



HAL
open science

Impact direct et indirect de la pandémie de Covid-19 sur la prise en charge hospitalière et la mortalité de patients atteints de maladies pulmonaires chroniques : le cas de la BPCO et du cancer du poumon

Jonas Poucineau

► To cite this version:

Jonas Poucineau. Impact direct et indirect de la pandémie de Covid-19 sur la prise en charge hospitalière et la mortalité de patients atteints de maladies pulmonaires chroniques : le cas de la BPCO et du cancer du poumon. Pneumologie et système respiratoire. Université Paris-Saclay, 2024. Français. NNT : 2024UPASR010 . tel-04748893

HAL Id: tel-04748893

<https://theses.hal.science/tel-04748893v1>

Submitted on 22 Oct 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Impact direct et indirect de la pandémie de Covid-19 sur la prise en charge hospitalière et la mortalité de patients atteints de maladies pulmonaires chroniques : le cas de la BPCO et du cancer du poumon

Direct and indirect impact of the COVID-19 pandemic on hospital management and mortality of patients with chronic lung diseases: the case of COPD and lung cancer

Thèse de doctorat de l'université Paris-Saclay

École doctorale n°570 : santé publique (EDSP)
Spécialité de doctorat : Epidémiologie
Graduate School : Santé Publique
Réfèrent : Faculté de Médecine

Thèse préparée dans l'unité Mortalité, Santé, Epidémiologie de l'Institut National d'Etudes Démographiques, sous la direction de **Myriam Khat** et **Sophie Le Cœur**, directrices de recherche.

Thèse soutenue à Paris-Saclay, le 12 septembre 2024, par

Jonas POUCINEAU

Composition du Jury

Membres du jury avec voix délibérative

Nicolas ROCHE PU-PH, Université Paris Cité, Hôpital Cochin	Président
Philippe-Jean BOUSQUET Directeur général, GIP Collecteur Analyseur de Données	Rapporteur et examinateur
Olivier ROBINEAU PU-PH, Université de Lille	Rapporteur et examinateur
Moussa LAANANI Médecin épidémiologiste, Caisse Nationale de l'Assurance Maladie	Examineur

Cette thèse a été principalement financée par un contrat de chargé d'études de trois ans à l'Institut national d'études démographiques (Ined), suivi d'un financement doctoral de l'Ined pour les six derniers mois (contrat 3+3). Elle s'insère dans le cadre du projet pluridisciplinaire Covid-Hosp mené par un consortium de chercheurs issus de l'Institut Pierre Louis d'épidémiologie et santé publique (iPLesp), de l'Institut national des études démographiques (Ined), de l'Institut de recherche et documentation en économie de la santé (Irdes) et du Centre hospitalier Annecy Genevois. Le Projet Covid-Hosp a bénéficié d'une subvention du ministère du Travail, de la Santé, et des Solidarités, anciennement ministère des Solidarités et de la Santé (Programme de recherche sur la performance du système des soins – PREPS-20-0163).

Les recherches doctorales ont été réalisées au sein de l'unité de recherche Mortalité, Santé, Epidémiologie (UR5) de l'Ined.

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier en premier lieu mes directrices de thèse, Myriam Khlata et Sophie Le Cœur, qui m'ont accordé leur confiance et leur soutien tout au long de ce travail. Merci pour votre disponibilité, pour vos éclairages, et vos relectures qui m'ont aidé à avancer. Votre expérience m'a permis de mieux appréhender le monde de la recherche.

Je remercie les membres du jury de me faire l'honneur de juger ce travail de thèse : Philippe-Jean Bousquet et Olivier Robineau, en tant que rapporteurs, et Nicolas Roche et Moussa Laanani dans le rôle d'examineurs.

Je remercie tous les membres du consortium Covid-Hosp : Tristan Delory, Nathanaël Lapidus, Gilles Hejblum, Elhadji Leye, Paul Moulairé, Maude Espagnacq, Fanny Duchaine, Myriam Khlata et Sophie Le Cœur. Ce fut passionnant pour moi de prendre part à ce grand projet de recherche. Merci pour tous nos échanges lors des réunions et rencontres, et merci pour vos retours et vos conseils à chaque étape importante de ma thèse, qui m'ont permis d'approfondir mon travail et de le questionner sous plusieurs angles. Merci aux doctorants du projet, Fanny, Elhadji et Paul, pour nos échanges d'informations précieuses, notamment sur le SNDS.

Je remercie également toutes les personnes ressources, qui m'ont apporté leur aide sur diverses questions méthodologiques ou médicales. En particulier, je remercie le Dr Christos Chouaïd, pour son expertise en pneumologie et sur le SNDS et pour sa disponibilité, qui furent précieuses pour moi afin de valider et d'affiner la méthodologie de mon travail. Merci également à Nathanaël Lapidus, Tristan Delory et Giancarlo Camarda pour leur appui

méthodologique. Merci à Camille Regaert et Coralie Gandré qui m'ont aidé pour mes premiers pas dans le SNDS.

Je remercie tous les membres de l'unité de recherche Mortalité, Santé, Epidémiologie de l'Ined pour leurs retours sur mon travail lorsque j'ai eu l'occasion de le présenter aux réunions ou journées d'unité. Merci aux membres du service informatique de l'Ined pour leur aide technique et leur disponibilité. Et surtout, merci à toutes les personnes que j'ai eu la joie de côtoyer à l'Ined : mes chères collègues de bureau, Juliette et Elizabeth, ainsi que Jennifer et Julie, mon ami Rodrigue, tous les doctorants de l'Ined et invités, les chercheurs d'autres unités ou d'autres services avec qui j'ai eu l'occasion d'échanger, et le personnel administratif de l'Ined.

Merci du fond du cœur à ma famille, à mes amis, à Jocelyne, Thomas, et à toutes les personnes qui m'ont soutenu et encouragé, chacun à sa façon, tout au long de ce travail. Vous êtes mon bâton d'appui, ma source de joie et de courage pour surmonter les épreuves. Enfin, merci Anne pour ton amour et ta présence qui me portent chaque jour et qui illuminent ma vie.

VALORISATIONS SCIENTIFIQUES

PUBLICATIONS

[1] Poucineau, J., Delory, T., Lapidus, N., Hejblum, G., Chouaïd, C., Le Cœur, S. and Khat, M. Hospital admissions and mortality for acute exacerbations of COPD during the COVID-19 pandemic: A nationwide study in France. *Front Med* (2022) 9:995016.

[2] Poucineau, J., Khat, M., Lapidus, N., Espagnacq, M., Chouaïd, C., Delory, T. and Le Cœur, S. Impact of the COVID-19 Pandemic on COPD Patient Mortality: A Nationwide Study in France. *Int J Public Health* (2024) 69:1606617.

[3] Poucineau, J., Khat, M., Lapidus, N., Chouaïd, C., Espagnacq, M., Delory, T. and Le Cœur, S. Impact of the COVID-19 pandemic on lung cancer diagnoses and mortality: A nationwide study in France. *Cancer Epidemiol* (2024) 93:102679.

COMMUNICATIONS

2024 Mardis de l'Irdes, Paris : « Impact de la pandémie de Covid-19 sur la mortalité des patients atteints de deux pathologies pulmonaires (BPCO & cancer du poumon) »

2024 Young Demographers Conference, Prague : « Impact of the COVID-19 Pandemic on Lung Cancer Diagnoses and Mortality in France »

2023 European Public Health Conference, Dublin : « Impact of the COVID-19 pandemic on COPD patients: a nationwide mortality study in France »

2023 Séminaire interne, UR5, Ined, Aubervilliers : « Pandémie de Covid-19 : quel impact sur la mortalité des patients atteints de BPCO ? Étude par cohortes à partir du SNDS. »

2022 Journée de l'UR5, Ined, Paris : « Effets de la pandémie de Covid-19 sur les hospitalisations pour exacerbations aiguës de BPCO : analyse à partir du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) »

2022 Congrès International d'Épidémiologie Épiter-Adelf, Québec : « Effets de la pandémie de Covid-19 sur les hospitalisations pour exacerbations aiguës de BPCO en France »

TABLE DES MATIERES

Remerciements	5
Valorisations scientifiques	7
Publications	7
Communications	7
Table des matières	9
Liste des Tableaux	16
Liste des Figures	18
Liste des abréviations	20
Introduction	23
Chapitre 1 – Etat de l’art	25
I. La pandémie de Covid-19 en France et dans le monde	25
A. Présentation générale.....	25
B. Incidence et mortalité en France et dans le monde	27
C. Mesures sanitaires mises en place en France.....	30
II. Epidémiologie des pathologies d’étude	32
A. BPCO	32
1) Symptômes, profil des patients et facteurs de risque de la BPCO	32
2) Prise en charge médicale de la BPCO	33
3) Prévalence de la BPCO, mortalité toutes causes et hospitalisations pour EABPCO en France et dans le monde	35
B. Cancer du poumon.....	37

1) Symptômes, profil des patients et facteurs de risque du cancer du poumon	37
2) Prise en charge médicale du cancer du poumon	38
3) Incidence du cancer du poumon et mortalité toutes causes en France et dans le monde	41
III. Impact de la pandémie sur la santé des patients	43
A. BPCO	43
1) Vulnérabilité des patients atteints de BPCO à la Covid-19.....	43
2) Mortalité toutes causes des patients atteints de BPCO	44
3) Exacerbations aiguës de BPCO (EABPCO).....	45
4) Santé perçue des patients atteints de BPCO.....	48
B. Cancer du poumon.....	51
1) Vulnérabilité des patients atteints de cancer du poumon à la Covid-19	51
2) Mortalité toutes causes des patients atteints de cancer du poumon	52
3) Incidence du cancer du poumon.....	53
4) Stade au diagnostic – progression de la maladie	55
5) Santé perçue des patients atteints de cancer du poumon	55
IV. Impact de la pandémie sur la prise en charge médicale	58
A. BPCO	58
1) Accès aux soins et modes de prise en charge	58
2) Renoncement aux soins	60
3) Observance des traitements	60
B. Cancer du poumon.....	62
1) Accès aux soins et modes de prise en charge	62
2) Renoncement aux soins	65
V. Objectifs de la thèse	66
Axe 1.....	66
Axe 2.....	66
Axe 3.....	67

Chapitre 2 – Matériel : Système National des Données de Santé (SNDS).....69

I. Présentation générale	69
A. Principes et objectifs du SNDS	69
B. Informations disponibles dans le SNDS.....	72
C. Informations non disponibles dans le SNDS	73
II. Principales bases et classifications utilisées dans les analyses.....	75
A. PMSI	75
B. Données de consommation des soins de ville	76
C. Référentiel des bénéficiaires.....	77
D. Référentiel médicalisé.....	77
E. Causes de décès	78
III. Complexité du repérage des patients atteints de pathologies chroniques dans le SNDS	79
IV. Aspects éthiques et réglementaires.....	80

Chapitre 3 – Impact de la pandémie de Covid-19 sur les hospitalisations pour EABPCO83

I. Contexte	83
II. Méthodes	85
A. Population d'étude	85
B. Repérage des séjours avec un diagnostic de Covid-19	86
C. Période d'étude.....	86
D. Analyses statistiques	87
E. Analyses de sensibilité	88
III. Résultats.....	90
A. Description de la population	90
B. Hospitalisations pour EABPCO	92
C. Mortalité intra-hospitalière	95
D. Admissions en unités de soins intensifs (USI)	100

E.	Durée de séjour.....	102
F.	Analyses de sensibilité	104
IV.	Discussion.....	107
A.	Principaux résultats.....	107
B.	Interprétation et comparaison des résultats	107
1)	Hospitalisations pour EABPCO	107
2)	Mortalité intra-hospitalière.....	110
C.	Forces et limites de l'étude.....	112
D.	Conclusion.....	113
	Chapitre 4 – Impact de la pandémie de Covid-19 sur la mortalité des patients atteints de	
	BPCO	115
I.	Contexte	115
II.	Méthodes	118
A.	Conception de l'étude et définition des variables	118
B.	Constitution de la population d'étude.....	120
1)	Constitution de la population éligible	121
2)	Repérage des individus ayant recouru aux soins pour BPCO.....	122
3)	Exclusion des patients ayant recouru aux soins pour asthme ou mucoviscidose.....	123
4)	Repérage des patients atteints de BPCO sévère	124
5)	Constitution de cohortes témoin	125
6)	Adaptations de l'algorithme développé par la HAS	125
C.	Analyses statistiques	126
1)	Stratégies d'analyse	126
2)	Méthodologie statistique	126
III.	Résultats.....	128
A.	Description des populations d'étude	128
B.	Mortalité toutes causes en période pré-pandémique.....	129

C.	Mortalité toutes causes : périodes pré-pandémique versus pandémie	130
D.	Mortalité par Covid-19 en 2020.....	136
E.	Mortalité hors Covid-19 : périodes pré-pandémique versus pandémie.....	138
F.	Mortalité différentielle toutes causes (2017–2020)	139
IV.	Discussion.....	140
A.	Principaux résultats.....	140
B.	Interprétation et comparaison des résultats	140
C.	Forces et limites de l'étude.....	144
D.	Conclusion.....	146
Chapitre 5 - Impact de la pandémie de Covid-19 sur les diagnostics de cancer du poumon et la mortalité des patients		147
I.	Contexte	147
II.	Méthodes	150
A.	Périodes d'étude.....	150
B.	Repérage de la population d'étude.....	151
C.	Analyses statistiques	152
III.	Résultats.....	155
A.	Description de la population	155
B.	Tendances de l'incidence du cancer du poumon en France (2013–2021).....	156
C.	Effets de la pandémie sur le nombre de diagnostics de cancer du poumon	159
1)	Prédictions du nombre de cas attendus pendant la pandémie à l'échelle nationale	159
2)	Prédictions du nombre de cas attendus pendant la pandémie dans les régions les plus affectées et les moins affectées lors de la première vague	160
D.	Tendances de mortalité parmi les cas incidents de cancer du poumon (2013–2021).....	161
1)	Quotients de mortalité à 6 et 24 mois	161
2)	Probabilités de survie à 24 mois.....	163
E.	Effets de la pandémie sur la mortalité des cas incidents de cancer du poumon (2020–2021)	164

IV. Discussion.....	168
A. Principaux résultats.....	168
B. Interprétation et comparaison des résultats	168
1) Incidence du cancer du poumon.....	168
2) Mortalité des cas incidents de cancer du poumon	170
C. Forces et limites de l'étude.....	171
D. Conclusion.....	172
 Chapitre 6 – Synthèse et perspectives	175
 I. Synthèse et discussion des résultats.....	175
 II. Forces et limites.....	179
A. Forces.....	179
B. Limites	181
 III. Implications de santé publique.....	182
 IV. Perspectives de recherche	184
 Conclusion	187
 Références bibliographiques	189
 Annexes.....	219
 Annexe 1 : Ensemble des codes CIM-10 utilisés dans les analyses pour le repérage des populations de patients à partir des hospitalisations et des ALD	219
 Annexe 2 : Ensemble des codes CCAM utilisés dans les analyses pour le repérage des populations de patients à partir des actes médicaux.....	221
 Annexe 3 : Ensemble des codes ATC utilisés dans les analyses pour le repérage des populations de patients à partir des médicaments remboursés	223

Annexe 4 : Ensemble des codes LPP utilisés dans les analyses pour le repérage des populations de patients à partir des dispositifs médicaux.....	225
Annexe 5 : Article publié intitulé « Hospital admissions and mortality for acute exacerbations of COPD during the COVID-19 pandemic: A nationwide study in France ».....	227
Annexe 6 : Article publié intitulé « Impact of the COVID-19 Pandemic on COPD Patient Mortality: A Nationwide Study in France »	237
Annexe 7 : Article publié intitulé « Impact of the COVID-19 pandemic on lung cancer diagnoses and mortality: A nationwide study in France »	248

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 Ensemble des codes CIM-10 utilisés dans les analyses pour le repérage des populations de patients à partir des hospitalisations et des ALD	219
Tableau 2 Ensemble des codes CCAM utilisés dans les analyses pour le repérage des populations de patients à partir des actes médicaux	221
Tableau 3 Ensemble des codes ATC utilisés dans les analyses pour le repérage des populations de patients à partir des médicaments remboursés.....	223
Tableau 4 Ensemble des codes LPP utilisés dans les analyses pour le repérage des populations de patients à partir des dispositifs médicaux.....	225
Tableau 5 Nombre de séjours pour EABPCO, taux de mortalité intra-hospitalière et d'admission en USI et durée de séjour, par groupe d'âge et sexe (1 ^{er} janvier 2016–31 août 2023).....	91
Tableau 6 Taux de mortalité et d'admission en USI et durée de séjours lors des hospitalisations pour EABPCO (2016–2023).....	92
Tableau 7 Risques relatifs [IC 95%] du nombre mensuel d'hospitalisations pour EABPCO pour les différentes périodes pandémiques, par rapport aux mêmes mois des années pré-pandémiques, par groupe d'âge et par sexe	94
Tableau 8 Nombres observés et attendus de séjours pour EABPCO pendant la pandémie (2020–2023).....	95
Tableau 9 Risques relatifs [IC 95%] de décès à l'hôpital lors des séjours pour EABPCO au cours des différentes périodes pandémiques, par rapport aux mois correspondants des années de pré-pandémiques, par groupe d'âge et par sexe	98
Tableau 10 Nombres observés et attendus de décès à l'hôpital lors des séjours pour EABPCO pendant la pandémie (2020–2023).....	99
Tableau 11 Nombres observés et attendus de décès à l'hôpital lors des séjours pour EABPCO avec un diagnostic associé de Covid-19 pendant la pandémie (2020–2023), et part de la surmortalité totale attribuable à la Covid-19	100
Tableau 12 Distribution des cohortes BPCO selon le sexe, l'âge et la sévérité de la maladie.....	128
Tableau 13 Distribution des cohortes témoin selon le sexe et l'âge	129

Tableau 14 Variations intra-groupes de la mortalité toutes causes, par Covid-19 et hors Covid-19 parmi les populations témoin, BPCO, BPCO non sévère et BPCO sévère (2017–2020).....	131
Tableau 15 Variations au sein des populations témoin et BPCO de la mortalité toutes causes, de la mortalité par Covid-19 et de la mortalité hors Covid-19 pendant et après la première vague (2017–2020)	135
Tableau 16 Ecart de mortalité toutes causes et par Covid-19 entre les populations témoin BPCO, BPCO non sévère et BPCO sévère (2017–2020).....	137
Tableau 17 Distribution de la population selon l'âge, le sexe et le mode de prise en charge, et quotients de mortalité à 6 et 24 mois	156
Tableau 18 Caractéristiques de la population selon l'année d'incidence.....	157
Tableau 19 Nombres de cas observés et attendus de cancer du poumon incident pendant la pandémie, à partir des tendances pré-pandémiques (2013–2021)	160
Tableau 20 Nombres de cas observés et attendus ^a de cancer du poumon incident pendant la pandémie dans les régions les plus affectées et les moins affectées au cours de la première vague (2013–2021)	161
Tableau 21 Effet spécifique de la pandémie de Covid-19 sur la mortalité des cas incidents de cancer du poumon à 6 et 24 mois, en tenant compte des tendances temporelles, par période d'incidence (2013–2021)	165

LISTE DES FIGURES

Figure 1 Nombre de nouveaux cas de Covid-19 par jour en France et dans le monde (2020–2024)	28
Figure 2 Nombre de décès par Covid-19 par jour en France et dans le monde (2020–2024)	29
Figure 3 Circuit des données du SNDS.....	72
Figure 4 Offre de service du SNDS.....	73
Figure 5 Tendances des hospitalisations pour EABPCO en périodes pré-pandémique (2016–2019) et pandémique (2020–2023).....	93
Figure 6 Tendances de la mortalité intra-hospitalière lors de séjours pour EABPCO en périodes pré-pandémique (2016–2019) et pandémique (2020–2023)	96
Figure 7 Tendance du taux d'admission en USI en périodes pré-pandémique (2016–2019) et pandémique (2020–2023).....	101
Figure 8 Tendances de la durée de séjour moyenne en périodes pré-pandémique (2016–2019) et pandémique (2020–2023).....	103
Figure 9 Tendances des hospitalisations pour EABPCO en périodes pré-pandémique (2016–2019) et pandémique (2020–2023) – algorithme incluant tous les séjours de moins de deux jours.....	104
Figure 10 Tendances des hospitalisations pour EABPCO en périodes pré-pandémique (2016–2019) et pandémique (2020–2023), selon inclusion ou non des séjours pour Covid-19 en diagnostic principal.....	105
Figure 11 Tendances des hospitalisations pour EABPCO en périodes pré-pandémique (2016–2019) et pandémique (2020–2023) – algorithme basé sur une définition large des EABPCO.....	106
Figure 12 Algorithme de repérage des patients atteints de BPCO à partir du recours aux soins dans le SNDS (cohorte 2020).....	121
Figure 13 Taux de mortalité annuels standardisés par âge et sexe dans les populations témoin, BPCO, BPCO non sévère et BPCO sévère (2017–2020).....	130
Figure 14 Taux de mortalité standardisés par âge et sexe pendant et après la première vague dans les populations témoin et BPCO (2017–2020).....	133
Figure 15 Taux de mortalité standardisés par âge et sexe pendant et après la première vague dans les régions les plus affectées et les moins affectées, au sein des populations témoin et BPCO (2017–2020).....	134

Figure 16 Évolution du nombre de cas incidents de cancer du poumon selon le sexe (2013–2021).....	158
Figure 17 Évolution du quotient de mortalité toutes causes à 6 et 24 mois pour (A) les patients opérés et (B) les patients non opérés, par année et mois d'incidence (2013–2021).....	162
Figure 18 Courbes de survie de Kaplan-Meier à 24 mois pour les cas incidents de cancer du poumon, par année d'incidence (2013–2021).....	163

LISTE DES ABREVIATIONS

ACE2	Angiotensin-converting enzyme 2
ACS	Aide à la complémentaire santé
ADL	Activities of daily living
ALD	Affection de longue durée
AME	Aide médicale de l'État
anti-IgE	Anti-immunoglobuline E
anti-IL5	Anti-interleukine-5
ATC	Anatomique, thérapeutique et chimique
ATIH	Agence technique de l'information sur l'hospitalisation
BDCA	Bronchodilatateur de courte durée d'action
BDLA	Bronchodilatateur de longue durée d'action
BPCO	Bronchopneumopathie chronique obstructive
CAT	COPD assessment test
CBNPC	Cancer bronchique non à petites cellules
CBPC	Cancer bronchique à petites cellules
CCAM	Classification commune des actes médicaux
CépiDc	Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de Décès
CIM-10	Classification internationale des maladies, 10ème édition
CIP	Code identifiant de présentation
CMU-C	Couverture maladie universelle complémentaire
CNAMTS - CNAM	Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés
CNIL	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
CNSA	Caisse nationale de solidarité pour l'autonomie
Covid-19	Coronavirus disease 2019
CSI	Corticostéroïdes inhalés
CSS	Complémentaire santé solidaire
DA	Diagnostic associé

DCIR	Datamart de Consommation Inter Régime
DP	Diagnostic principal
DR	Diagnostic relié
EABPCO	Exacerbation aigüe de BPCO
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
GLOBOCAN	Global Cancer Observatory
GOLD	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
HAD	Hospitalisation à domicile
HR	Hazard ratio
IADL	Instrumental activities of daily living
IC 95%	Intervalle de confiance à 95%
IIQ	Intervalle interquartile
Ined	Institut national d'études démographiques
Insee	Institut national de la statistique et des études économiques
Inserm	Institut national de la santé et de la recherche médicale
InVS	Institut de veille sanitaire
iPLeSp	Institut Pierre Louis d'épidémiologie et santé publique
Irdes	Institut de recherche et documentation en économie de la santé
IRV	Infection respiratoire virale
LPP	Liste des produits et prestations
MCO	Médecine, chirurgie et obstétrique
MSA	Mutualité Sociale Agricole
NIR	Numéro d'inscription au répertoire
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PMSI	Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information
RG	Régime général
RR	Risk ratio
RSI	Régime social des indépendants
SARS-CoV2	Syndrome respiratoire aigu sévère coronavirus 2

SI-DEP	Système d'information et de dépistage
SLM	Sections Locales Mutualistes
SNDS	Système National des Données de Santé
SNIIRAM	Système National d'Informations Inter Régimes de l'Assurance Maladie
SSR	Soins de suite et de réadaptation
TNM	Tumor, Nodes, Metastasis
UCD	Unité commune de dispensation
USI	Unité de soins intensifs
VEMS	Volume expiratoire maximal en une seconde
VNI	Ventilation non invasive

INTRODUCTION

En France comme dans le monde, la pandémie de Covid-19 a profondément affecté la population et le système de santé. Au-delà des conséquences directes des infections par le SARS-CoV-2, la pandémie de Covid-19 a eu un impact indirect important sur l'état de santé et la prise en charge médicale de la population. La prise en charge à grande échelle des individus souffrant de formes graves de la Covid-19 a provoqué une restructuration du système de santé, et le confinement et la crainte de l'infection ont amené les patients à réduire leur recours aux soins. Ces changements ont potentiellement eu un impact important sur les populations vulnérables, en particulier les personnes atteintes d'autres pathologies nécessitant un suivi médical régulier.

Ce travail de thèse s'inscrit dans un projet de recherche plus large visant à analyser les conséquences à court et moyen terme de la crise sanitaire sur les personnes atteintes de maladies chroniques, à partir des données médico-administratives du Système National des Données de Santé (SNDS). Ce projet est mené par un consortium pluridisciplinaire intitulé Covid-Hosp, regroupant des chercheurs issus de l'Institut Pierre Louis d'épidémiologie et santé publique (iPLesp), de l'Institut national des études démographiques (Ined), de l'Institut de recherche et documentation en économie de la santé (Irdes) et du Centre hospitalier Annecy Genevois. Le SNDS constitue une source d'informations unique en Europe pour analyser la consommation de soins de la population. Grâce à la richesse et l'exhaustivité de ses données à l'échelle nationale, il permet d'effectuer des analyses en population avec une grande profondeur historique.

L'objectif de cette thèse est d'observer et d'analyser, à travers différentes approches méthodologiques, les effets directs et indirects de la pandémie de Covid-19 sur la mortalité et la prise en charge médicale des patients atteints de deux maladies pulmonaires : la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) et le cancer du poumon.

Ces deux pathologies ont été sélectionnées pour notre étude pour différentes raisons. Elles affectent des individus ayant un profil démographique similaire, ont en commun l'atteinte du système respiratoire et certains de leurs symptômes sont proches de ceux de la Covid-19. Elles ont toutefois des différences importantes sur le plan clinique, sur le plan de l'histoire naturelle de la maladie et sur le plan de la prise en charge médicale. Alors que la BPCO est une maladie chronique d'évolution lente, avec une espérance de vie relativement longue, et dont la prise en charge est principalement ambulatoire, le cancer du poumon est une maladie à développement très rapide, avec une espérance de vie courte et une prise en charge essentiellement hospitalière. Les enjeux de la pandémie de Covid-19 pour les patients atteints de ces deux pathologies ne sont donc pas les mêmes, et l'analyse conjointe de ces deux populations permet d'aborder les effets de la pandémie sous deux angles complémentaires.

CHAPITRE 1 – ETAT DE L'ART

Ce chapitre vise à introduire les éléments nécessaires à la compréhension des thématiques abordées dans ce travail de thèse. Dans un premier temps, nous décrivons l'état des lieux de la pandémie de Covid-19 en France et dans le monde. Dans un second temps, nous présenterons l'épidémiologie des deux pathologies d'étude. Dans un troisième temps, nous explorerons les effets de la pandémie sur la santé des patients atteints de BPCO et de cancer du poumon dans la littérature, puis dans un quatrième temps, nous aborderons l'impact de la pandémie sur la prise en charge médicale de ces deux pathologies. Cet état de l'art permettra enfin d'introduire les objectifs de cette thèse.

I. LA PANDEMIE DE COVID-19 EN FRANCE ET DANS LE MONDE

A. Présentation générale

La Covid-19 (*Coronavirus disease 2019*) est une maladie infectieuse causée par le syndrome respiratoire aigu sévère coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Démarrée à Wuhan en Chine en décembre 2019 [1], elle s'est rapidement répandue à travers le monde [2]. Avec trois premiers cas enregistrés le 24 janvier 2020, la France a été le premier pays européen touché par la Covid-19 [3]. Le 11 mars 2020, le Directeur Général de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a déclaré que la Covid-19 était devenue une pandémie mondiale [4]. Le déroulement de la pandémie de Covid-19 se caractérise par une alternance entre des périodes de forte intensité, appelées « vagues pandémiques » et des périodes de faible intensité ou d'« entre

deux vagues ». Le calendrier des vagues pandémiques était variable selon les pays et les régions du monde. Elles étaient notamment causées par des mutations de la souche initiale du SARS-CoV-2, appelées « variants » [5,6]. Pour faire face aux vagues pandémiques, les gouvernements ont mis en place un certain nombre de mesures sanitaires afin de limiter la propagation du virus. Ces mesures sanitaires plus ou moins contraignantes étaient variables selon les pays.

Les principaux symptômes de la Covid-19 étaient la fièvre, la toux, les troubles respiratoires, la fatigue, les myalgies et les maux de tête, des troubles de l'odorat et/ou du goût, et plus rarement des nausées, vomissements ou diarrhée [7–9]. La sévérité des symptômes était très variable d'un individu à un autre et d'un épisode à un autre. Les formes graves de Covid-19 pouvaient nécessiter une prise en charge hospitalière. Le principal facteur de risque de développer une forme grave en cas d'infection par Covid-19 était l'âge, les autres facteurs étant le sexe masculin et les comorbidités, en particulier l'hypertension, le diabète, l'insuffisance cardiaque, les cancers, les maladies rénales chroniques, l'obésité ou encore la démence [10–12].

A partir de la fin de l'année 2020, l'efficacité des vaccins a été démontrée, et ils ont rapidement été commercialisés à l'échelle mondiale [13]. Plusieurs études ont montré que ces derniers étaient efficaces pour réduire le risque de contracter une forme grave ou de décéder de la Covid-19 [14,15], mais qu'ils n'empêchaient pas la contagiosité des personnes vaccinées et néanmoins infectées par le virus [16,17]. En France, les premiers vaccins ont été commercialisés au début de l'année 2021 [13]. Ces derniers étaient dans un premier temps réservés en priorité aux personnes à risque (personnes âgées ou atteintes de comorbidités), avant d'être généralisés à l'ensemble de la population âgée de 12 ans ou plus à partir de la fin

du premier trimestre 2021 [13]. Selon Santé Publique France, au 26 juin 2023, 60,5% de la population française avait reçu un schéma vaccinal complet, soit trois doses (deux doses pour la primo-vaccination et une dose de rappel), alors que 19,4% de la population n'était pas vaccinée [18]. Parmi les personnes âgées de 60 ans et plus, 83,1% avaient reçu un schéma vaccinal complet.

B. Incidence et mortalité en France et dans le monde

Les Figures 1 et 2 présentent l'évolution de l'incidence de cas de Covid-19 identifiés et des décès par Covid-19 en France et dans le monde au cours des quatre premières années de la pandémie. Sur cette période, neuf vagues pandémiques ont eu lieu en France. Le nombre de cas de Covid-19 lors de la première vague pandémique (mars à juin 2020) est largement sous-estimée en raison de la mise à disposition tardive des tests à l'échelle mondiale. En France, la vague pandémique la plus marquée en termes de nombre de cas de Covid-19 confirmés par un test positif a eu lieu lors de l'hiver 2021–2022. Dans le monde, les deux vagues les plus marquées ont eu lieu lors des hivers 2021–2022 et 2022–2023.

Daily new confirmed COVID-19 cases



Due to limited testing, the number of confirmed cases is lower than the true number of infections.

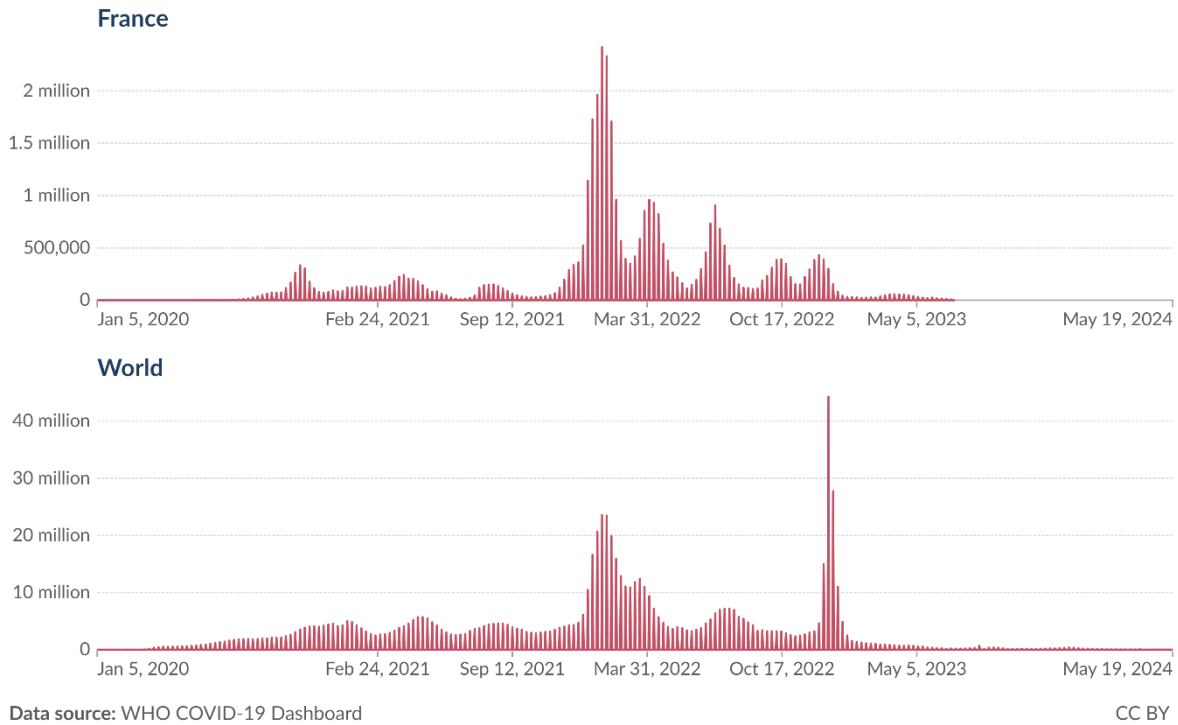


Figure 1 Nombre de nouveaux cas de Covid-19 par jour en France et dans le monde (2020–2024)

Source : <https://ourworldindata.org/>

En France, si la mortalité a été très élevée pendant la première vague pandémique (mars–juin 2020), la période avec la plus forte mortalité par Covid-19 a eu lieu entre l’automne 2020 et le printemps 2021. A l’échelle mondiale, les plus grands pics de décès par Covid-19 ont eu lieu entre l’automne 2020 et le printemps 2022. Globalement, la mortalité par Covid-19 a fortement baissé à partir du printemps 2022.

Daily new confirmed COVID-19 deaths



Due to varying protocols and challenges in the attribution of the cause of death, the number of confirmed deaths may not accurately represent the true number of deaths caused by COVID-19.

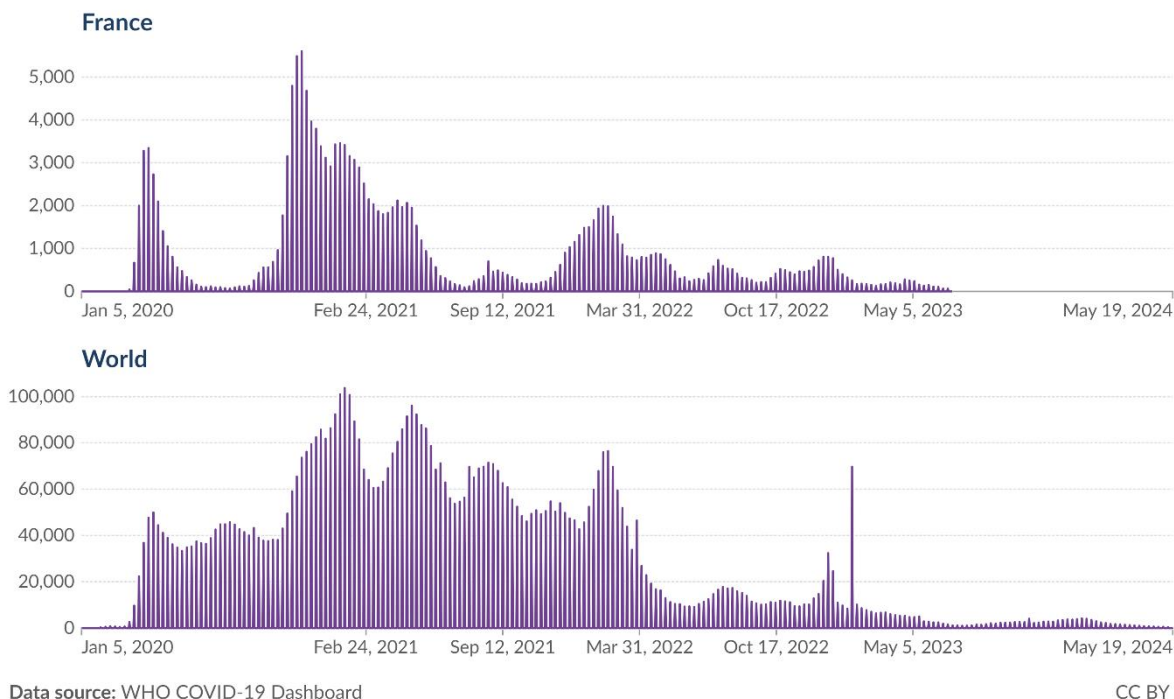


Figure 2 Nombre de décès par Covid-19 par jour en France et dans le monde (2020–2024)

Source : <https://ourworldindata.org/>

Selon le tableau de bord de l’OMS, au 14 avril 2024, le nombre total de cas de Covid-19 identifiés dans le monde depuis le début de la pandémie s’élevait à 775 millions [19]. Avec 39 millions de cas, la France était le quatrième pays le plus touché en termes de nombre de cas confirmés, derrière les Etats-Unis (103 millions de cas), la Chine (99) et l’Inde (45).

A la même date, 7 millions de décès par Covid-19 ont été recensés dans le monde depuis le début de la pandémie [19]. Avec 168 000 décès par Covid-19, la France se situait au dixième rang des pays les plus touchés par la pandémie en termes de nombre absolu de décès, derrière les Etats-Unis (1 200 000 décès par Covid-19), le Brésil (702), l’Inde (534), la Russie (403), le Mexique (335), le Royaume-Uni (232), le Pérou (221), l’Italie (197) et l’Allemagne (175).

C. Mesures sanitaires mises en place en France

Afin de limiter la propagation du virus et de protéger la population, le gouvernement français a mis en place un certain nombre de mesures sanitaires à l'échelle nationale, qui ont eu un impact important sur les modes de vie de la population et le recours aux soins des patients atteints de maladies chroniques. Les premières mesures étaient peu restrictives et consistaient à la mise en place de gestes barrières comme le port du masque, le lavage des mains, la distanciation sociale dans les lieux public et l'isolement à domicile pendant quelques jours en cas d'infection ou de contact avec une personne infectée par la Covid-19 [13]. La propagation rapide et à grande échelle du virus a ensuite rapidement nécessité la mise en place de mesures plus strictes. Le 17 mars 2020, un premier confinement a été décrété et celui-ci a pris fin le 11 mai 2020 [20]. Il s'agissait d'un confinement très strict, avec obligation de rester à domicile et des sorties uniquement autorisées pour effectuer des courses alimentaires ou en pharmacie. Les commerces jugés « non-essentiels » ont été fermés, ainsi que les écoles et universités. Le télétravail et les enseignements à distance ont également été mis en place à grande échelle. L'activité hospitalière était consacrée en priorité à la prise en charge des patients ayant contracté une forme grave de la Covid-19. En conséquence, les soins non urgents ont été reportés et la téléconsultation était recommandée. Les mesures ont été assouplies durant l'été 2020, lors de l'entre deux vagues, puis une deuxième vague pandémique a entraîné la mise en place d'un deuxième confinement du 29 octobre au 15 décembre 2020, moins restrictif que le premier [21], suivi d'un couvre-feu à l'échelle régionale en fonction de l'intensité de la pandémie [22]. Un troisième et dernier confinement a été décrété entre le 3 avril et le 3 mai 2021 pour faire face à une nouvelle vague pandémique [23]. Celui-ci était encore moins restrictif que le deuxième confinement, et tous les commerces sont

restés ouverts. A partir du deuxième semestre de l'année 2021, la plupart des mesures sanitaires ont été levées, alors que la vaccination contre la Covid-19 était accessible à l'ensemble de la population, mais le respect des gestes barrières était toujours fortement recommandé.

Selon l'*Oxford COVID-19 Government Response Tracker* et la base de données '*Response2covid19*', les mesures sanitaires mises en place en France lors de la première vague étaient parmi les plus strictes dans le monde [24,25]. Ces dernières ont été évaluées globalement efficaces lors de la première vague dans une étude comparant les mesures sanitaires pour répondre à la pandémie de Covid-19 dans plusieurs pays européens, soulignant toutefois que le pays aurait probablement bénéficié d'une prolongation de la période de confinement [26].

II. EPIDEMIOLOGIE DES PATHOLOGIES D'ETUDE

A. BPCO

1) Symptômes, profil des patients et facteurs de risque de la BPCO

La bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) est une maladie chronique des voies respiratoires qui se caractérise par l'inflammation des bronches, le rétrécissement et l'obstruction progressive des voies aériennes et des poumons [27].

Les principaux symptômes de la BPCO sont la toux et les expectorations chroniques, la dyspnée et la sensation de fatigue [27,28]. La maladie évolue lentement, et les symptômes ont tendance à progresser vers une insuffisance respiratoire chronique au fil des années. Elle est ponctuée par des épisodes d'aggravations des symptômes, appelés exacerbations aiguës de BPCO (EABPCO). Selon la classification de la *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD), la BPCO comporte quatre stades permettant de distinguer l'état clinique des patients : BPCO légère (stade I), BPCO modérée (stade II), BPCO sévère (stade III) et BPCO très sévère (stade IV) [29].

L'impact de la BPCO sur la qualité de vie des patients augmente avec le stade de sévérité de la maladie et le nombre de comorbidités [30]. Selon une étude réalisée en France, la BPCO avait un impact sévère ou très sévère (caractérisé par un score au *COPD assessment test*, CAT, supérieur à 20) pour 43% des patients, et deux-tiers d'entre eux déclaraient être limités dans plus de 20% de leurs activités quotidiennes [31].

La BPCO se déclare généralement après 40 ans, et la majorité des patients est âgée de plus de 65 ans [32–35]. La maladie touche davantage les hommes que les femmes [32,33,36]. Les

patients atteints de BPCO sont par ailleurs fréquemment atteints d'une ou plusieurs comorbidités, comme les maladies cardio-vasculaires, l'hypertension, le diabète, les cancers bronchiques, l'ostéoporose ou des troubles de santé mentale [37–39].

Le principal facteur de risque de la BPCO est le tabagisme (actif ou passif). Selon l'Inserm, plus de 80% des cas de BPCO sont attribuables au tabagisme [27]. Les autres principaux facteurs de risque sont la pollution de l'air, les expositions (professionnelles ou domestiques) à la poussière ou à des substances chimiques, un indice de masse corporelle inférieur à 18,5, ou encore des infections des voies respiratoires inférieures fréquentes au cours de l'enfance [27,32].

La plupart des EABPCO sont causées par des virus respiratoires [40,41]. L'exposition à la pollution atmosphérique peut également, même à court terme, augmenter le risque de développer une EABPCO [42]. La santé mentale peut aussi influencer sur ce risque. En effet, selon une méta-analyse réalisée à partir de 30 études, il existe une association positive entre l'anxiété et/ou la dépression et un risque accru de développer une EABPCO [43]. Par ailleurs, la sédentarité serait un prédicteur indépendant de mortalité chez les patients atteints de BPCO [44].

2) Prise en charge médicale de la BPCO

Le diagnostic de la BPCO s'effectue généralement à partir d'une spirométrie, un examen qui mesure les capacités pulmonaires du patient [45].

L'évaluation de la sévérité de l'obstruction des voies respiratoires repose sur le volume expiratoire maximal en une seconde (VEMS). La confirmation de la maladie survient lorsque

le VEMS du patient, ajusté en fonction de son volume pulmonaire maximal, diminue malgré l'administration d'un bronchodilatateur à courte durée d'action (BDCA) [27].

Le résultat du VEMS après administration du bronchodilatateur permet de classer la maladie selon le degré d'obstruction bronchique :

- VEMS supérieur ou égal à 80% : stade I (léger)
- VEMS compris entre 50% et 80% : stade II (modéré)
- VEMS compris entre 30% et 50% : stade III (sévère)
- VEMS inférieur à 30% : stade IV (très sévère)

La BPCO ne peut pas être guérie, mais la prise en charge médicale de la maladie permet de ralentir son évolution et de limiter les symptômes et les risques d'exacerbation.

En premier lieu, l'arrêt du tabagisme pour les patients fumeurs et de l'exposition aux substances nocives est fortement recommandé, ainsi qu'une activité physique régulière.

Le traitement médicamenteux repose essentiellement sur les bronchodilatateurs à courte ou longue durée d'action (BDCA ou BDLA), qui permettent de dilater les voies respiratoires et d'améliorer le débit d'air. En cas d'exacerbations fréquentes et de symptômes importants, des corticoïdes peuvent être indiqués pour réduire l'inflammation locale. Pour les cas les plus sévères avec une insuffisance respiratoire chronique, une oxygénothérapie de longue durée est requise. Elle doit être administrée pendant au moins 15h par jour et peut être complétée par une ventilation, invasive ou non invasive (VI ou VNI) [27].

Pour les patients en incapacité de pratiquer une activité physique importante ou présentant des limites dans leurs activités quotidiennes, la réhabilitation pulmonaire peut être indiquée.

Il s'agit d'une approche multidisciplinaire incluant des exercices musculaires, une éducation thérapeutique et de la kinésithérapie respiratoire [27].

La vaccination contre la grippe est recommandée chaque année pour les patients atteints de BPCO. Pour les patients souffrant d'insuffisance respiratoire chronique, la vaccination antipneumococcique est également conseillée tous les cinq ans.

La prise en charge de la BPCO est donc essentiellement ambulatoire. Toutefois, en cas d'EABPCO sévère, une prise en charge hospitalière peut être nécessaire, avec dans certains cas, une admission en unité de soins intensifs (USI).

3) Prévalence de la BPCO, mortalité toutes causes et hospitalisations pour EABPCO en France et dans le monde

La BPCO touchait plus de 390 millions de personnes dans le monde en 2019 [32]. Parmi les personnes âgées de 30 à 79 ans, la prévalence mondiale a été estimée entre 7,6% et 10,3% [32]. Le nombre de patients atteints de BPCO a fortement augmenté lors des dernières décennies, dans toutes les régions du monde. Entre 1990 et 2010, celui-ci a augmenté de près de 70% globalement. La hausse était particulièrement marquée dans la région méditerranéenne orientale et en Afrique (+119% et +102%, respectivement), et était observée dans une moindre mesure en Europe (+23%) [46].

En France, le nombre de patients atteints de BPCO était estimé à 3,5 millions en 2010 [27,47]. La prévalence était estimée à 7,5% parmi la population adulte en 2006 [47], et à 10% parmi la population âgée de 45 ans ou plus au début des années 1990 [48]. Toutefois, le nombre de patients est probablement largement sous-estimé en raison d'une proportion élevée de patients non diagnostiqués [27,47]. A notre connaissance, il n'existe pas de données récentes

sur la prévalence de la BPCO en France. Selon une étude publiée en 2018, une hausse de 13% de la prévalence était estimée entre 2005 et 2025 en France [49]. Celle-ci concernait particulièrement les stades GOLD 3 et 4, les femmes, et les personnes âgées de 75 ans ou plus.

Depuis 2019, la BPCO est la troisième cause de décès dans le monde, derrière les cardiopathies ischémiques et les accidents vasculaires cérébraux [50]. En France, près de 21 000 décès associés à la BPCO ont été recensés en 2015, dont la moitié en tant que cause principale [38].

Selon l'enquête *Confronting COPD Survey* réalisée en 2000, en France, 22% des patients atteints de BPCO étaient hospitalisés au moins une fois dans leur vie en lien avec la maladie [51]. Selon une autre enquête réalisée en 2013, les patients atteints de BPCO faisaient en moyenne deux exacerbations par an, et 16% des patients avaient été hospitalisés pour motif respiratoire dans l'année écoulée [31]. En France, en 2017, le nombre d'hospitalisations pour EABPCO était compris entre 107 000 et 170 000 et concernait entre 80 000 et 124 000 patients âgés de 25 ans ou plus, selon l'algorithme de repérage utilisé [38]. Parmi ces séjours, le taux de mortalité intra-hospitalière était de 6,2%. Selon une autre étude, en 2013, après une hospitalisation pour EABPCO, la probabilité de décès à un an s'élevait à 21%, et la probabilité de réadmission à un an s'élevait à 31% [52]. Le risque de réadmission était accru chez les hommes et chez les personnes résidant dans des communes socialement défavorisées.

B. Cancer du poumon

1) Symptômes, profil des patients et facteurs de risque du cancer du poumon

Le cancer du poumon ou cancer bronchique est une maladie affectant les bronches ou les tissus pulmonaires. Il se développe à partir de cellules des bronches. Il existe deux principaux types de cancers du poumon en fonction de l'origine et de la taille des cellules dont ils sont issus : les cancers bronchiques à petites cellules (CBPC), qui représentent environ 15% des cancers du poumon et qui ont une évolution très rapide, et les cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC), qui représentent environ 85% des cancers du poumon et évoluent moins rapidement [53,54]. Le cancer du poumon est le deuxième cancer le plus fréquent chez l'homme, après le cancer de la prostate, et le troisième cancer chez la femme, après le cancer du sein et le cancer du côlon et du rectum [55].

Les principaux symptômes du cancer du poumon sont une toux persistante, des douleurs thoraciques, un essoufflement, des expectorations de sang, une fatigue intense, une perte de poids sans cause connue ou des infections pulmonaires incessantes [54].

Il existe plusieurs stades du cancer du poumon, classés de I à IV, avec plusieurs déclinaisons. La classification la plus utilisée à l'échelle internationale est appelé TNM (*Tumor, Nodes, Metastasis* – tumeur, ganglions, métastases). Elle prend en compte la taille de la tumeur, l'atteinte ou non de structures voisines de la zone où est localisée la tumeur, l'atteinte ou non des ganglions lymphatiques par des cellules cancéreuses et la présence ou non de métastases dans d'autres localisations [53]. Les stades I et II correspondent aux cancers localisés, sans métastase. Les stades III correspondent aux cancers localement avancés, sans métastase,

tandis que les stades IV correspondent aux cancers avec métastase(s) dans d'autres organes que le poumon [53].

Le cancer du poumon se développe généralement après 65 ans [56–60]. La maladie touche nettement plus les hommes que les femmes [58,60,61]. La plupart des patients atteints de cancer du poumon souffrent également de comorbidités [62]. Les comorbidités les plus fréquentes sont d'autres tumeurs malignes ou d'autres maladies pulmonaires, l'hypertension, le diabète, les maladies cardiovasculaires et les maladies du foie [63,64].

Le tabagisme est le principal facteur de risque, et est responsable de huit cancers du poumon sur dix. Le risque de cancer du poumon augmente notamment en fonction de la quantité de tabac consommé et de l'ancienneté du tabagisme [55]. Le tabagisme passif est également un facteur de risque du cancer du poumon, mais à un degré moindre. D'autres facteurs environnementaux ou professionnels augmentent le risque de développer un cancer du poumon, comme l'amiante, les substances radioactives (rayons X, radon), les gaz d'échappement des moteurs diesel, le chrome, l'arsenic, la silice, le cadmium ou encore les hydrocarbures polycycliques aromatiques [53,55,56,65]. Les comorbidités au niveau des voies respiratoires, comme la BPCO, la tuberculose ou l'emphysème pulmonaire, sont également des facteurs de risque du cancer du poumon [55].

2) Prise en charge médicale du cancer du poumon

Le diagnostic du cancer du poumon se fait généralement en plusieurs étapes [53,54]. Il comporte un examen clinique des patients, permettant de faire un bilan de l'état de santé général, des antécédents médicaux et des facteurs de risque comme le tabagisme. Des tests d'imagerie médicale, comme la radiographie thoracique, la tomodensitométrie ou scanner

thoracique sont ensuite nécessaires pour révéler la présence d'une anomalie dans les poumons, et le cas échéant, sa taille et sa localisation. En cas d'anomalie, l'exploration se poursuit par l'examen de l'intérieur des bronches à l'aide d'une fibroscopie bronchique ou d'une biopsie (prélèvement d'un échantillon de tissu pour déterminer s'il est de nature cancéreuse ou non). Cette étape permet notamment de définir le profil histopathologique et le type de cancer. Des tests moléculaires peuvent être effectués pour identifier des mutations génétiques spécifiques.

La prise en charge médicale du cancer du poumon est essentiellement hospitalière. Les traitements administrés dépendent du type de cancer, du stade au diagnostic, de son ampleur, du bilan d'extension, ainsi que des antécédents médicaux du patients. Il existe trois types de traitements en première intention pour traiter les cancers du poumon : la chirurgie, la radiothérapie et les traitements médicamenteux, comme la chimiothérapie, les thérapies ciblées, et l'immunothérapie. Ces traitements peuvent être utilisés seuls ou associés les uns aux autres [53].

Environ 40% des CBNPC sont diagnostiqués à un stade localisé ou localement avancé [66]. Pour ces patients, résection pulmonaire (chirurgie) est le mode de traitement recommandé car il permet d'obtenir le meilleur taux de survie [67,68]. La chirurgie du cancer du poumon permet d'enlever la tumeur dans son intégralité. Un traitement néoadjuvant (chimiothérapie et/ou radiothérapie) peut également être administré avant la chirurgie afin de réduire la taille de la tumeur, ou bien après la chirurgie afin réduire le risque de récurrence du cancer [54]. En revanche, lorsque le cancer est avancé ou que la tumeur s'est propagée à d'autres localisations de l'organisme, le traitement chirurgical n'est pas recommandé. Dans ce cas,

d'autres types de traitements sont administrés, comme la radiothérapie et les thérapies médicamenteuses.

La chimiothérapie est le traitement de première intention pour la plupart des patients dans le monde [54]. Elle consiste à administrer des médicaments qui se diffusent dans tout le corps afin de détruire les cellules cancéreuses. La radiothérapie est un traitement localisé des cancers, ayant également pour but de détruire les cellules cancéreuses tout en préservant le mieux possible les tissus sains et les organes avoisinants [53].

Au cours des dernières années, le recours à l'immunothérapie et aux thérapies ciblées s'est considérablement développé [69–71]. L'immunothérapie est un traitement médicamenteux permettant d'aider le système immunitaire à reconnaître et à attaquer les cellules cancéreuses. Elle a révolutionné le traitement du cancer du poumon métastatique [54]. Les thérapies ciblées agissent en inhibant les signaux qui stimulent la croissance des cellules cancéreuses. Elles permettent notamment de traiter des patients porteurs de mutations génétiques spécifiques ou de biomarqueurs détectés dans leur tumeur [54].

Un certain nombre d'études ont montré que les récentes avancées thérapeutiques ont permis une amélioration de la survie des patients atteints de cancer du poumon au cours des dernières années [72–75]. Les résultats préliminaires d'une étude française ont montré une augmentation de la survie à deux ans de 21% à 48% entre 2000 et 2020, attribuable aux progrès thérapeutiques dont l'immunothérapie [76,77]. Une autre étude aux Etats-Unis a montré une réduction de la mortalité des patients atteints de CBNPC de 6,3% par an entre 2013 et 2016, liée au développement des thérapies ciblées [72].

Lorsque le stade du cancer est trop avancé et que les traitements curatifs ne sont pas applicables, des traitements palliatifs sont administrés afin de limiter les symptômes et les complications.

Du fait de la progression rapide de la maladie, la précocité de la prise en charge médicale du cancer du poumon est un enjeu crucial pour la survie des patients. Dans la littérature, il a été montré qu'un intervalle de temps accru entre l'apparition des symptômes ou la suspicion d'un cancer et le diagnostic augmentait significativement la mortalité des patients [78]. De même, un délai prolongé entre le diagnostic et l'initiation du traitement peut également accroître le risque de décès chez les patients [79–84]. Cet effet a été principalement observé pour la radiothérapie [80–82] et pour la chirurgie [83,84].

3) Incidence du cancer du poumon et mortalité toutes causes en France et dans le monde

D'après le *Global Cancer Observatory* (GLOBOCAN), qui recense les données de 185 pays dans le monde, le nombre de cas incidents de cancer du poumon s'est élevé à 2,5 millions à l'échelle mondiale en 2022, avec plus de 484 000 cas enregistrés en Europe [85]. En France, le nombre de nouveaux cas était estimé à près de 53 000 en 2023 [55]. La proportion d'hommes s'élevait à 63% en France comme dans le monde [55,85]. Au cours des dernières décennies, l'incidence du cancer du poumon a diminué chez les hommes et augmenté chez les femmes dans la plupart des pays [86]. En France, selon les données de l'Assurance maladie, l'incidence du cancer du poumon a augmenté de 4,3% par an chez les femmes et est resté stable chez les hommes entre 2010 et 2023 [55]. Des résultats similaires ont été observés entre 1990 et 2018

dans une autre étude, avec une augmentation annuelle de 5,3% chez les femmes et une stagnation chez les hommes [87].

Le nombre annuel de décès par cancer du poumon s'élevait à 1,8 millions dans le monde en 2022, dont plus de 376 000 en Europe [85]. Plus de deux tiers des décès par cancer du poumon concernaient des hommes (68%) [85]. En France, un peu plus de 33 000 décès par cancer du poumon ont été observés en 2018 [87]. Le cancer du poumon est la première cause de décès par cancer en France et dans le monde [88,89]. Au cours des dernières décennies, la mortalité par cancer du poumon a diminué chez les hommes et augmenté chez les femmes dans la plupart des pays [86]. Cette tendance a également été observée en France entre 1990 et 2018, avec une diminution annuelle de 1,2% pour les hommes et une hausse de 3,5% chez les femmes [87]. Selon une étude publiée en 2020, la baisse de la mortalité par cancer du poumon dans le monde a été associée à la campagne anti-tabac lancée par l'OMS au cours deux dernières décennies, puisque dans les pays où la mortalité par cancer du poumon est en baisse, la prévalence du tabagisme a diminué de 91% chez les hommes et de 82% chez les femmes [73].

III. IMPACT DE LA PANDEMIE SUR LA SANTE DES PATIENTS

A. BPCO

1) Vulnérabilité des patients atteints de BPCO à la Covid-19

A l'international, de nombreux travaux ont exploré la question de la vulnérabilité des patients atteints de BPCO vis-à-vis de la Covid-19. Ces derniers présentent certaines caractéristiques qui pourraient les rendre plus susceptibles à une infection par Covid-19, notamment une expression accrue de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2), le récepteur du SARS-CoV-2 [90,91], ainsi qu'un état de dysfonctionnement immunitaire qui les rend plus vulnérables aux infections virales et bactériennes [92].

Cependant, les études par cohortes n'ont globalement pas observé une prévalence plus élevée de la Covid-19 chez les patients atteints de BPCO par rapport à la population générale. Dans une méta-analyse publiée au début de la pandémie, basée sur 11 études réalisées en Chine et aux Etats-Unis et portant sur 2 500 individus atteints de Covid-19, les patients atteints de BPCO ne représentaient que 2% de l'échantillon [93]. Une autre étude publiée quelques mois plus tard a observé une proportion similaire de patients atteints de BPCO (1,8%) parmi les 8 500 cas d'hospitalisation pour Covid-19 [94]. Aux Etats-Unis, une étude de cohorte en population générale a observé une proportion comparable d'individus testés positifs à la Covid-19 entre les patients atteints de BPCO et le reste de la population (12% versus 16%, différence non significative après ajustement sur les caractéristiques démographiques) [95]. Enfin, une étude menée au Royaume-Uni sur 20 000 individus hospitalisés pour Covid-19 a

révélé que la BPCO était l'une des comorbidités les plus fréquentes chez ces patients (18%) [96].

Si la littérature ne permet pas de tirer de conclusions définitives concernant la susceptibilité des patients atteints de BPCO à l'infection par Covid-19, il existe un consensus solide indiquant qu'en cas d'infection, ils présentent un risque accru de développer une forme grave ou de décéder [93,97–106]. Le constat était renforcé pour les patients atteints de BPCO sévère [107]. Toutefois, l'ampleur du phénomène était variable selon les études. En effet, parmi les méta-analyses à grande échelle, en cas d'infection par Covid-19, les patients atteints de BPCO présentaient un risque d'hospitalisation entre 37% et 323% plus élevé que le reste de la population [97,98,101], et un risque de décès entre 30% et 336% plus élevé que le reste de la population [97–99,101–103]. Selon une méta-analyse, les hommes atteints de BPCO présentaient un risque de mortalité par Covid-19 de 20% plus élevé que les femmes [103].

2) Mortalité toutes causes des patients atteints de BPCO

L'impact de la pandémie sur la mortalité toutes causes des patients atteints de BPCO a été relativement peu exploré. Une étude par cohorte réalisée en Slovénie auprès d'une population de 14 000 à 17 000 patients atteints de BPCO par an a montré une légère diminution de 4% de la mortalité toutes causes en 2020 par rapport à la période 2016–2019 [108]. Une autre étude menée au Danemark sur une cohorte de 17 000 patients atteints de BPCO a mis en évidence une diminution de 17% de la mortalité toutes causes au premier semestre de l'année 2020 par rapport au premier semestre de l'année 2019 [109]. Une autre étude en Italie analysant les causes de mortalité de l'ensemble de la population de la Vénétie a observé une baisse de 8% des décès pour BPCO en cause principale en 2020 par rapport à

2018–2019, mais une hausse de 14% des décès avec la BPCO comme l’une des causes de décès sur la même période [110]. Cette hausse a été interprétée comme un possible excès de mortalité liée à des décès par Covid-19. Toutefois, ces études n’ont pas comparé la mortalité des patients atteints de BPCO avec celle d’une population témoin. Or, cette comparaison est nécessaire pour estimer l’effet spécifique de la pandémie sur les patients atteints de BPCO, car la mortalité toutes causes a augmenté pour l’ensemble de la population pendant la pandémie, notamment en France [111,112]. Par conséquent, l’impact différentiel de la pandémie sur les patients atteints de BPCO n’était pas connu jusqu’alors.

3) Exacerbations aiguës de BPCO (EABPCO)

a) EABPCO prises en charge à l’hôpital

Au cours de la pandémie de Covid-19, le nombre d’hospitalisations pour EABPCO a fortement diminué globalement. Cette baisse a été observée dans plus de 20 pays, et concernait tous les continents du monde [108,109,113–165]. La plupart des études publiées portaient sur la première vague pandémique ou sur les premiers mois de la pandémie. A cette période, parmi les études nationales, la baisse s’étendait de -42% à -48% [108,109,117,136,138]. Par la suite, d’autres études couvrant des périodes plus longues ont montré que la diminution du nombre d’admissions à l’hôpital pour EABPCO s’étendait bien au-delà de la première vague pandémique. En Suède, le volume d’hospitalisations pour EABPCO est revenu aux niveaux pré-pandémiques à partir d’avril 2022 [118], tandis qu’en Angleterre, le retour à la normale n’a été observé qu’à partir de décembre 2022 [153]. En Allemagne, une baisse de 28% a été observée en 2020, suivie d’une baisse plus marquée de 41% en 2021 [124].

Plusieurs travaux ont exploré les relations entre le nombre d'hospitalisations pour EABPCO et les facteurs environnementaux pouvant impacter l'incidence des exacerbations. Premièrement, une moindre exposition aux infections respiratoires virales (IRV) lors des premiers mois de la pandémie pourrait avoir exercé un facteur protecteur pour les patients atteints de BPCO. A Singapour, une moindre proportion de tests positifs aux IRV a été observée parmi les patients hospitalisés pour EABPCO pendant la pandémie [157]. Une étude aux Etats-Unis a montré une corrélation positive entre les admissions pour EABPCO et le volume des IRV au niveau local [154]. A Hong-Kong, une augmentation de 1% du taux de port du masque a été associée à une baisse de 1% des hospitalisations pour EABPCO pendant la première vague [126]. Cette étude a également montré une corrélation entre la baisse des hospitalisations pour EABPCO et la diminution du nombre de cas de grippe A et B observée en 2020. Deuxièmement, une réduction de la pollution atmosphérique est également susceptible d'avoir contribué à la baisse du nombre d'hospitalisations pour EABPCO pendant la pandémie. Une étude en Grèce a observé une corrélation positive entre le nombre d'admissions pour EABPCO et la concentration de certains polluants (monoxyde d'azote, dioxyde d'azote, monoxyde de carbone, particules fines et benzène) en 2020 [163]. Une autre étude au Mexique a montré une possible association entre la qualité de l'air et la survenue des EABPCO [166]. Enfin, à Hong-Kong, une augmentation de la température de 1°C a été associée à une réduction de 3% des hospitalisations pour EABPCO [126].

Les effets de la pandémie sur la mortalité intra-hospitalière lors des séjours pour EABPCO étaient variables selon les études. Parmi les études nationales ou à grande échelle, une hausse de la mortalité intra-hospitalière a été observée en 2020 par rapport à 2019 chez les patients atteints de BPCO, de 24% aux Etats-Unis, de 26% au Brésil et de 27% en Chine, respectivement [115,129,140], alors qu'à l'inverse une baisse de 12% a été observée en Thaïlande en 2020

suivie d'une hausse de 20% en 2021 par rapport à la période 2017–2019 [148]. Trois autres études basées sur de faibles effectifs au Royaume-Uni, en Slovénie et à Malte ont également constaté une augmentation de la mortalité intra-hospitalière en 2020 par rapport aux années pré-pandémiques, de 10%, 53% et 130%, respectivement [108,132,147]. D'autres études, également basées sur de faibles effectifs, n'ont pas observé de différence significative de la mortalité intra-hospitalière lors des séjours pour EABPCO [121,125,126,135,154,156].

Concernant les admissions en unité de soins intensifs (USI), la plupart des études ont montré que la proportion de séjours hospitaliers pour EABPCO impliquant une admission en USI est resté stable en 2020 par rapport aux années précédentes [132,154,156]. Toutefois, une étude de cohorte menée au Danemark a observé une diminution de 36% du risque d'admission en USI chez les patients atteints de BPCO lors du premier semestre de l'année 2020 par rapport au premier semestre de l'année 2019 [109].

Enfin, les effets de la pandémie sur la durée des séjours pour EABPCO étaient variables selon les études. Alors qu'aucune différence significative n'a été observée dans la plupart des études [125,126,132,133,140,148,154,156,162], certains travaux ont observé une durée de séjour plus courte en 2020 par rapport aux années précédentes [108,143,147], tandis que d'autres études ont observé une durée de séjour plus longue, en particulier lors de la première vague [127,141].

b) EABPCO prises en charge en ambulatoire

Le nombre d'EABPCO prises en charge en dehors de l'hôpital a également diminué pendant la pandémie dans la plupart des études. Une étude en Allemagne analysant les tendances des EABPCO entre 2016 et 2021 à partir des données d'une assurance maladie sur plus de 500 000 patients a observé une baisse des EABPCO prises en charge en ambulatoire de 10% en 2020

et de 18% en 2021 [124]. Une autre étude à grande échelle aux Etats-Unis a montré une baisse importante entre avril et novembre 2020, jusqu'à 40% en avril 2020 [151]. Deux autres études au Japon et en Inde basées sur de faibles effectifs ont également observé une baisse des EABPCO ne nécessitant pas d'hospitalisation sur la période pandémique [113,149]. Par ailleurs, le nombre de consultations en soins primaires pour EABPCO a baissé au Pays de Galles lors du premier semestre de l'année 2020 par rapport aux années précédentes, selon une étude basée sur des données nationales [117]. En revanche, dans une étude monocentrique en Angleterre, le nombre d'EABPCO prises en charge en ambulatoire a légèrement augmenté au début de la première vague par rapport à l'année précédente [167]. Cette augmentation a été interprétée comme un probable transfert d'une partie des soins hospitaliers vers les soins ambulatoires.

4) Santé perçue des patients atteints de BPCO

La diminution notable des EABPCO pourrait suggérer que la santé des patients atteints de BPCO s'est améliorée pendant de la pandémie. Toutefois, les travaux menés pour évaluer la santé perçue des patients – à la fois physique et mentale – pendant la pandémie ne vont globalement pas dans ce sens.

a) Santé clinique

Les études portant sur les symptômes cliniques des patients atteints de BPCO pendant la pandémie étaient toutes monocentriques et concernaient de faibles effectifs, avec des résultats variables. Dans une étude en Turquie, un tiers des patients interrogés sur leur état de santé ont indiqué se sentir mieux pendant la pandémie, et 9% d'entre eux ont déclaré avoir diminué leur consommation de tabac [114]. Une étude en Espagne montre une amélioration

des symptômes pour les patients BPCO pendant le confinement par rapport à l'année précédente, mesurée par le score au CAT [134]. Dans une autre étude en Espagne, aucun impact n'a été observé sur la santé perçue des patients [168].

