

29 octobre 2020

Réponse en
continu

COVID-19 et corticostéroïdes systémiques

Une production de l'Institut
national d'excellence en santé
et en services sociaux (INESSS)

Cette réponse en continu a été préparée par les professionnels scientifiques de la Direction de l'évaluation et de la pertinence des modes d'intervention en santé de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

RESPONSABILITÉ

L'INESSS assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitif de ce document au moment de sa publication. Les positions qu'il contient ne reflètent pas forcément les opinions des personnes consultées aux fins de son élaboration.

MISE À JOUR

Suivant l'évolution de la situation, les conclusions de cette réponse rapide pourraient être appelées à changer.

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2020

Bibliothèque et Archives Canada, 2020

ISBN : 978-2-550-87939-8

© Gouvernement du Québec, 2020

La reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée à condition que la source soit mentionnée.

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). COVID-19 et dexaméthasone. Québec, Qc : INESSS; 2020. 97 p.

L'Institut remercie les membres de son personnel qui ont contribué à l'élaboration du présent document.

COVID-19 et corticostéroïdes systémiques

CONTEXTE

Le présent document ainsi que les constats qu'il énonce ont été rédigés en réponse à une interpellation du ministère de la Santé et des Services sociaux dans le contexte de l'urgence sanitaire liée à la maladie à coronavirus (COVID-19) au Québec. L'objectif est de réaliser une recension des données publiées et de mobiliser les savoirs clés afin d'informer les décideurs publics et les professionnels de la santé et des services sociaux. Bien que les constats reposent sur un repérage exhaustif des données scientifiques publiées, l'évaluation de la qualité méthodologique des études et une appréciation du niveau de preuve scientifique par paramètre clinique d'intérêt, le processus ne repose pas sur une méthode systématique ni une validation externe selon les normes habituelles à l'INESSS. Par ailleurs, les positions ne découlent pas d'un processus de consultation élaboré. Dans les circonstances d'une telle urgence de santé publique, l'INESSS reste à l'affût de toutes nouvelles données, qu'elles soient de nature scientifique ou contextuelle, susceptibles de lui faire modifier cette réponse.

RECOMMANDATIONS CLINIQUES DE L'INESSS

(susceptibles de changer selon l'évolution des données scientifiques)

L'INESSS, en s'appuyant sur la documentation scientifique disponible au moment de sa rédaction, les positions d'autres organisations et les consultations menées, estime que :

COVID-19 confirmée, patients hospitalisés SANS besoin d'oxygénothérapie



L'usage d'un corticostéroïde systémique est non recommandé en dehors d'un protocole de recherche, chez les patients hospitalisés qui n'ont pas besoin d'un apport en oxygène en raison de l'incertitude scientifique quant aux avantages potentiels selon le stade de l'infection ou parce que d'autres options thérapeutiques pourraient être plus avantageuses.

COVID-19 confirmée, patients hospitalisés AVEC besoin d'une oxygénation à faible débit



Un traitement avec la dexaméthasone est fortement suggéré chez les patients hospitalisés dont l'état nécessite une oxygénation à faible débit en raison des possibles avantages cliniques sur la mortalité et d'un faible risque d'apparition d'effets indésirables majeurs.

Pour éviter une escalade de soins, la dexaméthasone pourrait être amorcé chez un usager en centre d'hébergement de soins de longues durées atteint de la COVID-19 dont l'état requiert une oxygénation à faible débit.

Une vigilance devrait cependant s'exercer pour détecter toute hyperglycémie associée à la prise d'un corticostéroïde systémique.

COVID-19 confirmée, patients hospitalisés AVEC besoin d'une oxygénation à haut débit ou d'une ventilation mécanique non invasive



Un traitement avec la dexaméthasone est fortement suggéré chez les patients hospitalisés dont l'état nécessite une oxygénation à haut débit ou une ventilation mécanique non invasive en raison des avantages cliniques démontrés sur la mortalité et d'un faible risque d'apparition

d'effets indésirables majeurs.

Une vigilance devrait cependant s'exercer pour détecter toute hyperglycémie associée à la prise d'un corticostéroïde systémique.

COVID-19 confirmée, patients hospitalisés AVEC besoin d'une ventilation mécanique invasive ou d'une ECMO



Un traitement avec la dexaméthasone est fortement suggéré chez les patients hospitalisés dont l'état nécessite une ventilation mécanique invasive ou une ECMO en raison des avantages cliniques démontrés sur la mortalité et d'un faible risque d'apparition d'effets indésirables majeurs.

Une vigilance devrait cependant s'exercer pour détecter toute hyperglycémie associée à la prise d'un corticostéroïde systémique.

COVID-19 confirmée, population particulière (enfant, femme enceinte ou femme qui allaite)



Populations majoritairement exclues des études. Si les avantages potentiels surpassent les risques, un corticostéroïde systémique pourrait être considéré au cas par cas comme option de traitement chez les femmes enceintes ou allaitantes ainsi que les enfants atteints de la COVID-19 et dont l'état nécessite une hospitalisation et une oxygénothérapie invasive ou non.

Autres considérations importantes

Compte tenu de l'arrêt prématuré des essais cliniques à la suite de la publication des résultats sur la dexaméthasone, des incertitudes scientifiques demeurent concernant

- les moins de 18 ans et les femmes enceintes ou qui allaitent
- les avantages cliniques des autres corticostéroïdes systémiques

La participation aux efforts de recherche demeure importante pour documenter les effets de ces médicaments dans le traitement de la COVID-19. Ainsi, pour les conditions où il persiste des incertitudes, et lorsque le contexte le permet, un enrôlement dans un protocole de recherche devrait être considéré.

Pour un résumé de l'état actuel des connaissances par population ainsi que le niveau de preuve scientifique de différents paramètres d'efficacité et d'innocuité se référer au tableau résumé ci-dessous.

RÉSUMÉ DE L'ÉTAT ACTUEL DES CONNAISSANCES SCIENTIFIQUES ET DU NIVEAU DE PREUVE SCIENTIFIQUE				
Paramètres d'intérêts	Médicaments visés	Nombre d'études et devis	Sens de l'énoncé de preuve scientifique	Niveau de preuve scientifique
Traitement-COVID-19 confirmée, patients hospitalisés SANS besoin d'oxygénothérapie				
Durée d'hospitalisation	Dexaméthasone	1 ECRA	Légère diminution de la durée d'hospitalisation dans une analyse non stratifiée selon les besoins en oxygénothérapie	Faible
	Hydrocortisone	Aucun ECRA	s.o.	Insuffisant
	Méthylprednisolone	Aucun ECRA	s.o.	Insuffisant
Évolution clinique	Dexaméthasone	1 ECRA	Aucun effet sur l'évolution vers une ventilation mécanique invasive ou la mort	Faible
	Hydrocortisone	Aucun ECRA	s.o.	Insuffisant
	Méthylprednisolone	Aucun ECRA	s.o.	Insuffisant
Survie/mortalité	Dexaméthasone	1 ECRA	Aucun effet sur le taux de mortalité	Modéré
	Hydrocortisone	Aucun ECRA	s.o.	Insuffisant
	Méthylprednisolone	Aucun ECRA	s.o.	Insuffisant
Traitement-COVID-19 confirmée, patients hospitalisés AVEC besoin d'oxygénothérapie				
Durée d'hospitalisation	Dexaméthasone	1 ECRA	Légère diminution de la durée d'hospitalisation dans une analyse non stratifiée selon les besoins en oxygénothérapie	Faible
	Hydrocortisone	1 ECRA	Aucun effet sur la durée d'hospitalisation	Faible
	Méthylprednisolone	1 ECRA	Aucun effet sur la durée d'hospitalisation	Faible
Évolution clinique	Dexaméthasone	2 ECRA	Diminution des besoins en ventilation mécanique et de la durée sous ventilation mécanique	Modéré
	Hydrocortisone	2 ECRA	Pas d'effet significatif sur l'évolution vers une ventilation mécanique ou la durée sans support respiratoire ou cardiaque	Modéré
	Méthylprednisolone	2 ECRA	Avantages sur l'évolution vers décès, soins intensifs ou ventilation mécanique, ainsi que sur le taux de rétablissement et la durée avant amélioration clinique	Faible
Survie/mortalité	Dexaméthasone	2 ECRA 1 RS	Diminution de la mortalité (L'impact clinique varie selon le recours à une oxygénothérapie non invasive [combinaison faible débit/haut débit et ventilation mécanique non invasive] ou invasive)	Modéré à élevé selon les besoins en oxygénothérapie
	Hydrocortisone	2 ECRA 1 RS	Pas d'effet significatif sur la mortalité	Modéré
	Méthylprednisolone	2 ECRA 1 RS	Pas d'effet significatif sur la mortalité	Faible
Traitement-COVID-19 confirmée, patients hospitalisés AVEC ou SANS besoin en oxygénothérapie				
Innocuité	Dexaméthasone	1 ECRA 1 RS	Pas d'apparition d'effets indésirable majeurs comparativement aux groupes contrôles Effets les plus fréquents : infections secondaires et hyperglycémie	Modéré
	Hydrocortisone	2 ECRA 1 RS		
	Méthylprednisolone	3 ECRA 1 RS		

