

 Département de Médecine Aiguë <b>Service de Pharmacologie et Toxicologie Cliniques</b>	Date création V 1.0: 02.07.2020	Version
	Date version actuelle: 16.10.2020	<b>2.0</b>
Rédacteur : L. Wainstein, M. El Biali	Révisé et validé par : C. Samer, groupe Guidelines COVID	
<b>Place des corticostéroïdes dans la prise en charge des patients atteints d'une infection à COVID-19</b>		

### **A retenir :**

- La place des corticostéroïdes systémiques dans la prise en charge des patients atteints d'une infection à COVID-19 a récemment évolué, dans les suites de la publication des données de l'essai RECOVERY et de méta-analyses bien conduites. Dans ce contexte, le groupe d'experts dédié à l'OMS s'est appuyé sur la combinaison de 2 méta-analyses ayant mis en commun les données de 8 essais cliniques randomisés (dont RECOVERY, 7184 participants) portant sur l'efficacité des corticostéroïdes systémiques dans le COVID-19. Deux autres méta-analyses ont mis en commun les données sur leur sécurité dans des populations de patients distinctes, mais jugées pertinentes.
- Les corticostéroïdes systémiques, comparés à l'absence de corticothérapie, semblent réduire la mortalité à 28 jours de respectivement 8,7 % et 6,7 % chez les patients atteints d'une infection à COVID-19 jugée sévère ou critique (evidence modérée). Ils pourraient également réduire la nécessité d'une ventilation mécanique invasive (évidence modérée). En revanche, chez les patients atteints d'une infection à COVID-19 jugée non grave, les corticostéroïdes systémiques pourraient augmenter le risque de mortalité (évidence faible).
- En pratique, l'utilisation des corticostéroïdes systémiques est recommandée dans la prise en charge thérapeutique des patients atteints d'une infection à COVID-19 sévère ou critique, (*recommandation forte, évidence modérée*). Les critères de sévérité de l'OMS sont une désaturation <90% à l'air ambiant, une fréquence respiratoire >30/min, ou des signes de détresse respiratoire.
- En l'absence de ces critères, soit chez les patients atteints d'une infection non grave, l'utilisation des corticostéroïdes n'est PAS recommandée (*recommandation conditionnelle, évidence faible*).
- La dexaméthasone à la posologie de 6mg/j PO ou IV, mais également d'autres corticostéroïdes – tels la prednisone (40 mg), l'hydrocortisone 150 mg (50 mg chaque 8 heures), ou la méthylprednisolone (environ 10mg toutes les 6 à 8h, peuvent être utilisés sur une durée de 7 à 10 jours. L'administration de la corticothérapie peut être réalisée même si celle-ci intervient dans les 7 jours suivant l'apparition des symptômes.
- Le profil de tolérance d'une telle corticothérapie pendant 7-10 jours dans la population ciblée, est jugé favorable. Il est toutefois préconisé de surveiller en premier lieu la glycémie chez tout patient, diabétique ou non, la natrémie, mais également les autres effets indésirables habituels associés à une corticothérapie.
- Chez les patients en provenance de région à risque, un dépistage ou un traitement empirique de la strongyloïdose est indiqué.
- Dans la mesure où le bénéfice d'une telle prise en charge n'a pas été prouvé chez les patients de plus de 70 ans, il convient de faire preuve d'une prudence particulière lors de l'administration de dexaméthasone 6 mg/j pendant 10 jours et donc de peser la balance bénéfique/risque au cas par cas, en particulier chez les patients souffrant de pathologie cardiovasculaire, de diabète et d'antécédents d'hémorragie digestive ou de troubles cognitifs. Une adaptation posologique des doses de dexaméthasone chez le sujet âgé n'est pas estimable dans cette indication.
- Pour rappel, la dexaméthasone est un inducteur modéré de plusieurs isoenzymes des cytochromes P450, ainsi que de la P-glycoprotéine P (P-gp). Le risque d'interactions est d'autant

plus important chez le sujet âgé plus volontiers polymorbide et/ou polymédiqué. Les antirétroviraux notamment ceux qui contiennent du ritonavir ou du cobicistat augmentent de façon très importante l'exposition aux stéroïdes systémiques.

- Concernant les femmes enceintes, la dexaméthasone est en principe contre-indiquée dans le premier trimestre (<http://www.lecrat.fr/articleSearchSaisie.php?recherche=dexam>). Il convient de préférer l'administration d'un autre corticostéroïde, tels que la prednisone chez les femmes enceintes ou susceptible de l'être.

