecin vous propose de participer à une étude n'impliquant pas la personne humaine, appelée cohorte GCO-002 CACOV-19. Vous avez le droit de refuser l'enregistrement de vos données dans cette cohorte à tout moment (avant et après enregistrement) sans avoir à expliquer votre choix et sans conséquence dans la prise en charge habituelle de votre maladie.

L'objectif de cette cohorte est de mieux comprendre les particularités de la maladie COVID-19 chez les patients atteints de cancer et d'étudier son impact sur la prise en charge du cancer, par la mise en place d'une base de données nationale indispensable à la production de connaissances médicales qui pourront être utiles tant au niveau national qu'au niveau mondial. Votre participation, comme celle de centaines d'autres personnes dans la même situation que vous, permettra notamment de mieux comprendre et préciser la fréquence de la maladie COVID-19, ses caractéristiques et son évolution et d'identifier ses facteurs de risque chez les patients atteints de cancer. N'hésitez pas à poser toutes les questions que vous souhaitez à votre médecin pour mieux comprendre l'objectif de cette cohorte.

CE QUE CELA IMPLIQUE POUR VOUS

La participation à cette cohorte n'entraîne pas d'examen, ni de traitement supplémentaire par rapport à votre prise en charge thérapeutique habituelle. Seules des données cliniques sur votre état de santé, les médicaments que vous prenez et des informations sur votre cancer et votre prise en charge médicale seront recueillies dans une base de données complétée par votre médecin. Ces données seront transmises à la Fédération Francophone de Cancérologie Digestive, promoteur de l'étude, qui effectuera les analyses et la communication des résultats auprès de la communauté scientifique. Vos données seront conservées jusqu'à publication des résultats et au-delà, afin de permettre des recherches ultérieures dans le domaine de l'infection virale et du cancer. Votre participation permettra de générer ce savoir.

Vos données seront pseudonymisées et identifiées par un numéro de code d'enregistrement, vos initiales (1^{ère} lettre du votre nom et prénom) et seront mises en commun avec les données de centaines d'autres personnes. Cependant, afin d'éviter que vos données soient enregistrées plusieurs fois dans la base de données de l'étude, nous demanderons dans un premier temps à votre médecin la saisie de votre nom et prénom en entier. Ces données nominatives seront ensuite détruites, elles n'ont pour but que d'éviter la production de doublons dans la base de données. Une fois ce travail fait dit de « dédoublonnage », seules seront conservées la première lettre de votre nom de famille et la première lettre de votre prénom.

ASPECT REGLEMENTAIRE

La promotion de cette étude est assurée par la Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD, 7 bd Jeanne d'ARC, BP 87900, 21079 Dijon Cedex) et menée grâce à la coopération des Groupes Coopérateurs en Oncologie (GCO) français spécialisés dans les domaines de cancers digestifs, gynécologiques, thoraciques, ORL et cérébraux.

Vos données médicales seront transmises et analysées par la FFCD. Elles pourront également, dans des conditions assurant le même niveau de confidentialité, être transmises aux autorités de santé françaises ou à un tiers, localisé ou non dans l'union européenne. A l'issue de cette recherche, vos données seront conservées pendant une durée de 2 ans puis archivées conformément à la réglementation en vigueur afin de permettre des recherches ultérieures qui feront l'objet d'un avis auprès d'une commission.

Cette cohorte a reçu l'autorisation de la CNIL et du CERESS le XX/04/2020 (dossier soumis et en cours d'instruction).

VOS DROITS

Conformément aux dispositions de la loi du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés (actualisée loi n° 2018-493 du 20 juin 2018) et au règlement européen sur la protection des données personnelles (RGPD) du 27 avril 2016, vous disposez d'un droit d'accès, de rectification, d'effacement de vos données ainsi qu'un droit d'opposition et de limitation au traitement de vos données. Afin de faire exercer vos droits, vous pouvez soit en parler au médecin qui vous a remis ce formulaire, soit contacter directement le délégué à la protection des données du promoteur (dpo@ffcd.fr ou par voie postale FFCD, 7 boulevard Jeanne d'Arc, 21079 Dijon cedex) ou contacter directement la CNIL (www.cnil.fr).



GCO 002 COHORTE CaCovid-19

Cohorte non interventionnelle ambispective nationale multicentrique de patients suivis pour cancer et infectés par le SARS-CoV-2

(consortium national des groupes coopérateurs en oncologie (GCO) dans les domaines des cancers digestifs, gynécologiques, thoraciques, ORL et du système nerveux central)



Madame, Monsieur,

Vous avez été diagnostiqué positif ou avez présenté des symptômes faisant suspecter une infection virale au coronavirus SARS-CoV-2 responsable de la maladie COVID-19 dont l'apparition en France est récente et génère une crise sanitaire sans précédent.