Les autres études montrent globalement une détérioration de la santé perçue des patients atteints de BPCO pendant la pandémie. Dans une troisième étude en Espagne, ces derniers ont rapporté une augmentation de leur douleur et une détérioration de leur état de santé perçue [169]. Dans une enquête réalisée auprès des patients atteints de BPCO dans un hôpital en Chine, près d'un tiers d'entre eux ont rapporté une aggravation de leurs symptômes respiratoires pendant la première vague de la pandémie [144]. En Allemagne et aux Etats-Unis, une augmentation des symptômes a été également observée au cours de la pandémie [170,171]. En Italie, une altération des activités de la vie quotidienne (*Activities of Daily Living*, ADL et *Instrumental Activities of Daily Living*, IADL) et des fonctions cognitives a été observée pendant la première vague dans une cohorte de 40 patients [105].

Par ailleurs, selon plusieurs études réalisées au Royaume-Uni, les patients atteints de BPCO ont déclaré avoir réduit leur activité physique pendant le premier confinement, ce qui peut provoquer une détérioration de leur état de santé clinique [156,167].

b) Santé mentale

La pandémie a également eu un impact négatif sur la santé mentale des patients atteints de BPCO. Celle-ci a également été mesurée essentiellement dans des études qualitatives à faibles effectifs, mais avec des résultats cette fois quasiment unanimes. A l'exception d'une étude en Espagne [168], tous les travaux sur le sujet ont montré un niveau d'anxiété élevé chez ces patients pendant la pandémie, notamment au Royaume-Uni, en Italie, au Danemark et en Afrique du sud [167,172–176]. En Colombie, une étude a montré un risque important

d'insomnie, de dépression, et un risque relativement fréquent de stress élevé et de stress post-traumatique chez les patients atteints de BPCO pendant la pandémie [177], tandis que d'autres études, en Italie et au Danemark, ont observé un sentiment de solitude et une altération de l'équilibre de vie chez ces patients [174,175,178]. Ce constat est toutefois à mettre en perspective avec la situation observée en population générale, où une hausse des troubles de santé mentale a été constatée pendant la pandémie [179,180]. Or, les études présentées ci-dessus n'incluaient pas de comparaison avec une population témoin, ce qui ne permet donc pas de connaître l'effet spécifique de la pandémie sur la santé mentale des patients atteints de BPCO.

La revue de littérature fournit plusieurs enseignements sur l'impact de la pandémie de Covid-19 sur la santé des patients atteints de BPCO. D'une part, ces derniers sont très vulnérables vis-à-vis de la Covid-19 en cas d'infection. D'autre part, ils semblent avoir développé moins d'exacerbations pendant la pandémie, comme en témoigne la baisse à la fois du nombre d'hospitalisations pour EABPCO et également du recours aux soins ambulatoires pour EABPCO lors des premières années de la pandémie. En revanche, la santé perçue des patients atteints de BPCO était globalement moins bonne pendant la pandémie. Enfin, les résultats sur la mortalité toutes causes étaient contrastés et nécessitent d'être complétés par des études à plus grande échelle incluant une comparaison avec une population témoin.

B. Cancer du poumon

1) Vulnérabilité des patients atteints de cancer du poumon à la Covid-19

Il existe peu de données fiables permettant de savoir si les patients atteints de cancer du poumon sont plus ou moins à risque d'infection par Covid-19 que le reste de la population. Plusieurs facteurs pourraient les rendre plus susceptibles d'être infectés, en raison notamment de leur état d'immunodépression dû à la fois au cancer et aux thérapies ou traitement anticancéreux, leurs contacts fréquents avec le système de santé, en particulier à l'hôpital, ou encore leur âge avancé et de leurs fréquentes comorbidités [181,182]. Toutefois, dans les études sur les cas de Covid-19, les patients atteints de cancer du poumon ne représentaient généralement qu'une faible proportion de l'échantillon [183]. Dans une méta-analyse regroupant des études de plusieurs pays, avec des périodes d'observation et des populations de taille variable, le taux d'infection par le SARS-CoV-2 était de 2,4% parmi les patients atteints de cancer du poumon [184].

Toutefois, à l'instar des patients atteints de BPCO, de nombreux travaux démontrent qu'en cas d'infection par Covid-19, les patients atteints de cancer du poumon présentent un risque accru de décéder ou de contracter une forme grave [181,183–195]. D'après les études à grande échelle, en cas d'infection par Covid-19, ils auraient un risque de décéder près de 2 fois supérieur par rapport aux patients atteints d'autres cancers [184], et entre 3 et 5 fois supérieur par rapport à la population générale [184,187,189,193]. D'autres travaux montrent qu'en cas d'infection, les patients atteints de cancer du poumon auraient un taux d'hospitalisation entre 62% et 78% [188,192,194,195]. Parmi les patients atteints de cancer

du poumon, ceux ayant contracté la Covid-19 auraient un risque de décès toutes causes environ 9 fois plus élevé que les autres [184].

2) Mortalité toutes causes des patients atteints de cancer du poumon

Les résultats des travaux concernant l'impact de la pandémie sur la mortalité des patients atteints de cancer du poumon sont contrastés. D'une part, des études basées sur des données pré-pandémiques ont estimé que les possibles retards de diagnostic ou de traitement lors la première vague pourraient conduire à une hausse de la mortalité des patients à moyen terme. D'autre part, les études observationnelles n'ont globalement pas constaté de surmortalité importante pour les patients diagnostiqués lors de la pandémie par rapport aux années pré-pandémiques.

Les études réalisées avec des données pré-pandémiques fournissent des estimations de l'impact potentiel des retards de diagnostic et des délais de traitement sur la survie des personnes atteintes de cancer du poumon. Les perturbations du système de santé lors de la première vague ayant probablement provoqué des retards dans la prise en charge du cancer du poumon, on peut s'attendre à une hausse de la mortalité pour les patients diagnostiqués à cette période. Une étude en Angleterre a estimé qu'une augmentation de 4,8 à 5,3% de la mortalité à 5 ans pourrait avoir lieu chez les patients avec un cancer du poumon diagnostiqué pendant la pandémie, en raison de possibles retards de diagnostic [196]. Une autre étude en Angleterre a montré qu'un retard à la chirurgie d'au moins 6 mois pourrait conduire à une baisse de la survie à 5 ans allant de 5 à 35% selon l'âge du patient et le stade tumoral [197]. Une étude aux Etats-Unis a montré des résultats similaires, avec une survie à 5 ans légèrement

meilleure pour la résection chirurgicale immédiate par rapport à la résection différée, en raison du risque de progression de la maladie [198]. Toutefois, ces études basées sur des données pré-pandémiques reposaient sur de nombreuses hypothèses, et nécessitent d'être validées par des données empiriques.

Parmi les études observationnelles, une étude en Espagne basée sur de faibles effectifs a montré une surmortalité à 30 jours pour les patients diagnostiqués lors du premier semestre de l'année 2020 par rapport au premier semestre de l'année 2019 [199], et une étude en Irlande du Nord a observé une surmortalité à 2 mois et à 3 mois chez les patients diagnostiqués en 2020 par rapport aux deux années précédentes [200]. Une autre étude réalisée en Ile-de-France n'a pas observé de surmortalité pour les patients diagnostiqués en 2020 par rapport aux années 2018–2019, à l'exception de la sous-population des patients en soins palliatifs, pour lesquels la survie a diminué pendant la pandémie [201]. Les autres études observationnelles n'ont pas non plus montré de surmortalité pour les patients diagnostiqués lors de la pandémie [184,202–205]. Toutefois, ces études ne couvraient qu'une période limitée et ne prenaient pas en compte les tendances à la baisse de la mortalité à moyen/long terme.

3) Incidence du cancer du poumon

Une diminution du nombre de diagnostics de cancer du poumon – ou de premières hospitalisations pour cancer du poumon – a été observée dans de nombreux pays au cours de la pandémie, en particulier lors de la première vague [199–201,206–220]. Une étude en Île-de-France a constaté une réduction de 32% des diagnostics de cancer du poumon lors du premier confinement en 2020 par rapport à la période correspondante en 2018–2019 [201].

En Angleterre, réduction de 26% de l'incidence du cancer du poumon a été observée pendant le confinement en 2020 par rapport à 2019, de 23% pour les CBNPC et de 45% pour les CBPC [211]. En Italie, des études ont observé une baisse de 20% à 27% lors du premier confinement [209,220]. Des études en Hongrie et en Espagne ont également montré des résultats similaires [199,208].

Si cette baisse est causée par des retards de diagnostics, on peut s'attendre à observer un nombre plus important de diagnostics qu'en temps normal dans les mois qui suivent, avec une proportion plus élevée de cas diagnostiqués à un stade avancé. Or, dans toutes ces études, la baisse de l'incidence du cancer du poumon observée lors de la première vague n'a pas été suivie d'un rattrapage dans les mois suivants. Celle-ci est revenue à la normale en Angleterre et en France [201,211], tandis qu'elle est restée inférieure aux niveaux pré-pandémiques dans certains pays, dont l'Italie, la Hongrie et l'Irlande du Nord [206,208,219]. En Turquie, une réduction de 30% du nombre de diagnostics a été observée lors des 16 premiers mois de la pandémie [216]. Dans une autre étude française, un déficit du nombre de cas incidents de cancer du poumon de 4,2% en 2020 et de 4,7% en 2021 a été observé par rapport aux prédictions basées sur les tendances observées lors de la période 2010–2019 [217].

Le seul pays où la baisse a été suivie d'un rattrapage est le Canada, puisque le nombre de diagnostics de cancer du poumon a baissé de 35% lors de la première année de la pandémie (mars 2020–février 2021), puis augmenté de 79% lors de la deuxième année de la pandémie (mars 2021–février 2022) [213].

4) *Stade au diagnostic – progression de la maladie*

Dans la littérature, un certain nombre de travaux ont montré que, parmi les cas incidents de cancer du poumon, le risque d'être diagnostiqué à un stade avancé était plus élevé en 2020 que lors des années précédentes. En Corée du Sud, la proportion de patients atteints d'un CBNPC de stade III-IV est passée de 58–67% sur la période 2017–2019 à 75% en 2020 [221]. Une étude au Japon avec une définition plus stricte des cancers de stades avancés (allant de IIIB à IV) a obtenu des résultats similaires, avec une proportion passant de 47% en 2018 à 66% en 2020 [222]. En Irlande, la proportion de cancers du poumon diagnostiqués au stade I est passée de 32% en 2018–2019 à 22% en 2020, tandis que celle des cancers du poumons diagnostiqués au stade IV est passée de 34% en 2018–2019 à 46% en 2020 [207]. Des résultats similaires ont été obtenus en Italie, en Pologne, en Espagne et aux Etats-Unis [199,206,218,223–225]. Une autre étude au Canada a observé un taux accru de métastases pour les patients diagnostiqués en 2020 et 2021 par rapport à ceux diagnostiqués en 2019 [213]. Enfin, dans une étude en Pologne, un pourcentage accru de patients ayant un score au test de l'*Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) supérieur ou égal à 2 a été constaté en 2020 par rapport à 2019 (29% contre 19%) [226]. D'autres études, notamment en France, en Turquie et au Canada n'ont toutefois pas trouvé de différence dans le stade du cancer du poumon chez les patients diagnostiqués en 2020 par rapport aux années précédentes [184,201,204,216].

5) *Santé perçue des patients atteints de cancer du poumon*

Pendant la pandémie, l'état de santé perçue par les patients atteints de cancer du poumon a été peu exploré concernant leur santé physique. Dans une enquête réalisée au début de la

pandémie en Chine, près d'un tiers des patients interrogés déclaraient avoir développé de nouveaux symptômes ou avoir connu une exacerbation de leurs symptômes préexistants [227].

En revanche, la santé mentale des patients atteints de cancer du poumon a été davantage étudiée dans la littérature. Plusieurs études ont montré que celle-ci avait été éprouvée pendant la pandémie, avec notamment une prévalence élevée de symptômes d'anxiété et de dépression [227–233]. Les inquiétudes les plus souvent mises en avant concernaient les possibles retards d'examens médicaux, les consultations annulées, la crainte de contracter la Covid-19, l'affaiblissement de leur système immunitaire ou encore les changements dans leur mode de vie, en particulier le risque d'isolement [229,233]. Dans une étude robuste en Chine portant sur plusieurs types de cancers, 23% des patients ont déclaré souffrir de dépression et 18% d'anxiété, mais seuls 1,6% d'entre eux ont recouru à une prise en charge psychologique pendant la pandémie [230]. Toutefois, de même que pour la BPCO, ces résultats nécessitent d'être comparés avec ceux de la population générale, afin de savoir si la pandémie a eu un impact spécifique sur la santé mentale des patients atteints de cancer du poumon.

La revue de littérature montre que le nombre de diagnostics de cancer du poumon a globalement baissé pendant la première vague de la pandémie, et que la proportion de patients diagnostiqués à un stade avancé était plus importante à cette période. Les études observationnelles n'ont pas constaté d'effet important de la pandémie sur la mortalité des cas incidents de cancer du poumon. Toutefois, ces études n'ont pas pris en compte la tendance à la baisse de la mortalité au cours des dernières années. Enfin, les patients atteints de cancer du poumon étaient plus à risque de décéder par Covid-19 en cas d'infection par rapport au

reste de la population, et présentaient d'importants symptômes d'anxiété et de dépression pendant la pandémie.

IV. IMPACT DE LA PANDEMIE SUR LA PRISE EN CHARGE MEDICALE

A. BPCO

1) Accès aux soins et modes de prise en charge

La pandémie a fortement eu un fort impact sur la prise en charge médicale de la BPCO, en raison notamment de la réorganisation des soins hospitaliers pour traiter le grand nombre de patients souffrant de la Covid-19 lors des vagues pandémiques. Le recours aux soins ambulatoire a également été affecté, ce qui a contribué à un changement des modes de prise en charge, avec le développement de la télémédecine et de l'automédication.

D'après une enquête réalisée en Angleterre auprès de patients atteints de BPCO, une partie des patients a déclaré avoir eu une annulation de consultation avec un médecin généraliste (10%) ou à l'hôpital (8%) [172]. En conséquence, 31% des patients ont recouru à des consultations à distance. Une autre enquête réalisée en Espagne au début de la pandémie a révélé que 90% des patients atteints de BPCO s'étaient vu annuler une consultation ou un examen complémentaire, mais que 61% d'entre eux ont eu une consultation téléphonique à la place [168].

Concernant les prescriptions de médicaments, une étude portant sur plusieurs pays européens a montré que le nombre de prescriptions pour des traitements de base de la BPCO avait augmenté en 2020 par rapport à 2019 en France, en Italie et au Royaume-Uni [234], tandis qu'une étude menée au Royaume-Uni a observé à l'inverse une baisse du nombre de

prescriptions de plusieurs médicaments indiqués pour la BPCO sur la même période [235]. Dans une étude en Suède, le nombre de spirométries et de CAT ont diminué en 2021 par rapport à 2019 [236].

D'autres travaux présentent des résultats intéressants sur l'évolution des modes de prise en charge pendant la pandémie. Dans une étude en Angleterre, lors de la première vague, la baisse observée du nombre d'EABPCO prises en charge à l'hôpital coïncidait avec une hausse des EABPCO prises en charge par les soins de villes [167]. Une autre étude aux Etats-Unis comparant les recours à différents modes de soins des patients atteints de BPCO entre 2018 et 2020 a observé une forte baisse des consultations ambulatoires lors de la première vague, et celle-ci coïncidait avec une forte hausse des téléconsultations [237]. La part des patients ayant recours à des téléconsultations est ensuite restée relativement élevée jusqu'à la fin de l'année 2020.

De nombreux travaux ont évoqué le développement rapide et à grande échelle des soins à distance pendant la pandémie, notamment pour les patients atteints de BPCO [167,168,172,173,238–243]. Ce nouveau mode de prise en charge a permis de compenser en partie l'accès réduit aux consultations « en personne » [173,176]. Le niveau de satisfaction des patients et des soignants est apparu plutôt élevé selon plusieurs études [168,173,239]. La faisabilité de certains soins à distance a été validée, comme la réadaptation pulmonaire, l'automédication, la détection précoce des EABPCO ou encore l'aide au sevrage tabagique [238,241]. Toutefois, certaines explorations ne peuvent être effectuées à distance, comme le test de la fonction pulmonaire, la mesure des niveaux d'oxygène ou les tests d'effort physique. La télémédecine ne permet donc pas de fournir une prise en charge optimale et complète aux patients. Enfin, il existe des barrières d'accès aux soins à distance pour certaines catégories

d'individus, notamment pour les personnes âgées, en raison des difficultés d'accès ou l'incapacité à utiliser les nouvelles technologies, les problèmes auditifs ou cognitifs, ou encore des problèmes de langues pour les personnes étrangères [244].

2) Renoncement aux soins

Un facteur important pour expliquer le moindre recours aux soins des patients atteints de BPCO pendant la pandémie est le renoncement par crainte d'infection par Covid-19. Cet aspect a été mis en évidence dans une enquête nationale réalisée aux Etats-Unis, montrant que les patients atteints de BPCO ou d'asthme ont plus fréquemment reporté ou renoncé à recourir aux soins pendant la pandémie, à la fois par rapport au reste de la population, et également par rapport aux patients diabétiques, une autre population ayant un risque accru de décéder par Covid-19 [245]. Une autre enquête réalisée auprès des patients atteints de BPCO d'un hôpital en Chine a montré que seulement une partie des patients ayant rapporté une aggravation de leurs symptômes respiratoires au début de la pandémie ont recouru aux soins hospitaliers, en raison notamment de la crainte d'une infection par Covid-19 [144]. De même, dans une étude au Royaume-Uni, une partie des patients interrogés a déclaré avoir renoncé à recourir à l'hôpital malgré une exacerbation de leurs symptômes [156]. Une étude menée en Allemagne a révélé des résultats similaires, en particulier chez les femmes et les patients souffrant d'exacerbations fréquentes [171].

3) Observance des traitements

Un autre aspect de la prise en charge médicale de la BPCO ayant évolué pendant la pandémie est l'observance des traitements. Plusieurs études ont constaté une observance plus rigoureuse des traitements chez ces patients lors de la première vague de la pandémie. Une

étude aux Etats-Unis a montré une hausse relative de 15% du recours aux inhalateurs de contrôle entre le début de l'année 2020 et la première vague de Covid-19 chez les patients atteints d'asthme ou de BPCO [246]. Des résultats similaires ont été observés en Angleterre [167]. Une étude en Turquie a souligné que, bien que l'observance des traitements ne soit globalement pas suffisante chez les patients atteints de maladies pulmonaires, celle-ci s'est améliorée pendant la pandémie face à la vulnérabilité de ces derniers vis-à-vis de la Covid-19 [247].

Par ailleurs, plusieurs études en Espagne, au Royaume-Uni, au Danemark, en Inde et aux Etats-Unis ont montré que les patients atteints de BPCO avaient eu un respect très rigoureux des consignes sanitaires mises en place dans ces pays comme le port du masque, le lavage des mains et la distanciation sociale [113,134,159,167,168,171].

La prise en charge médicale de la BPCO a évolué de plusieurs façons pendant la pandémie. Le recours aux soins hospitaliers a diminué lors des premières vagues, en raison de la réorganisation des hôpitaux pour la prise en charge des cas symptomatiques de Covid-19, et de la crainte d'infection chez les patients atteints de BPCO. Certains soins ont été transférés vers les soins ambulatoires, et le développement de la télémédecine a permis de prendre en charge un certain nombre de patients à distance. Enfin, face au contexte de crise sanitaire, les patients atteints de BPCO ont montré une meilleure observance de leurs traitements au début de la pandémie par rapport à la période pré-pandémique.

B. Cancer du poumon

1) *Accès aux soins et modes de prise en charge*

L'accès aux soins des patients atteints du cancer du poumon a été fortement impacté lors de la première vague de la pandémie, à différentes étapes de la prise en charge.

a) **Dépistage et diagnostic**

Concernant le dépistage du cancer du poumon, plusieurs travaux aux Etats-Unis ont observé une réduction conséquente des tests de tomodensitométrie lors de la première vague, qui pourrait entraîner un retard au diagnostic chez certains patients [225,248–252]. Cette baisse était particulièrement marquée en avril 2020, allant jusqu'à 56% dans une étude basée sur une large base de données médico-administrative [251], et le volume des tomodensitométries est ensuite revenu à la normale à partir de juin 2020 [248,249]. Une autre étude indique toutefois qu'à l'inverse, les tests de dépistage de la Covid-19 ont permis d'identifier des individus potentiellement atteints du cancer du poumon, et que ces derniers ont pu bénéficier d'un diagnostic et d'un traitement précoces, compensant ainsi en partie les retards aux diagnostics observés par ailleurs chez d'autres patients [252]. Une réduction significative des visites d'évaluation et de suivi a également été observée aux Etats-Unis [251].

Une autre étude au Canada a montré un moindre accès au test de la fonction pulmonaire et à la bronchoscopie pendant la pandémie [253].

b) **Traitement**

Des retards ou interruptions ont également été observés pour différents traitements ou examens médicaux. Ce fut le cas en Allemagne et en Chine concernant les consultations de

suivi et les examens d'imagerie [227,254,255]. Dans plusieurs pays, notamment en France, en Italie, en Espagne, au Canada et au Japon, des retards ont été observés dans les traitements chirurgicaux [213,218,222,256–259]. Au Japon, les délais entre diagnostic et traitement chirurgical étaient plus longs pendant la première année de la pandémie que lors des années pré-pandémiques, et des modifications ont été observées dans les modes de traitement, avec une part plus importante de patients traités par médicaments (médicaments cytotoxiques, inhibiteurs de points de contrôle immunitaires et/ou des inhibiteurs de tyrosine kinase) et une part moins importante de patients traités par chirurgie [222,259]. Des retards ont également été observés pour l'immunothérapie et les thérapies ciblées en Chine et aux Etats-Unis [227,260]. Une étude réalisée dans une clinique d'oncologie thoracique au Canada a montré que la majorité des patients suivis ont subi au moins un changement dans leur plan de traitement, et que la plupart des changements concernaient les patients recevant un traitement palliatif, avec des retards ou cessations dans la chimiothérapie palliative [261].

Dans d'autres contextes, notamment en Nouvelle-Zélande, l'impact de la pandémie sur la prise en charge médicale des cancers du poumon a été assez minime [210].

En période de forte intensité pandémique, la vulnérabilité des patients atteints de cancer du poumon à la Covid-19 en cas d'infection a soulevé la question de maintenir ou de reporter certains traitements liés à leur maladie [262–268]. En effet, d'une part, tout contact avec le système hospitalier exposait ces patients à un risque supplémentaire d'infection par Covid-19 et, par conséquent, de mortalité, et d'autre part, des retards dans la prise en charge pouvaient également avoir des répercussions sur leur survie à moyen terme. Pour répondre à ces défis, certains établissements hospitaliers ont adapté leurs pratiques pendant la première vague de la pandémie, par exemple en privilégiant la radiothérapie plutôt que la résection pulmonaire

pour les cas de cancer localement avancés [267]. Par ailleurs, dans certains cas de cancer du poumon de stade précoce, le report de la radiothérapie de quelques semaines était recommandé [263].

c) Télé médecine

Comme pour la BPCO et pour de nombreuses autres pathologies, la pandémie de Covid-19 a favorisé le développement de la télé médecine pour la prise en charge médicale du cancer du poumon. Si une partie des soins requiert la présence à l'hôpital des patients, certaines consultations ont pu être effectuées à distance pendant la pandémie. Dans une enquête réalisée en Allemagne lors de la première vague, 34% des patients ont indiqué avoir reporté leurs consultations chez le médecin ou les avoir remplacées par des consultations téléphoniques [269]. Une autre étude en Chine montre que près de 30% des patients ont modifié leur recours aux soins vers la téléconsultation pendant la pandémie [227]. Des enquêtes réalisées en Italie auprès des patients atteints de cancer du poumon et d'oncologues thoraciques ont rapporté un retour globalement positif de l'expérience de la télé médecine lors de la première vague [270,271]. La majorité des patients ont déclaré être tout à fait satisfaits de la téléconsultation, et près de 4 patients sur 5 ont estimé la téléconsultation comme meilleure ou comparable à une visite en présentiel. Les téléconsultations concernaient essentiellement des visites de suivi à long terme (76%) et, de façon plus occasionnelle, des nouvelles visites (17%), des visites de contrôle postopératoire à 30 jours (5%) et des visites de « deuxième avis » (2%).

Le champ de la recherche clinique en oncologie a également fait l'objet d'un recours massif à la télé médecine pendant la pandémie, avec des résultats jugés encourageants [272–275].

2) Renoncement aux soins

Pour les patients atteints de cancer du poumon, la crainte d'être infectés par la Covid-19 a parfois représenté un frein dans leur recours aux soins, et contribué aux retards de prise en charge observés pendant la pandémie. Dans une étude au Japon, 9% des patients atteints de cancer du poumon ont demandé un report de leur traitement par crainte de la Covid-19 [259]. Dans une autre étude aux Etats-Unis, le taux de « non-présentation » à une consultation pour un test de dépistage du cancer du poumon (tomodensitométrie) a augmenté de manière significative pendant la première vague de la pandémie (40%) par rapport aux trois années précédentes (15%) [225]. A cette période, les rendez-vous non honorés concernaient principalement des examens annuels. En Corée du sud, une étude réalisée en population générale a également montré une association positive entre la crainte vis-à-vis de la Covid-19 et la participation aux tests de dépistage du cancer du poumon [276].

La prise en charge médicale du cancer du poumon a été impactée à différents niveaux lors de la pandémie. Par rapport à la période pré-pandémique, l'accès à certains tests de dépistage ou de diagnostic a été réduit pendant la première vague. Des retards ou interruptions de traitement ont été constatés, ainsi qu'un phénomène important de renoncement aux soins par crainte d'infection par Covid-19 chez les patients atteints de cancer du poumon. Des changements dans les modes de traitements ont également été observés, avec notamment une réduction des chirurgies au profit d'autres traitements comme la radiothérapie ou les traitements médicamenteux. Enfin, certaines consultations ont été effectuées à distance avec le développement de la télémédecine.

V. OBJECTIFS DE LA THESE

Ce travail consiste à analyser, à partir des données médico-administratives du SNDS, les effets directs et indirects de la pandémie de Covid-19 sur les patients atteints de BPCO et de cancer du poumon en France. Il comporte trois objectifs principaux qui constituent les trois axes de cette thèse.

Axe 1

L'objectif du premier axe de recherche est d'étudier l'impact de la pandémie de Covid-19 sur les hospitalisations pour EABPCO en France. Nous cherchons à savoir quelle a été l'évolution par rapport à la période pré-pandémique du nombre de séjours hospitaliers pour EABPCO et de la mortalité des patients lors de ces séjours. Pour cela, nous analyserons les tendances à partir de données agrégées par mois, en comparant différentes sous-périodes de la pandémie entre 2020 et 2023 avec les années pré-pandémiques 2016 à 2019.

Cet axe 1 fait l'objet du chapitre 3 intitulé « Impact de la pandémie de Covid-19 sur les hospitalisations pour EABPCO ».

Axe 2

L'objectif du deuxième axe de recherche est d'analyser les effets directs et indirects de la pandémie sur la mortalité des patients atteints de BPCO en France. Nous cherchons à observer l'impact spécifique de la pandémie sur les patients atteints de BPCO par rapport au reste de la population, en distinguant les décès toutes causes, les décès par Covid-19 et les décès hors Covid-19. Pour cela, nous constituerons une population témoin comparable à celle des

patients atteints de BPCO, et nous étudierons la mortalité en 2020 par rapport aux années pré-pandémiques 2017 à 2019.

Cet axe 2 fait l'objet du chapitre 4 intitulé « Impact de la pandémie de Covid-19 sur la mortalité des patients atteints de BPCO ».

Axe 3

L'objectif du troisième axe de recherche est d'étudier les effets directs et indirects de la pandémie de Covid-19 sur les diagnostics de cancer du poumon en France et sur la mortalité des patients. Nous cherchons à étudier l'évolution du nombre de cas incidents et de la mortalité des patients diagnostiqués entre 2013 et 2021, en analysant l'effet de la pandémie sur ces tendances.

Cet axe 3 fait l'objet du chapitre 5 intitulé « Impact de la pandémie de Covid-19 sur les diagnostics de cancer du poumon et la mortalité des patients ».

CHAPITRE 2 – MATERIEL : SYSTEME NATIONAL DES DONNEES DE SANTE (SNDS)

I. PRESENTATION GENERALE

A. Principes et objectifs du SNDS

L'origine du SNDS remonte à la fin du XX^{ème} siècle, avec la création du Système National d'Informations Inter Régimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM) par la loi de financement de la Sécurité Sociale du 23 décembre 1998 (article L 161-28-2) [277]. Le SNIIRAM est un entrepôt de données destiné à suivre l'activité des prestataires de soins et les parcours de consommations de soins des bénéficiaires afin de contribuer à l'élaboration et à la mise en œuvre de politiques de santé [278]. Le SNIIRAM a été mis en œuvre en 2003 par la Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS), devenue CNAM en 2016 suite à la fusion du Régime général (RG) et du Régime social des indépendants (RSI) [279]. Depuis sa création, le SNIIRAM a été progressivement amélioré en termes d'exhaustivité des bénéficiaires et des informations disponibles selon les différents régimes. Les grandes caractéristiques du SNIIRAM sont [277] :

- L'**exhaustivité** sur tous les régimes, en médecine de ville et en hospitalisation
- L'**individualisation** Bénéficiaires, Professionnels de Santé et Etablissements
⇒ Analyses en vue d'actions de Santé publique
- La **pseudonymisation** des identifiants des bénéficiaires

- Le **chaînage** Ambulatoire / Hospitalisation

⇒ Parcours du patient

Afin d'élargir le champ du SNIIRAM, en y associant de nouvelles données de santé, et d'ouvrir ces données à davantage d'utilisateurs, Système National des Données de Santé (SNDS) a été créé par la loi de modernisation du système de santé du 26 janvier 2016 (article 193) [277,280]. Les objectifs du SNDS consistent à mettre à disposition des données sur la santé et la consommation de soins, afin d'améliorer la recherche sur la santé des populations et les dépenses en santé, et de contribuer à la définition et à l'évaluation des politiques de santé [278,281]. Toute personne ou structure, publique ou privée, à but lucratif ou non lucratif, peut depuis avril 2017 accéder aux données du SNDS sur autorisation de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL), en vue de réaliser une étude, une recherche ou une évaluation présentant un intérêt public [282].

Les finalités autorisées de traitement des données du SNDS sont définies par la loi [277]. Il s'agit de :

- (1) L'information sur la santé, l'offre de soins, la prise en charge médico-sociale et leur qualité
- (2) La définition, la mise en œuvre et l'évaluation des politiques santé et de protection sociale
- (3) La connaissance des dépenses santé, d'assurance maladie et médico-sociales
- (4) L'information des professionnels de santé, des structures et des établissements sanitaires et médico-sociaux sur leur activité
- (5) La surveillance, la veille et la sécurité sanitaire

(6) La recherche, les études, l'évaluation, l'innovation dans les domaines de la santé et de la prise en charge médico-sociale

Deux finalités sont interdites par la loi :

(1) La promotion des produits de santé auprès des professionnels de santé et des établissements de santé,

(2) L'exclusion de garanties des contrats d'assurance ou modification de cotisations ou primes d'assurance

Le SNDS couvre toutes les personnes bénéficiant de l'Assurance Maladie, soit près de 99% de la population résidant légalement en France, représentant près de 66 millions d'individus en 2015 [278]. C'est actuellement l'une des plus importantes bases de santé au monde. Parmi la population couverte, en 2016, 87% des bénéficiaires étaient issus du Régime Général (RG), dont 11% des Sections Locales Mutualistes (SLM), 6% de la Mutualité Sociale Agricole (MSA), 5% du Régime Social des Indépendants (RSI) et 2% d'autres régimes spéciaux [278]. Tous les départements français sont inclus dans le SNDS, y compris la Corse et les départements d'outre-mer. La population résidant à Mayotte y est toutefois sous-représentée, du fait d'une couverture maladie non exhaustive sur le territoire.

Le circuit de production et de mise à disposition des données dans le SNDS est présenté dans la Figure 3.

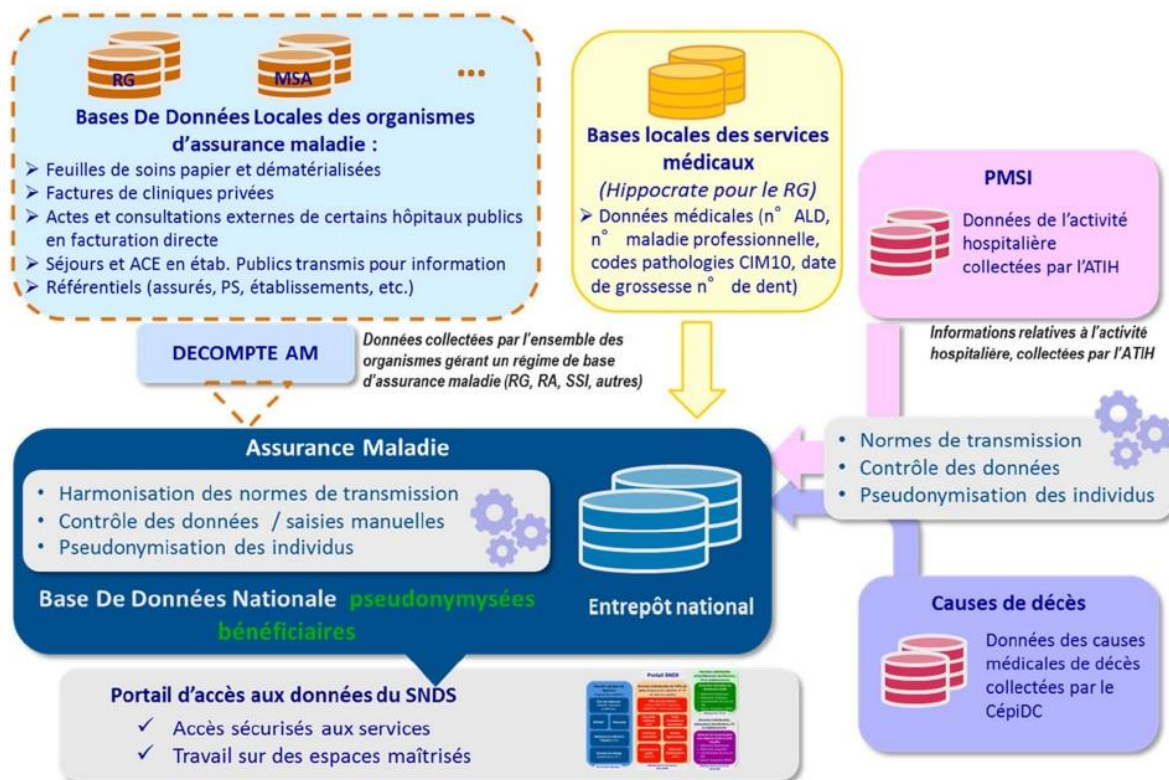


Figure 3 Circuit des données du SNDS

Source : Diaporama de formation DCIRS-DCIR, CNAM, version de janvier 2021

B. Informations disponibles dans le SNDS

Le SNDS, de par la richesse des données qu'il contient et leur exhaustivité sur le plan national, est une base de données unique en Europe, voire dans le monde. Initialement constitué des données de remboursement de soins de l'Assurance Maladie (SNIIRAM) et des données hospitalières du Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI), le SNDS a été par la suite enrichi des causes médicales de décès à partir des bases du Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de Décès (CépiDc) en 2017, ainsi que des données relatives au handicap extraites des bases de la Caisse nationale de solidarité pour l'autonomie (CNSA) en 2018, des données des complémentaires santé en 2019 [281], et enfin des données relatives à la Covid-19 à partir des bases Vaccin Covid et du système d'information et de

dépistage (SI-DEP) en 2023. L'offre de service du SNDS et les principales informations disponibles sont représentées dans la Figure 4.

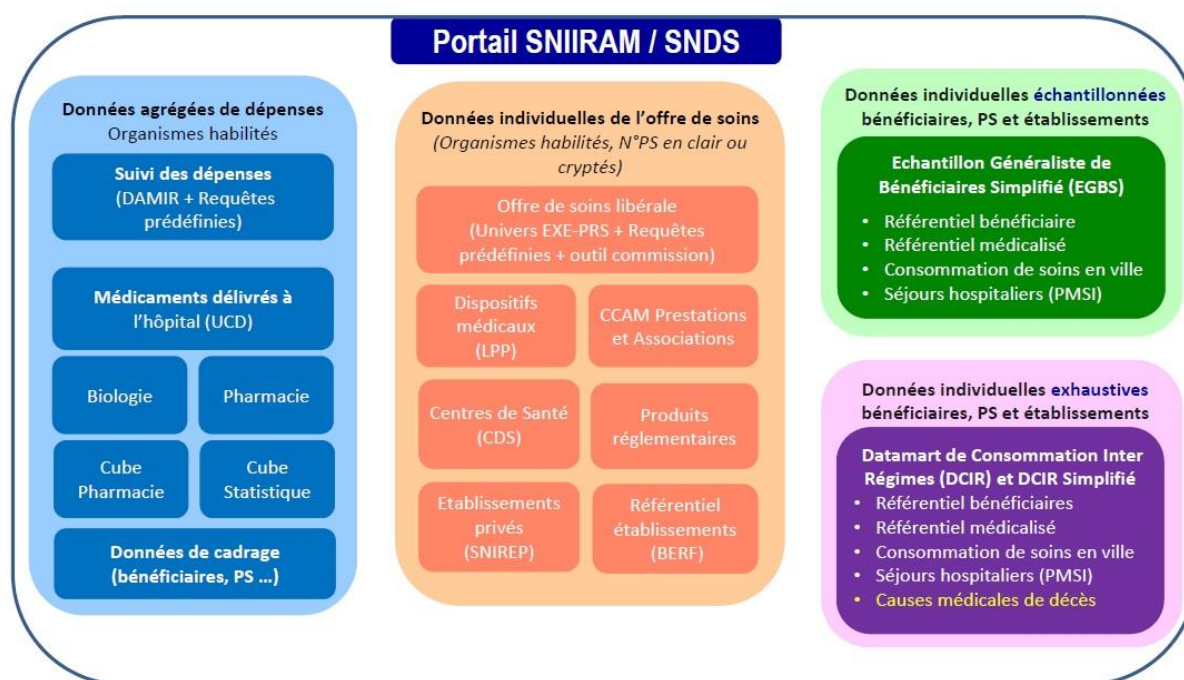


Figure 4 Offre de service du SNDS

Source : Diaporama de formation DCIRS-DCIR, CNAM, version de janvier 2021

C. Informations non disponibles dans le SNDS

Les informations socio-économiques contenues dans le SNDS sont limitées : seules les données sur le sexe, les dates de naissance et de décès et le fait de bénéficier ou non de certaines aides comme l'aide médicale de l'État (AME) ou la complémentaire santé solidaire (CSS), anciennement couverture maladie universelle complémentaire (CMU-C) et aide au paiement d'une complémentaire santé (ACS), sont disponibles. Les caractéristiques socio-économiques individuelles, comme le pays de naissance, le statut d'emploi, la catégorie socio-professionnelle, le revenu, ne sont pas disponibles. En revanche, un indice de défavorisation social est disponible au niveau communal. Par ailleurs, le SNDS ne dispose pas de données

cliniques comme l'indice de masse corporelle, la tension artérielle, ou les résultats des tests de laboratoire ou d'imagerie médicale. Les médicaments non remboursés ne sont pas non plus intégrés au SNDS, et s'il est possible d'estimer les doses journalières à partir des délivrances de médicaments, on ne peut en revanche connaître les dosages prescrits ni l'observance des traitements [278].

II. PRINCIPALES BASES ET CLASSIFICATIONS UTILISEES

DANS LES ANALYSES

Le Datamart de Consommation Inter Régime (DCIR) est une offre de service du SNDS permettant d'accéder de manière exhaustive aux données individuelles anonymisées des bénéficiaires, des prescripteurs et des établissements. Le DCIR a été ouvert à l'utilisation en avril 2017 et regroupait alors les données du SNIIRAM et du PMSI, ainsi qu'un référentiel des bénéficiaires et un référentiel médicalisé. Les données du CépiDc ont été ajoutées au DCIR en novembre 2017. Les sections suivantes présentent ces différentes bases de données, sur lesquelles ce travail de thèse s'est appuyé.

A. PMSI

Le PMSI est une base de données hospitalière, constituée et gérée par l'Agence technique de l'information sur l'hospitalisation (ATIH). Elle contient l'ensemble des hospitalisations dans les établissements publics et privés, réparties en quatre domaines : médecine, chirurgie et obstétrique (MCO), soins de suite et de réadaptation (SSR), psychiatrie (RIM-P) et hospitalisations à domicile (HAD).

L'objectif initial du PMSI était d'analyser l'activité médicale des établissements hospitaliers à des fins d'allocation budgétaire. Il contient des informations administratives (identification de l'établissement, durée de séjour, mode d'entrée et de sortie) et sociodémographiques (sexe, âge, lieu de résidence du patient), ainsi qu'un certain nombre d'informations médicales [280].

A chaque séjour hospitalier sont attribués un diagnostic principal (DP) et potentiellement un diagnostic relié (DR) ainsi qu'un ou plusieurs diagnostics associés (DA), codés selon la

Classification internationale des maladies, 10^{ème} révision (CIM-10). Cette dernière est proposée et recommandée par l’OMS. Ces diagnostics permettent de repérer des populations de patients à partir d’algorithmes définis. L’ensemble des codes CIM-10 utilisés lors de cette thèse sont présentés en annexe (Annexe 1). Les gestes ou actes pratiqués par les médecins, les chirurgiens-dentistes et les sages-femmes lors des hospitalisations sont également renseignés et codés selon la classification commune des actes médicaux (CCAM), une nomenclature de la Sécurité sociale française. L’ensemble des codes CCAM utilisés lors de cette thèse sont présentés dans en annexe (Annexe 2). Le PMSI contient également des données sur la consommation de certains médicaments et dispositifs médicaux, sur le nombre de consultations ou encore sur les prélèvements d'organes sur les personnes décédées.

B. Données de consommation des soins de ville

Le DCIR contient l’exhaustivité des données sur les prestations de soins médicaux et paramédicaux de ville, avec notamment les remboursements de médicaments, le type et le nombre de consultations, les actes médicaux, les dispositifs médicaux et des prélèvements biologiques. Pour chaque prestation, la date, le montant remboursé par l’Assurance Maladie et le reste à charge du patient sont détaillés [281]. Des informations sur les professionnels de santé sont également disponibles, comme le sexe, l’âge, la spécialité médicale ou le département d’exercice.

Les médicaments délivrés aux bénéficiaires sont codés selon plusieurs nomenclatures, dont la classification anatomique, thérapeutique et chimique (ATC), une classification internationale gérée par l’OMS, ainsi que deux nomenclatures utilisées en France : l’unité commune de dispensation (UCD) et le code identifiant de présentation (CIP). L’ensemble des codes ATC

utilisés lors de cette thèse sont présentés en annexe (Annexe 3). Il est important de noter que ces données renseignent sur la délivrance de médicaments en pharmacie, sans que l'on puisse savoir si ces derniers ont bien été consommés ou non par les bénéficiaires. Les recours à des dispositifs médicaux sont renseignés dans la nomenclature de la liste des produits et prestations (LPP). L'ensemble des codes LPP utilisés lors de cette thèse sont présentés en annexe (Annexe 4).

C. Référentiel des bénéficiaires

Le référentiel des bénéficiaires (table IR_BEN_R) est une base de données contenant des informations individuelles sociodémographiques sur les bénéficiaires. Ces informations comprennent le sexe, le mois et l'année de naissance, la date éventuelle de décès, la commune et le département de résidence, ainsi que l'organisme d'affiliation du bénéficiaire. La base inclut l'ensemble des bénéficiaires consommateurs (personnes ayant eu au moins un remboursement renseigné dans le SNDS) depuis la date d'archivage du DCIR, ainsi que les non-consommateurs (personnes n'ayant eu aucun remboursement renseigné dans le SNDS) depuis l'archivage pour les personnes couvertes par le RG (hors SLM) et certaines SLM et régimes pour des années plus récentes. Le référentiel est mis à jour quotidiennement pour les consommateurs à partir des flux de prestations de soins et mensuellement pour les non-consommateurs à partir des bases de données locales opérantes [283].

D. Référentiel médicalisé

Le référentiel médicalisé (table IR_IMB_R) contient les informations médicalisées des bénéficiaires, c'est-à-dire toutes les exonérations pour affections de longue durée (ALD),

maladie professionnelle, invalidité, accident du travail, pension militaire, etc. Ces informations proviennent des Services Médicaux des différents régimes [283]. Pour chaque ALD, un motif médical ou pathologie est renseigné selon la nomenclature CIM-10.

E. Causes de décès

Les données individuelles sur les causes médicales de décès ont été introduites dans le SNDS en 2017, et sont élaborées par le centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès (CépiDc) un laboratoire de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm), en collaboration avec l'Institut national de la statistique et des études économiques (Insee). Il s'agit des décès survenus sur le territoire français, en métropole et dans les départements d'outre-mer [283]. Les certificats de décès sont rédigés par des médecins selon un modèle établi par le ministère chargé de la santé, et sont ensuite transmis à l'Inserm de façon confidentielle. Le codage des causes médicales de décès est ensuite établi avec l'attribution d'un code à chaque maladie, traumatisme ou cause externe de décès mentionné sur le certificat, et l'identification et le codage de la cause initiale ou cause principale de décès [284]. Les causes de décès sont codées selon la nomenclature CIM-10.

III. COMPLEXITE DU REPERAGE DES PATIENTS ATTEINTS DE PATHOLOGIES CHRONIQUES DANS LE SNDS

Le repérage des populations de patients atteints de pathologies chroniques à partir du SNDS est complexe. L'absence de données cliniques implique de devoir s'appuyer sur le recours aux soins comme proxy pour repérer les individus. La complexité du repérage à partir du recours aux soins est très variable d'une pathologie à une autre. Dans le cas du cancer du poumon, le repérage est relativement simple, puisque tous les patients sont théoriquement pris en charge à l'hôpital au moins en partie, il peut donc se faire à partir du PMSI. Dans le cas de la BPCO, le repérage est plus complexe : il nécessite de combiner différents modes de prise en charge. Plusieurs types de bases de données doivent donc être mobilisées. De plus, certains soins ou traitements ne sont pas spécifiques à la BPCO mais peuvent également être administrés à des patients atteints d'autres pathologies pulmonaires. Cela implique de devoir effectuer des arbitrages entre la sensibilité et la spécificité de l'algorithme de repérage des patients.

Par ailleurs, le codage des diagnostics présente plusieurs difficultés pour le repérage des patients. Premièrement, le codage n'est jamais totalement fiable et peut comporter des erreurs. Deuxièmement, l'interprétation des codes est parfois complexe. Si certains codes sont précis et explicites, d'autres codes sont parfois plus vagues ou généraux. L'interprétation des codes nécessite donc l'expertise de professionnels de santé dans le domaine étudié, afin de faire des choix cohérents concernant l'inclusion ou non des différents codes.

Les algorithmes de repérage des populations d'étude de cette thèse sont détaillés dans le volet « Méthodes » des chapitres 3, 4 et 5.

IV. ASPECTS ETHIQUES ET REGLEMENTAIRES

L'accès aux données du SNDS et leur utilisation est conditionné au respect du référentiel de sécurité, visant à garantir la confidentialité et l'intégrité des données et la traçabilité des accès et autres traitements. Toutes les personnes traitant des données du SNDS sont soumises au secret professionnel.

La liste des établissements ayant un accès permanent aux données est fixée par décret. Suite au décret n° 2016-1871 du 26 décembre 2016 relatif au traitement de données à caractère personnel, l'Ined fait partie des organismes de recherche habilités à accéder aux données individuelles du SNDS, et dispose d'un profil de connexion permettant d'accéder à l'ensemble des bases avec un historique de 20 ans¹.

Avant d'accéder aux données, chaque institut a l'obligation de réaliser une analyse de risque, afin de s'assurer que les données sont correctement protégées par des mesures de sécurité adéquates. Le référentiel s'appuie notamment sur les mesures techniques et organisationnelles suivantes [283] :

- La pseudonymisation : pour chaque individu, l'ensemble des informations permettant de l'identifier (numéro d'inscription au répertoire – NIR, nom, prénom, adresse...) doit être remplacé par un pseudonyme, c'est-à-dire par un code alphanumérique ne permettant pas le rattachement à son identité ;

¹ Il s'agit d'un accès théorique puisque la plupart des bases ont été créées il y a moins de 20 ans. A terme l'Ined disposera d'un accès effectif à un historique de 20 ans.

- L'authentification : elle permet d'une part de contrôler les accès et d'autre part d'imputer les actions effectuées sur le système à une personne désignée. Par défaut, une authentification forte est exigée ;
- La traçabilité : l'ensemble des événements relatifs à la sécurité du système doit être tracé ;
- Cette traçabilité doit permettre de contrôler l'utilisation de données et de disposer de preuves pouvant être instruites en justice ;
- Aucun export de données ou résultat ne peut, dans ce cadre, être autorisé sans s'être assuré que les données ne présentent aucun risque de réidentification ;
- Le contrôle : il permet de s'assurer d'une utilisation des données conforme à la loi et au référentiel. Effectué à posteriori par le biais d'audits, il est notamment rendu possible par l'utilisation conjointe de la traçabilité et de l'authentification ;
- La sensibilisation et la formation des utilisateurs et des administrateurs.

Deux formations obligatoires sont dispensées par la CNAM avant l'autorisation d'accès aux données du SNDS. La première concerne l'architecture des données du SNIIRAM et dure une journée, la seconde concerne le DCIR ou DCIR simplifié et s'étend sur trois journées. Les agents doivent ensuite signer et prendre l'engagement de respecter la charte de la CNIL. Une fois que ces conditions sont réunies, un compte individuel de connexion SNDS est créé. La connexion au portail SNDS se fait à l'aide de l'identifiant individuel et d'une calculatrice délivrée par la CNAM, permettant de générer un code unique pour chaque connexion au serveur.

CHAPITRE 3 – IMPACT DE LA PANDEMIE DE COVID-19

SUR LES HOSPITALISATIONS POUR EABPCO

I. CONTEXTE

Les patients atteints de BPCO sont sujets à des exacerbations aiguës de leurs symptômes. Celles-ci sont déclenchées en premier lieu par les infections respiratoires virales (IRV) [41]. Les exacerbation légères ou modérées sont généralement traitées par des soins ambulatoires, mais les exacerbations sévères nécessitent une prise en charge hospitalière, avec une admission en unité de soins intensifs (USI) dans les cas les plus graves. Il a été montré qu'en cas d'infection à la Covid-19, les patients atteints de BPCO ont un risque accru de contracter une forme sévère ou de décéder par rapport au reste de la population [93,97–106]. De plus, lors des vagues pandémiques, tout contact avec le système hospitalier constituait un risque supplémentaire d'infection à la Covid-19 pour ces patients. Par conséquent, la prise en charge hospitalière des EABPCO sévères pendant la pandémie de Covid-19 représentait un enjeu de santé publique important.

Au cours de la pandémie de Covid-19, une diminution importante du nombre d'hospitalisations pour EABPCO a été observée dans le monde [108,109,113–165]. Celle-ci était particulièrement marquée lors des premiers mois de l'année 2020 [108,109,117,136,138], et s'est étendue en 2021 et en 2022 dans certains pays [118,153]. Pendant la pandémie, la mortalité intra-hospitalière lors des séjours pour EABPCO est apparue en hausse dans certains pays [108,115,129,132,140,147,148], et est restée stable dans d'autres pays par rapport aux années pré-pandémiques [121,125,126,135,154,156]. La part

des séjours hospitaliers pour EABPCO nécessitant une admission en USI est restée stable globalement [132,154,156], à l'exception d'une étude au Danemark observant diminution au début de l'année 2020 par rapport à 2019 [109]. Enfin, les effets de la pandémie sur la durée des séjours pour EABPCO étaient variables selon les études. Celle-ci est apparue plus longue pendant la pandémie dans certains contextes [127,141], plus courte dans d'autres contextes [108,143,147], et est restée inchangée dans la majorité des cas [125,126,132,133,140,148,154,156,162].

La situation des hospitalisations pour EABPCO pendant la pandémie n'avait jusqu'à présent pas été étudiée en France, un pays fortement touché par la pandémie de Covid-19, avec plus de 39 millions de cas et 168 000 décès au 14 avril 2024 [19]. De nombreuses mesures sanitaires ont été mises en œuvre, avec notamment plusieurs confinements stricts lors des premières vagues pandémiques. Ces mesures ont eu un impact sur le recours aux soins non liés à la Covid-19. Pendant les périodes de confinement, les hôpitaux ont suspendu la plupart des activités dites "non essentielles" pour se concentrer sur la prise en charge des cas graves de Covid-19.

Ce chapitre a pour objectif de décrire comment le volume des hospitalisations pour EABPCO, ainsi que plusieurs indicateurs associés à ces séjours, ont varié en France au cours des quatre premières années de la pandémie, en comparaison avec une période pré-pandémique. L'étude a fait l'objet d'un article publié en septembre 2022 dans la revue *Frontiers in Medicine* [285].

II. METHODES

A. Population d'étude

L'étude s'appuie sur les données du PMSI. La population d'étude concerne l'ensemble des séjours hospitaliers pour EABPCO entre janvier 2016 et août 2023. Nous avons repéré ces séjours à partir d'un algorithme validé par l'Institut de veille sanitaire (InVS) en 2009 [286] et adapté par Cavailles et al. en 2020 [287]. Cet algorithme s'appuie sur les diagnostics principaux (DP) et associés (DA) des séjours, codés selon la nomenclature CIM-10. Il inclut les patients âgés de 40 ans ou plus avec les diagnostics suivants :

- J44.0 ou J44.1 en DP ;
- J96.0 en DP et (J43 ou J44) en DA ;
- (J09–18 ou J20–22) en DP et (J43 ou J44) en DA ;
- (J43 ou J44) en DP et (J44.0 ou J44.1 ou J96.0 ou J09–18 ou J20–22) en DA.

Afin d'éliminer les hospitalisations programmées pour des examens ou visites de suivi, l'algorithme exclut les séjours de moins de deux jours, sauf si les patients sont décédés au cours de l'hospitalisation.

Cet algorithme est basé sur une définition stricte des EABPCO, privilégiant la spécificité à la sensibilité, afin d'éviter tout chevauchement avec l'asthme ou d'autres maladies pulmonaires chroniques, pour lesquelles certains diagnostics cliniques sont parfois proches.

B. Repérage des séjours avec un diagnostic de Covid-19

Parmi la population d'étude, nous avons identifié les séjours avec un diagnostic associé de Covid-19, à partir du code CIM-10 U07.1. Les séjours avec un diagnostic principal de Covid-19, qu'ils aient ou non un diagnostic associé d'EABPCO, n'ont pas été inclus.

Au début de la pandémie de Covid-19, un premier code U07 a été créé par l'OMS pour identifier les individus atteints de Covid-19. Par la suite, avec la mise en place des tests de Covid-19, ce code a été scindé en deux codes distincts, afin de distinguer les cas de Covid-19 confirmés par un test de laboratoire (U07.1) des cas de Covid-19 diagnostiqués cliniquement mais non confirmés par un test (U07.2). Toutefois, au moment de la création par l'OMS du code U07.2, l'ATIH avait préalablement diffusé des consignes de codage pour le PMSI, avec un code U07.1 et plusieurs déclinaisons permettant notamment de distinguer les cas identifiés (U07.10, U07.12 et U07.14) des cas non identifiés (U07.11 et U07.15 ; voir Annexe 1). Ce codage plus fin permettait également de repérer les personnes contact ou co-exposées mais non diagnostiquées (code U07.13). Nous avons décidé d'inclure tous les codes Covid-19 à l'exception de ce dernier.

C. Période d'étude

La période d'étude s'étendait de janvier 2016 à août 2023, date jusqu'à laquelle les données étaient disponibles au moment de l'étude. Les années 2016 à 2019 constituaient la période pré-pandémique, considérée comme période de référence. Les années 2020 à 2023 étaient ensuite scindées en deux grandes périodes pandémiques :

- La première période de janvier 2020 à décembre 2021 constituait la période d'étude initiale, ayant fait l'objet d'un article publié en septembre 2022 [285]. Elle représente une période de forte intensité pandémique avec des mesures de santé publique très strictes. Trois sous-périodes ont été étudiées plus particulièrement. Celles-ci représentaient globalement les trois premières vagues de la pandémie en France, au cours desquelles la vaccination contre la Covid-19 n'était pas disponible ou encore très peu diffusée :
 - (1) de mars à juin 2020 ;
 - (2) de septembre à décembre 2020 ;
 - (3) de janvier à mai 2021.
- La deuxième période de janvier 2022 à août 2023, ajoutée à l'étude *a posteriori*, permettant d'analyser les effets de la pandémie à plus long terme. Elle représente une période de moindre intensité pandémique, au cours de laquelle la majorité de la population était protégée par un schéma vaccinal complet contre la Covid-19.

D. Analyses statistiques

Les principaux indicateurs de cette étude étaient (1) les nombres mensuels d'hospitalisations pour EABPCO et (2) les taux de mortalité intra-hospitalière associée. Les admissions en unité de soins intensifs (USI) et les durées de séjour ont également été étudiés, ainsi que les diagnostics de Covid-19 et leurs associations avec la mortalité intra-hospitalière et les admissions en USI. Les analyses ont été stratifiées par sexe et par âge, en distinguant cinq groupes : 40–49 ans, 50–59 ans, 60–69 ans, 70–79 ans et 80 ans ou plus.

Nous avons estimé les risques relatifs (RR) des nombres mensuels d'hospitalisations pour EABPCO et des décès à l'hôpital lors de ces séjours à partir de régressions de Poisson, en comparant chaque période ou sous-période de la pandémie aux mois correspondants de la période pré-pandémique (2016–2019). Les nombres mensuels de séjours pour EABPCO ont été modélisés en ajustant sur le sexe et les groupes d'âge, avec des intercepts aléatoires pour les groupes d'âge et le mois, et en utilisant les données du recensement national de l'Insee comme *offset* [288]. Les nombres mensuels de décès à l'hôpital lors d'un séjour pour EABPCO ont été modélisés avec les mêmes variables d'ajustement et en utilisant les hospitalisations pour EABPCO comme *offset*.

Les nombres attendus de séjours et de décès entre 2020 et 2023 en l'absence de pandémie ont été obtenus par des régressions de Poisson en utilisant une méthode similaire, et en ajoutant une composante sinusoïdale afin de prendre en compte la saisonnalité. Pour estimer le nombre attendu de décès entre 2020 et 2023, nous avons appliqué les taux de mortalité intra-hospitalière observés en 2016–2019 aux séjours observés en 2020–2023. Le nombre de décès en excès pendant la pandémie a été estimé comme la différence entre les décès observés et les décès attendus sur cette période. Le même calcul a été appliqué à la sous-population des patients avec un diagnostic associé de Covid-19, afin d'estimer la part de surmortalité attribuable à la Covid-19.

E. Analyses de sensibilité

Nous avons effectué des analyses de sensibilité afin de tester la variabilité des résultats en fonction de trois facteurs : l'inclusion ou non de l'ensemble des séjours de moins de deux jours dans l'algorithme, l'inclusion ou non des séjours avec un diagnostic principal de Covid-19 et

un diagnostic associé de BPCO, et la définition des séjours pour EABPCO (définition stricte versus définition large).

Pendant la pandémie, il est possible que certains séjours pour EABPCO aient été codés en Covid-19 en diagnostic principal, soit par erreur, en raison de la proximité des symptômes, soit en cas d'une infection par Covid-19 simultanée à une EABPCO ou d'une EABPCO causée par une infection par Covid-19. L'analyse de sensibilité incluant les séjours avec un diagnostic principal de Covid-19 et un diagnostic associé de BPCO permet d'estimer l'ampleur de ce phénomène. Les diagnostics associés de BPCO ont été identifiés par le code CIM-10 J44, en distinguant les diagnostics d'EABPCO (codes J44.0 et J44.1) des diagnostics de BPCO sans mention d'un épisode aigu (codes J44.8 et J44.9).

La définition large des séjours pour EABPCO était basée sur un algorithme développé par Fuhrman et al [289], qui inclut tous les séjours avec un code CIM-10 J44 ou J43 en diagnostic principal et les séjours avec les mêmes codes ou combinaisons de codes que ceux décrits ci-dessus, quel que soit le type de diagnostic (principal ou associé).

III. RESULTATS

A. Description de la population

Au cours de la période d'étude, du 1^{er} janvier 2016 au 31 août 2023, 399 162 individus ont été hospitalisés pour EABPCO, pour un total de 720 947 séjours (Tableau 5). L'âge médian à l'admission était de 73 ans [intervalle interquartile (IIQ) 65 ; 82], et 450 363 (62%) séjours concernaient des hommes. Le taux de mortalité intra-hospitalière lors des séjours pour EABPCO était de 6,7% pour l'ensemble de la population. Ce taux était positivement associé avec l'âge, allant de 1,5% pour les individus âgés de 40 à 49 ans à 10,4% pour les individus âgés de 80 ans ou plus, et était légèrement plus élevé pour les hommes (7,2%) que pour les femmes (6,1%). Un peu plus d'un séjour sur cinq (21,5%) a fait l'objet d'une admission en USI. Cette proportion était sensiblement plus faible pour les patients âgés de 80 ans ou plus (13,3%). La durée médiane des séjours hospitaliers était de 8 jours [IIQ 5 ; 13], et s'étendait de 6 [IIQ 4 ; 10] pour les pour les individus âgés de 40 à 49 ans à 9 [IIQ 6 ; 13] pour les individus âgés de 80 ans ou plus.

Tableau 1 Nombre de séjours pour EABPCO, taux de mortalité intra-hospitalière et d'admission en USI et durée de séjour, par groupe d'âge et sexe (1^{er} janvier 2016–31 août 2023)

Groupe	Nombre de séjours pour EABPCO	Fréquence relative	Taux de mortalité intra-hospitalière	Taux d'admission en USI	Durée séjour médiane [IIQ] (jours)
40–49 ans	18 670	3%	1,5%	27,9%	6 [4 ; 10]
50–59 ans	78 181	11%	2,6%	28,1%	7 [4 ; 11]
60–69 ans	179 535	25%	4,6%	27,3%	7 [5 ; 12]
70–79 ans	206 941	29%	6,5%	22,9%	8 [5 ; 13]
80 ans ou plus	237 620	33%	10,4%	13,3%	9 [6 ; 13]
Hommes	450 363	62%	7,2%	21,7%	8 [5 ; 12]
Femmes	270 584	38%	6,1%	21,2%	8 [5 ; 13]
Total	720 947	100%	6,7%	21,5%	8 [5 ; 13]

Entre janvier 2020 et décembre 2021, 2 290 hospitalisations pour EABPCO comportaient également un diagnostic associé de Covid-19, soit 1,6% de l'ensemble des séjours pour EABPCO sur cette période (147 091 ; Tableau 6). Ce taux était deux fois plus élevé pour les individus âgés de 80 ans ou plus par rapport aux individus âgés de 40 à 49 ans (1,7% versus 0,8%) et était similaire entre les hommes et les femmes (respectivement 1,6% et 1,4%). Entre janvier 2022 et août 2023, 5 299 séjours pour EABPCO comportaient un diagnostic associé de Covid-19, soit 3,6% de l'ensemble des séjours pour EABPCO sur cette période (146 691).

Tableau 2 Taux de mortalité et d'admission en USI et durée de séjours lors des hospitalisations pour EABPCO (2016–2023)

Période	Nombre de séjours pour EABPCO	Taux de mortalité intra-hospitalière	Taux d'admission en USI	Durée de séjour médiane [IIQ] (jours)
Années 2016–2019	427 165	6,2%	21,5%	8 [5 ; 13]
Années 2020–2021	147 091	7,4%	21,2%	8 [5 ; 12]
avec DA de Covid-19	2 290	19,9%	32,4%	13 [7 ; 22]
sans DA de Covid-19	144 801	7,2%	21,0%	8 [5 ; 12]
Années 2022–2023*	146 691	7,6%	22,1%	8 [5 ; 12]
avec DA de Covid-19	5 299	11,1%	28,4%	12 [7 ; 20]
sans DA de Covid-19	141 392	7,5%	21,9%	8 [5 ; 12]

* Données incluses jusqu'en août 2023

B. Hospitalisations pour EABPCO

Le volume des hospitalisations pour EABPCO suit une forte tendance saisonnière, avec chaque année des niveaux élevés lors des mois hivernaux (de décembre à mars) et des niveaux plus bas lors des mois estivaux (de juillet à septembre). Cette saisonnalité a été observée clairement lors des années pré-pandémiques (2016–2019 ; Figure 5). Les années pandémiques ont marqué une rupture nette avec cette tendance, puisque le volume de séjours pour EABPCO n'a pas augmenté lors de l'hiver 2020–2021 et est restée aux niveaux estivaux tout au long de cette période. Le phénomène s'est reproduit dans une moindre mesure lors de l'hiver 2021–2022, où le nombre d'hospitalisations pour EABPCO est resté nettement inférieur aux niveaux pré-pandémiques, et la situation est finalement revenue à la normale lors de l'hiver 2022–2023, avec un volume d'hospitalisations globalement similaire au volume pré-pandémique.

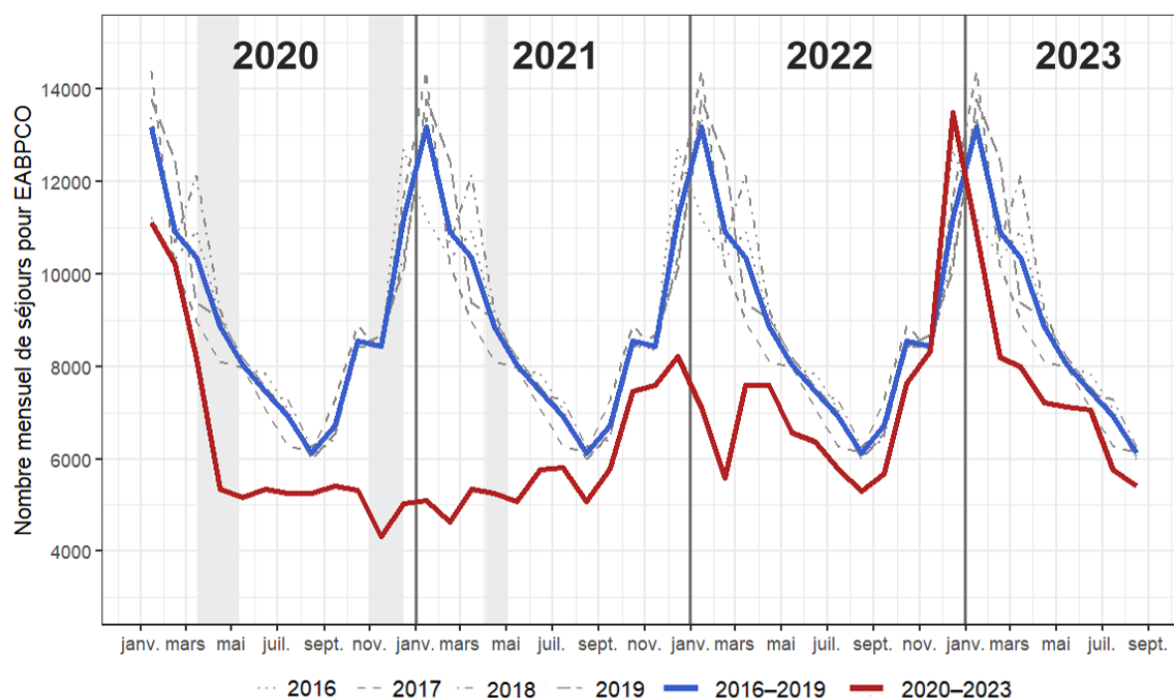


Figure 5 Tendances des hospitalisations pour EABPCO en périodes pré-pandémique (2016–2019) et pandémique (2020–2023)

Les valeurs des années 2016 à 2019 ont été utilisées comme références et la courbe 2016-2019 représente la moyenne de ces quatre années. Ces valeurs ont été répliquées 4 fois afin de les comparer à celles des 4 années pandémiques (2020 à 2023). Les zones grisées correspondent aux trois périodes de confinement en France.

Globalement, le nombre mensuel moyen de séjours pour EABPCO a diminué de 35% au cours des deux premières années pandémiques (2020–2021) par rapport aux années pré-pandémiques, passant de 8 899 à 6 129 séjours par mois (risque relatif (RR) 0,65 [intervalle de confiance à 95% (IC 95%) 0,65 ; 0,66] ; Tableau 7). L'écart s'est creusé au cours des trois sous-périodes pandémiques, passant d'une baisse de 34% lors de la première sous-période (RR 0,66 [IC 95% 0,65 ; 0,67]), à 45% lors de la deuxième sous-période (RR 0,55 [IC 95% 0,55 ; 0,56]) et à 53% lors de la troisième sous-période (RR 0,47 [IC 95% 0,46 ; 0,47]). Cette tendance à la baisse a été observée dans tous les groupes d'âge. Alors que les individus âgés de 40 à 79 ans ont connu une baisse d'une ampleur assez similaire (de -27% à -33%), ceux âgés de 80 ans ou

plus ont connu une baisse plus marquée par rapport aux 4 autres groupes d'âge réunis (-41%, RR 0,59 [IC 95% 0,58 ; 0,59]). Les hommes et les femmes ont connu une baisse de même ampleur durant les deux premières années de la pandémie.