### **Perspectives:**

- Notons que ces recommandations de l'OMS sont dites « vivantes ». Les effets à long terme des corticostéroïdes systémiques sur la mortalité ou sur d'autres critères de jugement fonctionnels chez les patients infectés par le COVID-19 ayant survécu, ne sont pas connus à ce jour. De la même manière, à mesure que d'autres thérapies émergent, notamment de nouveaux immunomodulateurs, il deviendra de plus en plus important de déterminer comment ceux-ci interagissent avec les corticostéroïdes systémiques et le meilleur « timing » pour leur initiation et leur combinaison éventuelle. Toutes les thérapies expérimentales dans les cas graves et critiques d'infection à COVID-19 (y.c le remdesivir) doivent être comparées aux corticostéroïdes systémiques ou évaluées en combinaison avec eux par rapport aux corticostéroïdes systémiques seuls.
- Des travaux sont donc en cours pour évaluer ces autres critères de jugement (par ex. impact des corticostéroïdes sur l'immunité et risque d'infection ultérieure, mortalité après 28 jours, effet sur la réplication virale) et d'autres interventions ; de nouvelles recommandations seront ainsi publiées au fur et à mesure en tant que mises à jour de ces lignes directrices.

## ***1. Une actualisation permanente et nécessaire des données cliniques et des recommandations***

- Des premières études antérieures aux premiers essais cliniques prometteurs

Les résultats des premières études cliniques n'étaient pas en faveur d'une utilisation en routine des corticostéroïdes systémiques dans la pneumonie virale, y compris à COVID-19. Notons que, du fait de la nécessité d'obtenir rapidement des données cliniques et thérapeutiques dans ce contexte de pandémie, les premières études réalisées, tant les essais cliniques que les études observationnelles, n'obéissaient probablement pas systématiquement à une méthodologie aussi rigoureuse, qu'un grand nombre de données étaient extrapolées d'études portant sur d'autres infections virales proches (SRAS-CoV, MERS-CoV) ou d'autres situations cliniques critiques (sepsis, SDRA) pouvant s'observer dans les infections à COVID-19, avec donc un niveau de preuve restant souvent faible.

Ainsi une revue systématique et une méta-analyse portant sur l'impact de la corticothérapie sur les issues cliniques des personnes atteintes du SRAS-CoV-2, du SRAS-CoV et du MERS-CoV ont révélé que les corticostéroïdes ne réduisaient pas de manière significative le risque de décès, la durée d'hospitalisation, le taux d'admission en unité de soins intensifs et/ou l'utilisation de la ventilation mécanique, et s'associaient à plusieurs effets indésirables (21). Une revue systématique des études observationnelles impliquant l'administration de corticostéroïdes aux patients atteints de SRAS n'a fait état d'aucun avantage en termes de survie, et a en outre mis en évidence de dommages éventuels (nécrose avasculaire, psychose, diabète et retard de la clairance virale) (22). Un examen systématique des études observationnelles sur la grippe a révélé un risque plus élevé de mortalité et d'infections

secondaires avec les corticostéroïdes ; les preuves ont été jugées de très faible à faible qualité, en raison de biais de confusion liée à l'indication (25). Une étude ultérieure, qui a tenu compte de cette limitation en ajustant sur les facteurs de confusion temps-dépendants, n'a constaté aucun effet sur la mortalité (20). Enfin, une étude chez des patients recevant des corticostéroïdes pour une infection à MERS-CoV et utilisant une approche statistique similaire, n'a trouvé aucun effet des corticostéroïdes sur la mortalité, mais a montré un retard de la clairance virale du MERS-CoV (19).

Dans ce contexte, l'OMS indiquait alors dans ses recommandations intermédiaires de mai dernier, qu'étant donné le manque d'efficacité et les risques possibles observés dans les études disponibles, les corticostéroïdes systémiques devaient être évités en routine pour le traitement de la pneumonie virale, y compris à SARS CoV-2, à moins qu'ils ne soient indiqués pour une autre raison. Parmi les autres raisons, on retrouvait l'exacerbation de l'asthme ou de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), le choc septique ou le SDRA, s'associant alors à une analyse risques/bénéfices au cas par cas pour chaque patient. La dexaméthasone en particulier trouvait par ailleurs sa place en soins palliatifs dans l'infection à COVID-19 (24).