Dans ce cadre, et dans la mesure où vous n'étiez pas en mesure de recevoir cette information au moment de votre prise en charge, votre médecin a pris l'initiative de vous faire participer à une étude n'impliquant pas la personne humaine, appelée cohorte GCO 002 CACOV-19.

Vous trouverez ci-dessous les informations relatives à cette cohorte. Vous avez le droit de refuser l'enregistrement de vos données dans cette cohorte sans avoir à expliquer votre choix et sans conséquence dans la prise en charge habituelle de votre maladie.

L'objectif de cette cohorte est de mieux comprendre les particularités de la maladie COVID-19 chez les patients atteints de cancer et d'étudier son impact sur la prise en charge du cancer par la mise en place d'une base de données nationale indispensable à la production de connaissances médicales qui pourront être utiles tant au niveau national qu'au niveau mondial. Votre participation, comme celle de centaines d'autres personnes dans la même situation que vous, permettra notamment de mieux comprendre et préciser la fréquence de la maladie COVID-19, ses caractéristiques et son évolution et d'identifier ses facteurs de risque chez les patients atteints de cancer. N'hésitez pas à poser toutes les questions que vous souhaitez à votre médecin pour mieux comprendre l'objectif de cette cohorte.

CE QUE CELA IMPLIQUE POUR VOUS

La participation à cette cohorte n'entraîne pas d'examen ni de traitement supplémentaire par rapport à votre prise en charge thérapeutique habituelle. Seul des données cliniques sur votre état de santé, les médicaments que vous prenez et des informations sur votre cancer et votre prise en charge médicale seront recueillies dans une base de données complétée par votre médecin. Ces données seront transmises à la Fédération Francophone de Cancérologie, promoteur de l'étude, qui effectuera les analyses et la communication des résultats auprès de la communauté scientifique. Vos données seront conservées jusqu'à publication des résultats et au-delà afin de permettre des recherches ultérieures dans le domaine de l'infection virale et du cancer. Votre participation permettra de générer ce savoir.

Vos données seront pseudonymisées et identifiées par un numéro de code d'enregistrement et vos initiales (1^{ère} lettre du votre nom et prénom), et seront mises en commun avec les données de centaines d'autres personnes. Cependant afin d'éviter que vos données soient enregistrées plusieurs fois dans la base de données de l'étude, nous demanderons dans un premier temps à votre médecin la saisie de votre nom et prénom en entier. Ces données nominatives seront ensuite détruites, elles n'ont pour but que d'éviter la production de doublons dans la base de données. Une fois ce travail fait dit de « dédoublonnage », seuls seront conservés la première lettre premières lettres de votre nom de famille et la première lettre de votre prénom.

ASPECT REGLEMENTAIRE

La promotion de cette étude est assurée par la Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD, 7 bd Jeanne d'ARC, BP 87900, 21079 Dijon Cedex)) et menée grâce à la coopération des Groupes Coopérateurs en Oncologie (GCO) français spécialisés dans les domaines de cancers digestifs, gynécologiques, thoraciques, cérébrale et ORL.

Vos données médicales seront transmises et analysées par la FFCD. Elles pourront également, dans des conditions assurant le même niveau de confidentialité, être transmises aux autorités de santé françaises ou à un tiers, localisé ou non dans l'union européenne. A l'issue de cette recherche, vos données seront conservées pendant une durée de 2 ans puis archivées conformément à la réglementation en vigueur afin de permettre des recherches ultérieures qui feront l'objet d'un avis auprès d'une commission.

Cette cohorte a reçu l'autorisation de la CNIL et du CERESS le XX/04/2020 (dossier soumis et en cours d'instruction).

VOS DROITS

Conformément aux dispositions de la loi du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés (actualisée loi n° 2018-493 du 20 juin 2018) et au règlement européen sur la protection des données personnelles (RGPD) du 27 avril 2016, vous disposez d'un droit d'accès, de rectification, d'effacement de vos données ainsi qu'un droit d'opposition et de limitation au traitement de vos données. Afin de faire exercer vos droits, vous pouvez soit en parler au médecin qui vous a remis ce formulaire, soit contacter directement le délégué à la protection des données du promoteur (dpo@ffcd.fr ou par voie postale FFCD, 7 boulevard Jeanne d'Arc, 21079 Dijon cedex) ou contacter directement la CNIL (www.cnil.fr).

ANNEXE 3 : Autorisation CNIL et avis Favorable CEREES