



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



REVUE DE LA LITTÉRATURE

Cancer de Prostate, déprivation androgénique, et risques d'infection par la COVID-19 : revue systématique et méta-analyse

Prostate cancer, androgen deprivation, and risk of COVID-19 infection : A systematic review and meta-analysis

Narcis-Georges Manolache^{a,1}, Georges Mjaess^{a,1},
Romain Diamand^b, Simone Albisinni^a,
Thierry Roumeguère^{a,b,*}

^a Département d'urologie, hôpital Érasme, hôpital universitaire de Bruxelles, Bruxelles, Belgique

^b Département d'urologie, institut Jules Bordet, hôpital universitaire de Bruxelles, Bruxelles, Belgique

Reçu le 27 mai 2022 ; accepté le 5 septembre 2022

Disponible sur Internet le 13 septembre 2022

MOTS CLÉS

Cancer de prostate ;
Déprivation androgénique ;
COVID-19 ;
Risque d'infection ;
Hospitalisation ;
Mortalité

Résumé

Introduction. — Le sexe masculin a été démontré comme étant un facteur de risque d'infection par la COVID-19, et les hommes sont plus susceptibles de développer une maladie grave. L'objectif de cette étude était d'évaluer l'effet de la déprivation androgénique (TDA) sur l'incidence et la sévérité de l'infection au SARS-CoV-2 chez les patients traités pour cancer de prostate.

Méthodes. — Nous avons réalisé une revue systématique et une méta-analyse après consultation des bases de données PubMed, Scopus et ClinicalTrial.org pour la période entre janvier 2020 et mars 2022. Les analyses ont été faites par des Forest plots pour les points d'intérêt suivants (infection, hospitalisation, admission à l'USI et décès dus au SARS-CoV-2) avec des modèles aléatoires ou fixes.

* Auteur correspondant. Hôpital universitaire de Bruxelles, route de Leenik, 808, 1070 Bruxelles, Belgique.
Adresse e-mail : thierry.roumeguere@erasme.ulb.ac.be (T. Roumeguère).

¹ Co-premiers auteurs.

Résultats. — Quinze articles ont été inclus dans notre revue systématique et dix dans la méta-analyse. Sept études ont évalué le risque d'infection sous TDA : OR = 1,11 (95 % IC : [0,48-2,58] ; $p=0,81$). Six études ont évalué le risque d'hospitalisation sous TDA : OR = 1,58 (95 % IC : [0,94-2,64] ; $p=0,08$). Sept études ont évalué le risque d'admission à l'USI sous TDA : OR = 0,90 (95 % IC : [0,71-1,13] ; $p=0,37$). Neuf études ont évalué le risque de mortalité sous TDA : OR = 1,07 (95 % IC : [0,61-1,87] ; $p=0,82$).

Conclusion. — La déprivation androgénique chez les patients atteints d'un cancer de la prostate, ne protège ni contre l'infection par le virus SARS-CoV-2, ni contre les formes sévères et la mortalité. Ces résultats doivent être interprétés avec prudence vue la nature rétrospective de la majorité des études incluses dans notre méta-analyse.

© 2022 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Prostate cancer;
Androgen deprivation
therapy;
COVID-19;
Risk of infection;
Hospitalization;
Mortality

Summary

Introduction. — Male gender has been shown to be a risk factor for COVID-19 infection, and men are more likely to develop severe disease. The aim of this study was to evaluate the effect of androgen deprivation therapy (ADT) on the incidence of infection and severity of SARS-CoV-2 in prostate cancer patients.

Methods. — A systematic review and meta-analysis were performed after searching PubMed, Scopus, and ClinicalTrials.org databases, between January 2020 and March 2022. Analyses were interpreted through forest plots for the following parameters: risk of infection, hospitalization, intensive care admission, and SARS-CoV-2-related death, with random or fixed-effects models.

Results. — Fifteen articles were included in the systematic review and ten in the meta-analysis. Seven studies evaluated risk of infection in patients on ADT: OR = 1.11 (95 % IC : [0.48–2.58] ; $P=0.81$). Six studies evaluated the risk of hospitalization in patients on ADT: TDA : OR = 1.58 (95 % IC : [0.94–2.64] ; $P=0.08$). Seven studies evaluated risk of ICU admission in patients on ADT: OR = 0.90 (95 % IC : [0.71–1.13] ; $P=0.37$). Nine studies evaluated mortality risk in patients on ADT: OR = 1.07 (95 % IC : [0.61–1.87] ; $P=0.82$).

Conclusion. — ADT does not protect against SARS-CoV-2 in prostate cancer patients, nor does it protect against hospitalization, ICU admission, or mortality. These results remain questionable given the retrospective nature of the majority of studies included in our meta-analysis.

© 2022 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

En mars 2020, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) annonçait que la maladie à coronavirus 2019 était devenue une pandémie dont l'agent causal était le *severe acute respiratory syndrome coronavirus-2* (SARS-CoV-2). En août 2022, 4 466 095 cas ont été confirmés en Belgique, avec plus de 134 231 hospitalisations et 32 436 décès [1,2]. Plusieurs facteurs de risque de gravité de la maladie ont été identifiés comme le diabète, le cancer, les maladies cardio-vasculaires, les maladies auto-immunes et les maladies pulmonaires [3–5].