Par la suite, deux essais ont toutefois invité la communauté scientifique à réévaluer la place possible des corticostéroïdes dans la prise en charge de l'infection à COVID-19 :

- **Villar J et al. (2020)** (23) ont réalisé un essai contrôlé, randomisé, multicentrique dans un réseau de 17 unités de soins intensifs dans des hôpitaux universitaires à travers l'Espagne, chez des patients adultes souffrant d'un SDRA modéré à sévère (toutes causes confondues, e.g. pneumonie, aspiration, lésion par inhalation, septicémie, traumatisme ou pancréatite aiguë). Les patients inclus recevaient soit un traitement immédiat de dexaméthasone, soit la poursuite des soins intensifs de routine (groupe témoin). Les patients du groupe dexaméthasone ont reçu une dose IV de 20 mg une fois par jour du 1<sup>e</sup> au 5<sup>e</sup> jour, puis 10 mg une fois par jour du 6<sup>e</sup> au 10<sup>e</sup> jour. Les patients des deux groupes ont été ventilés au moyen d'une ventilation mécanique. Les patients atteints de mort cérébrale, de maladie en phase terminale ou recevant des corticostéroïdes ou des médicaments immunosuppresseurs ont été exclus. Le critère de jugement principal était le nombre de jours de vie sans ventilation mécanique, du jour de la randomisation au 28<sup>e</sup> jour. Le critère de jugement secondaire était la mortalité toutes causes confondues 60 jours après la randomisation. Entre le 28 mars 2013 et le 31 décembre 2018, 277 patients ont été inclus et randomisés, 139 patients dans le groupe dexaméthasone et 138 dans le groupe témoin. L'essai a été interrompu par le conseil de surveillance de la sécurité des données en raison du faible taux d'inscription après avoir recruté plus de 88 % (277/314) de la taille de l'échantillon prévue par le protocole. Le nombre moyen de jours sans ventilateur était plus élevé dans le groupe dexaméthasone que dans le groupe témoin (différence entre les groupes de 4 à 8 jours [95% IC 257 à 7.03]).

- **L'essai RECOVERY** (Randomised Evaluation of COVid-19 thERapY) a été établi comme un essai clinique contrôlé randomisé pour tester l'efficacité de traitements potentiels dans les infections à COVID-19. Il a ainsi évalué les effets de la dexaméthasone 6 mg/j, par voie orale ou intraveineuse, pendant une période allant jusqu'à 10 jours, chez 6425 patients hospitalisés au Royaume-Uni ; 2104 ont été randomisés pour la dexaméthasone et 4321 pour les soins habituels. Au moment de la randomisation, 16 % recevaient une ventilation mécanique invasive ou une circulation extracorporelle avec oxygénateur à membranes (ECMO), 60 % recevaient uniquement de l'oxygène (avec ou sans ventilation non invasive), et 24 % ne recevaient ni l'un ni l'autre (5). Le rapport préliminaire de cet essai suggérait que la dexaméthasone à 6 mg/j pendant 10 jours maximum par rapport aux soins habituels réduisait la mortalité à 28 jours (mortalité chez 482/2104 [22,9%] des patients recevant de la dexaméthasone contre 1110/4321 [25,7 %] des patients recevant les soins habituels ; rapport de risques ajusté selon l'âge 0,83 ; IC à 95 % 0,75-0,93 ; p<0,001). La dexaméthasone a réduit la mortalité d'un tiers chez les patients ventilés (rapport de taux de 0,65 [IC à 95% 0,48 à 0,88] ; p=0,0003) et d'un cinquième chez les

autres patients recevant uniquement de l'oxygène (0,80 [0,67 à 0,96] ;  $p=0,0021$ ). Il n'y a pas eu de bénéfice chez les patients n'ayant pas eu besoin d'assistance respiratoire (1,22 [0,86 à 1,75] ;  $p=0,14$ ) (6). A noter toutefois dans RECOVERY une mortalité très importante de près de 40% chez les patients inclus.

A la suite de cette publication, l'OMS a donné la priorité à l'évaluation des corticostéroïdes, dont la dexaméthasone, dans les essais cliniques afin d'en évaluer la sécurité et l'efficacité, et de nombreux essais cliniques sont en cours (24).

- Contexte et méthodologie des dernières recommandations de l'OMS

Le 2 septembre 2020, l'OMS a publié un guide de recommandations à l'intention des cliniciens et des décideurs en matière de santé sur l'utilisation des corticostéroïdes chez les patients atteints de COVID-19. Le travail ayant abouti à ces recommandations avait en effet commencé le 22 juin suite à la publication du rapport préliminaire sur l'impact des corticostéroïdes dans cette infection issu de l'étude RECOVERY. Pour compléter ces résultats, l'OMS s'est par la suite associée à l'organisation à but non lucratif « *Magic Evidence Ecosystem Foundation* » (MAGIC) pour un soutien méthodologique, ainsi qu'aux chercheurs de sept essais cliniques sur les corticostéroïdes pour mener une méta-analyse prospective de ces essais, afin de fournir rapidement des preuves supplémentaires pour exploiter les données de RECOVERY et éclairer l'élaboration de recommandations.

