

---

## AVIS

---

### Covid-19 : conditions d'utilisation de la dexaméthasone ou d'autres corticoïdes de substitution chez les patients hospitalisés

19 octobre 2020

---

Dans le cadre de l'épidémie de Covid-19, le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) a été saisi le 21 août 2020 par la Direction générale de la santé (DGS) sur les conditions d'administration de la dexaméthasone et la possibilité de la substituer par d'autres corticoïdes dans le cas où se produiraient des tensions d'approvisionnement (Annexe 1).

Le HCSP a publié le 23 juillet 2020, un rapport relatif à la prise en charge du Covid-19 dans lequel la prise en charge thérapeutique a été actualisée [[1]]. Dans la continuité de ce rapport et en cas de tension d'approvisionnement sur la dexaméthasone, la DGS souhaite recueillir un avis complémentaire pour guider le choix des cliniciens sur l'utilisation de cette molécule et éventuellement de molécules équivalentes, en proposant au besoin un algorithme pour prioriser les corticoïdes (dénominations communes internationales (DCI) et voies d'administration) à utiliser selon les conditions cliniques.

#### Contexte :

Le 11 mars 2020, l'organisation mondiale de la santé (OMS) déclarait la pandémie de Covid-19 et le 15 mars, la France était au stade 3 de l'épidémie.

Le 28 février 2020, la France est passée au stade 2 (foyers isolés) de l'épidémie d'infections à SARS-CoV-2, puis le 14 mars au stade 3 (circulation active du virus dans le pays).

Le 17 mars 2020, le confinement de la population générale a été instauré, avec une limitation des déplacements autorisés.

Le 11 mai 2020, une levée progressive et contrôlée du confinement a été mise en œuvre. Après une seconde phase de déconfinement le 2 juin, sa phase 3 a été engagée le 22 juin 2020.

La circulation du SARS-CoV-2 est repartie à la hausse depuis début juillet.

A compter du 17 octobre 2020 à 0 heure, l'état d'urgence sanitaire a été déclaré sur l'ensemble du territoire de la République, autorisant l'instauration pendant quatre semaines d'un couvre-feu à partir de samedi 17 octobre dans toute l'Ile-de-France et dans 8 métropoles.

Au niveau national, en semaine 40, 860 438 personnes ont été testées pour le SARS-CoV-2 par RT-PCR (pour 1 072 818 tests réalisés). Parmi ces personnes, 77 980 étaient positives. Le nombre de personnes testées positives a augmenté par rapport à la semaine précédente (72 895 en S39, +7%). Le taux de positivité nationale hebdomadaire était en S40 de 9,1% (calculé sur les tests valides), en augmentation par rapport au taux consolidé de la semaine précédente (7,7% en S39 soit +1,4 point). Le taux national d'incidence (nombre de nouveaux cas rapporté à la population) était de 116,2 cas /100 000 habitants en S40 et a légèrement augmenté par

rapport au taux consolidé de la semaine précédente (108,6 cas /100 000 en S39, +7,6%). En prenant en considération le nombre de cas entre la semaine 29 et la semaine 40, le temps de doublement du nombre de cas par semaine est estimé à 18,6 jours (vs 17,6 jours en S39) [2].

Ces différents éléments confirment une reprise de l'épidémie et l'importance d'évaluer les besoins en médicaments qui ont été démontrés efficaces dans le traitement du Covid-19, en particulier la dexaméthasone et ses possibilités de substitution.

## Méthodologie

Afin de répondre à la saisine de la DGS en lien avec l'épidémie en cours, le HCSP a réactivé le 27 février 2020 le groupe de travail « grippe, coronavirus, infections respiratoires émergentes » composé d'experts membres ou non du HCSP. Un sous-groupe a été dédié aux questions plus spécifiquement relatives à la prise en charge et aux aspects thérapeutiques du Covid-19, piloté par Christian CHIDIAC (Annexe 2).

Plusieurs représentants de sociétés savantes ont été auditionnés les 22 et 23 septembre 2020 ( **Annexes 3 et 4**) : un anesthésiste réanimateur représentant la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR), un interniste immunologiste, un réanimateur représentant la Société de Réanimation de Langue Française (SRLF), un thérapeute vice-président de la Société Française de Pharmacologie et Thérapeutique (SFPT), une pneumologue représentant la Société de pneumologie de langue française (SPLF), un infectiologue représentant la Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF), un infectiologue représentant la mission de Coordination Opérationnelle Risque Epidémique et Biologique (COREB), un interniste représentant la Société Nationale Française de Médecine Interne (SNFMI).

## I- LE HCSP A PRIS EN COMPTE LES ÉLÉMENTS SUIVANTS

### 1. Les résultats préliminaires de l'étude Recovery

Publiée le 16 juin 2020, cette étude (résultats préliminaires) a montré que l'utilisation de la dexaméthasone à la posologie de 6 mg par jour, pour une durée maximale de 10 jours, permettait de réduire la mortalité à J28 (critère principal d'évaluation) d'un cinquième chez les patients hospitalisés pour Covid-19 avec pneumonie oxygène-requérante, sans recours à une ventilation mécanique invasive, et d'un tiers chez les patients recevant une ventilation mécanique invasive [3].

Dans son rapport du HCSP du 23 juillet 2020 relatif à l'actualisation de la prise en charge des patients atteints du Covid-19, le HCSP reprenait cette étude et indiquait que la dexaméthasone à la dose de 6 mg/j pour une durée maximale de 10 jours pouvait être proposée, après évaluation du rapport bénéfice risque individuel (recommandation provisoire dans l'attente de résultats complets de l'étude Recovery voire d'autres études) chez les patients de moins de 70 ans oxygène-requérants de médecine et de réanimation.

Les résultats préliminaires de l'essai Recovery portent sur la comparaison de l'utilisation de la dexaméthasone à la dose de 6 mg/j pendant une durée de 1 à 10 jours versus les soins de support usuels (standard of care : SOC) seuls chez les patients hospitalisés pour Covid-19.

Le critère principal d'évaluation était la mortalité à 28 jours, toutes causes confondues.

Les critères secondaires étaient le délai de sortie de l'hôpital, et pour les patients ne bénéficiant pas d'une ventilation invasive lors de la randomisation, la mise en route d'une ventilation mécanique, d'une ECMO (extracorporeal membrane oxygenation) ou la survenue du décès. Les autres critères secondaires incluaient la cause du décès (mortalité spécifique), l'hémodialyse ou l'hémofiltration, une arythmie cardiaque majeure, la mise en route de la ventilation et sa durée.

Après inclusion consécutive de tous les patients hospitalisés, 2104 patients traités par dexaméthasone ont été comparés à 4321 patients recevant les soins habituels. Parmi eux, 482 (22,9 %) traités par dexaméthasone et 1110 (25,7 %) patients recevant les soins usuels sont décédés dans les 28 jours ([RR] 0,83 ; intervalle de confiance de 95 % [IC] 0,75 à 0,93;  $P < 0,001$ ).

**Pour le critère principal**, les résultats préliminaires indiquent que la dexaméthasone a réduit le nombre de décès :

- d'un tiers chez les patients recevant une ventilation mécanique invasive (29,3 % vs 41,4 %, RR 0,64 [IC à 95 % 0,51 à 0,82];  $p < 0,001$ ),

- d'un cinquième chez les patients recevant de l'oxygène sans ventilation mécanique invasive (23,3 % vs 26,2 %, RR 0,82 [IC à 95 % 0,72 à 0,94]),

- mais sans effet significatifs chez les patients ne recevant pas de support respiratoire (17,8 % vs. 14,0 %, RR 1,19 [IC à 95 % 0,91 à 1,55]). La dexaméthasone pourrait même représenter un risque pour cette catégorie de patients.

L'effet observé est significatif chez les patients traités plus de 7 jours après le début des signes, au moment où les dommages liés à l'inflammation pulmonaire sont susceptibles d'être plus fréquents et la maladie purement virale au second plan.

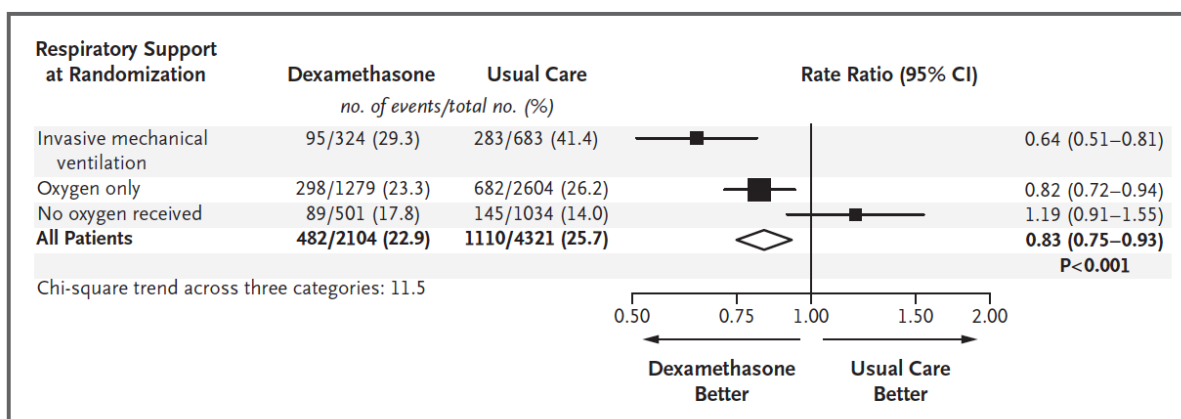
**Pour les critères secondaires**, les résultats préliminaires indiquent :

Les patients du groupe dexaméthasone ont eu une durée d'hospitalisation plus courte que celle du groupe recevant le traitement SOC (*Standard of care* = *soins standards*) (médiane, 12 jours contre 13 jours) et une probabilité de sortie en vie dans les 28 jours supérieure (RR 1,10; IC à 95 %, 1,03 à 1,17). Cet effet était plus marqué chez les patients qui bénéficiaient d'une ventilation mécanique invasive lors de la randomisation (11,5 par test de chi-2 :  $\chi^2$ ).

Pour les patients non ventilés lors de la randomisation, le nombre de patients ayant progressé selon le score composite (ventilation mécanique invasive ou décès) était plus faible dans le groupe dexaméthasone que dans le groupe SOC (RR 0,92; IC de 95%, 0,84 à 1,01). Cet effet était plus important pour les patients qui recevaient l'oxygène lors de la randomisation (6,2 par test de chi-2 :  $\chi^2$ ).

Enfin, le risque de progression vers la ventilation mécanique invasive était plus faible pour le groupe dexaméthasone versus le groupe SOC (RR = 0,77; IC à 95 %, 0,62 à 0,95).

De fort niveau de preuve, cette étude est du plus haut niveau de confiance au regard des autres études publiées à ce jour sur les corticostéroïdes.



**Figure 3. Effect of Dexamethasone on 28-Day Mortality, According to Respiratory Support at Randomization.**

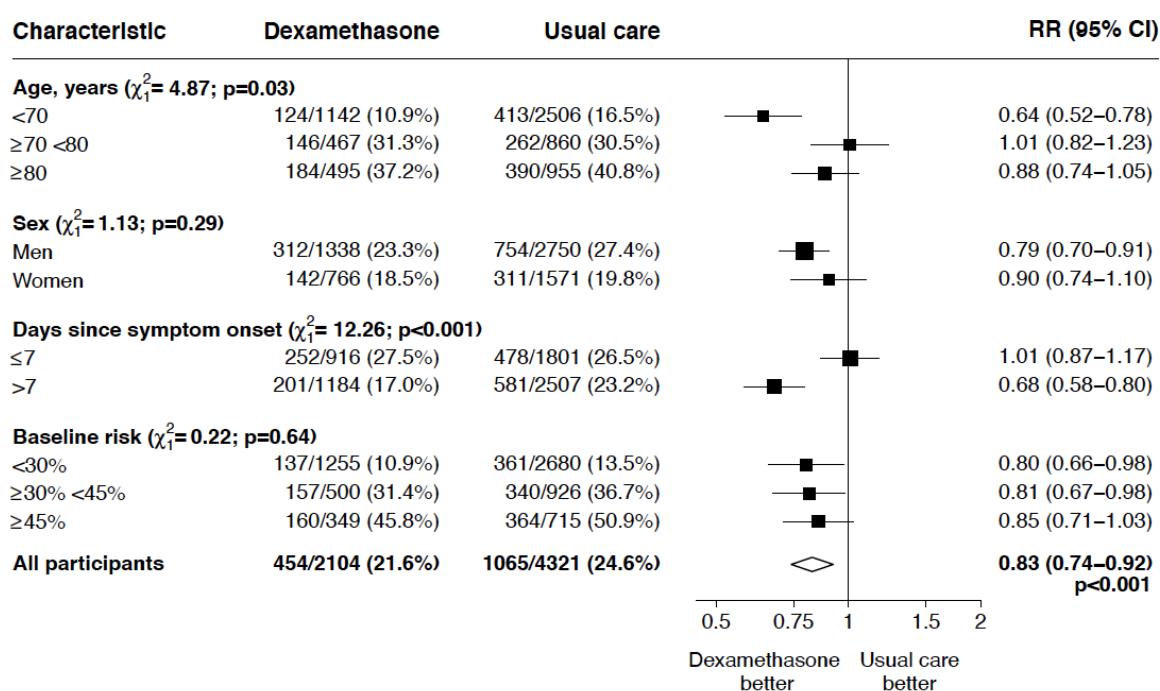
Shown are subgroup-specific rate ratios for all the patients and for those who were receiving no oxygen, receiving oxygen only, or undergoing invasive mechanical ventilation at the time of randomization. Rate ratios are plotted as squares, with the size of each square proportional to the amount of statistical information that was available; the horizontal lines represent 95% confidence intervals.