Il a été rapporté dans certaines études que le risque d'infection par la COVID-19 était plus important pour le sexe masculin [6], et que les hommes étaient plus à risque de développer des formes graves de la maladie nécessitant une hospitalisation avec oxygénothérapie, un séjour en Unité de Soins Intensifs (USI) et une augmentation du nombre de décès [3,4,6,7].

Les particularités hormonales propres aux deux sexes ont été démontrées comme cruciales dans la modulation du

système immunitaire. La testostérone a un effet immunosuppresseur, alors que les œstrogènes ont plutôt un effet positif sur la médiation humorale avec un meilleur contrôle sur la tempête de cytokines [8,9].

Cette différence de risque entre les deux sexes pourrait être expliquée par la physiopathologie de l'infection par le SARS-CoV2 lui-même. Afin de pénétrer dans les cellules hôtes, le virus nécessite la liaison de la protéine Spike virale (S) au récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) et l'activation de la protéine S par la sérine protéase transmembranaire de type II (TMPRSS2) [9,10]. TMPRSS2, présente une sécrétion androgéno-dépendante et son expression est retrouvée au sein des voies génito-urinaires masculines, comme la prostate [9,10].

Tenant compte de cette différence entre les deux sexes, il est apparu logique de se poser la question de l'influence potentielle d'un traitement par déprivation androgénique (TDA). Le cancer de la prostate étant hormono-dépendant, le rôle du TDA est de supprimer la sécrétion d'androgènes pour les cancers avancés. Le modèle des patients ayant une

néoplasie de prostate traités par TDA a été utilisé pour évaluer le risque d'infection et la gravité de la maladie liée à la COVID-19. Les résultats dans la littérature sont conflictuels : bien que des études ont montré un effet bénéfique du TDA [7,11,12], d'autres études n'ont pas montré une différence entre les patients ayant un cancer de prostate sous TDA et ceux qui ne sont pas sous TDA [6,10,13–16].

L'objectif de ce travail a été d'effectuer une revue systématique de la littérature et une méta-analyse évaluant l'effet de l'hormonothérapie de déprivation androgénique sur l'incidence et la gravité de l'infection COVID-19, chez les patients atteints de cancer de prostate.

Matériels et méthodes

Recherche bibliographique

Les critères PICO ont été utilisés pour formuler la question clé de recherche.

- P : Patients avec Cancer de la prostate.
- I : sous hormonothérapie/déprivation androgénique.
- C : ceux qui ne sont pas sous hormonothérapie.
- O : risque d'infection COVID-19, et forme grave ou pas de COVID-19 (Hospitalisation, Soins Intensifs, Décès).

Les termes suivants ont été choisis pour l'approche de recherche : ((COVID-19) OR (SARS-CoV-2)) and ((ANDROGEN DEPRIVATION) OR (HORMONAL THERAPY) OR (HORMONE THERAPY)) and (PROSTATE CANCER). Les bases de données PubMed et Scopus, ainsi que clinicaltrials.gov ont été revues entre janvier 2020 et mars 2022. Des articles ont également été trouvés par des références croisées lors de la recherche. Afin d'avoir un spectre large des articles, aucun filtre n'a été utilisé. La gestion des articles a été prise en charge à l'aide du logiciel gestionnaire de références ZOTERO®.

Tout type d'hormonothérapie utilisé dans le cadre du cancer de prostate a été inclus : anti-androgènes, hormonothérapie de première génération (agonistes et antagonistes de la GnRH) et hormonothérapie de deuxième génération (enzalutamide, abiratérone, darolutamide, etc.).

Deux auteurs ont effectué la recherche (NGM et GM). Les divergences ont été résolues par le superviseur de l'étude (TR).

Critères d'inclusion et d'exclusion

L'anglais a été, par défaut, la langue de recherche. Les langues permises pour l'inclusion des articles étaient l'anglais et le français. Tout type d'articles originaux prospectifs ou rétrospectifs ont été inclus. Nous avons sélectionné la période de janvier 2020 jusqu'à mars 2022. Les méta-analyses, les revues systématiques, les revues narratives, les actes de conférences ainsi que les analyses critiques d'articles ont été exclus. Les articles jugés non éligibles qui n'avaient abordé que partiellement le sujet ont été éliminés après l'analyse de leur abstract et du texte. Les articles sans bras contrôle et ceux avec des données indisponibles n'ont pas été retenus pour la méta-analyse.

Le diagramme PRISMA a été utilisé pour l'inclusion et l'exclusion des articles.

Collecte des données

Les variables collectées étaient les suivantes : le premier auteur, le type d'étude, l'année de publication, le nombre total des patients, le nombre des patients sous TDA/ non sous TDA, type de TDA, OR à l'IC de 95 % des différents points d'intérêt de la recherche: hospitalisation, admission à l'unité de soins intensifs (USI) et décès parmi les 2 groupes. Ces variables ont été regroupées dans un fichier EXCEL, de manière à être analysées par le logiciel « Review Manager 5.4 ».