Lors des années 2022–2023, le nombre mensuel moyen de séjours pour EABPCO est restée inférieure aux années pré-pandémiques, avec 7 335 séjours par mois, soit 23% de moins que sur la période 2016–2019 (RR 0,77 [IC 95% 0,77 ; 0,78]). La tendance était également plus marquée pour les individus âgés de 80 ans ou plus, qui ont connu une baisse de 35% (RR 0,65 [IC 95% 0,64 ; 0,65]) par rapport aux années pré-pandémiques. Les hommes ont connu une baisse plus marquée que les femmes sur cette période (-26% versus -20%).

Tableau 3 Risques relatifs [IC 95%] du nombre mensuel d'hospitalisations pour EABPCO pour les différentes périodes pandémiques, par rapport aux mêmes mois des années pré-pandémiques, par groupe d'âge et par sexe

Groupe	Mars–Juin 2020	Sep–Déc 2020	Jan–Mai 2021	2020–2021 (total)	2022–2023 (total)
40–49 ans	0,74 [0,68 ; 0,81]	0,61 [0,56 ; 0,66]	0,51 [0,47 ; 0,55]	0,71 [0,68 ; 0,73]	0,73 [0,70 ; 0,75]
50–59 ans	0,71 [0,69 ; 0,74]	0,55 [0,53 ; 0,58]	0,49 [0,47 ; 0,51]	0,68 [0,67 ; 0,70]	0,80 [0,79 ; 0,82]
60–69 ans	0,74 [0,72 ; 0,76]	0,60 [0,58 ; 0,62]	0,52 [0,51 ; 0,54]	0,72 [0,72 ; 0,73]	0,88 [0,88 ; 0,89]
70–79 ans	0,67 [0,66 ; 0,69]	0,58 [0,56 ; 0,59]	0,48 [0,47 ; 0,49]	0,66 [0,66 ; 0,67]	0,78 [0,78 ; 0,79]
80 ans ou plus	0,58 [0,57 ; 0,59]	0,50 [0,48 ; 0,51]	0,41 [0,40 ; 0,42]	0,58 [0,57 ; 0,58]	0,65 [0,64 ; 0,65]
Hommes	0,68 [0,67 ; 0,70]	0,57 [0,56 ; 0,58]	0,47 [0,46 ; 0,48]	0,66 [0,65 ; 0,66]	0,74 [0,73 ; 0,74]
Femmes	0,63 [0,61 ; 0,64]	0,52 [0,51 ; 0,53]	0,46 [0,45 ; 0,47]	0,64 [0,64 ; 0,65]	0,80 [0,80 ; 0,81]
Total	0,66 [0,65 ; 0,67]	0,55 [0,55 ; 0,56]	0,47 [0,46 ; 0,47]	0,65 [0,65 ; 0,66]	0,77 [0,77 ; 0,78]

Sur la période 2020–2021, nous avons estimé que le nombre observé de séjours pour EABPCO était de 31% [IC 95% 28% ; 34%] inférieur à ce qui aurait été attendu en l'absence de pandémie, avec 66 201 [57 707 ; 75 246] séjours en moins par rapport aux valeurs prédites (213 292 [204 798 ; 222 337] ; Tableau 8). Le déficit du nombre de séjours s'élevait à 28%

[26% ; 31%], soit 29 946 [26 128 ; 34 128] séjours en 2020, et à 34% [31% ; 37%], soit 36 218 [31 528 ; 41 222] séjours en 2021.

Sur la période 2022–2023, le nombre de séjours observé était de 18% [13% ; 23%] inférieur aux estimations basées sur les tendances pré-pandémiques, avec 32 002 [20 990 ; 43 966] séjours en moins par rapport aux 178 693 [167 681 ; 190 657] séjours prédits. Le déficit s'élevait à 18% [13% ; 23%] (19 438 [13 495 ; 25 880] séjours) en 2020 et à 17% [11% ; 23%] (12 555 [7 481 ; 18 164] séjours) en 2021.

Tableau 4 Nombres observés et attendus de séjours pour EABPCO pendant la pandémie (2020–2023)

Période	Séjours observés	Séjours attendus [IC 95%]	Observés - attendus [IC 95%]	Différence en % [IC 95%]
2020–2021	147 091	213 292 [204 798 ; 222 337]	-66 201 [-57 707 ; -75 246]	-31% [-28% ; -34%]
2020	75 999	105 945 [102 127 ; 110 127]	-29 946 [-26 128 ; -34 128]	-28% [-26% ; -31%]
2021	71 092	107 310 [102 620 ; 112 314]	-36 218 [-31 528 ; -41 222]	-34% [-31% ; -37%]
2022–2023	146 691	178 693 [167 681 ; 190 657]	-32 002 [-20 990 ; -43 966]	-18% [-13% ; -23%]
2022	87 056	106 494 [100 551 ; 112 936]	-19 438 [-13 495 ; -25 880]	-18% [-13% ; -23%]
2023*	59 635	72 190 [67 116 ; 77 799]	-12 555 [-7 481 ; -18 164]	-17% [-11% ; -23%]

* Données incluses jusqu'en août 2023

C. Mortalité intra-hospitalière

Au cours des années pré-pandémiques (2016–2019), le taux de mortalité intra-hospitalière des patients admis pour EABPCO est resté relativement stable, entre 5,8% et 6,7% en moyenne par mois. Les années pandémiques se démarquent par une hausse notable de la mortalité intra-hospitalière, tout d'abord lors de la première vague (mars–mai 2020) puis à partir du début de la deuxième vague (septembre 2020) jusqu'à la fin de la période observée (août 2023), avec des valeurs constamment plus élevées que les niveaux pré-pandémiques

(Figure 6). Contrairement aux tendances observées pour le volume de séjours, la mortalité intra-hospitalière n'est pas revenue aux niveaux pré-pandémiques lors de l'hiver 2022–2023.

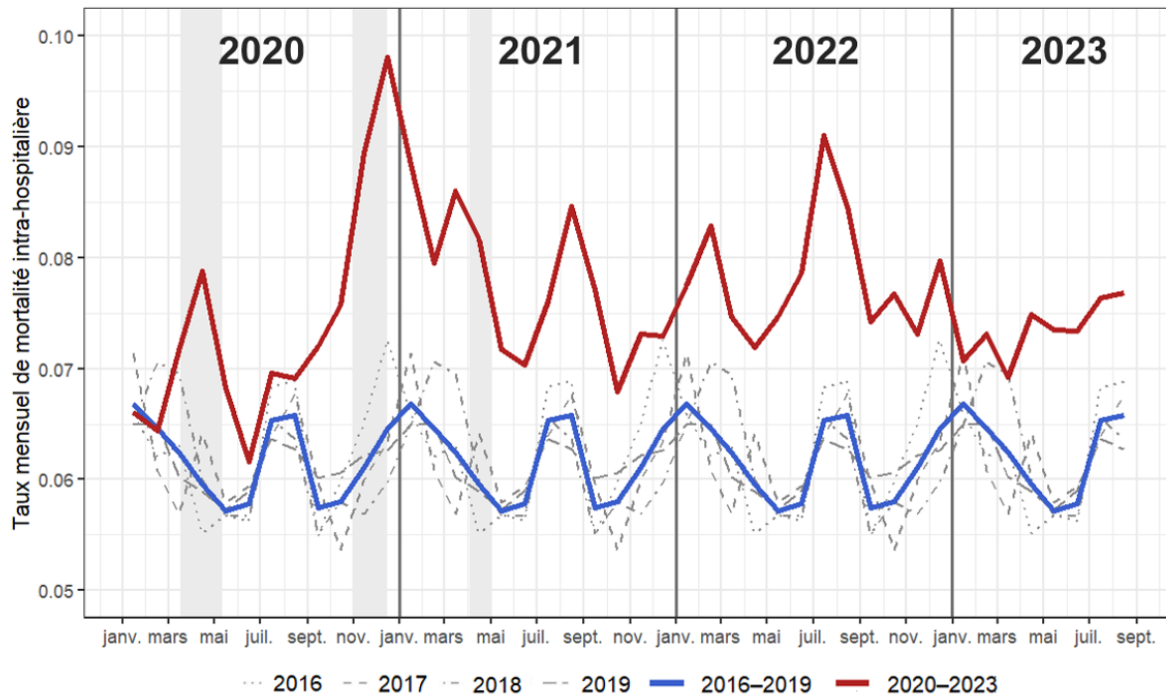


Figure 6 Tendances de la mortalité intra-hospitalière lors de séjours pour EABPCO en périodes pré-pandémique (2016–2019) et pandémique (2020–2023)

Les valeurs des années 2016 à 2019 ont été utilisées comme références et la courbe 2016–2019 représente la moyenne de ces quatre années. Ces valeurs ont été répliquées 4 fois afin de les comparer à celles des 4 années pandémiques (2020 à 2023). Les zones grisées correspondent aux trois périodes de confinement en France.

Globalement, le risque de mortalité intra-hospitalière pour les séjours pour EABPCO a augmenté de 24% entre les années pré-pandémiques et les deux premières années de la pandémie (2020–2021), passant de 6,2% à 7,6% de séjours aboutissant à un décès en moyenne entre les deux périodes (RR 1,24 [IC 95% 1,21 ; 1,27] ; Tableau 9). L'écart le plus important a été observé lors de la deuxième sous-période (de septembre à décembre 2020), où le risque de décès à l'hôpital était 42% plus élevé par rapport aux années pré-pandémiques (RR 1,42 [IC 95% 1,34 ; 1,49]). La mortalité intra-hospitalière a atteint un pic à 9,8% en

décembre 2020. La hausse de mortalité a été observée dans tous les groupes d'âge pendant les années pandémiques. Toutefois, le constat était moins marqué chez les patients âgés de 80 ans ou plus par rapport aux autres groupes d'âge (+20% RR 1,20 [IC 95% 1,18 ; 1,22]). Les tendances de mortalité intra-hospitalière étaient similaires chez les hommes et les femmes au cours des deux premières années pandémiques, à l'exception de la deuxième sous-période, où les hommes présentaient une surmortalité intra-hospitalière plus importante que les femmes (+47% versus +31%).

Au sein de l'ensemble des séjours, ceux avec un diagnostic associé de Covid-19 présentaient un taux de mortalité intra-hospitalière nettement plus élevé que les autres (20,1% contre 7,2%, RR 2,66 [IC 95% 2,41 ; 2,93]). Toutefois, les séjours sans Covid-19 ont tout de même connu une augmentation significative de la mortalité intra-hospitalière entre les années pré-pandémiques et les années 2020–2021, passant de 6,2% à 7,2% (RR 1,21 [IC 95% 1,18 ; 1,24]).

Lors des années 2022–2023, le risque de mortalité intra-hospitalière lors des séjours pour EABPCO est resté supérieur aux années pré-pandémiques, avec 7,6% de décès par mois, soit 26% de plus que sur la période 2016–2019 (RR 1,26 [IC 95% 1,23 ; 1,29]).

Lors de cette période, les séjours avec un diagnostic associé de Covid-19 présentaient également un taux de mortalité intra-hospitalière plus élevé que les autres, mais de façon moins marquée que lors des deux premières années de la pandémie (11,1% contre 7,5%, RR 1,43 [IC 95% 1,26 ; 1,59]).

Tableau 5 Risques relatifs [IC 95%] de décès à l'hôpital lors des séjours pour EABPCO au cours des différentes périodes pandémiques, par rapport aux mois correspondants des années de pré-pandémiques, par groupe d'âge et par sexe

Groupe	Mars-Juin 2020	Sep-Déc 2020	Jan-Mai 2021	2020-2021 (total)	2022-2023 (total)
40-49 ans	2,41 [1,39 ; 4,20]	1,98 [1,06 ; 3,68]	1,42 [0,79 ; 2,56]	1,48 [1,11 ; 1,97]	1,34 [0,97 ; 1,84]
50-59 ans	1,03 [0,79 ; 1,35]	1,29 [0,98 ; 1,69]	1,20 [0,94 ; 1,53]	1,15 [1,03 ; 1,29]	1,35 [1,24 ; 1,48]
60-69 ans	1,22 [1,08 ; 1,37]	1,43 [1,26 ; 1,62]	1,42 [1,27 ; 1,59]	1,28 [1,21 ; 1,35]	1,28 [1,21 ; 1,35]
70-79 ans	1,31 [1,19 ; 1,44]	1,55 [1,41 ; 1,71]	1,45 [1,33 ; 1,58]	1,31 [1,25 ; 1,37]	1,34 [1,28 ; 1,40]
80 ans ou plus	1,17 [1,08 ; 1,26]	1,34 [1,24 ; 1,45]	1,29 [1,21 ; 1,38]	1,20 [1,16 ; 1,24]	1,25 [1,21 ; 1,29]
Hommes	1,23 [1,15 ; 1,31]	1,47 [1,38 ; 1,56]	1,37 [1,29 ; 1,45]	1,25 [1,22 ; 1,29]	1,28 [1,25 ; 1,32]
Femmes	1,20 [1,09 ; 1,32]	1,31 [1,19 ; 1,45]	1,33 [1,23 ; 1,44]	1,23 [1,18 ; 1,28]	1,27 [1,22 ; 1,32]
Total	1,22 [1,15 ; 1,28]	1,42 [1,34 ; 1,49]	1,35 [1,29 ; 1,42]	1,24 [1,21 ; 1,27]	1,26 [1,23 ; 1,29]

Sur la période 2020-2021, nous avons estimé que le nombre de décès observés lors des séjours pour EABPCO était de 24% [IC 95% 19% ; 29%] supérieur à ce qui aurait été attendu en l'absence de pandémie, avec 2 103 [1 725 ; 2 466] décès en excès par rapport aux valeurs prédites (8 840 [8 477 ; 9 218] ; Tableau 10). L'écart s'élevait à 19% [14% ; 24%], soit 876 [687 ; 1 050] décès en excès en 2020, et à 29% [23% ; 35%], soit 1 227 [1 028 ; 1 420] décès en excès en 2021.

Sur la période 2022-2023, le nombre de décès observé était de 27% [20% ; 35%] supérieur aux estimations basées sur les tendances pré-pandémiques, avec 2 382 [1 822 ; 2 915] décès en excès par rapport aux 8 765 [8 232 ; 9 325] décès prédits. L'écart s'élevait à 32% [24% ; 40%] (1 638 [1 324 ; 1 932] décès en excès) en 2020 et à 21% [13% ; 29%] (747 [485 ; 989] décès en excès) en 2021.

Tableau 6 Nombres observés et attendus de décès à l'hôpital lors des séjours pour EABPCO pendant la pandémie (2020–2023)

Période	Décès observés	Décès attendus [IC 95%]	Observés - attendus [IC 95%]	Différence en % [IC 95%]
2020–2021	10 943	8 840 [8 477 ; 9 218]	+2 103 [+1 725 ; +2 466]	+24% [+19% ; +29%]
2020	5 487	4 611 [4 437 ; 4 800]	+876 [+687 ; +1 050]	+19% [+14% ; +24%]
2021	5 456	4 229 [4 036 ; 4 428]	+1 227 [+1 028 ; +1 420]	+29% [+23% ; +35%]
2022–2023	11 147	8 765 [8 232 ; 9 325]	+2 382 [+1 822 ; +2 915]	+27% [+20% ; +35%]
2022	6 787	5 149 [4 855 ; 5 463]	+1 638 [+1 324 ; +1 932]	+32% [+24% ; +40%]
2023*	4 360	3 613 [3 371 ; 3 875]	+747 [+485 ; +989]	+21% [+13% ; +29%]

* Données inclues jusqu'en août 2023

Concernant les séjours avec un diagnostic associé de Covid-19, nous avons estimé que sur la période 2020–2021, le nombre de décès observés était de 214% [202% ; 228%] supérieur à ce qui aurait été attendu en l'absence de pandémie, avec 311 [305 ; 317] décès en excès par rapport aux valeurs prédites (145 [139 ; 151] ; Tableau 11). L'écart s'élevait à 202% [191% ; 213%], soit 151 [148 ; 154] décès en excès en 2020, et à 228% [213% ; 243%], soit 160 [156 ; 163] décès en excès en 2021.

Sur la période 2022–2023, le nombre de décès observé était de 73% [62% ; 83%] supérieur aux estimations basées sur les tendances pré-pandémiques, avec 247 [225 ; 267] décès en excès par rapport aux 340 [320 ; 362] décès prédits. L'écart s'élevait à 72% [62% ; 82%] (185 [170 ; 200] décès en excès) en 2020 et à 74% [62% ; 87%] (61 [55 ; 67] décès en excès) en 2021.

Tableau 7 Nombres observés et attendus de décès à l'hôpital lors des séjours pour EABPCO avec un diagnostic associé de Covid-19 pendant la pandémie (2020–2023), et part de la surmortalité totale attribuable à la Covid-19

Période	Décès observés	Décès attendus [IC 95%]	Observés - attendus [IC 95%]	Différence en % [IC 95%]	Part des décès en excès [IC 95%]
2020–2021	456	145 [139 ; 151]	+311 [+305 ; +317]	+214% [+202% ; +228%]	15% [13% ; 18%]
2020	226	75 [72 ; 78]	+151 [+148 ; +154]	+202% [+191% ; +213%]	17% [15% ; 22%]
2021	230	70 [67 ; 74]	+160 [+156 ; +163]	+228% [+213% ; +243%]	13% [11% ; 15%]
2022–2023	587	340 [320 ; 362]	+247 [+225 ; +267]	+73% [+62% ; +83%]	10% [9% ; 12%]
2022	443	258 [243 ; 273]	+185 [+170 ; +200]	+72% [+62% ; +82%]	11% [10% ; 13%]
2023*	144	83 [77 ; 89]	+61 [+55 ; +67]	+74% [+62% ; +87%]	8% [7% ; 11%]

* Données incluses jusqu'en août 2023

Sur la période 2020–2021, la part de la mortalité en excès attribuable à la Covid-19 était de 15% [IC 95% 13% ; 18%], 17% [15% ; 22%] en 2020 et 13% [11% ; 15%] en 2021.

Sur la période 2022–2023, 10% [9% ; 12%] de la surmortalité observée était attribuable à la Covid-19, 11% [10% ; 13%] en 2020 et 8% [7% ; 11%] en 2021.

D. Admissions en unités de soins intensifs (USI)

Globalement, la proportion de séjours pour EABPCO impliquant une admission dans une unité de soins intensifs (USI) était similaire entre les années pré-pandémiques et pandémiques, passant de 21,5% lors des années 2016–2019 à 21,2% lors des années 2020–2021 et à 22,1% lors des années 2022–2023. Cette proportion a toutefois davantage fluctué lors des années pandémiques, avec un niveau légèrement plus bas entre mars et décembre 2021 par rapport aux mois correspondant des années pré-pandémiques (20,2% versus 21,6%) et un niveau légèrement plus élevé entre juin 2022 et février 2024 (23% versus 21,6% ; Figure 7).

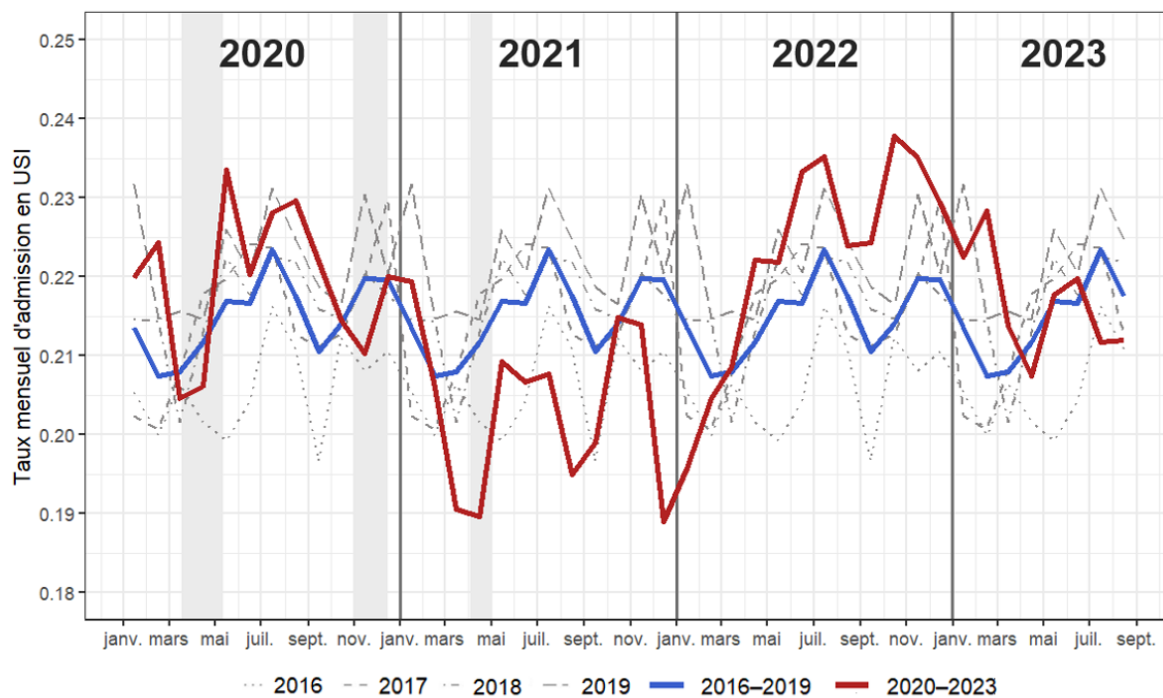


Figure 7 Tendence du taux d'admission en USI en périodes pré-pandémique (2016–2019) et pandémique (2020–2023)

Les valeurs des années 2016 à 2019 ont été utilisées comme références et la courbe 2016–2019 représente la moyenne de ces quatre années. Ces valeurs ont été répliquées 4 fois afin de les comparer à celles des 4 années pandémiques (2020 à 2023). Les zones grisées correspondent aux trois périodes de confinement en France.

En 2020–2021, les hospitalisations avec un diagnostic associé de Covid-19 ont plus fréquemment entraîné une admission en USI que les autres (32,4% contre 21,1%, RR 1,58 [IC 95% 1,46 ; 1,70] ; Tableau 6). Ce constat a été également observé dans une moindre mesure en 2022–2023, avec 28,4% d'admission en USI pour les séjours avec un DA de Covid-19 contre 21,9% pour les autres séjours (RR 1,33 [IC 95% 1,24 ; 1,42]).

Une légère augmentation de la mortalité intra-hospitalière a été observée pour les séjours impliquant une admission en USI entre les années pré-pandémiques et les années pandémiques, passant de 12,9% en 2016–2019 à 13,8% en 2020–2021 (RR 1,09 [IC 95% 1,05 ; 1,13]), et le taux s'est maintenu à 13,8% en 2022–2023 (RR 1,10 [IC 95% 1,06 ; 1,14]).

Toutefois, les séjours n'impliquant pas d'admission en USI ont connu une hausse encore plus marquée de la mortalité intra-hospitalière, passant de 4,4% en 2016–2019 à 5,8% en 2020–2021 (RR 1,39 [IC 95% 1,35 ; 1,43]), et à 5,9% en 2022–2023 (RR 1,41 [IC 95% 1,37 ; 1,45]).

E. Durée de séjour

La durée médiane des séjours pour EABPCO est restée stable à 8 jours [IIQ 5 ; 13 et 5 ; 12] tout au long de la période d'étude. Toutefois, pendant la pandémie, les séjours avec un DA de Covid-19 ont connu une durée de séjour médiane plus longue, à 13 jours [IIQ 7 ; 22] lors des années 2020–2021 et 12 jours [7 ; 20] lors des années 2022–2023 (Tableau 6).

La durée moyenne des séjours est également restée relativement stable à 10 jours au cours de la période d'étude, à l'exception de la première vague pandémique (mars–juin 2020), au cours de laquelle la durée moyenne a été raccourcie, avec notamment 8,6 jours en moyenne en mars 2020 et 9,4 en avril 2020 (Figure 8).

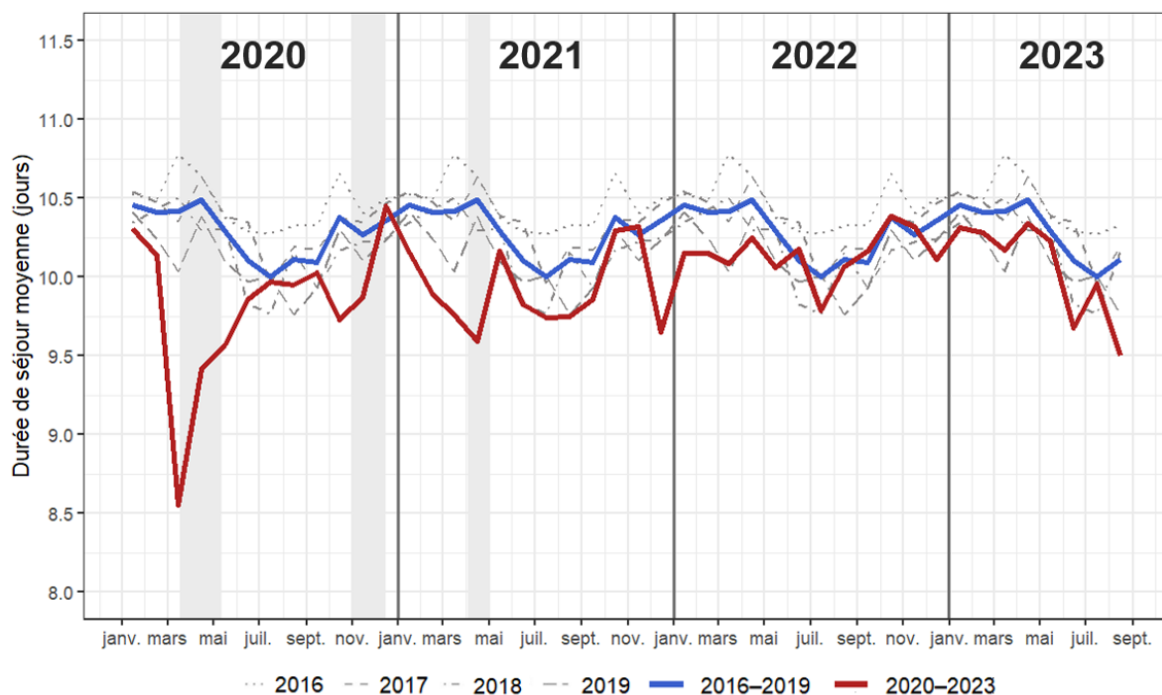


Figure 8 Tendances de la durée de séjour moyenne en périodes pré-pandémique (2016–2019) et pandémique (2020–2023)

Les valeurs des années 2016 à 2019 ont été utilisées comme références et la courbe 2016–2019 représente la moyenne de ces quatre années. Ces valeurs ont été répliquées 4 fois afin de les comparer à celles des 4 années pandémiques (2020 à 2023). Les zones grisées correspondent aux trois périodes de confinement en France.

F. Analyses de sensibilité

La proportion de séjours de moins de deux jours parmi l'ensemble des séjours pour EABPCO était plus importante pendant les années pandémiques que pendant les années pré-pandémiques (14% et 10%, respectivement). Toutefois, les analyses de sensibilité ont révélé que les tendances des hospitalisations pour EABPCO ne variaient pas sensiblement selon que les séjours de moins de deux jours étaient inclus ou non (Figures 5 et 9). De même, les tendances de la mortalité intra-hospitalière étaient similaires selon l'inclusion ou non de l'ensemble des séjours de moins de deux jours.

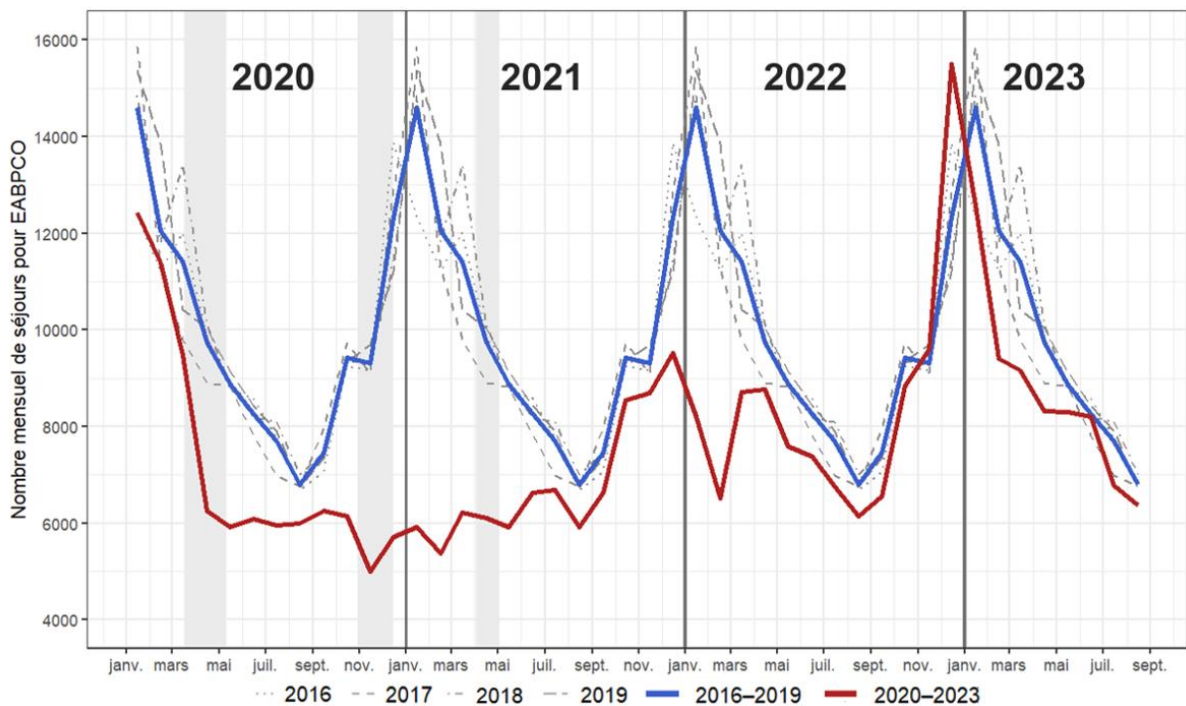


Figure 9 Tendances des hospitalisations pour EABPCO en périodes pré-pandémique (2016–2019) et pandémique (2020–2023) – algorithme incluant tous les séjours de moins de deux jours

La Figure 10 montre les tendances des hospitalisations pour EABPCO selon inclusion ou non des séjours avec un diagnostic principal de Covid-19 et un diagnostic associé de BPCO. L'inclusion des séjours avec un diagnostic principal de Covid-19 et un diagnostic associé d'EABPCO n'a qu'un impact marginal sur les tendances des hospitalisations pour EABPCO. L'inclusion des séjours avec un diagnostic principal de Covid-19 et un diagnostic associé de BPCO sans mention d'un épisode aigu impacte davantage les tendances, avec notamment un nombre de séjours plus important lors de l'hiver 2020–2021, sans pour autant contrebalancer le constat global d'une baisse marquée des hospitalisations pour EABPCO pendant la pandémie.

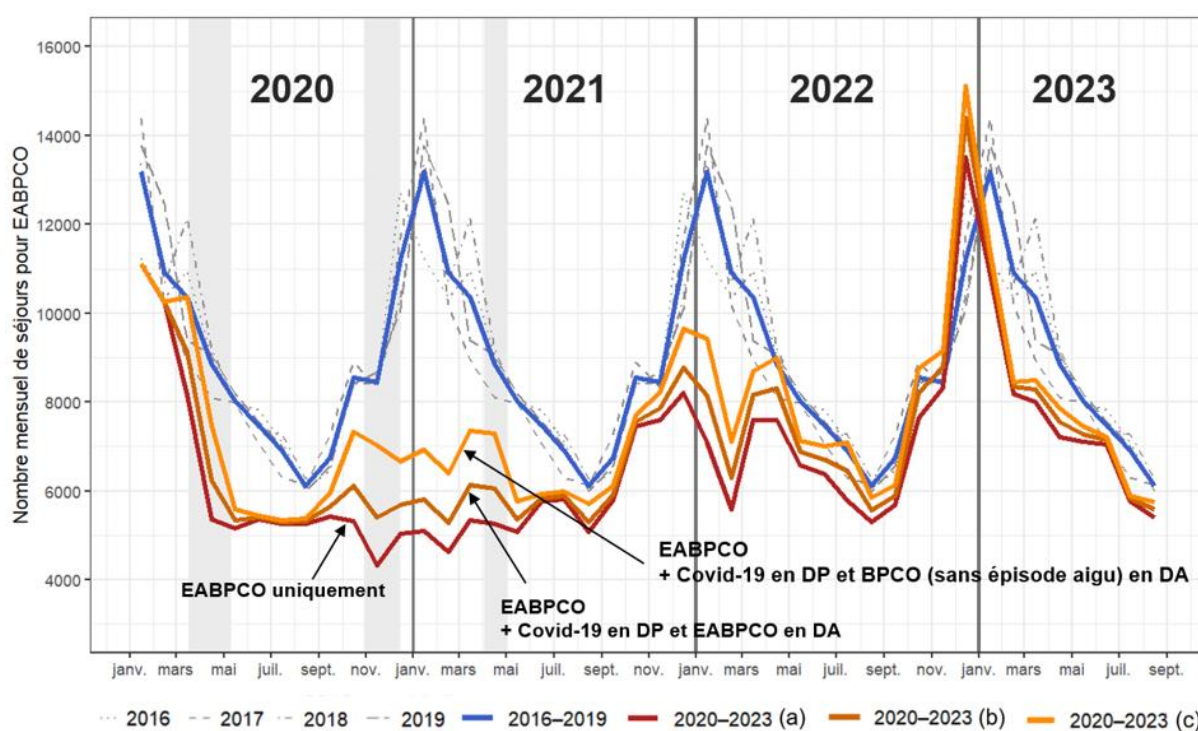


Figure 10 Tendances des hospitalisations pour EABPCO en périodes pré-pandémique (2016–2019) et pandémique (2020–2023), selon inclusion ou non des séjours pour Covid-19 en diagnostic principal

Enfin, les résultats basés sur une définition plus large des EABPCO, à partir de l’algorithme développé par Fuhrman *et al.*, étaient très similaires à ceux obtenus avec l’algorithme utilisé dans cette étude (Figures 5 et 11).

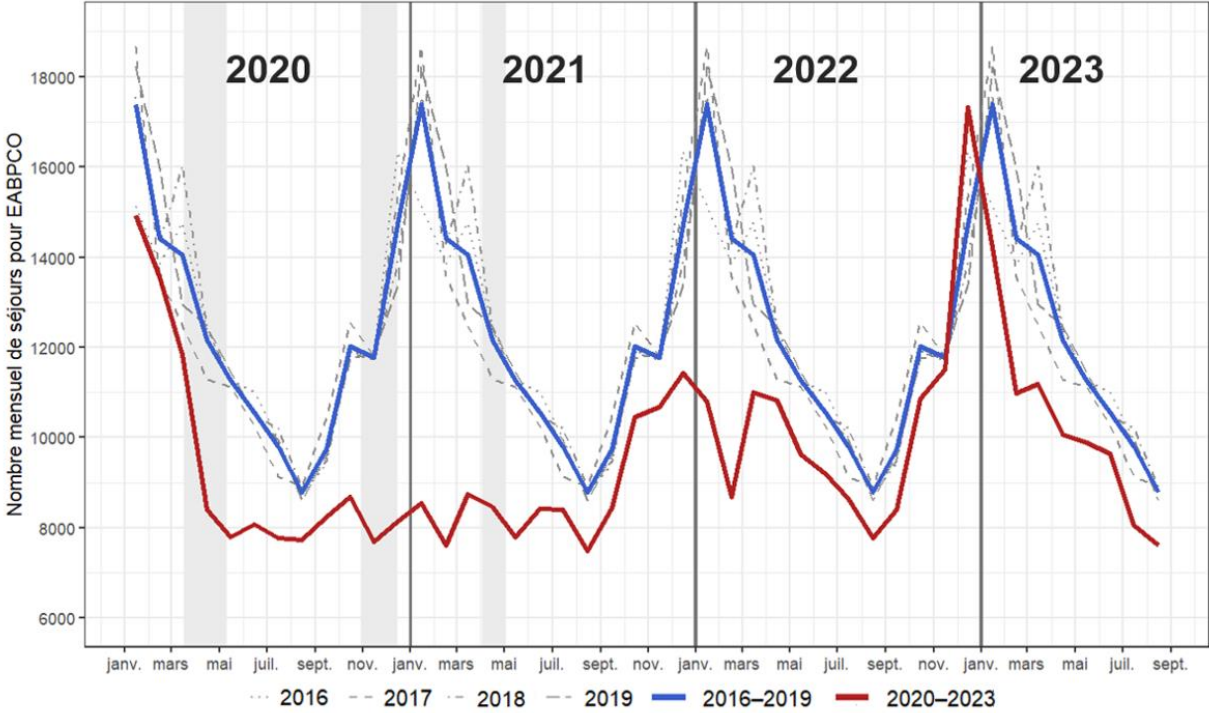


Figure 11 Tendances des hospitalisations pour EABPCO en périodes pré-pandémique (2016–2019) et pandémique (2020–2023) – algorithme basé sur une définition large des EABPCO

IV. DISCUSSION

A. Principaux résultats

L'étude présentée dans ce chapitre analyse en détail les hospitalisations pour EABPCO à l'échelle nationale au cours des années pandémiques 2020 à 2023, par rapport aux années pré-pandémiques 2016 à 2019. Les principaux résultats de cette étude sont (1) une diminution conséquente et durable du nombre d'hospitalisations pour EABPCO lors de la pandémie de Covid-19, s'étendant jusqu'à l'automne 2022 et, parallèlement, (2) une augmentation substantielle de la mortalité intra-hospitalière associée tout au long de la pandémie.

B. Interprétation et comparaison des résultats

1) Hospitalisations pour EABPCO

Une réduction des hospitalisations pour EABPCO lors de la pandémie de Covid-19 a été largement documentée dans la littérature, notamment au cours de la première vague, avec des estimations allant de -42% à -48% parmi les études nationales [108,109,117,136,138]. En cohérence avec des études couvrant les deuxième et troisième années de la pandémie [118,120,124,149,150,153], nous observons que ce phénomène a persisté bien au-delà des premiers mois de la pandémie, avec une baisse globale de 35% des hospitalisations pour EABPCO sur les années 2020–2021, et 66 000 séjours de moins que ce qui était attendu en l'absence de pandémie, et de 23% sur les années 2022–2023, avec 32 000 séjours de moins qu'attendu. Cette baisse pourrait être légèrement surestimée du fait que certains séjours pour EABPCO ont pu être codés en Covid-19 en diagnostic principal, comme le montrent les

analyses de sensibilité, mais elle reste toutefois très marquée. En contraste, les hospitalisations pour des causes autres que la Covid-19 n'ont diminué que de 13% en France en 2020 par rapport à 2019 [290], avant de revenir à la normale ensuite, ce qui indique que la baisse a été plus marquée pour les hospitalisations pour EABPCO.

Plusieurs facteurs sont susceptibles d'avoir contribué à cette forte baisse. Tout d'abord, les mesures de santé publique mises en place ont probablement eu un effet protecteur sur la survenue des exacerbations de la BPCO, essentiellement à travers une réduction substantielle de la circulation des IRV, le principal facteur déclencheur des EABPCO [40,41,291]. Une étude menée à Singapour a montré une réduction du nombre d'EABPCO liées aux IRV au cours des premiers mois de la pandémie [157]. A Hong-Kong, une augmentation de l'utilisation des masques a été associée à une diminution du nombre d'admissions pour EABPCO [126]. Une autre étude menée aux États-Unis a montré une corrélation positive entre les admissions pour BPCO et le volume des IRV au niveau communautaire [154]. La présente étude montre qu'en France, contrairement à ce qui avait été observé durant les années pré-pandémiques, le nombre de séjours hospitaliers pour EABPCO est resté bas durant les mois hivernaux de la période pandémique, saison durant laquelle la circulation des IRV est habituellement élevée. Le phénomène était plus marqué à l'hiver 2020–2021, où les mesures sanitaires étaient strictes, avec plusieurs confinements, et observé dans une moindre mesure à l'hiver 2021–2022, où celles-ci étaient plus souples. En outre, la couverture vaccinale contre la grippe a fortement augmenté en France en 2020 par rapport à 2019 [292]. Cela suggère qu'une diminution réelle des EABPCO a eu lieu en raison d'une moindre exposition aux IRV, conduisant à une réduction des besoins en soins hospitaliers de cette population [109]. Par ailleurs, les patients atteints de BPCO ont démontré une stricte observance des règles sanitaires pendant la pandémie dans certains pays, ainsi qu'une plus grande observance de

leurs traitements [113,134,159,167,168,171,246,247]. Enfin, la réduction de la pollution atmosphérique observée en France en 2020 a vraisemblablement constitué un autre effet protecteur sur la survenue des EABPCO [42,293]. Deux études réalisées en Grèce et au Mexique a montré une possible association entre la qualité de l'air et la survenue des EABPCO [163,166].

Cependant, le contexte pandémique a également eu des effets négatifs sur la santé des patients atteints de BPCO, avec une détérioration de leur santé mentale due à l'isolement [156,167,172,175,177,178] et une réduction de leur activité physique [156,167]. Ces aspects représentent des facteurs de risque pour les EABPCO et pourraient donc atténuer légèrement les effets protecteurs mentionnés ci-dessus sur les patients atteints de BPCO.

D'autre part, des changements dans les modes de recours aux soins pendant la pandémie pourraient avoir contribué à la diminution des hospitalisations pour EABPCO. Plusieurs études ont fait état de non-recours ou de renoncement aux soins hospitaliers chez les patients atteints de BPCO par crainte d'infection à la Covid-19 [144,156,171,245], alors que les hôpitaux étaient surchargés lors des premières vagues de la pandémie. Ces aspects peuvent avoir conduit à un déplacement de certains soins hospitaliers vers les soins de ville. Certains patients qui auraient normalement été admis à l'hôpital ont pu être traités en ambulatoire. En outre, le développement des soins à distance (télémédecine) et de l'automédication pourrait également avoir contribué à un moindre recours aux soins hospitaliers pour les patients atteints de BPCO [167,172,240,241]. Cependant, cette hypothèse n'est pas soutenue par une partie de la littérature. Dans une étude menée au Pays de Galles, une réduction des consultations de soins primaires pour EABPCO a été observée en 2020 par rapport aux années précédentes [117]. De plus, le nombre d'EABPCO prises en charge en dehors de l'hôpital a

également baissé dans plusieurs pays pendant la pandémie [113,117,124,149,151]. Une autre étude menée en Angleterre, en revanche, fait état d'une augmentation des exacerbations prises en charge par les soins de ville en 2020 par rapport à 2019, mais cette étude est limitée à une seule clinique [167].

Enfin, une autre hypothèse pour expliquer la réduction du nombre d'hospitalisations pour EABPCO pourrait être une surmortalité parmi les patients atteints de BPCO sévère. Certains de ces patients pourraient être décédés de la Covid-19 ou en raison d'un accès réduit aux soins de santé. Toutefois, cette hypothèse n'est pas soutenue par des études nationales menées au Danemark et en Slovénie, où la mortalité toutes causes a diminué chez les patients atteints de BPCO, indépendamment du stade de la maladie [108,109].

2) Mortalité intra-hospitalière

Le deuxième résultat principal de cette étude est une hausse de la mortalité intra-hospitalière lors des séjours pour EABPCO, observée tout au long de la pandémie, avec une proportion de décès à l'hôpital de 24% plus élevée lors des années 2020–2021 par rapport aux niveaux pré-pandémiques, et 2 100 décès en excès estimés, et de 26% lors des années 2022–2023, avec 2 400 décès en excès estimés.

Plusieurs raisons peuvent expliquer ce constat. En premier lieu, nous avons estimé que la Covid-19 était directement responsable de 15% de la surmortalité observée en 2020–2021 et de 10% de celle observée en 2022–2023. Ceci s'explique par le fait que les séjours avec un diagnostic associé de Covid-19, bien qu'ils ne représentent qu'une faible part de la population (1,6% en 2020–2021 et 3,3% en 2022–2023), présentaient des taux de mortalité intra-hospitalière nettement plus élevés que les autres, avec près de 20% de décès à l'hôpital

lors des deux premières années de la pandémie, et de 11% lors des deux années suivantes, contre 7–8% pour les séjours sans diagnostic associé de Covid-19. Ces résultats sont en accord avec plusieurs études de la littérature montrant une vulnérabilité accrue pour les patients atteints de BPCO en cas d'infection à la Covid-19 [93,97–106]. La différence entre les deux périodes pandémiques peut s'expliquer par la mise en place des campagnes de vaccination massives contre la Covid-19.

En second lieu, il est possible qu'un certain nombre de patients dont l'état de santé aurait nécessité une admission en USI lors de leur séjour pour EABPCO n'aient pas pu en bénéficier en raison de la surcharge de ces services durant les phases critiques de la pandémie, contribuant ainsi à la surmortalité intra-hospitalière. En effet, l'augmentation de la mortalité intra-hospitalière était significativement moindre pour les séjours avec admission en USI que pour les séjours sans admission en USI, alors que la proportion de séjours impliquant une admission en USI est restée relativement stable au cours de la période d'étude (entre 21% et 22%). Toutefois, lors des années 2022–2023, l'intensité de la pandémie était moindre et les hôpitaux étaient moins surchargés. A cette période le taux d'admission en USI n'a que très légèrement augmenté. L'hypothèse d'un accès restreint aux USI entraînant une surmortalité intra-hospitalière chez certains patients reste donc à confirmer.

En troisième lieu, le profil clinique des patients admis à l'hôpital pourrait avoir évolué au cours de la période étudiée, avec une proportion plus élevée de cas graves parmi les admissions à l'hôpital lors des années pandémiques par rapport aux années pré-pandémiques. Cela pourrait être dû au fait que certains cas légers ou modérés ont eu recours à des soins ambulatoires pour éviter un risque d'infection à la Covid-19 en milieu hospitalier, et/ou à des retards dans la prise en charge médicale pour certains patients au cours de la première vague,

ayant entraîné une augmentation de la gravité. La littérature sur le sujet ne permet toutefois pas de confirmer clairement cette hypothèse. Deux études réalisées en Espagne ont obtenu des résultats opposés : la première a observé que le profil clinique des patients admis pour EABPCO lors de la première vague était plus sévère que lors des années précédentes [294], la deuxième a observé une plus grande proportion de cas légers ou modérés (mesurée par la sévérité des exacerbations et le score au CAT) parmi les patients hospitalisés à la même période [134]. D'autres études aux Pays-Bas et en Irlande n'ont pas observé de différence dans le profil des patients hospitalisés pour EABPCO pendant la pandémie [125,160], et une étude aux Etats-Unis a observé une baisse de même ampleur des hospitalisations pour EABPCO légères et sévères [159].

Enfin, le cas des patients âgés de 80 ans ou plus semble paradoxal. Alors qu'ils ont connu une diminution plus importante des hospitalisations pour EABPCO pendant la pandémie par rapport aux autres groupes d'âge, ils n'ont pas connu de surmortalité intra-hospitalière plus importante. L'une des explications pourrait être une surmortalité extra-hospitalière pour cette sous-population, certains cas graves ayant pu décéder sans avoir eu recours à des soins hospitaliers.

C. Forces et limites de l'étude

La principale force de cette étude réside dans la richesse et la complétude des données du PMSI. Etant exhaustive au niveau national, cette base nous a permis d'obtenir des résultats robustes et fiables en couvrant les quatre premières années de la pandémie. Il s'agit de l'étude à plus large échelle réalisée jusqu'alors, tant au niveau de la taille de la population (399 162 individus, 720 947 séjours) que de l'étendue de la période couverte. C'est également, à notre

connaissance, la seule étude à analyser conjointement les tendances des admissions pour EABPCO, la mortalité intra-hospitalière associée, les admissions en USI et les durées de séjours, tout en distinguant les séjours avec un diagnostic associé de Covid-19 des autres séjours.

Cette étude présente également plusieurs limites. En effet, nous manquons d'informations pour établir des liens de causalité entre les tendances observées et les facteurs explicatifs suggérés. Pour explorer davantage les questions en jeu, il faudrait disposer d'informations précises sur l'état clinique des patients, les mesures sanitaires, ou encore la pollution atmosphérique. De même, le PMSI ne contenant pas d'informations cliniques détaillées sur les patients, nous n'avons pas été en mesure de valider le diagnostic des EABPCO. Il s'agit toutefois d'une limite commune à toutes les études effectuées à partir de bases de données médico-administratives. Pour résoudre ce problème, nous avons utilisé deux algorithmes validés pour identifier les EABPCO et ceux-ci ont donné des résultats convergents. Par ailleurs, il pourrait y avoir eu une sous-estimation des cas de Covid-19 identifiés, en raison du manque d'accès aux tests PCR au début de la pandémie.

D. Conclusion

Cette étude fournit des tendances fiables à long terme sur les hospitalisations pour EABPCO et la mortalité intra-hospitalière associée au niveau national, reflétant les effets directs et indirects de la pandémie. Ces résultats suggèrent que la pandémie de Covid-19 et les mesures sanitaires mises en place pour y faire face ont eu un fort impact sur l'incidence des EABPCO et la prise en charge hospitalière des patients atteints de BPCO. Toutefois, ces analyses effectuées à partir de données hospitalières nécessitent d'être complétées par une étude de

la mortalité toutes causes en population générale, afin d'explorer l'impact global de la pandémie sur la santé des patients atteints de BPCO.

CHAPITRE 4 – IMPACT DE LA PANDEMIE DE COVID-19

SUR LA MORTALITE DES PATIENTS ATTEINTS DE BPCO

I. CONTEXTE

Les patients atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) constituent une population vulnérable en raison de leur âge relativement avancé et des comorbidités fréquemment associées à leur maladie. En cas d'infection par la Covid-19, ils présentent un risque accru de contracter une forme grave ou de décéder par rapport au reste de la population [93,97–106], tout particulièrement lorsqu'ils sont atteints d'une forme sévère de la maladie [107]. Par conséquent, les patients atteints de BPCO pourraient avoir subi un impact plus important de la pandémie en termes de mortalité. Toutefois, les impacts directs et indirects de la pandémie sur ces patients sont complexes à analyser, car plusieurs facteurs sont potentiellement entrés en jeu, avec des effets contradictoires.

Premièrement, un effet de moisson a pu se produire, c'est-à-dire une surmortalité due à un choc exogène anticipant le décès des catégories les plus fragiles de la population, et compensée ensuite par une baisse de la mortalité dans les semaines ou mois suivants [295–297]. Si un tel effet a eu lieu lors de la pandémie de Covid-19, on pourrait s'attendre à une hausse de la mortalité toutes causes pendant les vagues pandémiques, suivie d'une baisse dans les mois suivants. Deuxièmement, la réorganisation des soins hospitaliers pour la prise en charge des patients atteints de Covid-19 et le renoncement aux soins par crainte d'infection par la Covid-19 [144,156,171,245] ont pu perturber les parcours de soins des patients atteints de maladies chroniques, avec de potentielles conséquences néfastes sur la santé de ces

derniers [115,298]. Dans ce cas, on pourrait s'attendre à ce que la mortalité toutes causes ait augmenté pendant les vagues pandémiques et potentiellement dans les mois qui ont suivi. Troisièmement, les mesures sanitaires mises en œuvre, notamment le confinement, la fermeture de certains lieux publics et les consignes de port du masque et de distanciation sociale, ont pu avoir eu un effet protecteur sur la santé des patients atteints de BPCO, notamment en réduisant sensiblement la circulation des virus respiratoires, le principal facteur déclencheur des exacerbations aiguës de BPCO (EABPCO) [109,126,154,157]. Dans ce cas, on pourrait s'attendre à ce que la mortalité non associée à la Covid-19 ait diminué pendant les vagues pandémiques, en particulier pour les décès liés à des causes respiratoires.

Une diminution substantielle du nombre d'hospitalisations pour EABPCO a été observée dans le monde entier pendant la pandémie de Covid-19 [108,109,113–165,285], et les rares études sur la mortalité toutes causes des patients atteints de BPCO ont montré que celle-ci avait plutôt baissé pendant la pandémie [108,109]. Toutefois, ces résultats nécessitent d'être confirmés par des études à grande échelle ; en particulier dans un contexte de forte intensité pandémique. La France présente un intérêt à cet égard, car ce fut l'un des pays les plus fortement touchés par la pandémie de Covid-19, notamment lors de la première vague [19,299]. Par ailleurs, afin de déterminer s'il y a eu un effet spécifique – bénéfique ou néfaste – pour les patients atteints de BPCO, il convient de mettre en perspective l'effet de la pandémie sur la mortalité de ces patients par rapport à la situation observée en population générale.

L'objectif de ce chapitre est donc de décrire l'évolution de la mortalité des patients atteints de BPCO en France par rapport à une population témoin, en comparant l'année 2020 aux années pré-pandémiques 2017–2019, afin d'analyser les effets directs et indirects de la

pandémie. Cette étude a fait l'objet d'un article publié en février 2024 dans la revue *International Journal of Public Health* [300].

II. METHODES

A. Conception de l'étude et définition des variables

La période d'étude s'étendait de janvier 2017 à décembre 2020 et était divisée en deux périodes principales : les années pré-pandémiques 2017 à 2019 et l'année pandémique 2020. Au sein de l'année 2020, nous avons identifié les deux premières vagues de la pandémie de Covid-19 à partir des données du CépiDc, avec un seuil de 100 décès par Covid-19 en cause principale par jour à l'échelle nationale (les périodes avec au moins 100 décès par Covid-19 par jour étaient considérées comme vagues pandémiques). Ainsi, l'année 2020 a été divisée en quatre sous-périodes :

- (1) du 1er janvier au 16 mars ;
- (2) du 17 mars au 22 mai (première vague pandémique) ;
- (3) du 23 mai au 11 octobre (entre deux vagues) ;
- (4) du 12 octobre au 31 décembre (deuxième vague pandémique).

Dans les analyses, ces quatre sous-périodes ont été comparées aux sous-périodes correspondantes des années pré-pandémiques. Les deuxième et troisième sous-périodes ont été spécifiquement étudiées pour analyser les effets directs et indirects de la première vague de Covid-19.

De plus, les régions administratives françaises ont été classées en fonction de l'intensité de la première vague de la pandémie, mesurée par le nombre de décès par Covid-19 en cause principale pour 100 000 personnes-années. Deux groupes de régions ont été constitués :

- Les régions les plus affectées (30% de la population française totale) :
 - o Grand Est (403 décès par Covid-19 pour 100 000 personnes-années lors de la première vague)
 - o Île-de-France (303)
 - o Bourgogne-Franche-Comté (256)

- Les régions les moins affectées (23% de la population française totale) :
 - o Bretagne (60 décès par Covid-19 pour 100 000 personnes-années lors de la première vague)
 - o Nouvelle-Aquitaine (46)
 - o Occitanie (46)

En utilisant un algorithme basé sur le recours aux soins dans le SNDS, 4 cohortes de patients atteints de BPCO ont été constituées, identifiées au 1^{er} janvier de chaque année 2017 à 2020 et suivies jusqu'au 31 décembre de l'année correspondante, soit une année entière. Les patients ont été identifiés à partir de leur recours aux soins lors des années précédant leur inclusion dans la cohorte. Il n'y a donc pas eu de chevauchement entre les périodes de repérage et de suivi : par exemple, les patients identifiés au 1^{er} janvier 2017 à partir de leur recours aux soins des années 2012 à 2016 ont été suivis jusqu'au 31 décembre 2017 ; ceux identifiés au 1^{er} janvier 2018 ont été suivis jusqu'au 31 décembre 2018, etc. L'étude étant basée sur des patients prévalents, les individus pouvaient être inclus dans plusieurs cohortes, générant ainsi une homogénéité au sein de la population. Cet aspect a été pris en compte avec une option de grappe (*cluster*), permettant d'obtenir une variance robuste dans les analyses.

Pour chaque cohorte de patients atteints de BPCO, une cohorte témoin correspondante (individus sans BPCO, mais de même distribution d'âge et de sexe et de département de

résidence) a été créée. Les cohortes témoin ont également été constituées au 1^{er} janvier de chaque année 2017 à 2020, et suivies jusqu'au 31 décembre de l'année correspondante.

Dans la suite du chapitre, nous utiliserons les termes « population BPCO » pour désigner l'ensemble des cohortes de patients atteints de BPCO et « population témoin » pour désigner l'ensemble des cohortes témoin.

B. Constitution de la population d'étude

La population d'étude a été constituée à l'aide d'un algorithme élaboré à partir de travaux existants et en s'appuyant sur l'expertise de plusieurs personnes spécialistes de la BPCO et/ou des bases de données du SNDS [301–303]². Cet algorithme a été conçu en cinq étapes, représentées dans la Figure 12. Les trois premières étapes de l'algorithme reprennent en grande partie les critères de repérage d'un algorithme développé par la Haute Autorité de Santé et publié en 2022 [304]. Ils ont néanmoins été légèrement modifiés pour les adapter au contexte et aux objectifs de l'étude, suite aux échanges avec des personnes spécialistes du sujet. Ces adaptations sont présentées dans le point 6.

² Christos Chouaïd (pneumologue), Nelly Le Guen (gestionnaire de bases de données et experte du SNDS), Marie-Christine Delmas (épidémiologiste, spécialiste de la BPCO), Bruno Detournay (médecin, spécialiste de la BPCO) et Guillaume Avenin (médecin généraliste)

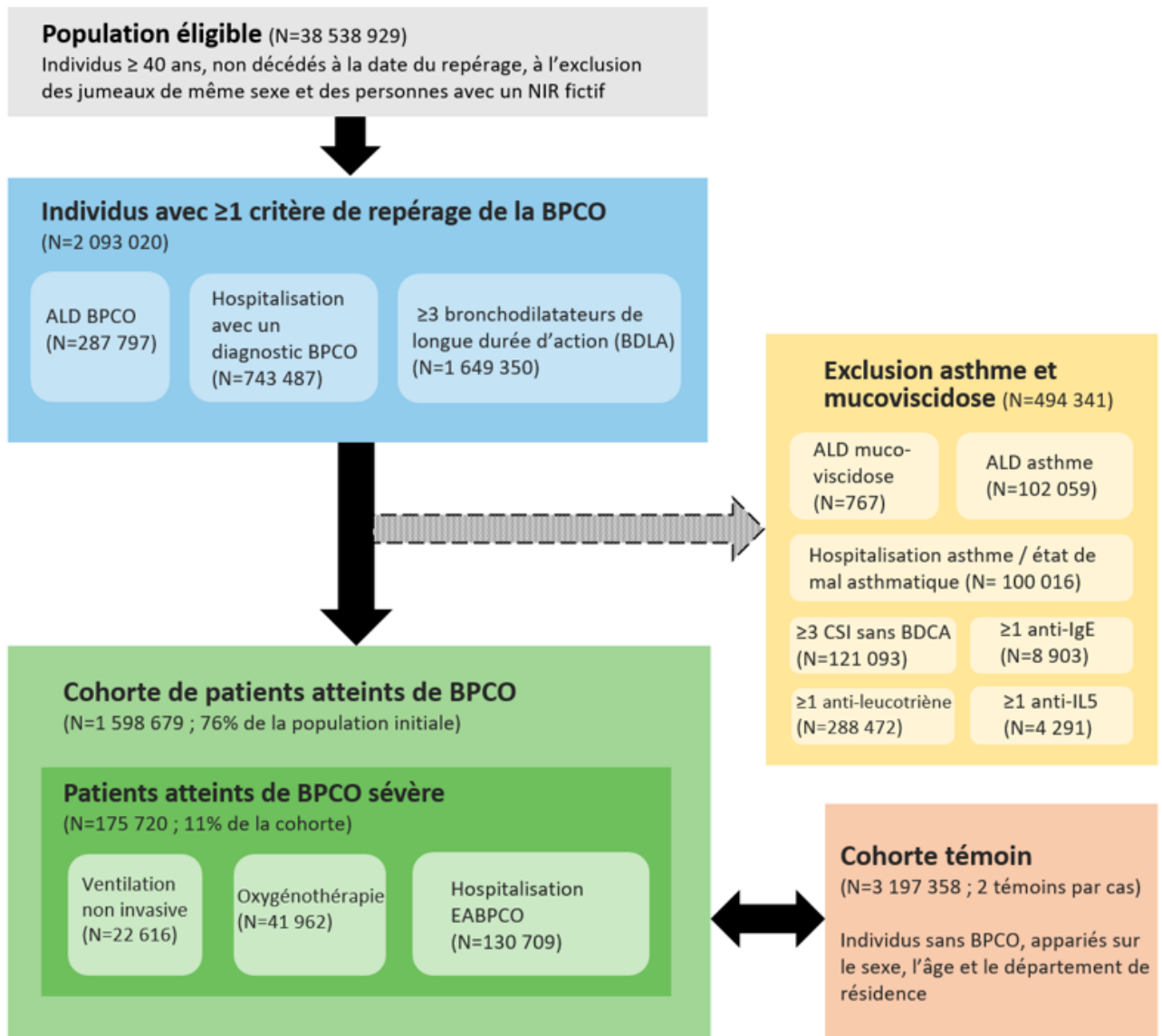


Figure 12 Algorithme de repérage des patients atteints de BPCO à partir du recours aux soins dans le SNDS (cohorte 2020)

1) Constitution de la population éligible

Le SNDS contient les données de l'ensemble des individus ayant un numéro de Sécurité sociale et leurs ayant-droits. La première étape de l'algorithme consistait à repérer parmi cette population les individus éligibles à intégrer les cohortes de patients atteints de BPCO pour chaque année N (2017, 2018, 2019 et 2020). Pour cela, les individus âgés de moins de 40 ans ont été exclus, car il est rare d'être atteint de la maladie avant cet âge, et c'est le seuil minimal

généralement retenu pour l'identification des patients atteints de BPCO [287,301,303]. Les jumeaux de même sexe ont également été exclus, car il est impossible de les distinguer dans les données hospitalières du PMSI (ces derniers ayant le même identifiant), ainsi que les personnes avec un NIR fictif (NIR créés pour certaines prestations ou afin de garantir l'anonymat de la personne, par exemple pour une interruption volontaire de grossesse [283]) et les personnes décédées à la date du repérage (1^{er} janvier de chaque année 2017 à 2020).

2) Repérage des individus ayant recouru aux soins pour BPCO

Parmi la population éligible, les personnes ayant recouru aux soins pour BPCO ont été identifiées à partir de trois critères :

- Bénéficiaire ou avoir déjà bénéficié d'une ALD pour BPCO (code CIM-10 J41, J42, J43, J44 ou J96.1). Les personnes ayant bénéficié d'une ALD pour BPCO par le passé ont été incluses même si celle-ci n'était plus active à la date du repérage, car la BPCO étant une maladie incurable, les personnes identifiées comme atteintes de BPCO le restent jusqu'à la fin de leur vie ;
- Avoir été hospitalisé pour BPCO en diagnostic principal ou associé au cours des années N-5 à N-1 (code CIM-10 J41, J42, J43, J44 ou J96.1) ;
- Avoir eu au moins 3 délivrances de bronchodilatateurs de longue durée d'action (BDLA) au cours de l'année N-1 (code ATC R03AC13, R03AC18, R03AC19, R03AC12, R03BB06, R03BB04, R03BB07, R03AL04, R03AL06, R03BB54, R03AL03, R03AK08, R03AK06, R03AK07, R03AK10, R03AL09 ou R03AL08).

Chaque individu répondant à au moins l'un de ces critères a été inclus à cette étape du repérage.

3) Exclusion des patients ayant recouru aux soins pour asthme ou mucoviscidose

Les symptômes de la BPCO étant parfois proches de ceux d'autres maladies pulmonaires comme l'asthme ou la mucoviscidose, les traitements proposés aux patients de ces pathologies peuvent parfois être les mêmes. Par conséquent, afin d'optimiser la spécificité de l'algorithme (i.e. ne pas inclure des patients à tort), nous avons décidé d'exclure parmi les individus ayant recouru aux soins pour la BPCO, ceux qui ont également recouru à des soins considérés comme traceurs de l'asthme ou de la mucoviscidose. Ces derniers ont été identifiées à partir des critères suivants :

- Bénéficier d'une ALD pour asthme (code CIM-10 J45) ou pour mucoviscidose (code CIM-10 E84) active à la date du repérage ;
- Avoir été hospitalisé pour asthme ou « état de mal asthmatique » en diagnostic principal ou associé au cours des années N-2 à N-1 (code CIM-10 J45 ou J46) ;
- Avoir eu moins 3 délivrances de corticostéroïdes inhalés (CSI) (code ATC R03BA01, R03BA02 ou R03BA05) sans délivrance le même jour d'un bronchodilatateur de courte durée d'action (BDCA) (code ATC R03AC02, R03AC03, R03BB01 ou R03AL01) au cours des années N-2 à N-1 ;
- Avoir eu au moins 1 délivrance d'anti-immunoglobuline E (anti-IgE) au cours des années N-2 à N-1 (code ATC R03DX05) ;

- Avoir eu au moins une délivrance d'anti-interleukine-5 (anti-IL5) au cours des années N-2 à N-1 (code ATC R03DX09 ou R03DX08)
- Avoir eu au moins une délivrance d'antileucotriènes au cours des années N-2 à N-1 (code ATC R03DC03).

Chaque individu répondant à au moins l'un de ces critères a été exclu de la population. Les individus restants constituaient la cohorte BPCO de l'année N.

4) Repérage des patients atteints de BPCO sévère

Au sein des cohortes BPCO, nous avons divisé la population en deux catégories : les patients atteints de BPCO sévère et ceux atteints de BPCO non sévère. Les patients atteints de BPCO sévère ont été identifiés à partir des critères suivants :

- Avoir reçu une oxygénothérapie à domicile au cours de l'année N-1 (code LPP 1136581 ou 1130220 ou code CCAM GLLD017) ;
- Avoir reçu une ventilation non invasive au cours de l'année N-1 (code LPP 1163030 ou 1196270 ou code CCAM GLLD012) ;
- Avoir été hospitalisé pour EABPCO au cours des années N-5 à N-1, selon l'algorithme de Cavailles et al [287], incluant les séjours avec les diagnostics principaux ou associés contenant les codes CIM-10 suivants :
 - J44.0 ou J44.1 en DP ;
 - ou J96.0 en DP et (J43 ou J44) en DA ;
 - ou (J09-18 ou J20-22) en DP et (J43 ou J44) en DA ;
 - ou (J43 ou J44) en DP et (J44.0 ou J44.1 ou J96.0 ou J09-18 ou J20-22) en DA.

Les séjours de moins de 2 jours n'ont pas été considérés, afin d'éliminer les hospitalisations programmées pour des examens de contrôle.

5) Constitution de cohortes témoin

Pour chaque cohorte BPCO, nous avons constitué une cohorte témoin correspondante à partir d'un échantillon aléatoire stratifié sur le sexe, l'âge et le département de résidence. Chaque patient BPCO a été apparié avec deux individus témoin ayant les mêmes caractéristiques sur ces trois variables. Les cohortes témoins avaient donc la même distribution démographique que les cohortes BPCO. Il s'agit d'un « matching exact » afin que les deux populations (BPCO et témoin) soient tout à fait comparables.

6) Adaptations de l'algorithme développé par la HAS

Afin d'optimiser le repérage des cohortes de patients atteints de BPCO, et en tirant parti de l'expertise de l'équipe de recherche et des différents algorithmes publiés précédemment dans la littérature, nous avons effectué trois principales adaptations à l'algorithme développé par la HAS :

- Elargissement du champ d'inclusion des ALD pour BPCO, avec les codes CIM-10 J41, J42, J43, et J96.1, en plus du code J44 (seul code inclus dans l'algorithme de la HAS). En effet, seule une minorité des ALD pour BPCO sont codées en J44, la plupart d'entre elles étant codées en J42.
- Inclusion des individus ayant eu une ALD pour BPCO au cours de leur vie, même si celle-ci n'était plus active à la date du repérage (l'algorithme de la HAS n'incluait que les individus avec une ALD active). En effet, il n'est pas possible de guérir de la BPCO, et il

ne semble donc pas nécessaire que l'ALD soit active pour considérer un individu comme étant atteint de BPCO.

- Inclusion des individus hospitalisés pour BPCO au cours des cinq dernières années, et non uniquement lors de l'année précédente. En effet, une période de cinq ans semble constituer une antériorité raisonnable pour considérer les individus comme atteints de BPCO, tout en conservant une bonne comparabilité entre les cohortes (le repérage exhaustif des hospitalisations n'étant possible qu'à partir de 2012 dans le PMSI).

C. Analyses statistiques

1) Stratégies d'analyse

Les principaux indicateurs analysés dans cette étude étaient la mortalité toutes causes, la mortalité par Covid-19 et la mortalité hors Covid-19. La mortalité par Covid-19 correspond aux décès avec la Covid-19 comme cause principale, et la mortalité hors Covid-19 correspond aux décès pour toute autre cause principale. Deux niveaux de comparaison ont été réalisés : des analyses « avant/après » pour estimer les variations de mortalité entre la période pré-pandémique et la période pandémique au sein de chaque population ou sous-population (témoin, BPCO, BPCO sévère et BPCO non sévère), et des analyses « intergroupes », pour estimer les écarts de mortalité entre les populations témoin et BPCO au sein de chaque année (2017, 2018, 2019 et 2020).

2) Méthodologie statistique

Afin d'obtenir une vision complète des effets de la pandémie sur la mortalité des populations étudiées, deux types d'analyses statistiques ont été effectuées : des calculs de taux

standardisés, pour estimer les variations **absolues** de mortalité, et des analyses des survies, pour évaluer les variations **relatives** de mortalité.

Les taux de mortalité standardisés pour 100 000 personnes-années selon l'âge et le sexe ont été calculés pour les décès toutes causes, les décès par Covid-19 et les décès hors Covid-19. La population de référence était la population BPCO moyenne au cours des années pré-pandémiques 2017 à 2019. Pour les analyses « avant/après », l'année 2020 a été comparée aux trois années pré-pandémiques (2017 à 2019).