**Table S2: Impact of adjusting for the 1.1-year age imbalance between randomised arms on the estimated effect of allocation to dexamethasone on 28-day mortality, both in all randomized patients and in subgroups defined by respiratory support received at randomization**

Subgroup	Treatment allocation		Age-adjusted Cox regression*		Unadjusted Cox regression†	
	Dexamethasone (n=2104)	Usual care (n=4321)	RR (95% CI)	p	RR (95% CI)	p
No oxygen received	85/501 (17.0%)	137/1034 (13.2%)	1.22 (0.93-1.61)	0.14	1.31 (1.00-1.71)	0.05
Oxygen only	275/1279 (21.5%)	650/2604 (25.0%)	0.80 (0.70-0.92)	0.002	0.84 (0.73-0.96)	0.014
Invasive mechanical ventilation	94/324 (29.0%)	278/683 (40.7%)	0.65 (0.51-0.82)	<0.001	0.67 (0.53-0.84)	<0.001
<b>All participants</b>	<b>454/2104 (21.6%)</b>	<b>1065/4321 (24.6%)</b>	<b>0.83 (0.74-0.92)</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.86 (0.77-0.96)</b>	<b>0.006</b>

RR=rate ratio, CI=confidence interval. \* Main analysis shown in Figures 1 and 2, in which the 28-day mortality rate ratio is estimated by the hazard ratio from a Cox regression analysis adjusted for age in three categories (<70 years, 70-79 years, and 80 years or older). † This analysis is shown to illustrate the impact on the estimated RRs (and their confidence intervals and associated p-values) of failing to adjust for the 1.1-year age-imbalance between the randomised groups. Note: in the RECOVERY trial press release of 16 June 2020, effects in subgroups of level of respiratory support received were shown with 99% CIs, not 95% CIs as inadvertently stated. The age-adjusted rate ratio and 99% confidence intervals remain unchanged in this analysis: no oxygen required, RR 1.22 (99% CI 0.86-1.75); oxygen only, RR 0.80 (99% CI 0.67-0.96); invasive mechanical ventilation, RR 0.65 (99% CI 0.48-0.88). The unadjusted Cox regression RRs (and their 95% CIs and associated p-values) are virtually identical to the values obtained when using the 'one-step' method to estimate the average mortality rate ratio from the log-rank 'observed minus expected' statistic and its variance.

**Figure S2: Effect of allocation to dexamethasone on 28-day mortality by other pre-specified baseline characteristics**



RR=age-adjusted (or age-specific) rate ratio. CI=confidence interval. Subgroup-specific RR estimates are represented by squares (with areas of the squares proportional to the amount of statistical information) and the lines through them correspond to the 95% confidence intervals.

## 2. Les résultats des études relatives à la corticothérapie dans le Covid-19 publiées depuis le 23 juillet 2020

### Analyse bibliographique des articles sur le traitement par corticoïdes des patients atteints de Covid-19.

Les résultats des études publiées depuis le 23 juillet 2020 :

De nouvelles études ont été publiées en septembre 2020 : un guide thérapeutique dans le *British medical Journal* (BMJ), 7 études dont 4 dans le *Journal of the American Medical Association* (JAMA), et un guide sur l'usage des corticoïdes de l'OMS précisant la place et les posologies des corticoïdes dans la stratégie thérapeutique du Covid-19.

Quatre articles et une lettre à la rédaction ont été rejetés car le schéma d'étude était inadapté [4–8]

### Cinq essais et deux études observationnelles sont de niveau de preuve faible à intermédiaire :

**Étude Dequin** et al. (Effect of Hydrocortisone on 21-Day Mortality or Respiratory Support Among Critically Ill Patients With Covid-19) [9].

Cet essai randomisé 1:1 a évalué l'**hydrocortisone** (200 mg/j x 7j, 100mg/j x 4j, 50 mg/j x4j) comparé à un placebo (sérum salé) chez des patients hospitalisés pour Covid-19 avec SARS

(Syndrome respiratoire aigu sévère) (inclus dans le CAPE-Covid Trial sur les pneumonies communautaires séquentiel avec analyse intermédiaire prévue tous les 50 patients et stratifié selon le centre et la ventilation). Le critère d'évaluation était l'échec thérapeutique (décès à 28 jours ou dépendance à la ventilation mécanique à J21). Il était possible de réduire et d'accélérer la décroissance des doses à J8 en cas d'amélioration à J4. Les traitements concomitants pouvaient être ajoutés à la discrétion des médecins. Cette étude a été **arrêtée prématurément** sur avis du Comité indépendant, à la suite des résultats de l'étude Recovery qui remettaient en cause le placebo.

Parmi les 403 patients admis, 149 ont été randomisés (sur 290 calculés), soit 76 patients sous hydrocortisone et 73 sous placebo. 254 patients ont été exclus de manière justifiée. Les groupes étaient comparables mais de nombreuses données descriptives sont manquantes.

L'échec est survenu chez 42,1 % dans le groupe hydrocortisone vs 50,7 % dans le groupe placebo (différence - 8,6 % IC95 % : [-24,9 % à 7,7 %]) ; aucune différence statistiquement significative sur les critères secondaires ou post-hoc n'est mise en évidence. Trois effets indésirables graves sont notés dans le groupe cortisone, sans imputabilité. **Cet essai randomisé de niveau de preuve intermédiaire, malgré l'adaptation nécessaire de l'essai non spécifique en cours, avec changement a posteriori du critère de jugement, a manqué de puissance et n'a pas mis en évidence d'effet de l'hydrocortisone chez les patients avec une forme grave de Covid-19.**

**Étude Jeronimo** et al. (Methylprednisolone as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With Covid-19 (MetCovid) [10].

Cet essai randomisé de phase IIb, 1/1, par blocs de 30, réalisé dans un hôpital tertiaire de Manaus, a comparé chez des patients hospitalisés pour Covid-19, l'efficacité de la **méthylprednisolone** IV 0,5 mg/kg 2/j x 5j vs placebo dès la survenue d'un syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA).

Le critère principal d'évaluation était la mortalité à 28 jours. En cas de syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), les patients étaient traités par antibiotiques (ceftriaxone + azithromycine ou clarithromycine). Les critères secondaires étaient la mortalité à J7 et J14, la nécessité d'une intubation, un index  $O_2 < 100$  à J7. Les analyses en sous-groupes ont été proposées *a posteriori*.

Parmi 647 patients éligibles, avec suspicion de Covid-19 (fièvre et symptôme respiratoire, avec ou sans image radiologique ; confirmation virologique ultérieure), avec  $SpO_2 < 95\%$  ou sous oxygène ou ventilation mécanique, 416 ont été randomisés (après 176 refus et 55 exclusions liées à des contre-indications ou comorbidités incompatibles avec corticoïdes) et 393 ont été analysés en intention de traiter modifiée (soit 194 patients traités par méthylprednisolone, et 199 avec un placebo) ; exclusion de 23 patients n'ayant pas eu une dose, majoritairement dans le groupe méthylprednisolone.

Il n'a pas été montré de différence sur l'évolution, tant sur la mortalité (37,1 % dans le groupe méthylprednisolone vs 38,2 % dans le groupe placebo) que sur les autres critères. **Cet essai randomisé, de niveau de preuve intermédiaire, présente quelques limites dans l'analyse, potentiellement compensées par la présentation des résultats en intention de traiter (documents supplémentaires non disponibles aux évaluateurs) ; ses résultats vont dans le sens de l'absence d'effet de la méthylprednisolone.**

**Étude Derek C REMAP-CAP** (Effect of Hydrocortisone on Mortality and Organ Support in Patients With Severe Covid-19) [11].

Cette étude randomisée, ouverte, multicentrique, internationale (121 sites), a été réalisée chez les patients avec formes graves de Covid-19 admis en réanimation pour défaillance respiratoire (avec oxygénation invasive ou non invasive) ou cardiovasculaire (nécessitant un médicament vasopresseur ou inotrope par voie intraveineuse). Les auteurs ont comparé deux schémas d'administration d'**hydrocortisone**, soit une administration fixe de 50 mg IV x 4 pendant 7 jours, soit une administration de 50 mg IV x 4, dépendant de la survenue d'un choc et dont la durée dépendait du temps de récupération, comparés à l'absence d'hydrocortisone. Le choix de la posologie en fonction d'un état de choc reposait sur le souhait de limiter la prescription de l'hydrocortisone à la période où le patient pourrait bénéficier du rapport bénéfices risques optimal.

Le choc a été défini comme l'exigence d'un vasopresseur IV pour le traitement du choc présumé dû au Covid-19.

Selon la disponibilité des médicaments qui variaient dans les centres, le nombre de bras (2 ou 3 groupes) et la randomisation ont pu être différents. L'analyse a été menée avec un modèle logistique bayésien cumulatif utilisant des distributions de durée a priori, incluant l'effet de l'âge. L'utilisation d'un modèle bayésien est justifiée par la complexité du design de cette étude.

Le critère principal d'évaluation était le nombre de jours en vie sans soins de support respiratoire ou cardiovasculaire en réanimation à J21. Les décès étaient arbitrairement assignés à moins 1 jour.

Les critères secondaires étaient la mortalité intra hospitalière, la durée d'hospitalisation en réanimation, le nombre de jours sans support respiratoire, le nombre de jours sans support cardiovasculaire, un score composite de progression vers la ventilation mécanique, l'ECMO, ou le décès chez les patients non ventilés à l'état initial, et la situation dans l'échelle ordinale de l'OMS (échelle de 0 à 8 ; 0 : absence de maladie, 1-7 : progression du niveau de soins, 8 : décès).

A partir de 614 patients inclus dans l'étude REMAP-CAP, 211 étaient inéligibles ou ne pouvaient bénéficier de corticoïdes, 403 ont été randomisés, dont 143 avec dose fixe, 132 avec une dose en cas de choc et 108 sans traitement corticoïdes (14 exclus), avec un âge moyen de 60 ans. Dans le groupe « choc », 43 % ont reçu au moins une dose d'hydrocortisone et 49 % d'autres corticoïdes.

Les auteurs concluent à une probabilité de 93 % de bénéfice pour le groupe avec dose fixe et de 80 % pour le groupe avec administration selon l'apparition d'un choc pour le critère du nombre de jours sans besoin de réanimation sur 21 jours. **Mais ce bénéfice n'est pas statistiquement significatif en termes de supériorité. Aucune des nombreuses analyses secondaires ne montre de bénéfice significatif. Cet essai randomisé, de niveau de preuve intermédiaire, interrompu prématurément à la suite de la publication de Recovery, ne permet pas de conclure à un effet bénéfique d'une dose fixe d'hydrocortisone comparable à la dose de dexaméthasone de Recovery, ni à l'intérêt de doses administrées en cas de choc sur la durée de prise en charge en réanimation.**

**Étude Tomazini et al. CoDEX (Effect of Dexamethasone on Days Alive and Ventilator-Free in Patients With Moderate or Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and Covid-19) [12].**

Cet essai multicentrique, ouvert (41 hôpitaux brésiliens), randomisé 1/1, par bloc de 2 et 4, avec randomisation en aveugle, stratifiée par centre, a été réalisé chez des patients atteints de Covid-19 hospitalisés en soins intensifs, intubés ou en ventilation mécanique ou en SDRA (définition de Berlin) depuis moins de 48h. La **dexaméthasone** 20 mg/j x 5 j puis 10 mg/j x 5 j + SOC a été comparée au SOC seul. Le critère principal d'évaluation était le nombre de jours en vie sans ventilation mécanique durant les 28 premiers jours. Les critères

secondaires étaient la mortalité à J28, le statut clinique à J15 basé sur le score ordinal à 7 points de l'OMS, le nombre de jours hors réanimation à J28, la durée de la ventilation mécanique mesurée à J28, le score SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) à 48h, 72h et J7.

Du 17 avril au 23 juin 2020, parmi 545 patients (246 exclus car non Covid-19, ou traités par corticoïdes ou non intubés, etc.), 299 ont été randomisés dont 151 dans le groupe dexaméthasone +SOC vs 148 dans le groupe SOC. Mais en pratique, seuls 125 ont été inclus selon le protocole prévu dans le groupe dexaméthasone vs 96 dans le groupe SOC (et 52 ont reçu au moins un corticoïde, dont 14 déviations du protocole).

La durée médiane de traitement était de 10 jours (IQR 6-10). Il existe une différence significative sur le critère principal, le nombre de jours en vie sans ventilation mécanique à 28 jours étant de 6,6 j [5,0-8,2] pour le groupe dexaméthasone *versus* 4j [2,9-5,4] pour le groupe SOC ( $p = 0,04$ ) et sur un critère secondaire, le score SOFA plus faible dans le groupe dexaméthasone (6,1 [5,5-6,7]) *versus* SOC (7,5 [6,9-8,1] ;  $p = 0,004$ ).

En revanche, aucune différence n'a été montrée sur : la mortalité toute cause (56,3 % vs 61,5 % ; OR = 0,97) (mais différence significative en post-hoc) ; la durée en soins intensifs ; le score ordinal à j15 (médiane = 5 ; IQR 3-6 si dexaméthasone, *versus* médiane = 5 IQR 5-6 si SOC ; OR = 0,66 ; [0,39 -1,13] ;  $P = 0,07$ ).

Des surinfections sont survenues chez 21,9 % des patients traités par dexaméthasone contre 29,1 % dans le bras SOC.

**Le recrutement a été stoppé à la publication de Recovery. Cet essai, de niveau de preuve intermédiaire, montre l'efficacité de la dexaméthasone sur le nombre de jours de sevrage de la ventilation mécanique mais pas sur le nombre total de jours sans ventilation mécanique, ni la mortalité.**

**Étude Edalatifard** et al. (Intravenous methylprednisolone pulse as a treatment for hospitalised severe Covid-19 patients) [13].

Il s'agit d'un essai réalisé en Iran, randomisé 1:1, en simple aveugle, chez des patients hospitalisés pour Covid-19 grave, à la phase initiale de la maladie pulmonaire définie par  $SO_2 < 93\%$ , tachypnée ( $FR > 18$ ), dyspnée modérée et images en tomodynamométrie (TDM)), aucun patient n'étant intubé lors de la randomisation.

La **méthylprednisolone** (MP) (250 mg/j IV, pendant 3 jours) + SOC a été comparée au SOC. Le critère d'évaluation était le délai d'amélioration clinique ou le décès. L'analyse pour le critère principal n'a pas été faite en intention de traiter (ITT) : 68 patients éligibles ont été randomisés (34 dans chaque bras) mais 6 patients ont été exclus du SOC.