Notes et abréviations : ECRA : essai comparatif à répartition aléatoire ; RS : revue systématique

PRÉSENTATION DE LA DEMANDE

Le 16 juin dernier, des résultats sur les bénéfices potentiels de la dexaméthasone sur la diminution du risque de mortalité chez des patients COVID-19 hospitalisés dont l'état est grave ou critique ont été annoncés sur la page web de l'étude britannique Recovery. Par ailleurs, le 02 septembre dernier l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a recommandé l'usage d'un corticostéroïde systémique chez des patients atteints de COVID-19 au stade sévère ou critique à la suite de la réalisation d'une revue systématique avec méta-analyses réalisée en partenariat avec les investigateurs de 7 ECRA sur l'efficacité des corticostéroïdes comparativement au standard de soins ou à un placebo.

À la demande du MSSS, l'INESSS a évalué la place de ces molécules dans le traitement de la COVID-19. Il a été convenu d'assurer une veille scientifique pour actualiser l'état des connaissances le cas échéant dans les prochaines semaines. Compte tenu de la publication de 3 nouveaux ECRA et de la revue systématique avec méta-analyses sur les corticostéroïdes dans le *JAMA* le 02 septembre dernier, il a été convenu par l'INESSS de mettre à jour cette réponse pour y intégrer l'ensemble des corticostéroïdes.

1. MÉTHODOLOGIE

Questions d'évaluation

Comparativement aux standards de soins, est-ce que les corticostéroïdes systémiques sont efficaces et sécuritaires pour traiter les patients (adulte, enfant, femme enceinte) COVID-19 confirmés dont l'état, à l'amorce, exige

- une hospitalisation sans recours à une oxygénothérapie;
- une hospitalisation avec le recours à une oxygénothérapie non invasive (oxygène à faible débit, à haut débit, ventilation mécanique non invasive);
- une hospitalisation avec le recours à une oxygénothérapie invasive (ventilation mécanique invasive, ECMO)?

Est-ce que chez ces populations, les avantages cliniques de la dexaméthasone IV, l'hydrocortisone IV ou la méthylprednisolone IV, comparativement aux standards de soins seuls, sont similaires?

Quelle est la position des sociétés savantes, des agences réglementaires, des agences de santé publique et des agences d'évaluation des technologies en santé sur l'usage des corticostéroïdes dans le traitement de la COVID-19?

Type de revue de littérature : Revue systématique rapide en continue

Repérage des publications :

La stratégie de recherche et le repérage des documents tirés de la littérature scientifique ont été réalisés par un bibliothécaire en utilisant notamment les mots clés suivants : Mots clés utilisés : *corticosteroid, COVID-19, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2*. La stratégie est disponible à l'annexe A. Un repérage hebdomadaire de la littérature scientifique par un bibliothécaire a été effectué depuis la mise en place de la stratégie de recherche en mars 2020.

Pour la physiopathologie de la COVID-19 et les mécanismes d'action des corticostéroïdes, un professionnel scientifique a effectué le repérage scientifique en utilisant notamment les mots clés suivants : *clinical characteristics, clinical feature, immune dysregulation, COVID-19, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2 OU corticosteroid, acute respiratory distress syndrome, ARDS, anti-inflammatory effect, immunomodulatory effect*.

Bases de données consultées (à partir du 17 mars 2020, mise à jour 20 octobre 2020) : MEDLINE, EMBASE, EBM Reviews, Tripdatabase, Cochrane, plateforme medRxIV, ClinicalTrials.

Autres sources de données (à partir du 17 mars 2020, mise à jour 20 octobre 2020) : Agences de santé publique (Québec, Canada, France), agences d'évaluation des technologies en santé et sites web de ministères de la santé d'autres pays dont le système de santé se compare à celui Canada (p.ex. Royaume-Uni, Australie, Belgique, France), Organisation mondiale de la santé (OMS), *Centers for disease control* aux États-

Unis (CDC), sociétés savantes reconnues dans le domaines de l'infectiologie (p.ex. Infectious Diseases Societies of America) et la pédiatrie (p.ex. Société canadienne de pédiatrie, American Academy of Pediatrics). Les monographies de produits génériques ont été consultées. Le moteur de recherche Google a aussi été utilisé.

Sélection des publications :

La sélection à partir du titre et du résumé des documents permettant de répondre aux questions d'évaluation, repérés par la recherche bibliothécaire, a été effectuée par un seul professionnel scientifique. La sélection à partir de la lecture complète des articles scientifiques a été faite par un professionnel scientifique et validées par un second. Les critères de sélection pour inclure ou exclure les documents tirés de la littérature scientifique sont présentés au tableau 1 alors que ceux présentant des recommandations ou des informations sur les modalités d'usage des médicaments sont au tableau 2.

Pour les documents portant sur les corticostéroïdes, les études primaires (ECRA seulement) et les revues systématiques avec ou sans méta-analyse publiées en 2020 ont été retenues. Les bibliographies des revues retenues ont été utilisées pour repérer les sources primaires ou d'autres documents pertinents à la compréhension. Les revues systématiques avec ou sans méta-analyses ont également été recensées dans l'objectif d'identifier d'autres ECRA non repérés par la recherche systématique de la littérature dans les bases de données consultées.

Extraction des données scientifiques, appréciation de la preuve scientifique et synthèse

L'extraction des données scientifiques, répondant aux questions d'évaluation, tirées des essais comparatifs à répartition aléatoire (ECRA), a été faite par un professionnel scientifique et elles ont été validées par un second (annexe B, tableaux B-3 et B-4). La qualité méthodologique des ECRA a été évaluée en utilisant la grille de l'Agence de santé publique du Canada [Agence de la santé publique du Canada (ASPC), 2014] alors que celles des revues systématiques a été évalué avec la grille R-AMSTAR [Kung *et al.*, 2010] par deux professionnels scientifiques de façon indépendante (annexe B, tableaux B-1 et B-2). Les résultats des revues systématiques avec méta-analyses qui ont été repérées ont aussi été extraits si la qualité méthodologique de la revue a été jugée comme étant acceptable. L'appréciation de la qualité méthodologique s'intègre à l'évaluation du niveau de preuve scientifique. En effet, l'analyse et l'appréciation du niveau de preuve scientifique sur les paramètres cliniques étudiés reposent sur l'examen de l'ensemble des données scientifiques disponibles selon quatre critères : les limites méthodologiques et scientifiques des études, la cohérence/fiabilité, l'impact clinique et la généralisabilité; ces étapes ont été effectuées par un professionnel scientifique. Un niveau de preuve

scientifique global a été attribué selon une échelle à quatre niveaux, soit élevé¹, modéré², faible³ et insuffisant⁴. Ce dernier reflète l'intégration des résultats des quatre critères d'appréciation de la preuve scientifique en vue de rapporter la confiance dans les résultats. Le tableau B-5 est présenté à l'annexe B. Pour l'état des connaissances scientifiques, une synthèse narrative textuelle a été réalisée [Lucas *et al.*, 2007].