Les analyses de survie ont été réalisées à l'aide de régressions de Cox pour modéliser le risque de décès, en ajustant sur le sexe et le groupe d'âge (40–49 ans, 50–59 ans, 60–69 ans, 70–79 ans et 80 ans ou plus). Dans les modèles « avant/après », l'année 2020 a été comparée à l'année 2019 uniquement, car les données étaient trop volumineuses pour agréger les trois années pré-pandémiques. Les interactions entre la population (BPCO ou témoin) et la période de suivi ont été testées pour évaluer la significativité des variations entre les modèles.

III. RESULTATS

A. Description des populations d'étude

Les cohortes BPCO comprenaient 1 432 653 individus en 2017, 1 475 323 en 2018, 1 522 101 en 2019 et 1 598 679 en 2020 (Tableau 12). Au total, 336 690 décès ont été observés à 1 an sur l'ensemble de la période, soit 5,6% de la population BPCO. Les cohortes témoins comprenaient 2 865 306 individus en 2017, 2 950 646 en 2018, 3 044 202 en 2019 et 3 197 358 en 2020 (Tableau 13). Au total, 229 844 décès ont été observés à 1 an, soit 1,9% de la population témoin. Dans la population BPCO, l'âge médian était de 68 ans [(intervalle interquartile (IIQ) : 59 ; 78)], et 56% des individus étaient des hommes. Chaque cohorte BPCO était composée de 11% de patients sévères et de 89% de patients non sévères. Les patients atteints de BPCO sévère étaient plus âgés que les patients atteints de BPCO non sévère (médiane : 74 ans [IIQ : 65 ; 83] chez les patients sévères ; médiane : 68 [IIQ : 58 ; 78] chez les patients non sévères).

Tableau 8 Distribution des cohortes BPCO selon le sexe, l'âge et la sévérité de la maladie

	Cohorte 2017	Cohorte 2018	Cohorte 2019	Cohorte 2020
Hommes	808 983 (56%)	827 333 (56%)	846 868 (56%)	874 829 (55%)
Femmes	623 670 (44%)	647 990 (44%)	675 233 (44%)	723 850 (45%)
40–49 ans	136 968 (10%)	137 603 (9%)	139 823 (9%)	145 019 (9%)
50–59 ans	258 191 (18%)	262 503 (18%)	268 784 (18%)	278 111 (17%)
60–69 ans	384 067 (27%)	394 685 (27%)	406 351 (27%)	425 727 (27%)
70–79 ans	320 889 (22%)	341 366 (23%)	361 811 (24%)	392 259 (25%)
80 ans ou plus	332 538 (23%)	339 166 (23%)	345 332 (23%)	357 563 (22%)
BPCO sévère	159 398 (11%)	160 548 (11%)	170 267 (11%)	175 720 (11%)
BPCO non sévère	1 273 255 (89%)	1 314 775 (89%)	1 351 834 (89%)	1 422 959 (89%)
Total	1 432 653	1 475 323	1 522 101	1 598 679

Tableau 9 Distribution des cohortes témoin selon le sexe et l'âge

	Cohorte 2017	Cohorte 2018	Cohorte 2019	Cohorte 2020
Hommes	1 617 966 (56%)	1 654 666 (56%)	1 693 736 (56%)	1 749 658 (55%)
Femmes	1 247 340 (44%)	1 295 980 (44%)	1 350 466 (44%)	1 447 700 (45%)
40–49 ans	273 936 (10%)	275 206 (9%)	279 646 (9%)	290 038 (9%)
50–59 ans	516 382 (18%)	525 006 (18%)	537 568 (18%)	556 222 (17%)
60–69 ans	768 134 (27%)	789 370 (27%)	812 702 (27%)	851 454 (27%)
70–79 ans	641 778 (22%)	682 732 (23%)	723 622 (24%)	784 518 (25%)
80 ans ou plus	665 076 (23%)	678 332 (23%)	690 664 (23%)	715 126 (22%)
Total	2 865 306	2 950 646	3 044 202	3 197 358

B. Mortalité toutes causes en période pré-pandémique

Au cours de la période pré-pandémique, les taux de mortalité toutes causes à un an standardisés sur l'âge et le sexe étaient relativement stables au sein de chaque population ou sous-population étudiée, les variations annuelles ne dépassant pas 3% (Figure 13). En moyenne, dans les cohortes 2017 à 2019, le taux de mortalité toutes causes était plus de deux fois plus élevé dans la population BPCO que dans la population témoin (5 800 contre 2 400 décès pour 100 000 personnes-années). Au sein de la population BPCO, les patients atteints de BPCO sévère avaient un taux de mortalité toutes causes près de trois fois supérieur à celui des patients atteints de BPCO non sévère (13 000 contre 4 900 décès pour 100 000 personnes-années), et plus de cinq fois supérieur à celui de la population témoin (13 000 contre 2 400 décès pour 100 000 personnes-années).

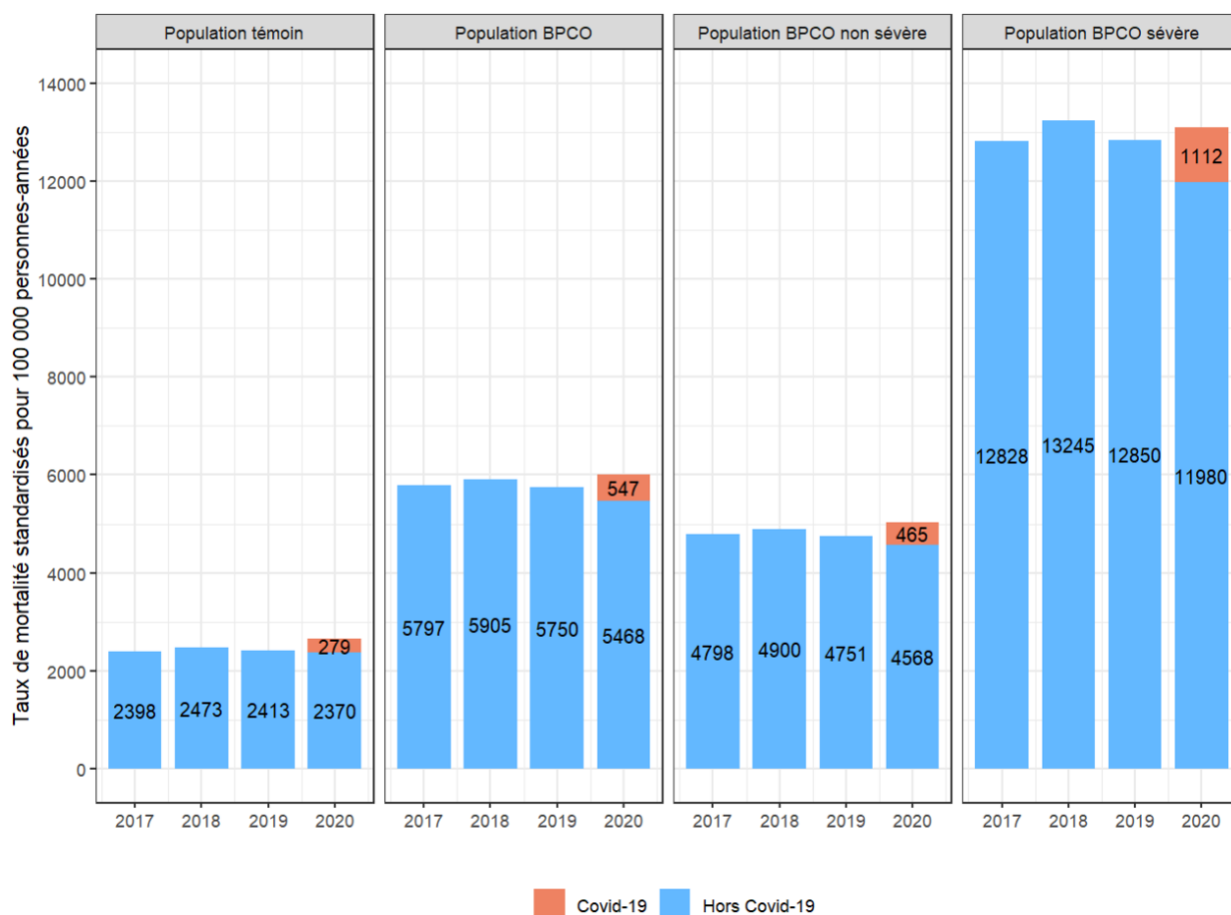


Figure 13 Taux de mortalité annuels standardisés par âge et sexe dans les populations témoin, BPCO, BPCO non sévère et BPCO sévère (2017–2020)

C. Mortalité toutes causes : périodes pré-pandémique versus pandémique

En 2020, les taux standardisés de mortalité toutes causes ont augmenté dans les populations BPCO et témoin par rapport à la période pré-pandémique (2017-2020), mais la variation absolue était légèrement moins importante dans la population BPCO que dans la population témoin (+198 contre +221 décès en excès pour 100 000 personnes-années, Figure 13 & Tableau 14). Au sein de la population BPCO, la mortalité toutes causes des patients sévèrement atteints a moins augmenté que celle des patients moins sévèrement atteints (+123 contre +217 décès en excès pour 100 000 personnes-années).

Tableau 10 Variations intra-groupes de la mortalité toutes causes, par Covid-19 et hors Covid-19 parmi les populations témoin, BPCO, BPCO non sévère et BPCO sévère (2017–2020)

	Taux de mortalité toutes causes ^a			Taux de mortalité par Covid-19 en 2020 ^a	Taux de mortalité hors Covid-19 ^a		Risque de mortalité toutes causes en 2020 par rapport à 2019 ^b HR [IC 95%]	Risque de mortalité hors Covid-19 en 2020 par rapport à 2019 ^b HR [IC 95%]
	Moyenne 2017–2019	2020	Différence (2020 - 2017–2019)		2020	Différence (2020 - 2017–2019)		
Population témoin	2 428	2 649	+221	279	2 370	-58	1,10 [1,08 ; 1,11]**	0,98 [0,97 ; 0,99]**
Population BPCO	5 817	6 015	+198	547	5 468	-349	1,04 [1,03 ; 1,05]**	0,95 [0,94 ; 0,96]**
Population BPCO non sévère	4 816	5 033	+217	465	4 568	-247	1,05 [1,04 ; 1,07]**	0,96 [0,95 ; 0,97]**
Population BPCO sévère	12 970	13 093	+123	1 112	11 980	-989	1,02 [1,01 ; 1,04]**	0,93 [0,92 ; 0,95]**

^a Taux standardisés sur l'âge et le sexe pour 100 000 personnes-années

^b Modèle de Cox ajusté sur l'âge, le sexe et la période (référence=2019)

Significativité : * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

Les analyses de survie ont montré que le risque global de décès toutes causes était plus élevé en 2020 qu'en 2019, dans la population BPCO comme dans la population témoin, mais que l'augmentation relative était moindre pour la population BPCO (hazard ratio (HR) [intervalle de confiance à 95%] : 1,04 [1,03 ; 1,05]) que pour la population témoin (HR 1,10 [1,08 ; 1,11], Tableau 14). Un test d'interaction a permis de confirmer que la hausse relative de mortalité était significativement plus élevée dans la population témoin que dans la population BPCO ($p < 0,01$). Au sein de la population BPCO, la hausse relative du risque de décès toutes causes a été moindre chez les patients sévèrement atteints (HR 1,02 [1,01 ; 1,04]) que chez les patients non sévèrement atteints (HR 1,05 [1,04 ; 1,07], test d'interaction : $p < 0,01$).

Les analyses spécifiques de la première vague et des mois qui ont suivi selon l'intensité de la pandémie au niveau régional permettent d'affiner les résultats. Lors de la première vague pandémique, les populations BPCO et témoin ont connu une forte augmentation de la mortalité toutes causes par rapport à 2019 (HR 1,16 [1,14 ; 1,19] et 1,26 [1,23 ; 1,29], respectivement) (Figure 14 & Tableau 15). Cette hausse était particulièrement marquée dans les régions les plus affectées (Figure 15 & Tableau 15). Dans ces régions, si la population BPCO a connu une augmentation relative moins élevée que la population témoin (+45% contre +67%), le contraire était observé pour les variations absolues de mortalité (+2 372 contre +1 527 décès en excès pour 100 000 personnes-années). Dans les régions les moins affectées, aucune différence significative de mortalité n'a été observée lors de la première vague dans les deux populations.

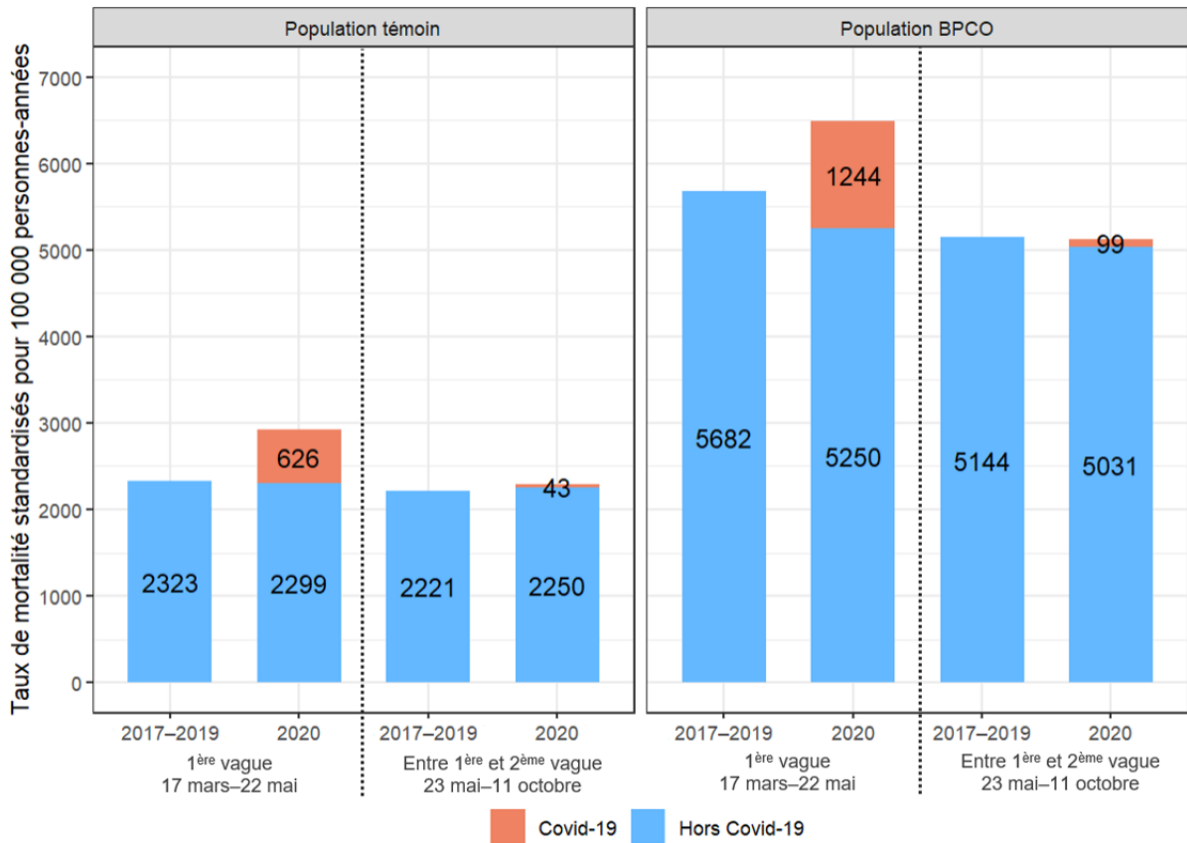


Figure 14 Taux de mortalité standardisés par âge et sexe pendant et après la première vague dans les populations témoin et BPCO (2017–2020)

Entre la première et la deuxième vague, la mortalité toutes causes a augmenté uniquement dans la population témoin (HR 1,03 [1,02 ; 1,05]), en particulier dans les régions les moins affectées (HR 1,05 [1,01 ; 1,08]).

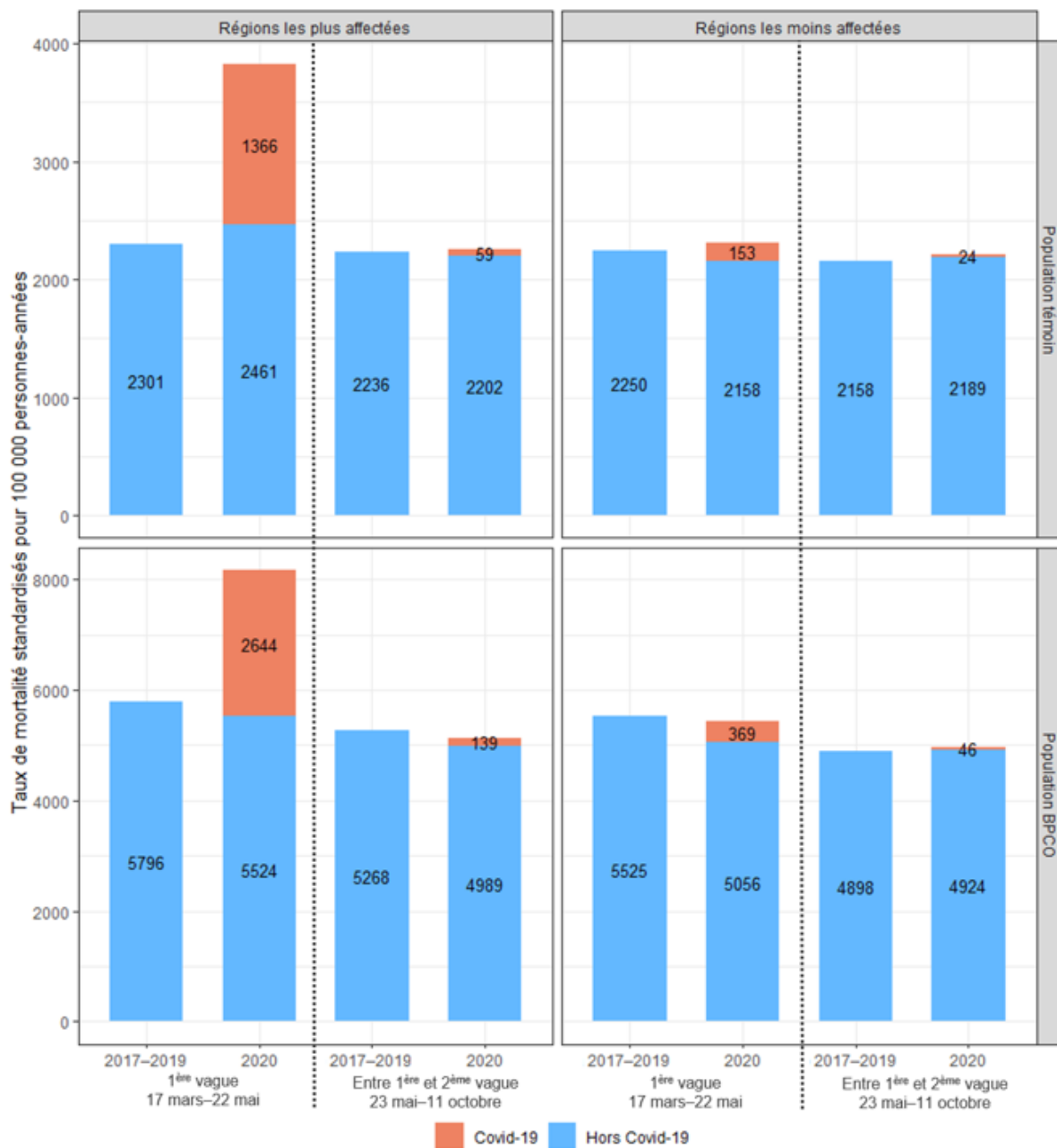


Figure 15 Taux de mortalité standardisés par âge et sexe pendant et après la première vague dans les régions les plus affectées et les moins affectées, au sein des populations témoin et BPCO (2017–2020)

Tableau 11 Variations au sein des populations témoin et BPCO de la mortalité toutes causes, de la mortalité par Covid-19 et de la mortalité hors Covid-19 pendant et après la première vague (2017–2020)

	Taux de mortalité toutes causes ^a			Taux de mortalité par Covid-19 en 2020 ^a	Taux de mortalité hors Covid-19 ^a		Risque de mortalité toutes causes en 2020 par rapport à 2019 ^b HR [IC 95%]	Risque de mortalité hors Covid-19 en 2020 par rapport à 2019 ^b HR [IC 95%]
	Moyenne 2017–2019	2020	Différence (2020 - 2017–2019)		2020	Différence (2020 - 2017–2019)		
Population témoin								
1 ^{ère} vague (17 mars–22 mai)	2 323	2 924	+601	626	2 299	-24	1,26 [1,23 ; 1,29]**	0,99 [0,96 ; 1,01]
<i>Régions les plus affectées</i>	2 301	3 827	+1 527	1 366	2 461	+160	1,67 [1,60 ; 1,74]**	1,07 [1,02 ; 1,12]**
<i>Régions les moins affectées</i>	2 250	2 311	+61	153	2 158	-92	1,03 [0,98 ; 1,08]	0,96 [0,92 ; 1,01]
Entre 1 ^{ère} et 2 ^{ème} vague (23 mai–11 oct)	2 221	2 293	+72	43	2 250	+29	1,03 [1,02 ; 1,05]**	1,01 [1,00 ; 1,03]
<i>Régions les plus affectées</i>	2 236	2 261	+25	59	2 202	-34	1,02 [0,98 ; 1,05]	0,99 [0,96 ; 1,02]
<i>Régions les moins affectées</i>	2 158	2 214	+56	24	2 189	+31	1,05 [1,01 ; 1,08]**	1,03 [1,00 ; 1,07]*
Population BPCO								
1 ^{ère} vague (17 mars–22 mai)	5 682	6 493	+811	1 244	5 250	-432	1,16 [1,14 ; 1,19]**	0,94 [0,92 ; 0,96]**
<i>Régions les plus affectées</i>	5 796	8 168	+2 372	2 644	5 524	-272	1,45 [1,39 ; 1,50]**	0,98 [0,94 ; 1,02]
<i>Régions les moins affectées</i>	5 525	5 425	-100	369	5 056	-468	1,01 [0,96 ; 1,05]	0,94 [0,90 ; 0,98]**
Entre 1 ^{ère} et 2 ^{ème} vague (23 mai–11 oct)	5 144	5 130	-14	99	5 031	-113	1,00 [0,98 ; 1,02]	0,98 [0,97 ; 1,00]*
<i>Régions les plus affectées</i>	5 268	5 128	-140	139	4 989	-279	0,98 [0,95 ; 1,01]	0,95 [0,92 ; 0,98]**
<i>Régions les moins affectées</i>	4 898	4 970	+72	46	4 924	+26	1,00 [0,97 ; 1,04]	0,99 [0,96 ; 1,03]

^a Taux standardisés sur l'âge et le sexe pour 100 000 personnes-années

^b Modèle de Cox ajusté sur l'âge, le sexe et la période (référence=2019)

Significativité : * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$

D. Mortalité par Covid-19 en 2020

En 2020, la mortalité par Covid-19 était deux fois plus élevée dans la population BPCO que dans la population témoin. Cet écart a été observé à la fois par les taux standardisés de décès par Covid-19 (547 contre 279 décès pour 100 000 personnes-années, Tableau 14), et par la mortalité différentielle par Covid-19 entre les populations BPCO et témoin (HR 2,00 [1,94 ; 2,06], Tableau 16). Les patients atteints de BPCO sévère avaient une mortalité par Covid-19 presque quatre fois plus élevée que la population témoin (1 112 contre 279 décès pour 100 000 personnes-années, HR 3,86 [3,68 ; 4,04]).

Lors de la première vague, au sein de la population BPCO, le taux de mortalité par Covid-19 était plus de 7 fois plus élevé dans les régions les plus affectées par rapport aux régions les moins affectées (2 644 contre 369 décès pour 100 000 personnes-années). Au sein de la population témoin, celui-ci était près de 9 fois plus élevé dans les régions les plus affectées (1 366 contre 153 décès pour 100 000 personnes-années).

L'écart du taux de mortalité par Covid-19 entre les populations BPCO et témoin étaient de même ordre quels que soient la période et le groupe de régions (régions les plus affectées versus régions les moins affectées) considérés. Celui-ci était toujours environ deux fois plus élevé pour la population BPCO par rapport à la population témoin.

Tableau 12 Ecart de mortalité toutes causes et par Covid-19 entre les populations témoin BPCO, BPCO non sévère et BPCO sévère (2017–2020)

	2017	2018	2019	2020	
	Mortalité toutes causes ^a	Mortalité toutes causes ^a	Mortalité toutes causes ^a	Mortalité toutes causes ^a	Mortalité par Covid-19 ^a
Population témoin	1 (référence)	1 (référence)	1 (référence)	1 (référence)	1 (référence)
Population BPCO	2,43 [2,41 ; 2,46]**	2,41 [2,38, 2,43]**	2,41 [2,38 ; 2,43]**	2,30 [2,28 ; 2,32]**	2,00 [1,94 ; 2,06]**
Population BPCO non sévère	2,02 [2,00 ; 2,04]**	2,00 [1,98 ; 2,02]**	1,99 [1,97 ; 2,01]**	1,93 [1,91 ; 1,95]**	1,69 [1,63 ; 1,75]**
Population BPCO sévère	4,91 [4,84 ; 4,99]**	4,95 [4,88 ; 5,03]**	4,96 [4,89 ; 5,03]**	4,66 [4,59 ; 4,73]**	3,86 [3,68 ; 4,04]**

^a *Modèle de Cox ajusté sur l'âge, le sexe et la population (référence=population témoin)*

*Significativité : * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$*

E. Mortalité hors Covid-19 : périodes pré-pandémique versus pandémie

En 2020, les taux standardisés de mortalité hors Covid-19 ont diminué dans chaque population ou sous-population par rapport aux moyennes pré-pandémiques (Tableau 14). La population BPCO a connu une diminution nettement plus importante que la population témoin (-349 contre -58 décès pour 100 000 personnes-années). Au sein de la population BPCO, les patients sévères ont connu une diminution plus importante que les patients non sévères (-989 contre -247 décès pour 100 000 années-personnes).

Les analyses de survie ont montré que le risque de décès pour des causes autres que la Covid-19 a diminué en 2020 par rapport à 2019 à la fois dans la population BPCO et dans la population témoin, mais de façon plus marquée pour la population BPCO (HR 0,95 [0,94 ; 0,96]) que pour la population témoin (HR 0,98 [0,97 ; 0,99], test d'interaction : $p < 0,01$). Au sein de la population BPCO, les patients sévères présentaient une diminution plus importante du risque de décès hors Covid-19 (HR 0,93 [0,92 ; 0,95]) que les patients non sévères (HR 0,96 [0,95 ; 0,97], test d'interaction : $p < 0,01$).

Les analyses régionales apportent des éléments supplémentaires pour éclairer les dynamiques. Lors de la première vague pandémique, la population BPCO a connu une baisse significative de la mortalité hors Covid-19 par rapport à la période correspondante de l'année 2019 (HR 0,94 [0,92 ; 0,96]). Celle-ci s'observait clairement dans les régions les moins affectées (HR 0,94 [0,90 ; 0,98]) mais n'était pas significative dans les régions les plus affectées. Dans la population témoin, aucune différence n'a été observée globalement lors de la première

vague, mais une hausse de la mortalité hors Covid-19 a été observée dans les régions les plus affectées (HR 1,07 [1,02 ; 1,12]).

Entre la première et la deuxième vague, la mortalité hors Covid-19 a également diminué dans la population BPCO par rapport à la période correspondante de l'année 2019, mais de façon moins marquée que lors de la première vague (HR 0,98 [0,97 ; 1,00]). Cette baisse était cette fois-ci significative dans les régions les plus affectées (HR 0,95 [0,92 ; 0,98]), mais pas dans les régions les moins affectées. Dans la population témoin, aucune différence n'a été observée globalement lors de l'entre deux vagues, mais une légère hausse de la mortalité hors Covid-19 a été observée cette fois dans les régions les moins affectées (HR 1,03 [1,00 ; 1,07]).

F. Mortalité différentielle toutes causes (2017–2020)

Par rapport à la population témoin, la population BPCO présentait un risque de décès toutes causes de 143% plus élevé en 2017 (HR 2,43 [2,41 ; 2,46]) et de 141% plus élevé en 2018 (HR 2,41 [2,38 ; 2,43]) et en 2019 (HR 2,41 [2,38 ; 2,43], Tableau 16). En 2020, l'écart entre les populations BPCO et témoin s'est réduit à +130% (HR 2,30 [2,28 ; 2,32]). La différence d'écart de mortalité a été confirmée par un test d'interaction ($p < 0,01$). Le rapprochement des niveaux de mortalité toutes causes avec la population témoin en 2020 a été observée à la fois chez les patients atteints de BPCO sévère et non sévère.

IV. DISCUSSION

A. Principaux résultats

Les principaux résultats de cette étude sont (1) une hausse de la mortalité toutes causes en 2020 par rapport aux années pré-pandémiques chez les patients atteints de BPCO, mais dans une moindre mesure que dans la population témoin, entraînant une réduction de l'écart de mortalité entre les deux populations, (2) un taux de décès par Covid-19 en 2020 nettement plus élevé pour les patients atteints de BPCO par rapport à la population témoin et (3) une réduction plus importante de la mortalité hors Covid-19 en 2020 chez les patients atteints de BPCO par rapport à la population témoin.

B. Interprétation et comparaison des résultats

Si l'impact de la pandémie sur les admissions hospitalières pour BPCO a été largement étudié globalement, l'évolution de la mortalité chez les patients atteints de BPCO à l'échelle de la population avait été peu explorée jusqu'à présent. Deux études de cohortes réalisées en Slovénie et au Danemark ont montré une diminution de la mortalité toutes causes des patients atteints de BPCO en 2020 par rapport aux années précédentes, de 4 et 17% respectivement [108,109]. Par contraste, notre étude montre que la mortalité toutes causes a augmenté en 2020 par rapport à 2019 en France (+4%). Toutefois, la population témoin composée de personnes sans BPCO avec la même structure d'âge et de sexe a connu une augmentation plus importante de la mortalité toutes causes sur la même période (+10%). Par conséquent, l'écart de mortalité toutes causes entre la population BPCO et la population

témoin s'est réduit de 11 à 13 points de pourcentage en 2020 par rapport aux années précédentes.

Deuxièmement, cette étude montre que la mortalité par Covid-19 était deux fois plus élevée dans la population BPCO que dans la population témoin, à la fois en termes de taux standardisé et de risque de décès. Le risque de décès accru en cas d'infection pour les patients atteints de BPCO a été démontré par de nombreux travaux dans la littérature [93,97–106]. Cependant, l'impact direct de la Covid-19 sur la mortalité dépend également du taux d'infection, qui n'est pas connu avec précision pour les patients atteints de BPCO. L'approche populationnelle mise en œuvre dans cette étude fournit donc une information plus complète en évaluant la mortalité par Covid-19 chez les patients atteints de BPCO par rapport à une population témoin.

La mortalité liée à des causes autres que la Covid-19 a diminué au cours de la première année de la pandémie, et ce dans une plus large mesure pour la population BPCO (-5%) que pour la population témoin (-2%). C'est pourquoi, dans la population BPCO comme dans la population témoin, les taux de mortalité par Covid-19 ont dépassé la surmortalité toutes causes observée en 2020 par rapport aux années pré-pandémiques. Ce constat a été renforcé pour les patients atteints de BPCO sévère, qui ont connu une baisse relative plus importante de la mortalité hors Covid-19 en 2020 que les patients non sévères par rapport aux années précédentes (-7% contre -4%). En Slovénie, Sarc et al. ont constaté une baisse encore plus marquée de la mortalité hors Covid-19 en 2020 par rapport aux années précédentes chez les patients atteints de BPCO (-15%) [108]. En France, des études analysant les causes de décès au niveau national ont révélé que la mortalité hors Covid-19 a globalement diminué en 2020, et que cette tendance s'est confirmée en 2021. Cette baisse concernait principalement les décès liés aux

maladies de l'appareil respiratoire, aux maladies du système nerveux et des organes des sens, et aux tumeurs [305,306]. En revanche, des études menées aux États-Unis ont observé une augmentation de la mortalité hors Covid-19 dans la population générale au cours de la pandémie, en particulier pour les maladies circulatoires, le diabète, les causes externes et les causes liées à la consommation de drogues ou d'alcool [307–310].

Deux principaux facteurs ont pu contribuer à la baisse de la mortalité hors Covid-19. Tout d'abord, un effet de moisson a pu se produire. Comme rapporté par Cerqua et al., il existe peu de résultats dans la littérature indiquant un potentiel effet de moisson associé à la pandémie de Covid-19, à l'exception de certaines régions italiennes à la fin de la première vague [295,311,312]. Dans une étude française portant sur des résidents de maisons de retraite, aucun effet de moisson ou de déplacement des causes mortalité n'a été observé jusqu'en août 2020 [313]. Dans notre étude, nous avons constaté que la population BPCO a connu une forte augmentation relative de la mortalité toutes causes au cours de la première vague par rapport à la même période en 2019 (+16%), avec une proportion importante de décès associés à la Covid-19, suivie d'une légère baisse de la mortalité hors Covid-19 entre la première et la deuxième vague (-2%), reflétant un possible effet de moisson. Dans les régions les plus affectées lors de la première vague (Grand Est, Ile-de-France et Bourgogne-Franche-Comté), le phénomène était amplifié, avec une augmentation plus importante de la mortalité toutes causes lors de la première vague (+45%), suivie d'une baisse plus marquée de la mortalité hors Covid-19 dans la période suivante (-5%), tandis que dans les régions les moins affectées (Bretagne, Nouvelle Aquitaine et Occitanie), la mortalité toutes causes n'a pas augmenté pendant la première vague. Cette hypothèse est confortée par le fait qu'un tel phénomène n'a pas été observé dans la population témoin. Toutefois, s'il y a eu un effet de moisson dans la population BPCO, il a été limité, puisque la surmortalité toutes causes observée lors de la

première vague a été beaucoup plus importante que la modeste baisse de la mortalité hors Covid-19 dans la période suivante.

Le deuxième facteur est un potentiel effet protecteur des mesures sanitaires mises en place en 2020 sur la santé des patients atteints de BPCO. Des études menées en Inde, à Hong Kong, à Singapour, aux États-Unis et au Danemark ont montré que les mesures mises en place pour faire face à la première vague de Covid-19 ont probablement contribué à réduire l'incidence des EABPCO sévères chez les patients atteints de BPCO [109,113,126,154,157], ce qui pourrait entraîner une baisse de la mortalité chez ces derniers. Les résultats de notre étude confortent cette hypothèse. Lors de la première vague pandémique, la mortalité hors Covid-19 a diminué de façon notable dans la population BPCO (-6%). Cette baisse était seulement significative dans les régions les moins affectées, ce qui peut s'expliquer par le fait que les mesures sanitaires ont été mises en place à l'échelle nationale lors la première vague, y compris dans les régions les moins affectées. Entre la première et la deuxième vague, la mortalité hors Covid-19 a également baissé dans la population BPCO, mais dans une moindre mesure (-2%). A cette période, bien que le confinement ait été levé, certaines mesures sont restées en vigueur comme le port du masque et la distanciation sociale dans les lieux publics. En contraste, dans la population témoin, la mortalité hors Covid-19 n'a pas diminué lors de la première vague ni lors de l'entre deux vagues. Ces résultats soutiennent donc également l'hypothèse d'un effet protecteur des mesures sanitaires spécifique à la population BCPO.

Enfin, les interruptions ou retards des soins en raison de la surcharge des hôpitaux, ainsi que le renoncement aux soins par crainte d'infection à la Covid-19 ont pu avoir eu un effet négatif sur la survie des patients atteints de BPCO. Dans notre étude, la mortalité hors Covid-19 n'a pas augmenté au cours de la première vague pandémique, et la hausse de la mortalité toutes

causes semble être directement liée aux décès par Covid-19. Toutefois, les données géographiques permettent d'affiner l'analyse. En effet, dans la population témoin, la mortalité hors Covid-19 a augmenté dans les régions les plus affectées lors de la première vague (+7%) alors qu'aucune différence n'a été observée dans les régions les moins affectées. De même, dans la population BPCO, la mortalité hors Covid-19 n'a pas diminué dans les régions les plus affectées, contrairement aux régions les moins affectées (-6%). Ces résultats suggèrent que des besoins de soins non satisfaits lors de la première vague de la pandémie ont pu provoquer une surmortalité chez certains patients atteints de BPCO comme chez certains cas témoins.

C. Forces et limites de l'étude

Avec des cohortes incluant 1,5 million d'individus par an, cette étude est, à notre connaissance, l'étude à plus grande échelle réalisée sur la mortalité des patients atteints de BPCO dans le contexte de la pandémie de Covid-19. Les études publiées jusqu'alors étaient basées sur des cohortes de 14 000 à 17 000 patients par an [108,109].

La BPCO est une pathologie complexe à identifier à partir des bases de données médico-administratives. En tirant partie de la grande richesse du SNDS, et en combinant les données hospitalières avec les données des soins de villes, nous avons pu élaborer un algorithme fiable pour repérer cette population, qui pourrait s'avérer utile pour de futures recherches sur la BPCO à partir du SNDS ou d'autres bases de données médico-administratives. Toutefois, le SNDS ne contenant pas de données cliniques au niveau individuel, nous n'avons pas pu valider cet algorithme. Nous nous sommes néanmoins inspirés d'algorithmes déjà publiés et avons travaillé en consultation avec plusieurs spécialistes de la BPCO et du SNDS. La principale difficulté concernant l'identification des patients atteints de BPCO à partir du recours aux soins

est le possible chevauchement des traitements avec d'autres maladies pulmonaires chroniques. C'est pourquoi nous avons exclu les personnes potentiellement atteintes d'asthme ou de mucoviscidose afin d'optimiser la spécificité de l'algorithme.

La comparaison avec une population témoin permet de mettre en perspective l'impact observé sur la population BPCO par rapport à l'impact en population générale et de mettre en lumière les spécificités de ces patients. L'analyse des causes de décès, en distinguant la mortalité par Covid-19 et hors Covid-19 en 2020, conjointement avec l'analyse au niveau géographique, en identifiant les régions les plus affectées et les moins affectées lors de la première vague de la pandémie, ont permis d'explorer plusieurs facteurs ayant potentiellement eu un impact sur la mortalité des patients atteints de BPCO pendant la pandémie, afin d'émettre des hypothèses pour expliquer les phénomènes observés. Toutefois, il n'est pas possible de valider ces hypothèses avec certitude, car cela nécessiterait des informations plus détaillées sur les mesures de prévention et la surcharge des hôpitaux à un niveau local. Il n'est pas non plus possible de dissocier le poids relatif de chacun de ces facteurs (effet de moisson, effet protecteur des mesures sanitaires, effet délétère de l'accès réduit aux soins hospitaliers lors des vagues pandémiques), car ils ont des effets opposés.

Une autre limite de cette étude est la période couverte, qui ne s'étend pas au-delà de 2020 en raison de la conception de l'étude. En effet, le repérage des patients étant basé sur le recours aux soins lors des années précédant la période de suivi, l'inclusion d'une cohorte suivie en 2021 aurait généré un biais de sélection, puisque le système de santé a été fortement impacté par la pandémie en 2020. De plus, les causes de décès n'étaient pas disponibles dans le SNDS pour l'année 2021 au moment de l'étude.

Enfin, les causes de décès étaient manquantes pour 8% des décès en 2020, et ceux-ci ont été inclus dans les décès hors Covid-19, ce qui a conduit à une légère sous-estimation des décès par Covid-19 en 2020.

D. Conclusion

Cette étude fournit des résultats robustes sur l'évolution de la mortalité des patients atteints de BPCO par rapport à une population témoin, reflétant à la fois les effets directs et indirects de la pandémie de Covid-19. L'impact direct en termes de mortalité par Covid-19 a été plus important chez les patients atteints de BPCO que dans la population témoin. Cependant, l'impact indirect a été plutôt favorable, entraînant une baisse substantielle des décès liés à des causes autres que la Covid-19 dans la population BPCO. Ce travail met en évidence les effets contrastés de la pandémie de Covid-19 sur les patients atteints de BPCO, ainsi que la vulnérabilité spécifique de cette population à la Covid-19, et appelle à des mesures préventives ciblées pour répondre aux futures menaces d'épidémies respiratoires.

CHAPITRE 5 - IMPACT DE LA PANDEMIE DE COVID-19 SUR LES DIAGNOSTICS DE CANCER DU POUMON ET LA MORTALITE DES PATIENTS

I. CONTEXTE

Le cancer du poumon est le deuxième cancer le plus fréquent chez les hommes comme chez les femmes, et la première cause de mortalité par cancer dans le monde, avec 2,5 millions de nouveaux cas et 1,8 million de décès en 2022 [85,89]. Les patients atteints de cancer du poumon présentent un risque accru de décès par Covid-19 par rapport aux patients atteints d'autres cancers, et *a fortiori* par rapport au reste de la population [181,183–195]. Environ 40% des cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) sont diagnostiqués à un stade précoce ou localement avancé [66]. Chez ces patients, la résection chirurgicale est le traitement recommandé car elle permet d'obtenir le meilleur taux de survie [67]. En revanche, pour les cancers du poumon diagnostiqués à un stade avancé, la chirurgie n'est généralement pas indiquée. Au cours des dernières années, les modes de traitement du cancer du poumon ont considérablement évolué, avec le développement de l'immunothérapie et des thérapies ciblées, permettant d'améliorer la survie des patients [69–71].

Au cours de la première vague de la pandémie, une diminution du nombre de diagnostics de cancer du poumon – ou de premières hospitalisations pour cancer du poumon – a été observée dans différents pays du monde, à une échelle variable selon le pays et la période d'observation [199–201,206–220]. Dans les mois qui ont suivi la première vague, l'incidence

du cancer du poumon est restée inférieure aux niveaux pré-pandémiques dans certains pays [206,208,219], tandis qu'elle est revenue à la normale en dans d'autres pays, sans rattrapage ou compensation [201,211]. En outre, lors de la première vague, une diminution des interventions chirurgicales pour cancer du poumon a également été observée dans plusieurs pays, notamment en France [213,218,222,256–259].

Parmi les cas de cancer du poumon incident, la proportion de cancers diagnostiqués à un stade avancé était plus élevée en 2020 que lors des années précédentes dans la plupart des études sur le sujet [184,199,201,204,206,207,213,216,218,221–226]. Plusieurs études ont également observé une dégradation de l'état de santé clinique des patients diagnostiqués pendant la pandémie par rapport à la période pré-pandémique [206,226].

En revanche, l'impact de la pandémie sur la mortalité des patients atteints de cancer du poumon a été relativement peu exploré jusqu'à présent. Des études basées sur des données pré-pandémiques ont estimé que les possibles retards au diagnostic ou au traitement chirurgical lors de la pandémie pourraient aboutir à une surmortalité à 5 ans pour les patients atteints de cancer du poumon [196–198], mais ces estimations reposaient sur de nombreuses hypothèses et nécessitent d'être confirmées par des données observées pendant la pandémie. Les études observationnelles réalisées jusqu'à présent n'ont globalement pas constaté de surmortalité à plus de trois mois pour les patients diagnostiqués pendant la pandémie par rapport aux années précédentes [184,199–205]. Toutefois, ces études ne couvraient qu'une période limitée et ne prenaient pas en compte les tendances de la mortalité à moyen/long terme. Or, des études récentes ont montré que celle-ci avait globalement baissée grâce aux avancées thérapeutiques dans les années précédant la pandémie [72–75].

Ce chapitre a pour objectif d'étudier les effets directs et indirects de la pandémie de Covid-19 sur les nouveaux diagnostics de cancer du poumon en France et sur la mortalité des patients. L'étude a fait l'objet d'un article publié en octobre 2024 dans la revue *Cancer Epidemiology* [314].

II. MÉTHODES

A. Périodes d'étude

Les individus diagnostiqués avec un cancer du poumon identifiés entre le 1^{er} janvier 2013 et le 31 décembre 2021 ont été inclus dans l'étude. La mortalité a été évaluée pendant les 24 mois suivant la date d'incidence. Les périodes d'incidence ont été classées comme suit :

- une période pré-pandémique : du 1^{er} janvier 2013 au 29 février 2020 ;
- trois périodes pandémiques :
 - du 1^{er} mars au 30 juin 2020 (première vague) ;
 - du 1^{er} juillet au 31 décembre 2020 ; et
 - du 1^{er} janvier 2021 au 31 décembre 2021.

Les deux premières périodes pandémiques couvrent la première année de la pandémie, en distinguant la première vague – lorsque les soins hospitaliers ont été le plus affectés – et le reste de l'année, et la troisième période pandémique couvre l'ensemble de la deuxième année de la pandémie.

B. Repérage de la population d'étude

La population des cas incidents de cancer du poumon a été définie comme l'ensemble des individus répondant aux trois critères suivants :

- Age \geq 18 ans ;
- Hospitalisation pour un cancer du poumon (code CIM-10 C33, C34, D021 ou D022) en diagnostic principal ou relié au cours de la période d'étude (janvier 2013 à décembre 2021) ;
- Aucune hospitalisation avec les mêmes codes au cours des 5 années précédentes.

L'exclusion des individus hospitalisés pour cancer du poumon lors des cinq années précédentes permet de s'assurer qu'il s'agisse bien de cas incidents. A plus de cinq années d'écart les patients seraient considérés comme atteints de deux cancers distincts.

Les individus hospitalisés pour un autre cancer avant leur première hospitalisation pour cancer du poumon, et dont le cancer du poumon pourrait être une métastase, ont été inclus, afin de repérer l'exhaustivité des cas incidents de cancer du poumon.

Les patients ont ensuite été répartis en deux groupes, selon qu'ils ont reçu ou non un traitement chirurgical. Le traitement chirurgical a été identifié à partir des séjours hospitaliers comprenant un acte CCAM correspondant à une chirurgie thoracique carcinologique au cours des 3 mois suivant leur première hospitalisation pour cancer du poumon (code CCAM GFFA001, GFFA002, GFFA006, GFFA007, GFFA008, GFFA009, GFFA010, GFFA011, GFFA012, GFFA013, GFFA015, GFFA016, GFFA018, GFFA019, GFFA022, GFFA023, GFFA024, GFFA025, GFFA026, GFFA027, GFFA028, GFFA029, GFFA030, GFFA031, GFFA032, GFFA033 ou GFFA034, voir Annexe 2). Cette catégorisation a permis de distinguer deux niveaux de pronostic ou de

sévérité au sein de la population. En effet, la chirurgie thoracique ne peut être administrée qu'à des patients diagnostiqués à un stade précoce. Les patients non opérés sont pour la plupart des patients diagnostiqués à un stade avancé, bien que dans certains cas il puisse s'agir de patients diagnostiqués à un stade précoce dont le cancer n'est pas opérable, comme les cancers bronchiques à petites cellules pour lesquels la chimiothérapie et la radiothérapie sont préconisés en première intention. La population a également été divisée en cinq groupes d'âge : de 18 à 49 ans, de 50 à 59 ans, de 60 à 69 ans, de 70 à 79 ans et de 80 ans ou plus.

Par ailleurs, les individus ont également été classés selon l'intensité de la pandémie de Covid-19 au niveau régional, en suivant la méthodologie présentée dans le chapitre 4. Ainsi, deux sous-populations ont été particulièrement étudiées : les patients résidant dans l'une des trois régions les plus affectées lors de la première vague (Grand Est, Île-de-France et Bourgogne-Franche-Comté) et ceux résidant dans l'une des trois régions les moins affectées (Bretagne, Nouvelle-Aquitaine et Occitanie).

C. Analyses statistiques

Les principaux indicateurs d'intérêt de cette étude étaient l'incidence des cas de cancer du poumon et les décès toutes causes. La mortalité a été étudiée à 6 et 24 mois après la date d'incidence, afin d'explorer les effets à court et à moyen terme de la pandémie. Pour les deux indicateurs (incidence et mortalité), les analyses ont été réalisées en deux étapes. Dans un premier temps, les tendances ont été étudiées sur la période 2013 à 2021 à partir du nombre de patients diagnostiqués et des quotients de mortalité. Dans un second temps, les effets spécifiques des périodes pandémiques sur l'incidence et la mortalité ont été analysés, en tenant compte des tendances observées lors de la période pré-pandémique (janvier 2013 à

février 2020). Les effets de la pandémie ont été étudiés de deux façons : (1) en estimant les nombres attendus de cas incidents et de décès toutes causes chez les patients diagnostiqués pendant les périodes pandémiques à partir des tendances pré-pandémiques, et en les comparant aux nombres observés, et (2) effectuant des analyses de survie.

Les nombres attendus de cas incidents et de décès toutes causes ont été estimés à l'aide de modèles de Poisson, en ajustant sur le sexe, le groupe d'âge, et avec une composante sinusoïdale pour tenir compte de la saisonnalité. Les données du recensement national de l'Insee ont été utilisées comme *offset* pour modéliser le nombre de cas incidents [288], et les cas de cancer du poumon incident ont été utilisés comme *offset* pour modéliser le nombre de décès toutes causes. Les décès en excès ont été estimés comme la différence entre les décès observés et les décès attendus chez les patients diagnostiqués en 2020–2021.

Les analyses de survie ont été réalisées à l'aide de régressions de Cox pour modéliser le risque de décès à 6 et 24 mois à partir de la date d'incidence, en ajustant sur le sexe, le groupe d'âge, l'année d'incidence et la période d'incidence. Les coefficients de la période d'incidence (période pré-pandémique versus périodes pandémiques) ont été utilisés pour évaluer l'effet spécifique des trois périodes pandémiques sur la mortalité, en tenant compte de la tendance temporelle. L'année d'incidence a été utilisée comme variable temporelle, sous l'hypothèse d'une tendance linéaire. Des modèles complémentaires ont été effectués avec les mêmes variables d'ajustement, en ajoutant l'occurrence d'une première hospitalisation pour Covid-19 en diagnostic principal en tant que variable dépendante du temps. Les hospitalisations pour Covid-19 ont été utilisées comme un proxy d'une forme sévère de Covid-19. Ces modèles complémentaires ont permis d'évaluer si les effets de la pandémie étaient associés directement à la Covid-19 ou non.

Les patients dont la date d'incidence était comprise entre le 30 septembre 2021 et le 31 décembre 2021 ont été censurés au 30 septembre 2023, date jusqu'à laquelle les données de mortalité étaient disponibles et consolidées dans le SNDS au moment de l'analyse.

III. RESULTATS

A. Description de la population

Entre le 1^{er} janvier 2013 et le 31 décembre 2021, 397 092 individus ont été hospitalisés pour un nouveau cancer du poumon au total (Tableau 17). Parmi eux, 243 779 (61%) individus sont décédés dans les 24 mois suivant leur date d'incidence. L'âge médian était de 68 ans [IIQ 61 ; 76], et 67% des individus étaient des hommes. Au sein de la population d'étude, 81 283 (20%) patients ont reçu une chirurgie thoracique au début de leur prise en charge. Pour les patients opérés, la durée moyenne entre la première hospitalisation pour cancer du poumon et la chirurgie était de 14 jours (écart-type : 24). Par rapport aux patients non opérés, ceux qui ont reçu une chirurgie étaient légèrement plus jeunes (âge médian [IIQ] : 66 [60 ; 73] contre 69 [61 ; 77] ans), avec une proportion légèrement plus élevée de femmes (36% contre 32%).

Les patients résidant dans l'une des trois régions les plus affectées lors de la première vague représentaient 28% de la population d'étude, et ceux résidant dans l'une des trois régions les moins affectées représentaient 26% de la population.

Tableau 13 Distribution de la population selon l'âge, le sexe et le mode de prise en charge, et quotients de mortalité à 6 et 24 mois

Groupe	Population	Distribution de la population	Quotient de mortalité à 6 mois	Quotient de mortalité à 24 mois
18–49 ans	19 133	5%	26,5%	53,1%
50–59 ans	67 088	17%	29,6%	57,8%
60–69 ans	133 193	34%	31,7%	59,4%
70–79 ans	110 313	28%	35,7%	62,5%
80 ans ou plus	67 365	17%	56,9%	80,2%
Hommes	266 989	67%	38,9%	66,5%
Femmes	130 103	33%	31,6%	56,5%
Patients opérés	81 283	20%	4,9%	16,7%
Patients non opérés	315 809	80%	44,6%	75,1%
Total	397 092	100%	36,5%	63,2%

Globalement, le quotient de mortalité était de 36,5% à 6 mois et de 63,2% à 24 mois. Celui-ci variait fortement selon les caractéristiques des individus. Le quotient de mortalité était positivement associé à l'âge, avec une nette différence entre les patients âgés de 80 ans ou plus et les autres groupes d'âge, tant à 6 mois qu'à 24 mois. Les hommes avaient un quotient de mortalité plus élevé que les femmes. Enfin, les patients non opérés présentaient un quotient de mortalité 9 fois plus élevé que les patients opérés à 6 mois (44,6% contre 4,9%) et plus de 4 fois plus élevé à 24 mois (75,1% contre 16,7%).

B. Tendances de l'incidence du cancer du poumon en France (2013–2021)

Au cours de la période d'étude, entre 2013 et 2021, le nombre annuel de cas de cancer du poumon incident a augmenté de 17%, passant de 40 476 à 47 217 (Tableau 18 et Figure 16). Les femmes ont connu une augmentation relative significativement plus importante que les

hommes (+43% contre +6%). Le nombre de cas a augmenté chaque année jusqu'en 2019, avant de diminuer légèrement en 2020 et d'augmenter à nouveau en 2021.

Tableau 14 *Caractéristiques de la population selon l'année d'incidence*

Année d'incidence	Nombre de cas incidents	Proportion d'hommes	Age médian [IIQ]	Proportion de patients opérés
2013	40 476	71%	67 [59 ; 76]	19%
2014	41 656	70%	67 [60 ; 76]	19%
2015	42 791	69%	67 [60 ; 76]	19%
2016	43 939	68%	68 [60 ; 76]	21%
2017	44 251	67%	68 [61 ; 76]	21%
2018	45 509	67%	68 [61 ; 76]	21%
2019	45 945	65%	69 [61 ; 76]	21%
2020	45 308	65%	69 [62 ; 76]	21%
2021	47 217	64%	69 [62 ; 76]	22%
Total	397 092	67%	68 [61 ; 76]	20%

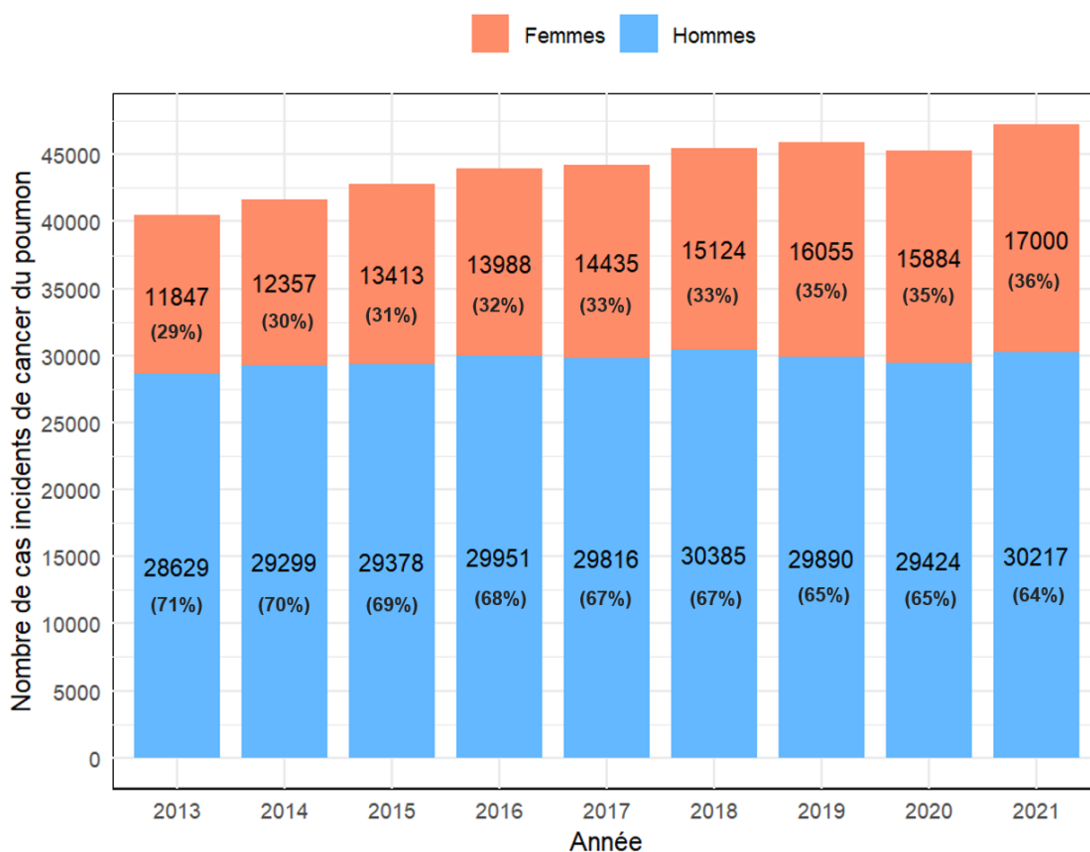


Figure 16 Évolution du nombre de cas incidents de cancer du poumon selon le sexe (2013–2021)

Au cours de la période d'étude, la proportion de femmes parmi les cas incidents était en augmentation constante, passant de 29% en 2013 à 36% en 2021. L'âge médian était également en légère hausse, passant de 67 [IIQ 59 ; 76] en 2013 à 69 [IIQ 62 ; 76] en 2021, ainsi que la proportion de patient opérés, passant de 19% en 2013 à 22% en 2021.

C. Effets de la pandémie sur le nombre de diagnostics de cancer du poumon

1) Prédications du nombre de cas attendus pendant la pandémie à l'échelle nationale

Au cours de la première vague pandémique (entre mars et juin 2020), le nombre de patients incidents était significativement inférieur à ce qui aurait été attendu en l'absence de pandémie, avec 1 940 [IC 95% 1 459 ; 2 463] cas en moins, correspondant à un déficit de 12% [9% ; 15%] (Tableau 19). Ce déficit de l'incidence du cancer du poumon a touché tous les groupes d'âge, mais de façon inégale : l'incidence était inférieure de 20% [IC 95% 15% ; 24%] à ce qui était attendu chez les individus âgés de 18 à 49 ans, de 22% [19% ; 26%] chez ceux âgés de 50 à 59 ans, de 10% [7% ; 13%] chez ceux âgés de 60 à 69 ans, de 7% [4% ; 10%] chez ceux âgés de 70 à 79 ans, et de 13% [9% ; 16%] chez ceux âgés de 80 ans ou plus. Le constat était plus marqué chez les femmes, pour lesquelles l'incidence était inférieure de 14% [11% ; 16%] par rapport aux prédictions, contre 11% [9% ; 13%] pour les hommes.

Dans la seconde moitié de l'année 2020, le nombre de cas incidents est resté légèrement inférieur à ce qui était attendu, mais la différence n'était pas statistiquement significative.

En 2021, aucune différence significative avec ce qui était attendu n'a été observée pour l'ensemble de la population. En revanche, les femmes ont connu une incidence inférieure de 4% [1% ; 6%] par rapport aux prédictions.

Tableau 15 Nombres de cas observés et attendus de cancer du poumon incident pendant la pandémie, à partir des tendances pré-pandémiques (2013–2021)

Période	Nombre de cas observés	Nombre de cas attendus [IC 95%]	Cas observés - attendus [IC 95%]	Différence en %
Mars–Juin 2020	14 385	16 325 [15 844 ; 16 848]	-1 940 [-2 463 ; -1 459]	-12% [-15% ; -9%]
Juil.–Déc. 2020	22 945	23 108 [22 495 ; 23 725]	-163 [-780 ; +450]	-1% [-3% ; +2%]
Jan.–Déc. 2021	47 217	48 197 [46 985 ; 49 473]	-980 [-2 256 ; +232]	-2% [-5% ; +0%]

2) Prédications du nombre de cas attendus pendant la pandémie dans les régions les plus affectées et les moins affectées lors de la première vague

Lors de la première vague, le déficit du nombre de cas de cancer du poumon incidents par rapport aux prévisions était plus marqué dans les régions les plus affectées (-15% [-17% ; -13%]) que dans les régions les moins affectées (-11% [-13% ; -9%], Tableau 20).

Dans la deuxième moitié de l'année 2020, aucune différence significative n'a été observée dans les deux groupes de régions.

En 2021, le nombre de cas observé était à nouveau inférieur à ce qui était attendu dans les régions qui avaient été les plus affectées au cours de la première vague (-5% [-7% ; -3%]), alors qu'aucune différence significative n'a été observée dans les régions les moins affectées.

Tableau 16 Nombres de cas observés et attendus^a de cancer du poumon incident pendant la pandémie dans les régions les plus affectées et les moins affectées au cours de la première vague (2013–2021)

Période	Nombre de cas observés	Nombre de cas attendus [IC 95%]	Cas observés - attendus [IC 95%]	Différence en %
Régions les plus affectées				
Mars–Juin 2020	3 915	4 619 [4 503 ; 4 740]	-704 [-825 ; -588]	-15% [-17% ; -13%]
Juil.–Déc. 2020	6 437	6 530 [6 385 ; 6 683]	-93 [-246 ; +52]	-1% [-4% ; +1%]
Jan.–Déc. 2021	12 943	13 605 [13 316 ; 13 919]	-662 [-976 ; -373]	-5% [-7% ; -3%]
Régions les moins affectées				
Mars–Juin 2020	3 738	4 191 [4 094 ; 4 287]	-453 [-549 ; -356]	-11% [-13% ; -9%]
Juil.–Déc. 2020	5 974	5 937 [5 816 ; 6 061]	+37 [-87 ; +158]	+1% [-1% ; +3%]
Jan.–Déc. 2021	12 560	12 405 [12 164 ; 12 652]	+155 [-92 ; +396]	+1% [-1% ; +3%]

^a chiffres estimés par prolongement des tendances pré-pandémiques

Parmi les 1 940 cas « manquants » observés entre mars et juin 2020 à l'échelle nationale, 704 (36%) concernaient les régions les plus affectées, et 453 (23%) les régions les moins affectées.

Sur l'ensemble de la période pandémique (de mars 2020 à décembre 2021), 3 083 cas « manquants » ont été observés à l'échelle nationale ; parmi eux, 1 459 (44%) concernaient les régions les plus affectées et 263 (8%) les régions les moins affectées.

D. Tendances de mortalité parmi les cas incidents de cancer du poumon (2013–2021)

1) Quotients de mortalité à 6 et 24 mois

La mortalité toutes causes des cas incidents de cancer du poumon a fortement diminué entre 2013 et 2021 (Figure 17).

Chez les patients opérés, le quotient de mortalité à 6 mois a diminué de 3 points de pourcentage pour les patients diagnostiqués en 2021 par rapport à ceux diagnostiqués en

2013 (de 6,2% à 3,3%), soit une baisse relative de 47%, et le quotient de mortalité à 24 mois a diminué de 8 points de pourcentage (de 20,3% à 11,8%), soit une baisse relative de 42%.

Chez les patients non opérés, le quotient de mortalité à 6 mois a également diminué de 3 points de pourcentage entre 2013 et 2021 (de 45,6% à 42,7%), soit une baisse relative de 6%, et le quotient de mortalité à 24 mois a diminué de 10 points de pourcentage (de 78,4% à 67,9%), soit une baisse relative de 13%.

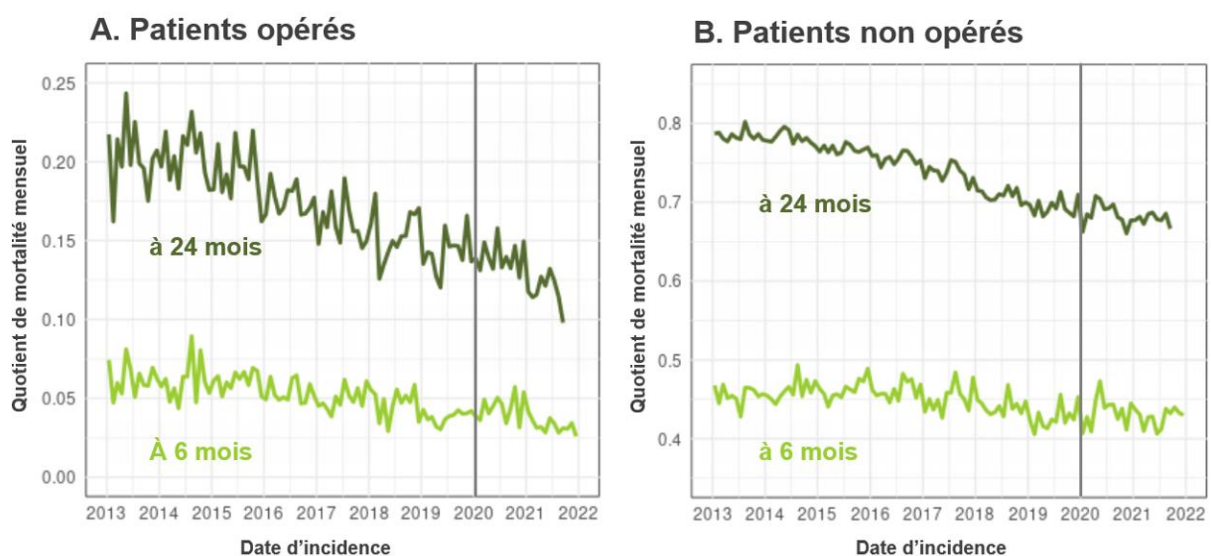
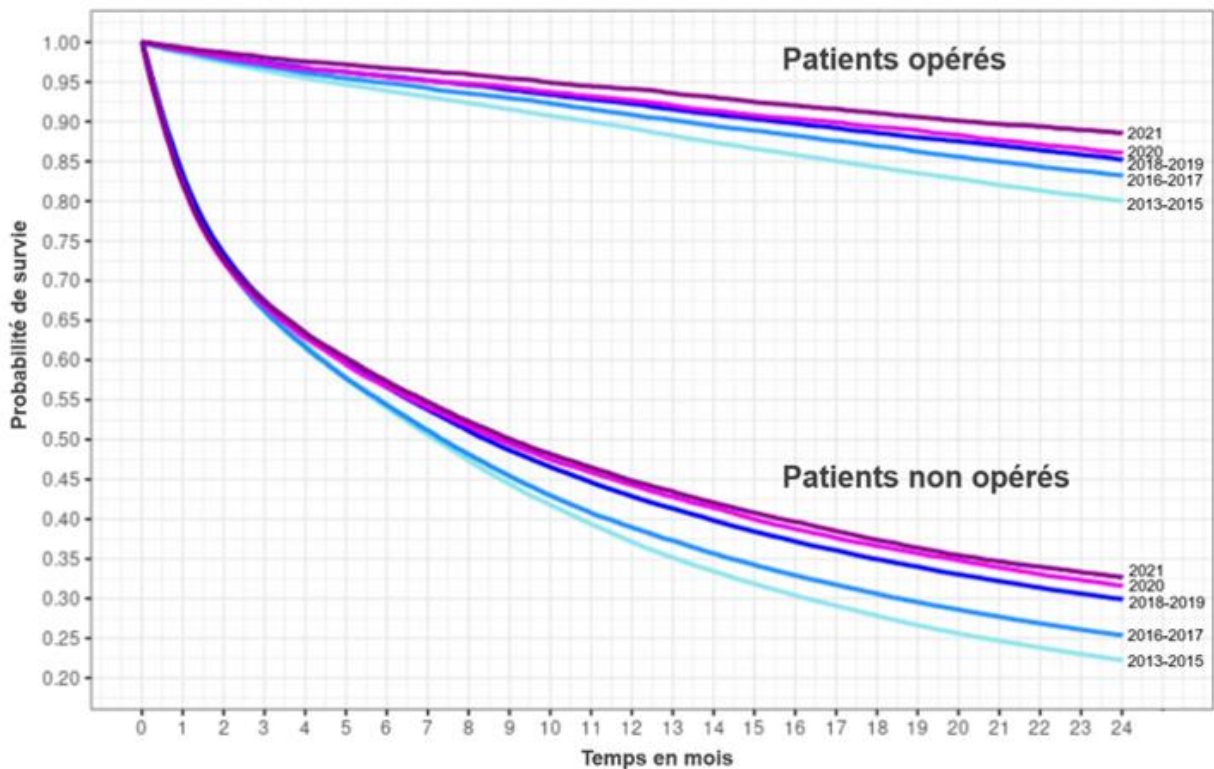


Figure 17 Évolution du quotient de mortalité toutes causes à 6 et 24 mois pour (A) les patients opérés et (B) les patients non opérés, par année et mois d'incidence (2013–2021)

La tendance à la baisse de la mortalité était légèrement plus marquée chez les femmes que chez les hommes : entre 2013 et 2021 celles-ci ont connu une diminution de 4 points de pourcentage du quotient de mortalité à 6 mois (de 33,4% à 29,3%), et de de 13 points de pourcentage du quotient de mortalité à 24 mois (de 61,5% à 48,4%), tandis que les hommes ont connu une diminution de 3 points de pourcentage à 6 mois (de 39,9% à 37,0%) et de 10 points de pourcentage à 24 mois (de 69,7% à 59,8%).

2) Probabilités de survie à 24 mois

Chez les patients opérés comme chez les patients non opérés, la probabilité de survie à 24 mois a augmenté chaque année entre 2013 et 2019, et la tendance s'est poursuivie en 2020 et 2021 (Figure 18).