Pour formuler ses recommandations, le groupe d'experts de l'OMS s'est donc appuyé : (i) sur les données synthétisées dans une méta-analyse de réseau vivante dirigée par MAGIC (1) qui suit de manière itérative l'évolution des données probantes issues d'essais contrôlés randomisés (RCT), (ii) une méta-analyse prospective de RCT menée par le groupe de travail « *WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies* » (REACT) de l'OMS (2), (iii) et deux méta-analyses qui ont déjà été publiées et qui ont mis en commun des données sur la sécurité des corticostéroïdes systémiques dans des populations de patients distinctes mais pertinentes (3,4).

Notons qu'il s'agit ici de recommandations dites « vivantes ». Des travaux sont en cours pour évaluer d'autres interventions et de nouvelles recommandations seront donc publiées au fur et à mesure en tant que mises à jour de ces lignes directrices (11,12).

## **II. Synthèse des résultats d'efficacité et de sécurité issus des méta-analyses**

- Population et traitements à l'étude dans les méta-analyses

Les recommandations du groupe d'experts ont été construites en combinant les deux grandes méta-analyses, celles-ci ayant poolé les données de 8 RCT (7184 patients) évaluant les corticostéroïdes systémiques par rapport aux soins habituels dans le cadre d'une infection à COVID-19.

Le plus grand des essais était RECOVERY, tel que présenté ci-dessus, dont les données sur la mortalité étaient disponibles par sous-groupe de patients, graves et non graves. Les données de sept autres essais de moindre envergure ont porté sur 63 patients non gravement malades et environ 700 patients gravement malades (la définition de la gravité variait selon les études). Pour ces derniers, les patients ont été recrutés jusqu'au 9 juin 2020, et environ quatre cinquièmes étaient sous ventilation mécanique invasive ; environ la moitié a été randomisée pour recevoir une corticothérapie, et l'autre moitié pour ne recevoir aucune corticothérapie. Les différents régimes de corticoïdes inclus étaient : méthylprednisolone 40 mg toutes les 12 heures pendant 3 jours puis 20 mg toutes les 12 heures pendant 3 jours (essai GLUCOVID) (7) ; dexaméthasone 20 mg par jour pendant 5 jours puis 10 mg par

jour pendant 5 jours (essais DEXA-COVID et CoDEX) (8) ; hydrocortisone 200 mg par jour pendant 4 à 7 jours, puis 100 mg par jour pendant 2 à 4 jours et enfin 50 mg par jour pendant 2 à 3 jours (essai CAPE-COVID) (9) ; hydrocortisone 200 mg par jour pendant 7 jours (essai REMAP-CAP) (13) ; enfin méthylprednisolone 40 mg toutes les 12 heures pendant 5 jours (essai Steroids-SARI) (1,2). Sept des essais ont été menés à l'échelle nationale dans différents pays (Brésil, Chine, Danemark, France, Espagne), tandis que REMAP-CAP était une étude internationale (recrutement dans 14 pays européens, Australie, Canada, Nouvelle-Zélande, Arabie Saoudite et Royaume-Uni). Tous les essais ont fait état d'une mortalité 28 jours après la randomisation, sauf un essai à 21 jours et un autre à 30 jours. Comme les données de mortalité de l'essai GLUCOVID (n=63) n'ont pas été rapportées par sous-groupe, le groupe d'experts a uniquement examiné les données relatives aux résultats de la ventilation mécanique pour cet essai (10). L'essai MetCOVID (10), qui a randomisé des patients hospitalisés atteints d'une infection présumée par le COVID-19, publié le 12 août 2020, a été inclus comme supplément dans la publication de la méta-analyse prospective, car il a été enregistré après que les recherches dans les registres des essais aient été effectuées. Le supplément a montré que l'inclusion ne changerait pas les résultats, si ce n'est qu'elle réduirait les incohérences.

La revue systématique vivante couplée à une méta-analyse en réseau dirigées par MAGIC (1) ont apporté des données afin de comparer les effets de plusieurs traitements, dont les corticostéroïdes, dans l'infection à Covid-19. Les données de cette grande étude sont issues des bases de données des Centres américains de contrôle et de prévention des maladies (CDC) de recherche sur le COVID-19, qui comprend 25 bases de données électroniques et six des bases de données chinoises supplémentaires. Pour cette étude, les RCT dans lesquels des personnes avec une infection à COVID-19 suspectée, probable ou confirmée ont été randomisées pour recevoir soit un traitement pharmacologique, soit des soins standard, soit un placebo, ont été retenus. Au total 35 essais avec 16588 patients ont répondu aux critères d'inclusion ; vingt-sept RCT ont été inclus dans l'analyse effectuée le 29 juillet 2020 (1).