Tableau 1 Critères d'inclusion et d'exclusion de la littérature scientifique

Inclusion	
Population	COVID-19 confirmée
Intervention	Corticostéroïdes systémiques en complément au standard de soins au moment de l'étude (p.ex. dexaméthasone, hydrocortisone, méthylprednisolone)
Comparateur	Placebo, standards de soins, autre posologie ou durée
Paramètres d'intérêt	Évolution clinique sur une échelle ordinale, besoin en oxygénation/ventilation mécanique, admission aux soins intensifs, sortie de l'hôpital, sortie des soins intensifs, durée de séjour à l'hôpital ou aux soins intensifs, mortalité, effets indésirables
Langue	Les ECRA publiés dans d'autres langues ont été inclus si un résumé en anglais ou français était disponible et s'il était possible d'y extraire des données pertinentes uniques non disponibles dans d'autres sources. Le cas échéant, les données de ces ECRA ont été extraites du résumé.
Exclusion	
Population	Autres que COVID-19
Devis	Autre qu'un essai comparatif à répartition aléatoire (ECRA) ou une revue systématique avec ou sans méta-analyse
Intervention	Combinaison avec un autre médicament à visée thérapeutique
Paramètres d'intérêt	<u>Traitement</u> Négativisation du RT-PCR, diminution charge virale ou effet sur les marqueurs inflammatoires sans autres paramètres d'intérêts inclus ci-haut (ces études sont référencées, mais non incluses dans l'analyse et la synthèse)

Tableau 2 Critères de sélection de la littérature grise

Population	COVID-19 (pour les modalités d'usage d'autres indications ont été considérées, p.ex. polyarthrite rhumatoïde, lupus érythémateux disséminé)
Intervention	Prise en charge thérapeutique et suivi
Professionnels ciblés	Médecins

¹ Tous les critères ont obtenu une appréciation positive (limites méthodologiques, cohérence/fiabilité, impact clinique, généralisabilité). Les évaluateurs ont un haut niveau de confiance que l'effet estimé soit comparable aux objectifs de l'intervention. Il est peu probable que la conclusion tirée des données scientifiques sera fortement affectée par les résultats d'études futures.

² La plupart des critères ont obtenu une appréciation positive malgré les limites méthodologiques. Les évaluateurs ont un niveau de confiance modéré que l'effet estimé soit comparable aux objectifs de l'intervention. Il est assez probable que la conclusion tirée de ces données soit affectée par les résultats d'études futures.

³ Tous ou la plupart des critères ont obtenu une appréciation négative. Les évaluateurs ont un faible niveau de confiance que l'effet estimé soit comparable aux objectifs de l'intervention. Il est très probable que la conclusion tirée de ces données soit fortement affectée par les résultats d'études futures.

⁴ Les données disponibles sont insuffisantes. Les évaluateurs n'ont aucune confiance à propos du lien entre l'effet estimé et les objectifs de l'intervention.

Paramètres d'intérêt	Recommandations, position sur l'usage des corticostéroïdes systémiques chez des patients hospitalisés dans un état grave ou critique.
Contexte de soins et pays	Milieu hospitalier, soins intensifs Canada et autres pays dont le système de santé est comparable à celui du Canada (France, Royaume-Uni, Australie, Belgique, États-Unis)
Type de documents	Guide de pratique clinique, position, opinion d'experts, ouvrage de référence, protocoles cliniques, monographies
Langue	Français, anglais
Mois de publication	À partir du 1er juillet 2020 (depuis la publication des résultats de l'étude RECOVERY)

Extraction des recommandations cliniques publiées, analyse et synthèse

L'extraction des recommandations cliniques publiées ainsi que celle des modalités d'usage des médicaments ont été faites par un professionnel scientifique et elles ont été validées par un second (Annexe C, tableau C-1). En raison de la publication des résultats de l'étude RECOVERY sur la dexaméthasone au mois de juin puis des nouvelles recommandations d'usage des corticostéroïdes par différentes agences de santé publique, seuls les documents présentant des recommandations cliniques et modalités d'usage publiées à partir du 1^{er} Juillet 2020 ont été retenues. Une synthèse narrative a été effectuée en soulignant les similitudes et les divergences entre les différentes positions et informations recensées.

Processus de participation

Consultations : Un groupe de 40 experts (noms et affiliations à l'annexe D), qui proviennent de Montréal, l'Estrie, Québec, Chaudière-Appalaches, Mauricie-Centre-du-Québec, Saguenay-Lac-St-Jean, Bas St-Laurent, ont été invités, incluant

- 17 microbiologistes-infectiologues
- 1 interniste-intensiviste
- 3 pneumologues dont deux intensivistes
- 2 immunologues
- 3 urgentologues dont un intensiviste
- 4 pédiatres-infectiologues
- 1 intensiviste-pédiatrique
- 2 gynécologues-obstétriciens
- 7 pharmaciens

Au cours de la semaine du 23 mars dernier, ces cliniciens ont été invités à échanger sur les données actuelles, à partager leur opinion, à discuter des enjeux d'applicabilité et d'acceptabilité pour différentes populations y compris les femmes enceintes et la population pédiatrique. Ils ont ensuite été appelés à prendre position, par le biais d'un

sondage, sur la priorisation de l'enrôlement des patients dans des projets de recherche ainsi que sur l'usage en dehors d'un cadre de recherche de certains médicaments à visée thérapeutique pour lesquels il y a une insuffisance de preuve scientifique en date du 30 mars 2020, et ce, que ce soit en prophylaxie ou chez les patients ayant un diagnostic confirmé dont l'état clinique exige ou non une hospitalisation. Le 23 juin dernier, le groupe d'experts a été invité à prendre connaissance de la méthodologie et des résultats de la revue de la littérature ont été partagés avec le groupe d'experts sur la dexaméthasone qui n'incluait alors que les résultats issus du communiqué et non la prépublication. Ils ont été invités à donner leur avis si les résultats préliminaires tirés du communiqué étaient suffisamment encourageants pour que l'usage de la dexaméthasone soit permis en dehors d'un protocole de recherche chez les patients dont l'état est grave. Pour cette version du document, le 8 octobre, 32 des 40 experts ayant collaboré avec l'Institut sur les médicaments à visée thérapeutique depuis le début de la pandémie, ainsi que 3 nouveaux internistes-intensivistes et une pneumologue-intensiviste, avec une représentativité des quatre Centres hospitaliers universitaires (CHU), ont été invités à une rencontre pour réagir sur des propositions de recommandations de traitement en fonction des différentes populations et des besoins en oxygénothérapie. Pour favoriser une approche transversale dans l'élaboration des recommandations cliniques sur les médicaments à visée thérapeutique dans le contexte de la COVID-19 et dans un souci de transparence, l'INESSS a adapté le formulaire d'appréciation des recommandations cliniques, employé par l'unité d'usage optimal, en y associant le choix du temps du verbe, lequel traduit le jugement de la « force » des recommandations, à une icône correspondante (Tableau 3). Ce tableau a été partagé aux experts ayant accepté de participer à la rencontre.

La version finale du document témoigne de ce processus consultatif, mais n'engage pas la responsabilité des personnes consultées. Les conflits d'intérêts et de rôles ont été déclarés et gérés conformément à la politique de l'INESSS sur les conflits d'intérêts.