Année d'incidence	Patients opérés					Patients non opérés				
	0 mois	6 mois	12 mois	18 mois	24 mois	0 mois	6 mois	12 mois	18 mois	24 mois
2013-2015	24 036	22 564	21 430	20 260	19 227	100 887	54 509	37 423	28 071	22 434
2016-2017	18 202	17 266	16 535	15 820	15 145	69 988	38 047	27 245	21 419	17 752
2018-2019	19 537	18 702	18 020	17 305	16 645	71 917	40 711	30 807	25 140	21 501
2020	9 352	8 942	8 668	8 353	8 048	35 956	20 362	15 921	13 167	11 355
2021	10 156	9 823	9 558	9 249	9 008	37 061	21 249	16 604	13 848	12 198

Nombre de patients à risque à 0, 6, 12, 18 et 24 mois après la date d'incidence

Figure 18 Courbes de survie de Kaplan-Meier à 24 mois pour les cas incidents de cancer du poumon, par année d'incidence (2013-2021)

Pour optimiser la lisibilité du graphique, les années 2013 à 2015, 2016 à 2017 et 2018 à 2019 ont été regroupées.

Parmi les patients opérés, la probabilité de survie à 24 mois est passée de 0,80 chez les patients diagnostiqués en 2013–2015 à 0,83 chez ceux diagnostiqués en 2016–2017, 0,85 en 2018–2019, 0,86 en 2020 et 0,89 en 2021.

Parmi les patients non opérés, la probabilité de survie à 24 mois est passée de 0,22 chez les patients diagnostiqués en 2013–2015 à 0,25 chez ceux diagnostiqués en 2016–2017, 0,30 en 2018–2019, 0,32 en 2020 et 0,33 en 2021.

Les femmes ont également connu une amélioration légèrement plus marquée de leur probabilité de survie à 24 mois, passant de 0,39 sur la période 2013–2015 à 0,51 en 2020 et 0,52 en 2021. Chez les hommes, celle-ci est passée de 0,31 sur la période 2013–2015 à 0,39 en 2020 et 0,41 en 2021.

E. Effets de la pandémie sur la mortalité des cas incidents de cancer du poumon (2020–2021)

Les résultats présentés dans le Tableau 21 indiquent l'effet spécifique associé aux trois périodes pandémiques sur la mortalité des cas incidents de cancer du poumon, en tenant compte de la tendance temporelle.

Tableau 17 Effet spécifique de la pandémie de Covid-19 sur la mortalité des cas incidents de cancer du poumon à 6 et 24 mois, en tenant compte des tendances temporelles, par période d'incidence (2013–2021)

Période d'incidence ^a	Mortalité à 6 mois				Mortalité à 24 mois			
	Modèle 1 ^b HR [IC 95%]	Modèle 2 ^c HR [IC 95%]	Décès attendus [IC 95%]	Décès observés - attendus HR [IC 95%]	Modèle 1 ^b HR [IC 95%]	Modèle 2 ^c HR [IC 95%]	Décès attendus [IC 95%]	Décès observés - attendus HR [IC 95%]
Patients opérés								
Mars–Juin 2020	1,22 [1,02 ; 1,47]*	1,21 [1,00 ; 1,45]*	105 [96 ; 114]	+30 [+21 ; +39]	1,10 [0,99 ; 1,22]	1,08 [0,97 ; 1,19]	385 [369 ; 401]	+36 [+20 ; +52]
Juil.–Déc. 2020	1,17 [1,00 ; 1,36]	1,07 [0,92 ; 1,25]	192 [177 ; 207]	+20 [+5 ; +35]	1,03 [0,95 ; 1,13]	0,98 [0,90 ; 1,07]	645 [619 ; 671]	+11 [-15 ; +37]
Jan.–Déc. 2021	0,92 [0,80 ; 1,05]	0,89 [0,77 ; 1,02]	363 [332 ; 395]	-30 [-62 ; +1]	0,91 [0,84 ; 0,98]*	0,89 [0,82 ; 0,96]**	983 [940 ; 1 025]	-62 [-104 ; -19]
Patients non opérés								
Mars–Juin 2020	1,04 [1,01 ; 1,07]**	1,03 [1,00 ; 1,07]*	4 869 [4 803 ; 4 937]	+204 [+136 ; +270]	1,04 [1,02 ; 1,07]**	1,03 [1,00 ; 1,05]*	7 842 [7 787 ; 7 896]	+141 [+87 ; +196]
Juil.–Déc. 2020	1,03 [1,00 ; 1,05]*	1,01 [0,98 ; 1,03]	7 898 [7 797 ; 8 003]	-4 [-109 ; +97]	1,01 [0,99 ; 1,03]	0,98 [0,96 ; 1,00]	12 411 [12 329 ; 12 493]	-35 [-117 ; +47]
Jan.–Déc. 2021	1,02 [0,99 ; 1,04]	1,00 [0,98 ; 1,03]	15 731 [15 509 ; 15 966]	+81 [-154 ; +303]	1,02 [1,01 ; 1,04]**	1,01 [0,99 ; 1,02]	18 803 [18 663 ; 18 940]	+257 [+120 ; +397]

^a Période de référence : 01/2013–02/2020 (période pré-pandémique)

^b Modèles de Cox, variables d'ajustement : sexe, groupe d'âge, année d'incidence, période d'incidence (coefficient indiqué dans le tableau)

^c Modèles de Cox, variables d'ajustement : sexe, groupe d'âge, année d'incidence, période d'incidence (coefficient indiqué dans le tableau), occurrence d'une première hospitalisation pour Covid-19

Niveaux de significativité : * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$

Les patients non opérés diagnostiqués entre mars et juin 2020 ont connu une légère surmortalité à 6 mois après le diagnostic par rapport à ce qui était attendu en l'absence de pandémie (HR 1,04 [IC 95% 1,01 ; 1,07], modèle 1). Cette surmortalité est restée significative après avoir pris en compte les hospitalisations pour Covid-19, ce qui signifie que la mortalité en excès ne s'explique pas uniquement par des décès par Covid-19 (modèle 2). Sur cette période, nous avons estimé 204 décès en excès par rapport à un nombre attendu de 4 869 [4 803 ; 4 937]. Une surmortalité a également été observée à 24 mois (HR 1,04 [1,02 ; 1,07], modèle 1), avec 141 décès en excès estimés par rapport aux 7 842 [7 787 ; 7 896] décès attendus. Les patients opérés diagnostiqués entre mars et juin 2020 ont également connu une surmortalité, mais celle-ci était seulement significative à 6 mois (HR 1,22 [1,02 ; 1,47], modèle 1), avec 30 décès en excès estimés par rapport aux 105 [96 ; 114] décès attendus.

Les patients non opérés diagnostiqués entre juillet et décembre 2020 ont connu une légère surmortalité à 6 mois, qui n'était plus significative après ajustement sur les hospitalisations pour Covid-19 (modèle 2), et n'ont pas connu de surmortalité à 24 mois (modèles 1 & 2).

Parmi les patients diagnostiqués entre janvier et décembre 2021, ceux ayant reçu une chirurgie présentaient une mortalité plus faible à 24 mois que ce qui était attendu (HR 0,91 [0,84 ; 0,98] avec 62 [19 ; 104] décès en moins par rapport à un nombre attendu de 983 [940 ; 1 025]), tandis que les patients sans chirurgie présentaient une légère surmortalité, qui n'était plus significative après prise en compte des hospitalisations pour Covid-19 (modèle 2).

L'effet spécifique de la pandémie de Covid-19 sur la mortalité des patients était similaire entre les hommes et les femmes. Celui-ci était également concentré sur les patients diagnostiqués lors de la première vague, avec une surmortalité de même ampleur à 6 mois (HR 1,07 [1,03 ; 1,11] pour les hommes, 1,08 [1,02 ; 1,14] pour les femmes), toujours significatif après avoir

pris en compte les hospitalisations pour Covid-19, et une surmortalité à 24 mois pour les hommes uniquement (HR 1,08 [1,05 ; 1,11]).

Les analyses ont été répliquées au sein des régions les plus affectées et les moins affectées lors de la première vague, mais les coefficients n'étaient pas significatifs en raison de la faiblesse des effectifs.

IV. DISCUSSION

A. Principaux résultats

Cette étude populationnelle analyse les variations de l'incidence et de la mortalité des patients atteints de cancer du poumon au cours des deux premières années de la pandémie de Covid-19. Les principaux résultats de cette étude sont (1) une tendance à la hausse du nombre de cas incidents de cancer du poumon entre 2013 et 2021, avec un fléchissement en 2020 (2) un déficit important du nombre de cas diagnostiqués lors de la première vague pandémique par rapport aux prévisions basées sur les années pré-pandémiques, sans rattrapage dans des mois suivants ; (3) une diminution constante de la mortalité parmi les cas incidents de cancer du poumon entre 2013 à 2019, qui s'est poursuivie en 2020 et 2021 malgré la pandémie ; et (4) une légère surmortalité pour les patients diagnostiqués lors de la première vague par rapport aux prédictions basées sur les années pré-pandémiques, ralentissant le rythme de la baisse de mortalité.

B. Interprétation et comparaison des résultats

1) Incidence du cancer du poumon

L'incidence du cancer du poumon a beaucoup augmenté au cours des dernières décennies, en France comme dans de nombreux pays [55,85–87,217]. Dans cette étude, nous observons une tendance à la hausse du nombre de patients diagnostiqués entre 2013 et 2021, malgré un fléchissement en 2020 par rapport à 2019. En cohérence avec plusieurs études dans la littérature montrant une réduction de l'écart de l'incidence entre les hommes et les femmes

lors des années récentes [86,87], nous observons une hausse bien plus marquée chez les femmes (+43%) que chez les hommes (+6%) entre 2013 et 2021.

Au cours de la première année de la pandémie, une diminution du nombre de patients diagnostiqués pour un cancer du poumon incident a été observée dans de nombreux pays [199–201,206–220]. Dans cette étude, nous avons observé une baisse concentrée sur la première vague de la pandémie (mars–juin 2020), de 12% (soit 1 940 cas en moins) par rapport à ce qui était attendu. A l'instar de plusieurs études réalisées dans des pays européens [201,206,208,211,219], nous n'avons pas observé de rattrapage dans les mois suivants, puisque le nombre de cas incidents est resté légèrement inférieur aux prévisions. L'incidence du cancer du poumon est principalement déterminée par le tabagisme (actif ou passif) sur une période longue, et n'a a priori aucune raison de changer brusquement. Par conséquent, ce résultat suggère qu'un certain nombre de cas de cancer du poumon sont probablement décédés avant d'avoir pu être diagnostiqués [219]. Certains cas sont probablement décédés de la Covid-19, car les patients atteints de cancer du poumon ont un risque accru de décès en cas d'infection, par rapport au reste de la population [181,183–195]. En outre, les cas non diagnostiqués, n'étant pas conscients d'être atteints du cancer du poumon, ont pu être moins vigilants dans l'application des mesures de prévention que les cas diagnostiqués. D'autres cas non diagnostiqués ont pu mourir d'autres causes par un effet indirect de la pandémie, notamment en raison d'un accès réduit aux soins pendant la première vague. Cette hypothèse est confortée par le fait que le nombre de cas « manquants » de cancer du poumon incident était plus important dans les régions les plus affectées par rapport aux régions les moins affectées lors de la première vague. Par ailleurs, dans les régions les plus affectées, le nombre de patients diagnostiqués était également inférieur aux prédictions pour l'année 2021. Pourtant à partir de la deuxième moitié de l'année 2020, les différences régionales en termes

d'intensité de la pandémie étaient beaucoup moins marquées que lors de la première vague. Ce constat pourrait s'expliquer par le fait qu'un certain nombre d'individus à risque vis-à-vis du cancer du poumon, comme les fumeurs quotidiens, qui auraient potentiellement été diagnostiqués dans ces régions en 2021, ont pu décéder lors de la première vague des effets directs ou indirects de la pandémie. En effet, plusieurs études ont montré que les fumeurs étaient également plus à risque de contracter une forme grave en cas d'infection à la Covid-19 [315–317].

2) Mortalité des cas incidents de cancer du poumon

Deuxièmement, nous avons observé une amélioration importante et régulière de la survie des cas incidents de cancer du poumon entre 2013 à 2019, et la tendance s'est poursuivie en 2020 et 2021 malgré la pandémie. Globalement, entre 2013 et 2021, le quotient de mortalité à 6 mois a légèrement diminué, de 3 points de pourcentage chez les patients opérés comme chez les patients non opérés, et le quotient de mortalité à 24 mois a baissé de façon plus marquée, de 8 points de pourcentage pour les patients opérés et de 11 pour les patients non opérés. Ce résultat est cohérent avec la littérature, puisqu'un certain nombre d'études ont également observé une tendance à la baisse de la mortalité des patients atteints de cancer du poumon au cours des dernières années, associée aux avancées thérapeutiques récentes, notamment l'immunothérapie et les thérapies ciblées [72–77].

Les analyses montrent que la pandémie n'a pas inversé la tendance à la baisse de la mortalité des cas incidents de cancer du poumon, mais qu'elle l'a atténuée. Ce constat est mis en évidence par la légère surmortalité observée chez les patients diagnostiqués entre mars et juin 2020, par rapport à ce qui aurait été attendu en l'absence de pandémie. Les retards de

diagnostic ou de traitement sont susceptibles d'expliquer cette surmortalité, car la perturbation du système de santé pendant la première vague a eu un impact sur les parcours de soins des patients atteints de cancer du poumon, avec notamment le report de certains dépistages et examens pulmonaires [318]. Dans la littérature, le lien entre une prise en charge précoce et le pronostic des patients atteints de cancer du poumon a été bien établi [78–84]. Il est donc crucial que les patients soient traités le plus tôt possible. Un certain nombre d'études ont observé une proportion plus élevée de patients diagnostiqués avec un cancer du poumon de stade III ou IV pendant la première vague de la pandémie par rapport aux années pré-pandémiques [199,206,207,213,218,221–226]. Dans notre étude, en revanche, la proportion de patients ayant reçu une intervention chirurgicale n'a pas diminué pendant la pandémie. Cela suggère que la répartition entre les patients diagnostiqués à un stade précoce et ceux diagnostiqués à un stade avancé n'a pas changé de manière significative. Après la première vague, nous avons observé une légère surmortalité à 6 mois chez les patients non opérés diagnostiqués entre juillet et décembre 2020, et à 24 mois chez les patients non opérés diagnostiqués en 2021, mais celle-ci n'était plus significative après ajustement sur les hospitalisations pour Covid-19. Ce dernier résultat suggère que la surmortalité observée après la première vague était directement liée aux décès par Covid-19.

C. Forces et limites de l'étude

Cette étude fournit des résultats robustes sur l'évolution du nombre de cancers du poumon incidents et de la mortalité des patients, mettant en évidence les impacts directs et indirects de la pandémie de Covid-19. La profondeur historique des données utilisées nous a permis d'analyser les tendances à moyen terme de l'incidence et de la mortalité des patients, et de réaliser ainsi des projections sur les deux premières années de la pandémie à partir des

données pré-pandémiques, afin de les comparer avec les valeurs observées. Cet aspect s'est avéré crucial pour étudier l'impact de la pandémie sur l'incidence et la mortalité des patients, puisque l'un comme l'autre a suivi une tendance assez marquée lors des années pré-pandémiques. Cela explique probablement pourquoi, contrairement à la plupart des études réalisés sur le sujet n'observant pas de surmortalité pour les patients diagnostiqués pendant la pandémie, nous observons bien une surmortalité pour les patients diagnostiqués lors de la première vague par rapport à ce qui aurait été attendu en l'absence de pandémie. Par ailleurs, en comparant le nombre de cas attendus et observés pendant la pandémie, nous avons pu estimer le nombre de patients « manquants ». Cette estimation permet d'approcher le nombre de personnes décédées avant d'avoir été diagnostiquées, qui par définition ne sont pas identifiables dans le SNDS puisqu'elles n'ont pas recouru aux soins.

Cette étude présente également plusieurs limites. La base de données ne contenant pas de données cliniques au niveau individuel, il n'était pas possible d'identifier le stade tumoral des patients au diagnostic. Cependant, la catégorisation des patients selon qu'ils ont reçu ou non une chirurgie thoracique au début de leur prise en charge apparaît comme un bon marqueur de la sévérité de la pathologie, comme en témoigne les différences marquées en terme de probabilité de survie à 6 et 24 mois entre les deux groupes. En outre, la variable utilisée pour déterminer la région de résidence des patients contient à l'information la plus récente uniquement, et il est possible que pour certains patients celle-ci ait changé depuis leur date d'incidence, en particulier pour les patients diagnostiqués au début de la période d'étude. Cette information permet toutefois de donner des tendances générales et d'affiner les hypothèses pour expliquer les résultats. Enfin, nous avons utilisé les hospitalisations comme proxy des épisodes graves de Covid-19, mais celui-ci est imparfait, car certaines personnes ont

pu décéder de la Covid-19 sans avoir été hospitalisées. Cela pourrait donc conduire à une sous-estimation de l'impact direct de la Covid-19.

D. Conclusion

La mortalité des cas incidents de cancer du poumon a diminué de manière constante ces dernières années en France, et la pandémie n'a pas inversé cette tendance, malgré une légère surmortalité par rapport à ce qui aurait été attendu chez les patients diagnostiqués entre mars et juin 2020, possiblement en raison de retards au diagnostic. Cependant, le déficit important du nombre de cas incidents de cancer du poumon lors de la première vague pourrait illustrer un effet important de la pandémie, car certains patients ont pu décéder avant d'être diagnostiqués de leur cancer du poumon, en conséquence directe ou indirecte de la pandémie de Covid-19. Ce travail rappelle l'importance de la précocité du diagnostic et du traitement du cancer du poumon et, mettant en lumière la vulnérabilité des patients atteints de cancer du poumon à la Covid-19, appelle à mettre davantage l'accent sur les mesures de prévention des infections respiratoires chez les personnes à risque de cancer du poumon, telles que les fumeurs quotidiens.

CHAPITRE 6 – SYNTHÈSE ET PERSPECTIVES

I. SYNTHÈSE ET DISCUSSION DES RESULTATS

Cette recherche met en avant des effets importants de la pandémie de Covid-19 sur la santé et la prise en charge des patients atteints de BPCO et de cancer du poumon. Les paragraphes suivants présentent les principaux résultats obtenus et des pistes d'interprétation de ces résultats.

L'analyse des hospitalisations pour EABPCO montre que le nombre de séjours a fortement baissé pendant la pandémie, et de façon durable. Celui-ci est resté inférieur aux niveaux pré-pandémiques depuis le début de la première vague (mars 2020) jusqu'à l'automne 2022. La baisse a été estimée à 35% lors des deux premières années de la pandémie (2020–2021), avec plus de 66 000 séjours de moins que le nombre attendu (213 292), et à 23% sur les deux années suivantes (2022–août 2023), avec 32 000 séjours de moins que le nombre attendu (178 693). Ce constat peut s'expliquer à la fois par une diminution réelle des exacerbations, du fait de la moindre circulation des virus respiratoires (principal facteur déclencheur des EABPCO) pendant la pandémie, ainsi que par une proportion plus importante d'exacerbations traitées en ambulatoire du fait de la surcharge des hôpitaux et du non-recours aux soins hospitaliers par crainte d'infection par Covid-19. Par ailleurs, le taux de mortalité intra-hospitalière lors des séjours pour EABPCO a augmenté pendant la pandémie par rapport aux années pré-pandémiques. Celui-ci était de 20% plus élevé lors des deux premières années de la pandémie (2020–2021), avec plus de 2 100 décès en excès par rapport au nombre attendu (8 840), et de 22% sur les deux années suivantes (2022–août 2023), avec près de 2 400 décès

en excès par rapport au nombre attendu (8 765). Ce constat peut s'expliquer en partie par la Covid-19 (contribution estimée à 15%), ainsi que par un possible accès restreint aux soins intensifs lors des premières vagues pandémiques, et par une évolution probable du profil clinique des patients admis pendant la pandémie, du fait de la prise en charge de certaines exacerbations par les soins ambulatoires. La proportion de séjours impliquant une admission en soins intensifs, ainsi que la durée moyenne des séjours, sont restées globalement stables au cours de la période étudiée.

Les analyses de mortalité ont permis d'approfondir l'étude de l'impact de la pandémie sur la santé des patients atteints de BPCO. La mortalité toutes causes a augmenté en 2020 par rapport à 2019 pour la population BPCO (+4%), mais dans une moindre mesure que pour la population témoin (+10%). En conséquence, l'écart de mortalité entre les deux populations s'est réduit entre les années pré-pandémiques (2017–2019) et l'année 2020. Pourtant, les patients atteints de BPCO ont connu une mortalité par Covid-19 deux fois plus élevée que les témoins en 2020. Parallèlement, la mortalité hors Covid-19 a baissé au sein de la population BPCO en 2020, en particulier chez les patients atteints de BPCO sévère. Deux facteurs ont probablement contribué à ces résultats. Premièrement, un effet de moisson (compensation qui suit un excès de mortalité dû à un événement extraordinaire) a pu se produire, car une hausse de la mortalité toutes causes a été observée chez les patients atteints de BPCO lors de la première vague, avec une proportion importante de décès par Covid-19, suivie d'une baisse de la mortalité hors Covid-19 entre la première et la deuxième vague. Le constat était renforcé dans les régions les plus affectées par la pandémie lors de la première vague, et un tel phénomène n'a pas été observé dans la population témoin. Deuxièmement, les mesures sanitaires mises en place ont probablement eu un effet protecteur sur la santé des patients atteints de BPCO, en permettant une moindre circulation des virus respiratoires. En effet, la

mortalité hors Covid-19 a fortement diminué lors de la première vague, en particulier dans les régions les moins affectées, et ce uniquement dans la population BPCO. Enfin, les interruptions ou retards des soins lors de la première vague ont potentiellement impacté négativement la survie des patients atteints de BPCO comme celle des témoins, car dans les deux populations, la mortalité hors Covid-19 était plus importante dans les régions les plus affectées que dans les régions les moins affectées lors de la première vague.

Le troisième axe de recherche a mis en évidence des effets de la pandémie sur les diagnostics de cancer du poumon et sur la mortalité des patients en France. Concernant les diagnostics, les analyses montrent une tendance à la hausse du nombre de patients diagnostiqués entre 2013 et 2021, malgré un léger fléchissement en 2020. Toutefois, lors de la première vague (mars–juin 2020), un déficit de près de 2 000 cas incidents de cancer du poumon a été observé au niveau national par rapport au nombre attendu à partir des tendances pré-pandémiques (16 325), soit une différence de 12%. Ce déficit était plus marqué dans les régions les plus affectées que dans les régions les moins affectées lors de la première vague, et n’a pas été compensé lors du deuxième semestre de l’année 2020 ni en 2021. Ce constat suggère qu’un certain nombre d’individus sont probablement décédés avant d’avoir été diagnostiqués, soit par Covid-19, soit en conséquence de l’accès réduit aux soins hospitaliers à cette période. Concernant la mortalité, les avancées thérapeutiques récentes ont permis une réduction de la mortalité toutes causes à 6 mois et à 24 mois entre 2013 et 2019, chez les patients opérés comme chez les patients non opérés, et cette tendance s’est poursuivie en 2020 et en 2021. Cependant, une légère surmortalité a été observée pour les patients diagnostiqués lors de la première vague (mars–juin) par rapport aux prédictions basées sur les tendances pré-pandémiques, à 6 mois pour les patients opérés (+22%, 30 décès en excès par rapport aux 105 décès attendus) et pour les patients non opérés (+4%, 204 décès en excès par rapport aux 4

869 décès attendus), et à 24 mois pour les patients non opérés (+4%, 141 décès en excès par rapport aux 7 842 décès attendus). Cette surmortalité restait significative après ajustement sur les hospitalisations pour Covid-19. Elle pourrait refléter les effets des possibles retards au diagnostic en raison de l'accès restreints aux hôpitaux lors de la première vague. Une légère surmortalité a également été observée pour les patients non opérés diagnostiqués après la première vague, mais celle-ci n'était plus significative après avoir pris en compte les hospitalisations pour Covid-19, suggérant que la surmortalité était liée à des décès par Covid-19.

II. FORCES ET LIMITES

A. Forces

Les forces de cette recherche résident à la fois dans la richesse des données, dans la complémentarité des populations d'étude et dans la diversité des approches méthodologiques utilisées. Ces aspects ont permis d'analyser l'impact de la pandémie sous différents angles afin de fournir des résultats riches et robustes.

Le SNDS constitue une base de données offrant de nombreuses perspectives de recherche. Ce travail de thèse tire parti des différentes informations contenues dans le SNDS, en particulier la complétude des données de recours aux soins hospitaliers et ambulatoires, ainsi que les données de mortalité. L'exhaustivité du SNDS à l'échelle nationale nous a permis de réaliser des analyses à grande échelle, représentatives de la population française, avec des résultats plus robustes que ceux de la plupart des études réalisées à partir de bases de données plus réduites. La profondeur historique des données est également un atout important, nous permettant à la fois d'effectuer des analyses longitudinales, en suivant les sujets dans le temps, et de tenir compte des tendances pré-pandémiques à moyen terme, afin de mettre en perspective les résultats observés pendant la pandémie. Enfin, les informations géographiques (département de résidence des individus) nous ont permis de ventiler les analyses en fonction de l'intensité pandémique au niveau régional, afin d'affiner les résultats et de tester plusieurs hypothèses explicatives.

La complémentarité des populations d'étude est également une force de cette recherche. De par leurs différences en termes de vitesse d'évolution de la maladie et de modes de prise en charge, la BPCO et le cancer du poumon faisaient face à des enjeux différents vis-à-vis de la

pandémie de Covid-19. Pour la BPCO, la prise en charge des exacerbations sévères à l'hôpital était le principal défi pendant les vagues pandémiques, car les exacerbations légères et le suivi régulier de la maladie ne nécessitent pas de prise en charge en urgence. Pour le cancer du poumon, le diagnostic précoce et le traitement rapide de la maladie représentent un enjeu crucial pour les patients, avec des conséquences directes sur leur survie. Ces différences nous ont permis d'étudier les effets de la pandémie sous des perspectives différentes et complémentaires.

Enfin, bien que le cœur des analyses repose sur une comparaison de la situation avant et pendant la pandémie, les trois études de cette thèse ont été réalisées en utilisant des approches méthodologiques différentes, produisant des résultats variés et complémentaires. Ainsi, dans le premier axe de recherche, les analyses sont basées sur des données agrégées, permettant d'observer l'exhaustivité des hospitalisations pour EABPCO sur le plan national, et d'étudier plusieurs indicateurs conjointement (mortalité intra-hospitalière, admission en soins intensifs et durée de séjour) ainsi que leurs associations entre eux, tout en prenant en compte les tendances saisonnières. Le deuxième axe de recherche s'appuie sur des cohortes de cas prévalents de BPCO. Cette approche nous a permis de constituer des cohortes témoins afin de comparer la situation des patients atteints de BPCO avec celle d'une population générale ayant la même structure démographique. Cette méthode nous a également permis de suivre les cohortes sur une même période de temps, et d'effectuer ainsi des analyses de mortalité en distinguant les décès par Covid-19 des décès hors Covid-19 en 2020. Enfin, le troisième axe de recherche était basé sur une population de cas incidents de cancer du poumon. Cette approche nous a permis de prendre en compte les tendances pré-pandémiques à plus long terme dans les analyses concernant le nombre de cas diagnostiqués

et la mortalité toutes causes des patients, ainsi que d'étudier les effets des possibles retards au diagnostic, un élément clé de la prise en charge médicale du cancer du poumon.

B. Limites

L'absence de certaines informations a limité les analyses. Le SNDS n'étant pas initialement constitué pour effectuer des études épidémiologiques, il ne contient aucune donnée clinique sur les individus. Par conséquent, nous n'avons pas pu valider les algorithmes de repérage des populations d'études, basés sur le recours aux soins. La prise en charge médicale de la BPCO étant complexe, et se chevauchant parfois avec celle d'autres pathologies pulmonaires chroniques, nous avons défini des critères stricts afin d'assurer une bonne spécificité de l'algorithme, ayant pour conséquence inévitable de ne pas pouvoir identifier l'exhaustivité des patients atteints de BPCO. De plus, l'absence de données cliniques ne permet pas ou presque de mesurer l'état de santé de la population. Pour la BPCO, le repérage des exacerbations prises en charge en dehors de l'hôpital est très complexe, et aurait nécessité une étude spécifique sur ce point. Pour le cancer du poumon, il n'était pas possible d'identifier le stade tumoral des patients. Par ailleurs, certaines hypothèses émises pour expliquer les résultats obtenus n'ont pas pu être vérifiées car nous ne disposons pas de données suffisamment fiables pour le faire, notamment sur la surcharge des hôpitaux au niveau local ou encore sur les mesures sanitaires et leur observance par les individus. Enfin, les informations socio-démographiques disponibles dans le SNDS étant limitées, nous n'avons pas pu distinguer les effets observés de la pandémie sur les patients en fonction de leur niveau socio-économique.

III. IMPLICATIONS DE SANTE PUBLIQUE

Les résultats de cette recherche ont mis en évidence la vulnérabilité à la Covid-19 en cas d'infection, aussi bien pour les patients atteints de BPCO que pour ceux atteints de cancer du poumon. Plus généralement, les infections respiratoires virales représentent un risque pour ces populations. Ces résultats appellent donc à développer des mesures préventives ciblées pour se préparer à d'éventuelles futures épidémies transmises par voies aériennes. Une attention particulière doit être portée aux personnes à risque de ces deux maladies, en particulier les fumeurs ou anciens fumeurs âgés de plus de 60 ans.

Les deux premiers axes de cette thèse ont mis en avant les probables effets protecteurs des mesures sanitaires mises en place sur la santé des patients atteints de BPCO, notamment en permettant une réduction du risque d'exacerbation des symptômes. Certaines de ces mesures, comme le port du masque ou l'application de gestes barrière, pourraient être recommandées plus largement pour ces patients, en particulier pour les personnes atteintes de BPCO sévère. A minima, ce constat met en lumière la possibilité de se protéger face aux virus respiratoires pour les patients atteints de BPCO.

La pandémie de Covid-19 a également facilité la généralisation des soins à distance, en particulier les téléconsultations, qui pourraient s'avérer utiles pour la prise en charge médicale de la BPCO en général, et a fortiori en cas de nouvelle crise sanitaire. En effet, la pandémie a montré qu'une partie des soins peut être délivrée à distance afin de contourner les consultations de ville au cabinet, voire le recours à l'hôpital, pour traiter les exacerbations légères ou modérées. Certaines consultations de suivi du cancer du poumon peuvent également être délivrées à distance en cas de difficultés d'accès aux soins en présentiel.

Enfin, le troisième axe de la thèse a permis de rappeler l'enjeu majeur de la précocité du diagnostic du cancer du poumon, en illustrant les effets délétères des possibles retards lors de la première vague sur la survie des patients. Ce constat appelle donc à maintenir les dispositifs de dépistages et de diagnostics autant que possible, même en cas de crise sanitaire, afin de permettre un traitement rapide de la maladie pour optimiser la survie des patients.

IV. PERSPECTIVES DE RECHERCHE

Afin d'approfondir les travaux réalisés dans cette thèse, plusieurs analyses complémentaires pourraient être effectuées à partir du SNDS. L'étude sur les hospitalisations pour EABPCO pourrait être complétée par une analyse des EABPCO prises en charge en dehors de l'hôpital, afin d'obtenir une vision complète de l'impact de la pandémie de Covid-19 sur le volume des exacerbations chez les patients atteints de BPCO. Cela nécessiterait l'élaboration d'un algorithme de repérage des EABPCO prises en charge en ambulatoire à partir des délivrances de médicaments dans le SNDS.

Concernant la mortalité des patients atteints de BPCO, une analyse plus fine des causes de mortalité pourrait être effectuée, en comparant l'année 2020 avec les années pré-pandémiques. Les causes de mortalité ont récemment été mises à disposition dans le SNDS pour les années 2018 et 2019. Il serait également intéressant d'analyser la mortalité des patients atteints de BPCO à plus long terme, en incluant les années 2021 et 2022. Toutefois, cela comporterait un biais de comparaison des cohortes, puisque le repérage des patients est basé sur le recours aux soins lors des années précédentes, et que celui-ci a été impacté pendant la pandémie. Une solution pourrait être de suivre des cohortes de patients repérés avant le début de la pandémie sur une période plus longue (2 ou 3 ans), par exemple en comparant une cohorte de patients repérés au 1^{er} janvier 2020 à une cohorte de patients repérés au 1^{er} janvier 2017 ou 2018. Le fait d'analyser les effets de la pandémie à plus long terme pose également la question de la comparabilité de la période d'étude avec la période de référence, puisque plus la période pandémique considérée est avancée dans le temps, plus l'écart avec la période pré-pandémique est important. Enfin, ce modèle d'analyse pourrait

être répliqué à des populations de patients atteints d'autres maladies chroniques, en comparaison avec une population témoin.

L'étude des effets de la pandémie de Covid-19 sur les diagnostics de cancer du poumon et la mortalité des patients pourrait également être répliquée à d'autres types de cancers, afin d'observer si la pandémie a eu un impact différent selon le type de cancer. Un autre approfondissement pourrait être d'analyser les causes de décès des patients atteints de cancer du poumon selon leur date d'incidence, lorsque les causes de mortalité seront disponibles dans le SNDS pour les années 2021, 2022 et 2023. Enfin, il serait intéressant d'analyser les effets à plus long terme (5 ans) de la pandémie sur la survie des patients diagnostiqués lors de la première vague de la pandémie, lorsque les données seront disponibles dans le SNDS.

CONCLUSION

Cette thèse a permis d'explorer en profondeur les effets directs et indirects de la pandémie de Covid-19 sur les patients atteints de BPCO et de cancer du poumon. Elle a mis en lumière la vulnérabilité de ces populations en cas d'infection par Covid-19, les conséquences de leur accès réduit aux soins hospitaliers lors des vagues pandémiques, ainsi que les effets bénéfiques probables des mesures de prévention mises en place pour faire face à la pandémie. Ce travail a également démontré l'intérêt majeur de l'utilisation du SNDS pour la problématique de recherche et pour les études épidémiologiques en population de manière générale.

Cette recherche s'inscrit dans un cadre plus large d'analyse des conséquences à court et moyen terme de la crise sanitaire sur diverses populations vulnérables, mené par le consortium Covid-Hosp. D'autres travaux ont été réalisés avec des approches similaires sur les patients atteints d'insuffisance cardiaque aiguë, les personnes atteintes d'insuffisance rénale chronique terminale, et les individus vivant avec un handicap consécutif à une lésion médullaire, une sclérose en plaques ou des troubles psychiques sévères et persistants. Ces travaux ont fait l'objet de plusieurs publications scientifiques [319–321], et seront suivis par d'autres publications permettant d'enrichir la recherche sur le sujet.

La prise en compte des conséquences directes et indirectes de la crise sanitaire provoquée par la pandémie de Covid-19 est essentielle pour la planification sanitaire en prévision de futurs événements majeurs similaires. L'identification des populations à risque et des facteurs pronostiques pourrait permettre de limiter la mortalité de ces patients. L'émergence de

nouvelles modalités de prise en charge ou d'adaptation des soins pourrait s'avérer pertinente pour aborder la problématique d'accès aux soins de certaines catégories de populations.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Spiteri, G., Fielding, J., Diercke, M., Campese, C., Enouf, V., Gaymard, A., et al. First cases of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the WHO European Region, 24 January to 21 February 2020. *Euro Surveill* (2020) 25(9), p.2000178. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.9.2000178.
- [2] Organisation Mondiale de la Santé. COVID-19 weekly epidemiological update (2021) edition 72, 28 December 2021.
- [3] Pullano G, Pinotti F, Valdano E, Boëlle P-Y, Poletto C, Colizza V. Novel coronavirus (2019-nCoV) early-stage importation risk to Europe, January 2020. *Euro Surveill* (2020) 25:2000057. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.4.2000057.
- [4] Organisation Mondiale de la Santé. Allocution liminaire du Directeur général de l'OMS lors du point presse sur la COVID-19 - 11 mars 2020. <https://www.who.int/fr/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020> (consulté en juin 2024).
- [5] Organisation Mondiale de la Santé. Classification de l'Omicron (B.1.1.529) : Variant préoccupant du SARS-CoV-2. [https://www.who.int/fr/news/item/26-11-2021-classification-of-omicron-\(b.1.1.529\)-sars-cov-2-variant-of-concern](https://www.who.int/fr/news/item/26-11-2021-classification-of-omicron-(b.1.1.529)-sars-cov-2-variant-of-concern) (consulté en juin 2024).
- [6] Rashedi R, Samieefar N, Akhlaghdoust M, Mashhadi M, Darzi P, Rezaei N. Delta Variant: The New Challenge of COVID-19 Pandemic, an Overview of Epidemiological, Clinical, and Immune Characteristics. *Acta Biomed* (2022) 93:e2022179. doi: 10.23750/abm.v93i1.12210.
- [7] Centers for Disease Control and Prevention. COVID-19 and Your Health. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/symptoms-testing/symptoms.html> (consulté en juin 2024).
- [8] Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* (2020) 395:497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- [9] Tan BKJ, Han R, Zhao JJ, Tan NKW, Quah ESH, Tan CJ-W, et al. Prognosis and persistence of smell and taste dysfunction in patients with covid-19: meta-analysis with parametric cure modelling of recovery curves. *BMJ* (2022) 378:e069503. doi: 10.1136/bmj-2021-069503.
- [10] Martono, Fatmawati F, Mulyanti S. Risk Factors Associated with the Severity of COVID-19. *Malays J Med Sci* (2023) 30:84–92. doi: 10.21315/mjms2023.30.3.7.
- [11] Semenzato L, Botton J, Drouin J, Cuenot F, Dray-Spira R, Weill A, et al. Chronic diseases, health conditions and risk of COVID-19-related hospitalization and in-hospital mortality

- during the first wave of the epidemic in France: a cohort study of 66 million people. *Lancet Reg Health Eur* (2021) 8. doi: 10.1016/j.lanepe.2021.100158.
- [12] Wingert A, Pillay J, Gates M, Guitard S, Rahman S, Beck A, et al. Risk factors for severity of COVID-19: a rapid review to inform vaccine prioritisation in Canada. *BMJ Open* (2021) 11:e044684. doi: 10.1136/bmjopen-2020-044684.
- [13] Kolla E-D. Facteurs associés à la sévérité de la COVID-19 en populations spécifiques : enfants et patients transplantés. Thèse de doctorat, Université Paris-Saclay (2023).
- [14] Català M, Mercadé-Besora N, Kolde R, Trinh NTH, Roel E, Burn E, et al. The effectiveness of COVID-19 vaccines to prevent long COVID symptoms: staggered cohort study of data from the UK, Spain, and Estonia. *Lancet Respir Med* (2024) 12:225–36. doi: 10.1016/S2213-2600(23)00414-9.
- [15] Chirico F, da Silva JAT, Tsigaris P, Sharun K. Safety & effectiveness of COVID-19 vaccines: A narrative review. *Indian J Med Res* (2022) 155:91–104. doi: 10.4103/ijmr.IJMR_474_21.
- [16] Martínez-Baz I, Miqueleiz A, Egüés N, Casado I, Burgui C, Echeverría A, et al. Effect of COVID-19 vaccination on the SARS-CoV-2 transmission among social and household close contacts: A cohort study. *J Infect Public Health* (2023) 16:410–7. doi: 10.1016/j.jiph.2023.01.017.
- [17] Wilder-Smith A. What is the vaccine effect on reducing transmission in the context of the SARS-CoV-2 delta variant? *Lancet Infect Dis* (2022) 22:152–3. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00690-3.
- [18] Santé Publique France. Coronavirus : chiffres clés et évolution de la COVID-19 en France et dans le Monde. <https://www.santepubliquefrance.fr/dossiers/coronavirus-covid-19/coronavirus-chiffres-cles-et-evolution-de-la-covid-19-en-france-et-dans-le-monde> (consulté en juin 2024).
- [19] Organisation Mondiale de la Santé. COVID-19 cases | WHO COVID-19 dashboard. <https://data.who.int/dashboards/covid19/cases> (consulté en juin 2024).
- [20] Légifrance. Décret n° 2020-260 du 16 mars 2020 portant réglementation des déplacements dans le cadre de la lutte contre la propagation du virus covid-19. <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000041728476> (consulté en juin 2024).
- [21] Légifrance. Décret n° 2020-1310 du 29 octobre 2020 prescrivant les mesures générales nécessaires pour faire face à l'épidémie de covid-19 dans le cadre de l'état d'urgence sanitaire. <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000042475143> (consulté en juin 2024).
- [22] Légifrance. Décret n° 2021-16 du 9 janvier 2021 modifiant les décrets n° 2020-1262 du 16 octobre 2020 et n° 2020-1310 du 29 octobre 2020 prescrivant les mesures générales nécessaires pour faire face à l'épidémie de covid-19 dans le cadre de l'état d'urgence

- sanitaire. <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000042896701> (consulté en juin 2024).
- [23] Légifrance. Décret n° 2021-384 du 2 avril 2021 modifiant les décrets n° 2020-1262 du 16 octobre 2020 et n° 2020-1310 du 29 octobre 2020 prescrivant les mesures générales nécessaires pour faire face à l'épidémie de covid-19 dans le cadre de l'état d'urgence sanitaire. <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000043327303> (consulté en juin 2024).
- [24] Hale T, Angrist N, Goldszmidt R, Kira B, Petherick A, Phillips T, et al. A global panel database of pandemic policies (Oxford COVID-19 Government Response Tracker). *Nat Hum Behav* (2021) 5:529–38. doi: 10.1038/s41562-021-01079-8.
- [25] Porcher S. Response2covid19, a dataset of governments' responses to COVID-19 all around the world. *Sci Data* (2020) 7:423. doi: 10.1038/s41597-020-00757-y.
- [26] Cascini F, Failla G, Gobbi C, Pallini E, Hui J, Luxi W, et al. A cross-country comparison of Covid-19 containment measures and their effects on the epidemic curves. *BMC Public Health* (2022) 22:1765. doi: 10.1186/s12889-022-14088-7.
- [27] Institut national de la santé et de la recherche médicale. Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). <https://www.inserm.fr/dossier/bronchopneumopathie-chronique-obstructive-bpco/> (consulté en juin 2024).
- [28] Organisation Mondiale de la Santé. Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). [https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-\(copd\)](https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd)) (consulté en juin 2024).
- [29] Agustí A, Celli BR, Criner GJ, Halpin D, Anzueto A, Barnes P, et al. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2023 Report: GOLD Executive Summary. *Am J Respir Crit Care Med* (2023) 207:819–37. doi: 10.1164/rccm.202301-0106PP.
- [30] Wacker ME, Jörres RA, Karch A, Wilke S, Heinrich J, Karrasch S, et al. Assessing health-related quality of life in COPD: comparing generic and disease-specific instruments with focus on comorbidities. *BMC Pulm Med* (2016) 16:70. doi: 10.1186/s12890-016-0238-9.
- [31] Roche N, Ajjouri R, Compagnon A, Van Der Molen T, Mullerova H. Données françaises dans l'enquête internationale Continuing to confront COPD (C2C). *Rev Mal Respir* (2017) 34:180–7. doi: 10.1016/j.rmr.2016.05.001.
- [32] Adeloye D, Song P, Zhu Y, Campbell H, Sheikh A, Rudan I. Global, regional, and national prevalence of, and risk factors for, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in 2019: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Respir Med* (2022) 10(5):447–58. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00511-7.
- [33] Morena D, Izquierdo JL, Rodríguez J, Cuesta J, Benavent M, Perralejo A, et al. The Clinical Profile of Patients with COPD Is Conditioned by Age. *J Clin Med* (2023) 12:7595. doi: 10.3390/jcm12247595.

- [34] Ringbaek T, Seersholm N, Viskum K. Standardised mortality rates in females and males with COPD and asthma. *Eur Respir J* (2005) 25:891–5. doi: 10.1183/09031936.05.00099204.
- [35] Sundblad B-M, Jansson S-A, Nyström L, Arvidsson P, Lundbäck B, Larsson K. Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) During the Two Last Years of Life – A Retrospective Study of Decedents. *PLoS One* (2013) 8:e84110. doi: 10.1371/journal.pone.0084110.
- [36] Wang Z, Li Y, Lin J, Huang J, Zhang Q, Wang F, et al. Prevalence, risk factors, and mortality of COPD in young people in the USA: results from a population-based retrospective cohort. *BMJ Open Respir Res* (2023) 10:e001550. doi: 10.1136/bmjresp-2022-001550.
- [37] Chatila WM, Thomashow BM, Minai OA, Criner GJ, Make BJ. Comorbidities in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Proc Am Thorac Soc* (2008) 5:549–55. doi: 10.1513/pats.200709-148ET.
- [38] Delmas M-C. BPCO - Etat des lieux en France. Rencontres de Santé publique France (2019). <https://www.rencontresantepubliquefrance.fr/wp-content/uploads/2019/06/1-DELMAS.pdf> (consulté en juin 2024).
- [39] Holguin F, Folch E, Redd SC, Mannino DM. Comorbidity and mortality in COPD-related hospitalizations in the United States, 1979 to 2001. *Chest* (2005) 128:2005–11. doi: 10.1378/chest.128.4.2005.
- [40] Hewitt R, Farne H, Ritchie A, Luke E, Johnston SL, Mallia P. The role of viral infections in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *Thorax* (2016) 71:158–74. doi: 10.1136/thorax-2015-208113.
- [41] Papi A, Bellettato CM, Braccioni F, Romagnoli M, Casolari P, Caramori G, Fabbri LM, Johnston SL. Infections and Airway Inflammation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Severe Exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* (2006) 173: 1114–21. doi: 10.1164/rccm.200506-859OC.
- [42] Li J, Sun S, Tang R, Qiu H, Huang Q, Mason TG, Tian L. Major air pollutants and risk of COPD exacerbations: a systematic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* (2016) 11: 3079–91. doi: 10.2147/COPD.S122282.
- [43] Underner M, Cuvelier A, Peiffer G, Perriot J, Jaafari N. Influence de l’anxiété et de la dépression sur les exacerbations au cours de la BPCO. *Rev Mal Respir* (2018) 35:604–25. doi: 10.1016/j.rmr.2018.04.004.
- [44] Furlanetto KC, Donária L, Schneider LP, Lopes JR, Ribeiro M, Fernandes KB, et al. Sedentary Behavior Is an Independent Predictor of Mortality in Subjects With COPD. *Respir Care* (2017) 62:579–87. doi: 10.4187/respcare.05306.
- [45] Johns DP, Walters JAE, Walters EH. Diagnosis and early detection of COPD using spirometry. *J Thorac Dis* (2014) 6:1557–69. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2014.08.18.

- [46] Adeloye D, Chua S, Lee C, Basquill C, Papana A, Theodoratou E, et al. Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and meta-analysis. *J Glob Health* (2015) 5:020415. doi: 10.7189/jogh.05-020415.
- [47] Fuhrman C, Delmas M-C. Épidémiologie descriptive de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) en France. *Rev Mal Respir* (2010) 27:160–8. doi: 10.1016/j.rmr.2009.08.003.
- [48] Stang P, Lydick E, Silberman C, Kempel A, Keating ET. The Prevalence of COPD: Using Smoking Rates to Estimate Disease Frequency in the General Population. *Chest* (2000) 117:354S-359S. doi: 10.1378/chest.117.5_suppl_2.354S.
- [49] Burgel P-R, Laurendeau C, Raheison C, Fuhrman C, Roche N. An attempt at modeling COPD epidemiological trends in France. *Respir Res* (2018) 19. doi: 10.1186/s12931-018-0827-7.
- [50] Organisation Mondiale de la Santé. Les 10 principales causes de mortalité. <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> (consulté en juin 2024).
- [51] Piperno D, Huchon G, Pribil C, Boucot I, Similowski T. The burden of COPD in France: results from the Confronting COPD survey. *Respir Med* (2003) 97:S33–42.
- [52] Fuhrman C, Moutengou E, Roche N, Delmas M-C. Prognostic factors after hospitalization for COPD exacerbation. *Rev Mal Respir* (2017) 34:1–18. doi: 10.1016/j.rmr.2016.03.012.
- [53] Institut National du Cancer. Cancer du poumon : points-clés - Cancer du poumon. <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-poumon/Les-points-cles> (consulté en juin 2024).
- [54] Organisation Mondiale de la Santé. Cancer du poumon. <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/lung-cancer> (consulté en juin 2024).
- [55] Ameli Assurance Maladie. Comprendre le cancer du poumon. <https://www.ameli.fr/paris/assure/sante/themes/cancer-poumon/comprendre-cancer-poumon> (consulté en juin 2024).
- [56] American Cancer Society. What Is Lung Cancer? | Types of Lung Cancer. <https://www.cancer.org/cancer/types/lung-cancer/about/what-is.html> (consulté en juin 2024).
- [57] American Society of Clinical Oncology. Lung Cancer - Non-Small Cell - Statistics. <https://www.cancer.net/cancer-types/lung-cancer-non-small-cell/statistics> (consulté en juin 2024).
- [58] Beckett P, Edwards J, Fennell D, Hubbard R, Woolhouse I, Peake MD. Demographics, management and survival of patients with malignant pleural mesothelioma in the

- National Lung Cancer Audit in England and Wales. *Lung Cancer* (2015) 88:344–8. doi: 10.1016/j.lungcan.2015.03.005.
- [59] Cancer Research UK. Lung cancer incidence statistics. <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/lung-cancer/incidence> (consulté en juin 2024).
- [60] Sekine I, Shintani Y, Shukuya T, Takayama K, Inoue A, Okamoto I, et al. A Japanese lung cancer registry study on demographics and treatment modalities in medically treated patients. *Cancer Science* (2020) 111:1685–91. doi: 10.1111/cas.14368.
- [61] Gee K, Yendamuri S. Lung cancer in females—sex-based differences from males in epidemiology, biology, and outcomes: a narrative review. *Transl Lung Cancer Res* (2024) 13. doi: 10.21037/tlcr-23-744.
- [62] Tammemagi CM, Neslund-Dudas C, Simoff M, Kvale P. In lung cancer patients, age, race-ethnicity, gender and smoking predict adverse comorbidity, which in turn predicts treatment and survival. *J Clin Epidemiol* (2004) 57:597–609. doi: 10.1016/j.jclinepi.2003.11.002.
- [63] Dima S, Chen K-H, Wang K-J, Wang K-M, Teng N-C. Effect of Comorbidity on Lung Cancer Diagnosis Timing and Mortality: A Nationwide Population-Based Cohort Study in Taiwan. *Biomed Res Int* (2018) 2018:1252897. doi: 10.1155/2018/1252897.
- [64] Zhu D, Ding R, Ma Y, Chen Z, Shi X, He P. Comorbidity in lung cancer patients and its association with hospital readmission and fatality in China. *BMC Cancer* (2021) 21:557. doi: 10.1186/s12885-021-08272-y.
- [65] Centers for Disease Control and Prevention. What Are the Risk Factors for Lung Cancer? https://www.cdc.gov/cancer/lung/basic_info/risk_factors.htm (consulté en juin 2024).
- [66] Debieuvre D, Molinier O, Falchero L, Locher C, Templement-Grangerat D, Meyer N, et al. Lung cancer trends and tumor characteristic changes over 20 years (2000–2020): Results of three French consecutive nationwide prospective cohorts' studies. *Lancet Reg Health Eur* (2022) 22. doi: 10.1016/j.lanepi.2022.100492.
- [67] Howington JA, Blum MG, Chang AC, Balekian AA, Murthy SC. Treatment of stage I and II non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* (2013) 143(5 Suppl):e278S–e313S. doi: 10.1378/chest.12-2359.
- [68] Montagne F, Guisier F, Venissac N, Baste J-M. The Role of Surgery in Lung Cancer Treatment: Present Indications and Future Perspectives—State of the Art. *Cancers* (2021) 13:3711. doi: 10.3390/cancers13153711.
- [69] Lahiri A, Maji A, Potdar PD, Singh N, Parikh P, Bisht B, et al. Lung cancer immunotherapy: progress, pitfalls, and promises. *Mol Cancer* (2023) 22:40. doi: 10.1186/s12943-023-01740-y.

- [70] Larsen JE, Cascone T, Gerber DE, Heymach JV, Minna JD. Targeted therapies for lung cancer: clinical experience and novel agents. *Cancer J* (2011) 17(6):512–27. doi: 10.1097/PPO.0b013e31823e701a.
- [71] Naylor EC, Desani JK, Chung PK. Targeted Therapy and Immunotherapy for Lung Cancer. *Surg Oncol Clin* (2016) 25(3):601–9. doi: 10.1016/j.soc.2016.02.011.
- [72] Howlader N, Forjaz G, Mooradian MJ, Meza R, Kong CY, Cronin KA, et al. The Effect of Advances in Lung-Cancer Treatment on Population Mortality. *N Engl J Med* (2020) 383(7):640–9. doi: 10.1056/NEJMoa1916623.
- [73] Khaltaev N, Axelrod S. Global lung cancer mortality trends and lifestyle modifications: preliminary analysis. *Chin Med J* (2020) 133(13):1526–32. doi: 10.1097/CM9.0000000000000918.
- [74] Sedeta E, Sung H, Laversanne M, Bray F, Jemal A. Recent Mortality Patterns and Time Trends for the Major Cancers in 47 Countries Worldwide. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* (2023) 32(7):894–905. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-22-1133.
- [75] Zhou B, Zang R, Zhang M, Song P, Liu L, Bie F, et al. Worldwide burden and epidemiological trends of tracheal, bronchus, and lung cancer: A population-based study. *EBioMedicine* (2022) 78:103951. doi: 10.1016/j.ebiom.2022.103951.
- [76] Le Monde. Cancer du poumon : la survie s’améliore en France (2023). https://www.lemonde.fr/sciences/article/2023/01/29/cancer-du-poumon-la-survie-s-ameliore-en-france_6159732_1650684.html (consulté en juin 2024).
- [77] Debieuvre D, Asselain B, Cortot A, Couraud S, Duval Y, Falchero L, et al. Étude KBP-2020-CPHG : recueil des nouveaux cas de cancer bronchique primitif diagnostiqués dans les services de pneumologie et de pneumo-cancérologie des centres hospitaliers généraux du 01/01/2020 au 31/12/2020. *Rev Mal Respir* (2020) <https://www.em-consulte.com/article/1342949/etude-kbp-2020-cphg> (consulté en juin 2024).
- [78] Tørring ML, Frydenberg M, Hansen RP, Olesen F, Vedsted P. Evidence of increasing mortality with longer diagnostic intervals for five common cancers: A cohort study in primary care. *Eur J Cancer* (2013) 49:2187–98. doi: 10.1016/j.ejca.2013.01.025.
- [79] Tsai C-H, Kung P-T, Kuo W-Y, Tsai W-C. Effect of time interval from diagnosis to treatment for non-small cell lung cancer on survival: a national cohort study in Taiwan. *BMJ Open* (2020) 10:e034351. doi: 10.1136/bmjopen-2019-034351.
- [80] Everitt S, Herschtal A, Callahan J, Plumridge N, Ball D, Kron T, et al. High rates of tumor growth and disease progression detected on serial pretreatment fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography scans in radical radiotherapy candidates with nonsmall cell lung cancer. *Cancer* (2010) 116(21):5030–7. doi: 10.1002/cncr.25392.

- [81] McMillan MT, Ojerholm E, Verma V, Higgins KA, Singhal S, Predina JD, et al. Radiation Treatment Time and Overall Survival in Locally Advanced Non-small Cell Lung Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* (2017) 98(5):1142–52. doi: 10.1016/j.ijrobp.2017.04.004.
- [82] Murai T, Shibamoto Y, Baba F, Hashizume C, Mori Y, Ayakawa S, et al. Progression of Non–Small-Cell Lung Cancer During the Interval Before Stereotactic Body Radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* (2012) 82:463–7. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.10.001.
- [83] Kanarek NF, Hooker CM, Mathieu L, Tsai HL, Rudin CM, Herman JG, et al. Survival After Community Diagnosis of Early-stage Non-small Cell Lung Cancer. *Am J Med* (2014) 127(5):443–9. doi: 10.1016/j.amjmed.2013.12.023.
- [84] Samson P, Patel A, Garrett T, Crabtree T, Kreisel D, Krupnick AS, et al. Effects of Delayed Surgical Resection on Short-Term and Long-Term Outcomes in Clinical Stage I Non-Small Cell Lung Cancer. *Ann Thorac Surg* (2015) 99:1906–13. doi: 10.1016/j.athoracsur.2015.02.022.
- [85] International Agency for Research on Cancer. Cancer Today. Data visualization tools for exploring the global cancer burden in 2022. <https://gco.iarc.who.int/today/> (consulté en juin 2024).
- [86] Huang J, Deng Y, Tin MS, Lok V, Ngai CH, Zhang L, et al. Distribution, Risk Factors, and Temporal Trends for Lung Cancer Incidence and Mortality: A Global Analysis. *Chest* (2022) 161:1101–11. doi: 10.1016/j.chest.2021.12.655.
- [87] Defossez G, Uhry Z, Delafosse P, Dantony E, d’Almeida T, Plouvier S, et al. Cancer incidence and mortality trends in France over 1990–2018 for solid tumors: the sex gap is narrowing. *BMC Cancer* (2021) 21:726. doi: 10.1186/s12885-021-08261-1.
- [88] Pujol J-L, Thomas P-A, Giraud P, Denis MG, Tretarre B, Roch B, et al. Lung Cancer in France. *J Thorac Oncol* (2021) 16:21–9. doi: 10.1016/j.jtho.2020.09.012.
- [89] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* (2021) 71:209–49. doi: 10.3322/caac.21660.
- [90] Higham A, Mathioudakis A, Vestbo J, Singh D. COVID-19 and COPD: a narrative review of the basic science and clinical outcomes. *Eur Respir Rev* (2020) 29. doi: 10.1183/16000617.0199-2020.
- [91] Smith JC, Sausville EL, Girish V, Yuan ML, Vasudevan A, John KM, et al. Cigarette Smoke Exposure and Inflammatory Signaling Increase the Expression of the SARS-CoV-2 Receptor ACE2 in the Respiratory Tract. *Dev Cell* (2020) 53:514-529.e3. doi: 10.1016/j.devcel.2020.05.012.
- [92] Olloquequi J. COVID-19 Susceptibility in chronic obstructive pulmonary disease. *European J Clin Invest* (2020) 50:e13382. doi: 10.1111/eci.13382.

- [93] Alqahtani JS, Oyelade T, Aldhahir AM, Alghamdi SM, Almeahmadi M, Alqahtani AS, et al. Prevalence, Severity and Mortality associated with COPD and Smoking in patients with COVID-19: A Rapid Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS One* (2020) 15(5):e0233147. doi: 10.1371/journal.pone.0233147.
- [94] Rogliani P, Lauro D, Di Daniele N, Chetta A, Calzetta L. Reduced risk of COVID-19 hospitalization in asthmatic and COPD patients: a benefit of inhaled corticosteroids? *Expert Rev Respir Med* (2021) 1–8. doi: 10.1080/17476348.2021.1850275.
- [95] Attaway AA, Zein J, Hatipoğlu US. SARS-CoV-2 infection in the COPD population is associated with increased healthcare utilization: An analysis of Cleveland clinic’s COVID-19 registry. *EClinicalMedicine* (2020) 26:100515. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100515.
- [96] Docherty AB, Harrison EM, Green CA, Hardwick HE, Pius R, Norman L, et al. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ* (2020) 369:m1985. doi: 10.1136/bmj.m1985.
- [97] Gerayeli FV, Milne S, Cheung C, Li X, Yang CW, Tam A, Choi LH, Bae A, Sin DD. COPD and the risk of poor outcomes in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine* (2021) 33: 100789. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.100789.
- [98] Halpin DMG, Rabe AP, Loke WJ, Grieve S, Daniele P, Hwang S, et al. Epidemiology, Healthcare Resource Utilization, and Mortality of Asthma and COPD in COVID-19: A Systematic Literature Review and Meta-Analyses. *J Asthma Allergy* (2022) 15:811-25. doi: 10.2147/JAA.S360985.
- [99] Lee SC, Son KJ, Han CH, Park SC, Jung JY. Impact of COPD on COVID-19 prognosis: A nationwide population-based study in South Korea. *Sci Rep* (2021) 11(1):3735. doi: 10.1038/s41598-021-83226-9.
- [100] Moreno-Martos D, Verhamme K, Ostropolets A, Kostka K, Duarte-Sales T, Prieto-Alhambra D, et al. Characteristics and outcomes of COVID-19 patients with COPD from the United States, South Korea, and Europe. *Wellcome Open Res* (2023) 7:22. doi: 10.12688/wellcomeopenres.17403.3.
- [101] Pardhan S, Wood S, Vaughan M, Trott M. The Risk of COVID-19 Related Hospitalisation, Intensive Care Unit Admission and Mortality in People With Underlying Asthma or COPD: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med* (2021) 8:668808. doi: 10.3389/fmed.2021.668808.
- [102] Pranata R, Soeroto AY, Huang I, Lim MA, Santoso P, Permana H, Lukito AA. Effect of chronic obstructive pulmonary disease and smoking on the outcome of COVID-19. *Int J Tuberc Lung Dis* (2020) 24: 838–43. doi: 10.5588/ijtld.20.0278.
- [103] Rabbani G, Islam SMS, Rahman MA, Amin N, Marzan B, Robin RC, et al. Pre-existing COPD is associated with an increased risk of mortality and severity in COVID-19: a rapid systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Respir Med* (2020) 0(0):1-12. doi: 10.1080/17476348.2021.1866547.

- [104] Sanchez-Ramirez DC, Mackey D. Underlying respiratory diseases, specifically COPD, and smoking are associated with severe COVID-19 outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Respir Med* (2020) 171:106096. doi: 10.1016/j.rmed.2020.106096.
- [105] Singh D, Mathioudakis AG, Higham A. Chronic obstructive pulmonary disease and COVID-19: interrelationships. *Curr Opin Pulm Med* (2022) 28(2):76–83. doi: 10.1097/MCP.0000000000000834.
- [106] Xiao WW, Xu J, Shi L, Wang YD, Yang HY. Is chronic obstructive pulmonary disease an independent predictor for adverse outcomes in coronavirus disease 2019 patients? *Eur Rev Med Pharmacol Sci* (2020) 24:11421-7.
- [107] Rothnie K, Tritton T, Han X, Holbrook T, Numbere B, Ford A, et al. COVID-19 incidence and hospitalization in routine clinical practice among COPD patients in England in 2020. *Eur Respir J* (2022) 60: Suppl. 66, 644. doi: 10.1183/13993003.congress-2022.644.
- [108] Sarc I, Lotric Dolinar A, Morgan T, Sambt J, Zihelr K, Gavric D, et al. Mortality, seasonal variation, and susceptibility to acute exacerbation of COPD in the pandemic year: a nationwide population study. *Thorax* (2022) 16: 1–15. doi: 10.1177/1753466622.
- [109] Saeed MI, Sivapalan P, Eklöf J, Ulrik CS, Browatzki A, Weinreich UM, Jensen TT, Biering-Sørensen T, Jensen JU. Social Distancing in Relation to Severe Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Nationwide Semi-Experimental Study During the COVID-19 Pandemic. *Am J Epidemiol* (2022) 0: 1–12. doi: 10.1093/aje/kwab292.
- [110] Fedeli U, Barbiellini Amidei C, Marcon A, Casotto V, Grippo F, Grande E, et al. Mortality Related to Chronic Obstructive Pulmonary Disease during the COVID-19 Pandemic: An Analysis of Multiple Causes of Death through Different Epidemic Waves in Veneto, Italy. *Int J Environ Res Public Health* (2022) 19(19):12844. doi: 10.3390/ijerph191912844.
- [111] Institut national de la statistique et des études économiques. 2020 : une hausse des décès inédite depuis 70 ans - Insee Première - 1847. <https://www.insee.fr/fr/statistiques/5347349> (consulté en juin 2024).
- [112] Mostert S, Hoogland M, Huibers M, Kaspers G. Excess mortality across countries in the Western World since the COVID-19 pandemic: ‘Our World in Data’ estimates of January 2020 to December 2022. *BMJ Public Health* (2024) 2:e000282. doi: 10.1136/bmjph-2023-000282.
- [113] Acharya VK, Sharma DK, Kamath SK, Shreenivasa A, Unnikrishnan B, Holla R, et al. Impact of COVID-19 Pandemic on the Exacerbation Rates in COPD Patients in Southern India - A Potential Role for Community Mitigations Measures. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* (2023) 18:1909-17. doi: 10.2147/COPD.S412268.
- [114] Akyıl FT, Önür ST, Sökücü S, Abalı H, Boyracı N, Çayır E, et al. Lifestyle Changes and Exacerbation Frequency of COPD in Times of the Pandemic. *Turk Thorac J* (2022) 23(3):210-7. doi: 10.5152/TurkThoracJ.2022.21165.

- [115] Albuquerque D de AR de, Melo MDT de, Sousa TLF de, Normando PG, Fagundes JGM, Araujo-Filho J de AB. Hospital admission and mortality rates for non-COVID-19 respiratory diseases in Brazil's public health system during the covid-19 pandemic: a nationwide observational study. *J bras pneumol* (2023) 49:e20220093. doi: 10.36416/1806-3756/e20220093.
- [116] Alqahtani JS, Oyelade T, Aldhahir AM, Mendes RG, Alghamdi SM, Miravittles M, Mandal S, Hurst JR. Reduction in hospitalised COPD exacerbations during COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *PLOS One* (2021) 16: e0255659. doi: 10.1371/journal.pone.0255659.
- [117] Alsallakh MA, Sivakumaran S, Kennedy S, Vasileiou E, Lyons RA, Robertson C, Sheikh A, Davies GA. Impact of COVID-19 lockdown on the incidence and mortality of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: national interrupted time series analyses for Scotland and Wales. *BMC Med* (2021) 19: 124. doi: 10.1186/s12916-021-02000-w.
- [118] Andreen N, Westin J, Vanfleteren LE. Hospital Admission Rates in Patients with COPD Throughout the COVID-19 Pandemic. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* (2023) 18:1763-72. doi: 10.2147/COPD.S409452.
- [119] Baeza-Martínez C, Zamora-Molina L, Olea-Soto J, Soler-Sempere MJ, García-Pachón E. Reduction in Hospital Admissions for COPD Exacerbation During the Covid-19 Pandemic. *Open Respir Arch* (2020) 2(3):201-2. doi: 10.1016/j.opresp.2020.06.003.
- [120] Balavenkataraman A, Saunders H, Helgeson S a. Trends in COPD Exacerbations Through the COVID-19 Pandemic. *Am Thor Soc* (2023) p. A1819-A1819. https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/ajrccm-conference.2023.207.1_MeetingAbstracts.A1819.
- [121] Baris S, Boyaci H, Kaya H, Basyigit I. Reduced Rate of Hospital Admission for Exacerbation of COPD and Asthma During COVID-19 Pandemic. *Turk Thorac J* (2021) 22(6):510-1. doi: 10.5152/TurkThoracJ.2021.20253.
- [122] Baum A, Schwartz MD. Admissions to Veterans Affairs Hospitals for Emergency Conditions During the COVID-19 Pandemic. *JAMA* (2020) 324(1):96-9. doi: 10.1001/jama.2020.9972.
- [123] Berghaus TM, Karschnia P, Haberl S, Schwaiblmair M. Disproportionate decline in admissions for exacerbated COPD during the COVID-19 pandemic. *Respir Med* (2022) 191:106120. doi: 10.1016/j.rmed.2020.106120.
- [124] Bräunlich J, Wirtz H. Decreased COPD Exacerbation Rates During the COVID-19 Pandemic. *Dtsch Arztebl Int* (2023) 120(7):115-6. doi: 10.3238/arztebl.m2022.0376.
- [125] Brennan M, Straszewicz A, Doyle D, Jordon E, Rutherford J, Mulryan H, et al. Reduction in hospital admissions for Acute Exacerbations of COPD during COVID-19 pandemic. *Eur Respir J* (2021) 58: PA973. doi: 10.1183/13993003.congress-2021.PA973.