Statistiques

Une analyse statistique de type *Forest plot* (sous le modèle Mantel-Haenszel) a été réalisée afin d'analyser le *odds ratio* (OR) avec un Intervalle de confiance (IC) de 95 % de l'influence du COVID-19 chez les patients sous TDA dans les cas d'infection à SARS-CoV-2, de l'hospitalisation, de l'admission à USI et du décès. L'hétérogénéité statistique des différentes études incluses a été évaluée par I^2 , χ^2 et Tau^2 . Un modèle à effets aléatoires (Random effects model) avec une *analyse de la sensibilité*, a été utilisé pour les études ayant un indice d'hétérogénéité $I^2 > 50\%$, alors qu'un modèle à effets fixe (Fixed effects model) a été utilisé pour les études ayant un $I^2 < 50\%$. Un intervalle de confiance qui comprenait la valeur 1 et/ou un $p > 0,05$ a été interprété comme statistiquement non-significatif. Une analyse de sensibilité a également été faite pour les résultats avec une grande hétérogénéité.

Les différents forest plots pour les points d'intérêt : infection, hospitalisation, USI, décès ont été obtenus par Review Manager (Cochrane® v.5.4).

Risque de biais

Le risque de biais pour chaque étude a été évalué à l'aide de l'outil *Risk Of Bias In Non-randomized Studies - of Interventions* (ROBINS-I tool) téléchargé sur le site <https://www.riskofbias.info>. Les graphiques (Fig. S1) ont été réalisés sur le site Robvis (<https://mcguinlu.shinyapps.io/robvis/>). L'outil nous a permis d'avoir une appréciation du risque de biais de chaque étude incluse dans la méta-analyse (Fig. S2), afin de les classer comme bas risque, risque intermédiaire, ou risque sévère. Par ailleurs, cet outil nous a permis d'avoir une appréciation globale de risque de biais de tous les études incluses.

Résultats

Études incluses

Lors de la première recherche 162 articles ont été retrouvés. Après avoir éliminé les doublons, 111 articles ont été retenus pour notre revue. Une analyse des titres et d'abstracts a été ensuite réalisée; 48 articles ont subi une analyse complète du texte. En éliminant les méta-analyses, les revues systématiques, revues narratives, les actes de conférences ainsi que les analyses critiques d'articles, 15 études (rétrospectives et prospectives) ont été retenues pour l'analyse qualitative dont 10 articles ont été sélectionnés

Tableau 1 Type de thérapie par déprivation androgénique selon les études incluses.

Études	Année	Pays	Type d'étude	Type de Déprivation androgénique (TDA)
1 Montopoli et al.[7]	2020	Italie	Rétrospective	ND
2 Kwon et al. [13]	2020	États-Unis	Rétrospective	Agoniste GnRH ou antagoniste GnRH
3 Koskinen et al.[14]	2020	Finlande	Rétrospective	Orchidectomie, agoniste et antagoniste GnRH,enzalutamide,abiraterone
4 Klein et al.[17]	2021	États-Unis	Prospective	ND
5 Jiménez et al.[6]	2021	Espagne	Rétrospective	ND
6 Patel et al.[12]	2020	États-Unis	Rétrospective	Agoniste GnRH ou antagoniste GnRH
7 Duarte et al.[15]	2021	Brésil	Rétrospective	ND
8 Caffo et al.[18]	18-06-20	Italie	Rétrospective	Agoniste GnRH ou antagoniste GnRH
9 Caffo et al.[19]	20-09-20	Italie	Rétrospective	Agoniste GnRH ou antagoniste GnRH
10 Schmidt et al.[16]	2021	États-Unis	Rétrospective	nilutamide, bicalutamide,flutamide,darolutamide, enzalutamide,apalutamide,abiraterone, orchidectomie bilatérale, agoniste GnRH ou antagoniste GnRH
11 Kazan et al.[5]	2021	Turquie	Rétrospective	ND
12 Gedeberg et al.[20]	2021	Suède	Cas-témoins: rétrospective	bicalutamide, agoniste GnRH, abiraterone, enzalutamide,orchidectomie
13 Di Lorenzo et al.[21]	2020	Italie	Rétrospective	Analogues GnRH, enzalutamide, apalutamide,abiraterone
14 Dalla Volta et al.[22]	2020	Italie	Rétrospective	Agoniste GnRH, abiraterone, Enzalutamide
15 Welén et al.[23]	2022	Suède	Rétrospective	Castration chimique ou chirurgicale, abiraterone, enzalutamide

pour l'analyse quantitative (Tableaux 1 et 2). Trois articles ont été exclus faute de bras contrôle et 2 par manque d'informations (Fig. 1).

Caractéristiques des études incluses

Les 15 études ont évalué 50829 patients dont 16429 patients sous TDA, dans différents pays (Brésil, Espagne, États-Unis, Finlande, Italie, Suède, Turquie). Presque toutes les études étaient rétrospectives sauf une étude prospective, non randomisée [23]. Les caractéristiques initiales dans la plupart des études étaient comparables ; une seule étude s'est basée sur un matching par une analyse du score de propensité [15]. Les types d'hormonothérapie les plus utilisés dans les études étaient les agonistes et les antagonistes de la GnRH, ainsi que les hormonothérapies de deuxième génération (Tableau 1).

Méta-analyse

Une méta-analyse a été réalisée pour chaque point d'intérêt repris dans le Tableau 2.

Risque d'infection SARS-CoV-2 et thérapie par déprivation androgénique

Les sept études prenant en compte le risque d'infection ont été regroupées et le risque de contamination par la COVID-19 entre les groupes TDA et non TDA a été évalué par un Forest Plot.