Le délai de sortie ou de décès était significativement réduit pour le groupe MP + SOC vs SOC (médiane,  $11,6 \pm 4,8$  jours *versus*  $17,6 \pm 9,8$  jours ;  $p = 0,006$ ). Le délai d'amélioration clinique était significativement réduit dans le groupe MP + SOC (médiane,  $11,8 \pm 4,9$  jours vs  $16,4 \pm 6,9$  jours ;  $p = 0,003$ ) par rapport au SOC. Le pourcentage de patients améliorés était plus élevé dans le groupe MP que dans le groupe SOC (32 (94,1 %) *versus* 16 (57,1 %) ;  $p = 0,001$ ) et le taux de mortalité était significativement inférieur dans le groupe MP (2 (5,9 %) *versus* 12 (42,9 %) ;  $P < 0,001$ ). Le temps de survie était sensiblement augmenté dans le groupe MP + SOC *versus* SOC : log rank test : RR: 0,29; IC à 95 % (0,15-0,56) ;  $p < 0,001$ . Des limites majeures sont relevées : la méthode de randomisation par bloc est non décrite. Le suivi semble différent dans les deux groupes (cf. Kaplan-Meier) : la variation des dénominateurs suggère un suivi différent entre les deux groupes et incomplet dans le groupe SOC.



Cet essai randomisé dans lequel de nombreux éléments ne sont pas décrits de manière détaillée, et pour lequel l'hypothèse de départ n'est pas connue, avec des incertitudes sur la qualité du suivi et l'exclusion de patients dans le groupe SOC est peu informatif. Les résultats suggèrent une efficacité et une bonne tolérance de la MP, mais les limites ne permettent pas de conclure avec un haut niveau de confiance. L'effectif faible, l'absence de double insu, limitent la portée de cette étude de niveau de preuve faible.

**Étude Nelson et al.** (Clinical Outcomes Associated with Methylprednisolone in Mechanically Ventilated Patients with Covid-19) [14].

Cette cohorte observationnelle rétrospective réalisée chez des patients hospitalisés à New-York du 1<sup>er</sup> mars au 12 avril 2020, sous ventilation mécanique, a évalué l'effet de la **méthylprednisolone (MP)** à la dose de 80 mg/j ou 1 mg/kg/j (début à J4 et durée 5j). Le critère principal d'évaluation était le nombre de jours sans ventilation mécanique à J28 (nombre de jours après extubation), les critères secondaires étaient l'extubation, le décès, la sortie de l'hôpital à J28 et J60 après l'admission.

Les données de sécurité incluaient les conséquences sur l'hyperglycémie ( $\geq 1,8$  g/l), les surinfections (culture positive, sauf 1 seule hémoculture staphylocoques-coagulase négative).

Parmi 142 patients consécutifs et après exclusion de 25 patients (car décédés avant 5 j, ou autres corticoïdes, ou méthylprednisolone après le 14<sup>ème</sup> jour ou poids  $> 200$  kg), 117 patients ont pu être analysés (âge 63 ans, indice de masse corporelle (IMC) =  $30$  kg/m<sup>2</sup>), dont 48 sous MP. Avec un score de propension (poids, âge, sexe, CRP à l'admission, D-Dimères, SOFA à l'intubation, etc.), 42 paires ont pu être constituées. Il existe une réduction significative du nombre de jours sans ventilation mécanique (critère principal) sous MP ( $6,2 \pm 7,45$  j) versus sans MP ( $3,14 \pm 7,45$  j ;  $p=0,044$ ) et un pourcentage supérieur d'extubation sous MP (48 % vs 21 %) en l'absence de MP ;  $p = 0,021$ . La différence sur la mortalité, plus faible sous MP n'était pas significative (19 % vs 36 %).

En analyse multivariée, le traitement par MP est significativement associé à un nombre plus élevé de jours sans ventilation mécanique ( $p = 0,045$ ). Il n'y a pas eu de différence sur la glycémie et ni sur les surinfections. **Cette étude observationnelle de faible niveau de preuve suggère que la MP à 1 mg/kg/j diminue la durée de ventilation mécanique.**

**Étude COCORICO** de Tran et al. (Association between corticosteroids and intubation or death among patients with Covid-19 pneumonia in non-ICU settings) [15].

Cette étude observationnelle de type essai émulé, réalisée dans le cadre du consortium REACTING, a évalué l'efficacité sur le risque d'intubation ou de décès à 28 jours des corticoïdes à dose équivalente à 0,8 mg/kg/j de prednisone (CTC) chez des patients de moins de 80 ans. Ont été inclus de manière consécutive dans 51 centres en France et au Luxembourg entre le 1<sup>er</sup> mars 2020 et le 1<sup>er</sup> mai 2020, 891 patients hospitalisés pour une pneumonie liée au Covid-19 oxygène-requérante (lunette ou masque) confirmée par RT-PCR SARS-CoV-2 avec  $CRP \geq 40$  mg/l, excluant les contre-indications aux corticoïdes, la prise de corticoïdes, d'interleukine avant l'inclusion et des comorbidités. Le traitement devait démarrer dans les 5 jours suivant l'éligibilité (délai de grâce pour l'émulation). Deux stratégies de traitement ont été comparées : SOC (standard of care) versus SOC + corticoïdes avec deux options, corticoïdes à dose équivalente à 0,8 mg/kg/j de prednisone ou corticoïdes 0,4 mg/kg/j associé à lopinavir/ritonavir.

Le critère principal d'évaluation était l'intubation ou le décès à J28 ; les critères secondaires étaient à J28 : le décès, le sevrage en O<sub>2</sub>, la sortie d'hôpital. Le recueil des effets indésirables étaient codés par 4 cliniciens indépendants.

L'analyse principale per protocole, avec pondération de propension, a comparé 203 patients traités par corticoïdes à 688 patients non traités (SOC) dont 66 % hommes (âge médian 63 ans IQR 53-70,). Les sujets traités ont reçu de la dexaméthasone (27 %), méthylprednisolone (37 %), prednisone (25 %) ou prednisolone (11 %) à des doses correspondant à 0,8 mg/kg/j de prednisone. L'association corticoïdes 0,4 mg/kg/j et lopinavir/ritonavir a été prescrite chez 15 % des patients sous corticoïdes et 4 % des patients SOC. Aucun bénéfice n'est observé pour le critère principal (HR pondéré 0,92, 95 % IC 0,61-1,39). Différentes analyses par sous-groupes montrent à J28 une diminution de la mortalité ou de l'intubation chez les patients nécessitant de l'oxygène  $\geq$  3L/mn, (HR pondéré 0,50, 95% CI 0,30 à 0,85) chez ceux ayant une CRP  $\geq$  100mg/l (HR pondéré 0,44, 95%CI 0,23 à 0,85). L'exclusion des sujets ayant reçu l'association corticoïdes et lopinavir/ritonavir ne modifie pas l'analyse principale (non précisé pour les analyses par sous-groupe). Un nombre plus élevé d'hyperglycémie est observé dans le groupe CTC (22.6 % vs 12.6 %).

Limites : il est difficile d'éliminer un effet période dans l'analyse, la chronologie au cours de la période d'étude n'est pas indiquée. Les prescriptions de corticoïdes ont pu évoluer au cours du temps : on ne peut exclure que l'utilisation de la prednisone ait été plus fréquente en deuxième partie d'étude, à une période où le SOC permettait un meilleur pronostic. Ce biais d'indication dynamique est également marqué : les indications de l'intubation ont évolué au fur et à mesure du temps.

L'analyse dans les sous-groupes a été faite avec systématiquement un nouveau score de propension mais il n'est pas fait mention d'une correction liée à la multiplication des analyses par sous-groupe (3 sous-groupes). Plusieurs méthodes sont utilisées permettant de confirmer les résultats significatifs et non significatifs.

**Cette étude observationnelle, de faible niveau de preuve, non publiée, donne des indications, malgré des limites méthodologiques, en faveur d'un effet positif du traitement par corticoïdes (corticoïdes à dose équivalente à 0,8 mg/kg/j de prednisone ou corticoïdes 0,4 mg/kg/j associé à lopinavir/ritonavir) chez les patients nécessitant de l'oxygène  $\geq$  3L/mn, (HR pondéré 0,50, 95% CI 0,30 à 0,85), chez ceux ayant une (CRP)  $\geq$  100mg/L (HR pondéré 0,44, 95%CI 0,23 à 0,85).** L'utilisation de différentes molécules est une caractéristique intéressante de cette étude mais ne permettait pas de faire de comparaison.

**Méta analyse de l'OMS** (Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With Covid-19) [16].

Il s'agit d'une méta analyse prospective à partir de 7 études randomisées évaluant l'effet des corticoïdes chez 1703 patients hospitalisés pour Covid-19 en état critique. DEXA-COVID 19, CoDEX, RECOVERY, CAPE COVID, COVID STEROID, REMAP-CAP, et Steroids-SARI) (Tableau en annexe 5).

Les patients étaient randomisés pour recevoir de la dexaméthasone, de l'hydrocortisone, de la méthylprednisolone (578) ou le SOC (soins standards) ou placebo (1025).

Le critère principal d'évaluation était la mortalité à J28, le critère secondaire était la survenue d'effet indésirable grave.

1 703 patients (âge médian, 60 ans [IQ 52-68 ans]) dont 488 [29%] femmes ont été inclus dans l'analyse. Le risque de biais a été évalué comme faible pour 6 études et préoccupant pour 1 essai (méthode de randomisation). Cinq essais ont rapporté la mortalité à 28 jours, 1 essai à 21 jours, et 1 essai à 30 jours.

Il y a eu 222 décès parmi les 678 patients randomisés dans les groupes corticostéroïdes et 425 décès parmi les 1025 patients randomisés dans le groupe SOC ou au placebo (OR, 0,66 [IC à 95 %, 0,53-0,82] ; P < 0,001 basé sur une méta-analyse).

Le risque de mortalité était de

- OR 0,64 (IC à 95 %, 0,50-0,82; P < 0,001) avec la dexaméthasone versus le SOC ou le placebo (3 essais, 1282 patients et 527 décès),

- OR était de 0,69 (IC à 95 %, 0,43-1,12; P = 0,13) pour l'hydrocortisone (3 essais, 374 patients, et 94 décès),

- OR était de 0,91 (IC à 95 %, 0,29-2,87; P = 0,87) pour méthylprednisolone (1 essai, 47 patients et 26 décès).

Parmi les 6 essais qui ont rapporté des événements indésirables graves, 64 événements se sont produits parmi 354 patients sous corticostéroïdes et 80 événements se sont produits parmi 342 patients randomisés aux soins habituels (SOC) ou placebo.

**En conclusion, cette méta-analyse prospective des essais cliniques de patients hospitalisés pour forme grave de Covid-19, indique que l'administration de corticostéroïdes systémiques, par rapport au SOC est associée à une réduction de la mortalité toutes causes à J28.**

Les limites à cette méta-analyse sont principalement (i) l'inclusion d'une étude avec risque de biais (Steroids-SARI NCT04244591) de petite taille (47 patients, 26 décès, et représentant 3,5 % du poids dans la méta-analyse primaire), mais seule étude évaluant la méthylprednisolone, (ii) l'existence de données manquantes en particulier lorsque la sortie a lieu avant les 28 jours, (iii) la définition et le signalement des effets indésirables ayant conduit à l'absence de méta-analyse sur ces critères, (iv) l'inclusion d'adultes uniquement (aucune données chez l'enfant) et la conduite des études dans des lieux à revenus élevés, (v) les délais différents pour l'évaluation de la mortalité (1 étude à J21, une étude à J30), et (vi) le poids important de Recovery pour la méta-analyse primaire (57%) dont les résultats sur la mortalité à J28 ont une certaine inconsistance avec les résultats des autres études.

#### Synthèse :

L'essai Recovery apporte des éléments en faveur de l'utilisation des corticoïdes chez les patients recevant une ventilation mécanique invasive et chez les patients recevant de l'oxygène sans ventilation mécanique invasive ; mais pas chez les patients ne recevant pas de support respiratoire au moment de la randomisation.

Les autres essais randomisés qui manquent souvent de puissance car interrompus à la publication de Recovery n'apportent pas d'éléments probants forts, supplémentaires.

Les conclusions de la métanalyse qui portent sur peu d'études par type de molécules et des études avec faible échantillon ou non publiées ou en cours, reflètent principalement les résultats de Recovery.

Les études observationnelles fournissent des éléments d'orientation sur les usages et la possibilité de substitution de la dexaméthasone par d'autres corticoïdes mais leurs résultats ne sont pas probants voire parfois contradictoires. Il est aussi difficile d'en tirer des conclusions pour des indications spécifiques selon l'âge des patients.

Aucune de ces études, essais ou études observationnelles, ne rapportent d'éléments indésirables inquiétants.

### 3. La position de l'Agence européenne du médicament (European medicine Agency : EMA)

L'EMA approuve l'utilisation de la dexaméthasone chez les patients traités pour Covid-19 sous oxygène ou ventilation mécanique [17].

L'EMA, après avoir complété sa revue de la dexaméthasone dans le traitement du Covid-19, approuve l'utilisation de la dexaméthasone chez les patients adultes et adolescents (à partir de 12 ans et pesant au moins 40 kg), atteints de Covid-19 (de l'oxygéno-requérance à la ventilation mécanique) [18].

La dexaméthasone peut être administrée per os, ou injection, ou perfusion intraveineuse, à la posologie recommandée de 6 mg une fois par jour, pour un maximum de 10 jours.

### 4. La position de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) [19]

Deux méta-analyses ont combiné les données de 8 essais randomisés (7 184 participants) portant sur l'utilisation de corticostéroïdes systémiques dans le Covid-19. Deux autres méta-analyses déjà publiées ont été utilisées pour les données sur l'innocuité des corticostéroïdes systémiques chez des populations de patients distinctes mais pertinentes.