- [126] Chan KP, Ma TF, Kwok WC, Leung JK, Chiang KY, Ho JC, Lam DC, Tam TC, Ip MS, Ho PL. Significant reduction in hospital admissions for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in Hong Kong during coronavirus disease 2019 pandemic. *Respir Med* (2020) 171: 106085. doi: 10.1016/j.rmed.2020.106085.
- [127] Cooper R, Hussain I, Mustfa N, Stone H. The effects of national lockdown on incidence of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* (2021) 58: PA1729. doi: 10.1183/13993003.congress-2021.PA1729.
- [128] Cushion M. COVID-19 real-world data (RWD) insights regarding exacerbations and serum Eosinophil levels in Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). *Eur Respir J* (2022) 60: 2286. doi: 10.1183/13993003.congress-2022.2286.
- [129] Dang A, Thakker R, Li S, Hommel E, Mehta HB, Goodwin JS. Hospitalizations and Mortality From Non-SARS-CoV-2 Causes Among Medicare Beneficiaries at US Hospitals During the SARS-CoV-2 Pandemic. *JAMA Netw Open* (2022) 5:e221754. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.1754.
- [130] de Miguel-Diez J, Lopez-de-Andres A, Jimenez-Garcia R, de Miguel-Yanes JM, Hernández-Barrera V, Carabantes-Alarcon D, et al. Sex Differences in COVID-19 Hospitalization and Hospital Mortality among Patients with COPD in Spain: A Retrospective Cohort Study. *Viruses* (2022) 14:1238. doi: 10.3390/v14061238.
- [131] Faria N, Costa MI, Gomes J, Sucena M. Reduction of Severe Exacerbations of COPD during COVID-19 Pandemic in Portugal: A Protective Role of Face Masks? *COPD: J Chronic Obstr Pulm Dis* (2021) 18(2):226-30. doi: 10.1080/15412555.2021.1904387.
- [132] Farrugia Y, Spiteri Meilak BP, Grech N, Asciak R, Camilleri L, Montefort S, Zammit C. The Impact of COVID-19 on Hospitalised COPD Exacerbations in Malta. *Pulm Med* (2021) 2021: 1–7. doi: 10.1155/2021/5533123.
- [133] Galán-Negrillo M, García-Pachón E. Reduction in Hospital Admissions for Asthma and COPD During the First Year of COVID-19 Pandemic in Spain. *Arch Bronconeumol* (2023) 59(8):537-539. doi: 10.1016/j.arbres.2023.03.024.
- [134] González J, Moncusí-Moix A, Benitez ID, Santistevé S, Monge A, Fontiveros MA, et al. Clinical Consequences of COVID-19 Lockdown in Patients With COPD: Results of a Pre-Post Study in Spain. *CHEST* (2021) 160(1):135-8. doi: 10.1016/j.chest.2020.12.057.
- [135] Gupta N, Dhar R, Swarnakar R, Bedi R, Chawla R. Impact of COVID-19 on (Non-COVID) chronic respiratory disease outcome survey in India (CCROS study). *Lung India* (2021) 38(5):454-9. doi: 10.4103/lungindia.lungindia_965_20.
- [136] Helgeland J, Telle KE, Grøslund M, Huseby BM, Håberg S, Lindman ASE. Admissions to Norwegian Hospitals during the COVID-19 Pandemic. *Scand J Public Health* (2021) 49: 681–8. doi: 10.1177/14034948211000813.
- [137] Hu W, Dong M, Xiong M, Zhao D, Zhao Y, Wang M, et al. Clinical Courses and Outcomes of Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease During the COVID-19 Epidemic

- in Hubei, China. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* (2020) 2237-48. doi: 10.2147/COPD.S265004.
- [138] Huh K, Kim YE, Ji W, Kim DW, Lee EJ, Kim JH, Kang JM, Jung J. Decrease in hospital admissions for respiratory diseases during the COVID-19 pandemic: a nationwide claims study. *Thorax* (2021) 76: 939–41. doi: 10.1136/thoraxjnl-2020-216526.
- [139] Jaehn P, Holmberg C, Uhlenbrock G, Pohl A, Finkenzeller T, Pawlik MT, et al. Differential trends of admissions in accident and emergency departments during the COVID-19 pandemic in Germany. *BMC Emerg Med* (2021) 21(1):42. doi: 10.1186/s12873-021-00436-0.
- [140] Ko FWS, Lau LHS, Ng SS, Yip TCF, Wong GLH, Chan KP, et al. Respiratory admissions before and during the COVID-19 pandemic with mediation analysis of air pollutants, mask-wearing and influenza rates. *Respirology* (2023) 28(1):47-55. doi: 10.1111/resp.14345.
- [141] Kohli A, Alnafoosi Z, White P, Abdulfattah O. Impact of the COVID-19 pandemic on hospital admission rate, length of stay, and mortality rate for patients with COPD exacerbation: a retrospective study. *CHEST* (2022) 162(4):A1934. doi: 10.1016/j.chest.2022.08.1601.
- [142] Kyriakopoulos C, Gogali A, Exarchos K, Potonos D, Tatsis K, Apollonatos V, et al. Reduction in Hospitalizations for Respiratory Diseases during the First COVID-19 Wave in Greece. *Respiration* (2021) 100(7):588-93. doi: 10.1159/000515323.
- [143] Lawless M, Burgess M, Bourke S. Impact of COVID-19 on Hospital Admissions for COPD Exacerbation: Lessons for Future Care. *Medicina* (2022) 58: 66. doi: 10.3390/medicina58010066.
- [144] Liang Y, Chang C, Chen Y, Dong F, Zhang L, Sun Y. Symptoms, Management and Healthcare Utilization of COPD Patients During the COVID-19 Epidemic in Beijing. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* (2020) 15: 2487–94. doi: 10.2147/COPD.S270448.
- [145] Manzano C, Alcarraz L, Moncusí A, Santistevé S, Gonzalez J, Barbé F. Clinical consequences of health measures and lock down for covid-19 in exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Eur Respir J* (2022) 60: 1386. doi: 10.1183/13993003.congress-2022.1386.
- [146] Minoura A, Murakami K, Department of Radiology, Division of Radiology, Showa University School of Medicine, Tokyo, Japan., Matoba M, Department of Health Management, Showa University Graduate School of Health Sciences, Tokyo, Japan., Ito Y, et al. Impact of the COVID-19 declaration of the state of emergency on weekly trends in the care of asthma and COPD in Japan: A retrospective and descriptive study. *J Clin Images Med Case Rep* (2022) 3(1): 1563. doi: 10.52768/2766-7820/1563.
- [147] Naik S, Ragatha R, Campbell H, Anwar M. P33 Effect of Covid19 on AECOPD admissions. *Thorax* (2021) 76:A102-A103. doi: 10.1136/thorax-2020-BTSabstracts.178.

- [148] Nakwan N, Suansan K. In-Hospital Mortality and Hospital Outcomes Among Adults Hospitalized for Exacerbations Asthma and COPD in Southern Thailand (2017-2021) : A Population-Based Study. *Chin Med Sci J* (2023) 38(3):228-34. doi: 10.24920/004252.
- [149] Nishioki T, Sato T, Okajima A, Motomura H, Takeshige T, Watanabe J, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on COPD exacerbations in Japanese patients: a retrospective study. *Sci Rep* (2024) 14(1):2792. doi: 10.1038/s41598-024-53389-2.
- [150] Pappé E, Hammerich R, Saccomanno J, Sgarbossa T, Pohrt A, Schmidt B, et al. Impact of COVID-19 on Hospital Admissions, Health Status and Behavioral Changes of Patients with COPD. *SSRN [Preprint]* (2022). <https://papers.ssrn.com/abstract=4262045> (consulté en juin 2024).
- [151] Rothnie K, Han X, Bengtson L, Bogart M, Gelwicks S, Bancroft T, et al. Impact of the COVID-19 Pandemic on Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Exacerbations in the United States: A Population-Based Study. In: B34 GLOBAL IMPACT OF THE COVID-19 PANDEMIC. *Am J Respir Crit Care Med* (2022) 205:A2685.
- [152] Saieva P, Jenkins LS. When people do not « Zol »: Reduced emergency centre attendance of patients with chronic obstructive pulmonary disease during coronavirus disease 2019 lockdown with the accompanying tobacco sales ban in South Africa. *Afr J Prm Health Care Fam Med* (2021) 13(1):1-3. doi: 10.4102/phcfm.v13i1.2750.
- [153] Skinner D, Chan JSK, Patel M, Hubbard R, Parikh H, Price D, et al. COPD exacerbations during and beyond the COVID-19 pandemic in the UK. *Eur Respir J* (2023) 62: PA1014. doi: 10.1183/13993003.congress-2023.PA1014.
- [154] So JY, O'Hara NN, Kenaa B, Williams JG, deBorja CL, Slejko JF, Zafari Z, Sokolow M, Zimand P, Deming M, Marx J. Population Decline in COPD Admissions During the COVID-19 Pandemic Associated with Lower Burden of Community Respiratory Viral Infections. *Am J Med* (2021) 134: 1252-9. doi: 10.1016/j.amjmed.2021.05.008.
- [155] Stöhr E, Aksoy A, Campbell M, Zaidi MA, Öztürk C, Vorloeper J, et al. Hospital admissions during Covid-19 lock-down in Germany: Differences in discretionary and unavoidable cardiovascular events. *PLOS One* (2020) 15(11):e0242653. doi: 10.1371/journal.pone.0242653.
- [156] Sykes DL, Faruqi S, Holdsworth L, Crooks MG. Impact of COVID-19 on COPD and asthma admissions, and the pandemic from a patient's perspective. *ERJ Open Res* (2021) 7: 00822. doi: 10.1183/23120541.00822-2020.
- [157] Tan JY, Conceicao EP, Wee LE, Sim XYJ, Venkatachalam I. COVID-19 public health measures: a reduction in hospital admissions for COPD exacerbations. *Thorax* (2020) 76: 512–3. doi: 10.1136/thoraxjnl-2020-216083.
- [158] Taylor AJ, Simpson TR, Joseph T. P32 Reduction in the rate of acute exacerbations of COPD and asthma during the COVID-19 pandemic. *Thorax* (2021)76:A102. doi: 10.1136/thorax-2020-BTSabstracts.177.

- [159] Trujillo C, Garnet B, Zadeh AV, Urdaneta G, Campos M. Decrease in Exacerbations During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic in a Cohort of Veterans with COPD. *Chronic Obstr Pulm Dis* (2021) 8: 572–9. doi: 10.15326/jcopdf.2021.0234.
- [160] Waeijen-Smit K, Houben-Wilke S, Posthuma R, de Jong F, Janssen DJA, van Loon NPH, et al. Impact of Coronavirus Disease 2019-Related Infection Prevention and Control Measures on the Occurrence of COPD Exacerbations During Inpatient Pulmonary Rehabilitation. *Chronic Obstr Pulm Dis* (2023) 10(1):127-138. doi: <https://doi.org/10.15326/jcopdf.2022.0345>.
- [161] Zeng Y, Zhou Z, Chen P. Policy during coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: a protector for acute exacerbation of COPD (AECOPD) patients? *J Thorac Dis* (2021) 13(5). doi: 10.21037/jtd-20-3342.
- [162] Zhang X, Wilkinson A, Storer M, Epton MJ. Impact of COVID-19 and lockdown on COPD admissions to Christchurch Hospital, New Zealand 2020–2021: a combined quantitative and qualitative study. *Intern Med J* (2023) 53(10):1768-75. doi : 10.1111/imj.16204.
- [163] Sigala I, Giannakas T, Giannakoulis VG, Zervas E, Brinia A, Ganiou N, et al. Effect of COVID-19-Related Lockdown on Hospital Admissions for Asthma and COPD Exacerbations: Associations with Air Pollution and Patient Characteristics. *J Pers Med* (2021) 11:867. doi: 10.3390/jpm11090867.
- [164] Rennert-May E, Leal J, Thanh NX, Lang E, Dowling S, Manns B, et al. The impact of COVID-19 on hospital admissions and emergency department visits: A population-based study. *PLOS One* (2021) 16:e0252441. doi: 10.1371/journal.pone.0252441.
- [165] Ahn C, Park Y. Chronic Obstructive Pulmonary Disease Mortality and Hospitalization during the COVID-19 Pandemic Compared with before the Pandemic: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pers Med* (2024) 14:296. doi: 10.3390/jpm14030296.
- [166] Montiel-Lopez F, Rodríguez-Ramírez D, Cassou-Martínez M, et al. Air quality in Mexico City during the COVID-19 lockdown possibly decreased COPD exacerbations. *ERJ Open Res* (2022) 8: 00183-2022. doi: 10.1183/23120541.00183-2022.
- [167] McAuley H, Hadley K, Elneima O, Brightling CE, Evans RA, Steiner MC, Greening NJ. COPD in the time of COVID-19: an analysis of acute exacerbations and reported behavioural changes in patients with COPD. *ERJ Open Res* (2021) 7: 00718. doi: 10.1183/23120541.00718-2020.
- [168] Pleguezuelos E, Del Carmen A, Moreno E, Ortega P, Vila X, Ovejero L, et al. The Experience of COPD Patients in Lockdown Due to the COVID-19 Pandemic. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* (2020) 15:2621–7. doi: 10.2147/COPD.S268421.
- [169] Granados-Santiago M, Martín-Núñez J, Heredia-Ciuró A, Ortiz-Rubio A, Calvache-Mateo A, López-López L, et al. Cross-sectional study of pain-related variables before and during the COVID-19 pandemic in patients with COPD. *Pain Manag Nurs* (2022) 23:737–41. doi: 10.1016/j.pmn.2022.05.001.

- [170] Baez D, Calmelat RA, Casaburi R, Rossiter HB, Adami A. COVID-19 Restrictions Negatively Impact Physical Activity and Health-Related Quality of Life In Elderly Smokers. In D28: ASSESSING THE PATHOPHYSIOLOGY AND PSYCHOLOGY OF PATIENTS FOR REHABILITATION. *Am J Respir Crit Care Med* (2022) pp. A5210-A5210.
- [171] Kahnert K, Lutter JI, Welte T, Alter P, Behr J, Herth F, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on the behaviour and health status of patients with COPD: results from the German COPD cohort COSYCONET. *ERJ Open Res* (2021) 7. doi: 10.1183/23120541.00242-2021.
- [172] Philip KE, Cumella A, Farrington-Douglas J, Laffan M, Hopkinson NS. Respiratory patient experience of measures to reduce risk of COVID-19: findings from a descriptive cross-sectional UK wide survey. *BMJ Open* (2020) 10: e040951. doi: 10.1136/bmjopen-2020-040951.
- [173] Volpato E, Centanni S, Banfi P, D'Antonio S, Peterle E, Bugliaro F, et al. Narrative Analysis of the Impact of COVID-19 on Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Their Caregivers, and Healthcare Professionals in Italy. *Int J Chronic Obstr Pulm Dis* (2021) 16:2181–201. doi: 10.2147/COPD.S312372.
- [174] Kusk KH, Storgaard LH, Weinreich UM, Grønkaer M, Thorup CB. Social Distancing among COPD Patients during the COVID-19 Pandemic – A Qualitative Study. *COPD: J Chronic Obstr Pulm Dis* (2021) 18:549–56. doi: 10.1080/15412555.2021.1973981.
- [175] Mousing CA, Sørensen D. Living with the risk of being infected: COPD patients' experiences during the coronavirus pandemic. *J Clin Nurs* (2021) 30(11-12):1719-29. doi: 10.1111/jocn.15727.
- [176] Farrant L, Harding R, Nkhoma K, Mzimkulu O, Hunter J, Gwyther L. Impact of COVID-19 primary healthcare service restrictions on patients with chronic obstructive pulmonary disease in Cape Town, South Africa. *S Afr Med J* (2022) 112:760–4. doi: 10.7196/SAMJ.2022.v112i9.16385.
- [177] Pedrozo-Pupo JC, Campo-Arias A. Depression, perceived stress related to COVID, post-traumatic stress, and insomnia among asthma and COPD patients during the COVID-19 pandemic. *Chron Respir Dis* (2020) 17: 1–3. doi: 10.1177/1479973120962800.
- [178] Scarlata S, Cardaci V, Santangelo C, Matarese M, Cesari M, Antonelli Incalzi R. Distancing Measures in COVID-19 Pandemic: Loneliness, More than Physical Isolation, Affects Health Status and Psycho-Cognitive Wellbeing in Elderly Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *COPD: J Chronic Obstr Pulm Dis* (2021) 18:4, 443-448. doi: 10.1080/15412555.2021.1941834.
- [179] Gandré C, Hazo J-B. Covid-19 : une pandémie de troubles psychiques ? : *Presses de l'EHESP* (2021) 116:44–7. doi: 10.3917/aedesp.116.0044.
- [180] Organisation Mondiale de la Santé. Les cas d'anxiété et de dépression sont en hausse de 25% dans le monde en raison de la pandémie de COVID-19.

<https://www.who.int/news/item/02-03-2022-covid-19-pandemic-triggers-25-increase-in-prevalence-of-anxiety-and-depression-worldwide> (consulté en juin 2024).

- [181] Passaro A, Bestvina C, Velez Velez M, Garassino MC, Garon E, Peters S. Severity of COVID-19 in patients with lung cancer: evidence and challenges. *J Immunother Cancer* (2021) 9:e002266. doi: 10.1136/jitc-2020-002266.
- [182] Xu Y, Liu H, Hu K, Wang M. Clinical recommendations on lung cancer management during the COVID-19 pandemic. *Thorac Cancer* (2020) 11:2067–74. doi: 10.1111/1759-7714.13498.
- [183] Rogado J, Pangua C, Serrano-Montero G, Obispo B, Marino AM, Pérez-Pérez M, et al. Covid-19 and lung cancer: A greater fatality rate? *Lung Cancer* (2020) 146:19–22. doi: 10.1016/j.lungcan.2020.05.034.
- [184] Wang L, Wang Y, Cheng X, Li X, Li J. Impact of coronavirus disease 2019 on lung cancer patients: A meta-analysis. *Transl Oncol* (2023) 28:101605. doi: 10.1016/j.tranon.2022.101605.
- [185] Mathews AS, Paul A, Yu IS, McGahan C, Bhang E, Villa D, et al. The clinical impact of COVID-19 on patients with cancer in British Columbia: An observational study. *Heliyon* (2022) 8(12):e12140. doi: 10.1016/j.heliyon.2022.e12140.
- [186] Peravali M, Joshi I, Ahn J, Kim C. A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Characteristics and Outcomes in Patients With Lung Cancer with Coronavirus Disease 2019. *JTO Clin Res Rep* (2021) 2(3):100141. doi: 10.1016/j.jtocrr.2020.100141.
- [187] Lei H, Yang Y, Zhou W, Zhang M, Shen Y, Tao D, et al. Higher mortality in lung cancer patients with COVID-19? A systematic review and meta-analysis. *Lung Cancer* (2021) 157:60-5. doi: 10.1016/j.lungcan.2021.05.002.
- [188] Luo J, Rizvi H, Preeshagul IR, Egger JV, Hoyos D, Bandlamudi C, et al. COVID-19 in patients with lung cancer. *Ann Oncol* (2020) 31(10):1386-96. doi: 10.1016/j.annonc.2020.06.007.
- [189] de Joode K, Dumoulin DW, Tol J, Westgeest HM, Beerepoot LV, van den Berkmortel FWPJ, et al. Dutch Oncology COVID-19 consortium: Outcome of COVID-19 in patients with cancer in a nationwide cohort study. *Eur J Cancer* (2020) 141:171–84. doi: 10.1016/j.ejca.2020.09.027.
- [190] Ali M, Wani SUD, Masoodi MH, Khan NA, Shivakumar HG, Osmani RMA, et al. Global Effect of COVID-19 Pandemic on Cancer Patients and its Treatment: A Systematic Review. *Clin Compl Med Pharmacol* (2022) 2(4):100041. doi: 10.1016/j.ccmp.2022.100041.
- [191] Garassino MC, Whisenant JG, Huang LC, Trama A, Torri V, Agustoni F, et al. COVID-19 in patients with thoracic malignancies (TERAVOLT): first results of an international, registry-based, cohort study. *Lancet Oncol* (2020) 21(7):914-22. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30314-4.

- [192] Horn L, Whisenant JG, Torri V, Huang LC, Trama A, Paz-Ares LG, et al. Thoracic Cancers International COVID-19 Collaboration (TERAVOLT): Impact of type of cancer therapy and COVID therapy on survival. *J Clin Oncol* (2020) 38, LBA111-LBA111. doi: 10.1200/JCO.2020.38.18_suppl.LBA111.
- [193] Steinberg J, Hughes S, Hui H, Allsop MJ, Egger S, David M, et al. Risk of COVID-19 death for people with a pre-existing cancer diagnosis prior to COVID-19-vaccination: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* (2024) 154(8):1394-412. doi: 10.1002/ijc.34798.
- [194] Baena Espinar J, Torri V, Whisenant J, Hirsch FR, Rogado J, de Castro Carpeño J, et al. LBA75 Defining COVID-19 outcomes in thoracic cancer patients: TERAVOLT (Thoracic cancerERs international coVid 19 cOLLaboraTion). *Ann Oncol* (2020) 31:S1204-5. doi: 10.1016/j.annonc.2020.08.2316.
- [195] Provencio M, Mazarico Gallego JM, Calles A, Antoñanzas M, Pangua C, Mielgo Rubio X, et al. Lung cancer patients with COVID-19 in Spain: GRAVID study. *Lung Cancer* (2021) 157:109-15. doi: 10.1016/j.lungcan.2021.05.014.
- [196] Maringe C, Spicer J, Morris M, Purushotham A, Nolte E, Sullivan R, et al. The impact of the COVID-19 pandemic on cancer deaths due to delays in diagnosis in England, UK: a national, population-based, modelling study. *Lancet Oncol* (2020) 21(8):1023–34. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30388-0.
- [197] Sud A, Jones ME, Broggio J, Loveday C, Torr B, Garrett A, et al. Collateral damage: the impact on outcomes from cancer surgery of the COVID-19 pandemic. *Ann Oncol* (2020) 31(8):1065-74. doi: 10.1016/j.annonc.2020.05.009.
- [198] Shipe ME, Haddad DN, Deppen SA, Kozower BD, Grogan EL. Modeling the Impact of Delaying the Diagnosis of Non-Small Cell Lung Cancer During COVID-19. *Ann Thorac Surg* (2021) 112(1):248-54. doi: 10.1016/j.athoracsur.2020.08.025.
- [199] Reyes R, López-Castro R, Auclin E, García T, Chourio MJ, Rodriguez A, et al. MA03.08 Impact of COVID-19 Pandemic in the Diagnosis and Prognosis of Lung Cancer. *J Thorac Oncol* (2021) 16(3, Supplement):S141.
- [200] Northern Ireland Cancer Registry. Impact of COVID-19 on incidence, survival and mortality of lung cancer in Northern Ireland. <https://www.qub.ac.uk/research-centres/nicr/FileStore/OfficialStats2020/Filetoupload,1321783,en.pdf> (consulté en juin 2024).
- [201] Priou S, Lamé G, Zalcman G, Wislez M, Bey R, Chatellier G, et al. Influence of the SARS-CoV-2 outbreak on management and prognosis of new lung cancer cases, a retrospective multicentre real-life cohort study. *Eur J Cancer* (2022) 173:33–40. doi: 10.1016/j.ejca.2022.06.018.
- [202] Demirci A, Bilir C, Cakir E, Gulbagci B, Hacibekiroglu I, Varim C. Has the COVID-19 Pandemic Increased Mortality Among Patients with Cancer Receiving Systemic

- Anticancer Treatments? *J Coll Physicians Surg Pak* (2021) 30, no. 1: S66-S70.2021; doi: 10.29271/jcsp.2021.Supp1.S66.
- [203] Guven DC, Sahin TK, Yildirim HC, Cesmeçi E, Incesu FGG, Tahillioglu Y, et al. Newly diagnosed cancer and the COVID-19 pandemic: tumour stage migration and higher early mortality. *BMJ Support Palliat Care* [Internet] (2021) doi: 10.1136/bmjspcare-2021-003301.
- [204] Keogh JAJ, Chhor AD, Begum H, Akhtar-Danesh N, Finley C. Impact of the COVID-19 pandemic on non–small-cell lung cancer pathologic stage and presentation. *Can J Surg* (2022) 65(4):E496-503. doi: 10.1503/cjs.016721.
- [205] Morais S, Antunes L, Rodrigues J, Fontes F, Bento MJ, Lunet N. The impact of the COVID-19 pandemic on the short-term survival of patients with cancer in Northern Portugal. *Int J Cancer* (2021) 149(2):287-96. doi: 10.1002/ijc.33532.
- [206] Cantini L, Mentrasti G, Russo GL, Signorelli D, Pasello G, Rijavec E, et al. Evaluation of COVID-19 impact on DELAYing diagnostic-therapeutic pathways of lung cancer patients in Italy (COVID-DELAY study): fewer cases and higher stages from a real-world scenario. *ESMO Open* (2022) 7(2):100406. doi: 10.1016/j.esmoop.2022.100406.
- [207] Carroll H, Doyle M, Eaton D, Redmond K, MCGovern B, O’Callaghan D, et al. FP06.02 The Impact of The COVID-19 Pandemic on New Diagnoses of Lung Cancer: A 3-Year Review of an Irish Cancer Centre. *J Thorac Oncol* (2021) 16(10):S954.
- [208] Elek P, Csanádi M, Fadgyas-Freyler P, Gervai N, Oross-Bécsi R, Szécsényi-Nagy B, et al. Heterogeneous impact of the COVID-19 pandemic on lung, colorectal and breast cancer incidence in Hungary: results from time series and panel data models. *BMJ Open* (2022) 12(8):e061941. doi: 10.1136/bmjopen-2022-061941.
- [209] Ferrara G, De Vincentiis L, Ambrosini-Spaltro A, Barbareschi M, Bertolini V, Contato E, et al. Cancer Diagnostic Delay in Northern and Central Italy During the 2020 Lockdown Due to the Coronavirus Disease 2019 Pandemic: Assessment of the Magnitude of the Problem and Proposals for Corrective Actions. *Am J Clin Pathol* (2021) 155(1):64-8. doi: 10.1093/ajcp/aqaa177.
- [210] Gurney JK, Millar E, Dunn A, Pirie R, Mako M, Manderson J, et al. The impact of the COVID-19 pandemic on cancer diagnosis and service access in New Zealand—a country pursuing COVID-19 elimination. *Lancet Reg Health West Pac* (2021) 10:100127. doi: 10.1016/j.lanwpc.2021.100127.
- [211] Gysling S, Morgan H, Ifesemen OS, West D, Conibear J, Navani N, et al. The Impact of COVID-19 on Lung Cancer Incidence in England: Analysis of the National Lung Cancer Audit 2019 and 2020 Rapid Cancer Registration Datasets. *Chest* (2023) 163(6):1599–607. doi: 10.1016/j.chest.2023.01.008.
- [212] Hamilton AC, Donnelly DW, Loughrey MB, Turkington RC, Fox C, Fitzpatrick D, et al. Inequalities in the decline and recovery of pathological cancer diagnoses during the first

- six months of the COVID-19 pandemic: a population-based study. *Br J Cancer* (2021) 125(6):798-805. doi: 10.1038/s41416-021-01472-0.
- [213] Kasymjanova G, Anwar A, Cohen V, Sultanem K, Pepe C, Sakr L, et al. The Impact of COVID-19 on the Diagnosis and Treatment of Lung Cancer at a Canadian Academic Center: A Retrospective Chart Review. *Curr Oncol* (2021) 28(6):4247–55. doi: 10.3390/curroncol28060360.
- [214] Kaufman HW, Chen Z, Niles J, Fesko Y. Changes in the Number of US Patients With Newly Identified Cancer Before and During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic. *JAMA Netw Open* (2020) 3(8):e2017267. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.17267.
- [215] Kempf E, Lamé G, Layese R, Priou S, Chatellier G, Chaieb H, et al. New cancer cases at the time of SARS-Cov2 pandemic and related public health policies: A persistent and concerning decrease long after the end of the national lockdown. *Eur J Cancer* (2021) 150:260-7. doi: 10.1016/j.ejca.2021.02.015.
- [216] Kızılırmak D, Yılmaz Z, Havlucu Y, Çelik P. Impact of the COVID-19 Pandemic on Diagnosis of Lung Cancer. *SN Compr Clin Med* (2022) 5(1):23. doi: 10.1007/s42399-022-01366-z.
- [217] Le Marec F, Remontet L, Chatignoux E, Kudjawu YC, Le Bihan-Benjamin C, Grosclaude P, et al. Impact de la crise sanitaire liée à la Covid-19 sur l'incidence des cancers en France en 2020 et 2021 : première évaluation à partir des variations temporelles du nombre de patients hospitalisés pour un nouveau cancer. *Bull Epidemiol Hebd* (2022) 12-13:205–17.
- [218] Mangone L, Marinelli F, Bisceglia I, Filice A, De Leonibus L, Rapicetta C, et al. The Influence of COVID-19 on New Lung Cancer Diagnoses, by Stage and Treatment, in Northern Italy. *Biology* (2023) 12(3):390. doi: 10.3390/biology12030390.
- [219] Mitchell H, Mclean J, Gavin AT, Visser O, Millar E, Luff T, et al. Impact of COVID-19 control on lung, breast, and colorectal pathological cancer diagnoses. A comparison between the Netherlands, Aotearoa New Zealand, and Northern Ireland. *BMC Cancer* (2023) 23(1):700. doi: 10.1186/s12885-023-11216-3.
- [220] Kumari S, Mahla RS, Mangone L, Giorgi Rossi P, Grilli R, Pinto C, et al. Lockdown Measures Negatively Impacted Cancer Care. *Am J Clin Pathol* (2021) 155(4):615-6. doi: 10.1093/AJCP/AQAA243.
- [221] Park JY, Lee YJ, Kim T, Lee CY, Kim HI, Kim JH, et al. Collateral effects of the coronavirus disease 2019 pandemic on lung cancer diagnosis in Korea. *BMC Cancer* (2020) 20(1):1040. doi: 10.1186/s12885-020-07544-3.
- [222] Terashima T, Tsutsumi A, Iwami E, Kuroda A, Nakajima T, Eguchi K. Delayed visit and treatment of lung cancer during the coronavirus disease 2019 pandemic in Japan: a retrospective study. *J Int Med Res* (2022) 50(5):1–11. doi: 10.1177/03000605221097375.

- [223] Bertolaccini L, Sedda G, Spaggiari L. Paying Another Tribute to the COVID-19 Pandemic: The Decrease of Early Lung Cancers. *Ann Thorac Surg* (2021) 111(3):745-6. doi: 10.1016/j.athoracsur.2020.11.013.
- [224] Piwkowski C, Gabryel P, Orłowski TM, Kowalewski J, Kuźdżał J, Rzyman W. The impact of the COVID-19 pandemic on the surgical treatment of lung cancer. *Pol Arch Intern Med* [Internet] (2022). doi: 10.20452/pamw.16191.
- [225] Van Haren RM, Delman AM, Turner KM, Waits B, Hemingway M, Shah SA, et al. Impact of the COVID-19 Pandemic on Lung Cancer Screening Program and Subsequent Lung Cancer. *J Am Coll Surg* (2021) 232(4):600-5. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2020.12.002.
- [226] Mojsak D, Dębczyński M, Kuklińska B, Minarowski Ł, Kasiukiewicz A, Moniuszko-Malinowska A, et al. Impact of COVID-19 in Patients with Lung Cancer: A Descriptive Analysis. *Int J Environ Res Public Health* (2023) 20(2):1583. doi: 10.3390/ijerph20021583.
- [227] Xu H, Yang K, Yang G, Yang L, Mi Y, Cui X, et al. Explore the Optimal Resolvent of Medical Needs and Mental Health for Patients with Lung Cancer during Epidemic Novel Coronavirus Pneumonia. *Chin J Lung Cancer* (2020) 23:4, p247-254.
- [228] Catania C, Spitaleri G, Del Signore E, Attili I, Radice D, Stati V, et al. Fears and Perception of the Impact of COVID-19 on Patients With Lung Cancer: A Mono-Institutional Survey. *Front Oncol* (2020) 10. doi: 10.3389/fonc.2020.584612.
- [229] Albano D, Feraca M, Nemesure B. An Assessment of Distress Levels of Patients Undergoing Lung Cancer Treatment and Surveillance During the COVID-19 Pandemic. *J Nurse Pract* (2021) 17:489–91. doi: 10.1016/j.nurpra.2020.10.020.
- [230] Wang Y, Duan Z, Ma Z, Mao Y, Li X, Wilson A, et al. Epidemiology of mental health problems among patients with cancer during COVID-19 pandemic. *Transl Psychiatry* (2020) 10:1–10. doi: 10.1038/s41398-020-00950-y.
- [231] Hyland KA, Jim HSL. Behavioral and psychosocial responses of people receiving treatment for advanced lung cancer during the COVID-19 pandemic: a qualitative analysis. *Psychooncology* (2020). doi: 10.1002/pon.5445.
- [232] Kedia SK, Collins A, Dillon PJ, Akkus C, Ward KD, Jackson BM. Psychosocial interventions for informal caregivers of lung cancer patients: A systematic review. *Psycho-Oncology* (2020) 29:251–62. doi: 10.1002/pon.5271.
- [233] Moraliyage H, De Silva D, Ranasinghe W, Adikari A, Alahakoon D, Prasad R, et al. Cancer in Lockdown: Impact of the COVID-19 Pandemic on Patients with Cancer. *Oncologist* (2020). doi: 10.1002/onco.13604.
- [234] Galkin D, Guasconi A, Imperato J, Hermans R, Pironi S, Georges G. Real-world retrospective database analysis of COPD exacerbations before and during the COVID-19 pandemic in Europe (REACT). *Eur Respir J* (2022) 60. doi: 10.1183/13993003.congress-2022.4405.

- [235] Barrett R, Barrett R. Asthma and COPD medicines prescription-claims: A time-series analysis of England's national prescriptions during the COVID-19 pandemic (Jan 2019 to Oct 2020). *Expert Rev Respir Med* (2021) 15:1605–12. doi: 10.1080/17476348.2022.1985470.
- [236] Stridsman C, Konradsen JR, Hesselmar B, Lindberg A, Vanfleteren LE. Impact of the COVID-19 pandemic on Swedish asthma and COPD care. *Eur Respir J* (2022) 60. doi: 10.1183/13993003.congress-2022.2461.
- [237] Bogart M, Han X, Bengtson L, Rothnie K, Gelwicks S, Bancroft T, et al. Impact of the COVID-19 Pandemic on Health Care Resource Utilization (HCRU) and Costs in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) in the United States: A Population-Based Study. A34. TOPICS IN HEALTH SERVICES RESEARCH AND SELF-MANAGEMENT FOR PATIENTS WITH OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE. *Am Thorac Soc* (2022) p.A1304–A1304. doi: 10.1164/ajrccm-conference.2022.205.1_MeetingAbstracts.A1304.
- [238] Barbosa MT, Sousa CS, Morais-Almeida M, Simões MJ, Mendes P. Telemedicine in COPD: An Overview by Topics. *COPD: J Chronic Obstr Pulm Dis* (2020) 17:601–17. doi: 10.1080/15412555.2020.1815182.
- [239] Lewis A, Knight E, Bland M, Middleton J, Mitchell E, McCrum K, et al. Feasibility of an online platform delivery of pulmonary rehabilitation for individuals with chronic respiratory disease. *BMJ Open Resp Res* (2021) 8:e000880. doi: 10.1136/bmjresp-2021-000880.
- [240] Tsutsui M, Gerayeli F, Sin DD. Pulmonary Rehabilitation in a Post-COVID-19 World: Telerehabilitation as a New Standard in Patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* (2021) 16:379–91. doi: 10.2147/COPD.S263031.
- [241] Wu F, Burt J, Chowdhury T, Fitzpatrick R, Martin G, van der Scheer JW, et al. Specialty COPD care during COVID-19: patient and clinician perspectives on remote delivery. *BMJ Open Resp Res* (2021) 8. doi: 10.1136/bmjresp-2020-000817.
- [242] Alqahtani JS, Alghamdi SM, Aldhahir AM, Althobiani M, Oyelade T. Key toolkits of non-pharmacological management in COPD: during and beyond COVID-19. *Front Biosci* (2021) 26:246–52. doi: 10.52586/4938.
- [243] Hernandez C, Tukpah A-MC, Mitchell HM, Rosario NA, Boxer RB, Morris CA, et al. Hospital-Level Care at Home for Patients With Acute Respiratory Disease: A Descriptive Analysis. *Chest* (2023) 163:891–901. doi: 10.1016/j.chest.2022.11.006.
- [244] Elbeddini A, Tayefehchamani Y. Amid COVID-19 pandemic: Challenges with access to care for COPD patients. *Res Social Adm Pharm* (2021) 17:1934–7. doi: 10.1016/j.sapharm.2020.06.002.
- [245] Fazio JC, Buhr R. Delay and Avoidance in Care Among Asthma and COPD Patients During the COVID-19 Pandemic. In A21: IMPACT OF THE COVID-19 PANDEMIC ON HEALTH DISPARITIES, PATIENTS, FAMILIES, CLINICIANS, AND SYSTEMS. *Am J Respir Crit Care Med*

- (2022) 205:A1068. doi: 10.1164/ajrccm-conference.2022.205.1_MeetingAbstracts.A1068.
- [246] Kaye L, Theye B, Smeenk I, Gondalia R, Barrett MA, Stempel DA. Changes in medication adherence among patients with asthma and COPD during the COVID-19 pandemic. *J Allergy Clin Immunol Pract* (2020) 8: 2384–5. doi: 10.1016/j.jaip.2020.04.053.
- [247] Yıldız M, Aksu F, Yıldız N, Aksu K. Clinician’s perspective regarding medication adherence in patients with obstructive lung diseases and the impact of COVID-19. *Rev Assoc Med Bras* (2021) 67:97–101. doi: 10.1590/1806-9282.67.Suppl1.20201095.
- [248] Henderson LM, Benefield T, Bosemani T, Long JM, Rivera MP. Impact of the COVID-19 Pandemic on Volumes and Disparities in Lung Cancer Screening. *Chest* (2021) S0012369220355276. doi: 10.1016/j.chest.2020.12.033.
- [249] Lang M, Yeung T, Shepard J-AO, Sharma A, Petranovic M, Flores EJ, et al. Operational Challenges of a Low-Dose CT Lung Cancer Screening Program During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic. *Chest* (2021) 159:1288–91. doi: 10.1016/j.chest.2020.10.045.
- [250] National Cancer Institute’s PROSPR Consortium, Corley DA, Sedki M, Ritzwoller DP, Greenlee RT, Neslund-Dudas C, et al. Cancer Screening During the Coronavirus Disease-2019 Pandemic: A Perspective From the National Cancer Institute’s PROSPR Consortium. *Gastroenterology* (2021) 160:999–1002. doi: 10.1053/j.gastro.2020.10.030.
- [251] Patt D, Gordan L, Diaz M, Okon T, Grady L, Harmison M, et al. Impact of COVID-19 on Cancer Care: How the Pandemic Is Delaying Cancer Diagnosis and Treatment for American Seniors. *JCO Clin Cancer Inform* (2020) 1059–71. doi: 10.1200/CCI.20.00134.
- [252] Zhang Y, Li J, Li Z-K, Yang X, Bai J, Liu L, et al. Impact of Coronavirus Disease 2019 on Clinical Characteristics in Patients With Lung Cancer: A Large Single-Centre Retrospective Study. *Front Oncol* (2021) 11. doi: 10.3389/fonc.2021.693002.
- [253] Hilzenrat RA, Deen SA, Yee J, Grant KA, Ashrafi AS, Coughlin S, et al. Thoracic Surgeon Impressions of the Impact of the COVID-19 Pandemic on Lung Cancer Care—Lessons from the First Wave in Canada. *Curr Oncol* (2021) 28:940–9. doi: 10.3390/curroncol28010092.
- [254] Sha Z, Chang K, Mi J, Liang Z, Hu L, Long F, et al. The impact of the COVID-19 pandemic on lung cancer patients. *Ann Palliat Med* (2020) 9:3373378–3373378. doi: 10.21037/apm-20-1662.
- [255] Walter J, Sellmer L, Kahnert K, Kiefl R, Syunyaeva Z, Kauffmann-Guerrero D, et al. Consequences of the COVID-19 pandemic on lung cancer care and patient health in a German lung cancer center: results from a cross-sectional questionnaire. *Respir Res* (2022) 23:18. doi: 10.1186/s12931-022-01931-z.

- [256] Pages PB, Cottenet J, Bonniaud P, Tubert-Bitter P, Piroth L, Cadranet J, et al. Impact of the SARS-CoV-2 Epidemic on Lung Cancer Surgery in France: A Nationwide Study. *Cancers* (2021) 13(24):6277. doi: 10.3390/cancers13246277.
- [257] Programme québécois de cancérologie, Ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec. Analyse des répercussions de la pandémie de la COVID-19 sur les soins et les services en cancérologie au Québec. (2021). <https://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/2021/21-210-132W.pdf> (consulté en juin 2024).
- [258] Martínez-Hernández NJ, Caballero Silva U, Cabañero Sánchez A, Campo-Cañaverl de la Cruz JL, Obeso Carillo A, Jarabo Sarceda JR, et al. Effect of COVID-19 on Thoracic Oncology Surgery in Spain: A Spanish Thoracic Surgery Society (SECT) Survey. *Cancers* (2021) 13:2897. doi: 10.3390/cancers13122897.
- [259] Fujita K, Ito T, Saito Z, Kanai O, Nakatani K, Mio T. Impact of COVID-19 pandemic on lung cancer treatment scheduling. *Thorac Cancer* (2020) 11:2983-6. doi: 10.1111/1759-7714.13615.
- [260] Zhai Y, Chopra P, Kang D, Robert NJ, Zhang W. Impact of COVID-19 Pandemic on Non-Small Cell Lung Cancer Care. *Curr Oncol* (2023) 30:769–85. doi: 10.3390/curroncol30010059.
- [261] Elkrief A, Kazandjian S, Bouganim N. Changes in Lung Cancer Treatment as a Result of the Coronavirus Disease 2019 Pandemic. *JAMA Oncol* (2020) 6:1805. doi: 10.1001/jamaoncol.2020.4408.
- [262] Bakhribah H, Zeitouni M, Daghistani RA, Almaghraby HQ, Khankan AA, Alkattan KM, et al. Implications of COVID-19 pandemic on lung cancer management: A multidisciplinary perspective. *Crit Rev Oncol Hematol* (2020) 156:103120. doi: 10.1016/j.critrevonc.2020.103120.
- [263] Guckenberger M, Belka C, Bezjak A, Bradley J, Daly ME, DeRuysscher D, et al. Practice Recommendations for Lung Cancer Radiotherapy During the COVID-19 Pandemic: An ESTRO-ASTRO Consensus Statement. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* (2020) 107:631–40. doi: 10.1016/j.ijrobp.2020.05.012.
- [264] Jheon S, Ahmed AD, Fang VW, Jung W, Khan AZ, Lee J-M, et al. General thoracic surgery services across Asia during the 2020 COVID-19 pandemic. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* (2020) 28:243–9. doi: 10.1177/0218492320926886.
- [265] Kutikov A, Weinberg DS, Edelman MJ, Horwitz EM, Uzzo RG, Fisher RI. A War on Two Fronts: Cancer Care in the Time of COVID-19. *Ann Intern Med* (2020) 172:756–8. doi: 10.7326/M20-1133.
- [266] Leong TL. Delayed access to lung cancer screening and treatment during the COVID-19 pandemic: Are we headed for a lung cancer pandemic? *Respirology* (2021) 26:145–6. doi: 10.1111/resp.13996.

- [267] Ouyang W, Hu J, Zhang H, Xie C. The Management of Patients With Lung Cancer During the Outbreak of Coronavirus Disease 2019. *J Thorac Oncol* (2020) 15:e106–7. doi: 10.1016/j.jtho.2020.05.003.
- [268] Round T, L'Esperance V, Bayly J, Brain K, Dallas L, Edwards JG, et al. COVID-19 and the multidisciplinary care of patients with lung cancer: an evidence-based review and commentary. *Br J Cancer* (2021) 1–12. doi: 10.1038/s41416-021-01361-6.
- [269] Walter J, Sellmer L, Kahnert K, Zauber R, Syunyaeva Z, Kauffmann-Guerrero D, et al. Daily Routine and Access to Care: Initial Patient Reported Experiences at a German Lung Cancer Center during the COVID-19 Pandemic. *Respiration* (2021) 100:90–2. doi: 10.1159/000513849.
- [270] Bertaglia V, Reale ML, Bironzo P, Palesandro E, Mariniello A, Leone G, et al. Italian survey on the clinical management of non-small cell lung cancer patients during the COVID-19 pandemic: A lesson for the second wave. *Crit Rev Oncol Hematol* (2021) 157:103189. doi: 10.1016/j.critrevonc.2020.103189.
- [271] Pardolesi A, Gherzi L, Pastorino U. Telemedicine for management of patients with lung cancer during COVID-19 in an Italian cancer institute: SmartDoc Project. *Tumori* (2021) 03008916211012760. doi: 10.1177/03008916211012760.
- [272] Bailey C, Black JRM, Swanton C. Cancer Research: The Lessons to Learn from COVID-19. *Cancer Discov* (2020) 10:1263–6. doi: 10.1158/2159-8290.CD-20-0823.
- [273] Park ER, Chiles C, Cinciripini PM, Foley KL, Fucito LM, Haas JS, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on telehealth research in cancer prevention and care: A call to sustain telehealth advances. *Cancer* (2021) 127:334–8. doi: 10.1002/cncr.33227.
- [274] Upadhaya S, Yu JX, Oliva C, Hooton M, Hodge J, Hubbard-Lucey VM. Impact of COVID-19 on oncology clinical trials. *Nat Rev Drug Discov* (2020) 19:376–7. doi: 10.1038/d41573-020-00093-1.
- [275] Waterhouse DM, Harvey RD, Hurley P, Levit LA, Kim ES, Klepin HD, et al. Early Impact of COVID-19 on the Conduct of Oncology Clinical Trials and Long-Term Opportunities for Transformation: Findings From an American Society of Clinical Oncology Survey. *JCO Oncol Pract* (2020) 16:417–21. doi: 10.1200/OP.20.00275.
- [276] Duong TL, Lee N, Kim Y, Kim Y. Assessment of the fear of COVID-19 and its impact on lung cancer screening participation among the Korean general population. *Transl Lung Cancer Res* (2021) 10:4403–13. doi: 10.21037/tlcr-21-746.
- [277] Caisse Nationale de l'Assurance Maladie (CNAM). Architecture et données du SNDS. Diaporama de formation (2021).
- [278] Tuppin P, Rudant J, Constantinou P, Gastaldi-Ménager C, Rachas A, De Roquefeuil L, et al. Value of a national administrative database to guide public decisions: From the système national d'information interrégimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM) to the

- système national des données de santé (SNDS) in France. *Rev Epidemiol Sante Publique* (2017) 65:S149–67. doi: 10.1016/j.respe.2017.05.004.
- [279] Santé Publique France. Guide d'utilisation du Système National des Données de Santé pour la surveillance et l'observation épidémiologiques (2023). <https://www.santepubliquefrance.fr/docs/guide-d-utilisation-du-systeme-national-des-donnees-de-sante> (consulté en juin 2024).
- [280] Ameli Assurance Maladie. Présentation du système national des données de santé (SNDS). <https://assurance-maladie.ameli.fr/etudes-et-donnees/en-savoir-plus-snds/presentation-systeme-national-donnees-sante-snds> (consulté en juin 2024).
- [281] Ben Messaoud, K. Étude du recours, de l'accès et de l'abandon des traitements de l'infertilité à partir des données du Système National des Données de Santé. Thèse de doctorat, Université Paris-Saclay (2020).
- [282] Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques. Le système national des données de santé (SNDS) et l'accès aux données de santé (2016). <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/sources-outils-et-enquetes/le-systeme-national-des-donnees-de-sante-snds-et-laces-aux-donnees-de> (consulté en juin 2024).
- [283] Health Data Hub. Qu'est-ce que le SNDS ? <https://www.health-data-hub.fr/snds> (consulté en juin 2024).
- [284] Institut national de la santé et de la recherche médicale, Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès. Comment sont produites les données ? <https://www.cepidc.inserm.fr/causes-medicales-de-deces/comment-sont-produites-les-donnees> (consulté en juin 2024).
- [285] Poucineau J, Delory T, Lapidus N, Hejblum G, Chouaïd C, Le Cœur S, et al. Hospital admissions and mortality for acute exacerbations of COPD during the COVID-19 pandemic: A nationwide study in France. *Front Med* (2022) 9:995016. doi: 10.3389/fmed.2022.995016.
- [286] Fuhrman C, Delmas MC. Hospitalisations pour exacerbations de BPCO. Comment les identifier à partir des données du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) ? (2009). <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/bpco-et-insuffisance-respiratoire-chronique/hospitalisations-pour-exacerbations-de-bpco.-comment-les-identifier-a-partir-des-donnees-du-programme-de-medicalisation-des-systemes-d-information> (consulté en juin 2024).
- [287] Cavailles A, Melloni B, Motola S, Dayde F, Laurent M, Le Lay K, Caumette D, Luciani L, Llleu PL, Berthon G, Flament T. Identification of Patient Profiles with High Risk of Hospital Re-Admissions for Acute COPD Exacerbations (AECOPD) in France Using a Machine Learning Model. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* (2020) 15: 949–62. doi: 10.2147/COPD.S236787.

- [288] Institut national de la statistique et des études économiques. Pyramide des âges. <https://www.insee.fr/fr/outil-interactif/5014911/pyramide.htm> (consulté en juin 2024)
- [289] Fuhrman C, Roche N, Vergnenègre A, Zureik M, Chouaid C, Delmas M-C. Hospital admissions related to acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in France, 1998-2007. *Respir Med* (2011) 105: 595–601. doi: 10.1016/j.rmed.2010.11.014.
- [290] Naouri D. En 2020, le nombre de séjours hospitaliers hors Covid-19 a diminué de 13 % par rapport à 2019. Direction de la Recherche, des Études, de l'Évaluation et des Statistiques. (2021) 1204. <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/sites/default/files/2021-09/ER1204.pdf> (consulté en juin 2024).
- [291] Launay T, Souty C, Vilcu AM, Turbelin C, Blanchon T, Guerrisi C, Hanslik T, Colizza V, Bardoulat I, Lemaître M, Boëlle PY. Common communicable diseases in the general population in France during the COVID-19 pandemic. *PLOS One* (2021) 16: e0258391. doi: 10.1371/ journal.pone.0258391.
- [292] Santé Publique France. Bulletin épidémiologique grippe, semaine 50. Saison 2020-2021. (2020) <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/grippe/documents/bulletin-national/bulletin-epidemiologique-grippe-semaine-50.-saison-2020-2021> (consulté en juin 2024).
- [293] Santé Publique France. Pollution de l'air ambiant : nouvelles estimations de son impact sur la santé des Français. (2021) <https://www.santepubliquefrance.fr/presse/2021/pollution-de-l-air-ambiant-nouvelles-estimations-de-son-impact-sur-la-sante-des-francais> (consulté en juin 2024).
- [294] Fernández Villar A, Golpe Gómez R, González Montaos A, Fernández García S, Pazos Area L, Priegue Carrera A, et al. The impact of the SARS-CoV-2 pandemic on the demographic, clinical and social profiles of patients admitted to the Pneumology Department for a COPD exacerbation. *PLOS One* (2023) 18(9):e0290156. doi: 10.1371/journal.pone.0290156.
- [295] Cerqua A, Stefano RD, Letta M, Miccoli S. Was there a COVID-19 harvesting effect in Northern Italy? *arXiv* [Preprint] (2021). <https://arxiv.org/ftp/arxiv/papers/2103/2103.01812.pdf> (consulté en juin 2024).
- [296] Luy M, Di Giulio P, Di Lego V, Lazarevič P, Sauerberg M. Life Expectancy: Frequently Used, but Hardly Understood. *Gerontology* (2020) 66(1):95–104. doi: 10.1159/000500955.
- [297] Toulemon L, Barbieri M. The mortality impact of the August 2003 heat wave in France: Investigating the 'harvesting' effect and other long-term consequences. *Popul Stud* (2008) 62(1):39–53. doi: 10.1080/00324720701804249.
- [298] Stachteas P, Symvoulakis M, Tsapas A, Smyrnakis E. The impact of the COVID-19 pandemic on the management of patients with chronic diseases in Primary Health Care. *Popul Med* (2022):1–13. doi: 10.18332/popmed/152606.

- [299] Tragaki A, Richard J. First wave of SARS-COV2 in Europe: Study and typology of the 15 worst affected European countries. *Popul Space Place* (2021) e2534. doi: 10.1002/psp.2534.
- [300] Poucineau J, Khlal M, Lapidus N, Espagnacq M, Chouaïd C, Delory T. Impact of the COVID-19 Pandemic on COPD Patient Mortality: A Nationwide Study in France. *Int J Public Health* (2024) 69:1606617. doi: 10.3389/ijph.2024.1606617.
- [301] Gothe H, Rajsic S, Vukicevic D, Schoenfelder T, Jahn B, Geiger-Gritsch S, et al. Algorithms to identify COPD in health systems with and without access to ICD coding: a systematic review. *BMC Health Serv Res* (2019) 19(1):737. doi: 10.1186/s12913-019-4574-3.
- [302] Laforest L, Roche N, Devouassoux G, Belhassen M, Chouaid C, Ginoux M, et al. Frequency of comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease, and impact on all-cause mortality: A population-based cohort study. *Respir Med* (2016) 117:33-9. doi: 10.1016/j.rmed.2016.05.019.
- [303] Laurendeau C, Chouaid C, Roche N, Terrioux P, Gourmelen J, Detournay B. Prise en charge et coûts de la bronchopneumopathie chronique obstructive en France en 2011. *Rev Mal Respir* (2015) 32(7):682-91. doi: 10.1016/j.rmr.2014.10.731.
- [304] Haute Autorité de Santé. Parcours du patient à risque ou atteint de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO): 7 indicateurs de qualité développés (2022). https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-04/iqss_2022_-_bpc0_rapport_de_developpement_mars_2022.pdf (consulté en juin 2024).
- [305] Fouillet A, Ghosn W, Rivera C, Clanché F, Coudin E. LEADING CAUSES OF DEATH IN FRANCE IN 2021 AND RECENT TRENDS. *Bull Epidemiol Hebd* (2023) 26: 554–69.
- [306] Institut national de la santé et de la recherche médicale, Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès. Grandes causes de décès en 2020 et tendances récentes (2023). <https://www.cepidc.inserm.fr/donnees-et-publications/grandes-causes-de-deces-en-2020-et-tendances-recentes> (consulté en juin 2024).
- [307] Lee WE, Park SW, Weinberger DM, Olson D, Simonsen L, Grenfell BT, et al. Direct and indirect mortality impacts of the COVID-19 pandemic in the US, March 2020–April 2021. *medRxiv* [preprint] (2022). doi: 10.1101/2022.02.10.22270721.
- [308] Mulligan CB, Arnott RD. The Young were not Spared: What Death Certificates Reveal about Non-Covid Excess Deaths. *Inquiry* (2022) 59:1–9. doi: 10.1177/00469580221139016.
- [309] Shiels MS, Haque AT, Haozous EA, Albert PS, Almeida JS, García-Closas M, et al. Racial and Ethnic Disparities in Excess Deaths During the COVID-19 Pandemic, March to December 2020. *Ann Intern Med* (2021) 174:1693–9. doi: 10.7326/M21-2134.

- [310] Todd M, Scheeres A. Excess Mortality From Non–COVID-19 Causes During the COVID-19 Pandemic in Philadelphia, Pennsylvania, 2020–2021. *Am J Public Health* (2022)112(12):1800–3. doi: 10.2105/AJPH.2022.307096.
- [311] Alicandro G, Remuzzi G, Vecchia CL. Italy’s first wave of the COVID-19 pandemic has ended: no excess mortality in May, 2020. *The Lancet* (2020) e27–8. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31865-1.
- [312] Scortichini M, Schneider dos Santos R, De’ Donato F, De Sario M, Michelozzi P, Davoli M, et al. Excess mortality during the COVID-19 outbreak in Italy: a two-stage interrupted time-series analysis. *Int J Epidemiol* (2020) 1909–17. doi: 10.1093/ije/dyaa169.
- [313] Canouï-Poitrine F, Rachas A, Thomas M, Carcaillon-Bentata L, Fontaine R, Gavazzi G, et al. Magnitude, change over time, demographic characteristics and geographic distribution of excess deaths among nursing home residents during the first wave of COVID-19 in France: a nationwide cohort study. *Age Ageing* (2021) 50(5):1473–81. doi: 10.1093/ageing/afab098.
- [314] Poucineau J, Khlata M, Lapidus N, Chouaïd C, Espagnacq M, Delory T and Le Coeur S. Impact of the COVID-19 pandemic on lung cancer diagnoses and mortality: A nationwide study in France. *Cancer Epidemiol* (2024) 93:102679. doi: 10.1016/j.canep.2024.102679.
- [315] Dessie ZG, Zewotir T. Mortality-related risk factors of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 42 studies and 423,117 patients. *BMC Infect Dis* (2021) 21:855. doi: 10.1186/s12879-021-06536-3.
- [316] Gallus S, Bosetti C, Gorini G, Stival C, Boffi R, Lugo A, et al. The Association of Tobacco Smoking, Second-hand Smoke, and Novel Tobacco Products With COVID-19 Severity and Mortality in Italy: Results From the COSMO-IT Study. *J Epidemiol* (2023) 33:367–71. doi: 10.2188/jea.JE20220321.
- [317] Vardavas CI, Nikitara K. COVID-19 and smoking: A systematic review of the evidence. *Tob Induc Dis* (2020) 18:20. doi: 10.18332/tid/119324.
- [318] Mazzone PJ, Gould MK, Arenberg DA, Chen AC, Choi HK, Detterbeck FC, et al. Management of Lung Nodules and Lung Cancer Screening During the COVID-19 Pandemic: CHEST Expert Panel Report. *Chest* (2020) 158:406–15. doi: 10.1016/j.chest.2020.04.020.
- [319] Leye E, Delory T, El Karoui K, Espagnacq M, Khlata M, Le Coeur S, et al. Direct and indirect impact of the COVID-19 pandemic on the survival of kidney transplant recipients: A national observational study in France. *Am J Transplant* (2024) 24:479–90. doi: 10.1016/j.ajt.2023.10.017.
- [320] Leye E, Karoui KE, Delory T, Espagnacq M, Khlata M, Coeur SL, et al. Evolving impact of the COVID-19 pandemic in chronic dialysis recipients over the course of pandemic waves and COVID-19 vaccination rollout: a French national study. *medRxiv* [preprint] (2024). doi: 10.1101/2024.04.05.24305315.

[321] Moulaire P, Hejblum G, Lapidus N. Expected and observed deaths in France from 2020 to 2022: accurately assessing the excess mortality during the COVID-19 pandemic period. *medRxiv* [preprint] (2023). doi: 10.1101/2023.12.13.23299903.

ANNEXES

ANNEXE 1 : ENSEMBLE DES CODES CIM-10 UTILISES DANS LES ANALYSES POUR LE REPERAGE DES POPULATIONS DE PATIENTS A PARTIR DES HOSPITALISATIONS ET DES ALD

Code CIM-10	Libellé du code
<i>Codes CIM-10 utilisés pour le repérage des hospitalisations pour EABPCO</i>	
J09	Grippe, à virus grippal zoonotique ou pandémique identifié
J10	Grippe, à virus grippal identifié
J11	Grippe, virus non identifié
J12	Pneumopathies virales, non classées ailleurs
J13	Pneumonie due à <i>Streptococcus pneumoniae</i>
J14	Pneumopathie due à <i>Haemophilus influenzae</i>
J15	Pneumopathies bactériennes, non classées ailleurs
J16	Pneumopathie due à d'autres micro-organismes infectieux, non classée ailleurs
J17	Pneumopathie au cours de maladies classées ailleurs
J18	Pneumopathie à micro-organisme non précisé
J20	Bronchite aiguë
J21	Bronchiolite aiguë
J22	Infections aiguës des voies respiratoires inférieures, sans précision
J43	Emphysème
J44	Autres maladies pulmonaires obstructives chroniques
J44.0	Maladie pulmonaire obstructive chronique avec infection aiguë des voies respiratoires inférieures
J44.1	Maladie pulmonaire obstructive chronique avec épisodes aigus, sans précision
J96.0	Insuffisance respiratoire aiguë

Codes CIM-10 utilisés pour le repérage des hospitalisations pour Covid-19

U07.10	COVID-19, forme respiratoire, virus identifié
U07.11	COVID-19, forme respiratoire, virus non identifié
U07.12	COVID-19, porteur de SARS-CoV-2 asymptomatique, virus identifié
U07.14	COVID-19, autres formes cliniques, virus identifié
U07.15	COVID-19, autres formes cliniques, virus non identifié

Codes CIM-10 utilisés pour le repérage des hospitalisations et des ALD pour BPCO

J41	Bronchite chronique simple et mucopurulente
J42	Bronchite chronique, sans précision
J43	Emphysème
J44	Autres maladies pulmonaires obstructives chroniques
J96.1	Insuffisance respiratoire chronique

Codes CIM-10 utilisés pour le repérage des hospitalisations et des ALD pour asthme

J45	Asthme
J46	État de mal asthmatique

Code CIM-10 utilisé pour le repérage des ALD pour mucoviscidose

E84	Fibrose kystique
-----	------------------

Codes CIM-10 utilisés pour le repérage des hospitalisations pour cancer du poumon

C33	Tumeur maligne de la trachée
C34	Tumeur maligne des bronches et du poumon
D02.1	Carcinome in situ de l'oreille moyenne et de l'appareil respiratoire : Trachée
D02.2	Carcinome in situ de l'oreille moyenne et de l'appareil respiratoire : Bronches et poumon

Source : <https://www.aideaucodage.fr/>

ANNEXE 2 : ENSEMBLE DES CODES CCAM UTILISES DANS LES ANALYSES POUR LE REPERAGE DES POPULATIONS DE PATIENTS A PARTIR DES ACTES MEDICAUX

Code CCAM	Libellé du code
<i>Code CCAM utilisé pour le repérage de l'oxygénothérapie (BPCO sévère)</i>	
GLLD017	Oxygénothérapie avec surveillance continue de l'oxymétrie, en dehors de la ventilation mécanique, par 24 heures
<i>Code CCAM utilisé pour le repérage de la ventilation non invasive (BPCO sévère)</i>	
GLLD012	Ventilation mécanique continue au masque facial pour suppléance ventilatoire, par 24 heures
<i>Codes CCAM utilisés pour le repérage des actes de chirurgie thoracique carcinologique lors d'une hospitalisation pour cancer du poumon</i>	
GFFA001	Pneumectomie avec exérèse totale de la plèvre [Pleuropneumectomie], par thoracotomie
GFFA002	Pneumectomie avec résection et remplacement prothétique de la veine cave supérieure, par thoracotomie
GFFA006	Lobectomie pulmonaire avec résection et remplacement prothétique de la veine cave supérieure, par thoracotomie
GFFA007	Pneumectomie avec résection d'organe et/ou de structure de voisinage, par thoracotomie
GFFA008	Lobectomie pulmonaire supérieure avec résection de côte et libération du plexus brachial, par thoracotomie
GFFA009	Lobectomie pulmonaire, par thoracotomie avec préparation par thoracoscopie
GFFA010	Bilobectomie pulmonaire avec résection de la paroi thoracique, par thoracotomie
GFFA011	Pneumectomie avec résection-anastomose de la bifurcation trachéale, par thoracotomie
GFFA012	Pneumectomie, par thoracotomie avec préparation par thoracoscopie
GFFA013	Lobectomie pulmonaire, par thoracotomie
GFFA015	Bilobectomie pulmonaire avec résection et remplacement prothétique de la veine cave supérieure, par thoracotomie
GFFA016	Lobectomie pulmonaire avec résection-anastomose de la veine cave supérieure ou résection de l'oreillette gauche, par thoracotomie
GFFA018	Bilobectomie pulmonaire, par thoracotomie
GFFA019	Exérèse de lobe pulmonaire restant [Totalisation de pneumectomie], par thoracotomie

GFFA022	Lobectomie pulmonaire avec résection d'organe et/ou de structure de voisinage, par thoracotomie
GFFA023	Bilobectomie pulmonaire avec résection-anastomose ou réimplantation de bronche, par thoracotomie
GFFA024	Pneumonectomie, par thoracotomie
GFFA025	Pneumonectomie avec résection de la paroi thoracique, par thoracotomie
GFFA026	Lobectomie pulmonaire avec résection-anastomose de la bifurcation trachéale, par thoracotomie
GFFA027	Lobectomie pulmonaire avec résection de la paroi thoracique, par thoracotomie
GFFA028	Pneumonectomie avec résection-anastomose de la veine cave supérieure ou résection de l'oreillette gauche, par thoracotomie
GFFA029	Segmentectomie pulmonaire unique ou multiple, par thoracotomie
GFFA030	Lobectomie pulmonaire supérieure avec résection de côte et libération du plexus brachial, par cervicothoracotomie
GFFA031	Bilobectomie pulmonaire avec résection-anastomose de la veine cave supérieure ou résection de l'oreillette gauche, par thoracotomie
GFFA032	Résection de bulle d'emphysème avec réduction de volume pulmonaire, par thoracotomie
GFFA033	Lobectomie pulmonaire supérieure avec résection de côte, de vertèbre, de vaisseau subclavier, exérèse de noeud [ganglion] lymphatique cervical et libération du plexus brachial, par cervicothoracotomie
GFFA034	Bilobectomie pulmonaire avec résection d'organe et/ou de structure de voisinage, par thoracotomie

Source : <https://www.aideaucodage.fr/>

ANNEXE 3 : ENSEMBLE DES CODES ATC UTILISES DANS LES ANALYSES POUR LE REPERAGE DES POPULATIONS DE PATIENTS A PARTIR DES MEDICAMENTS REMBOURSES

Code ATC	Libellé du code
<i>Codes ATC utilisés pour le repérage des bronchodilatateurs de longue durée d'action (BPCO)</i>	
R03AC12	Salmétérol
R03AC13	Formotérol
R03AC18	Indacatérol
R03AC19	Olodatérol
R03AK06	Salmétérol et fluticasone
R03AK07	Formotérol et budésonide
R03AK08	Formotérol et béclométasone
R03AK10	Vilantérol et furoate de fluticasone
R03AL03	Vilantérol et bromure d'uméclidinium
R03AL04	Indacatérol et bromure de glycopyrronium
R03AL06	Olodatérol et bromure de tiotropium
R03AL08	Vilantérol, bromure d'umeclidinium et furoate de fluticasone
R03AL09	Formotérol, bromure de glycopyrronium et beclométasone
R03BB04	Bromure de tiotropium
R03BB06	Bromure de glycopyrronium
R03BB07	Bromure d'uméclidinium
R03BB54	Bromure de tiotropium, associations
<i>Codes ATC utilisés pour le repérage des corticoïdes inhalés (asthme)</i>	
R03BA01	Béclométasone
R03BA02	Budésonide
R03BA05	Fluticasone
<i>Codes ATC utilisés pour le repérage des bronchodilatateurs à courte durée d'action (asthme)</i>	
R03AC02	Salbutamol
R03AC03	Terbutaline
R03AL01	Fénotérol et bromure d'ipratropium
R03BB01	Bromure d'ipratropium

Code ATC utilisé pour le repérage des anti-IgE (asthme)

R03DX05 Omalizumab

Codes ATC utilisé pour le repérage des anti-IL5 (asthme)

R03DX08 Reslizumab

R03DX09 Mépolizumab

Code ATC utilisé pour le repérage des anti-leukotriènes (asthme)

R03DC03 Montélukast

Source : <https://smt.esante.gouv.fr/terminologie-atc/>

ANNEXE 4 : ENSEMBLE DES CODES LPP UTILISES DANS LES ANALYSES POUR LE REPERAGE DES POPULATIONS DE PATIENTS A PARTIR DES DISPOSITIFS MEDICAUX

Code LPP	Libellé du code
Codes LPP utilisés pour le repérage de l'oxygénothérapie (BPCO sévère)	
1136581	Oxygénothérapie à long terme en poste fixe, OLT 1.00
1130220	Oxygénothérapie à long terme, oxygène liquide, OLT 2.00
Codes LPP utilisés pour le repérage de la ventilation non invasive (BPCO sévère)	
1163030	Ventilation assistée, > ou = à 12 heures
1196270	Ventilation assistée, < à 12 heures

Source : http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/tips/index.php?p_site=AMELI

**ANNEXE 5 : ARTICLE PUBLIÉ INTITULÉ « HOSPITAL
ADMISSIONS AND MORTALITY FOR ACUTE
EXACERBATIONS OF COPD DURING THE COVID-19
PANDEMIC: A NATIONWIDE STUDY IN FRANCE »**



OPEN ACCESS

EDITED BY
Roberto Tonelli,
University Hospital of Modena, Italy

REVIEWED BY
Corrado Pelaia,
Magna Graecia University, Italy
Fantini Riccardo,
University Hospital of Modena, Italy

*CORRESPONDENCE
Jonas Poucineau
jonas.poucineau@ined.fr

†These authors have contributed
equally to this work and share second
authorship

‡These authors have contributed
equally to this work and share last
authorship

SPECIALTY SECTION
This article was submitted to
Pulmonary Medicine,
a section of the journal
Frontiers in Medicine

RECEIVED 15 July 2022
ACCEPTED 17 August 2022
PUBLISHED 16 September 2022

CITATION
Poucineau J, Delory T, Lapidus N,
Hejblum G, Chouaid C, Le Cœur S and
Khat M (2022) Hospital admissions
and mortality for acute exacerbations
of COPD during the COVID-19
pandemic: A nationwide study in
France. *Front. Med.* 9:995016.
doi: 10.3389/fmed.2022.995016

COPYRIGHT
© 2022 Poucineau, Delory, Lapidus,
Hejblum, Chouaid, Le Cœur and Khat.
This is an open-access article
distributed under the terms of the
Creative Commons Attribution License
(CC BY). The use, distribution or
reproduction in other forums is
permitted, provided the original
author(s) and the copyright owner(s)
are credited and that the original
publication in this journal is cited, in
accordance with accepted academic
practice. No use, distribution or
reproduction is permitted which does
not comply with these terms.