L'OR résumé pour le risque global d'infection était de 1,11 (95 % IC: [0,48–2,58] ; $p=0,81$), mais avec une grande hétérogénéité ($I^2=94\%$) (Fig. 2). Une analyse de sensibilité a été réalisée. Des modèles d'élimination des études séparément de Montopoli ou de Gedeberg [7,20] puis l'élimination de ces 2 études n'ont pas permis de modifier les résultats, avec respectivement : $I^2=94\%$ OR = 1,39 (95 %

Tableau 2 Caractéristiques des études incluses dans la méta-analyse et la revue systématique ainsi que les OR pour chaque point d'intérêt.

Études	Année	Pays	Type d'étude (*1)	ADT+		ADT-		OR risque infection	OR risque hospitalisation	OR risque dépendance O2	OR risque USI	OR risque décès
				SARS-CoV-2 +	SARS-CoV-2 -	SARS-CoV-2 +	SARS-CoV-2 -					
1 Montopoli et al. [7]	2020	Italie	Rétrospective	4	5269	114	47	4,05[1,55–10,59]	3,93[1,31–11,77]	ND	ND	4,40[0,76–25,50]
2 Kwon et al. [13]	2020	États-Unis	Rétrospective	18	781	79	4333	1,30[0,78–2,19]	ND	ND	ND	0,56[0,07–4,88]
3 Koskinen et al. [14]	2020	Finlande	Rétrospective	6	128	11	207	0,88[0,32–2,44]	ND	ND	0,53[0,04–6,66]	0,53[0,04–6,66]
4 Klein et al. [17]	2021	États-Unis	Prospective	17	287	85	1390	0,9[0,54–1,61]	2[0,57–7,32]	ND	1,3[0,38–4,09]	2,9[0,86–9,81]
5 Jiménez et al. [6] (*2)(*3)	2021	Espagne	Rétrospective	11	145	50	1143	ND	ND	ND	1,11[0,67–1,85]	0,80[0,28–2,27]
6 Patel et al. [12]	2020	États-Unis	Rétrospective	22	ND	36	ND	ND	0,23[0,06–0,79]	0,26[0,07–0,92]	0,31[0,05–1,81]	0,37[0,08–1,80]
7 Duarte et al. [15]	2021	Brésil	Rétrospective	156	ND	43	ND	ND	ND	ND	ND	0,67[0,27–1,63]
8 Caffo et al. [18]	18-06-20	Italie	Rétrospective	36	1913	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
9 Caffo et al. [19]	20-09-20	Italie	Rétrospective	34	ND	ND	1399	ND	ND	ND	ND	ND
10 Schmidt et al. [16]	2021	États-Unis	Rétrospective	169	ND	308	ND	ND	0,98[0,61–1,56]	ND	0,98[0,61–1,56]	0,77[0,42–1,42]
11 Kazan et al. [5]	2021	Turquie	Rétrospective	13	125	30	197	0,68[0,343–1,359]	3,36[0,607–18,582]	ND	3,36[0,607–18,582]	3,36[0,607–18,582]
12 Gedeberg et al. [20]	2021	Suède	Cas-témoins: rétrospective	271	5181	203	18519	ND	ND	ND	ND	1,26[0,96–1,67]
13 Di Lorenzo et al. [21]	2020	Italie	Rétrospective	2	70	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
14 Dalla Volta et al. [22]	2020	Italie	Rétrospective	3	80	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
15 Welén et al. [23]	2022	Suède	Rétrospective	1688	ND	6206	ND	ND	ND	ND	ND	ND

(*1) Intervalle de confiance à 95 % pour toutes les OR/RR ; (*2) RR pour l'étude Jiménez et al. ; (*3) Analyse univariée et multivariée.



Figure 1. PRISMA flow chart of our study.

IC : [0,62–3,16] ; $p = 0,43$), en éliminant les résultats de Montopoli [7], $I^2 = 61\%$ OR = 0,90 (95 % IC : [0,57–1,41] ; $p = 0,63$), en éliminant ceux de Gedeberg [20], et $I^2 = 6\%$ OR = 1,06 (95 % IC : [0,80–1,42] ; $p = 0,67$) en éliminant les résultats des 2 articles à la fois. Les divergences expliquant cette hétérogénéité n'ont pas pu être élucidées.

Le TDA n'influence donc pas le risque d'infection par la COVID-19 chez les patients ayant un cancer de prostate.

Risque d'hospitalisation due au SARS-CoV-2 et thérapie par déprivation androgénique

Les six études, prenant en compte le risque d'hospitalisation ont été regroupées et le risque d'hospitalisation lié à la COVID-19 entre les groupes TDA et non TDA a été évalué par un Forest Plot.

