



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.

CO-19

Hospitalisation pour évènements indésirables sous abiratérone ou enzalutamide chez des patients avec cancer de prostate résistant à la castration : étude française sur base de données médico-administratives



L. Scailteux^{1,*}, F. Despas², F. Balusson³, B. Campillo-Gimenez⁴, R. Mathieu¹, S. Vincendeau¹, A. Happe³, E. Nowak⁵, S. Kerbrat³, E. Oger¹

¹ CHU Rennes, Rennes, France

² CHU Toulouse, Toulouse, France

³ Université Rennes, EA 7449 Repères, France

⁴ Centre anticancéreux Eugène-Marquis, Rennes, France

⁵ CHRU Brest, Brest, France

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : luciemarie.scailteux@chu-rennes.fr (L. Scailteux)

Objectifs Les profils d'effets indésirables d'abiratérone et enzalutamide reposent principalement sur les essais cliniques de phase III.

Les données post-AMM soulèvent plusieurs signaux de sécurité dont l'insuffisance rénale aiguë sous abiratérone.

L'objectif de l'étude était de comparer en vie réelle les taux d'incidence d'évènements indésirables ayant conduit à l'hospitalisation des patients nouveaux utilisateurs d'abiratérone versus enzalutamide et de discuter les signaux de sécurité précédemment identifiés.

Méthodes Nous avons utilisé le Système national des données de santé (SNDS) pour identifier les nouveaux utilisateurs d'abiratérone ou d'enzalutamide entre 2013 et 2017 et suivis jusqu'au 31/12/2018. Les évènements d'intérêt étaient une hospitalisation pour fibrillation auriculaire, insuffisance cardiaque, cardiopathie ischémique, insuffisance rénale aiguë, infarctus du myocarde, allongement du QT/torsade de pointe, AVC ischémique, hépatite ou convulsion. Les ratios de taux d'incidence (IRR) ont été estimés pour chaque évènement indépendamment les uns des autres, en utilisant un modèle de Poisson, à travers une sous-population de patients ne présentant pas de contre-indication ou de précaution d'emploi à l'un ou l'autre des traitements. Enzalutamide était le groupe référence.

Résultats Parmi 15 340 nouveaux utilisateurs d'abiratérone (70,5 %) et d'enzalutamide (29,5 %), près de 51 % des patients ont présenté au moins un évènement d'intérêt, dont 78 % n'en ont présenté qu'un seul.

Les évènements les plus fréquemment observés étaient les hospitalisations pour fibrillation auriculaire, insuffisance cardiaque, ou encore insuffisance rénale aiguë ; à l'inverse, les hospitalisations pour AVC ischémique, allongement du QT, hépatite et convulsions survenaient chez moins de 10 cas pour 1000 personnes-années exposées dans chacun des groupes.

Les hospitalisations pour insuffisance rénale aiguë (IRR : 1,42, IC95 % : 1,01–2,00) et fibrillation auriculaire (IRR : 1,12, IC95 % : 1,05–1,19) ainsi qu'un bilan hépatique suggérant une hépatotoxicité (IRR : 3,06, IC95 % : 2,66–3,53) étaient significativement plus observés sous abiratérone que sous enzalutamide.

Conclusion Notre étude permet d'apporter des informations complémentaires concernant les évènements indésirables conduisant à une hospitalisation sous abiratérone et enzalutamide, en condition réelle d'utilisation. Malgré plusieurs limites dont le manque de données cliniques, le signal d'insuffisance rénale aiguë sous abiratérone reste cohérent avec les résultats d'une précédente analyse de la base française de pharmacovigilance, et mérite d'être investigué plus en détail.

Déclaration de liens d'intérêts Programme de recherche « PEPS » financé par l'ANSM.

<https://doi.org/10.1016/j.purol.2021.08.062>

CO-20

Régulation de TMPRSS2 par la voie des androgènes et implications dans l'infection SARS-CoV-2



V. Firlej^{1,*}, A. Majidipur¹, F. Berry², P. Soyeux¹, D. Destouches¹, E. Huet¹, J. Pawlotsky³, F. Vacherot¹, P. Bruscella², A. De la Taille³

¹ UPEC, Ur Trepca, Créteil, France

² Inserm u955, Imrb, équipe Virus, hépatologie et cancer, Créteil, France

³ AP-HP, Henri-Mondor, Créteil, France

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : virginie.firlej@u-pec.fr (V. Firlej)

Objectifs TMPRSS2 est une protéase cellulaire régulée par les androgènes dans les cellules prostatiques. L'entrée de SARS-CoV2 par fusion membranaire dans les cellules pulmonaires nécessite le clivage de Spike par TMPRSS2. Notre hypothèse est que le niveau des androgènes et la présence du récepteur des androgènes (RA) dans les cellules pulmonaires pourrait réguler l'expression de TMPRSS2 et influencerait l'entrée de SARS-CoV-2.

Méthodes Les régulations de TMPRSS2 et du RA ont été étudiées dans deux lignées cellulaires pulmonaires (A549 et Calu-3) et dans des lignées de cellules prostatiques contrôles (LNCaP ou VCaP) grâce à des expériences de privation et de supplémentation en androgènes ainsi que par utilisation d'un siRNA ciblant le RA. La régulation de l'expression de ces deux gènes a été étudiée par RT-qPCR et Western blot. L'infection de SARS-CoV2 dans les cellules Calu-3 a été étudiée en condition de blocage du RA.

Résultats Les études cliniques semblent montrer que les patients atteints de cancer de la prostate sous hormonothérapie ont une incidence plus faible d'infection par le SARS-CoV2 suggérant le rôle du RA dans l'infection du virus. Nos résultats montrent que les deux lignées de cellules pulmonaires utilisées (A549 et Calu-3) expriment TMPRSS2 et le RA au niveau ARNm et protéique. Dans ces lignées, il existe également une régulation de l'expression de TMPRSS2 et du RA par les androgènes. Cet effet est connu et bien retrouvé pour les lignées prostatiques. Enfin, nous avons pu montrer qu'au niveau des cellules pulmonaires, le taux d'infection par le SARS-CoV2 était moins important lorsque la voie du RA a été au préalable bloquée.

Conclusion Le blocage de TMPRSS2 permettrait de limiter l'infection du virus. Nos résultats suggèrent que l'expression de TMPRSS2 est régulée par les androgènes dans des cellules pulmonaires et que la testostérone pourrait jouer un rôle dans l'infection du SARS-CoV2. Le blocage du RA serait donc une option thérapeutique envisagée pour limiter la COVID-19.

Déclaration de liens d'intérêts Université UPEC.

<https://doi.org/10.1016/j.purol.2021.08.063>