Tableau 3 - Formulaire d'appréciation des recommandations cliniques

Niveau de consensus basé sur l'ensemble de la preuve	Interprétation des recommandations	Directive pour la formulation de la recommandation
Le groupe de travail est certain que l'intervention ou la décision est : <ul style="list-style-type: none"> - associée à une obligation légale - peut avoir des conséquences sérieuses sur la santé ou le bien-être de la population si elle n'est pas appliquée. 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Pour la pratique L'intervention <u>doit ou ne doit pas être appliquée</u> à l'ensemble des patients, usagers ou proches aidants. ■ Pour les décideurs publics La recommandation <u>doit ou ne doit pas être appliquée</u> à l'ensemble des situations. 	La recommandation est formulée comme une norme ou une obligation, en utilisant le verbe « devoir ».
Le groupe de travail estime, avec un niveau de confiance élevé, que : <ul style="list-style-type: none"> - pour des paramètres cliniques d'intérêts (mortalité ou détérioration vers un état nécessitant une ventilation 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Pour la pratique L'intervention <u>devrait ou ne devrait pas être appliquée</u> à la grande majorité des patients, usagers ou proches aidants, dans la majorité des situations. 	<div style="text-align: center;">  OU  </div> La recommandation est formulée comme une instruction directe, en utilisant le verbe « devoir » à la

Niveau de consensus basé sur l'ensemble de la preuve	Interprétation des recommandations	Directive pour la formulation de la recommandation
<p>mécanique invasive ou une ECMO), un niveau de preuve scientifique modéré à élevé est accordé</p> <ul style="list-style-type: none"> - pour la grande majorité des situations, des patients, usagers ou proches aidants, les bénéfices l'emportent sur les inconvénients ou l'inverse ; et - que l'intervention ou le choix de la décision est efficient (coût-efficace). 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Pour les décideurs publics La recommandation <u>devrait être appliquée</u> à l'ensemble des situations. 	<p>forme conditionnelle, suivi d'un verbe d'action. <i>Exemples : « l'intervention X devrait être offerte ... », « ...devrait être proposée... », « le clinicien devrait discuter ... », « ...est fortement suggérée ».</i></p>
<p>Le groupe de travail estime, avec un niveau de confiance élevé que :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pour des paramètres cliniques d'intérêts (mortalité ou détérioration vers un état nécessitant une ventilation mécanique invasive ou une ECMO), un niveau de preuve scientifique faible à modéré est accordé - pour la grande majorité des situations, des patients, usagers ou proches aidants, les bénéfices l'emportent sur les inconvénients ou l'inverse - l'intervention ou le choix de la décision est efficient (coût efficace). - mais que d'autres options d'intervention ou d'autres choix décisionnels tout aussi efficaces sont disponibles et peuvent être considérées. 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Pour la pratique L'intervention <u>pourrait ou ne pourrait pas être appliquée</u> selon les circonstances cliniques, les valeurs ou les préférences des patients, usagers ou proches aidants. ■ Pour les décideurs publics La recommandation <u>pourrait être</u> appliquée selon le contexte organisationnel. 	<p style="text-align: center;"></p> <p>La recommandation est formulée comme une instruction directe; en utilisant un verbe « pouvoir » à la forme conditionnelle, <i>Exemple : « l'intervention X pourrait considérer ... »; « l'usage de ...pourrait être considérée ... »</i></p>
<p>Le groupe de travail estime, avec un niveau de confiance élevé que :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Malgré un niveau de preuve scientifique insuffisant à faible pour des paramètres cliniques d'intérêts (mortalité ou détérioration vers un état nécessitant une ventilation mécanique invasive ou une ECMO), ou en absence de preuve scientifique publiée mais celle issue des données expérientielles est suffisante pour l'élaboration d'une recommandation applicable à la plupart des patients, usagers ou proches aidants ; ou à certains choix décisionnels. 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Pour la pratique L'intervention <u>pourrait être considérée au cas par cas</u> selon les circonstances cliniques, les préférences et les valeurs des patients, usagers ou proches aidants. ■ Pour les décideurs publics Le choix décisionnel <u>pourrait être considéré au cas par cas</u> selon le contexte organisationnel. 	<p style="text-align: center;"></p> <p>Le verbe « considérer » est utilisé.</p>
<p>Le groupe de travail estime, avec un niveau de confiance élevé que : Malgré l'absence de preuve scientifique et compte tenu que certaines populations sont souvent exclues des études cliniques, il est raisonnable de suggérer que la</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ Pour la pratique L'intervention <u>est considérée au cas par cas</u> selon les circonstances cliniques, les préférences et les valeurs des patients, usagers ou proches 	<p style="text-align: center;"></p> <p>Le verbe « considérer » est utilisé.</p>

Niveau de consensus basé sur l'ensemble de la preuve	Interprétation des recommandations	Directive pour la formulation de la recommandation
recommandation puisse s'appliquer à certaines populations précises, mais avec une évaluation au cas par cas	aidants.	

Validation et assurance qualité

Une validation du document a été effectuée par la coordination scientifique et la direction responsable de sa production. Une validation de la cohérence avec le gabarit de réponse en continu et de la transparence des aspects méthodologiques a été réalisée sous la responsabilité de la Vice-présidence scientifique de l'INESSS par le Bureau – Méthodologie et éthique. Une validation finale de la réponse en continu a été effectuée par la Vice-présidence scientifique de l'INESSS. Le document n'a pas fait l'objet d'une lecture externe.

2. SOMMAIRE DES RÉSULTATS

2.1. ÉTAT ACTUEL DES CONNAISSANCES SCIENTIFIQUES

2.1.1. Présentation clinique de la maladie

La COVID-19 est une maladie causée par le virus SARS-CoV-2 qui infecte préférentiellement les cellules qui expriment à leur surface l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (de l'anglais ACE 2) [Letko *et al.*, 2020; Zhou *et al.*, 2020] présente majoritairement dans le tractus respiratoire, mais aussi le tube digestif, les reins et le cœur [Zou *et al.*, 2020; Li *et al.*, 2003]. Une fois le virus à l'intérieur de la cellule, toute la machinerie cellulaire et le matériel protéique et génomique sont détournés en faveur de la production de protéines virales puis de la réplication de l'ARN qui sont nécessaires à la fabrication de nouvelles copies du virus [Fehr et Perlman, 2015].

Dès les premiers signes d'infection, la réponse immunitaire innée constitue une barrière essentielle contre les dommages liés à la multiplication virale. Déclenchée par la reconnaissance de signatures moléculaires virales ou cellulaires, cette réponse converge vers la production de cytokines et chimiokines pro-inflammatoires ainsi que d'interférons de type I, une étape qui permet notamment le recrutement d'autres cellules immunitaires puis la mobilisation et la coordination de la réponse nécessaire pour contenir et enrayer l'infection.

Il a été démontré que la forme grave de la COVID-19 est associée à une pneumonie interstitielle puis à des dommages alvéolaires pouvant précipiter un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA). La diminution de la perfusion sanguine provoque un dysfonctionnement d'un ou plusieurs organes et parfois un syndrome de défaillance multiviscérale (SDMV) menant au décès [Yang *et al.*, 2020]. Les données actuellement disponibles indiquent que le développement de cette forme sévère de COVID-19 pourrait être causé par la survenue d'un syndrome de libération de cytokines pro-inflammatoires (*cytokine release syndrome*, CRS) [Liu *et al.*, 2020]. Ce dernier est une réponse aberrante du système immunitaire; il a été mis en évidence dans diverses pathologies infectieuses, dont certaines infections respiratoires humaines causées par des coronavirus [Channappanavar et Perlman, 2017]. Cette cascade inflammatoire peut mener à un choc cytokinique lorsque la production de cytokines en excès est auto-entretenu. Ce phénomène d'inflammation massive entraîne une augmentation importante de la perméabilité vasculaire; l'entrée de fluides et de cellules sanguines dans les alvéoles mène à l'aggravation de la dyspnée et à la survenue d'une détresse respiratoire.