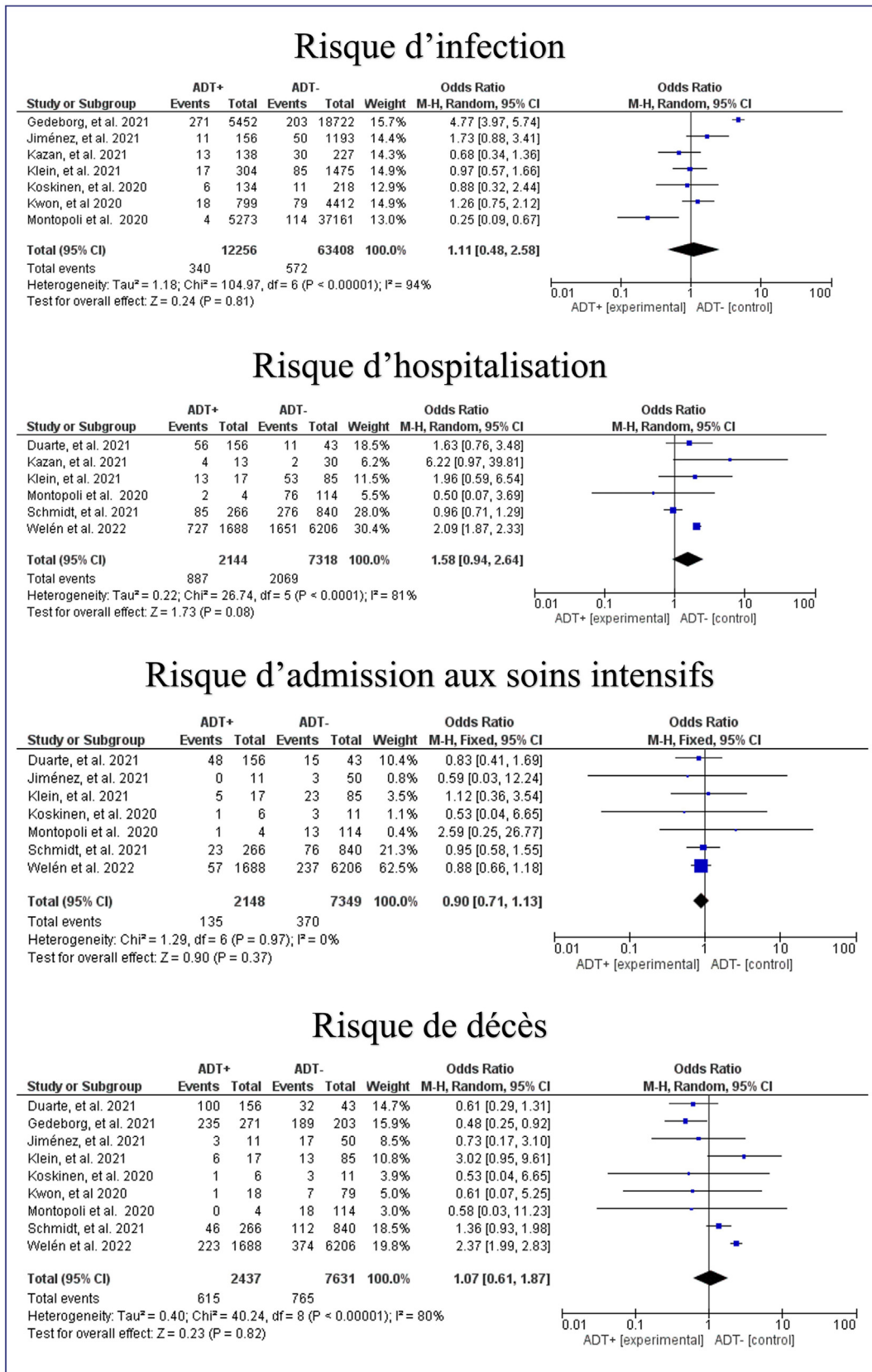


Figure 2. Odds Ratio (OR) du risque d'infection, d'hospitalisation, d'admission aux soins intensifs et de décès chez les patients SARS-CoV-2 positifs ayant un cancer de prostate sous traitement par déprivation androgénique (TDA) par rapport à ceux qui ne sont pas sous TDA.

L'OR résumé pour le risque global d'hospitalisation était de 1,58 (95 % IC : [0,94–2,64] ; $p=0,08$), avec une hétérogénéité ($I^2=81\%$), sous l'effet aléatoire (Fig. 2). Compte d'une hétérogénéité supérieure à 50 %, une analyse de sensibilité a été également réalisée. En éliminant les résultats de Welén [23], l'hétérogénéité est devenue ($I^2=40\%$) et l'OR résumé de 1,10 (95 % IC : [0,85–1,42] ; $p=0,49$). Les divergences expliquant cette hétérogénéité n'ont pas pu être élucidées.

Le TDA n'influence donc pas le risque d'hospitalisation lié à la COVID-19 chez les patients ayant un cancer de prostate.

Risque d'admission à l'USI due au SARS-CoV-2 et thérapie par déprivation androgénique

Les sept études, prenant en compte les admissions à l'USI, ont été regroupées et le risque d'admission à l'USI lié à la COVID-19 entre les groupes TDA et non TDA a été évalué par un Forest Plot. Les patients intubés ont été inclus dans les admissions à l'USI.

L'OR résumé pour le risque global d'admission à l'USI était de 0,90 (95 % IC : [0,71–1,13] ; $p=0,37$), avec une faible hétérogénéité ($I^2=0\%$) sous l'effet fixe (Fig. 2).

Le TDA n'influence donc pas le risque d'admission à l'USI lié à la COVID-19 chez les patients ayant un cancer de prostate.

Risque de décès lié au SARS-CoV-2 et thérapie par déprivation androgénique

Les neuf études, prenant en compte les décès ont été regroupées et le risque de décès au COVID-19 entre les groupes TDA et non TDA a été évalué par un Forest Plot.