Les résultats suggèrent que les corticostéroïdes systémiques réduisent probablement la mortalité à 28 jours chez les patients présentant un Covid-19 critique (évidence modérée de certitude ; sept études, 1 703 patients; risque relatif [RR] 0,80, IC 95% IC 0,70–0,91; effet absolu estimé à 87 décès de moins pour 1 000 patients, (IC 95% 124 de moins à 41 de moins), et chez les patients atteints de Covid-19 grave (preuve de certitude modérée ; 3 883 patients; RR 0,80, (IC 95 % - 0,70 à -0,92); effet absolu estimé à 67 décès de moins pour 1 000 patients, (IC95 % 100 de moins à 27 de moins).

En revanche, les corticostéroïdes systémiques peuvent augmenter le risque de décès lorsqu'ils sont administrés aux patients atteints de Covid-19 non grave (faible certitude ; une étude, 1535 patients ; RR 1,22, (IC95 % 0,93–1,61); effet absolu estimé à 39 décès de plus pour 1000 patients, IC95% 12 de moins à 107 de plus).

En outre, les corticostéroïdes systémiques réduisent probablement le besoin de ventilation mécanique invasive (certitude modérée des preuves ; deux études, 5 481 patients ; RR 0,74, (IC95 % 0,59–0,93).

En revanche, les risques, dans le contexte de la réduction de la mortalité dans les maladies graves, sont mineurs.

**Recommandations :** Le groupe d'experts a formulé deux recommandations :

Une recommandation forte pour les traitements systémiques (voie intraveineuse ou orale) de corticostéroïdes (par exemple 6 mg de de dexaméthasone par voie orale ou intraveineuse quotidienne ou 50 mg d'hydrocortisone par voie intraveineuse toutes les 8 heures) pendant 7 à 10 jours chez les patients atteints de Covid-19 grave et critique.

Une recommandation conditionnelle de ne pas utiliser de traitement corticostéroïde chez les patients atteints de Covid-19 non grave.

### 5. Recommandations internationales

- NIH (National institutes of health) COVID-19 Treatment Guidelines. (révision du 27/08/2020, accédé le 19/09/2020) [20]

Sur la base du rapport préliminaire de l'essai RECOVERY, le NIH recommande d'utiliser la dexaméthasone à la posologie de 6 mg par jour pendant une période pouvant aller jusqu'à 10 jours ou jusqu'à la sortie de l'hôpital, selon la première éventualité, pour le traitement du Covid-19 chez les patients hospitalisés qui sont ventilés mécaniquement (IA) et chez les patients hospitalisés oxygéo-requérants non ventilés mécaniquement (BI).

Le NIH recommande de ne pas utiliser de dexaméthasone pour le traitement du Covid-19 chez les patients non oxygéo-requérant (IA).

Si la dexaméthasone n'était pas disponible, le NIH recommande d'utiliser d'autres glucocorticoïdes tels que la prednisone, la méthylprednisolone ou l'hydrocortisone (AIII).

Les équivalences quotidiennes totales de dose pour ces médicaments à la dexaméthasone 6 mg (orale ou intraveineuse [IV]) sont les suivantes :

- Prednisone 40 mg
- Méthylprednisolone 32 mg
- Hydrocortisone 160 mg

La demi-vie, la durée de l'action et la fréquence de l'administration varient d'un corticostéroïde à l'autre ;

- Corticostéroïde à action prolongée : dexaméthasone; demi-vie : 36 à 72 heures, administrer une fois par jour.
- Corticostéroïdes à action intermédiaire : prednisone et méthylprednisolone; demi-vie : 12 à 36 heures, administrer une fois par jour ou en deux doses divisées par jour.
- Corticostéroïde à action courte : hydrocortisone; demi-vie: 8 à 12 heures, administrer en deux à quatre doses divisées par jour.

- **IDSA (Infectious diseases society of America)**

(Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with Covid-19) [21].

L'IDSA recommande l'utilisation de la dexaméthasone pour les patients présentant un Covid-19 en état critique (ventilation mécanique ou ECMO) ; recommandation forte.

L'IDSA suggère l'utilisation de la dexaméthasone pour des patients présentant une forme grave de Covid-19 ( $SpO_2 \leq 94\%$  en air ambiant, oxygéo-requérance) ; recommandation conditionnelle.

Si la dexaméthasone n'est pas disponible, d'autres glucocorticoïdes peuvent être utilisés ; dans ce cas les posologies équivalentes à 6 mg/j de dexaméthasone sont 32 mg/j pour la méthylprednisolone et 40 mg/j pour la prednisone.

L'IDSA se prononce contre l'utilisation des glucocorticoïdes chez les patients sans hypoxémie ni oxygéo-requérance (recommandation conditionnelle).

## **6. Mécanisme d'action des corticoïdes dans les manifestations inflammatoires du Covid-19**

Les corticoïdes ont des propriétés anti-inflammatoires et antifibrotiques pouvant jouer un rôle dans la suppression de l'inflammation pulmonaire, en particulier aux stades avancés de l'infection à SARS-CoV-2. De faibles doses de corticostéroïdes régulent négativement la transcription des cytokines pro-inflammatoires en empêchant par conséquent une réponse cytokine prolongée et en accélérant la résolution de l'inflammation pulmonaire et systémique dans la pneumonie [22].

## 7. La synthèse des auditions (Annexes 3 et 4)

Les études cliniques et auditions de représentants de société savantes, qui reflètent les pratiques utilisées « en vie réelle » ont été prises en compte pour les recommandations.

## 8. Indications chez la femme enceinte

La dexaméthasone a un passage transplacentaire important et est considérée comme une molécule de choix avec la bétaméthasone afin de permettre la maturation pulmonaire fœtale (entre 24 et 34 semaines d'aménorrhée) dans le cadre des risques d'accouchement prématuré.

Contrairement à la dexaméthasone, d'autres corticoïdes comme la prednisone, la prednisolone et la méthylprednisolone sont présents à des concentrations faibles dans la circulation fœtale compte-tenu de leur métabolisation par le placenta [23]. Ils sont donc préférentiellement utilisés chez la femme enceinte en dehors des indications obstétricales.

Les données sur l'hydrocortisone sont plus limitées car portent essentiellement sur leur utilisation chez la femme enceinte en traitement de substitution, c'est-à-dire pour arriver à un état d'équilibre physiologique.

D'une façon générale, le risque tératogène des corticoïdes lors d'une exposition au cours de la grossesse n'est pas avéré au regard des données actuelles. Cependant, les données de la littérature sont contradictoires sur le risque de fente labiale et palatine, en cas d'utilisation au premier trimestre et plus particulièrement entre 8 et 11 semaines d'aménorrhée.

Certaines publications suggèrent une possible augmentation du risque de troubles psychiatriques, cardiovasculaires ou du neurodéveloppement ou dans le cadre de l'utilisation de la dexaméthasone ou de la bétaméthasone en cas de risque d'accouchement prématuré. A ce jour, les données publiées ne permettent pas de conclure sur ce risque. Ces conséquences potentielles n'ont pas été évaluées avec la prednisone, la prednisolone et la méthylprednisolone.

Par conséquent, les risques de l'utilisation pendant la grossesse d'une cure répétée de dexaméthasone et bétaméthasone sont encore incertains. Il est recommandé de mettre en place une surveillance clinique du nouveau-né et notamment de la fonction surrénalienne en cas de suspicion d'insuffisance surrénale.

## 9. Possibilités de substitution de la dexaméthasone par un autre corticoïde et posologie le cas échéant

Le tableau ci-dessous est communément admis comme base pour une substitution [24]

	Activité anti-inflammatoire	Activité minéralo-corticoïde	Equivalence de doses	Demi-vie biologique (heures)
Hydrocortisone	1	1	20 mg	8-12
Cortisone	0,8	0,8	25 mg	8-12
Prednisolone*	4	0,8	5 mg	12-36
Méthylprednisolone	5	0,5	4 mg	12-36
Triamcinolone	5	0	4 mg	12-36
Bétaméthasone	25	0	0,75 mg	36-54
Dexaméthasone	25	0	0,75 mg	36-54
Cortivazol	60	0	0,3 mg	> 60

\*Prednisolone = métabolite pharmacologiquement actif après prise orale de prednisone

### 9.1 S'agissant des formes injectables,

Les formes injectables de corticoïdes à action immédiate disponibles en France sont limitées à quatre molécules : la dexaméthasone, la bétaméthasone, la méthylprednisolone et l'hydrocortisone.

La dexaméthasone injectable est commercialisée en France sous deux spécialités génériques en ampoules injectables, dosées à 20 mg/5 ml et 4 mg/1 ml.

La bétaméthasone est un isomère de la dexaméthasone qui a le profil pharmacologique le plus proche.

On ne dispose pas de données dans le traitement du Covid-19 sur la bétaméthasone, mais il existe des études cliniques sur son utilisation chez la femme enceinte, qui concluent à la similarité pharmacologique [25].

Deux spécialités injectables à base de bétaméthasone sont disponibles : BETNESOL 4 mg/1ml, CELESTENE 4 mg/1ml.

Les spécialités injectables à base de méthylprednisolone existent sous différents dosages, de 20 mg à 1000 mg, commercialisées soit sous le nom de SOLUMEDROL, soit en spécialités génériques.

L'hydrocortisone est commercialisée pour un usage parentérale aux dosages de 100 mg et 500 mg en spécialités génériques.

En appliquant les facteurs de conversion indiqués dans le tableau, 6 mg de dexaméthasone = 6 mg de bétaméthasone = 32 mg de méthylprednisolone = 160 mg d'hydrocortisone.

### 9.2 S'agissant des formes orales

Une étude a montré qu'il fallait administrer 6 mg de dexaméthasone per os pour une dose de 4 mg en IV, sur une durée de 4 jours, pour atteindre une aire sous la courbe (AUC) équivalente [26].

Cela signifie que l'administration per os doit être à minima de 6 mg / j pour prendre le relai d'un traitement aux doses Recovery de 6 mg / jour, et qu'il est préférable de substituer d'abord par une spécialité injectable avant de recourir aux formes orales pour lesquelles la bioéquivalence est incertaine.

Les spécialités orales à base de dexaméthasone ont un dosage peu adapté à la dose Recovery (DECTANCYL dosé à 0,5 mg ou NEOFORDEX dosé à 40 mg).

En revanche, il existe de nombreuses spécialités à base de bétaméthasone sous forme de comprimés dispersibles dosés à 2 mg (CELESTENE, et spécialités génériques).

La méthylprednisolone est commercialisée en comprimés dosés à 4 mg, 16 mg et 100 mg (spécialité MEDROL). Il n'existe pas de forme galénique dispersible.

La prednisolone est commercialisée en comprimés dosés à 5 mg et 20 mg (spécialité SOLUPRED). Il existe des formes effervescentes et orodispersibles.

Enfin, la prednisone, avec la spécialité CORTANCYL et ses génériques dosés à 1 mg, 5 mg et 20 mg, et l'hydrocortisone avec un générique dosé à 10 mg : ces spécialités sont les moins adaptées car la molécule est la plus éloignée notamment en termes d'équipotence et leur forme galénique n'est pas dispersible, ce qui fait qu'elles seront résorbées plus lentement.

## Au total le HCSP a pris connaissance

1. Des études rendues disponibles après la publication des résultats préliminaires de Recovery (ainsi que d'études en pre-print telle que COCORICO, ou citée lors des auditions telle que Cocold, lesquelles, en dépit des limites précédemment soulignées et de l'interruption prématurée de certaines, sont globalement en faveur de la prescription d'une corticothérapie chez les patients hospitalisés pour Covid-19 oxygéo-requérant (avec ou sans ventilation mécanique invasive). D'après Recovery, l'effet s'observe avant l'âge de 70 ans, tandis que l'étude Cocold est en faveur d'un effet bénéfique sur la mortalité à J28 chez les patients d'âge > 80 ans (résultats préliminaires non publiés et à consolider) ;
2. De la méta-analyse de l'OMS qui confirme l'intérêt de la corticothérapie chez ces patients ;
3. Des recommandations du NIH, de l'IDSA, et de l'OMS en faveur de l'utilisation d'une corticothérapie chez les patients hospitalisés pour Covid-19 oxygéo-requérants (avec ou sans ventilation mécanique invasive) ;
4. Des recommandations négatives d'utilisation des corticoïdes chez les patients atteints de Covid-19 non oxygéo-requérants et/ou ambulatoires ;
5. De l'expérience des personnes auditionnées ayant prescrit de la dexaméthasone pour les patients hospitalisés pour Covid-19, mais aussi d'autres corticoïdes tels que la méthylprednisolone et la prednisone ;
6. De l'expérience des personnes auditionnées ayant procédé à des remplacements de la voie IV par la voie orale ;
7. Des propriétés des différents corticoïdes et du tableau d'équivalence des corticoïdes en termes de posologie, ainsi que des demi-vies différentes ;
8. Du peu d'expérience disponible concernant la prescription des corticoïdes lors d'un Covid-19 au cours de la grossesse, et chez les enfants.

## II- LE HCSP RECOMMANDE

- 1) La prescription d'une corticothérapie chez les patients hospitalisés pour Covid-19 avec des symptômes évoluant depuis une semaine :
  - En service de médecine et de réanimation avec ou sans ventilation mécanique ;
  - Avec oxygéo-requérance définie par une SpaO<sub>2</sub> ≤ 94 % en air ambiant (90 % chez l'insuffisant respiratoire) ;
  - D'âge ≤ 70 ans ;
  - Après évaluation du rapport bénéfice/risque individuel et discussion collégiale ;
    - chez les patients d'âge > 70 ans ;
    - chez les femmes enceintes.
- 2) La prescription de dexaméthasone, à la posologie de 6 mg/j à dose fixe, pour une durée de 10 jours au maximum :
  - À défaut, en cas de tension d'approvisionnement, de méthylprednisolone à la dose de 32 mg/j, ou de prednisone à la dose de 40 mg/j pendant 10 jours puis décroissance progressive en trois ou quatre jours ;
  - ou d'hydrocortisone en dernière intention à la dose de 160 mg/j pendant 10 jours (avec une décroissance possible sur 3 à 4 jours) ;
  - À défaut de données cliniques disponibles sur l'utilisation de la bétaméthasone dans le traitement du Covid-19, le HCSP ne se prononce pas sur la substitution par cette molécule.