2.1.2. Plausibilité biologique

Le SDRA est un processus inflammatoire exacerbé dans les poumons qui se développe en réponse à des agressions pulmonaires au niveau de la membrane alvéolo-capillaire, entraînant une augmentation de la perméabilité vasculaire et le développement d'œdèmes interstitiels et alvéolaires. Le SDRA est une condition complexe qui est cliniquement caractérisée par une insuffisance respiratoire hypoxémique aiguë réfractaire

à l'oxygénothérapie [Villar et Slutsky, 2017]. Plusieurs thérapies pharmacologiques ont fait l'objet d'essais cliniques à répartition aléatoire (ECRA) (monoxyde d'azote, héparine, protéine C active, kétoconazole, ibuprofène, aspirine et antioxydants), sans qu'aucune n'ait prouvé son efficacité pour le traitement du SDRA [Panka *et al.*, 2017; Boyle *et al.*, 2013].

Du fait de leurs propriétés anti-inflammatoires et immunomodulatrices, les corticostéroïdes ont fait l'objet d'études évaluant leur capacité à atténuer les dommages systémiques et pulmonaires des patients présentant un SDRA. Les corticostéroïdes sont reconnus pour leurs activités anti-inflammatoires et immunomodulatrices. Ces dernières passent notamment par la modulation de l'activation de l'*endothelial nitric oxide synthetase* (eNOS) [Hafezi-Moghadam *et al.*, 2002], la diminution de la stabilité de l'ARN messenger codant pour des protéines impliquées dans l'inflammation telles que le *vascular endothelial growth factor* (VEGF), puis la répression de la transcription de la cyclooxygénase 2 [Rhen et Cidlowski, 2005]. Les cyclooxygénases sont des enzymes responsables de la transformation de l'acide arachidonique en prostanoïdes, lesquelles comprennent les prostaglandines, les prostacyclines et les thromboxanes [Fuller *et al.*, 2015]. Les prostaglandines exercent plusieurs fonctions physiologiques. Alors que leurs propriétés pro-inflammatoires pendant la réponse inflammatoire aiguë sont bien établies, leur rôle dans la résolution de l'inflammation est encore controversé [Ricciotti et FitzGerald, 2011]. Il existe quatre prostaglandines majeures fortement impliquées dans la réponse inflammatoire, les prostaglandines D₂ (PGD₂), les PGE₂, les PGF_{2α} et les PGI₂. La thromboxane A₂ (TXA₂) est aussi un important médiateur inflammatoire avec des activités prothrombiques. Il a été observé que chez des patients présentant un SDRA, des niveaux élevés de ces différentes prostaglandines et la TXA₂ sont présents [Kobayashi *et al.*, 2016]. Toutefois, leurs rôles dans la physiopathologie du SDRA ne sont pas clairs dans la littérature et l'inhalation de prostaglandines est aussi parfois utilisée pour le traitement de cette condition [Meduri *et al.*, 2007; Steinberg *et al.*, 2006; Hafezi-Moghadam *et al.*, 2002; Meduri *et al.*, 1998]. Différents ECRA comparant l'efficacité de corticostéroïdes (méthylprednisolone, hydrocortisone, α-fludocortisone) à un placebo ont été réalisés sur des patients atteints du SDRA précoce ou persistant avec des résultats non concluants ou incohérents [Meduri *et al.*, 2007; Steinberg *et al.*, 2006; Hafezi-Moghadam *et al.*, 2002; Meduri *et al.*, 1998].

Malgré ces résultats, la plausibilité clinique et biologique de l'efficacité des corticostéroïdes pour le traitement de SDRA et la longue demi-vie biologique de la dexaméthasone⁵ ont conduit Villar et ses collaborateurs à évaluer l'efficacité et l'innocuité de la dexaméthasone, comparativement à un placebo, chez des patients atteints de SDRA modéré à sévère soumis à une ventilation mécanique [Villar *et al.*, 2020]. Dans cette ECRA multicentrique, les auteurs ont observé une diminution de 15,3% de la mortalité à 60 jours ainsi qu'une diminution de 4,8 jours en besoin de ventilation chez les personnes ayant reçu la dexaméthasone, alors qu'aucune différence significative n'a été

⁵ Demi-vie : dexaméthasone = 36-54h ; méthylprednisolone ou prednisolone = 16-36h; hydrocortisone = 8-12h
(https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00025020.PDF)

observée entre les groupes pour ce qui a trait aux effets indésirables. Ainsi, les corticostéroïdes ont été identifiés comme une option thérapeutique potentielle dans les formes sévères de COVID-19.

Les corticostéroïdes sont actuellement indiqués pour de nombreuses conditions comme les allergies, les problèmes inflammatoires, les chocs, les problèmes dermatologiques, les désordres endocriniens, les maladies gastro-intestinales, les désordres hématologiques, les maladies néoplasiques, les maladies ophtalmiques, les maladies rénales, les maladies respiratoires, et les désordres rhumatologiques [(Dexaméthasone) Boehringer Ingelheim; (Dexaméthasone) Omega; (Dexaméthasone) Sandoz; (Dexaméthasone) Sterimax; (Hydrocortisone) Pfizer; (Méthylprednisolone) Pfizer]

2.1.3. Données cliniques sur l'efficacité dans le contexte de la COVID-19

Depuis l'instauration en mars 2020 de la recherche systématique en continue de la littérature scientifique sur les médicaments à visé thérapeutique, 25 745 notices ont été recensées dont 229 études cliniques où l'intervention étudiée portait sur les corticostéroïdes systémiques. De ce nombre, 6 ECRA et 1 étude ouverte à répartition partiellement aléatoire ont été retenues [Angus *et al.*, 2020; Corral *et al.*, 2020; Dequin *et al.*, 2020; Edalatifard *et al.*, 2020; Horby *et al.*, 2020; Jeronimo *et al.*, 2020; Tomazini *et al.*, 2020] ainsi qu'une revue systématique avec méta-analyses [Group *et al.*, 2020].

2.1.4. Dexaméthasone

Description des études retenues pour l'efficacité

En date du 29 septembre, les résultats de deux ECRA ouverts multicentriques (RECOVERY et CODEX) avec des sujets COVID-19 hospitalisés, avec ou sans oxygénothérapie à l'amorce du traitement, dans lesquels la dexaméthasone (en plus des standards de soins) a été utilisée pour en apprécier les bénéfices potentiels ont été répertoriés [Horby *et al.*, 2020; Tomazini *et al.*, 2020]. L'essai CODEX a été réalisé au Brésil et celui de RECOVERY au Royaume-Uni. La qualité méthodologique de ces études est présentée dans le tableau B-1 de l'annexe B alors que les caractéristiques et les résultats sont présentés respectivement dans les tableaux B-3 et B-4 de l'annexe B. L'étude britannique rapporte les résultats d'un bras de traitement (dexaméthasone) de l'étude nationale à devis ouvert RECOVERY (pour randomized evaluation of COVID-19 therapy) qui, sur les conseils du *UK New and Emerging Respiratory Virus Threats Advisory Group*, évalue l'efficacité et l'innocuité de plusieurs traitements potentiels de la COVID-19 (i.e. dexaméthasone à faible dose, lopinavir-ritonavir, hydroxychloroquine, tocilizumab, plasma convalescent) comparativement aux standards de soins au moment de l'étude⁶ qui ont aussi été utilisé comme comparateur dans l'étude brésilienne. Dans l'essai RECOVERY, les sujets adultes atteints de la COVID-19 et hospitalisés étaient inclus qu'ils aient ou non besoin d'une oxygénothérapie. Ceux du groupe dexaméthasone ont