L'OR résumé pour le risque global de décès est de 1,07 (95 % IC : [0,61–1,87] ; $p=0,82$), avec une hétérogénéité ($I^2=80\%$), sous l'effet aléatoire (Fig. 2). Avec une hétérogénéité supérieure à 50 %, une analyse de sensibilité a été réalisée. En éliminant les résultats de Welen et al. [23], l'hétérogénéité est devenue ($I^2=48\%$) et l'OR résumé de 0,96 (95 % IC : [0,73–1,27] ; $p=0,80$). Les divergences expliquant cette hétérogénéité n'ont pas pu être élucidées.

Le TDA n'influence donc pas le risque de décès lié à la COVID-19 chez les patients ayant un cancer de prostate.

Risque de Biais

Le risque de biais le plus important était dû à un biais de confusion, et plus modérément aux biais de mesure et de rapports des résultats ainsi que dans une moindre mesure, un biais de sélection des participants (Fig. S1 Fig. S1). Quatre articles ont été évalués comme ayant un risque de biais élevé alors que six articles ont été évalués comme ayant un risque de biais modéré (Fig. S2 Fig. S2).

Discussion

Nous avons pu démontrer dans notre méta-analyse que l'utilisation de la déprivation androgénique pour le traitement du cancer de prostate ne réduisait pas le risque d'infection par le SARS-CoV-2, ni le risque d'hospitalisation,

ni le risque d'admission à l'USI, ou le risque de décès lié à la COVID-19.

Concernant le risque d'infection par la COVID-19, nos résultats sont concordants, malgré une forte hétérogénéité, avec ceux de deux autres méta-analyses, Karimi et al. et Motlagh et al. [24,25]. Sur les 7 articles inclus et évaluant si le TDA était bénéfique, notre analyse est cohérente avec les résultats de 6 articles sur 7, un seul article ayant démontré un bénéfice [7]. Sbrana et al. avaient également conclu à des taux d'infection inférieurs à ceux de la population générale mais sans analyses statistiques [11]. Kazan et al. ont démontré que la présence d'un proche infecté par le SARS-CoV-2 était un facteur de risque de contamination très important chez les patients avec et sans TDA [5]. En raison de la fréquence plus élevée des infections à partir de 70 ans [18], certains auteurs ont conclu que le principal facteur de risque était l'âge [3,11,20]. Le TDA ne peut donc être considéré comme un facteur protecteur contre l'infection par le SARS-CoV-2 même si la physiopathologie fait intervenir les androgènes.

Nos résultats suggèrent aussi que le TDA ne diminue pas le taux d'hospitalisations dû au COVID-19. Ces résultats sont concordants avec les résultats de la méta-analyse faite par Karimi et al. [26]. Motlagh et al. n'ont pas évalué ce risque dans leur méta-analyse [20]. Des taux d'hospitalisations élevés (64,7 %) ont été observés chez les patients atteints d'un cancer de prostate métastatique résistant à la castration et infectées par le SARS-CoV-2, ainsi que des admissions à l'USI [19]. La moitié de ces patients étaient sous TDA associé à d'autres traitements pour un cancer de prostate avancé (hormonothérapie de 2^e génération par enzalutamide ou abiraterone et chimiothérapie par docetaxel ou cabazitaxel) [19]. Cela témoigne d'une plus grande fragilité de ces patients, et d'une probable plus grande sensibilité (impact négatif du cancer) à une virose. Les patients atteints de cancer sont connus comme ayant une morbi-mortalité liée à la COVID-19 supérieure à la population générale [6,7,19].

En outre, nos résultats suggèrent que le TDA ne diminue pas le risque d'admission à l'USI due au COVID-19. Ces résultats sont concordants avec ceux des deux autres méta-analyses de Karimi et al. et de Motlagh et al. [24,25]. Cependant, Montopoli et al. ont démontré un effet protecteur du TDA sur l'admission à l'USI [7] et une tendance à un effet protecteur a été rapportée par Patel et al. mais avec une différence non statistiquement significative [12].

Concernant la mortalité, nos résultats suggèrent que le TDA ne diminue pas le risque de décès dû au COVID-19. Ces résultats sont concordants avec ceux des deux autres méta-analyses déjà mentionnées [26,27]. Aucune différence de survie globale n'a été retrouvée dans la littérature en comparant les taux de mortalité des patients sous TDA avant la pandémie et pendant la pandémie [28]. Parmi les 15 études de la revue, celle de Montopoli et al. a conclu à un effet protecteur du TDA à tous les niveaux [7]. Il faut mentionner que différents facteurs de confusion comme le stade du cancer de la prostate, les comorbidités, les traitements spécifiques comparés à la population générale n'ont pas été pris en compte dans cette étude. Patel et al. ont conclu que l'utilisation d'un TDA était associée à une tendance vers un effet protecteur contre le décès, mais non statistiquement

significatif [12]. Sbrana et al. dans leur cohorte ont conclu à une incidence et une mortalité assez basses par rapport à la population générale [11].

D'autres études ont évalué la thérapie hormonale dans le cadre de la prévention de la COVID-19 dans la population générale. Dans le bras prospectif (portant le nom de COVIDENZA) de l'étude, Welén et al. n'ont pas retrouvé de bénéfice thérapeutique des anti androgènes dans les 2 sexes chez les patients hospitalisés pour prévenir la COVID-19, en administrant 160 mg d'Enzalutamide pendant 5 jours en plus de leur traitement standard contre la COVID-19 [23]. Une étude prospective qui n'incluait pas de patients atteints de cancer de prostate a conclu que le proxalutamide, un antagoniste du récepteur aux androgènes, accélérerait de manière significative la clairance des infections virales chez les patients atteints de COVID-19 léger à modéré au jour 7 par rapport au placebo [29].