- Données d'efficacité

Dans la méta-analyse conduite par MAGIC (1), par rapport aux soins standard, les corticostéroïdes réduisaient probablement : (i) la mortalité (différence de risque 31 de moins pour 1000 patients, IC 95% 55 de moins à 5 de moins, évidence modérée), (ii) la ventilation mécanique (28 de moins pour 1000 patients, IC 95% 45 de moins à 9 de moins, évidence modérée), et (iii) la durée d'hospitalisation (différence moyenne -1,0 jour, -1,4 à -0,6 jours, évidence modérée).

D'après la méta-analyse prospective de RCT menée par le groupe REACT (2) chez les 1703 patients atteints d'une infection à COVID-19 jugée critique\* dans sept essais, les corticostéroïdes systémiques (en complément des soins standard) comparés à l'absence de corticothérapie réduisent probablement le risque de mortalité à 28 jours (evidence modérée ; RR 0,80, IC à 95% 0,70-0,91 ; estimation de l'effet absolu 87 décès de moins pour 1000 patients, IC à 95% 124 de moins à 41 de moins). Chez les patients atteints d'une infection à COVID-19 jugée grave\*\*mais non critique, selon les données portant sur les 3883 patients dans une étude, les corticostéroïdes systémiques réduisent aussi probablement le risque de décès (evidence modérée ; RR 0,80, IC 95% 0,70-0,92 ; effet absolu estimation 67 décès de moins pour 1000 patients, 95% CI 100 de moins à 27 de moins). En revanche, chez les patients atteints d'une infection à COVID-19 jugée non grave \*\*\*, d'après les données de 1 535 patients dans une étude, les corticostéroïdes systémiques peuvent augmenter le risque de mortalité à 28 jours (évidence faible ; RR

1,22, IC 95 % 0,93-1,61 ; effet absolu estimé 39 de plus pour 1 000 patients dans le groupe corticothérapie, IC 95 % 12 de moins à 107 de plus).<sup>1</sup>

Parmi les autres critères de jugement étudiés dans cette méta-analyse, les corticostéroïdes systémiques pourraient probablement réduire la nécessité d'une ventilation mécanique invasive (évidence modérée, deux études, 5481 patients, RR 0,74, 95 % IC 0,59-0,93, effet absolu estimation 30 patients de moins pour 1000 patients, IC 95% 48 de moins à 8 de moins). Les données concernant la durée d'hospitalisation étaient de faible niveau de preuve (une étude, 6425 patients, durée médiane d'hospitalisation de 12 jours dans le groupe corticothérapie versus 13 jours dans le groupe soins standard) et les résultats concernant les autres critères de jugement d'intérêt (durée de résolution des symptômes, durée de séjour en soins intensifs, durée de la ventilation mécanique) n'étaient pas rapportés.

- Données de sécurité

Les données concernant la sécurité des corticostéroïdes dans le SDRA sont des données indirectes ; elles sont issues d'études ayant porté sur des patients présentant une pneumonie communautaire (3) ou un sepsis (4), jugées pertinentes dans le contexte des infections à Covid-19.

Les résultats concernant les principaux effets indésirables graves (EIG) sont les suivants (11,12) :

EIG	Effet absolu estimé /1000 patients		Niveau de preuve
	Soins standard	Corticothérapie	
<b>Hyperglycémie</b>	286	<b>46 de plus Différence « significative »</b>	<b>Modérée</b>
<b>Hypernatrémie</b>	40	<b>26 de plus Différence « significative »</b>	<b>Modérée</b>
Saignements gastro-intestinaux	48	3 de plus Pas de différence majeure	Faible
Infections	186	2 de plus Pas de différence majeure	Faible
Faiblesse neuromusculaire	69	6 de plus Pas de différence majeure	Faible
Effets neuropsychiatriques	35	6 de moins Pas de différence majeure	Faible

<sup>1</sup> \* infection à COVID-19 critique : SDRA, septicémie, choc septique ou toutes autres affections qui nécessiteraient normalement la mise en place de thérapies de maintien des fonctions vitales, telles que la ventilation mécanique (invasive ou non) ou des vasopresseurs.

\*\* infection à COVID-19 sévère : saturation en oxygène en air ambiant < 90 % et/ou fréquence respiratoire > 30/min chez les adultes et les enfants de plus de 5 ans ; ≥ 60 chez les enfants de moins de 2 mois ; ≥ 50 chez les enfants de 2 à 11 mois ; et ≥ 40 chez les enfants de 1 à 5 ans, et/ou signes de détresse respiratoire grave.

\*\*\* infection à COVID-19 non grave : aucun critère d'infection sévère ou critique.