⁶ <https://www.recoverytrial.net/news/low-cost-dexamethasone-reduces-death-by-up-to-one-third-in-hospitalised-patients-with-severe-respiratory-complications-of-covid-19> (page consultée le 17 juin 2020)

reçu le médicament à raison de 6 mg DIE (*per os* ou par voie intraveineuse (IV)) pendant 10 jours ou jusqu'à leur sortie de l'hôpital, alors que le protocole⁷ prévoyait des dosages ou des médicaments différents pour les enfants et les femmes enceintes [Horby *et al.*, 2020]. Seuls des sujets adultes atteints de la COVID-19 admis aux soins intensifs, intubés et soumis à une ventilation mécanique invasive ont été inclus dans l'étude de Tomazini et coll. Ces derniers ont reçu de la dexaméthasone à raison de 20 mg DIE en IV pendant 5 jours puis 10 mg DIE en IV pendant 5 jours ou jusqu'à leur sortie des soins intensifs [Tomazini *et al.*, 2020]. Les paramètres cliniques d'intérêts étaient la mortalité (toute cause) à 28 jours, le nombre de jours sans besoin de ventilation mécanique invasive à 28 jours, la durée d'hospitalisation, et l'évolution clinique des patients. Les tests statistiques utilisés par les auteurs n'ont pas toujours permis de prendre en compte tous les facteurs confondants et seule l'étude Horby et coll. a obtenu la puissance statistique visée (90 %) pour le paramètre d'intérêt principal (mortalité toute cause). Certaines limites sont présentes dans les études retenues. Dans l'étude de Horby et coll., dont la qualité méthodologique a été jugée élevée, un devis ouvert a été utilisé et 8 % (336/4 321) des participants du groupe contrôle ont reçu de la dexaméthasone [Horby *et al.*, 2020]. Dans l'étude de Tomazini et coll., dont la qualité méthodologique a été jugée moyenne, une certaine hétérogénéité est constatée au niveau des caractéristiques de base des patients (p. ex. : comorbidités) et 35,1 % (52/148) des participants du groupe contrôle ont reçu au moins une dose d'un corticostéroïde alors que les analyses statistiques utilisées n'ont pas pris ces facteurs confondant en compte. Par ailleurs, le nombre de participants à l'étude n'a pas permis d'atteindre la puissance statistique initialement visée [Tomazini *et al.*, 2020].

Résultats sur la durée d'hospitalisation

Seul un des deux ECRA recensés a étudié l'effet de la dexaméthasone sur la durée d'hospitalisation des patients atteints de COVID-19. L'étude de Horby et coll. mentionne que la durée d'hospitalisation, un paramètre d'intérêt secondaire, des sujets du groupe dexaméthasone était plus courte que celle du groupe contrôle (durée médiane de 12 jours contre 13 jours⁸). De plus, la probabilité que les sujets du groupe dexaméthasone sortent de l'hôpital dans les 28 jours après le début du traitement était plus élevée comparativement au groupe contrôle (67,2% contre 63,5%; rapport de taux : 1,10 [intervalle de confiance (IC) 95%: 1,03; 1,17]) [Horby *et al.*, 2020]. Pour ces paramètres aucune analyse stratifiée en fonction des besoins en oxygénothérapie n'est mentionnée par les auteurs.

Résultats sur l'évolution clinique

Les deux ECRA recensés ont étudié l'effet de la dexaméthasone sur l'évolution clinique en fonction des besoins en oxygénothérapie des sujets atteints de COVID-19, mais les

⁷ <https://www.recoverytrial.net/files/recovery-protocol-v6-0-2020-05-14.pdf> (page consultée le 17 juin 2020)

⁸ Écart interquartile non mentionné

caractéristiques respiratoires des participants à l'entrée de chacun des essais étaient différentes.

Dans l'étude de Horby et coll., parmi les sujets ayant recours à une oxygénothérapie non invasive (oxygène faible débit, haut débit ou ventilation mécanique non invasive) ainsi que ceux n'ayant pas besoin d'un support en oxygène, le risque de progression vers un besoin en ventilation mécanique invasive, un paramètre d'intérêt secondaire, était 23 % moins important chez les sujets du groupe dexaméthasone, comparativement au groupe contrôle, une différence statistiquement significative (risque relatif ajusté selon l'âge (RRa): 0,77 [IC 95%: 0,62; 0,95]). Toutefois, les analyses n'ont pas montré de différence statistiquement significative sur le risque de progression vers un décès entre les deux groupes (RR: 0,93 [IC 95%: 0,84; 1,03]) [Horby *et al.*, 2020]. Chez les sujets n'ayant pas besoin d'une ventilation mécanique invasive à l'entrée dans l'essai, ceux du groupe dexaméthasone avaient 8 % moins de chance d'y avoir recours ou de mourir (25,6 % contre 27,3 %; RR: 0,92 [IC 95%: 0,84; 1,01]) comparativement au groupe contrôle, une différence non statistiquement significative. L'effet estimé était en revanche statistiquement significatif parmi les sujets soumis à une oxygénothérapie non invasive (sans discrimination sur le recours à un support en oxygène à faible débit, haut débit ou ventilation mécanique non invasive) au début de l'étude avec une diminution de 13 % (28,1 % contre 32,0 %; RR: 0,87 [IC 95%: 0,79; 0,96]), alors qu'aucun effet significatif n'a été observé chez les sujets ne nécessitant aucun support en oxygénation (19,4 % contre 15,5 %; RR: 1,19 [IC 95%: 0,95; 1,49]) [Horby *et al.*, 2020].

Dans l'étude brésilienne de Tomazini et coll. réalisée chez des sujets intubés et soumis à une ventilation mécanique invasive, le nombre de jours sans ventilation mécanique invasive (suivi à 28 jours) était le paramètre d'intérêt primaire. Les auteurs ont rapporté une plus grande durée moyenne sans ventilation mécanique invasive dans le groupe dexaméthasone, comparativement au groupe contrôle, une différence statistiquement significative (6,6 jours contre 4,0 jours; Diff. ajustée selon l'âge et le ratio PaO₂ :FIO₂ basal: 2,26 [IC 95%: 0,20; 4,38] ; valeur de p = 0,04) [Tomazini *et al.*, 2020]. Toutefois, aucune différence statistiquement significative n'a été rapportée entre les deux groupes pour ce qui a trait à la durée moyenne soumise à une ventilation mécanique invasive (12,5 jours contre 13,9 jours ; Diff. ajustée: -1,54 [IC 95%: -3,24; -0,12] ; valeur de p = 0,11) ni le statut clinique au jour 15 selon l'échelle de progression à six paliers⁹ où dans les deux groupes la médiane correspondait à l'échelon des sujets hospitalisés soumis à une ventilation mécanique invasive ou ECMO (5 contre 5 (écart interquartile (EIQ) :3-6) ; RC ajusté selon l'âge et le ratio PaO₂ :FIO₂ basal: 0,66 [IC 95%: 0,39; 1,13] ; valeur de p = 0,07) [Tomazini *et al.*, 2020].

⁹ Échelle : 1 = non hospitalisé; 2 = hospitalisé sans support en oxygène; 3 = hospitalisé avec supplément en oxygène; 4 = hospitalisé avec ventilation non invasive ou oxygène nasal à haut débit; 5 = hospitalisé avec ventilation mécanique invasive ou ECMO; 6 = mort.

Résultat sur la durée du séjour hors soins intensifs

Seul un des deux ECRA publié a étudié l'effet de la dexaméthasone sur la durée de séjour hors soins intensifs, un paramètre d'intérêt secondaire. Tomazini et coll. ne rapporte aucune différence statistiquement significative entre le groupe ayant reçu la dexaméthasone et celui qui n'a reçu que le standard de soins sur ce paramètre (2,1 jours contre 2,0 jours ; Diff.ajustée: 0,28 [IC 95%: -0,49; 1,02] ; valeur de p = 0,50) [Tomazini *et al.*, 2020].

Résultats sur la mortalité toute cause

Les deux ECRA recensés ont étudié l'effet de la dexaméthasone sur la mortalité toute cause des patients COVID-19 hospitalisés.