En comparaison avec les 2 autres méta-analyses [26,27], les différences d'OR retrouvées sont liées à un plus grand nombre d'études incluses dans notre analyse. Le point fort de notre méta-analyse, par rapport aux deux autres, est d'avoir pris en compte différents facteurs de confusion en intégrant des études qui s'étaient assurées d'inclure les différents facteurs confondants et avaient réalisé des analyses multivariées ou des analyses de propension. Aucun effet protecteur du TDA n'a été retrouvé par l'ensemble de ces études.

Une autre méta-analyse par Corona et al. a montré qu'un taux bas de testostérone dans la phase aigüe de la COVID-19 est associé à une augmentation du risque à la fois de l'admission à l'USI et du décès [30]. Ceci a été incriminé au fait qu'un taux bas de testostérone provoque la sécrétion des cytokines pro-inflammatoires, favorisant ainsi la tempête des cytokines, et donc le risque d'admission à l'USI et le risque de décès [24]. Ce taux bas de testostérone pourrait être dû aux complications associées à la COVID-19 et touchant l'appareil génito-urinaire, du fait de la physiopathologie de la primo-infection par le virus et son entrée dans les cellules via les récepteurs mentionnés ci-dessus, TMPRSS2 et ACE2, connus comme étant abondants au niveau de cet appareil génito-urinaire [25].

Notre étude a cependant des limites à mentionner. En premier lieu, certaines études présentaient un faible échantillon et certaines avaient pris en compte uniquement les patients SARS-CoV-2 positifs ayant un cancer de prostate, sans inclure les patients SARS-CoV-2 négatifs. Toutes ces études n'avaient pas le même mode de recueil des données : registres nationaux ou régionaux [7,12–15,17,20,23], multicentriques dans des hôpitaux oncologiques [5,18,19] ou seulement des données hospitalières [6,16,21,22]. La majorité des études incluses étaient des études rétrospectives sauf une, sans randomisation car éthiquement impossibles à réaliser chez des patients ayant un cancer de prostate et nécessitant un traitement par déprivation androgénique. Une autre limite est le fait que la majorité des études n'ont pas rapporté les taux de testostérone plasmatiques afin de vérifier si les patients sous TDA étaient bien à un taux de castration. La durée du TDA n'a été rapportée que par certaines études. Une dernière limite serait le risque de biais modéré à élevé de la plupart des études incluses et l'hétérogénéité significative dans la plupart des critères de jugement analysés.

Conclusion

Malgré la physiopathologie de l'infection par le SARS-CoV2 lié aux récepteurs androgéno-dépendants, la déprivation androgénique chez les patients atteints de cancer de la prostate, ne protège ni de la COVID-19, ni de la sévérité de l'infection. Ce résultat reste discutable vu la nature rétrospective de la majorité des études incluses dans notre méta-analyse.

Annexe A. Matériel complémentaire

Les matériels complémentaires accompagnant la version en ligne de cet article sont disponibles sur [doi:10.1016/j.purol.2022.09.005](https://doi.org/10.1016/j.purol.2022.09.005).

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19-11 March 2020 [Internet]. [cited 2021 Oct 31]. Available from: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19-11-march-2020>.
- [2] COVID-19 - Situation épidémiologique | Coronavirus Covid-19 [Internet]. [cited 2022 Mar 15]. Available from: <https://covid-19.sciensano.be/fr/covid-19-situation-epidemiologique>.
- [3] Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA* 2020;323:2052–9.
- [4] Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected With SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA* 2020;323:1574–81.
- [5] Kazan Ö, Çulpan M, Efiloğlu Ö, Atiş G, Yildirim A. The clinical impact of androgen deprivation therapy on SARS-CoV-2 infection rates and disease severity. *Turk J Urol* 2021;47:495–500.
- [6] Jiménez-Alcaide E, García-Fuentes C, Hernández V, De la Peña E, Pérez-Fernández E, Castro A, et al. Influence of androgen deprivation therapy on the severity of COVID-19 in prostate cancer patients. *Prostate* 2021.
- [7] Montopoli M, Zumerle S, Vettor R, Rugge M, Zorzi M, Catapano CV, et al. Androgen-deprivation therapies for prostate cancer and risk of infection by SARS-CoV-2: a population-based study ($n = 4532$). *Ann Oncol* 2020;31:1040–5.
- [8] Foo YZ, Nakagawa S, Rhodes G, Simmons LW. The effects of sex hormones on immune function: a meta-analysis. *Biol Rev* 2017;92:551–71.
- [9] Mjaess G, Karam A, Aoun F, Albisinni S, Roumeguère T. COVID-19 and the male susceptibility: the role of ACE2, TMPRSS2 and the androgen receptor. *Prog Urol* 2020;30:484–7.
- [10] Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 2020;181, 271-280.e8.
- [11] Sbrana A, Paolieri F, Bloise F, Nuzzo A, Manacorda S, Sammarco E, et al. 1711P SARS-CoV-2 infection in prostate cancer