Hospital admissions and mortality for acute exacerbations of COPD during the COVID-19 pandemic: A nationwide study in France

Jonas Poucineau^{1,2*}, Tristan Delory^{1,3,4†}, Nathanaël Lapidus^{5†}, Gilles Hejblum⁴, Christos Chouaid^{6,7}, Sophie Le Cœur^{1‡} and Myriam Khat^{1‡} on behalf of the COVID-HOSP working group

¹French Institute for Demographic Studies (INED), Mortality, Health and Epidemiology Unit, Aubervilliers, France, ²Institute for Research and Information in Health Economics (IRDES), Paris, France, ³Annecy-Genevois Hospital Center, Annecy, France, ⁴Sorbonne Université, INSERM, Institut Pierre Louis d'Épidémiologie et de Santé Publique, Paris, France, ⁵Sorbonne Université, INSERM, Institut Pierre Louis d'Épidémiologie et de Santé Publique, AP-HP, Hôpital Saint-Antoine, Unité de Santé Publique, Paris, France, ⁶INSERM, IMRB (Clinical Epidemiology and Aging Unit), Paris Est Créteil University, Créteil, France, ⁷Pneumology Department, Intercommunal Hospital Center of Créteil, Créteil, France

Background: A global reduction in hospital admissions for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD) was observed during the first months of the COVID-19 pandemic. Large-scale studies covering the entire pandemic period are lacking. We investigated hospitalizations for AECOPD and the associated in-hospital mortality at the national level in France during the first 2 years of the pandemic.

Methods: We used the French National Hospital Database to analyse the time trends in (1) monthly incidences of hospitalizations for AECOPD, considering intensive care unit (ICU) admission and COVID-19 diagnoses, and (2) the related in-hospital mortality, from January 2016 to November 2021. Pandemic years were compared with the pre-pandemic years using Poisson regressions.

Results: The database included 565,890 hospitalizations for AECOPD during the study period. The median age at admission was 74 years (interquartile range 65–83), and 37% of the stays concerned women. We found: (1) a dramatic and sustainable decline in hospitalizations for AECOPD over the pandemic period (from 8,899 to 6,032 monthly admissions, relative risk (RR) 0.65, 95% confidence interval (CI) 0.65–0.66), and (2) a concomitant increase in in-hospital mortality for AECOPD stays (from 6.2 to 7.6% per month, RR 1.24, 95% CI 1.21–1.27). The proportion of stays yielding ICU admission was similar in the pre-pandemic and pandemic years, 21.5 and 21.3%, respectively. In-hospital mortality increased to a greater extent for stays without ICU admission (RR 1.39, 95% CI 1.35–1.43) than for those with ICU admission (RR 1.09, 95% CI 1.05–1.13). Since January 2020, only 1.5% of stays were associated with a diagnosis of COVID-19, and their mortality rate was nearly three-times higher than those without COVID-19 (RR 2.66, 95% CI 2.41–2.93).

Conclusion: The decline in admissions for AECOPD during the pandemic could be attributed to a decrease in the incidence of exacerbations for COPD patients and/or to a possible shift from hospital to community care. The rise in in-hospital mortality is partially explained by COVID-19, and could be related to restricted access to ICUs for some patients and/or to greater proportions of severe cases among the patients hospitalized during the pandemic.

KEYWORDS

AECOPD, hospitalizations, COVID-19 pandemic, mortality, nationwide study, France

Introduction

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is the third leading cause of death and affects over 390 million people worldwide (1, 2). People living with COPD are prone to acute exacerbations of their symptoms, and severe exacerbations require hospital admission. If infected with COVID-19, they are at high risk of severity or mortality (3, 4).

A substantial decrease in the number of hospital admissions for acute exacerbation of COPD (AECOPD) during the first months of the COVID-19 pandemic has been reported in several countries (5–17), ranging from –42 to –48% among nationwide studies (6–8, 15, 17). This observation raises two critical concerns in terms of generalizability. First, whether this downturn pattern persisted over the entire pandemic period remains unknown, as most studies covered the first wave only (6, 7, 12–16), and no study spanning beyond February 2021 has yet been published. Second, to our knowledge, only five of the above-mentioned studies used national data (6–8, 15, 17), and these concerned relatively small countries (Wales, Scotland, Denmark, Slovenia and Norway), with the exception of South Korea, covering the first half of 2020 only (15). Furthermore, findings on in-hospital mortality trends for COPD patients during the pandemic are inconsistent. Two studies found an increased mortality in 2020 compared to pre-pandemic years, of respectively +53 and +130% but both were based on small numbers (8, 16), while others did not find a significant difference (11, 12, 14). To date, time trends in in-hospital mortality have not been analyzed with large-scale and exhaustive data. Finally, while most studies found a stable proportion of AECOPD stays involving intensive care units (ICU) admission in 2020 compared to previous years (11, 14, 16), a cohort study in Denmark found a 36% decrease in the risk of admission to an ICU in COPD patients (7).

France has been heavily affected by the COVID-19 pandemic, with over 31 million confirmed cases and 146,000 deaths as of July 2022 (18). Numerous health measures have been implemented, including stringent lockdowns and travel restrictions, likely to affect care for non-COVID-19 disorders.

During lockdowns, hospitals suspended most ‘non-essential’ activities to focus on managing COVID-19 cases.

Based on exhaustive hospitalization data at the national level, the present study describes how hospitalizations for acute exacerbations of COPD (AECOPD) and the associated in-hospital mortality varied in France throughout the first 2 years of the pandemic. The specific objectives of the study were to (1) study trends in admissions and mortality by demographic characteristics, (2) compare the observed trends with those estimated in the absence of a pandemic, (3) explore possible associations between COVID-19 diagnosis, ICU admission and in-hospital mortality, (4) suggest interpretations of the results based on the literature and the context in France during the pandemic.

Materials and methods

This observational study was conducted according to STROBE guidelines (19). The study is based on the French National Hospital Database (*Programme de Médicalisation des Systèmes d’Information*; PMSI) from the National Health Data System (*Système National des Données de Santé*; SNDS), an exhaustive and nationwide administrative health claims database, covering 99% of the French population, i.e., over 66 million people, from birth or immigration until death or emigration. The PMSI covers all private and public medical, obstetric and surgery hospitalizations (20). Patients can be tracked individually with a unique and anonymous identifier. All hospital stays are assigned a primary diagnosis (PD) and possibly one or more associated diagnoses (AD), coded according to the International Classification of Diseases, 10th revision (ICD-10). We identified hospital stays for AECOPD using an algorithm based on ICD-10 codes, validated by the French Institute for Public Health, and adapted by Cavailles et al. (21). This algorithm is based on a narrow definition of AECOPD to avoid overlap with asthma or other chronic pulmonary condition. We included patients aged 40 years or older with compatible ICD-10 codes:

- J44.0 or J44.1 as PD,
- or J96.0 as PD and (J43 or J44) as AD,
- or (J09-18 or J20-22) as PD and (J43 or J44) as AD,
- or (J43 or J44) as PD and (J44.0 or J44.1 or J96.0 or J09-18 or J20-22) as AD.

This algorithm excludes stays lasting fewer than 2 days, unless patients died during hospitalization, in order to eliminate scheduled hospitalizations for check-up examinations.

Among the study population, we identified stays with an associated diagnosis of COVID-19, using the ICD-10 code U07.1. In the PMSI, the code U07.2 has not been created and all COVID-19 diagnoses were grouped within the code U07.1. Stays with a primary diagnosis of COVID-19 – whether they had an associated diagnosis of AECOPD or not – were not included.

The study period extended from January 2016 to November 2021 and was divided into two main periods: one further referred to as the “pre-pandemic years” including data from 2016 to 2019 as the reference, and the other as the “pandemic years” including data from January 2020 to November 2021. During the pandemic years, three sub-periods, representing broadly the first three waves of the pandemic in France, were especially investigated: March to June 2020, September to December 2020, and January to May 2021.

The main outcomes of this study were the time trends in (1) monthly incidences of hospitalizations for AECOPD and (2) the corresponding in-hospital fatality rate. Admissions to intensive care units (ICU), COVID-19 diagnoses and their relation to in-hospital mortality were also investigated. Analyses were stratified by sex and age groups (40–49 years, 50–59, 60–69, 70–79, and 80 or older). Relative risks (RR) were estimated by comparing each sub-period of the pandemic to the same months in 2016–2019, for both outcomes. Poisson regressions of the monthly counts of admissions and in-hospital deaths were performed, adjusting on sex, with random intercepts for month and age group, and using national census data and AECOPD admissions as offsets. Expected numbers of admissions and in-hospital deaths in 2020–2021 in the absence of a pandemic were obtained by Poisson regressions using a similar method, adding a sinusoidal component to account for seasonality. To estimate the expected number of in-hospital deaths in 2020–2021, we applied the in-hospital mortality rates observed in 2016–2019 to the stays observed in 2020–2021. Excess deaths were estimated as the difference between *observed* and *expected* deaths in 2020–2021. The same calculation was applied to the group of patients with AECOPD and COVID-19 diagnoses to obtain the proportion of excess deaths attributable to COVID-19.

Sensitivity analyses were conducted to test the variability of our results according to the inclusion or exclusion of stays lasting fewer than 2 days, and the definition of AECOPD admission (broad vs. narrow). The broad definition of AECOPD was based on an algorithm developed by Fuhrman et al. (22), which includes all stays with an ICD-10 code J44 or J43 as primary

diagnosis and those with the same codes or combination of codes as described above, regardless of the type of diagnosis (primary or associated).

No missing data had to be processed, as all variables of interest were correctly filled in. The study was conducted in accordance with relevant international and French regulatory requirements, including the dedicated permanent authorization to use PMSI granted to the French Institute for Demographic Studies (INED) by Decree No. 2016-1871 of December 26, 2016 on the processing of personal data. The study was registered on the European Network of Centers for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance (ENCePP) registry under the number “EUPAS40492”.

The study was funded by the grant PREPS-20-0163 (*Programme de recherche sur la performance du système des soins*, French Ministry of Solidarity and Health).

Results

Hospital admissions

From January 1, 2016 to November 30, 2021, 321,013 individuals were hospitalized for AECOPD, with a total of 565,890 corresponding admissions (Table 1). The median age at admission was 74 years (interquartile range 65–83), and 209,290 (37%) concerned women. There was a seasonal pattern in monthly incidence of hospitalizations for AECOPD during the reference pre-pandemic years, with the highest levels observed from December to March and the lowest levels observed from July to September. Such a pattern did not occur during the pandemic years (Figure 1).

Overall, the average monthly incidence of admissions for AECOPD decreased by 35% during the pandemic years compared to pre-pandemic years (from 8,899 to 6,032 admissions per month, RR 0.65, 95% CI 0.65–0.66; Table 2). The gap widened across the three pandemic sub-periods, from a 34% decrease in the first sub-period (RR 0.66, 95% CI 0.65–0.67), to 45% in the second (RR 0.55, 95% CI 0.55–0.56), and 53% in the third (RR 0.47, 95% CI 0.46–0.47). Thereafter, the incidence of hospitalizations for AECOPD remained low until October 2021, when it started to rise slightly again. This downward trend was observed across all age groups, and was enhanced in the group of patients aged 80 or older vs. others (RR 0.84, 95% CI 0.83–0.85). Trends were similar for in men’s and women’s during the pandemic years.

From January 2020 to November 2021, 2,105 hospitalizations for AECOPD also had a COVID-19 associated diagnosis, accounting for 1.5% of total admissions (Table 1). The proportion of AECOPD stays involving an admission to an ICU was similar in the pre-pandemic and pandemic years (21.5 and 21.3%, respectively). Exacerbations associated with COVID-19

TABLE 1 Mortality and ICU admission rates for AECOPD stays (2016–2021).

	Stays	Deaths	Mortality rate	ICU admission rate
Years 2016–2019	427,165	26,562	6.2%	21.5%
Years 2020–2021*	138,725	10,322	7.4%	21.3%
with COVID-19 AD	2,105	424	20.1%	32.4%
without COVID-19 AD	136,620	9,898	7.2%	21.1%

AECOPD, acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease; ICU, intensive care unit; AD, associated diagnosis.

* December 2021 data are not included.

more frequently resulted in ICU admission than those without (32.4 vs. 21.1%, RR 1.58, 95% CI 1.46–1.70).

Whereas 158,725 hospital stays for AECOPD were observed during the pandemic years, we estimated that in the absence of a pandemic, a total of 58,691 additional stays would have been expected in the same period (+37%): 27,095 (95% CI 22,093–32,296) stays in addition to the 76,000 stays observed in 2020, and 31,596 (95% CI 25,334–38,325) stays in addition to the 62,725 stays observed in 2021.

In-hospital mortality

The average monthly in-hospital mortality rate for AECOPD stays increased by 24% during the pandemic years (from 6.2 to 7.6% fatal issues, RR 1.24, 95% CI 1.21–1.27), reaching a peak at 9.8% in December 2020 (see Figure 1; Table 3). The increase in in-hospital mortality was observed across all age groups during the pandemic years. This trend was attenuated in the group of patients aged 80 or older compared with others (RR 0.92, 95% CI 0.88–0.97). Trends in men's and women's in-hospital mortality were similar during the pandemic years, except for the second sub-period, when men had higher excess in-hospital mortality.

Stays associated with a COVID-19 diagnosis had a substantially higher mortality rate than those without (20.1 vs. 7.2%, RR 2.66, 95% CI 2.41–2.93). Yet, stays without COVID-19 still had a significant increase in in-hospital mortality during the pandemic years compared to pre-pandemic years (from 6.2 to 7.2%, RR 1.21 95% CI 1.18–1.24).

In-hospital mortality rates for stays involving an ICU admission increased slightly during the pandemic years in comparison with pre-pandemic years (from 12.9 to 13.8%, RR 1.09, 95% CI 1.05–1.13). In-hospital mortality rates for stays not involving an ICU admission increased to an even greater extent (from 4.4 to 5.8%, RR 1.39, 95% CI 1.35–1.43).

We estimated that, among the 10,322 deaths observed for AECOPD stays during the pandemic years, 1,974 deaths (19%) were in excess: in the absence of a pandemic, 862 (95% CI 681–1,026) fewer deaths would have been expected in 2020 and 1,112 (95% CI 940–1,272) in 2021 compared to the 5,487 and 4,835 deaths observed, respectively. Regarding stays associated with COVID-19, we estimated that among the 424 deaths observed

during the pandemic, 291 occurred in excess, including 151 (95% CI 148–154) in 2020 and 140 (95% CI 137–143) in 2021. Therefore, since the pandemic started, COVID-19 accounted for 14.8% (95% CI 12.9–17.6%) of the estimated excess deaths for AECOPD stays.

Sensitivity analysis

There was a greater proportion of stays shorter than 2 days among AECOPD stays during the pandemic years compared to pre-pandemic years (14 and 10%, respectively). Nevertheless, similar trends in AECOPD admissions and in-hospital mortality were obtained when stays shorter than 2 days were included in the analyses. Likewise, results based on the broad definition of AECOPD were very similar to those reported above (data not shown).

Discussion

The present study is, to our knowledge, the largest study to investigate in detail AECOPD hospitalizations during the 2020 and 2021 pandemic years, compared with the 2016–2019 pre-pandemic years. To date, the largest study in the literature contained fewer than 17,000 hospitalisations (7). Based on the corresponding 565,890 hospital stays for AECOPD, the major findings of this study are (1) a sharp decline in the number of AECOPD hospitalizations during the 2020–2021 period, and concomitantly, (2) a substantial increase in in-hospital mortality.

A reduction in hospitalizations for AECOPD during the first months of the pandemic has been documented in the literature, with estimates ranging from –42 to –48% among nationwide studies (6–8, 15, 17). In this study, we show that this phenomenon persisted far beyond the first pandemic wave, with a global decline of –35% hospital admissions when considering the whole 2020–2021 pandemic years, and nearly 60,000 fewer stays than expected in the absence of a pandemic. In contrast, hospitalizations for causes other than COVID-19 reduced by only 13% in France in 2020 compared to 2019

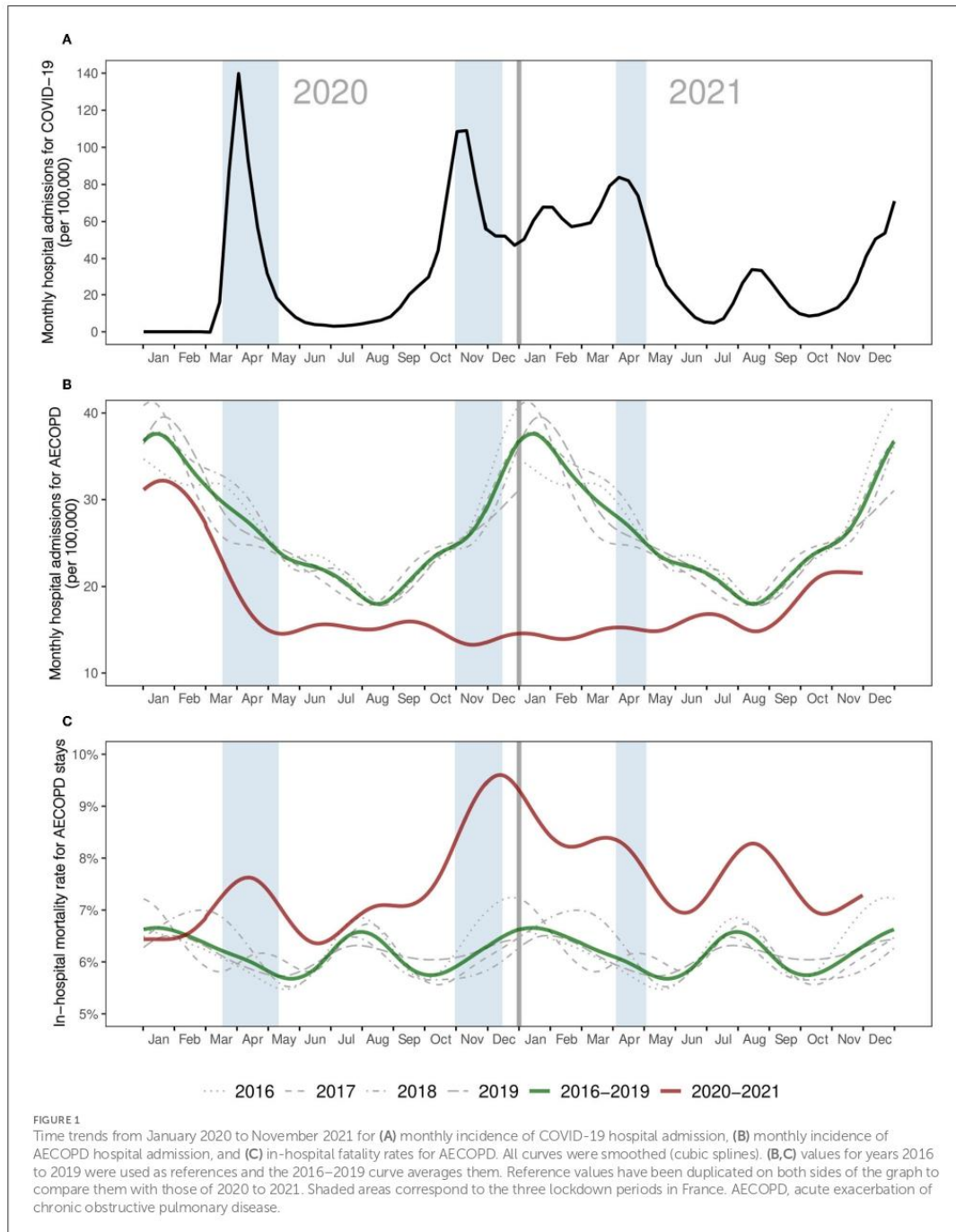


TABLE 2 Relative risk of hospital admission for AECOPD for different pandemic periods, compared with the same months over the reference years, by age group and sex.

	Mar–Jun 2020	Sep–Dec 2020	Jan–May 2021	2020–2021 (total)
Age group (years)				
40–49	0.74 (0.68–0.81)	0.61 (0.56–0.66)	0.51 (0.47–0.55)	0.71 (0.68–0.73)
50–59	0.71 (0.69–0.74)	0.55 (0.53–0.58)	0.49 (0.47–0.51)	0.68 (0.67–0.70)
60–69	0.74 (0.72–0.76)	0.60 (0.58–0.62)	0.52 (0.51–0.54)	0.72 (0.72–0.73)
70–79	0.67 (0.66–0.69)	0.58 (0.56–0.59)	0.48 (0.47–0.49)	0.66 (0.66–0.67)
≥ 80	0.58 (0.57–0.59)	0.50 (0.48–0.51)	0.41 (0.40–0.42)	0.58 (0.57–0.58)
Sex				
Men	0.68 (0.67–0.70)	0.57 (0.56–0.58)	0.47 (0.46–0.48)	0.66 (0.65–0.66)
Women	0.63 (0.61–0.64)	0.52 (0.51–0.53)	0.46 (0.45–0.47)	0.64 (0.64–0.65)
Total	0.66 (0.65–0.67)	0.55 (0.55–0.56)	0.47 (0.46–0.47)	0.65 (0.65–0.66)

Relative risks (95% confidence intervals). AECOPD, acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease.

TABLE 3 Relative risk (95% confidence interval) of in-hospital death for AECOPD stays for different pandemic periods, compared with the same months over the reference years, by age group and sex.

	Mar–Jun 2020	Sep–Dec 2020	Jan–May 2021	2020–2021 (total)
Age group (years)				
40–49	2.41 (1.39–4.20)	1.98 (1.06–3.68)	1.42 (0.79–2.56)	1.48 (1.11–1.97)
50–59	1.03 (0.79–1.35)	1.29 (0.98–1.69)	1.20 (0.94–1.53)	1.15 (1.03–1.29)
60–69	1.22 (1.08–1.37)	1.43 (1.26–1.62)	1.42 (1.27–1.59)	1.28 (1.21–1.35)
70–79	1.31 (1.19–1.44)	1.55 (1.41–1.71)	1.45 (1.33–1.58)	1.31 (1.25–1.37)
≥ 80	1.17 (1.08–1.26)	1.34 (1.24–1.45)	1.29 (1.21–1.38)	1.20 (1.16–1.24)
Sex				
Men	1.23 (1.15–1.31)	1.47 (1.38–1.56)	1.37 (1.29–1.45)	1.25 (1.22–1.29)
Women	1.20 (1.09–1.32)	1.31 (1.19–1.45)	1.33 (1.23–1.44)	1.23 (1.18–1.28)
Total	1.22 (1.15–1.28)	1.42 (1.34–1.49)	1.35 (1.29–1.42)	1.24 (1.21–1.27)

Relative risks (95% confidence intervals). AECOPD, acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease.

(23), indicating that the decline was steeper for AECOPD-related hospitalizations.

Several factors may have contributed to this sharp decline. First, public health measures are likely to have had protective effects on the onset of COPD exacerbations, mainly through a substantial reduction in the circulation of viral respiratory infections (VRI), the most common triggers of AECOPD (24–26). Evidence supports this interpretation. A study in Singapore showed a reduction in VRI-associated AECOPD during the first months of the pandemic (13), while in Hong Kong, an increase in the use of face masks was associated with a decrease in AECOPD (12). Another study in the United States showed a positive correlation between COPD admissions and community viral burden (11). The present study shows that in France, in contrast with what was observed during the pre-pandemic years, the number of hospital admissions for AECOPD did not increase during the winter months of the pandemic, a season when the circulation of VRI is usually high. Furthermore, a considerable increase in flu vaccination coverage was observed in France in 2020 compared with 2019 (27). This suggests a

real reduction in AECOPD due to decreased exposure to VRI, leading to a reduction in this population's need for hospital care (7). Moreover, COPD patients have demonstrated strict compliance with health regulations during the pandemic in some countries, along with greater adherence to their treatments (10, 28, 29). Finally, the reduction of air pollution observed in France in 2020 likely constituted another protective effect on the onset of AECOPD (30, 31).

The pandemic context, however, also had negative effects on COPD patients' health, with a deterioration in their mental health due to isolation (14, 29, 32, 33) and a reduction in their physical activity (14, 29). These aspects represent risk factors for AECOPD and might therefore dampen slightly the above-mentioned protective effects on COPD patients.

On the other hand, changes in health-seeking patterns in COPD patients during the pandemic might have contributed to the decrease in hospital admissions for AECOPD. Several studies have reported hospital avoidance behaviors for fear of becoming infected with COVID-19 (14, 33, 34), and access to hospital care was reduced by overcrowding during the pandemic. These

aspects may have led to a shift from hospital care to ambulatory care. Some patients who would have normally been admitted to hospitals might have instead been treated by ambulatory care. Furthermore, the development of remote care (telemedicine) and of self-medication might also have contributed to a lesser use of hospital care for COPD patients (29, 33). This hypothesis is not supported by a study from Wales in which a reduction in primary care consultations for AECOPD was observed in 2020 compared with previous years (6). In contrast, another study from England reports an increase in community managed exacerbations in 2020 compared with 2019, but this study is limited to a single secondary care clinic (29).

Finally, another hypothesis to explain the reduction in AECOPD-related hospitalizations could be an excess mortality among the patients with prevalent severe COPD. Some of these patients may have died because of COVID-19 or reduced access to health-care. However, this assumption is not supported by nationwide studies from Denmark and Slovenia, where all-cause mortality was reported to decrease in COPD patients, regardless of severity (7, 8).

Our second major finding is a 24% increase in the proportion of in-hospital deaths for AECOPD stays during the pandemic, with nearly 2,000 estimated excess deaths. There could be several reasons for this observation. First, stays with a COVID-19 diagnosis had significantly higher in-hospital mortality and ICU admission rates compared to those without COVID-19. These findings are in line with several studies in the literature showing higher severity and mortality for COPD patients when infected with COVID-19 (3, 4). Given that the proportion of stays with a COVID-19 diagnosis was low (1.5%), the contribution of COVID-19 to the excess mortality observed for AECOPD stays was limited (15%). Second, a number of stays that would have required ICU admission may not have benefited from it due to overcrowding during the critical phases of the pandemic, thereby contributing to the excess in-hospital mortality. Indeed, the increase in in-hospital mortality was significantly lower for stays with ICU admission compared to stays without ICU admission. Yet, the proportion of stays involving an admission to ICU remained stable from 2016 to 2021 (~21%). Third, there might have been a shift of the clinical profile of the admitted cases, with a higher proportion of severe cases in 2020 and 2021 compared with previous years. This could be due to some mild or moderate cases resorting to ambulatory care to avoid COVID-19 infection in hospital settings, and/or to delays in healthcare for some patients during the first wave, leading to increased severity. In other contexts, though, the decrease in admissions during the pandemic was greater for severe AECOPD compared with mild or moderate disease (8, 10).

Finally, the case of patients aged 80 years or older seems paradoxical. While they exhibited a greater decrease in hospitalizations for AECOPD during the pandemic period compared with other age groups, they did not experience greater excess in-hospital mortality. One explanation could be excess out-of-hospital mortality for

this subpopulation, with some severe cases dying without seeking hospital care.

This study has several limitations. The interpretation of the findings is limited, as we lacked information in order to establish causal links between the observed trends and the suggested explanatory factors. Further explorations of the issues at stake would necessitate granulated information on clinical presentation at admission, prevention measures and prevailing air pollution. As the database does not contain detailed clinical information on the patients, we were not able to validate the diagnosis of AECOPD. However, this is a general limitation for analyzing medico-administrative databases. To address this issue we used two validated algorithms to identify AECOPDs and both led to consistent results. As regards to hospital deaths attributable to COVID-19, although the database is very robust, there could have been an underestimation of COVID-19 cases due to the lack of access to PCR testing at the beginning of the pandemic. Besides, the causes of death were not available and we are therefore unable to know the exact proportion of deaths related to COVID-19.

In conclusion, our findings provide reliable long-term trends in AECOPD hospital admissions and in-hospital mortality at a national level, reflecting sustained direct and indirect effects of the pandemic. Further analyses on individual-level data are needed to explore the trajectories of COPD patients at risk of hospitalization. Several crucial questions remain open regarding patterns of AECOPD, out-of-hospital mortality in COPD patients, and possible shifts in out-of-hospital health-care use.

Data availability statement

The data analyzed in this study is subject to the following licenses/restrictions: the analysis described in this article was performed in a national database (*Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information*; PMSI) belonging to a third-party, namely the French Ministry of Health. Access to this database is available to researchers on reasonable demand, after proper training and upon request to the relevant agency, the *Caisse Nationale d'Assurance Maladie* (CNAM), on condition that the analyses envisaged have been authorized by the French Data Protection Agency (*Commission nationale de l'Informatique et des Libertés*, CNIL). Requests to access these datasets should be directed to snds.cnam@assurance-maladie.fr.

Ethics statement

Ethical review and approval was not required for the study on human participants in accordance with the Local Legislation and Institutional Requirements. Written informed consent for participation was not required for this study in accordance with the National Legislation and the Institutional Requirements. In accordance with European and French regulations on data

protection and Ethics, the French Institute for Demographic Studies (INED) has carried out the required compliance formalities for access to administrative health databases. The French decree no. 2016-1871 of December 26, 2016 on the processing of personal data known as the “Système National des Données de Santé” (SNDS) has granted INED permanent access to the SNDS databases. All data of the SNDS are pseudonymized. Researchers and engineers affiliated with INED benefit from simplified access to data, on the condition that they follow the necessary training, respect the security measures outlined in the order of March 22, 2017 on the security framework applicable to the SNDS and accomplish any necessary procedures related to data protection compliance. JP received authorization to access SNDS databases in 2021. The research was approved by INED’s Data Protection Officer and registered in INED’s records of processing activities under references 2021-DPD-0007. JP’s processing of SNDS data is considered compliant in terms of personal data protection and ethical research.

The COVID-HOSP working group

Tristan Delory, Centre Hospitalier Annecy Genevois, Annecy, France; Fanny Duchaine, IRDES, Paris, France; Maude Espagnac, IRDES, Paris, France; Coralie Gandré, IRDES, Paris, France; Gilles Hejblum, INSERM, Paris, France; Myriam Khat, INED, Aubervilliers, France; Nathanaël Lapidus, INSERM, Paris, France; Sophie Le Cœur, INED, Aubervilliers, France; Elhadji Leye, INSERM, Paris, France; Jonas Poucineau, INED, Aubervilliers, France.

Author contributions

NL, TD, and GH initiated the study. JP performed data extraction, management, and preparation of the first draft. JP, NL, TD, and GH contributed to data analysis and conception of figure and table. JP, NL, TD, GH, CC, SL, and MK reviewed the

manuscript. All authors contributed to the concept and design of the study, critical revision of the manuscript, and approved the final version. Members of the working group participated in interpreting and discussing the results.

Funding

The study was funded by a grant from the French Ministry of Solidarity and Health (PREPS-20-0163). The funder had no role in study design, collection, analysis, and interpretation of the data, writing of the study report, decision to submit the report for publication.

Acknowledgments

We thank Christopher Leitchnam for his Editorial work.

Conflict of interest

Author CC received payments from: AZ, BI, GSK, Roche, Sanofi Aventis, BMS, MSD, Lilly, Novartis, Pfizer, Takeda, Bayer, Janssen, and Amgen.

The remaining authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Publisher’s note

All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher.

References

- Adeloye D, Song P, Zhu Y, Campbell H, Sheikh A, Rudan I. Global, regional, and national prevalence of, and risk factors for, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in 2019: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Respir Med.* (2022). doi: 10.1016/S2213-2600(21)00511-7
- World Health Organization. *The Top 10 Causes of Death*. Available online at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> (accessed July 13, 2022).
- Gerayeli FV, Milne S, Cheung C, Li X, Yang CW, Tam A, et al. COPD and the risk of poor outcomes in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Eclin Med.* (2021) 33:100789. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.100789
- Pranata R, Soeroto AY, Huang I, Lim MA, Santoso P, Permana H, Lukito AA. Effect of chronic obstructive pulmonary disease and smoking on the outcome of COVID-19. *Int J Tuberc Lung Dis.* (2020) 24:838–43. doi: 10.5588/ijtld.20.0278
- Alqahtani JS, Oyelade T, Aldhahir AM, Mendes RG, Alghamdi SM, Miravittles M, et al. Reduction in hospitalized COPD exacerbations during COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE.* (2021) 16:e0255659. doi: 10.1371/journal.pone.0255659
- Alsallakh MA, Sivakumaran S, Kennedy S, Vasileiou E, Lyons RA, Robertson C, et al. Impact of COVID-19 lockdown on the incidence and mortality of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: national interrupted time series analyses for Scotland and Wales. *BMC Med.* (2021) 19:124. doi: 10.1186/s12916-021-02000-w
- Saeed MI, Sivapalan P, Eklöf J, Ulrik CS, Browatzki A, Weinreich UM, et al. Social distancing in relation to severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a nationwide semi-experimental study during the COVID-19 pandemic. *Am J Epidemiol.* (2022) 0:1–12. doi: 10.1093/aje/kwab292
- Sarc I, Lotric Dolinar A, Morgan T, Sambt J, Zihel K, Gavric D, et al. Mortality, seasonal variation, and susceptibility to acute exacerbation of COPD in

- the pandemic year: a nationwide population study. *Ther Adv Respir Dis.* (2022) 16:1–15. doi: 10.1177/17534666221081047
9. Lawless M, Burgess M, Bourke S. Impact of COVID-19 on hospital admissions for COPD exacerbation: lessons for future care. *Medicina.* (2022) 58:66. doi: 10.3390/medicina58010066
10. Trujillo C, Garnet B, Zadeh AV, Urdaneta G, Campos M. Decrease in exacerbations during the coronavirus disease 2019 pandemic in a cohort of veterans with COPD. *Chronic Obstr Pulm Dis.* (2021) 8:572–9. doi: 10.15326/jcopdf.2021.0234
11. So JY, O'Hara NN, Kenaa B, Williams JG, deBorja CL, Slejko JF, et al. Population decline in COPD admissions during the COVID-19 pandemic associated with lower burden of community respiratory viral infections. *Am J Med.* (2021) 134:1252–9. doi: 10.1016/j.amjmed.2021.05.008
12. Chan KP, Ma TF, Kwok WC, Leung JK, Chiang KY, Ho JC, et al. Significant reduction in hospital admissions for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in Hong Kong during coronavirus disease 2019 pandemic. *Respir Med.* (2020) 171:106085. doi: 10.1016/j.rmed.2020.10.6085
13. Tan JY, Conceicao EP, Wee LE, Sim XYJ, Venkatchalam I. COVID-19 public health measures: a reduction in hospital admissions for COPD exacerbations. *Thorax.* (2020) 76:512–3. doi: 10.1136/thoraxjnl-2020-216083
14. Sykes DL, Faruqi S, Holdsworth L, Crooks MG. Impact of COVID-19 on COPD and asthma admissions, and the pandemic from a patient's perspective. *ERJ Open Res.* (2021) 7:00822. doi: 10.1183/23120541.00822-2020
15. Huh K, Kim YE, Ji W, Kim DW, Lee EJ, Kim JH, Kang JM, et al. Decrease in hospital admissions for respiratory diseases during the COVID-19 pandemic: a nationwide claims study. *Thorax.* (2021) 76:939–41. doi: 10.1136/thoraxjnl-2020-216526
16. Farrugia Y, Spiteri Meilak BP, Grech N, Asciak R, Camilleri L, Montefort S, et al. The impact of COVID-19 on Hospitalized COPD exacerbations in Malta. *Pulm Med.* (2021) 2021:1–7. doi: 10.1155/2021/5533123
17. Helgeland J, Telle KE, Grøslund M, Huseby BM, Håberg S, Lindman ASE. Admissions to Norwegian hospitals during the COVID-19 pandemic. *Scand J Public Health.* (2021) 49:681–8. doi: 10.1177/14034948211000813
18. World Health Organization. *WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard.* (2022). Available online at: <https://covid19.who.int/table> (accessed July 11, 2022).
19. Vandembroucke JP, Poole C, Schlesselman JJ, Egger M. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): explanation and elaboration. *PLoS Med.* (2007) 4:27. doi: 10.1371/journal.pmed.0040297
20. Boudemaghe T, Belhadj I. Data resource profile: the French national uniform hospital discharge data set database (PMSI). *Int J Epidemiol.* (2017) 46:392–2d. doi: 10.1093/ije/dyw359
21. Cavailles A, Melloni B, Motola S, Dayde F, Laurent M, Le Lay K, et al. Identification of patient profiles with high risk of hospital re-admissions for acute COPD exacerbations (AECOPD) in France using a machine learning model. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* (2020) 15:949–62. doi: 10.2147/COPD.S236787
22. Fuhrman C, Roche N, Vergnenègre A, Zureik M, Chouaid C, Delmas M-C. Hospital admissions related to acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in France, 1998–2007. *Respir Med.* (2011) 105:595–601. doi: 10.1016/j.rmed.2010.11.014
23. Naouri D. En 2020, le nombre de séjours hospitaliers hors COVID-19 a diminué de 13 % par rapport à. *Direction de la Recherche, des Études, de l'Évaluation et des Statistiques.* (2021) 1204.
24. Papi A, Bellettato CM, Braccioni F, Romagnoli M, Casolari P, Caramori G, et al. Infections and airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease severe exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med.* (2006) 173:1114–21. doi: 10.1164/rccm.200506-859OC
25. Launay T, Souty C, Vilcu AM, Turbelin C, Blanchon T, Guerrisi C, et al. Common communicable diseases in the general population in France during the COVID-19 pandemic. *PLoS ONE.* (2021) 16:e0258391. doi: 10.1371/journal.pone.0258391
26. Bosetti P, Huynh BT, Abdou AY, Sanchez M, Eisenhauer C, Courtejoie N, et al. Lockdown impact on age-specific contact patterns and behaviors, France, April 2020. *Euro Surveill.* (2021) 26:2001636. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2021.26.48.2001636
27. Santé Publique France. *Bulletin Épidémiologique Grippe, Semaine 50. Saison 2020-2021.* (2022). Available online at: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/grippe/documents/bulletin-national/bulletin-epidemiologique-grippe-semaine-50-saison-2020-2021> (accessed March 28, 2022).
28. Kaye L, Theye B, Smeenk I, Gondalia R, Barrett MA, Stempel DA. Changes in medication adherence among patients with asthma and COPD during the COVID-19 pandemic. *J Allergy Clin Immunol Pract.* (2020) 8:2384–5. doi: 10.1016/j.jaip.2020.04.053
29. McAuley H, Hadley K, Elneima O, Brightling CE, Evans RA, Steiner MC, et al. COPD in the time of COVID-19: an analysis of acute exacerbations and reported behavioral changes in patients with COPD. *ERJ Open Res.* (2021) 7:00718. doi: 10.1183/23120541.00718-2020
30. Li J, Sun S, Tang R, Qiu H, Huang Q, Mason TG, et al. Major air pollutants and risk of COPD exacerbations: a systematic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* (2016) 11:3079–91. doi: 10.2147/COPD.S122282
31. Santé Publique France. *Pollution de l'air Ambiant : Nouvelles Estimations de Son Impact Sur La santé des Français.* (2022). Available online at: <https://www.santepubliquefrance.fr/presse/2021/pollution-de-l-air-ambient-nouvelles-estimations-de-son-impact-sur-la-sante-des-francais> (accessed May 17, 2022).
32. Pedrozo-Pupo JC, Campo-Arias A. Depression, perceived stress related to COVID, post-traumatic stress, and insomnia among asthma and COPD patients during the COVID-19 pandemic. *Chron Respir Dis.* (2020) 17:1–3. doi: 10.1177/1479973120962800
33. Philip KE, Cumella A, Farrington-Douglas J, Laffan M, Hopkinson NS. Respiratory patient experience of measures to reduce risk of COVID-19: findings from a descriptive cross-sectional UK wide survey. *BMJ Open.* (2020) 10:e040951. doi: 10.1136/bmjopen-2020-040951
34. Liang Y, Chang C, Chen Y, Dong F, Zhang L, Sun Y. Symptoms, management and healthcare utilization of COPD patients during the COVID-19 epidemic in Beijing. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* (2020) 15:2487–94. doi: 10.2147/COPD.S270448

**ANNEXE 6 : ARTICLE PUBLIÉ INTITULÉ « IMPACT OF THE
COVID-19 PANDEMIC ON COPD PATIENT MORTALITY: A
NATIONWIDE STUDY IN FRANCE »**



Impact of the COVID-19 Pandemic on COPD Patient Mortality: A Nationwide Study in France

Jonas Poucineau^{1,2*}, Myriam Khlát¹, Nathanaël Lapidus^{3,4,5}, Maude Espagnacq², Christos Chouaid^{6,7}, Tristan Delory^{1,4,8} and Sophie Le Coeur¹

¹Institut National d'Études Démographiques (INED), Paris, France, ²Institut de Recherche et Documentation en Économie de la Santé (IRDES), Paris, France, ³Faculté de Santé, Sorbonne Université, Paris, France, ⁴Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM) U1136 Institut Pierre Louis d'Epidémiologie et de Santé Publique, Paris, France, ⁵Hôpital Saint-Antoine, Paris, France, ⁶Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM) U955 Institut Mondor de Recherche Biomédicale (MRB), Créteil, France, ⁷Hospital Center Intercommunal De Créteil, Créteil, France, ⁸Centre Hospitalier Anney Genevois (CH Anney), Metz-Tessy, France

Objectives: We investigated the mortality patterns of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients in France relative to a control population, comparing year 2020 to pre-pandemic years 2017–2019.

Methods: COPD patient and sex, age and residence matched control cohorts were created from the French National Health Data System. Survival was analyzed using Cox regressions and standardized rates.

Results: All-cause mortality increased in 2020 compared to 2019 in the COPD population (+4%), but to a lesser extent than in the control population (+10%). Non-COVID-19 mortality decreased to a greater extent in COPD patients (−5%) than in the controls (−2%). Death rate from COVID-19 was twice as high in the COPD population relative to the control population (547 vs. 279 per 100,000 person-years).

Conclusion: The direct impact of the pandemic in terms of deaths from COVID-19 was much greater in the COPD population than in the control population. However, the larger decline in non-COVID-19 mortality in COPD patients could reflect a specific protective effect of the containment measures on this population, counterbalancing the direct impact they had been experiencing.

Keywords: COPD, COVID-19 pandemic, impacts, mortality, population-based study

OPEN ACCESS

Edited by:

Milo Puhán,
University of Zurich, Switzerland

Reviewed by:

Pablo Hernández,
National Autonomous University of
Mexico, Mexico
One reviewer who chose to remain
anonymous

*Correspondence:

Jonas Poucineau,
✉ jonas.poucineau@ined.fr

Received: 13 September 2023

Accepted: 12 January 2024

Published: 01 February 2024

Citation:

Poucineau J, Khlát M, Lapidus N, Espagnacq M, Chouaid C, Delory T and Le Coeur S (2024) Impact of the COVID-19 Pandemic on COPD Patient Mortality: A Nationwide Study in France.
Int J Public Health 69:1606617.
doi: 10.3389/ijph.2024.1606617

INTRODUCTION

Patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) are a vulnerable population, due to their relatively old age and the comorbidities frequently associated with the disease. When infected by SARS-CoV-2, they were shown to have worse outcomes and a higher risk of mortality than the rest of the population [1–5]. This was particularly observed among severe COPD patients [6]. Therefore, COPD patients may undergo a greater direct mortality impact from the pandemic. However, the balance of the direct and indirect impacts of the pandemic on those patients is hard to demonstrate, as several factors may have come into play, with counter-balancing effects.

First, a harvesting effect may have occurred, i.e., an excess mortality due to an exogenous shock anticipating the death of the frailest categories of the population, compensated by a decrease in mortality in the following weeks/months [7–9]. If such an effect occurred during the COVID-19 pandemic, all-cause mortality is expected to increase during pandemic waves, and decrease subsequently in the following months. Second, the reorganization of hospital care for management of symptomatic COVID-19 patients, and hospital avoidance behaviors for fear of becoming infected with COVID-19 [10–12] may have led to disruptions in medical care, with possible negative consequences on the health of patients with chronic diseases [13, 14]. In that case, all-cause mortality is expected to increase during pandemic waves and possibly in the following months. Third, the sanitary measures implemented, including lockdowns, the closure of social venues and face mask use and social distancing instructions, may have had a protective effect on COPD patients' health, in particular by decreasing the circulation of respiratory viruses, involving a reduction in acute exacerbations of COPD (AECOPD) [15–18]. In that case, non-COVID-19 mortality is expected to decrease during pandemic waves, particularly for deaths associated with respiratory causes.

To date, a significant decrease in hospital admissions for acute exacerbations of COPD (AECOPD) has been observed worldwide [12, 15–22], and the rare studies on mortality showed a positive effect of the pandemic on the survival of COPD patients. In Slovenia, COPD patient all-cause mortality was reported to decrease slightly in 2020 compared to pre-pandemic years 2016–2019 (–4%) [21], while in Denmark a sharp decrease has been observed during the first half of 2020 compared to the first half of 2019 (–17%) [18]. Those preliminary findings have yet to be confirmed by large population-based studies of COPD patient mortality, with appropriate control populations to assess changes in differential mortality. More generally, the net impact of the pandemic on COPD patient mortality remains to be explored, especially in a context of high pandemic intensity. France is of potential interest for this purpose, as it was one of the most hardly hit European countries, particularly during the first wave [23]. The country also stands out with respect to the health measures implemented, rated as particularly stringent by the Oxford COVID-19 Government Response Tracker [24]. These measures were assessed as globally effective during the first wave by a study comparing COVID-19 containment measures in several European countries, even though the country could have benefited from an extension of the lockdown period [25].

Based on exhaustive health data at the national level, the present study describes the mortality patterns of COPD patients in France relative to a control population, comparing year 2020 to pre-pandemic years 2017–2019, in order to analyze the direct and indirect impacts of the pandemic. The specific objectives of the study were to assess in COPD and control cohorts: 1) the levels of total mortality and mortality from non-COVID-19 causes in 2020 in comparison with the pre-pandemic situation and; 2) the levels of COVID-19 mortality in 2020. Mortality gaps were analyzed in different ways in order to provide a complete picture of the effects of the pandemic.

METHODS

This observational study was conducted according to STROBE guidelines [26].

Database: National Health Data System

The study was based on the National Health Data System (*Système National des Données de Santé*, SNDS), an exhaustive and nationwide administrative health claims database, covering 99% of the French population, i.e., over 66 million people [27]. The SNDS encompasses 1) all prescription-based medication deliveries with corresponding Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) codes and dates of delivery, 2) all hospitalizations in the public and private sector with corresponding International Classification of Diseases 10th Revision (ICD10) codes for primary and associated diagnoses, and dates of admission and discharge, and 3) a repository listing the payment exemptions for people with long-term condition(s) (LTC) with corresponding ICD10 codes. The database also contains demographic data, including sex and dates of birth and death. Causes of death are also available for the year 2020.

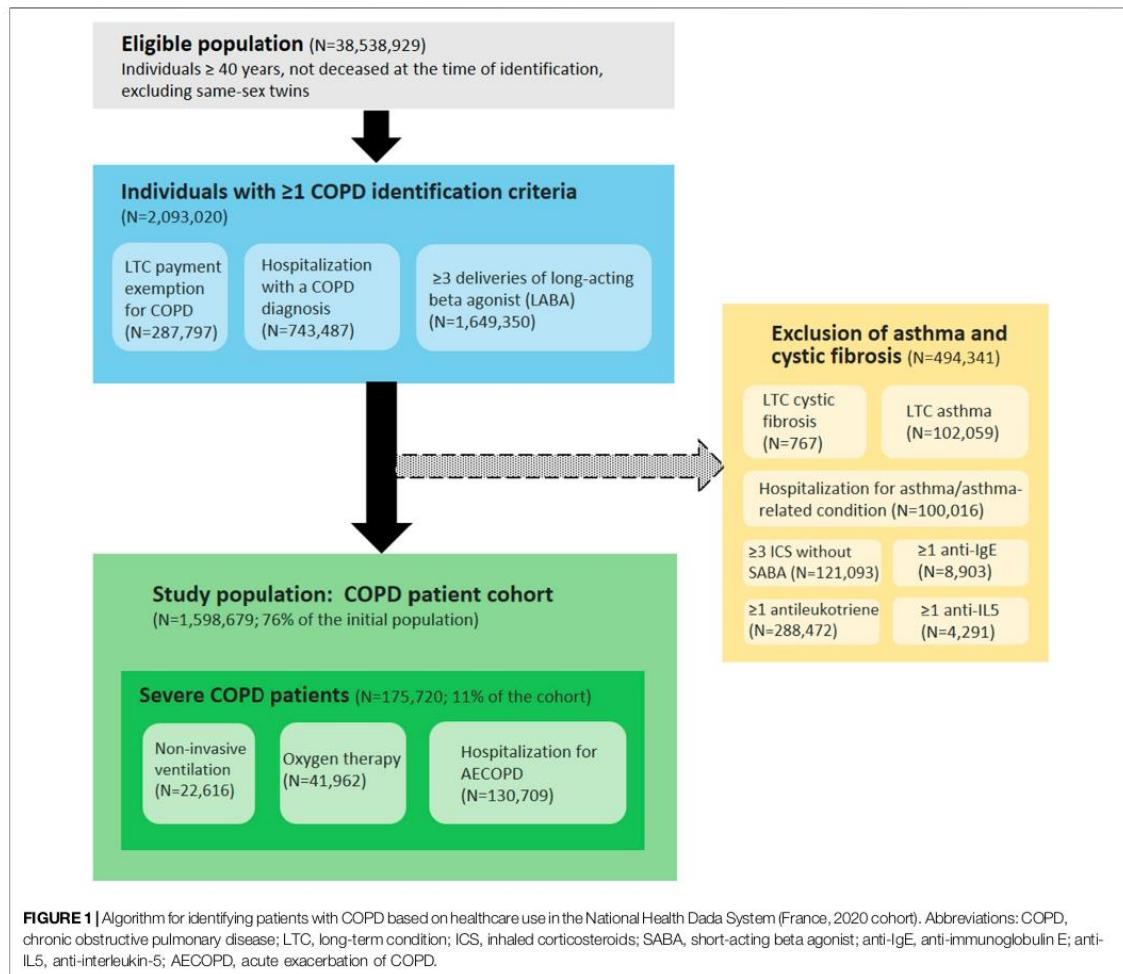
No missing data had to be processed, as all variables of interest were correctly filled in.

Design of the Study

The study period extended from January 2017 to December 2020 and was divided into two main periods: the pre-pandemic years 2017–2019 and the pandemic year 2020. The first two pandemic wave periods were defined based on a threshold of 100 COVID-19 deaths per day at the national level. The year 2020 has thus been subdivided into four sub-periods, compared to the same sub-periods of the pre-pandemic years: 1 January to 16 March, 17 March to 22 May (first pandemic wave), 23 May to 11 October; and 12 October to 31 December (second pandemic wave). The 2nd and 3rd sub-periods were specifically investigated to analyze the direct and indirect effects of the first COVID-19 wave.

Using an algorithm adapted from the French National Authority for Health [28], four cohorts of COPD patients were set up, identified on 1 January of each year from 2017 to 2020 and followed up until 31 December of the corresponding year, i.e., for an entire year. Patients were identified based on their healthcare use in the years prior to inclusion in the cohort. Therefore, there was no overlap between the identification and follow-up periods: patients identified on 1 January 2017 based on their healthcare use in previous years were followed until 31 December 2017; those identified on 1 January 2018 were followed until 31 December 2018, etc. As the study was based on prevalent patients, individuals could be included in more than one cohort, generating homogeneity within the population. This has been taken into account using a cluster option providing a robust variance in the analyses.

For each COPD cohort, a corresponding control cohort (individuals without COPD) was created from a stratified random sample, with a ratio of two controls per case, matched on sex, age and area of residence. As for COPD cohorts, control cohorts were formed on 1 January of each year from 2017 to 2020, and followed up until 31 December of the corresponding year.



Identification of COPD Patients

The COPD patient identification algorithm included individuals aged 40 years or older, with at least one of the inclusion criteria and no exclusion criterion (presence of asthma or cystic fibrosis) (Figure 1).

Inclusion criteria:

- Payment exemption for an LTC (ICD10 code J41, J42, J43, J44 or J96.1)
- Hospitalization with COPD as a primary or associated diagnosis in the last 5 years (ICD10 code J41, J42, J43, J44 or J96.1)
- At least three deliveries of long-acting beta agonist (LABA) in the last year (ATC code R03AC13, R03AC18, R03AC19, R03AC12, R03BB06, R03BB04, R03BB07, R03AL04,

R03AL06, R03BB54, R03AL03, R03AK08, R03AK06, R03AK07, R03AK10, R03AL09 or R03AL08)

Exclusion criteria:

- Payment exemption for an LTC for asthma (ICD10 code J45) or cystic fibrosis (ICD10 code E84)
- Hospitalization with asthma or asthma-related condition as a primary or associated diagnosis in the last 2 years (ICD10 code J45 or J46)
- At least three deliveries of inhaled corticosteroids (ICS) (ATC code R03BA01, R03BA02 or R03BA05) without same-day delivery of short-acting beta agonist (SABA) (ATC code R03AC02, R03AC03, R03BB01 or R03AL01) in the last 2 years

- At least one delivery of anti-immunoglobulin E (anti-IgE) in the last 2 years (ATC code R03DX05)
- At least one delivery of anti-interleukin-5 (anti-IL5) in the last 2 years (ATC code R03DX09 or R03DX08)
- At least one delivery of antileukotriene in the last 2 years (ATC code R03DC03)

In addition, within the COPD cohorts, patients with at least one of the following criteria were considered as severe COPD patients:

- Oxygen therapy at home in the last year, identified by medical act codes and medical device codes in the SNDS
- Non-invasive ventilation in the last year, identified by medical act codes and medical device codes in the SNDS
- Hospitalization for AECOPD in the last 5 years, identified from the primary diagnoses (PD) and associated diagnoses (AD) with compatible ICD10 codes: J44.0 or J44.1 as PD; or J96.0 as PD and (J43 or J44) as AD; or (J09-18 or J20-22) as PD and (J43 or J44) as AD; or (J43 or J44) as PD and (J44.0 or J44.1 or J96.0 or J09-18 or J20-22) as AD. Stays lasting fewer than 2 days were excluded, in order to eliminate scheduled hospitalizations for check-up examinations [29].

Statistical Analyses

The main outcomes of this study were all-cause mortality, COVID-19 mortality and non-COVID-19 mortality. COVID-19 mortality corresponds to deaths due to COVID-19 as the underlying cause, and non-COVID-19 mortality corresponds to deaths due to any other underlying cause. Survival analyses were computed using Cox regressions to model the risk of death, adjusting for sex and age groups (40–49 years, 50–59, 60–69, 70–79, and 80 or older). Intra-group models were computed to estimate the variations between two cohorts in a given population (COPD or control). All-cause and non-COVID-19 mortality were compared between year 2020 and year 2019. Inter-group models were also computed to estimate the variations between the COPD and control populations in a given year (2017, 2018, 2019 and 2020). Interactions between population (COPD or control) and period of follow-up were tested to assess the significance of variations between models. Age and sex standardized mortality rates were computed (per 100,000 person-years) for all-cause, COVID-19 and non-COVID-19 deaths, with the average COPD population in the pre-pandemic years 2017–2019 as the reference population. Year 2020 was compared with pre-pandemic years 2017–2019 to analyze absolute variations in mortality.

RESULTS

Description of the Populations

COPD cohorts included 1,432,653, 1,475,323, 1,522,101 and 1,598,679 individuals, respectively, among whom 79,440, 83,159, 83,326 and 90,765 deaths were observed in 2017, 2018,

2019 and 2020, respectively. Control cohorts included 2,865,306, 2,950,646, 3,044,202 and 3,197,358 individuals, respectively, among whom 67,108, 70,996, 71,069 and 81,069 deaths were observed in 2017, 2018, 2019 and 2020, respectively. Overall, the median age was 68 years [interquartile range (IQR): 59–78], and 56% of individuals were men. Each COPD cohort was composed of 11% severe patients and 89% non-severe patients. Severe COPD patients were older than non-severe patients (median: 74 years, IQR: 65–83 in severe patients; median: 68, IQR: 58–78 in non-severe patients).

All-Cause Mortality in the Pre-Pandemic Period

In the pre-pandemic period (years 2017–2019), age-standardized all-cause mortality rates were relatively stable within each population, as the annual variations did not exceed 3% (Figure 2). Among the COPD population, all-cause mortality rate was more than twice as high as in the control population (5,800 vs. 2,400 deaths per 100,000 person-years). Severe COPD patients had an all-cause mortality rate more than five times higher than the control population (13,000 vs. 2,400 deaths per 100,000 person-years).

All-Cause Mortality: Pre-Pandemic vs. Pandemic Periods

In 2020, standardized all-cause mortality rates increased in both the COPD and control populations compared to pre-pandemic averages (Figure 2; Table 1). The COPD population experienced a slightly lower increase than the control population (+198 vs. +221 excess deaths per 100,000 person-years). Within the COPD population, severe patients had a smaller increase than non-severe patients (+123 vs. +217 excess deaths per 100,000 person-years).

Survival analyses showed that the overall risk of death from all causes was higher in 2020 compared to 2019 in both the COPD and control populations, but to a lesser extent for the COPD population (hazard ratio (HR) [95% confidence interval]: 1.04 [1.03–1.05]) than for the control population (HR: 1.10 [1.08–1.11]) as confirmed by the interaction test ($p < 0.01$). Within the COPD population, severe patients had a lower increase in all-cause death risk (HR: 1.02 [1.01–1.04]) than non-severe patients (HR: 1.05 [1.04–1.07]).

During the first pandemic wave (2nd sub-period), both the COPD and control populations experienced a dramatic increase in all-cause mortality compared to 2019 (HR: 1.16 [1.14–1.19] and 1.26 [1.23–1.29], respectively) (Figure 3; Table 2). Between the first and second waves (3rd sub-period), all-cause mortality increased only in the control population (HR: 1.03 [1.02–1.05], interaction test: $p < 0.01$).

COVID-19 Mortality in 2020

In 2020, COVID-19 mortality was twice as high in the COPD population as in the control population (547 vs. 279 deaths per 100,000 person-years, HR: 2.00 [1.94–2.06]) (Table 1; Table 3). Among severe COPD patients, COVID-19 mortality rate was

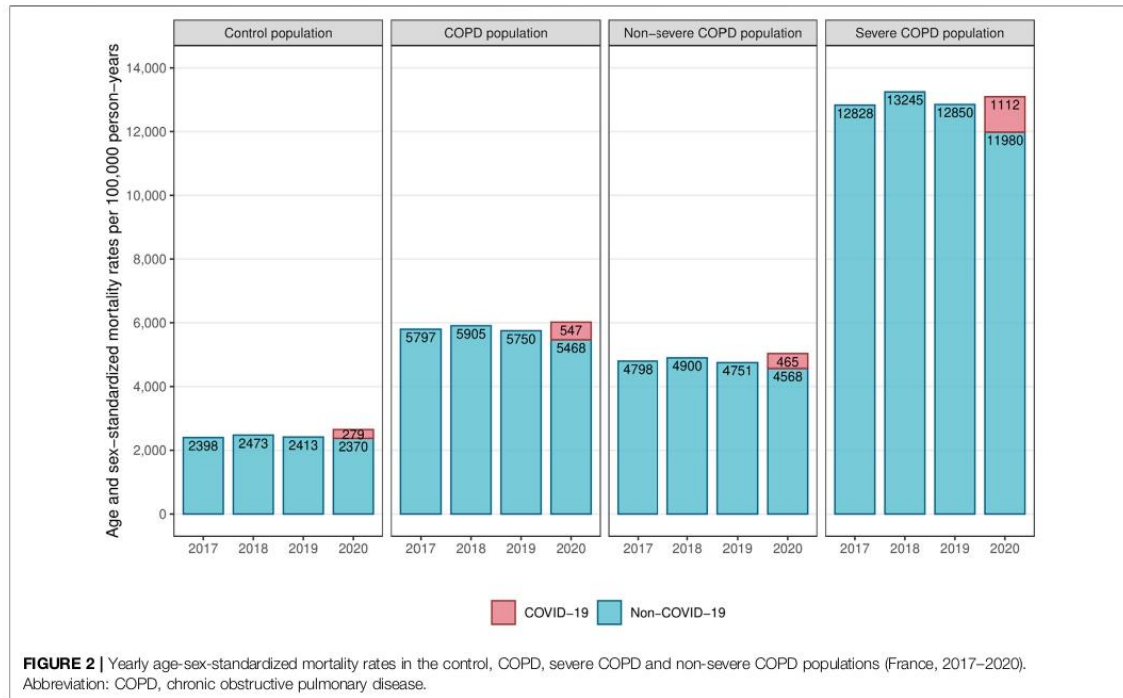


FIGURE 2 | Yearly age-sex-standardized mortality rates in the control, COPD, severe COPD and non-severe COPD populations (France, 2017–2020). Abbreviation: COPD, chronic obstructive pulmonary disease.

TABLE 1 | Intra-group variations in all-cause, COVID-19 and non-COVID-19 mortality among the control, COPD, severe COPD and non-severe COPD populations (France, 2017–2020).

	All-cause mortality rate ^a			COVID-19 mortality rate in 2020 ^a	Non-COVID-19 mortality rate ^a		All-cause mortality risk in 2020 relative to 2019 ^b HR [95% CI]	Non-COVID-19 mortality risk in 2020 relative to 2019 ^b HR [95% CI]
	2017–2019 average	2020	Difference (2020–2017/2019)		2020	Difference (2020–2017/2019)		
Control population	2,428	2,649	+221	279	2,370	–58	1.10 [1.08; 1.11]**	0.98 [0.97; 0.99]**
COPD population	5,817	6,015	+198	547	5,468	–349	1.04 [1.03; 1.05]**	0.95 [0.94; 0.96]**
Non-severe COPD population	4,816	5,033	+217	465	4,568	–247	1.05 [1.04; 1.07]**	0.96 [0.95; 0.97]**
Severe COPD population	12,97	13,093	123	1,112	11,98	–989	1.02 [1.01; 1.04]**	0.93 [0.92; 0.95]**

Abbreviations: COPD, chronic obstructive pulmonary disease; HR, hazard ratio; CI, confidence interval.
 Significance levels: *p < 0.05, **p < 0.01.
^aAge-sex-standardized rates per 100,000 person years.
^bAdjusted for sex, age groups and period.

nearly four times higher than in the control population (1,112 vs. 279 deaths per 100,000 person-years, HR: 3.86 [3.68–4.04]).

Non-COVID-19 Mortality: Pre-Pandemic vs. Pandemic Periods

In 2020, standardized non-COVID-19 mortality rates decreased in each population compared to pre-pandemic averages

(Table 1). The COPD population experienced a substantially higher decrease than the control population (–349 vs. –58 deaths per 100,000 person-years). Within the COPD population, severe patients had a greater decrease than non-severe patients (–989 vs. –247 deaths per 100,000 person-years).

Survival analyses showed that the risk of death from causes other than COVID-19 decreased in 2020 compared to 2019 in both the COPD and control populations, but to a greater extent

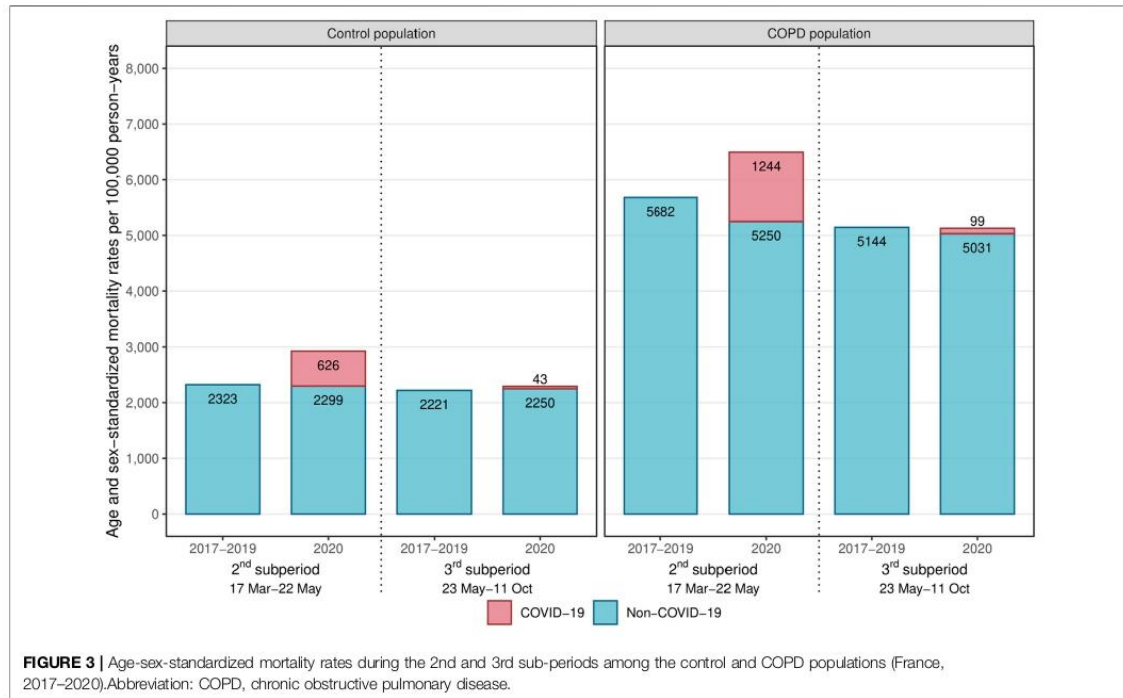


FIGURE 3 | Age-sex-standardized mortality rates during the 2nd and 3rd sub-periods among the control and COPD populations (France, 2017–2020). Abbreviation: COPD, chronic obstructive pulmonary disease.

TABLE 2 | Intra-group variations in all-cause, COVID-19 and non-COVID-19 mortality during and after the first wave among the control and COPD populations (France, 2017–2020).

	All-cause mortality rate ^a			COVID-19 mortality rate in 2020 ^a	Non-COVID-19 mortality rate ^a		All-cause mortality risk in 2020 relative to 2019 ^b HR [95% CI]	Non-COVID-19 mortality risk in 2020 relative to 2019 ^b HR [95% CI]
	2017–2019 average	2020	Difference (2020–2017/2019)		2020	Difference (2020–2017/2019)		
Control population								
1st wave (17 March–22 May)	2,323	2,924	+601	626	2,299	–24	1.26 [1.23; 1.29]**	0.99 [0.96; 1.01]
Between 1st and 2nd wave (23 May–11 October)	2,221	2,293	+72	43	2,250	+29	1.03 [1.02; 1.05]**	1.01 [1.00; 1.03]
COPD population								
1st wave (17 March–22 May)	5,682	6,493	+811	1,244	5,250	–432	1.16 [1.14; 1.19]**	0.94 [0.92; 0.96]**
Between 1st and 2nd wave (23 May–11 October)	5,144	5,130	–14	99	5,031	–113	1.00 [0.98; 1.02]	0.98 [0.97; 1.00]*

Abbreviations: COPD, chronic obstructive pulmonary disease; HR, hazard ratio; CI, confidence interval.

Significance levels: *p < 0.05, **p < 0.01.

^aAge-sex-standardized rates per 100,000 person years.

^bAdjusted for sex, age groups and period.

for the COPD population (HR: 0.95 [0.94–0.96]) than for the control population (HR: 0.98 [0.97–0.99], interaction test: $p < 0.01$). Within the COPD population, severe patients had a greater decrease in non-COVID-19 death risk (HR: 0.93 [0.92–0.95]) than non-severe patients (HR: 0.96 [0.95–0.97], interaction test: $p < 0.01$).

In the COPD population, a substantial decrease in non-COVID-19 mortality was observed during the first pandemic wave (2nd sub-period) (HR: 0.94 [0.92–0.96]), and extent smaller decline was observed between the first and second waves (3rd sub-period) (HR: 0.98 [0.97–1.00]), while in the control population, non-COVID-19 mortality risks remained at the

TABLE 3 | All-cause and COVID-19 mortality gap between the control population and the COPD, severe COPD and non-severe COPD populations (France, 2017–2020).

	2017	2018	2019	2020	
	all-cause mortality ^a	all-cause mortality ^a	all-cause mortality ^a	All-cause mortality ^a	COVID-19 mortality ^a
Control population	1 (reference)	1 (reference)	1 (reference)	1 (reference)	1 (reference)
COPD population	2.43 [2.41; 2.46]**	2.41 [2.38; 2.43]**	2.41 [2.38; 2.43]**	2.30 [2.28; 2.32]**	2.00 [1.94; 2.06]**
Non-severe COPD population	2.02 [2.00; 2.04]**	2.00 [1.98; 2.02]**	1.99 [1.97; 2.01]**	1.93 [1.91; 1.95]**	1.69 [1.63; 1.75]**
Severe COPD population	4.91 [4.84; 4.99]**	4.95 [4.88; 5.03]**	4.96 [4.89; 5.03]**	4.66 [4.59; 4.73]**	3.86 [3.68; 4.04]**

Abbreviations: COPD, chronic obstructive pulmonary disease; HR, hazard ratio; CI, confidence interval.

Significance levels: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

^aAdjusted for sex, age groups and population (reference = control population).

same level in 2020 as in 2019 during both sub-periods (Figure 3; Table 2).

Differential All-Cause Mortality (2017–2020)

Relative to the control population, the COPD population had a +143% higher all-cause risk of death in 2017 (HR: 2.43 [2.41–2.46]), +141% in 2018 (HR: 2.41 [2.38–2.43]), and +141% in 2019 (HR: 2.41 [2.38–2.43]) (Table 3). In 2020, the gap between COPD and control populations narrowed to +130% (HR: 2.30 [2.28–2.32], interaction test: $p < 0.01$). The convergence of all-cause mortality levels with the control population in 2020 was observed in both severe and non-severe COPD patients.

DISCUSSION

The present study is, to our knowledge, the largest population-based study of the mortality of COPD patients in the context of the COVID-19 pandemic. Based on exhaustive national patient cohorts, the main results of this study are 1) an increase in all-cause mortality in 2020 compared to pre-pandemic years in COPD patients, but to a lesser extent than in the control population, resulting in a reduction in the mortality gap between the two populations, 2) a much higher risk of death from COVID-19 in 2020 for COPD patients compared to the control population and 3) a greater reduction in non-COVID-19 mortality in COPD patients compared to the control population.