Dans l'étude de Horby et coll. la mortalité toute cause était un paramètre d'intérêt primaire. Les résultats rapportés, ajustés pour l'âge, montrent que, comparativement au standard de soins, la dexaméthasone a diminué la mortalité des sujets hospitalisés indépendamment des besoins en oxygénothérapie (rapport de taux : 0,83 [IC 95%: 0,75; 0,93]; valeur de p < 0,001), une réduction de 17%. À la suite des analyses stratifiées en fonction des besoins en oxygénothérapie la réduction de mortalité a été de 36 % chez des sujets nécessitant le recours à une ventilation mécanique invasive (rapport de taux ajusté selon l'âge: 0,64 [IC 95%: 0,51; 0,81]) et de 18 % chez des sujets ayant reçu une oxygénothérapie non invasive (sans discrimination sur le recours à un support en oxygène à faible débit, haut débit ou ventilation mécanique non invasive) (rapport de taux ajusté selon l'âge : 0,82 [IC 95%: 0,72; 0,94]) [Horby *et al.*, 2020]. Aucune différence significative n'a été observée entre les groupes dexaméthasone et standard de soins lorsque l'état des sujets ne nécessitait aucun support respiratoire (rapport de taux ajusté selon l'âge: 1,19 [IC 95%: 0,91; 1,55]). Des résultats relativement similaires ont été obtenus sans ajustement pour l'âge. Par ailleurs, il a aussi été rapporté que la mortalité à 28 jours des sujets du groupe contrôle était plus élevée chez les patients nécessitant le recours à une ventilation mécanique invasive (41,4 %), comparativement aux patients ayant reçu une oxygénothérapie non invasive (26,2 %) et à ceux n'ayant pas besoin d'un support respiratoire (14 %) [Horby *et al.*, 2020].

Dans l'étude de Tomazini et coll., la mortalité à 28 jours, un paramètre d'intérêt secondaire, était comparable entre les deux groupes (56,3% contre 61,5%; rapport des risques instantanés ajusté selon l'âge et le ratio PaO₂ :FIO₂ basal (RR1a): 0,97 [IC 95%: 0,72; 1,31] ; valeur de p = 0,85) [Tomazini *et al.*, 2020].

Appréciation de la preuve scientifique sur l'effet de la dexaméthasone IV chez les patients COVID-19 dont l'état requiert une hospitalisation

Durée d'hospitalisation

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'un ECRA ouvert de qualité méthodologique jugée élevée, avec 6 425 sujets, suggère que la dexaméthasone, comparativement aux standards soins, diminue la durée

d'hospitalisation et augmente la probabilité de sortie de l'hôpital des personnes atteintes de la COVID-19 hospitalisées.

L'ampleur des effets observés est cependant ténue et aucune analyse stratifiée en fonction des besoins en oxygénothérapie n'est rapportée dans la publication.

Niveau de preuve scientifique: faible

Évolution clinique

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'un ECRA ouvert de qualité méthodologique jugée élevée, avec 6 425 sujets, suggère que la dexaméthasone, comparativement aux standards de soins, diminue les risques que l'état des personnes atteintes de la COVID-19 hospitalisées, sans recours à un support en oxygène ou ayant une oxygénothérapie non invasive (support en oxygène à faible débit, haut débit ou ventilation mécanique non invasive), progresse vers un état nécessitant le recours à une ventilation mécanique invasive.

Niveau de preuve scientifique: modéré

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'un ECRA ouvert de qualité méthodologique jugée moyenne, avec 299 sujets, suggère que la dexaméthasone, comparativement aux standards de soins, diminue la durée moyenne soumise à une ventilation mécanique invasive chez des personnes atteintes de la COVID-19 hospitalisées, soumise à une ventilation mécanique invasive et intubation.

Niveau de preuve scientifique: faible

Durée de séjour hors des soins intensifs

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'un ECRA ouvert de qualité méthodologique jugée moyenne, avec 299 sujets, suggère que la dexaméthasone, comparativement aux standards de soins, ne diminue pas la durée du séjour hors des soins intensifs chez des personnes atteintes de la COVID-19 hospitalisées soumise à une ventilation mécanique invasive et intubation.

Niveau de preuve scientifique: faible

Mortalité toute cause

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication de deux ECRA ouverts de qualité méthodologique jugée respectivement comme étant élevée et moyenne, et une revue systématique avec méta-analyses (dont les résultats sont décrits dans la section corticostéroïdes ici-bas) à partir de données de 7 ECRA (1 703 sujets), dont 3 sur la dexaméthasone, suggère que la dexaméthasone, comparativement aux standards de soins, réduit la mortalité toute cause chez des patients COVID-19 hospitalisés dont l'état nécessite le recours à une ventilation mécanique invasive.

Les patients traités avec de l'hydrocortisone, de la méthylprednisolone ou une dose élevée de dexaméthasone (20 mg DIE) seraient, comparativement à ceux traités avec une faible dose de dexaméthasone (6 mg DIE), moins susceptibles de bénéficier du traitement corticostéroïdes en ce qui concerne la mortalité.

Niveau de preuve scientifique: modéré à élevé

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'un ECRA ouvert de qualité méthodologique jugée élevée, avec 5 418 sujets, suggère que la dexaméthasone, comparativement aux standards de soins, réduit la mortalité chez des personnes atteintes de la COVID-19 hospitalisées dont l'état nécessite une oxygénothérapie non invasive (support en oxygène à faible débit, haut débit ou ventilation mécanique non invasive), mais pas chez celles dont l'état ne requiert pas de support respiratoire.

Niveau de preuve scientifique: modéré

2.1.5. Hydrocortisone

Description des études retenues pour l'efficacité

En date du 29 septembre, les résultats de 2 ECRA multicentriques (1 ECRA à double insu -CAPE COVID [Dequin *et al.*, 2020] et 1 ECRA ouvert, intégré au sein d'une plateforme adaptative multifactorielle pour la pneumonie communautaire (REMAP-CAP) dont le protocole a été amendé pendant la pandémie [Angus *et al.*, 2020]) ont été répertoriés. Les deux essais incluaient des sujets COVID-19 hospitalisés aux soins intensifs et ayant recours à une oxygénothérapie invasive ou non invasive (avec une proportion importante de sujets à un stade nécessitant au minimum une oxygénation à haut débit) dans lesquels l'hydrocortisone a été utilisée pour en apprécier les bénéfices potentiels. L'étude CAPE COVID a été réalisée en France [Dequin *et al.*, 2020] alors que REMAP-CAP a été réalisée auprès de participants de 8 pays [Angus *et al.*, 2020]. La qualité méthodologique de ces études est présentée dans le tableau B-1 de l'annexe B alors que les caractéristiques et les résultats sont présentés respectivement dans les tableaux B-3 et B-4 de l'annexe B. Une étude rapporte les résultats d'un groupe de sujets ayant reçu de l'hydrocortisone, comparativement à un groupe ayant reçu un placebo (solution saline) [Dequin *et al.*, 2020], alors que la seconde utilise le standard de soins au moment de la réalisation de l'étude comme comparateur [Angus *et al.*, 2020]. Dans l'étude CAPE-COVID, les participants du groupe hydrocortisone ont reçu le médicament à raison de 200 mg/j IV en continu pendant 7 jours, suivi d'une dose de 100 mg/j pendant 4 jours puis d'une dose de 50 mg/j pendant 3 jours [Dequin *et al.*, 2020]. Dans l'étude REMAP-CAP, les sujets du groupe hydrocortisone ont été répartis en deux groupes ; un groupe ayant reçu une dose fixe de 50 mg IV aux 6h pendant 7 jours et un autre groupe ayant reçu de l'hydrocortisone uniquement en cas de choc septique à raison de 50 mg IV aux 6h [Angus *et al.*, 2020]. Les paramètres cliniques d'intérêts étaient la mortalité toute cause à 21 ou 28 jours, la durée d'hospitalisation, les besoins en oxygénothérapie jusqu'au jour 7 et les effets indésirables. Les tests statistiques utilisés par les auteurs pour comparer les variables quantitatives n'ont pas toujours permis de prendre en compte les facteurs