- patients: Data from a high-incidence area in Italy. *Ann Oncol* 2020;31:S1007.
- [12] Patel VG, Zhong X, Liaw B, Tremblay D, Tsao CK, Galsky MD, et al. Does androgen deprivation therapy protect against severe complications from COVID-19? *Ann Oncol* 2020;31:1419–20.
- [13] Kwon DH, Vashisht R, Borno HT, Aggarwal RR, Small EJ, Butte AJ, et al. Androgen-deprivation therapy and SARS-CoV-2 in men with prostate cancer: findings from the University of California Health System registry. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2021;32:678–9.
- [14] Koskinen M, Carpen O, Honkanen V, Seppänen MRJ, Miettinen PJ, Tuominen JA, et al. Androgen deprivation and SARS-CoV-2 in men with prostate cancer. *Ann Oncol* 2020;31:1417–8.
- [15] Duarte MBO, Leal F, Argenton JLP, Carvalheira JBC. Impact of androgen deprivation therapy on mortality of prostate cancer patients with COVID-19: a propensity score-based analysis. *J Clin Oncol* 2021;39:5067.
- [16] Schmidt AL, Tucker MD, Bakouzy Z, Labaki C, Hsu CY, Shyr Y, et al. Association between androgen deprivation therapy and mortality among patients with prostate cancer and COVID-19. *JAMA Netw Open* 2021;4:e2134330.
- [17] Klein EA. Androgen deprivation therapy in men with prostate cancer does not affect risk of infection with SARS-CoV-2. *Reply. J Urol* 2021;206:785.
- [18] Caffo O, Zagonel V, Baldessari C, Berruti A, Bortolus R, Buti S, et al. On the relationship between androgen-deprivation therapy for prostate cancer and risk of infection by SARS-CoV-2. *Ann Oncol* 2020;31:1415–6.
- [19] Caffo O, Gasparro D, Di Lorenzo G, Volta AD, Guglielmini P, Zucali P, et al. Incidence and outcomes of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur J Cancer* 2020;140:140–6.
- [20] Gedeberg R, Lindhagen L, Loeb S, Styrke J, Garmo H, Stattin P. Androgen deprivation therapy, comorbidity, cancer stage and mortality from COVID-19 in men with prostate cancer. *Scand J Urol* [Internet]. 2021; Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85121840785&doi=10.1080%2f21681805.2021.2019304&partnerID=40&md5=34df9c6e6dbfaeeb65f1b5243d132277>.
- [21] Di Lorenzo G, Buonerba L, Ingenito C, Crocetto F, Buonerba C, Libroia A, et al. Clinical Characteristics of metastatic prostate cancer patients infected with COVID-19 in South Italy. *Oncology* 2020;22:1–5.
- [22] Dalla Volta A, Valcamonico F, Zamboni S, Ferrari VD, Grisanti S, Simeone C, et al. Is androgen deprivation therapy protective against SARS-CoV-2 infection and related complications in prostate cancer patients? *Minerva Urol E Nefrol Ital J Urol Nephrol* 2020;72:778–9.
- [23] Welén K, Rosendal E, Gisslén M, Lenman A, Freyhult E, Fonseca-Rodríguez O, et al. A Phase 2 Trial of the Effect of Antiandrogen Therapy on COVID-19 Outcome: No Evidence of Benefit, Supported by Epidemiology and In Vitro Data. *Eur Urol* 2022;81:285–93.
- [24] Baillargeon J, Kuo YF, Westra J, Lopez DS, Urban RJ, Williams SB, et al. Association of testosterone therapy with disease progression in older males with COVID-19. *Andrology* 2022.
- [25] Ebner B, Volz Y, Mumm JN, Stief CG, Magistro G. The COVID-19 pandemic - what have urologists learned? *Nat Rev Urol* 2022.
- [26] Karimi A, Nowroozi A, Alilou S, Amini E. Effects of androgen deprivation therapy on COVID-19 in patients with prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Urol J* 2021;18:577–84.
- [27] Sari Motlagh R, Abufaraj M, Karakiewicz PI, Rajwa P, Mori K, Mun DH, et al. Association between SARS-CoV-2 infection and disease severity among prostate cancer patients on androgen deprivation therapy: a systematic review and meta-analysis. *World J Urol* [Internet]. 2021; Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85114186643&doi=10.1007%2fs00345-021-03810-6&partnerID=40&md5=2bd672ddc3899adcd12fc3bd842e14d2>.
- [28] Gedeberg R, Styrke J, Loeb S, Garmo H, Stattin P. Androgen deprivation therapy and excess mortality in men with prostate cancer during the initial phase of the COVID-19 pandemic. *PLoS One* 2021;16:e0255966.
- [29] Cadegiani FA, McCoy J, Wambier CG, Vaño-Galván S, Shapiro J, Tosti A, et al. Proxalutamide Significantly Accelerates Viral Clearance and Reduces Time to Clinical Remission in Patients with Mild to Moderate COVID-19: Results from a Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Trial. *Cureus* [Internet]. 2021 Feb 22 [cited 2021 Nov 7];13(2). Available from: <https://www.cureus.com/articles/52299-proxalutamide-significantly-accelerates-viral-clearance-and-reduces-time-to-clinical-remission-in-patients-with-mild-to-moderate-covid-19-results-from-a-randomized-double-blinded-placebo-controlled-trial>.
- [30] Corona G, Vena W, Pizzocaro A, Pallotti F, Paoli D, Rastrelli G, et al. Andrological effects of SARS-Cov-2 infection: a systematic review and meta-analysis. *J Endocrinol Invest* 2022.