- 3) Une administration de la corticothérapie par voie orale, chaque fois que cela est possible (absence de troubles digestifs, de troubles de la conscience, de troubles de déglutition), d'emblée ou en relais d'une administration intraveineuse ;
- 4) De ne pas prescrire de corticoïdes chez les patients non hospitalisés et chez les patients hospitalisés non oxygéno-requérants ;
- 5) La réalisation d'études académiques évaluant l'utilisation des corticoïdes chez des patients en ambulatoire atteints de Covid-19.

Ces recommandations, élaborées sur la base des connaissances disponibles à la date de publication de cet avis, peuvent évoluer en fonction de l'actualisation des connaissances et des données épidémiologiques.

*Avis rédigé par un groupe d'experts, membres ou non du Haut Conseil de la santé publique.*

*Validé le 19 octobre 2020 par le président du Haut Conseil de la santé publique*

## Références

1. HCSP. Coronavirus SARS-CoV-2 : actualisation de la prise en charge [Internet]. Rapport de l'HCSP. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2020 juill [cité 1 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=899>
2. SPF. COVID-19 : point épidémiologique du 8 octobre 2020 [Internet]. [cité 9 oct 2020]. Disponible sur: </maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/documents/bulletin-national/covid-19-point-epidemiologique-du-8-octobre-2020>
3. RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 – Preliminary Report. N Engl J Med [Internet]. 17 juill 2020 [cité 31 août 2020];0(0):null. Disponible sur: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436>
4. Fadel R, Morrison AR, Vahia A, Smith ZR, Chaudhry Z, Bhargava P, et al. Early Short Course Corticosteroids in Hospitalized Patients with COVID-19. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 19 mai 2020;
5. Mikulska M, Nicolini LA, Signori A, Biagio AD, Sepulcri C, Russo C, et al. Tocilizumab and steroid treatment in patients with COVID-19 pneumonia. PLOS ONE [Internet]. 20 août 2020 [cité 1 oct 2020];15(8):e0237831. Disponible sur: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0237831>
6. Wang D, Wang J, Jiang Q, Yang J, Li J, Gao C, et al. No Clear Benefit to the Use of Corticosteroid as Treatment in Adult Patients with Coronavirus Disease 2019: A Retrospective Cohort Study. medRxiv [Internet]. 24 avr 2020 [cité 31 août 2020];2020.04.21.20066258. Disponible sur: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.21.20066258v1>
7. Xu K, Chen Y, Yuan J, Yi P, Ding C, Wu W, et al. Factors Associated With Prolonged Viral RNA Shedding in Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Clin Infect Dis [Internet]. 28 juill 2020 [cité 31 août 2020];71(15):799-806. Disponible sur: <https://academic.oup.com/cid/article/71/15/799/5818308>
8. Kevorkian J-P, Riveline J-P, Vandiedonck C, Girard D, Galland J, Féron F, et al. Early short-course corticosteroids and furosemide combination to treat non-critically ill COVID-19 patients: An observational cohort study. J Infect. 1 sept 2020;4825.
9. Effect of Hydrocortisone on 21-Day Mortality or Respiratory Support Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Randomized Clinical Trial | JAMA | JAMA Network [Internet]. [cité 2 sept 2020]. Disponible sur: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2770276>
10. Jeronimo CMP, Farias MEL, Val FFA, Sampaio VS, Alexandre MAA, Melo GC, et al. Methylprednisolone as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With COVID-19 (Metcovid): A Randomised, Double-Blind, Phase IIb, Placebo-Controlled Trial. Clin Infect Dis [Internet]. [cité 28 août 2020]; Disponible sur: <https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciaa1177/5891816>
11. Investigators TWC for the R-C, Angus DC, Derde L, Al-Beidh F, Annane D, Arabi Y, et al. Effect of Hydrocortisone on Mortality and Organ Support in Patients With Severe COVID-19: The REMAP-CAP COVID-19 Corticosteroid Domain Randomized Clinical Trial. JAMA [Internet]. 2 sept 2020 [cité 2 sept 2020]; Disponible sur: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2770278>

12. Effect of Dexamethasone on Days Alive and Ventilator-Free in Patients With Moderate or Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19: The CoDEX Randomized Clinical Trial | JAMA | JAMA Network [Internet]. [cité 2 sept 2020]. Disponible sur: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2770277>
13. Edalatifard M, Akhtari M, Salehi M, Naderi Z, Jamshidi A, Mostafaei S, et al. Intravenous methylprednisolone pulse as a treatment for hospitalised severe COVID-19 patients: results from a randomised controlled clinical trial. Eur Respir J [Internet]. 1 janv 2020 [cité 24 sept 2020]; Disponible sur: <https://erj.ersjournals.com/content/early/2020/09/09/13993003.02808-2020>
14. Nelson BC, Laracy J, Shoucri S, Dietz D, Zucker J, Patel N, et al. Clinical Outcomes Associated with Methylprednisolone in Mechanically Ventilated Patients with COVID-19. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 9 août 2020;
15. Tran V-T, Mahevas M, Sadr FB, Robineau O, Perpoint T, Perrodeau E, et al. Association between corticosteroids and intubation or death among patients with COVID-19 pneumonia in non-ICU settings: an observational study using of real-world data from 51 hospitals in France and Luxembourg. medRxiv [Internet]. 18 sept 2020 [cité 1 oct 2020];2020.09.16.20195750. Disponible sur: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.09.16.20195750v1>
16. Group TWREA for C-19 T (REACT) W, Sterne JAC, Murthy S, Diaz JV, Slutsky AS, Villar J, et al. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. JAMA [Internet]. 2 sept 2020 [cité 2 sept 2020]; Disponible sur: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2770279>
17. EMA endorses use of dexamethasone in COVID-19 patients on oxygen or mechanical ventilation. :2.
18. BUCKINGHAM L. EMA starts review of dexamethasone for treating adults with COVID-19 requiring respiratory support [Internet]. European Medicines Agency. 2020 [cité 1 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-starts-review-dexamethasone-treating-adults-covid-19-requiring-respiratory-support>
19. Corticosteroids for COVID-19 [Internet]. [cité 4 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/WHO-2019-nCoV-Corticosteroids-2020.1>
20. Corticosteroids | Coronavirus Disease COVID-19 [Internet]. COVID-19 Treatment Guidelines. [cité 1 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/immune-based-therapy/immunomodulators/corticosteroids/>
21. idsa-covid-19-gl-tx-and-mgmt-v3.3.0.pdf [Internet]. [cité 1 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.idsociety.org/globalassets/idsa/practice-guidelines/covid-19/treatment/idsa-covid-19-gl-tx-and-mgmt-v3.3.0.pdf>
22. dexamethasone-covid19-article-53-procedure-assessment-report\_en.pdf [Internet]. [cité 1 oct 2020]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/dexamethasone-covid19-article-53-procedure-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/dexamethasone-covid19-article-53-procedure-assessment-report_en.pdf)
23. Blanford AT, Murphy BE. In vitro metabolism of prednisolone, dexamethasone, betamethasone, and cortisol by the human placenta. Am J Obstet Gynecol. 1 févr 1977;127(3):264- 7.

- 
24. Lechat P. Pharmacologie [Internet]. Faculté de Médecine Pierre et Marie Curie; 2006. Disponible sur: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/pharmaco/poly/Pharmaco.pdf>
  25. Brownfoot FC, Gagliardi DI, Bain E, Middleton P, Crowther CA. Different corticosteroids and regimens for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. Cochrane Pregnancy and Childbirth Group, éditeur. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 29 août 2013 [cité 5 oct 2020]; Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD006764.pub3>
  26. Spoorenberg SMC, Deneer VHM, Grutters JC, Pulles AE, Voorn GPP, Rijkers GT, et al. Pharmacokinetics of oral vs. intravenous dexamethasone in patients hospitalized with community-acquired pneumonia. Br J Clin Pharmacol. juill 2014;78(1):78- 83.

## Annexe 1 : saisine de la Direction générale de la santé

**De :** SALOMON, Jérôme (DGS) **Envoyé :** vendredi 21 août 2020 18:27 **À :** FALIU, Bernard (DGS/MSR/SGHCSP); CHAUVIN, Franck (DGS/MSR/SGHCSP); PARIENTE-KHAYAT, Ann (DGS/MSR/SGHCSP) **Cc :** DAVID, Nadine (DGS/PP/PP2); DITTENIT, Frédéric (DGS/PP/PP2); LEGRAND, Line (DGS/PP/PP3); BRUNEAUX, François (DGS/PP); MONASSE, Hélène (DGS/PP); HCSP-SECR-GENERAL; WORMS, Bernadette (DGS/VSS/VSS1); VION, Bruno (DGS/VSS/VSS1); PHILIPPE, Jean-Marc (DGS/VSS); MARIN, Benoit (DGS/PP); PLANEL, Maurice-Pierre (DGS) **Objet :** Saisine Dexaméthasone **Importance :** Haute

Monsieur le Président, cher Franck,

Je te remercie pour cette transmission du rapport du HCSP du 23 juillet relatif à l'actualisation de la prise en charge des patients atteints de Covid-19.

Dans la continuité de ce rapport, nous étudions la mise en œuvre de la recommandation relative à l'usage de la dexaméthasone :

« *Les résultats préliminaires de l'étude RECOVERY [31], (essai randomisé, contrôlé, ouvert, adaptatif, comparant une gamme de traitements possibles vs les soins de support chez les patients hospitalisés pour Covid-19), de niveau de preuve élevé, a montré que l'utilisation de la dexaméthasone à la posologie de 6 mg par jour, pour une durée maximale de 10 jours, permettait de réduire la mortalité à J28 (critère principal d'évaluation) d'un cinquième chez les patients hospitalisés pour Covid-19 avec pneumonie oxygène-requérante, sans ventilation mécanique invasive (23,3 % vs 26,2 %, RR 0,82 [IC à 95 % 0,72 à 0,94])* »

« Recommandation HCSP : Corticothérapie : la dexaméthasone à la dose de 6mg/j pour une durée maximale de 10j peut être proposée, après évaluation du rapport bénéfice risque individuel (recommandation provisoire dans l'attente de résultats complets de l'étude Recovery voire d'autres études) chez les patients de moins de 70 ans oxygène-requérants de médecine et de réanimation. »

Il nous apparaît utile de vous solliciter sur un avis complémentaire pour guider le choix des cliniciens, en cas de tension d'approvisionnement en dexaméthasone, sur l'éventuelle utilisation de molécules équivalentes (un effet de classe peut-il être retenu avec l'utilisation de la méthylprednisolone, de la prednisone ?). A cet effet, le HCSP pourrait proposer un algorithme pour prioriser les corticoïdes (DCI et voies d'administration) à utiliser selon les conditions cliniques.

A l'appui de cet avis, des auditions des sociétés savantes, notamment la Société Française de Pharmacologie et Thérapeutique, pourraient être considérées.

La disponibilité de l'avis est attendue pour le 17 septembre.

Je te remercie vivement par avance.

**Professeur Jérôme SALOMON**

**Directeur général de la Santé. Directeur de crise PARIS 07 SP, FRANCE**

---

## Annexe 2 : composition du groupe de travail ayant élaboré ces recommandations

Claire ANDREJAK, CHU Amiens

Claudine BERR, Directrice de recherche, Inserm U1061, Montpellier

Agathe BILLETTE DE VILLEMEUR, HCSP, CSMC

Céline, CAZORLA HCSP, Cs MIME

Christian CHIDIAC (pilote), HCSP, CS MIME, président de la CS MIME, pilote du groupe de travail

Bruno HOEN, HCSP, Cs MIME

Catherine LEPORT, CHU Bichat, COREB

Didier LEPELLETIER, HCSP, vice-président de la CS3SP

Bruno LINA, CNR des virus des infections respiratoires

Sophie MATHERON, HCSP, Cs MIME

Nathalie MORGENZSTEJN, ANSM

Michel SETBON, HCSP, CSRE

Sylvie VAN DER WERF, CNR des virus des infections respiratoires

Rachid SALMI, Institut de santé publique, d'épidémiologie et de développement (ISPED); CHU de Bordeaux, INSERM U-1219

### Personnes auditionnées :

Djillali ANNANE, SRLF

Patrice CACOUB, SNFMI

Jean-Daniel LELIEVRE, CHU Henri Mondor, Département d'immunologie clinique et maladies infectieuses

Marc LEONE, SFAR

Xavier LESCURE, mission COREB

Stéphane MOULY, SFPT

Chantal RAHERISON, SPLF

Pierre TATTEVIN (pas d'audition mais contribution écrite), SPILF

### SG-HCSP :

Marc DURAND

Sylvie FLOREANI

## Annexe 3 : Trame d'audition des experts des sociétés savantes

## Trame pour l'audition

**Saisine relative au Covid-19 : conditions d'utilisation de la dexaméthasone ou d'autres corticoïdes de substitution chez les patients hospitalisés**

La personne auditionnée comme toute personne apportant son concours au Haut Conseil de la santé publique (HCSP) **susceptible d'avoir un lien d'intérêts privé ou public constitutif d'un conflit d'intérêts avec l'objet de la saisine en informe le président de séance.**

La personne auditionnée est également **soumise à une obligation de confidentialité**, qui couvre non seulement ce qui lui a été confié au cours de l'audition, mais aussi ce qu'elle a vu, entendu ou compris.

Le HCSP s'engage à préserver le caractère confidentiel des informations données et propos tenus par l'intéressé dans le cadre de la présente audition.

L'étude RECOVERY concluait le 16 juin 2020 que l'utilisation de la dexaméthasone à la posologie de 6 mg par jour, pour une durée maximale de 10 jours, permettait de réduire la mortalité à J28 (critère principal d'évaluation) d'un cinquième chez les patients hospitalisés pour Covid-19 avec pneumonie oxygène-requérante, sans ventilation mécanique invasive.