AVC	4	4 de plus	8	Très faible
IDM	30	3 de moins	27	Très faible

Au regard de ces résultats, il est donc préconisé de mettre en place en premier lieu une surveillance biologique de la glycémie chez tout patient, diabétique ou non, et de la natrémie.

### III. Recommandations proposées (11,12)

#### **RECOMMANDATION 1**

**Le groupe d'experts de l'OMS recommande l'usage des corticostéroïdes systémiques (par voie orale ou intraveineuse) plutôt qu'aucun corticostéroïde systémique pour le traitement des patients atteints d'une infection à COVID-19 sévère ou critique (recommandation forte, evidence modérée).**

Outre les données d'efficacité et le profil de sécurité des corticostéroïdes systémiques administrés pendant 7 à 10 jours, la facilité d'administration, la durée de traitement relativement courte ainsi que la disponibilité et le coût réduisant les inégalités en matière de santé, ont influencé la force de cette recommandation et ont conduit ce groupe d'experts à conclure à une acceptabilité élevée de cette intervention.

En pratique, la dexaméthasone mais également d'autres corticostéroïdes, tels que l'hydrocortisone ou la prednisone, peuvent être utilisés. La dexaméthasone figure en premier choix au vu de sa prévalence dans les RCT mais également du fait de sa biodisponibilité orale et IV similaire et élevée et de son administration en une prise par jour.

Les modalités des traitements suivantes ont été proposées par l'OMS, notamment sur la base des équivalences des corticostéroïdes :

	Schéma suggéré	Alternatives acceptées		
Molécule	<b>dexaméthasone</b>	<b>hydrocortisone</b>	<b>méthylprednisolone</b>	<b>prednisone</b>
Posologie	6 mg par jour	50 mg / 8 heures	10 mg / 6 à 8 heures	40 mg par jour
Voie d'administration	PO ou IV	IV	IV	PO
Durée de traitement	7 à 10 jours			

Sur le plan pharmacocinétique, notons toutefois que la dexaméthasone est un inducteur modéré des isoenzymes CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 et CYP3A4/5 du système des cytochromes P450 ainsi que de la protéine de transport P-glycoprotéine P (P-gp). L'administration de dexaméthasone risque donc de diminuer l'exposition systémique aux substrats de ces voies métaboliques et ainsi leur efficacité (14). Dans le cas des pro-médicaments, le risque est inverse, avec une augmentation de l'exposition à la molécule et un risque de surdosage/toxicité potentiel.

Concernant le moment d'initiation de la corticothérapie par rapport à l'apparition des symptômes, l'essai RECOVERY avait fait état d'une analyse de sous-groupe suggérant que l'initiation d'une thérapie 7 jours ou plus après l'apparition des symptômes pourrait être plus bénéfique que le traitement initié dans les 7 jours suivant l'apparition des symptômes. Une analyse de sous-groupe post hoc au sein de la méta-analyse prospective de REACT n'a pas confirmé cette hypothèse. Bien que certains membres du groupe d'experts aient estimé qu'il pouvait être raisonnable de reporter l'administration de

corticostéroïdes systémiques jusqu'à ce que la réplication virale soit contenue par le système immunitaire, beaucoup ont noté que, dans la pratique, il est souvent impossible de déterminer l'apparition des symptômes et que les signes de gravité apparaissent souvent tardivement. Le groupe a donc conclu qu'il était préférable d'opter pour l'administration de corticostéroïdes lors du traitement de patients atteints de COVID-19 grave ou critique, même si celui-ci intervient dans les 7 jours suivant l'apparition des symptômes.

Cette recommandation ne s'applique pas aux utilisations suivantes des corticostéroïdes : administration transdermique ou par inhalation, schémas posologiques à forte dose ou à long terme, ou prophylaxie.

#### **RECOMMANDATION 2**

**Le groupe d'experts de l'OMS suggère de ne pas utiliser de corticostéroïdes pour le traitement des patients atteints d'une infection à COVID-19 non grave (recommandation conditionnelle, evidence faible).**

Notons que dans d'autres recommandations d'experts récemment proposées, la Société de pneumologie allemande ne recommande pas non plus l'administration de dexaméthasone 6 mg/j pendant 10 jours, en dehors des situations d'insuffisance respiratoire grave et manifeste avec indication à une oxygénothérapie ou à une ventilation invasive ou non invasive. En outre, dans les situations d'insuffisance respiratoire non clairement définie ( $SpO_2 < 92-94\%$ ), une décision au cas par cas est proposée (13).