While the impact of the pandemic on hospital admissions for COPD has been extensively studied worldwide, the evolution of mortality in COPD patients at population level has been little investigated so far. A cohort study in Slovenia over the period 2016–2020 with a population of 14,000 to 17,000 COPD patients per year showed a slight decrease in all-cause mortality in 2020 compared to previous years (–4%) [21]. Another study in Denmark on a cohort of 17,000 COPD patients showed a decrease in all-cause mortality in the first half of 2020 compared to the first half of 2019 (–17%) [18]. In contrast, our study based on COPD cohorts encompassing 1.5 million patients per year shows that all-cause mortality increased in 2020 compared to 2019 (+4%). However, the control population composed of individuals without COPD with the same age and sex structure experienced a greater increase in all-cause mortality (+10%). Consequently, the all-cause mortality gap between the COPD and control populations narrowed by 11–13 percentage points in 2020 compared to previous years.

Secondly, this study shows that COVID-19 mortality was twice as high in the COPD population compared to the

control population, both in terms of standardized rate and risk of death. Several studies in the literature have shown a higher risk of severity or mortality in case of COVID-19 infection for COPD patients compared to the general population [1, 2, 4]. However, the direct mortality impact also depends on the infection rate, which is not known for COPD patients. The population-based approach we have implemented provides more complete information by assessing COVID-19 mortality in COPD patients compared with a control population.

Furthermore, in both the COPD and control populations, COVID-19 mortality rates exceeded the all-cause excess deaths observed in 2020 compared to pre-pandemic years. Accordingly, mortality from causes other than COVID-19 decreased during the first year of the pandemic, and to a larger extent for the COPD population (–5%) than for the control population (–2%). This finding was reinforced for severe COPD patients, who experienced a greater decline in non-COVID-19 mortality in 2020 than non-severe patients compared with previous years (–7% vs. –4%). In Slovenia, Sarc et al. found a greater decrease in non-COVID-19 mortality in 2020 compared to previous years among COPD patients (–15%) [21]. In France, analysis of causes of death at national level has revealed that non-COVID-19 mortality decreased overall in 2020, and this pattern has been evidenced again in 2021. The decline mainly concerned deaths from diseases of the respiratory system, diseases of the nervous system and sense organs, and tumors [30, 31]. In contrast, studies in the United States observed a rise in non-COVID-19 mortality in the general population during the pandemic, in particular for circulatory diseases, diabetes, external causes and drug- or alcohol-induced causes [32–35].

Two main factors may have contributed to the decline in non-COVID-19 mortality. First, a harvesting effect may have occurred. As reported by Cerqua et al., there is little evidence in the literature of a potential harvesting effect associated with the COVID-19 pandemic, except in some Italian regions at the end of the first wave [7, 36, 37]. In a French study on nursing home residents, no mortality displacement effect was observed up until August 2020 [38]. In our study, we found that the COPD population experienced a sharp rise in all-cause mortality during the first wave compared to the same period in 2019 (+16%, see Table 2), with an important proportion of deaths associated with COVID-19, followed by a slight drop in non-COVID-19 mortality in the period between the first and second waves (–2%), reflecting a possible harvesting effect. When focusing on the most affected regions (Ile-de-France, Grand

Est and Bourgogne-Franche-Comté) the phenomenon was amplified, with a greater rise in all-cause mortality during the first wave (+45%, data not shown), followed by a marked drop in non-COVID-19 mortality in the following period (-5%). This hypothesis is supported by the fact that such a phenomenon was not observed in the control population. However, if there was a harvesting effect in the COPD population, it was only partial, as the excess all-cause mortality observed in the first wave was much greater than the modest drop in non-COVID-19 mortality in the subsequent period.

The second factor is a potential protective effect of the containment measures implemented in 2020 on COPD patients' health. Previous studies in India, Hong Kong, Singapore, the United States and Denmark showed that the policy responses to the first COVID-19 wave are likely to have contributed to a reduction in the incidence of severe AECOPD [15–18, 39], which could result in a decline in COPD patient mortality. The results of the present study support this hypothesis, as during the first pandemic wave, non-COVID-19 mortality fell significantly in the COPD population (-6%), while it remained stable in the control population.

Finally, possible interruption or delay of care due to hospital overcrowding and avoidance of care for fear of COVID-19 infection may have had a negative effect on the survival of COPD patients. In our study, non-COVID-19 mortality did not rise during the first pandemic wave in the COPD population, and the increase in all-cause mortality appears to be directly related to COVID-19 deaths. Nonetheless, it is not impossible that such an effect occurred but was compensated by a potential protective effect of sanitary measures and/or a possible harvesting effect.

This study has several limitations. The results highlight several factors that potentially impacted on COPD patient mortality during the pandemic. However, it is not possible to validate these hypotheses with certainty, as it would require more detailed information on prevention measures and hospital saturation at local level. It is not possible either to dissociate the relative weight of each of these factors, as they have opposing effects. Besides, as the database does not contain clinical data at the individual level, we were not able to validate the algorithm for identifying COPD patients. However, we drew on previously published algorithms and worked in consultation with COPD and administrative databases specialists. The main difficulty regarding the identification of COPD patients from healthcare use is the possible overlap of treatment with other chronic lung diseases. For this reason, we excluded individuals with potential asthma or cystic fibrosis in order to optimize the specificity of the algorithm. Another limitation of this study is the coverage period, which does not extend beyond 2020 due to the study design. Indeed, as patient identification was based on healthcare use in previous years, including a cohort followed in 2021 would have generated a selection bias, as the healthcare system has been heavily impacted by the pandemic in 2020. Finally, causes of death were missing for 8% of deaths, and these were included in the non-COVID-19 deaths, leading to a slight underestimation of COVID-19 deaths in 2020.

In conclusion, this study provides robust findings on the evolution of mortality in COPD patients compared to a control population, reflecting both direct and indirect impacts of the COVID-19 pandemic. The direct impact in terms of COVID-19 mortality was greater in COPD patients than in the control population. However, the indirect impact was unexpectedly favorable, resulting in a substantial decline in deaths from causes other than COVID-19 in the COPD population. This work highlights the contrasting effects of the COVID-19 pandemic on COPD patients, and the specific vulnerability of this population to COVID-19, calling for targeted preventive measures to respond to future respiratory epidemic threats.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

The data analyzed in this study is subject to the following licenses/restrictions: the analysis described in this article was performed in a national database (*Système National des Données de Santé*, SNDS) belonging to a third-party, namely, the French Ministry of Health. Access to this database is available to researchers on reasonable demand, after proper training and upon request to the relevant agency, the *Caisse Nationale d'Assurance Maladie* (CNAM), on condition that the analyses envisaged have been authorized by the French Data Protection Agency (*Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés*, CNIL). Requests to access these datasets should be directed to snds.cnam@assurance-maladie.fr.

ETHICS STATEMENT

Ethical review and approval was not required for the study on human participants in accordance with the Local Legislation and Institutional Requirements. The studies were conducted in accordance with the local legislation and institutional requirements. Written informed consent for participation was not required from the participants or the participants' legal guardians/next of kin in accordance with the national legislation and institutional requirements. In accordance with European and French regulations on data protection and Ethics, the French Institute for Demographic Studies (INED) has carried out the required compliance formalities for access to administrative health databases. The French decree no. 2016-1871 of 26 December 2016 on the processing of personal data known as the "Système National des Données de Santé" (SNDS) has granted INED permanent access to the SNDS databases. All data of the SNDS are pseudonymized. Researchers and engineers affiliated with INED benefit from simplified access to data, on the condition that they follow the necessary training, respect the security measures outlined in the order of 22 March 2017 on the security framework applicable to the SNDS and accomplish any necessary procedures related to data protection compliance. JP received authorization to access SNDS databases in 2021. The research was approved by

INED's Data Protection Officer and registered in INED's records of processing activities under references 2021-DPD-0007. JP's processing of SNDS data is considered compliant in terms of personal data protection and ethical research.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

MK, SL, and JP contributed to the conception and design of the study. JP performed data extraction, management, and preparation of the first draft. JP and NL contributed to data analysis and conception of figures. JP, MK, SL, TD, NL, ME, and CC reviewed the manuscript. Members of the working group participated in interpreting and discussing the results. All authors contributed to the article and approved the submitted version.

REFERENCES

- Gerayeli FV, Milne S, Cheung C, Li X, Yang CWT, Tam A, et al. COPD and the Risk of Poor Outcomes in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *EclinicalMedicine* (2021) 33:100789. doi:10.1016/j.eclinm.2021.100789
- Rabbani G, Islam SMS, Rahman MA, Amin N, Marzan B, Robin RC, et al. Pre-Existing COPD Is Associated With an Increased Risk of Mortality and Severity in COVID-19: A Rapid Systematic Review and Meta-Analysis. *Expert Rev Respir Med* (2021) 15(5):705–16. doi:10.1080/17476348.2021.1866547
- Singh D, Mathioudakis AG, Higham A. Chronic Obstructive Pulmonary Disease and COVID-19: Interrelationships. *Curr Opin Pulm Med* (2022) 28(2):76–83. doi:10.1097/MCP.0000000000000834
- Pranata R, Soeroto AY, Huang I, Lim MA, Santoso P, Permana H, et al. Effect of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Smoking on the Outcome of COVID-19. *Int J Tuberc Lung Dis* (2020) 24(8):838–43. doi:10.5588/ijtld.20.0278
- Moreno-Martos D, Verhamme K, Ostropelets A, Kostka K, Duarte-Sales T, Prieto-Alhambra D, et al. Characteristics and Outcomes of COVID-19 Patients With COPD From the United States, South Korea, and Europe. *Wellcome Open Res* (2023) 7:22. doi:10.12688/wellcomeopenres.17403.3
- Rothnie K, Tritton T, Han X, Holbrook T, Numbere B, Ford A, et al. COVID-19 Incidence and Hospitalization in Routine Clinical Practice Among COPD Patients in England in 2020. *Eur Respir J* (2022) 60:644. doi:10.1183/13993003.congress-2022.644
- Cerqua A, Stefano RD, Letta M, Miccoli S. Was There a COVID-19 Harvesting Effect in Northern Italy? *arXiv* (2021). Available at: <https://arxiv.org/ftp/arxiv/papers/2103/2103.01812.pdf> (Accessed December 28, 2023).
- Luy M, Di Giulio P, Di Lego V, Lazarević P, Sauerberg M. Life Expectancy: Frequently Used, But Hardly Understood. *Gerontology* (2020) 66(1):95–104. doi:10.1159/000500955
- Toulemon L, Barbieri M. The Mortality Impact of the August 2003 Heat Wave in France: Investigating the 'harvesting' Effect and Other Long-Term Consequences. *Popul Stud* (2008) 62(1):39–53. doi:10.1080/00324720701804249
- Liang Y, Chang C, Chen Y, Dong F, Zhang L, Sun Y. Symptoms, Management and Healthcare Utilization of COPD Patients During the COVID-19 Epidemic in Beijing. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* (2020) 15:2487–94. doi:10.2147/COPD.S270448
- Philip KE, Cumella A, Farrington-Douglas J, Laffan M, Hopkinson NS. Respiratory Patient Experience of Measures to Reduce Risk of COVID-19: Findings From a Descriptive Cross-Sectional UK Wide Survey. *BMJ Open* (2020) 10:e040951. doi:10.1136/bmjopen-2020-040951
- Sykes DL, Faruqi S, Holdsworth L, Crooks MG. Impact of COVID-19 on COPD and Asthma Admissions, and the Pandemic From a Patient's Perspective. *ERJ Open Res* (2021) 7:00822–2020. doi:10.1183/23120541.00822-2020

FUNDING

The study was funded by a grant from the French Ministry of Solidarity and Health (PREPS-20-0163). The funder had no role in study design, collection, analysis, and interpretation of the data, writing of the study report, decision to submit the report for publication.

CONFLICT OF INTEREST

Author CC received payments from: AZ, BI, GSK, Roche, Sanofi Aventis, BMS, MSD, Lilly, Novartis, Pfizer, Takeda, Bayer, Janssen, and Amgen.

The remaining authors declare that they do not have any conflicts of interest.

- Stachteas P, Symvoulakis M, Tsapas A, Smyrnakis E. The Impact of the COVID-19 Pandemic on the Management of Patients With Chronic Diseases in Primary Health Care. *Popul Med* (2022) 4:1–13. doi:10.18332/popmed/152606
- Albuquerque DDAD, Melo MDT, Sousa TLF, Normando PG, Fagundes JGM, Araujo-Filho JDA. Hospital Admission and Mortality Rates for Non-COVID-19 Respiratory Diseases in Brazil's Public Health System During the Covid-19 Pandemic: A Nationwide Observational Study. *J Bras Pneumol* (2023) 49(1): e20220093. doi:10.36416/1806-3756/e20220093
- Chan KPF, Ma TF, Kwok WC, Leung JKC, Chiang KY, Ho JCM, et al. Significant Reduction in Hospital Admissions for Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Hong Kong During Coronavirus Disease 2019 Pandemic. *Respir Med* (2020) 171:106085. doi:10.1016/j.rmed.2020.106085
- So JY, O'Hara NN, Kenaa B, Williams JG, deBorja CL, Slejko JF, et al. Population Decline in COPD Admissions During the COVID-19 Pandemic Associated With Lower Burden of Community Respiratory Viral Infections. *Am J Med* (2021) 134(10):1252–9.e3. doi:10.1016/j.amjmed.2021.05.008
- Tan JY, Conceicao EP, Wee LE, Sim XYJ, Venkatachalam I. COVID-19 Public Health Measures: A Reduction in Hospital Admissions for COPD Exacerbations. *Thorax* (2020) 76:512–3. doi:10.1136/thoraxjnl-2020-216083
- Saeed MI, Sivapalan P, Eklöf J, Ulrik CS, Browatzki A, Weinreich UM, et al. Social Distancing in Relation to Severe Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Nationwide Semi-Experimental Study During the COVID-19 Pandemic. *Am J Epidemiol* (2022) 0:874–85. doi:10.1093/aje/kwab292
- Alqahtani JS, Oyelade T, Aldahir AM, Mendes RG, Alghamdi SM, Miravittles M, et al. Reduction in Hospitalised COPD Exacerbations During COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* (2021) 16:e0255659. doi:10.1371/journal.pone.0255659
- Poucineau J, Delory T, Lapidus N, Hejblum G, Chouaid C, Le Cœur S, et al. Hospital Admissions and Mortality for Acute Exacerbations of COPD During the COVID-19 Pandemic: A Nationwide Study in France. *Front Med* (2022) 9: 995016. doi:10.3389/fmed.2022.995016
- Sarc I, Lotric Dolinar A, Morgan T, Sambt J, Zihelr K, Gavric D, et al. Mortality, Seasonal Variation, and Susceptibility to Acute Exacerbation of COPD in the Pandemic Year: A Nationwide Population Study. *Ther Adv Respir Dis* (2022) 16:17534666221081047. doi:10.1177/17534666221081047
- Zhang X, Wilkinson A, Storer M, Epton MJ. Impact of COVID-19 and Lockdown on COPD Admissions to Christchurch Hospital, New Zealand 2020–2021: A Combined Quantitative and Qualitative Study. *Intern Med J* (2023) 53:1768–75. doi:10.1111/imj.16204
- Tragaki A, Richard J. First Wave of SARS-COV2 in Europe: Study and Typology of the 15 Worst Affected European Countries. *Popul Space Place* (2021) 28:e2534. doi:10.1002/psp.2534
- Hale T, Angrist N, Goldszmidt R, Kira B, Petherick A, Phillips T, et al. A Global Panel Database of Pandemic Policies (Oxford COVID-19 Government

- Response Tracker). *Nat Hum Behav* (2021) 5:529–38. doi:10.1038/s41562-021-01079-8
25. Cascini F, Failla G, Gobbi C, Pallini E, Hui J, Luxi W, et al. A Cross-Country Comparison of Covid-19 Containment Measures and Their Effects on the Epidemic Curves. *BMC Public Health* (2022) 22:1765. doi:10.1186/s12889-022-14088-7
 26. Vandembroucke JP, Poole C, Schlesselman JJ, Egger M, Mulrow CD, Pocock SJ, et al. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): Explanation and Elaboration. *Plos Med* (2007) 4(10):e297. doi:10.1371/journal.pmed.0040297
 27. Tuppin P, Rudant J, Constantinou P, Gastaldi-Ménager C, Rachas A, de Roquefeuil L, et al. Value of a National Administrative Database to Guide Public Decisions: From the Système National d'Information Interrégimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM) to the Système National Des Données de Santé (SNDS) in France. *Rev Epidemiol Sante Publique* (2017) 65(4): S149–S167. doi:10.1016/j.respe.2017.05.004
 28. Haute Autorité de Santé. *Parcours du Patient à Risque ou Atteint de Bronchopneumopathie Chronique Obstructive (BPCO): 7 Indicateurs de Qualité Développés* (2022). Available at: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-04/iqss_2022_-_bpco_rapport_de_developpement_mars_2022.pdf (Accessed December 28, 2023).
 29. Cavailles A, Melloni B, Motola S, Dayde F, Laurent M, Le Lay K, et al. Identification of Patient Profiles With High Risk of Hospital Re-Admissions for Acute COPD Exacerbations (AECOPD) in France Using a Machine Learning Model. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* (2020) 15:949–62. doi:10.2147/COPD.S236787
 30. Inserm CépiDc. *Grandes Causes de Décès en 2020 et Tendances Récentes* (2023). Available at: <https://www.cepidc.inserm.fr/donnees-et-publications/grandes-causes-de-deces-en-2020-et-tendances-recentes> (Accessed December 28, 2023).
 31. Fouillet A, Ghosn W, Rivera C, Clanché F, Coudin E. Leading Causes of Death in France in 2021 and Recent Trends. *Bull Epidemiol Hebd* (2023) 26:554–69.
 32. Mulligan CB, Arnott RD. The Young Were Not Spared: What Death Certificates Reveal About Non-Covid Excess Deaths. *Inquiry* (2022) 59: 00469580221139016. doi:10.1177/00469580221139016
 33. Todd M, Scheeres A. Excess Mortality From Non-COVID-19 Causes During the COVID-19 Pandemic in Philadelphia, Pennsylvania, 2020–2021. *Am J Public Health* (2022) 112(12):1800–3. doi:10.2105/AJPH.2022.307096
 34. Lee WE, Park SW, Weinberger DM, Olson D, Simonsen L, Grenfell BT, et al. Direct and Indirect Mortality Impacts of the COVID-19 Pandemic in the US, March 2020–April 2021 (2022). medRxiv. doi:10.1101/2022.02.10.22270721
 35. Shiels MS, Haque AT, Haozous EA, Albert PS, Almeida JS, Garcia-Closas M, et al. Racial and Ethnic Disparities in Excess Deaths During the COVID-19 Pandemic, March to December 2020. *Ann Intern Med* (2021) 174:1693–9. doi:10.7326/M21-2134
 36. Alicandro G, Remuzzi G, Vecchia CL. Italy's First Wave of the COVID-19 Pandemic Has Ended: No Excess Mortality in May, 2020. *The Lancet* (2020) 396:e27–8. doi:10.1016/S0140-6736(20)31865-1
 37. Scortichini M, Schneider dos Santos R, De' Donato F, De Sario M, Michelozzi P, Davoli M, et al. Excess Mortality During the COVID-19 Outbreak in Italy: A Two-Stage Interrupted Time-Series Analysis. *Int J Epidemiol* (2020) 49: 1909–17. doi:10.1093/ije/dyaa169
 38. Canoui-Poitrine F, Rachas A, Thomas M, Carcaillon-Bentata L, Fontaine R, Gavazzi G, et al. Magnitude, Change Over Time, Demographic Characteristics and Geographic Distribution of Excess Deaths Among Nursing Home Residents During the First Wave of COVID-19 in France: A Nationwide Cohort Study. *Age Ageing* (2021) 50(5):1473–81. doi:10.1093/ageing/afab098
 39. Acharya VK, Sharma DK, Kamath SK, Shreenivasa A, Unnikrishnan B, Holla R, et al. Impact of COVID-19 Pandemic on the Exacerbation Rates in COPD Patients in Southern India – A Potential Role for Community Mitigations Measures. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* (2023) 18:1909–17. doi:10.2147/COPD.S412268

Copyright © 2024 Poucineau, Khlaf, Lapidus, Espagnacq, Chouaid, Delory and Le Coeur. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

**ANNEXE 7 : ARTICLE PUBLIÉ INTITULÉ « IMPACT OF THE
COVID-19 PANDEMIC ON LUNG CANCER DIAGNOSES AND
MORTALITY: A NATIONWIDE STUDY IN FRANCE »**



Impact of the COVID-19 pandemic on lung cancer diagnoses and mortality: A nationwide study in France

Jonas Poucineau^{a,b,*}, Myriam Khat^a, Nathanaël Lapidus^{c,d,e}, Christos Chouaid^{f,g},
Maude Espagnacq^b, Tristan Delory^{a,c,h}, Sophie Le Cœur^a

^a French Institute for Demographic Studies (INED), Aubervilliers, France

^b Institute for Research and Information in Health Economics (IRDES), Paris, France

^c Pierre Louis Institute of Epidemiology and Public Health (IPLESP), Paris, France

^d Sorbonne University, Faculty of Health Science, Paris, France

^e Saint-Antoine Hospital, Public Health Unit, Paris, France

^f Intercommunal Hospital Center of Créteil, Pneumology Department, Créteil, France

^g National Institute for Health and Medical Research (INSERM), Clinical Epidemiology and Ageing Unit (IMRB), Créteil, France

^h Annecy-Genevois Hospital Center, Annecy, France

ARTICLE INFO

Keywords:
COVID-19
impact
lung cancer
diagnoses
mortality

ABSTRACT

Background: During the first wave of the COVID-19 pandemic, a reduction in the number of newly diagnosed cases of lung cancer has been reported worldwide, often associated with a higher proportion of cases diagnosed at an advanced stage compared with previous years.

Methods: Using the French National Hospital Database, we investigated incident lung cancer cases and their mortality during pandemic years 2020 and 2021, compared to predictions based on pre-pandemic years 2013–2019. Mortality was assessed up to 24 months following incidence date. Expected numbers of incident cases and all-cause deaths during the pandemic were estimated using Poisson regression models and survival was analyzed using Cox regressions.

Results: The database included 397,092 incident lung cancer cases in total, 20 % of whom underwent thoracic surgery. During the first pandemic wave (March–June 2020), there were 12 % i.e., 1940 fewer incident lung cancer cases than the expected figure (16,325), while no significant difference was found thereafter. Survival at 6 and 24 months improved steadily from 2013 to 2019 and continued to improve during pandemic years 2020–2021. However, during the first wave, a slight excess mortality was observed compared with predictions based on pre-pandemic trends.

Conclusions: The lower incidence observed during the first wave with no catch-up in the following periods could be explained by deaths among yet undiagnosed patients, either from COVID-19 or as a result of barriers to accessing healthcare. The excess mortality observed for both operated and non-operated patients may be attributable to delayed diagnosis, as well as to COVID-19-related deaths.

1. Introduction

Lung cancer is the most common cancer, and the leading cause of death by cancer worldwide, with 2.5 million new cases and 1.8 million deaths in 2022 [1]. Patients with lung cancer have an increased risk of death from COVID-19 compared to patients with other cancers and to the rest of the population [2–7]. Around 40 % of non-small-cell lung

cancer (NSCLC) are diagnosed at early or locally advanced stage [8]. In those patients, surgical resection is the recommended treatment as it provides the highest overall survival [9]. In recent years, lung cancer treatment methods have evolved considerably, with the development of immunotherapy and targeted therapies, which could significantly improve patient survival [10–12].

During the COVID-19 pandemic, healthcare systems were

Abbreviations: CI, confidence interval; COVID-19, coronavirus disease 19; HR, hazard ratio; ICD, international classification of diseases; IQR, interquartile range; PMSI, programme de médicalisation des systèmes d'information; NSCLC, non-small cell lung cancer; SNDS, système national des données de santé.

* Corresponding author at: French Institute for Demographic Studies (INED), Aubervilliers, France.

E-mail address: jonas.poucineau@ined.fr (J. Poucineau).

<https://doi.org/10.1016/j.canep.2024.102679>

Received 8 July 2024; Received in revised form 19 September 2024; Accepted 24 September 2024

1877-7821/© 2024 The Authors. Published by Elsevier Ltd. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

reorganized to manage patients with severe COVID-19 complications, leading to a reduction in scheduled hospitalizations for other diseases. A decrease in the number of lung cancer diagnoses – or first hospitalizations for lung cancer – has been observed worldwide during the first wave of the pandemic, to a variable extent depending on the country and period of observation [13–22]. In the months following the first wave, lung cancer incidence remained below pre-pandemic levels in some countries, including Italy, Hungary and Northern Ireland [13,15,20], while it returned to normal in England and France, with no catch-up [16, 21].

Among patients newly diagnosed with lung cancer, the risk of being diagnosed at an advanced stage was reportedly greater in 2020 compared to previous years in most studies. In South Korea, the proportion of patients with stage III–IV NSCLC increased from 58–67 % in 2017–2019 to 75 % in 2020 [23]. Findings from Italy, Ireland, Poland and Japan were similar [13,14,24–27]. Other studies, including in France, found no difference in the lung cancer stage in patients diagnosed in 2020 compared with previous years [7,21].

The impact of the pandemic on the mortality of lung cancer patients has been little explored to date. Studies based on pre-pandemic data have anticipated that possible delays in diagnosis or surgical treatment during the pandemic could lead to excess mortality at 5 years [28–30]. Among the observational studies carried out to date, a meta-analysis of studies from several countries worldwide did not find any excess mortality for patients diagnosed in 2020 compared with pre-pandemic years 2018–2019 [7]. In another study conducted in the Paris region covering the same period, no excess mortality was observed, except for the sub-population of patients in palliative care [21]. However, these studies had a limited time coverage and did not integrate longer-term mortality trends.

In the present study, we investigated the direct and indirect effects of the COVID-19 pandemic on lung cancer diagnoses and on patient mortality in France. The specific objectives were (1) to analyze trends in lung cancer incidence and all-cause mortality in France between 2013 and 2021 and (2) to explore the specific effects of the pandemic on the number of lung cancer diagnoses and on the mortality of diagnosed cases, taking into account pre-pandemic trends.

2. Materials and methods

This observational study was conducted according to STROBE guidelines [31].

2.1. Database: National health data system

The study was based on the French National Hospital Database (*Programme de médicalisation des systèmes d'information*, PMSI), from the National Health Data System (*Système National des Données de Santé*, SNDS), an exhaustive and nationwide administrative health claims database, covering 99 % of the French population, i.e., over 66 million people [32]. The PMSI covers all private and public hospitalizations [33]. All hospital stays are assigned a primary diagnosis and possibly one or more related diagnoses, coded according to the International Classification of Diseases, 10th revision (ICD10). In the PMSI, hospitalizations encompass both inpatient and outpatient admissions. Medical procedures, such as surgery carried out during hospitalization are coded according to the French medical classification for clinical procedures. A detailed presentation of the French healthcare system can be found in the 2023 Health system review by the European Observatory on Health Systems and Policies [34].

No missing data had to be processed, as all variables of interest were complete.

2.2. Design of the study

Individuals with incident lung cancer identified between January 1,

2013 and December 31, 2021 were included in the study. Mortality was assessed during the 24 months following incidence date. Incidence periods were classified as follows: a pre-pandemic period from January 1, 2013 to February 29, 2020, and three pandemic periods: from March 1 to June 30, 2020 (first wave); from July 1 to December 31, 2020; and from January 1, 2021 to December 31, 2021.

2.3. Identification of incident lung cancer patients

The population of incident lung cancer patients included all individuals aged 18 years or older, with a first hospitalization for lung cancer (ICD-10 codes C33, C34, D021 or D022) as a primary or related diagnosis during the study period. Individuals hospitalized for lung cancer in the previous 5 years were excluded in order to retain only incident cases of lung cancer. However, individuals previously hospitalized for another cancer were included.

Patients with incident lung cancer were then separated into two groups, depending on their type of treatment. Surgical treatment was identified from hospital stays with a clinical procedure relating to thoracic cancer surgery during the 3 months following their first hospitalization for lung cancer. The detailed procedure codes are presented in [supplementary material](#) (Appendix A). This categorization was used as a proxy for distinguishing early-stage from advanced-stage patients, as early-stage patients can benefit from lung surgery shortly after diagnosis, whereas this procedure is not indicated for advanced-stage patients. The population was also divided into five age groups: 18–49 years, 50–59, 60–69, 70–79, and 80 or older.

2.4. Statistical analyses

The variables of interest were the number of lung cancer diagnoses and of deaths from all causes, and the survival of incident lung cancer cases. Probabilities of dying within 6 and 24 months after diagnosis were calculated. Expected numbers of incident cases and all-cause deaths in patients diagnosed during the pandemic periods were estimated based on trends observed during the pre-pandemic period. This was done using Poisson regression models, adjusting on sex, age groups, and with a sinusoidal component to account for seasonality. National census data were used as offset for modeling the number of incident cases, and incident cases were used as offset for modeling the number of all-cause deaths. Excess deaths were estimated as the difference between observed and expected deaths in patients diagnosed in 2020–2021.

Survival analyses were computed using Cox regressions to model the risk of death at 6 and 24 months from the incidence date, adjusting on sex, age, incidence year and incidence period. The incidence period coefficients (pre-pandemic period vs. pandemic periods) were used to assess the specific effect of the three pandemic periods on mortality, taking into account the time trend. The year of diagnosis was used as a time variable, assuming a linear trend. Complementary models were run with the same adjustment variables, adding the occurrence of a first COVID-19 related hospitalization as a time-dependent covariate. Hospitalizations for COVID-19 were identified as stays with a primary or related diagnosis of COVID-19, using the ICD-10 code U07.1. Patients diagnosed between September 30, 2021 and December 31, 2021 were censored to September 30, 2023, date until which mortality data were documented in the SNDS database at the time of the analysis.

3. Results

3.1. Description of the population

Between January 1, 2013 and December 31, 2021, a total of 397,092 individuals experienced a first hospitalization for lung cancer, among whom 243,779 (61 %) deaths were observed at 24 months. The median age was 68 years (interquartile range (IQR): 61–76), and 67 % of individuals were men. Among the incident lung cancer population, 81,283

(20 %) patients underwent thoracic cancer surgery within three months of their first hospital admission. For operated patients, the average time between first hospitalization for lung cancer and initiation of surgery was 14 days. Compared to non-operated patients, those who underwent surgery were slightly younger (median age [IQR]: 66 [60–73] vs. 69 [61–77] years), with a slightly higher proportion of women (36 % vs. 32 %), and a much better survival (84 % vs. 27 % at 24 months).

3.2. Time trends in lung cancer diagnoses (2013–2021)

Over the study period, the number of incident lung cancer cases rose by 17 %, from 40,476 in 2013 to 47,217 in 2021 (Fig. 1). Women experienced a significantly greater increase than men (+43 % vs. +6 %). The number of cases rose each year until 2019, before declining slightly in 2020 and rising again in 2021.

The median age increased slightly between 2013 and 2021 (from 67 [59–76] to 69 [62–76]), as well as the proportion of operated patients (from 19 % to 22 %), whereas the time between diagnosis and initiation of surgery remained stable.

3.3. Effects of the pandemic on the number of lung cancer diagnoses

During the first wave of the pandemic (March–June 2020), the number of lung cancer diagnoses was significantly lower than would have been expected, with 1940 [95 % confidence interval (CI) 1459; 2463] fewer cases, corresponding to a deficit of 12 % [9 %; 15 %] (Table 1). This shortfall affected all age groups, but unevenly: incidence was 20 % [95 % CI: 15 %; 24 %] lower than expected in individuals aged 18–49 years, 22 % [19 %; 26 %] lower in those aged 50–59, 10 % [7 %; 13 %] lower in those aged 60–69, 7 % [4 %; 10 %] lower in those aged 70–79, and 13 % [9 %; 16 %] lower in those aged 80 or over. In the second half of 2020 and in 2021, the number of incident cases remained slightly lower than expected, but the difference was not statistically significant.

3.4. Time trends in mortality among incident lung cancer cases (2013–2021)

Survival of incident lung cancer cases improved between 2013 and 2021. Overall, the probability of dying within 6 months decreased by three percentage points in patients diagnosed in 2021 compared with those diagnosed in 2013, in both operated (from 6 % to 3 %) and non-operated patients (from 46 % to 43 %, Fig. 2). Over the same period, probability of dying within 24 months fell by eight percentage points for

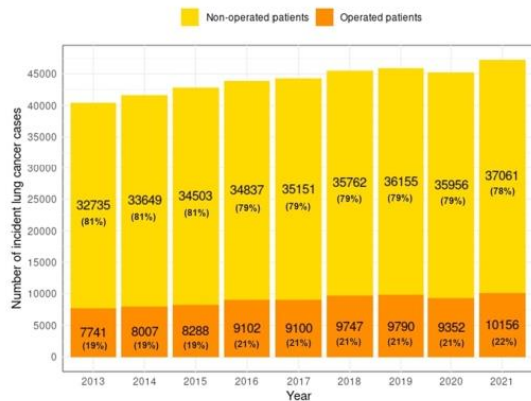


Fig. 1. Trends in the number of incident lung cancer patients (France, 2013–2021).

Table 1 Observed and expected numbers of incident lung cancer patients during the pandemic, based on pre-pandemic trends (France, 2013–2021).

Period	Observed incident lung cancer cases	Expected incident lung cancer cases [95 % CI]	Observed - expected cases [95 % CI]	Difference in % [95 % CI]
Mar–June 2020	14,385	16,325 [15,844; 16,848]	-1940 [-2463; -1459]	-12 % [-15 %; -9 %]
July–Dec 2020	22,945	23,108 [22,495; 23,725]	-163 [-780; +450]	-1 % [-3 %; +2 %]
Jan–Dec 2021	47,217	48,197 [46,985; 49,473]	-980 [-2256; +232]	-2 % [-5 %; +0 %]

Abbreviations: CI, confidence interval

operated patients (from 20 % to 12 %) and by ten percentage points for non-operated patients (from 78 % to 68 %).

In terms of survival, we find that the 24-month survival probability improved each year from 2013 to 2019, and the trend continued in 2020 and 2021 in both sub-populations (Fig. 3). Among operated cases, the 24-month survival probability rose from 0.80 in patients diagnosed in 2013–2015 to 0.83 in those diagnosed in 2016–2017, 0.85 in 2018–2019, 0.86 in 2020, and 0.89 in 2021. Among non-operated cases, it increased from 0.22 in patients diagnosed in 2013–2015 to 0.25 in those diagnosed in 2016–2017, 0.30 in 2018–2019, 0.32 in 2020, and 0.33 in 2021.

3.5. Effects of the pandemic on mortality in patients with incident lung cancer

As shown in Table 2, non-operated lung cancer patients diagnosed between March and June 2020 experienced a slight excess mortality at 6 months post-diagnosis compared with what would be expected (hazard ratio (HR) 1.04 [95 % CI 1.01; 1.07], model 1). This excess mortality remained significant after adjusting for COVID-19 hospitalizations (model 2). Over this period, we estimated that 204 excess deaths occurred. We observed a similar excess mortality at 24 months (HR 1.04 [1.02; 1.07], model 1), with 141 estimated excess deaths. Operated lung cancer patients with an incidence date between March and June 2020 also experienced an excess mortality, at 6 months only (HR 1.22 [1.02; 1.47], model 1), with 30 estimated excess deaths.

Non-operated patients diagnosed between July and December 2020 experienced a slight excess mortality at 6 months, which was no longer significant after adjusting for COVID-19 hospitalizations (model 2), and no excess mortality at 24 months (model 1 & 2).

Among patients diagnosed between January and December 2021, those who received surgery had a lower mortality at 24 months than expected (HR 0.91 [0.84; 0.98]), while patients without surgery had a slight excess mortality, which was no longer significant after adjusting for COVID-19 hospitalizations (model 2).

4. Discussion

This population-based study analyzes the changes in the incidence of lung cancer cases and their mortality during the first two years of the COVID-19 pandemic. Based on exhaustive national patient cohorts, we demonstrate (1) an upward trend in the number of incident cases of lung cancer between 2013 and 2021, with a dip in 2020; (2) a notable deficit in the number of cases diagnosed during the first pandemic wave compared with predictions based on pre-pandemic trends, with no catch-up in the following months; (3) a steady decline in mortality for incident lung cancer cases in the pre-pandemic years 2013–2019, continuing in 2020 and 2021 despite the pandemic; and (4) a slight excess mortality for patients diagnosed during the first wave compared

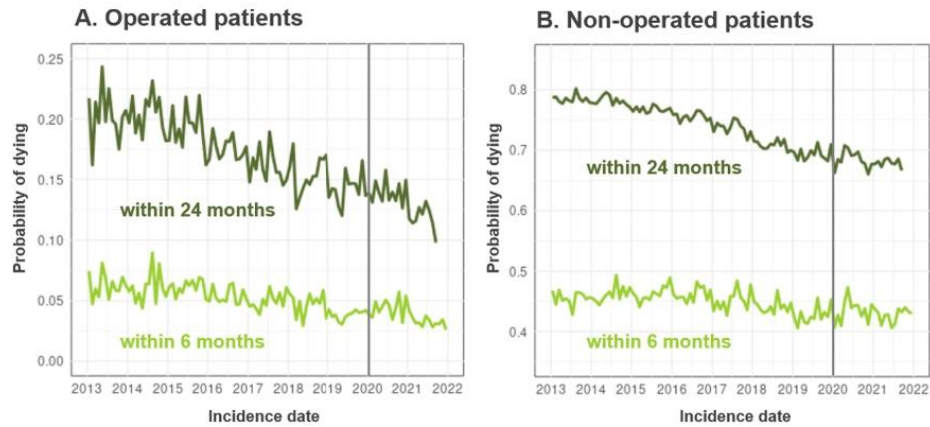
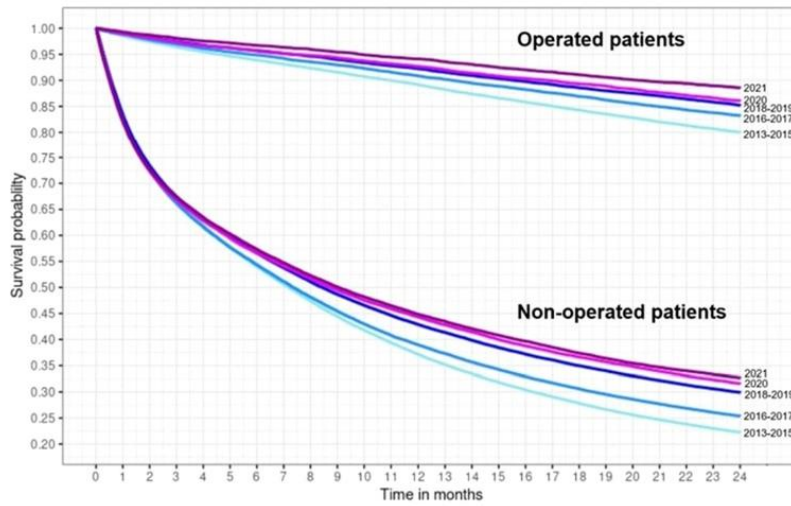


Fig. 2. Trends in the probability of dying from all causes within 6 and 24 months for (A) operated and (B) non-operated incident lung cancer patients, by year and month of incidence (France, 2013–2021). Note that the scale of the y-axis is different on each graph.



Year of incidence	Operated patients					Non-operated patients				
	0 month	6 months	12 months	18 months	24 months	0 month	6 months	12 months	18 months	24 months
2013–2015	24,036	22,564	21,430	20,260	19,227	100,887	54,509	37,423	28,071	22,434
2016–2017	18,202	17,266	16,535	15,820	15,145	69,988	38,047	27,245	21,419	17,752
2018–2019	19,537	18,702	18,020	17,305	16,645	71,917	40,711	30,807	25,140	21,501
2020	9,352	8,942	8,668	8,353	8,048	35,956	20,362	15,921	13,167	11,355
2021	10,156	9,823	9,558	9,249	9,008	37,061	21,249	16,604	13,848	12,198

Corresponding numbers of at-risk patients at 0, 6, 12, 18 and 24 months after the incidence date

Fig. 3. Kaplan-Meier 24-month survival curves for incident lung cancer patients, by year of incidence (France, 2013–2021). To optimize the graph readability, the years 2013–2015, 2016–2017 and 2018–2019 have been grouped together.

with predictions based on pre-pandemic trends, slowing the pace of the mortality decline.

The incidence of lung cancer has risen sharply in recent decades, in France as in many other countries [35,36]. In this study, we observe an upward trend in the number of patients diagnosed between 2013 and 2021, despite a dip in 2020 compared with 2019. Consistent with studies in the literature showing a narrowing of the incidence gap between men

and women in recent years [35,36], we observed a greater increase in women (+43%) than in men (+6%) between 2013 and 2021.

A number of studies have shown a decrease in the number of newly diagnosed lung cancer patients during the first year of the pandemic, varying in scale and duration between countries [13–21]. In this study, we observed a decline concentrated during the first wave of the pandemic. In line with studies carried out in several European countries

Table 2
Specific effect of the COVID-19 pandemic on lung cancer patient mortality at 6 and 24 months, taking time trends into account, by period of incidence (France, 2013–2021).

Incidence period ^d	6-month mortality				24-month mortality			
	Model 1 ^b HR [95 % IC]	Model 2 ^c HR [95 % IC]	Expected deaths [IC 95 %]	Observed - expected deaths HR [IC 95 %]	Model 1 ^b HR [95 % IC]	Model 2 ^c HR [95 % IC]	Expected deaths [IC 95 %]	Observed - expected deaths HR [IC 95 %]
Operated patients								
Mar–June 2020	1.22 [1.02; 1.47] *	1.21 [1.00; 1.45] *	105 [96; 114]	+30 [+21; +39]	1.10 [0.99; 1.22]	1.08 [0.97; 1.19]	385 [369; 401]	+36 [+20; +52]
July–Dec 2020	1.17 [1.00; 1.36]	1.07 [0.92; 1.25]	192 [177; 207]	+20 [+5; +35]	1.03 [0.95; 1.13]	0.98 [0.90; 1.07]	645 [619; 671]	+11 [−15; +37]
Jan–Dec 2021	0.92 [0.80; 1.05]	0.89 [0.77; 1.02]	363 [332; 395]	−30 [−62; +1]	0.91 [0.84; 0.98] *	0.89 [0.82; 0.96] ^{††}	983 [940; 1025]	−62 [−104; −19]
Non-operated patients								
Mar–June 2020	1.04 [1.01; 1.07] ^{††}	1.03 [1.00; 1.07] *	4869 [4803; 4937]	+204 [+136; +270]	1.04 [1.02; 1.07] ^{††}	1.03 [1.00; 1.05] *	7842 [7787; 7896]	+141 [+87; +196]
July–Dec 2020	1.03 [1.00; 1.05] *	1.01 [0.98; 1.03]	7898 [7797; 8003]	−4 [−109; +97]	1.01 [0.99; 1.03]	0.98 [0.96; 1.00]	12,411 [12,329; 12,493]	−35 [−117; +47]
Jan–Dec 2021	1.02 [0.99; 1.04]	1.00 [0.98; 1.03]	15,731 [15,509; 15,966]	+81 [−154; +303]	1.02 [1.01; 1.04] ^{††}	1.01 [0.99; 1.02]	18,803 [18,663; 18,940]	+257 [+120; +397]

Abbreviations: HR, hazard ratio; CI, confidence interval

Significance levels: *p<0.05, **p<0.01

^a Reference period: 01/2013–02/2020 (pre-pandemic period)

^b Cox regression models, adjustment variables: sex, age group, incidence year, incidence period (coefficient shown in the table)

^c Cox regression models, adjustment variables: sex, age group, incidence year, incidence period (coefficient shown in the table), COVID-19 hospitalization

[13,15,16,20,21], we did not observe any catch-up in the following months, as the number of incident cases remained slightly lower than expected. As the incidence of lung cancer is mainly determined by cumulated exposure to tobacco over decades and has no reason to change abruptly, this finding suggests that a number of lung cancer cases may have died before being diagnosed [20]. Some may have died of COVID-19, as lung cancer patients have an increased risk of death once infected, compared with the rest of the population [2–7]. In addition, undiagnosed cases, being unaware of their disease, may have been less vigilant in applying preventive measures than diagnosed cases. Other cases may have died of other causes, possibly due to reduced access to care during the first wave.

Secondly, we found a substantial improvement in lung cancer patient survival over the period extending from 2013 and 2019, and the trend has continued in 2020 and 2021 despite the pandemic. Overall, between 2013 and 2021, there was a slight decrease in the probability of dying within 6 months, and a greater decrease in the probability of dying within 24 months, for both operated and non-operated patients. This finding is consistent with the literature [37–40], and the decline can be explained primarily by recent therapeutic improvements, including immunotherapy and targeted therapies, which were shown to considerably improve patient survival. Preliminary results from a French study showed a rise in the two-year survival from 21 % to 48 % between 2000 and 2020, attributable to therapeutic advances including immunotherapy [41,42]. Another study in the United States showed a reduction in NSCLC mortality of 6 % per year between 2013 and 2016, linked to the development of targeted therapies [37].

The pandemic did not reverse the downward trend in mortality among patients with incident lung cancer, but it slowed it down. This is highlighted by the slight excess mortality observed among patients diagnosed between March and June 2020, compared with what would have been expected. Delays in diagnosis or treatment are likely to explain this excess mortality, as the strain on the healthcare system during the first wave of the pandemic has impacted the care trajectories of lung cancer patients, with the postponement of screening and lung nodule investigations [43]. In the literature, the link between early

treatment and the prognosis of lung cancer patients has been well established [44–46]. A number of studies have observed a higher proportion of patients diagnosed with stage III or IV lung cancer during the first wave of the pandemic compared with pre-pandemic years [13,14, 23,24,26,27]. In our study, however, the proportion of patients undergoing surgery did not fall during the pandemic, indicating a relative stability in the proportion of early stage patients. After the first wave, we observed a slight excess mortality at 6 months in non-operated patients diagnosed in the second half of 2020, and at 24 months in non-operated patients diagnosed in 2021, but this was no longer significant after adjusting for COVID-19 hospitalizations, suggesting that the excess mortality was directly related to COVID-19 deaths.

This study has several limitations. First, as the database does not contain clinical data at the individual level, we were unable to identify patients' tumor stage. However, categorizing patients according to whether or not they had received thoracic surgery seems to be a good marker of the severity of their disease, as shown by the difference in the probability of survival at 24 months between the two groups. Second, we used hospitalizations as a proxy for severe COVID-19 episodes, which is imperfect, as some individuals may have died from COVID-19 without having been hospitalized. This could therefore lead to an underestimation of the direct impact of COVID-19.

In conclusion, this study provides robust findings on lung cancer diagnoses and mortality, highlighting both direct and indirect impacts of the COVID-19 pandemic. Incident lung cancer patient mortality has declined steadily in recent years in France, and the pandemic has not reversed this trend, despite a slight excess mortality compared to what would have been expected in patients diagnosed between March and June 2020, possibly due to delays in diagnosis. However, the substantial shortfall in the number of patients with newly diagnosed lung cancer during the first wave could illustrate an important effect of the pandemic, as some patients may have died before being diagnosed with lung cancer, as a direct or indirect consequence of the COVID-19 pandemic. This work reminds the importance of early diagnosis and treatment of lung cancer, and, shedding light on the vulnerability of lung cancer patients to COVID-19, calls for greater emphasis on measures to

prevent respiratory infections in individuals at risk of lung cancer, such as heavy smokers.

Ethics statement

Ethical review and approval was not required for the study on human participants in accordance with the Local Legislation and Institutional Requirements. Written informed consent for participation was not required for this study in accordance with the National Legislation and the Institutional Requirements. In accordance with European and French regulations on data protection and Ethics, the French Institute for Demographic Studies (INED) has carried out the required compliance formalities for access to administrative health databases. The French decree no. 2016–1871 of December 26, 2016 on the processing of personal data known as the “Système National des Données de Santé” (SNDS) has granted INED permanent access to the SNDS databases. All data of the SNDS are pseudonymized. Researchers and engineers affiliated with INED benefit from simplified access to data, on the condition that they follow the necessary training, respect the security measures outlined in the order of March 22, 2017 on the security framework applicable to the SNDS and accomplish any necessary procedures related to data protection compliance. JP received authorization to access SNDS databases in 2021. The research was approved by INED’s Data Protection Officer and registered in INED’s records of processing activities under references 2021-DPD-0007. JP’s processing of SNDS data is considered compliant in terms of personal data protection and ethical research.

Funding

The study was funded by a grant from the French Ministry of Solidarity and Health (PREPS-20–0163). The funder had no role in study design, collection, analysis, and interpretation of the data, writing of the study report, decision to submit the report for publication.

CRediT authorship contribution statement

Nathanaël Lapidus: Writing – review & editing, Software, Methodology. **Myriam Khlaf:** Writing – review & editing, Supervision, Project administration, Methodology, Investigation, Funding acquisition. **Maude Espagnacq:** Writing – review & editing, Methodology. **Christos Chouaid:** Writing – review & editing, Methodology, Conceptualization. **Sophie Le Cœur:** Writing – review & editing, Supervision, Methodology, Investigation, Funding acquisition. **Tristan Delory:** Writing – review & editing, Project administration, Methodology, Funding acquisition. **Jonas Poucineau:** Writing – review & editing, Writing – original draft, Visualization, Software, Methodology, Investigation, Formal analysis, Conceptualization.

Declaration of Competing Interest

The authors declare the following financial interests/personal relationships which may be considered as potential competing interests: Author Christos Chouaid received payments from: AZ, BI, GSK, Roche, Sanofi Aventis, BMS, MSD, Lilly, Novartis, Pfizer, Takeda, Bayer, Janssen, and Amgen. If there are other authors, they declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

Acknowledgments

We thank Carlo-Giovanni Camarda (Ined) for his methodological advice.

Appendix A. Supporting information

Supplementary data associated with this article can be found in the online version at [doi:10.1016/j.canep.2024.102679](https://doi.org/10.1016/j.canep.2024.102679).

References

- [1] F. Bray, M. Laversanne, H. Sung, J. Ferlay, R.L. Siegel, I. Soerjomataram, et al., Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries, *CA Cancer J. Clin.* 74 (3) (2024) 229–263, <https://doi.org/10.3322/caac.21834>.
- [2] K. de Jooe, D.W. Dumoulin, J. Tol, H.M. Westgeest, L.V. Beerepoort, F.W.P.J. van den Berkmoortel, et al., Dutch Oncology COVID-19 consortium: outcome of COVID-19 in patients with cancer in a nationwide cohort study, *Eur. J. Cancer* 141 (2020) 171–184, <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.09.027>.
- [3] A.S. Mathews, A. Paul, I.S. Yu, C. McGahan, E. Bhang, D. Villa, et al., The clinical impact of COVID-19 on patients with cancer in British Columbia: an observational study, *Heliyon* 8 (12) (2022) e12140, <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2022.e12140>.
- [4] A. Passaro, C. Bestvina, M. Velez Velez, M.C. Garassino, E. Garon, S. Peters, Severity of COVID-19 in patients with lung cancer: evidence and challenges, *J. Immunother. Cancer* 9 (3) (2021) e002266, <https://doi.org/10.1136/jitc-2020-002266>.
- [5] J. Rogado, C. Pangua, G. Serrano-Montero, B. Obispo, A.M. Marino, M. Pérez-Pérez, et al., Covid-19 and lung cancer: a greater fatality rate? *Lung Cancer* 146 (2020) 19–22, <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2020.05.034>.
- [6] J. Steinberg, S. Hughes, H. Hui, M.J. Allsop, S. Egger, M. David, et al., Risk of COVID-19 death for people with a pre-existing cancer diagnosis prior to COVID-19 vaccination: a systematic review and meta-analysis, *Int J. Cancer* 154 (8) (2024) 1394–1412, <https://doi.org/10.1002/ijc.34798>.
- [7] L. Wang, Y. Wang, X. Cheng, X. Li, J. Li, Impact of coronavirus disease 2019 on lung cancer patients: a meta-analysis, *Transl. Oncol.* 28 (2023) 101605, <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2022.101605>.
- [8] D. Debievre, O. Molinier, L. Falchero, C. Locher, D. Templement-Grangerat, N. Meyer, et al., Lung cancer trends and tumor characteristic changes over 20 years (2000–2020): results of three French consecutive nationwide prospective cohorts’ studies, *Lancet Reg. Health Eur.* 22 (2022) 100492, <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2022.100492>.
- [9] J.A. Howington, M.G. Blum, A.C. Chang, A.A. Balekian, S.C. Murthy, Treatment of stage I and II non-small cell lung cancer: diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines, *Chest* 143 (5 Suppl) (2013) e278S–e313S, <https://doi.org/10.1378/chest.12.2359>.
- [10] A. Lahiri, A. Maji, P.D. Potdar, N. Singh, P. Parikh, B. Bisht, et al., Lung cancer immunotherapy: progress, pitfalls, and promises, *Mol. Cancer* 22 (1) (2023) 40, <https://doi.org/10.1186/s12943-023-01740-y>.
- [11] J.E. Larsen, T. Cascone, D.E. Gerber, J.V. Heymach, J.D. Minna, Targeted therapies for lung cancer: clinical experience and novel agents, *Cancer J.* 17 (6) (2011) 512–527, <https://doi.org/10.1097/PP0.0b013e31823e701a>.
- [12] E.C. Naylor, J.K. Desani, P.K. Chung, Targeted therapy and immunotherapy for lung cancer, *Surg. Oncol. Clin.* 25 (3) (2016) 601–609, <https://doi.org/10.1016/j.soc.2016.02.011>.
- [13] L. Cantini, G. Mentrastrì, G.L. Russo, D. Signorelli, G. Pasello, E. Rijavec, et al., Evaluation of COVID-19 impact on DELAYING diagnostic-therapeutic pathways of lung cancer patients in Italy (COVID-DELAY study): fewer cases and higher stages from a real-world scenario, *ESMO Open* 7 (2) (2022) 100406, <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2022.100406>.
- [14] H. Carroll, M. Doyle, D. Eaton, K. Redmond, B. McGovern, D. O’Callaghan, et al., FP06.02 The impact of the COVID-19 pandemic on new diagnoses of lung cancer: a 3-year review of an Irish cancer centre, *J. Thorac. Oncol.* 16 (10) (2021) S954.
- [15] P. Elek, M. Csánádi, P. Fudgyas-Freyler, N. Gervai, R. Oross-Bécsi, B. Szécsényi-Nagy, et al., Heterogeneous impact of the COVID-19 pandemic on lung, colorectal and breast cancer incidence in Hungary: results from time series and panel data models, *BMJ Open* 12 (8) (2022) e061941, <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-061941>.
- [16] S. Gysling, H. Morgan, O.S. Ifesemen, D. West, J. Conibear, N. Navani, et al., The impact of COVID-19 on lung cancer incidence in England: analysis of the national lung cancer audit 2019 and 2020 rapid cancer registration datasets, *Chest* 163 (6) (2023) 1599–1607, <https://doi.org/10.1016/j.chest.2023.01.008>.
- [17] F. Le Marec, L. Remontet, E. Chatignoux, Y.C. Kudjawa, C. Le Bihan-Benjamin, P. Grosclaude, et al., Impact de la crise sanitaire liée à la Covid-19 sur l’incidence des cancers en France en 2020 et 2021: première évaluation à partir des variations temporelles du nombre de patients hospitalisés pour un nouveau cancer, *Bull. Epidemiol. Hebd.* 12-13 (2022) 205–217.
- [18] G. Kasymjanova, A. Anwar, V. Cohen, K. Sultanem, C. Pepe, L. Sakr, et al., The impact of COVID-19 on the diagnosis and treatment of lung cancer at a Canadian academic center: a retrospective chart review, *Curr. Oncol.* 28 (6) (2021) 4247–4255, <https://doi.org/10.3390/curroncol28060360>.
- [19] G. Ferrara, L. De Vincentiis, A. Ambrosini-Spaltro, M. Barbareschi, V. Bertolini, E. Contato, et al., Cancer diagnostic delay in northern and central Italy during the 2020 lockdown due to the coronavirus disease 2019 pandemic: assessment of the magnitude of the problem and proposals for corrective actions, *Am. J. Clin. Pathol.* 155 (1) (2021) 64–68, <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqaa177>.

- [20] H. Mitchell, J. Mclean, A.T. Gavin, O. Visser, E. Millar, T. Luff, et al., Impact of COVID-19 control on lung, breast, and colorectal pathological cancer diagnoses. A comparison between the Netherlands, Aotearoa New Zealand, and Northern Ireland, *BMC Cancer* 23 (1) (2023) 700, <https://doi.org/10.1186/s12885-023-11216-3>.
- [21] S. Priou, G. Lamé, G. Zalcman, M. Wislez, R. Bey, G. Chatellier, et al., Influence of the SARS-CoV-2 outbreak on management and prognosis of new lung cancer cases, a retrospective multicentre real-life cohort study, *Eur. J. Cancer* 173 (2022) 33–40, <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2022.06.018>.
- [22] D. Kızıllırmak, Z. Yılmaz, Y. Havlucu, P. Çelik, Impact of the COVID-19 pandemic on diagnosis of lung cancer, *SN Compr. Clin. Med.* 5 (1) (2022) 23, <https://doi.org/10.1007/s42399-022-01366-z>.
- [23] J.Y. Park, Y.J. Lee, T. Kim, C.Y. Lee, H.I. Kim, J.H. Kim, et al., Collateral effects of the coronavirus disease 2019 pandemic on lung cancer diagnosis in Korea, *BMC Cancer* 20 (1) (2020) 1040, <https://doi.org/10.1186/s12885-020-07544-3>.
- [24] L. Mangone, F. Marinelli, I. Bisceglia, A. Filice, L. De Leonibus, C. Rapietta, et al., The influence of COVID-19 on new lung cancer diagnoses, by stage and treatment, in northern Italy, *Biology* 12 (3) (2023) 390, <https://doi.org/10.3390/biology12030390>.
- [25] Mojsak, D. Dębczyński, M. Kuklińska, B. Minarowski, A. Kasiukiewicz, A. Moniuszko-Malinowska, et al., Impact of COVID-19 in patients with lung cancer: a descriptive analysis, *Int. J. Environ. Res. Public Health* 20 (2) (2023) 1583, <https://doi.org/10.3390/ijerph20021583>.
- [26] C. Piwkowski, P. Gabryel, T.M. Orłowski, J. Kowalewski, J. Kuzdzał, W. Rzyman, The impact of the COVID-19 pandemic on the surgical treatment of lung cancer, *Pol. Arch. Intern. Med.* (2022), <https://doi.org/10.20452/pamw.16191>. (<https://www.mp.pl/paim/issue/article/16191>) (accessed in May 2024).
- [27] T. Terashima, A. Tsutsumi, E. Iwami, A. Kuroda, T. Nakajima, K. Eguchi, Delayed visit and treatment of lung cancer during the coronavirus disease 2019 pandemic in Japan: a retrospective study, *J. Int. Med. Res.* 50 (5) (2022) 1–11, <https://doi.org/10.1177/03000605221097375>.
- [28] C. Maringe, J. Spicer, M. Morris, A. Purushotham, E. Nolte, R. Sullivan, et al., The impact of the COVID-19 pandemic on cancer deaths due to delays in diagnosis in England, UK: a national, population-based, modelling study, *Lancet Oncol.* 21 (8) (2020) 1023–1034, [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30388-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30388-0).
- [29] M.E. Shipe, D.N. Haddad, S.A. Deppen, B.D. Kozower, E.L. Grogan, Modeling the impact of delaying the diagnosis of non-small cell lung cancer during COVID-19, *Ann. Thorac. Surg.* 112 (1) (2021) 248–254, <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2020.08.025>.
- [30] A. Sud, M.E. Jones, J. Broggio, C. Loveday, B. Torr, A. Garrett, et al., Collateral damage: the impact on outcomes from cancer surgery of the COVID-19 pandemic, *Ann. Oncol.* 31 (8) (2020) 1065–1074, <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.05.009>.
- [31] J.P. Vandenbroucke, C. Poole, J.J. Schlesselman, M. Egger, Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE): explanation and elaboration, *PLOS Med.* 4 (10) (2007) e297, <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0040297>.
- [32] P. Tuppin, J. Rudant, P. Constantinou, C. Gastaldi-Ménager, A. Rachas, L. De Roquefeuil, et al., Value of a national administrative database to guide public decisions: From the système national d'information interrégimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM) to the système national des données de santé (SNDS) in France, *Rev. Epidemiol. Santé Publique* 65 (2017) S149–S167, <https://doi.org/10.1016/j.respe.2017.05.004>.
- [33] T. Boudemaghe, I. Belhadj, Data resource profile: the French national uniform hospital discharge data set database (PMSI), *Int. J. Epidemiol.* 46 (2) (2017) 392, <https://doi.org/10.1093/ije/dyw359>.
- [34] Z. Or, C. Gandré, A.V. Seppänen, C. Hernández-Quevedo, E. Webb, M. Michel, et al., France: Health system review. Health Systems in Transition, *Eur. Obs. Health Syst. Policies* 25 (3) (2023) i-241.
- [35] G. Defossez, Z. Uhry, P. Delafosse, E. Dantony, T. d'Almeida, S. Plouvier, et al., Cancer incidence and mortality trends in France over 1990–2018 for solid tumors: the sex gap is narrowing, *BMC Cancer* 21 (2021) 726, <https://doi.org/10.1186/s12885-021-08261-1>.
- [36] J. Huang, Y. Deng, M.S. Tin, V. Lok, C.H. Ngai, L. Zhang, et al., Distribution, risk factors, and temporal trends for lung cancer incidence and mortality: a global analysis, *Chest* 161 (2022) 1101–1111, <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.12.655>.
- [37] N. Howlader, G. Forjaz, M.J. Mooradian, R. Meza, C.Y. Kong, K.A. Cronin, et al., The effect of advances in lung cancer treatment on population mortality, *N. Engl. J. Med.* 383 (7) (2020) 640–649, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1916623>.
- [38] N. Khaltaev, S. Axelrod, Global lung cancer mortality trends and lifestyle modifications: preliminary analysis, *Chin. Med. J.* 133 (13) (2020) 1526–1532, <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000918>.
- [39] E. Sedeta, H. Sung, M. Laversanne, F. Bray, A. Jemal, Recent mortality patterns and time trends for the major cancers in 47 countries worldwide, *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* 32 (7) (2023) 894–905, <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-22-1133>.
- [40] B. Zhou, R. Zang, M. Zhang, P. Song, L. Liu, F. Bie, et al., Worldwide burden and epidemiological trends of tracheal, bronchus, and lung cancer: a population-based study, *EBioMedicine* 78 (2022) 103951, <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2022.103951>.
- [41] D. Debievre, B. Asselain, A. Cortot, S. Couraud, Y. Duval, L. Falchero, et al., Étude KBP-2020-CPHG: recueil des nouveaux cas de cancer bronchique primitif diagnostiqués dans les services de pneumologie et de pneumo-cancérologie des centres hospitaliers généraux du 01/01/2020 au 31/12/2020. *Rev. Mal. Respir.* (2020). (<https://www.em-consulte.com/article/1342949/etude-kbp-2020-cphg%EF%BF%BD-recueil-des-nouveaux-cas-de-c>) (accessed in May 2024).
- [42] Le Monde. Cancer du poumon: la survie s'améliore en France (2023). (https://www.lemonde.fr/sciences/article/2023/01/29/cancer-du-poumon-la-survie-s-ameliore-en-france_6159732_1650684.html) (accessed in May 2024).
- [43] P.J. Mazzone, M.K. Gould, D.A. Arenberg, A.C. Chen, H.K. Choi, F.C. Detterbeck, et al., Management of lung nodules and lung cancer screening during the COVID-19 pandemic: CHEST expert panel report, *Chest* 158 (1) (2020) 406–415, <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.04.020>.
- [44] S. Everitt, A. Herschtal, J. Callahan, N. Plumridge, D. Ball, T. Kron, et al., High rates of tumor growth and disease progression detected on serial pretreatment fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography scans in radical radiotherapy candidates with nonsmall cell lung cancer, *Cancer* 116 (21) (2010) 5030–5037, <https://doi.org/10.1002/cncr.25392>.
- [45] N.F. Kanarek, C.M. Hooker, L. Mathieu, H.L. Tsai, C.M. Rudin, J.G. Herman, et al., Survival after community diagnosis of early-stage non-small cell lung cancer, *Am. J. Med.* 127 (5) (2014) 443–449, <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2013.12.023>.
- [46] M.T. McMillan, E. Ojerholm, V. Verma, K.A. Higgins, S. Singhal, J.D. Predina, et al., Radiation treatment time and overall survival in locally advanced non-small cell lung cancer, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 98 (5) (2017) 1142–1152, <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2017.04.004>.

Titre : Impact direct et indirect de la pandémie de Covid-19 sur la prise en charge hospitalière et la mortalité de patients atteints de maladies pulmonaires chroniques : le cas de la BPCO et du cancer du poumon

Mots-clés : pandémie de Covid-19, impact, BPCO, cancer du poumon, mortalité, recours aux soins

Résumé : La pandémie de Covid-19 a conduit à une réorganisation de l'offre de soins en France, avec des conséquences sur le recours aux soins et la santé des patients atteints de pathologies chroniques. Cette thèse consiste à analyser, à partir des données médico-administratives du Système national des données de santé (SNDS), les effets directs et indirects de la crise sanitaire sur les patients atteints de deux pathologies pulmonaires : la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) et le cancer du poumon. Il vise à étudier, par différentes approches méthodologiques, la mortalité et le recours aux soins des patients au cours de la période pandémique, en comparaison avec la période pré-pandémique, et en tenant compte des tendances temporelles et saisonnières. Les deux pathologies d'étude, la BPCO et le cancer du poumon, de par leurs différences en termes de profil clinique, de vitesse d'évolution de la maladie et de mode de recours aux soins, permettent d'analyser les effets de la pandémie sous deux angles complémentaires.

Le premier axe de la thèse porte sur les hospitalisations pour exacerbation aiguë de BPCO entre 2016 et 2023. Il montre que le nombre de séjours a fortement baissé pendant la pandémie, jusqu'à l'automne 2022, et que le taux de mortalité intra-hospitalière a augmenté de façon concomitante.

Les résultats suggèrent une modification des modes de prises en charge et une réduction de l'incidence des exacerbations, en raison d'une moindre exposition aux virus respiratoires.

Le deuxième axe analyse la mortalité des patients atteints de BPCO entre 2017 et 2020, en comparaison avec une population témoin. En 2020, les patients atteints de BPCO ont connu une moindre augmentation de la mortalité toutes causes, malgré un taux de décès par Covid-19 deux fois plus élevé. La mortalité hors Covid-19 a diminué chez ces patients, reflétant un possible effet de moisson et un probable effet protecteur des mesures sanitaires.

Le troisième axe aborde l'évolution du nombre de diagnostics de cancer du poumon et de la mortalité toutes causes des patients entre 2013 et 2021. Il révèle un déficit du nombre de cas incidents lors de la première vague pandémique par rapport aux prédictions basées sur les tendances pré-pandémiques, sans rattrapage dans les mois suivant, indiquant qu'un certain nombre de patients sont probablement décédés avant d'avoir été diagnostiqués. Une légère surmortalité a été observée pour les patients diagnostiqués pendant cette période, illustrant un possible effet néfaste des retards de diagnostic dus à la surcharge des hôpitaux.

Title: Direct and indirect impact of the COVID-19 pandemic on hospital management and mortality of patients with chronic lung diseases: the case of COPD and lung cancer

Keywords: COVID-19 pandemic, impact, COPD, lung cancer, mortality, healthcare use

Abstract: The COVID-19 pandemic has led to a reorganisation of healthcare provision in France, with implications for healthcare use and health outcomes in patients suffering from chronic conditions. This doctoral thesis aims to analyse, using medical-administrative data from the French National Health Data System (SNDS), the direct and indirect effects of the health crisis on patients with two lung diseases: chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and lung cancer. Through various methodological approaches, it seeks to investigate patient mortality and healthcare use during the pandemic period, in comparison with the pre-pandemic period, taking into account temporal and seasonal trends. The two study pathologies, COPD and lung cancer, with their differences in clinical profiles, speed of disease progression and patterns of healthcare use, enable the analysis of the effects of the pandemic from complementary perspectives.

The first section of the thesis focuses on hospital admissions for acute COPD exacerbations between 2016 and 2023. It shows that the number of stays fell sharply during the pandemic, until autumn 2022, and that the in-hospital mortality rate increased concomitantly.

The results suggest changes in patterns of healthcare use and a reduction in the incidence of exacerbations, due to less exposure to respiratory viruses.

The second section analyses the mortality of COPD patients between 2017 and 2020, compared with a control population. In 2020, COPD patients experienced a smaller increase in all-cause mortality, despite having a two-fold higher COVID-19 mortality rate. Non-Covid-19 mortality fell in COPD patients, reflecting a possible harvesting effect and a probable protective effect of health measures.

The third section explores trends in the number of lung cancer diagnoses and all-cause mortality between 2013 and 2021. It reveals a shortfall in the number of incident cases during the first pandemic wave compared with predictions based on pre-pandemic trends, with no catch-up in the following months, indicating that some patients may have died before being diagnosed. A slight excess mortality was observed in patients diagnosed during this period, illustrating a possible adverse effect of delays in diagnosis due to hospital overcrowding.