[https://www.recoverytrial.net/files/recovery\\_dexamethasone\\_statement\\_160620\\_v2final.pdf](https://www.recoverytrial.net/files/recovery_dexamethasone_statement_160620_v2final.pdf)

Dans le cadre de l'épidémie de Covid-19, le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) a été saisi le 21 août 2020 par la Direction générale de la santé (DGS) sur les conditions d'administration de la dexaméthasone et la possibilité de la substituer par d'autres corticoïdes dans le cas où se produiraient des tensions d'approvisionnement.

La saisine concerne notamment les dosages et les voies d'administration, et envisage que le HCSP pourrait proposer un algorithme pour prioriser les corticoïdes (dénomination commune internationale (DCI) et voies d'administration) à utiliser selon les conditions cliniques.

A titre indicatif, le tableau ci-dessous copié sur le site Internet de la faculté de médecine de Jussieu fait état des équivalences anti-inflammatoires actuellement admises, mais qui restent en partie théoriques. <http://www.chups.jussieu.fr/polys/pharmaco/poly/corticoïdes.html>

Dans le contexte de l'épidémie de Covid-19, le HCSP a réactivé le groupe de travail « grippe, coronavirus, infections respiratoires émergentes » composé d'experts membres ou non du HCSP.

Un sous-groupe dédié à cette saisine et piloté par Christian Chidiac a été constitué.

	Activité anti-inflammatoire	Activité minéralo-corticoïde	Equivalence de doses	Demi-vie biologique (heures)
Hydrocortisone	1	1	20 mg	8-12
Cortisone	0.8	0.8	25 mg	8-12
Prednisolone*	4	0.8	5 mg	12-36
Méthyprednisolone	5	0.5	4 mg	12-36
Triamcinolone	5	0	4 mg	12-36
Bétaméthasone	25	0	0.75 mg	36-54
Dexaméthasone	25	0	0.75 mg	36-54
Cortivazol	60	0	0.3 mg	> 60

\*Prednisolone = métabolite pharmacologiquement actif après prise orale de prednisone

Date de l'audition :

Nom(s) et qualité de la ou des personne(s) auditionnées :

.....  
.....  
...

- 1) Présentation de la personne auditionnée, de ses fonctions et missions, et de ses éventuels liens d'intérêts en rapport avec la saisine
- 2) Quelle est votre expérience et de quels éléments de recherche ou données disposez-vous :
  - a) Dans le domaine de l'infection par le SARS-CoV et SARS-CoV-2, et leur traitement ;
  - b) Dans l'utilisation de la dexaméthasone ou d'autres corticoïdes chez les patients Covid-19 oxygéno-requérants ? Quels corticoïdes ? Sous quelle forme ?
  - c) Dans l'utilisation de la dexaméthasone ou d'autres corticoïdes chez les patients atteints de forme grave de pneumonie virale hors Covid-19, Quels corticoïdes ? Sous quelle forme ?

S'agissant de l'étude Recovery et des études plus récentes publiées le 2 septembre :

- 3) Quelle doit être, selon vous, la place de la dexaméthasone dans la stratégie thérapeutique ?
- 4) Quelle posologie (début du traitement, dose quotidienne et durée) vous paraît la plus indiquée dans la phase inflammatoire de la Covid-19, par rapport à celles utilisées dans le SDRA (syndrome de détresse respiratoire aigüe) et le CRS (syndrome de relargage des cytokines) ?
- 5) Quelle est votre avis en fonction de votre expérience sur le traitement par corticoïdes chez la femme enceinte, les enfants et les sujets âgés au-delà de 70 ans ? Dans l'essai Recovery, la dexaméthasone a été remplacée chez la femme enceinte ou allaitante par la prednisolone à la dose de 40 mg par jour, par voie orale (ou par l'hydrocortisone à la dose de 80 mg, deux fois par jour, par voie intraveineuse) ;

De façon plus générale

- 6) Pensez-vous qu'un switch, notamment vers la méthylprednisolone (ex : forme IV, équivalence 32 mg/ jour de 6 mg/ jour de dexaméthasone) pose problème ? Des précautions particulières vous sembleraient-elles nécessaires (surveillance clinique/biologique, suivi épidémiologique, suivi de pharmacovigilance, ...) ?
- 7) Pouvez-vous rappeler le(s) mécanisme(s) d'action des corticoïdes sur la « cascade inflammatoire » ? Les différents corticoïdes ont-ils selon vous des effets similaires à ce niveau ? Y a-t-il un effet de classe ?



- 8) **Est-il envisageable d'utiliser des corticoïdes sous forme orale chez les patients oxygéno-requérants hospitalisés hors réanimation? Selon vous, quels sont les inconvénients et contraintes d'une forme orale ?**
- 9) **L'administration des corticostéroïdes doit-elle être individualisée, le début, la dose et la durée étant guidés par la réponse clinique ou les biomarqueurs, comme la protéine C-réactive ?**
- 10) **L'inflammation rebondit-elle après l'arrêt des corticostéroïdes chez certains patients et une diminution progressive de ces derniers améliorerait-elle les résultats ?**
- 11) **Quelle est l'incidence réelle et la gestion optimale des effets indésirables, étant donné que la plupart des essais randomisés sont des conceptions pragmatiques ouvertes avec un minimum de rapports sur les effets indésirables ?**
- 12) **Les patients moins gravement malades ou non hospitalisés devraient-ils être traités avec des corticostéroïdes ?**
- 13) **Quel est le seuil de gravité de la maladie à partir duquel les corticostéroïdes sont maintenant indiqués ?**
- 14) **Avez-vous connaissance de références, documents, expériences, essais en cours ou en projet, y compris internationaux en lien avec cette question ?**

**Informations :** Les éléments recueillis lors des auditions sont utilisés pour la rédaction de l'avis du HCSP mais ne figurent *pas in extenso* dans le document, seuls les noms et fonctions des personnes auditionnées y sont indiqués.

## Annexe 4 : Synthèse des auditions des 22 et 23 septembre 2020

### Les personnes auditionnées ont toutes l'expérience de la maladie Covid-19.

Elles font état de la prise en charge dans leurs services respectifs de nombreux patients Covid-19 depuis le mois de février 2020, des publications auxquelles elles ont participé en qualité d'auteur ou de co-auteur, d'études ou d'essais dans le domaine auxquels elles ont participé en qualité de coordonnateur ou d'investigateur, d'expériences en tant que méthodologiste de l'évaluation, de la création et/ou participation à des bases de données ou de registres (notamment Corimuno) dans le cadre du Covid-19 .

Elles ont notamment été investigateur principal et/ou coordonnateur de plusieurs essais multicentriques nationaux ou internationaux sur les corticoïdes dans les infections graves (notamment le sepsis) et présidé ou fait partie d'un certain nombre de groupes de travail, aux plans national et international, sur les affections graves en réanimation, en particulier le sepsis.

En ce qui concerne le Covid 19, une personne fait partie, depuis fin février 2020, du *Clinical Characterization and Management Research Working Group* de l'OMS, membre du comité de pilotage de la « platform trial » internationale REMAPCAP, et du comité de pilotage de l'essai CAPE Covid en France. Elle a également fait partie du comité de pilotage du groupe de travail de l'OMS ayant produit la méta-analyse prospective sur les corticoïdes dans le Covid-19.

Une personne auditionnée a mené plusieurs études « émulées » sur la place des corticoïdes dans le Covid 19, notamment Cocorico (analysée en supra).

### L'utilisation de la dexaméthasone ou d'autres corticoïdes chez les patients atteints de Covid-19 oxygéno-requérants (Quels corticoïdes ? Sous quelle forme ?) est diversement rapportée :

- **Utilisation du Solumédrol (méthylprednisolone) dans le cadre du protocole Meduri**, en réanimation, en cas de SDRA, avec de fortes doses de Solumédrol. Ce fut un échec. Ce service n'a pas utilisé de dexaméthasone. Celle-ci a parfois été utilisée en amont par les pneumologues avant que les patients n'arrivent en réanimation. Lorsque des patients étaient en choc septique, le protocole standard a été appliqué pour ce cas de figure en utilisant de l'hydrocortisone.
- **Utilisation de la dexaméthasone chez les patients oxygéno-requérants, ainsi que du Cortancyl (prednisone)**, hors essais cliniques, depuis le mois d'avril. Depuis le mois de juillet, de la dexaméthasone est administrée de façon assez systématique aux patients atteints de Covid-19 qui n'entrent pas dans les essais cliniques.
- Expérience dans l'utilisation de la dexaméthasone et d'autres corticoïdes, notamment la méthylprednisolone et la prednisolone, utilisés par un service, seulement chez des patients oxygéno-requérants. La forme utilisée était majoritairement parentérale.
- Expérience de l'utilisation des corticoïdes chez 82% chez des patients hospitalisés et oxygéno-requérants : la méthylprednisolone majoritairement (60%), la dexaméthasone dans 40% des cas, par voie IV dans 50% des cas, et IV avec relais oral dans 50% des cas.
- Expérience des corticoïdes de type prednisone également dans la pneumopathie organisée cryptogénique (POC) post Covid-19 dans le cadre du protocole GERM'OP.
- Expérience de 88 lits Covid-19, 710 patients gérés : Corticoïdes utilisés de fin mars à début avril jusqu'à mai 2020, la prednisone étant la molécule de référence, per os ou IV selon état du patient, 60 mg/j pendant 2 à 3 j, puis 40 mg/j, puis 20 mg/j, soit 7 à 10 j en tout. Pas d'expérience sur la dexaméthasone. Pour les formes graves, c'est-à-dire oxygéno-requérance supérieur à 3 litres/mn O<sub>2</sub> nasal. Ce traitement a évité la réanimation à de nombreux patients.
- Expérience sur 650 patients pris en charge au cours de la première vague. Les corticoïdes ont été utilisés dès mi-mars 2020, chez les patients avec signe de gravité, signe de CRS : la posologie utilisée était celle du SDRA (20 mg/j 5 jours puis 10 mg/j 5 jours) avec d'emblée une impression d'efficacité. En cas de sortie avant j10, relai per os par dexaméthasone ou prednisolone. Une deuxième cure a pu être administrée en cas

d'évolution défavorable ( $O_2 > 3$  litres/mn) ou insuffisamment rapide avec du Cortancyl (prednisone) ou de la dexaméthasone à mi-dose pendant 10 jours.

- La méta-analyse de Stern et d'autres études (MetCovid, cocorico avec près de 900 patients) confirment les résultats de Recovery. Certaines imprécisions de Recovery ont été affinées par Cocorico : débit d' $O_2$  à 3 litres/mn pour une  $SpO_2 > 94$  % (ou 90 % si BPCO), et entre 50-100 de CRP pour le niveau de l'inflammation.

### **Dans l'utilisation de la dexaméthasone ou d'autres corticoïdes chez les patients atteints de forme grave de pneumonie virale hors Covid-19, Quels corticoïdes ? Sous quelle forme ?**

Une personne auditionnée n'a pas d'expérience de l'utilisation de corticoïdes dans les formes graves de pneumonies virales hors Covid-19 mais signale une forte expérience de l'utilisation des corticoïdes dans les manifestations immunologiques des maladies infectieuses, notamment dans les IRIS (*Immune reconstitution inflammatory syndrome*). La posologie appliquée dans son service, en cas d'utilisation de la dexaméthasone, est celle décrite dans Recovery. Son service ne prend pas en charge les patients avec SDRA.

Une personne auditionnée signale avoir débuté un essai clinique randomisé (CORTIFLU, financement PHRCN), utilisant l'hydrocortisone *versus* placebo lors de la pandémie A(H1N1)09. Seuls environ 20 % des patients prévus avaient pu être inclus car l'essai était arrivé en fin de vague. Aucune différence n'était apparue, sur aucun des critères de jugement (efficacité, tolérance) entre l'hydrocortisone et le placebo.

Une personne auditionnée rapporte l'expérience de l'utilisation des corticoïdes dans les atteintes de pneumonies organisées post infectieuses, et dans les pneumonies virales sur terrain respiratoire (asthme/BPCO ..) comme cela est réalisé dans la prise en charge des poussées inflammatoires des atteintes pulmonaires des connectivites, Les posologies utilisées étaient, pour les pneumologues interrogés, entre 0,75 mg/kg/j (décroissance selon le protocole GERMOP) et 1 mg/kg/j.

Pendant la première épidémie de Covid, une personne auditionnée rapporte que parmi les pneumologues qu'elle a interrogés, les corticoïdes utilisés étaient la dexaméthasone à la posologie de 6 mg/j et la méthylprednisolone à la posologie de 40 mg/j. La durée moyenne de prescription est de 5 jours dans 11% des cas, de 7 à 10 jours dans 55% des cas, de 15 jours dans 12% des cas, et de 4-6 semaines dans 22% des cas.

### **A la suite des résultats de l'étude Recovery et des études plus récentes publiées en septembre 2020, la place de la dexaméthasone dans la stratégie thérapeutique a pu être précisée :**

L'étude Recovery conduit à estimer qu'il faut utiliser la dexaméthasone chez les patients en situation d'oxygène-dépendance. Ceux ayant plus de sept jours d'évolution dans la maladie semblent être ceux qui en bénéficient le plus.

L'étude Codex<sup>1</sup>, met en évidence, notamment, une réduction de la mortalité dans le groupe traité avec 20 mg de dexaméthasone au cours des cinq premiers jours, puis 10 mg au cours des cinq jours suivants. Le critère de jugement principal est le nombre de jours vivants sans ventilation mécanique.

Ces deux schémas sont discutables.

Les résultats restent en tout cas fragiles, même s'il existe désormais un corpus significatif de publications sur les corticoïdes

Un intervenant signale que de nombreux essais cliniques ont été interrompus par leur comité d'éthique ou les agences nationales de régulation des médicaments après la publication des résultats de l'étude Recovery ; toutes ces études mettent en évidence une balance bénéfiques/risques en faveur des corticoïdes chez les patients hospitalisés pour Covid-19 et oxygène-requérants.