## **IV. Cas particulier des patients gériatriques**

L'administration de dexaméthasone 6 mg/j correspond à une dose de 40 mg/j d'équivalent en prednisone, ce qui représente une corticothérapie à haute dose. La durée de traitement de 10 jours est supérieure à ce qui est communément admis comme un traitement à court terme (< 1 semaine) (15,16), mais ne semble pas comporter les risques associés à l'administration à long terme. Les effets indésirables attendus sont surtout d'ordre métabolique (hyperglycémie, prise pondérale) et cardiovasculaire (hypertension, rétention hydrique, arythmie en cas de trouble électrolytique subséquent). Certaines études récentes mettent également en évidence un risque de sepsis, mais également de fracture et de maladie thromboembolique veineuse persistant au cours des 90 jours suivant l'administration d'un traitement de courte durée (< 30 jours) (17,18).

Concernant la population gériatrique, les recommandations posologiques (6 mg/j pendant 10 jours) sont tirées de l'étude RECOVERY dont l'échantillon populationnel était constitué à 46 % de patients  $\geq 70$  ans. Si les données relatives aux effets indésirables font défaut dans la prépublication, il est cependant à noter que l'analyse de sous-groupe (disponible dans le supplément à l'étude) révèle que l'administration de dexaméthasone, indépendamment du support ventilatoire mis en place lors de la randomisation, est équivoque. En effet, si une diminution significative de la mortalité à 28 jours semble claire chez les patients < 70 ans (*IRR* 0.64, *IC*<sub>95%</sub> 0.52-0.78), aucune réduction significative de la mortalité à 28 jours n'a été mise en évidence par l'administration de dexaméthasone 6 mg/j pendant 10 jours chez les patients âgés de 70-79 ans (*IRR* 1.01, *IC*<sub>95%</sub> 0.82-1.23) ou chez les patients  $\geq 80$  ans (*IRR* 0.88, *IC*<sub>95%</sub> 0.74-1.05) (5,6).



L'administration de ce schéma de dexaméthasone devrait dans tous les cas, comme le mentionne le groupe d'experts de l'OMS, être réservée aux patients avec une insuffisance respiratoire nécessitant au moins une oxygénothérapie et ne présentant pas de contre-indication aux corticostéroïdes (11,12).

Au vu des données actuelles, il convient donc de faire preuve d'une prudence particulière lors de l'administration de dexaméthasone 6 mg/j pendant 10 jours dans la population gériatrique et de peser la balance bénéfique/risque avec soin et de manière individualisée, en particulier chez les patients souffrant de pathologie cardiovasculaire, de diabète et d'antécédents d'hémorragie digestive ou de troubles cognitifs, et ce d'autant plus que le bénéfice d'une telle prise en charge n'a pas été prouvé chez les patients de plus de 70 ans.

En cas de traitement par corticostéroïdes, notamment de dexaméthasone à haute dose, une surveillance régulière de la glycémie, de la tension artérielle, de l'équilibre électrolytique ainsi des surinfections potentielles et du risque accru d'hémorragie gastro-intestinale est recommandée. Une adaptation posologique des doses dexaméthasone chez le sujet âgé n'est pas estimable au vu de l'absence de données dans cette indication.

Rappelons enfin le risque d'interactions d'autant plus important chez le sujet âgé souvent polymédiqué. Sur le plan pharmacocinétique, ce risque est lié à l'effet inducteur enzymatique de la dexaméthasone (14). Il existe également un risque d'interaction entre la supplémentation vitamino-calcique, fréquemment prescrite chez les sujets âgés, et la dexaméthasone, pouvant diminuer sa biodisponibilité et ainsi exposer les patients aux effets indésirables des corticostéroïdes sans efficacité prouvée sur la prise en charge de la pneumonie à Covid-19. Il convient alors de différer la prise d'au moins 2 h. Enfin, sur le plan pharmacodynamique, il convient de mentionner un risque de diminution de l'efficacité des antihypertenseurs, des antidiabétiques et une majoration du risque d'hémorragie digestive en cas de prise concomitante d'AINS ou d'anticoagulants.

## Références

1. Siemieniuk RA, Bartoszko JJ, Ge L, Zeraatkar D, Izcovich A, Pardo-Hernandez H, et al. Effects of therapies for prophylaxis and treatment of COVID-19: living systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2020; 0;370:m2980
2. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: a meta-analysis. *JAMA*. 2020. doi:10.1001/jama.2020.170
3. Ye Z, Wang Y, Colunga-Lozano LE, Prasad M, Tangamornsuksan W, Rochweg B, et al. Efficacy and safety of corticosteroids in COVID-19 based on evidence for COVID-19, other coronavirus infections, influenza, community-acquired pneumonia and acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ*. 2020;192(27):E756-E67.
4. Rochweg B, Oczkowski SJ, Siemieniuk RAC, Agoritsas T, Belley-Cote E, D'Aragon F, et al. Corticosteroids in sepsis: an updated systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*. 2018;46(9):1411-20.
5. Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, et al., on behalf of the RECOVERY Collaborative Group. Effect of dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19: preliminary report. *MedRxiv*. 2020.
6. RECOVERY Collaborative Group; Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19 – preliminary report. *N Engl J Med*. 2020. doi:10.1056/NEJMoa2021436.
7. Corral L, Bahamonde A, delas Revillas FA, Gomez-Barquero J, Abadia-Otero J, Garcia-Ibarbia C, et al. GLUCOCOVID: a controlled trial of methylprednisolone in adults hospitalized with COVID-19 pneumonia. *MedRxiv*. 2020.
8. Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, Berwanger O, Rosa RG, Veiga VC, et al. 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*. 2020.

9. Dequin PF, Heming N, Meziani F, Plantefevre G, Voiriot G, Badie J, et al. Effect of hydrocortisone on 21-day mortality or respiratory support among critically ill patients with COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2020
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*. 2020.
11. Lamontagne F, Agoritsas T, Macdonald H, et al. A living WHO guideline on drugs for covid-19. *BMJ* 2020;370:m3379
12. World Health Organization. Corticosteroids for COVID-19. Living guidance 2 September 2020. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Corticosteroids-2020.1>
13. Kolditz M, Dellweg D, Geerdes-Fenge H, Lepper PM, Schaberg T, Ewig S, et al. Treatment with Dexamethasone in Patients with COVID-19 - A Position Paper of the German Respiratory Society (DGP). *Pneumol Stuttg Ger*. 2020;74(8):493-5.
14. Centre d'informations thérapeutique et de pharmacovigilance. Interactions médicamenteuses, cytochromes P450 et P-glycoprotéine (Pgp) [Internet]. Service de pharmacologie et toxicologie cliniques, Hôpitaux Universitaires de Genève (HUG); 2020. Disponible sur: [https://www.hug.ch/sites/interhug/files/structures/pharmacologie\\_et\\_toxicologie\\_cliniques/images/carte\\_des\\_cytocromes\\_2020.pdf](https://www.hug.ch/sites/interhug/files/structures/pharmacologie_et_toxicologie_cliniques/images/carte_des_cytocromes_2020.pdf).
15. Schimmer BP, Funder JW. Adrenocorticotrophic Hormone, Adrenal Steroids, and the Adrenal Cortex. In: Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC, éditeurs. *Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 13e. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2017.
16. Buttgereit F, da Silva J a. P, Boers M, Burmester G-R, Cutolo M, Jacobs J, et al. Standardised nomenclature for glucocorticoid dosages and glucocorticoid treatment regimens: current questions and tentative answers in rheumatology. *Ann Rheum Dis*. août 2002;61(8):718-22.
17. Waljee AK, Rogers MAM, Lin P, Singal AG, Stein JD, Marks RM, et al. Short term use of oral corticosteroids and related harms among adults in the United States: population based cohort study. *BMJ*. 12 avr 2017;357.
18. Yasir M, Goyal A, Bansal P, Sonthalia S. Corticosteroid Adverse Effects. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 [cité 17 sept 2020]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531462/>
19. Alshahrani MS, Sindi A, Alshamsi F, Al-Omari A, El Tahan M, Alahmadi B, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for severe Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Ann Intensive Care*. 2018;8(1):3.
20. Delaney JW, Pinto R, Long J, Lamontagne F, Adhikari NK, Kumar A, et al. The influence of corticosteroid treatment on the outcome of influenza A(H1N1pdm09)-related critical illness. *Crit Care*. 2016;20:75.
21. Li H, Chen C, Hu F, Wang J, Zhao Q, Gale RP, et al. Impact of corticosteroid therapy on outcomes of persons with SARS-CoV-2, SARS-CoV, or MERS-CoV infection: a systematic review and meta-analysis. *Leukemia*. 2020. 34(6). <https://doi.org/10.1038/s41375-020-0848-3>
22. Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: systematic review of treatment effects. *PLoS Med*. 2006;3(9):e343.
23. Villar J, Ferrando C, Martínez D, et al. Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2020;8(3):267-276. doi:10.1016/S2213-2600(19)30417-5.
24. WHO. Clinical management of COVID 19. Interim guidance, 27 May 2020. Accessed : July 2nd 2020. <https://www.who.int/publications/i/item/clinical-management-of-covid-19>
25. Rodrigo C, Leonardi-Bee J, Nguyen-Van-Tam J, Lim WS. Corticosteroids as adjunctive therapy in the treatment of influenza. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;3:CD010406.