<sup>1</sup> <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2770277>

Pour une autre personne auditionnée, la dexaméthasone a montré et est probablement la seule ayant montré un bénéfice clinique (sous réserve de la qualité méthodologique discutable de toutes les études disponibles actuellement) sur la mortalité à 28 jours (Recovery notamment).

La voie d'administration ne dépend que de l'état clinique du patient : un patient ayant besoin d'un peu d'oxygène et n'étant pas en réanimation peut recevoir la dexaméthasone par voie orale. En revanche, la voie parentérale pourra être préférée pour un patient sévèrement hypoxique, ventilé ou curarisé

Une personne auditionnée suggère l'utilisation de la dexaméthasone chez les patients hospitalisés et oxygéno-requérants ( $\text{SaO}_2 < 92\%$  en air ambiant, à partir de J7 à compter du début des symptômes

Pour une personne auditionnée, les deux critères essentiels sont l'existence d'un tableau inflammatoire évocateur d'orage cytokinique (persistance de la fièvre, CRP élevée qui ne diminue pas) et la dépendance à l' $\text{O}_2$ .

### **La question de la posologie (dose quotidienne et durée), du moment de l'initiation du traitement a été abordée :**

Une personne auditionnée indique qu'une faible dose (6 mg par jour) a démontré un bénéfice majeur en matière de survie et préconise d'en rester à cette dose, pour une durée d'au moins sept jours (car tous les essais randomisés ont traité les patients au moins sept jours) et dans la limite de dix jours, compte tenu de l'ampleur du bénéfice sur la survie dont fait état l'étude. Ce bénéfice prime les faiblesses méthodologiques dont pâtit l'étude Recovery du fait de sa nature pragmatique. Comme l'a montré la méta-analyse de l'OMS, les données actuelles de littérature n'indiquent pas qu'une dose de dexaméthasone supérieure à 6 mg soit préférable chez les patients dont l'état est le plus grave.

Pour une autre personne auditionnée, la dose à administrer est celle décrite dans les études publiées (parfois 10 mg pendant cinq jours, puis 5 mg, avant l'arrêt de l'administration, ou 20 mg, puis 10 mg, avant d'arrêter, ou 6 mg/jour de dexaméthasone). Au sein de la population de patients hospitalisés, oxygéno-requérants et au seuil de la réanimation, les patients obèses posent la question de l'adaptation de la posologie ; adapter la posologie des corticoïdes au poids des malades peut susciter des craintes chez le clinicien, en raison des doses très importantes que cela impliquerait pour des patients d'un poids élevé. Il n'existe pas de donnée quant à l'effet immunosuppresseur et au risque de surinfection que pourraient induire de telles doses.

Une personne auditionnée a insisté sur la possibilité de l'arrêt brutal de la dexaméthasone compte tenu d'un effet prolongé après arrêt. Ce n'est pas le cas des autres corticoïdes.

Pour une personne auditionnée, la dexaméthasone (6 mg/j) ou méthylprednisolone (40 mg/j) peuvent être utilisées, à J7 à compter du début des symptômes. Il n'y a pas d'avantage à la prescription de posologies plus élevées (cf. méta-analyse JAMA (WHO react Working group<sup>2</sup>), la durée étant de 5 jours à 10 jours au maximum.

Pour un intervenant, il convient de « casser la partie inflammatoire », les éléments témoignant d'une inflammation à prendre en compte étant la fièvre persistante, une CRP > 100 ou 150, une dyspnée, une saturation en  $\text{O}_2 < 93\%$  en air ambiant.

### **L'expérience de l'utilisation des corticoïdes au cours de la Covid-19 a été abordée chez la femme enceinte, les enfants et les sujets âgés au-delà de 70 ans ?**

Dans l'essai Recovery, la dexaméthasone a été remplacée chez la femme enceinte ou allaitante par la prednisolone à la dose de 40 mg par jour, par voie orale (ou par l'hydrocortisone à la dose de 80 mg, deux fois par jour, par voie intraveineuse).

Un des intervenants ne préconiserait pas l'utilisation de dexaméthasone chez la femme enceinte, à moins de disposer de données solides pour étayer cette intuition. Il ne se dit pas non plus en faveur d'une substitution par la prednisolone. En l'absence de dexaméthasone, il préconise plutôt

<sup>2</sup> <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/334337/WHO-2019-nCoV-Corticosteroids-2020.1-fre.pdf>

l'utilisation d'hydrocortisone à faible dose, et cite une étude publiée dans le *JAMA*, à la méthodologie complexe, semblant indiquer un bénéfice de l'hydrocortisone à faible dose.

Un autre intervenant, sans expérience personnelle chez la femme enceinte, signale que les corticoïdes sont largement utilisés dans différentes pathologies chez la femme enceinte sans poser de problème particulier et, ne s'interrogerait pas quant à l'administration éventuelle de la dexaméthasone chez une femme enceinte atteinte d'une pneumonie liée au Covid-19 grave et admise en réanimation. Il n'en serait pas de même dans une forme très mineure, chez une patiente à peine oxygène-dépendante dont l'hospitalisation ne serait pas entièrement justifiée.

Un autre intervenant également sans expérience chez les femmes enceintes, indique que des revues méthodiques de plus en plus nombreuses sont publiées et fournissent davantage de données sur le profil de l'infection Covid-19 chez la femme enceinte, ainsi que sur les facteurs associés à des infections graves et sur l'impact potentiel sur les nouveau-nés (impact assez faible à ce jour).

Une personne auditionnée rapporte l'expérience de l'utilisation des corticoïdes dans la crise d'asthme sévère de la femme enceinte. Un remplacement par la prednisolone est tout à fait possible.

L'hydrocortisone à la dose de 80 mg, deux fois par jour, par voie intraveineuse (équivalence de 6 mg de dexaméthasone et 32 mg de méthyprednisolone) peut être également utilisée.

Une autre personne auditionnée ne voit pas de problème à l'utilisation de la prednisone chez la femme enceinte.

Pour les sujets de plus de 70 ans, il est relevé un risque d'hyperglycémie et d'insuffisance cardiaque selon les comorbidités connues.

Chez les sujets âgés, les résultats, en cours de soumission, de l'étude Cocold, réalisée chez les patients plus de 80 ans nécessitant au moins 3 litres/mn d'O<sub>2</sub> et avec CRP > 40 montrent que parmi les 267 patients inclus, 96 ont été affectés au groupe traitement (50 % étaient traités par méthyprednisolone, les autres par dexaméthasone ou prednisolone). Au total, 43,2% des patients sont décédés dans le groupe traitement contre 54,1% dans le groupe témoin. Dans les analyses IPTW, les corticostéroïdes ont considérablement augmenté la survie globale à J14 (wHR 0,63, 0,42 à 0,94).

### **Concernant la possibilité de remplacement, notamment par la méthyprednisolone, les avis recueillis sont les suivants :**

Une personne auditionnée se dit assez convaincu, au vu des données publiées, qu'il existe, dans le sepsis, pour le SDRA et pour le Covid-19 un effet de classe. Peu importe, par conséquent, quel sera le glucocorticoïde utilisé. C'est la conclusion de la méta-analyse de l'OMS dans le Covid-19 et de la revue *Cochrane* pour les corticoïdes, en cas de sepsis et de choc septique.

Une autre personne auditionnée considère que les corticoïdes ont un effet de classe. La substitution lui paraît possible. Outre celles qui sont disponibles pour la dexaméthasone, quelques données existent sur la méthyprednisolone, que les cliniciens de médecine interne ont plus l'habitude de manipuler. En cas d'indisponibilité de la dexaméthasone, il préconiserait l'utilisation du tableau des équivalences, en s'orientant vers la méthyprednisolone, forme parentérale que les cliniciens ont l'habitude de manipuler. La question de la dose n'est pas tranchée et les équivalences doivent correspondre aux données publiées. Cet intervenant se déclare favorable à la substitution en cas d'absence de dexaméthasone.

Une personne auditionnée soulève le problème d'une pharmacovigilance renforcée de principe en cas de remplacement par un autre corticoïde.

Selon un intervenant, il n'y a pas de problème, en dehors de la dose à préparer par le personnel infirmier, d'où l'arrondi à 40 mg/j (dose fixes).

Le remplacement semble possible : 0,75 mg de dexaméthasone = 4 mg prednisolone.

S'il semble ne pas y avoir de problème de remplacement, un intervenant rappelle que la prednisolone a une action anti-inflammatoire différente (5 fois moins puissante) et une demi-vie différente, et donc un effet prolongé différent (attention à l'hypokaliémie).

Un remplacement est également possible vers Cortancyl (prednisone) (40 mg/j) avec baisse progressive après 6 jours. L'ordre de substitution serait dexaméthasone, puis méthylprednisolone, puis prednisolone per os.

### **Les mécanismes d'action des corticoïdes sur la « cascade inflammatoire » ont été rappelés**

S'agissant des mécanismes d'action des corticoïdes, l'article de référence a paru en 2017 dans *Nature Immunology*<sup>3</sup>. Il existe d'abord un phénomène de temporalité : l'effet de l'exposition aux corticoïdes diffère selon que l'administration a eu lieu quelques heures ou quelques jours auparavant. Cet effet débute sur les cellules résidentes dans les tissus, dont l'activation va être atténuée par les corticoïdes, ce qui aura notamment pour effet d'inhiber ou d'atténuer différents éléments de l'activation inflammatoire (par exemple l'activation ou la libération des chemokines). Plus tard, les corticoïdes vont également agir au niveau de la phase de cicatrisation en favorisant la phagocytose tissulaire et en modulant la phase de réparation, par une action notamment sur la néovascularisation. Un effet très important se produit aussi sur la polarisation des lymphocytes : les corticoïdes vont favoriser le basculement vers des cellules de type TH2 au détriment des TH1. Enfin, un effet non génomique est à souligner, de façon très variable d'une molécule à une autre. Il demeure des zones d'ombre quant à ces mécanismes mais il a été montré que les effets non génomiques n'apparaissent qu'à saturation du récepteur aux corticoïdes. L'effet non génomique est donc très peu probable aux doses de dexaméthasone ou d'hydrocortisone utilisées (respectivement 6 mg par jour et 150 ou 200 mg/jour).

Sur le plan des mécanismes d'action, les corticoïdes ont un effet immunomodulateur et immunosuppresseur fortement non spécifique. Un article publié dans le *JAMA*, méthodologiquement critiquable dans la mesure où il s'agit d'une comparaison historique, propose une mise en perspective du phénomène d'orage cytokinique<sup>4</sup>. Cet article a comparé les profils cytokiniques d'IL6, IL8 et TNF (sans mentionner l'interféron). Pour IL6, IL8 et TNF, qui sont modulés par la corticothérapie (notamment la dexaméthasone), il apparaît que l'orage cytokinique des patients atteints de Covid-19 avec SDRA hospitalisés en réanimation atteints est significativement plus faible que celui observé lors des sepsis avec ou sans SDRA hors Covid-19. Cinq situations cliniques ont été comparées : le Covid-19, le sepsis avec ou sans SDRA non Covid-19 réanimatoire, l'arrêt cardiaque ressuscité ambulatoire et le polytraumatisme. L'article montre qu'au cours du Covid-19, l'orage cytokinique est plus proche de celui observé chez le polytraumatisé (et dans une moindre mesure de celui observé chez l'arrêt cardiaque ressuscité en ambulatoire) que de celui du sepsis avec ou sans SDRA en réanimation (qui est significativement plus important). La théorie de l'orage cytokinique au cours des formes sévères de COVID-19 et son importance semblent donc actuellement remise en question. Il n'en reste pas moins que c'est probablement sur cet « orage cytokinique » que la dexaméthasone doit agir pour permettre d'éviter l'aggravation et réduire la mortalité.

### **La place des corticoïdes sous forme orale chez les patients oxygéo-requérants hospitalisés hors réanimation a pu être précisée :**

La forme orale des corticoïdes a été utilisée dans l'étude Recovery.

Une étude de 2014 montre que les formes orales et IV peuvent être utilisées indifféremment dans les pneumonies communautaires. Le risque est celui d'une malabsorption. La forme orale peut donc être utilisée, avec prudence. Un intervenant préconise néanmoins l'utilisation d'une forme IV durant les cinq premiers jours, notamment chez les patients graves, même si ce point peut être discuté.

<sup>3</sup> <https://www.nature.com/articles/nri.2017.1>

<sup>4</sup> <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2770484>

Une personne auditionnée indique que son service a l'habitude d'utiliser d'autres molécules que la dexaméthasone. Il a utilisé assez souvent des corticoïdes par voie orale, ce qui présente quelques inconvénients, notamment pour des patients ayant des troubles de conscience.

Cinq personnes auditionnées indiquent ne pas être opposés à l'utilisation de formes orales, y compris chez un patient qui serait encore en réanimation, les corticoïdes pouvant être administrés par voie orale chez un patient non ventilé, non intubé, conscient et capable de prendre un médicament (les corticoïdes présentant une biodisponibilité de 80 %).

Une personne auditionnée indique ne pas y avoir d'inconvénient en l'absence de troubles digestifs, et avec contrôle de l'observance.

L'administration per os est donc possible hors réanimation en l'absence de problème d'absorption et chez des patients observants.

### **L'administration individualisée des corticostéroïdes a été évoquée, de même que le moment optimal du début, la place des biomarqueurs**

Une personne auditionnée indique ne pas avoir de réponse claire à proposer en matière d'individualisation et reste impressionné par le premier article publié par D Annane il y a une vingtaine d'années, qui demeure une référence. De nombreuses données montrent que la réponse clinique n'est pas toujours fiable. Il suggère l'intérêt d'une étude dédiée.

Pour une autre personne auditionnée, dans un monde idéal, la corticothérapie devrait être individualisée, mais aucun biomarqueur, pour le Covid-19, ne permet cette individualisation de façon aisée. La corticothérapie est peu coûteuse et aisément accessible. La principale question consiste à savoir identifier les patients auxquels elle ne doit pas être administrée.

Ainsi, l'individualisation n'est pas simple. Les données méthodologiques sont critiquables et les données, d'une façon générale, sont parcellaires. La réalisation d'un essai thérapeutique sur une dose individualisée de corticothérapie présenterait un intérêt, en administrant des doses importantes aux patients présentant des comorbidités (obésité, diabète) ?.

Une personne auditionnée signale l'absence d'argument scientifique pour étayer ce type d'administration.

Adaptation compliquée, quels critères prendre, ne sait pas, d'autant que la posologie Recovery est courte (10 jours) et les effets secondaires sont modestes

### **Concernant le moment optimal pour l'induction de la corticothérapie :**

Mieux vaut mettre en route la corticothérapie dès que l'on administre de l'oxygène au patient, estime un intervenant. Il ne sert à rien d'attendre dans la mesure où un effet plutôt favorable existe, en termes de balance bénéfices/risques. Il préconise l'administration à partir de la nécessité d'une oxygénothérapie de 4 à 6 litres/minute.

Une personne auditionnée indique que son service place les patients sous corticoïdes dès qu'ils sont hospitalisés avec un tableau respiratoire nécessitant l'administration d'oxygène, avec un débit plus proche de 3 litres/mn. Il semble qu'il faille agir très vite (pour des patients oxygéno-requérants et ne présentant pas de contre-indication), faute de quoi il faut ensuite courir après l'évolution de la situation du patient. Un autre intervenant est très gêné par l'idée de choisir un débit estimant que si un médecin pense nécessaire les corticoïdes il mettra le patient sous oxygène même si ce n'est pas nécessaire. Un autre intervenant propose les critères utilisés dans les recommandations précédentes pour définir la gravité (au moins 3 litres d'O<sub>2</sub> pour une saturation à 94% chez le non insuffisant respiratoire et 90% chez l'insuffisant respiratoire).

### **Le risque de rebond inflammatoire après l'arrêt des corticostéroïdes chez certains patients et l'intérêt d'une décroissance progressive a été évoqué :**

Une personne auditionnée n'a pas constaté ce type de rebond après l'arrêt des corticoïdes. Des discussions sont en cours quant à la véritable nature de la « tempête cytokinique », qui n'en est peut-être pas réellement une. Ce phénomène dure assez peu de temps chez la plupart des patients.

Le phénomène de rebond, après administration des corticoïdes, a été démontré et analysé dans le sepsis et dans le choc septique. Dans le sepsis, cet effet semble étroitement lié aux modalités et à la durée d'administration : en perfusion continue, pour des durées inférieures à 72 heures, le risque de rebond est très élevé si l'on ne diminue pas progressivement la dose. En cas d'administration par bolus intermittent, le risque de rebond est très faible

Une autre personne auditionnée n'a pas observé de rebond inflammatoire. La décroissance progressive des corticoïdes, en cas de traitement court, n'est pas impérative : il s'agit d'une précaution qui n'est pas étayée par des données scientifiques solides.

Un autre intervenant a insisté sur la possibilité de l'arrêt brutal de la dexaméthasone compte tenu d'un effet prolongé après arrêt. Ce ne serait pas le cas avec les autres corticoïdes.

Une personne auditionnée précise que chez certains patients, si l'atteinte pulmonaire se fait sous la forme d'une pneumonie organisée cryptogénique (POC), des effets rebonds peuvent être attendus et la durée de la corticothérapie pourrait être plus longue.

Un effet rebond est possible, à intégrer avec décroissance progressive des doses de prednisone.

La dexaméthasone a une demi-vie longue avec caractère retard de la molécule, mais si l'on substitue par un corticoïde de demi-vie inférieure, il y a risque d'un effet rebond, et il est alors plus sage de diminuer sur 3 à 4 jours.

### **L'incidence réelle et la gestion optimale des effets indésirables, la difficulté à les évaluer à partir des essais randomisés de conception pragmatique ouverte a été également abordée :**

Concernant les effets secondaires, aucune donnée ne figure dans Recovery. L'étude Codex fait état de 20 % de nouveaux épisodes infectieux dans les deux groupes (placebo et dexaméthasone). Dans l'étude espagnole citée plus haut, des hyperglycémies dues à des SDRA sont constatées chez 70 % des patients. Aucun effet secondaire spécifique n'est retrouvé dans le groupe « dexaméthasone ».

Une autre personne auditionnée confirme que l'étude Recovery propose peu de données concernant l'incidence et la gestion des effets indésirables mais il a constaté une très forte incidence des déséquilibres glycémiques (qui sont généralement maîtrisés), même chez des patients atteints de Covid-19 n'ayant pas de facteurs de risques tels que le surpoids et le diabète.

Pour un autre intervenant, les effets indésirables ne doivent pas être négligés. Certains d'entre eux sont métaboliques (notamment sur la glycémie) et doivent être surveillés. Ils sont parfois difficiles à contrôler. Des effets psychiatriques se manifestent assez souvent, notamment l'apparition de délires paranoïaques, sous corticoïdes. Des travaux sont en cours afin de mieux éclairer les conditions d'apparition de ces effets. Enfin, le risque de saignements digestifs n'est pas accru par la corticothérapie. Mais ces données n'ont pas encore été établies pour le Covid-19 du fait du caractère pragmatique des essais réalisés jusqu'à présent.

### **L'indication des corticoïdes chez les patients moins gravement malades ou non hospitalisés a été discutée :**

Les différentes personnes auditionnées s'accordent sur les éléments suivants :

Les patients n'ayant pas besoin d'oxygène et qui ne sont pas hospitalisés ne doivent pas recevoir de dexaméthasone. Celle-ci a même un effet délétère, dans l'étude Recovery, chez les patients ne recevant pas d'oxygène

Il ne peut être envisagé d'administrer la dexaméthasone chez les malades moins graves et *a fortiori* en ville.

Les patients non hospitalisés ne doivent pas être traités en dehors d'un essai clinique. De ce point de vue, il existe un besoin important pour la réalisation d'un essai clinique en ambulatoire sur les patients non hospitalisés

L'opportunité d'administration d'une corticothérapie chez les patients non graves ou non hospitalisés devrait, idéalement, être éclairée par un essai clinique sachant que 85 % des malades atteints de Covid-19 guérissent spontanément en une quinzaine de jours, sans être



hospitalisés, le plus souvent avec peu de symptômes. Parmi les 15 % restants, la grande majorité sera hospitalisée et évoluera favorablement sans oxygène ou avec un faible débit d'oxygène. Une personne auditionnée rappelle l'absence d'argument scientifique pour promouvoir cette attitude ; les résultats de l'étude Recovery plaideraient même pour l'abstention thérapeutique dans cette situation. Il est rappelé la nécessité d'inclusion de patients dans essais cliniques académiques.

**Enfin, le niveau de gravité de la maladie à partir duquel les corticostéroïdes sont maintenant indiqués a été discuté :**

Une personne auditionnée propose un débit de 5 à 6 litres/minute d'oxygène, en précisant que ces niveaux sont discutables.

Pour d'autres personnes auditionnées, la dexaméthasone devrait être administrée dès l'existence d'une oxygéno-requérance, soit à tout patient hospitalisé ayant besoin d'oxygène. Un intervenant assure qu'il ne tentera pas de définir un seuil d'oxygène à partir duquel démarrer le traitement, car on ne peut utiliser les données cliniques pour définir un tel seuil.

La survenue d'une dégradation clinique constitue un critère de gravité l'état du patient.

Le niveau de saturation en oxygène a également été discuté : un spécialiste en gériatrie proposait un taux de saturation en oxygène de 90 % ou 92 % en air ambiant, un interniste et un urgentiste plaidaient pour le démarrage de l'oxygénothérapie en-dessous de 95 %.

Une personne auditionnée résume en considérant qu'il n'y a pas lieu « de réinventer la roue ». La place de l'oxygénothérapie, dans les infections respiratoires aiguës, est établie et consensuelle. Un patient sera généralement placé sous oxygénothérapie avant même d'avoir pu atteindre un saturomètre.

Le moment optimal de l'introduction de la corticothérapie pourrait être chez les patients hospitalisés et oxygéno-requérant, à J7 du début des symptômes avec nécessité d'un suivi spécialisé respiratoire à la sortie (Guide de suivi SPLF)<sup>5</sup>.

---

<sup>5</sup> <https://splf.fr/wp-content/uploads/2020/07/1-s2.0-S0761842520301637-main.pdf>

Annexe 5 Tableau de la méta-analyse de l'OMS

Table 1. Characteristics of Included Trials

	DEXA-COVID 19	CoDEX	RECOVERY	CAPE COVID	COVID STEROID	REMAP-CAP	Steroids-SARI <sup>a</sup>
ClinicalTrials.gov Identifier	NCT04325061	NCT04327401	NCT04381936	NCT02517489	NCT04348305	NCT02735707	NCT04244591
Planned sample size	200	350	NA	290	1000	NA <sup>b</sup>	80
Eligibility criteria	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Intubation</li> <li>• Mechanical ventilation</li> <li>• Moderate to severe ARDS per Berlin criteria<sup>c</sup></li> <li>• Confirmed COVID-19</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Intubation</li> <li>• Mechanical ventilation</li> <li>• Moderate to severe ARDS per Berlin criteria<sup>c</sup></li> <li>• Onset of ARDS &lt;48 h before randomization</li> <li>• Probable or confirmed COVID-19</li> </ul>	Criteria <sup>d</sup> used for this meta-analysis: Intubation Suspected or confirmed COVID-19	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Minimal severity</li> <li>• Admitted to ICU or intermediate care unit</li> <li>• Oxygen (<math>\geq 6</math> L/min)</li> <li>• Probable or confirmed COVID-19</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Oxygen (<math>\geq 10</math> L/min)</li> <li>• Confirmed COVID-19</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Admitted to ICU receiving high-flow nasal oxygen with <math>FiO_2 \geq 0.4</math> at <math>\geq 30</math> L/min, noninvasive or invasive ventilatory support, or receiving vasopressors</li> <li>• Probable or confirmed COVID-19</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Admitted to ICU with <math>Pao_2</math>-<math>FiO_2</math> &lt;200 mm Hg on positive pressure ventilation (invasive or noninvasive) or high-flow nasal canulae &gt;45 L/min</li> <li>• Confirmed COVID-19</li> </ul>
<b>Corticosteroid</b>							
Drug name	Dexamethasone	Dexamethasone	Dexamethasone	Hydrocortisone	Hydrocortisone	Hydrocortisone	Methylprednisolone
Dosage and administration	20 mg/d intravenously $\times$ 5 d and then 10 mg/d intravenously $\times$ 5 d	20 mg/d intravenously $\times$ 5 d and then 10 mg/d intravenously $\times$ 5 d	6 mg/d orally or intravenously	Continuous intravenous infusion $\times$ 8 d or 14 d (200 mg/d $\times$ 4 d or 7 d; 100 mg/d $\times$ 2 d or 3 d)	200 mg/d intravenously $\times$ 7 d (continuous or bolus dosing every 6 h)	50 mg intravenously every 6 h $\times$ 7 d <sup>e</sup>	40 mg intravenously every 12 h $\times$ 5 d
Dose classification	High	High	Low	Low	Low	Low	High
Control intervention	Usual care	Usual care	Usual care	Placebo	Placebo	Usual care	Usual care
Primary outcome	60-d mortality	Ventilator-free days	28-d mortality	21-d treatment failure (death or persistent requirement for mechanical ventilation or high-flow oxygen therapy)	Days alive without life support at 28 d	Composite of hospital mortality and ICU organ support-free days to 21 d	Lower lung injury score at 7 d and 14 d
Mortality outcome, d	28	28	28	21	28	28	30
Serious adverse event definitions	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Secondary infections of pneumonia, sepsis, or other similar</li> <li>• Pulmonary embolism</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortality</li> <li>• Infections</li> <li>• Insulin use</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cause-specific mortality</li> <li>• Ventilation</li> <li>• Dialysis</li> <li>• Cardiac arrhythmia (in a subset)</li> <li>• Other that were believed to be related to study treatment</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Any</li> <li>• Excluded some listed in protocol</li> <li>• Excluded expected adverse events related to the patient's disease or comorbidity</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• New episodes of septic shock (Sepsis-3 criteria)</li> <li>• Invasive fungal infection</li> <li>• Clinically important gastrointestinal bleeding</li> <li>• Anaphylaxis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Per ICH good clinical practice guidelines (events not already captured as a trial end point, eg, mortality)</li> <li>• When the event may reasonably have occurred because of study participation</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Secondary bacterial infections</li> <li>• Barotrauma</li> <li>• Severe hyperglycemia</li> <li>• Gastrointestinal bleeding requiring transfusion</li> <li>• Acquired weakness</li> </ul>
Location	Spain	Brazil	UK	France	Denmark	Australia, Canada, European Union, New Zealand, UK, US	China

Abbreviations: ARDS, acute respiratory distress syndrome; CAPE COVID, Community-Acquired Pneumonia; Evaluation of Corticosteroids in Coronavirus Disease; CoDEX, COVID-19 Dexamethasone; COVID-19, coronavirus disease 2019; COVID STEROID, Hydrocortisone for COVID-19 and Severe Hypoxia; DEXA-COVID 19, Efficacy of Dexamethasone Treatment for Patients With ARDS Caused by COVID-19;  $FiO_2$ , fraction of inspired oxygen; ICU, intensive care unit; NA, not applicable; RECOVERY, Randomized Evaluation of COVID-19 Therapy; REMAP-CAP, Randomized, Embedded, Multifactorial Adaptive Platform Trial for Community-Acquired Pneumonia; Sepsis-3, Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock; Steroids-SARI, Glucocorticoid Therapy for COVID-19 Critically Ill Patients With Severe Acute Respiratory Failure.

<sup>a</sup> Trial did not specify whether adverse events were serious or nonserious.  
<sup>b</sup> No sample size was specified at the start of the trial.  
<sup>c</sup> The RECOVERY trial also recruited hospitalized patients with suspected or confirmed COVID-19 who were not receiving invasive mechanical ventilation at randomization.  
<sup>d</sup> Too few patients were randomized to the high-dose group to permit separate analyses.

Le 19 octobre 2020

Haut Conseil de la santé publique

14 avenue Duquesne

75350 Paris 07 SP

[www.hcsp.fr](http://www.hcsp.fr)