confondants dans les analyses et la puissance statistique visée n'a été obtenue dans aucune des deux études. Par ailleurs, Angus et coll. ont utilisé un modèle statistique Bayésien dans le cadre d'une étude adaptative où différentes catégories de traitement (= domaines) sont évaluées (i.e. antibiotiques, antiviraux, corticostéroïdes systémiques) et où les participants peuvent être répartis dans un ou plusieurs domaines qui peuvent être évalués simultanément¹⁰. Certaines limites sont présentes dans les études retenues. Dans l'étude de Dequin et coll., dont la qualité méthodologique a été jugée faible, la puissance statistique de l'étude est très faible du fait que le nombre de sujets recrutés soit deux fois plus faible qu'initialement prévu mais aussi car les analyses statistiques du paramètre d'intérêt primaire ont été réalisées en intention de traiter (ITT) avec des données manquantes chez une proportion significative de participants (42,1% du groupe Hydrocortisone et 50,7 % du groupe contrôle) sans que l'on ne sache pendant combien de temps les personnes ont suivi le traitement, ni pourquoi le traitement a été arrêté. Par ailleurs, le caractère dichotomique du paramètre d'intérêt primaire de l'étude et le fait que ce paramètre soit un "composite-end point" incluant la mortalité représentent d'autres limites pour ce qui a trait à la puissance statistique de l'étude [Dequin *et al.*, 2020]. Dans l'étude de Angus et coll., dont la qualité méthodologique a été jugée moyenne, 15 % des participants du groupe contrôle ont reçu des corticostéroïdes systémiques et le devis de l'étude permettait que des participants soient inclus dans un autre bras de l'essai clinique visant à évaluer l'efficacité d'un autre traitement. En outre, une certaine hétérogénéité est constatée au niveau des caractéristiques de base des patients (comorbidités et support respiratoire ou cardiovasculaire) et les intervalles crédibles des rapports de cote médians générés par l'algorithme utilisé dans l'approche bayésienne ne sont pas toujours spécifiés par les auteurs, ne permettant pas d'évaluer la significativité des probabilités bayésiennes de supériorité [Angus *et al.*, 2020].

Résultats sur la durée d'hospitalisation

Seul l'essai REMAP-CAP a étudié l'effet de l'hydrocortisone sur la durée d'hospitalisation des sujets COVID-19 soumis à une oxygénothérapie, invasive ou non invasive. La publication de Angus et coll. rapporte que la durée d'hospitalisation (un paramètre d'intérêt secondaire) des sujets des groupes hydrocortisone était comparable à celle du groupe n'ayant reçu que les standards de soins, aussi bien pour le groupe ayant reçu une dose fixe d'hydrocortisone (rapport de cote médian ajusté (RCMa) : 0,97 [intervalle crédible (ICr) 95 %: 0,72; 1,32]) que pour le groupe ayant reçu le médicament à la suite d'un choc septique (RCMa : 0,93 [ICr 95 %: 0,69; 1,26]), avec une probabilité bayésienne de supériorité respective de 43 % et 31 % [Angus *et al.*, 2020].

Résultats sur l'évolution clinique

Les deux essais repérés ont évalué l'effet de l'hydrocortisone sur l'évolution clinique des sujets COVID-19 hospitalisés aux soins intensifs soumis à une oxygénothérapie invasive ou non invasive. Dans l'étude française (CAPE-COVID) où le paramètre d'intérêt primaire correspondait à un échec au traitement se matérialisant par la mortalité, des besoins en

¹⁰ <https://www.remapcap.org/what-is-an-adaptive-trial>

ventilation mécanique ou en oxygénation à haut débit, aucune différence statistiquement significative n'a été rapportée entre les groupes (42,1% du groupe hydrocortisone contre 50,7% du groupe placebo ; Diff.: -8,6 [IC 95 %: -24,9; 7,7]; valeur de $p = 0,29$) [Dequin *et al.*, 2020].

La même tendance a été observée dans REMAP-CAP qui utilisait le nombre de jours sans support cardiovasculaire ou respiratoire comme paramètre d'intérêt primaire. La durée médiane sans support était en effet comparable entre le groupe n'ayant reçu que les standards de soins et celui ayant reçu une dose fixe d'hydrocortisone (0 jour (écart interquartile (EIQ) :-1;15) contre 0 jour (EIQ:-1;11); RCMa : 1,43 [ICr 95 %: 0,91; 2,27]) ou celui ayant reçu le médicament à la suite d'un choc septique (0 jour (EIQ :-1;13) contre 0 jour (EIQ:-1;11); RCMa : 1,22 [ICr 95%: 0,76; 1,94]), avec une probabilité bayésienne de supériorité respective de 93 % et 80 % (pour un seuil de probabilité de supériorité fixé à 99%) [Angus *et al.*, 2020]. Par ailleurs, les auteurs ont également rapporté dans une analyse exploratoire que chez les sujets non intubés au début de l'étude, l'évolution vers un composite incluant ventilation mécanique invasive, ECMO ou décès était moins fréquente dans le groupe ayant reçu une dose fixe d'hydrocortisone, comparativement au groupe contrôle (46 % contre 77 % ; RCMa : 2,74 [ICr 95 %: 1,18; 6,56] ; probabilité bayésienne de supériorité : 99 %), alors qu'aucune différence significative n'a été observée avec le groupe ayant reçu le médicament à la suite d'un choc septique (60 % contre 77 %, RCMa : 1,24 [ICr 95 %: 0,56; 2,82] ; probabilité bayésienne de supériorité : 70 %) [Angus *et al.*, 2020].

Résultats sur la mortalité toute cause

Les deux essais répertoriés ont évalué l'effet de l'hydrocortisone sur la mortalité toute cause, un paramètre d'intérêt secondaire, des sujets COVID-19 hospitalisés aux soins intensifs soumis à une oxygénothérapie invasive ou non invasive, sans qu'aucune n'observe de différence significative entre les groupes. Dans l'essai REMAP-CAP, la mortalité observée dans les groupes hydrocortisone était comparable à celle du groupe recevant les standards de soins, aussi bien pour le groupe ayant reçu une dose fixe d'hydrocortisone (30% contre 33 %; RCMa : 1,03 [ICr 95 %: 0,53; 1,95]) que pour le groupe ayant reçu le médicament à la suite d'un choc septique (26 % contre 33 %; RCMa : 1,10 [ICr 95 %: 0,58; 2,11]) avec une probabilité bayésienne de supériorité respective de 54 % et 62 % [Angus *et al.*, 2020]. Dans l'essai CAPE-COVID, les auteurs ont rapporté une mortalité inférieure dans le groupe de sujets ayant reçu l'hydrocortisone, comparativement au groupe placebo, mais la différence observée n'était pas statistiquement significative (14,7% contre 27,4% ; Diff.: -12,7 [IC 95%: -25,7; 0,3]; valeur de $p = 0,06$) [Dequin *et al.*, 2020].

Appréciation de la preuve scientifique sur l'effet de l'hydrocortisone IV chez les patients COVID-19 dont l'état requiert une hospitalisation

Durée d'hospitalisation

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'un ECRA ouvert de qualité méthodologique jugée moyenne, avec 576 sujets, suggère que l'hydrocortisone IV, comparativement aux standards de soins, ne diminue pas la durée d'hospitalisation des personnes atteintes de la COVID-19 hospitalisées aux soins intensifs soumis à une oxygénothérapie.

Niveau de preuve scientifique: faible

Dans l'état actuel des connaissances scientifiques, il n'y aucune donnée sur les avantages cliniques potentiels de l'hydrocortisone sur ce paramètre d'intérêt chez des personnes atteintes de la COVID-19 hospitalisées mais dont l'état ne requiert pas une oxygénothérapie.

Niveau de preuve scientifique: insuffisant

Évolution clinique

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'un ECRA à double insu de qualité méthodologique faible avec 149 sujets et d'un ECRA ouvert de qualité méthodologique jugée moyenne, avec 576 sujets, suggère que l'hydrocortisone IV, comparativement à un placebo ou aux standards de soins, n'apporte pas de bénéfice sur l'évolution clinique des personnes atteintes de la COVID-19 hospitalisées en soins intensifs soumis à une oxygénothérapie.

Niveau de preuve scientifique: modéré

Dans l'état actuel des connaissances scientifiques, il n'y aucune donnée sur les avantages cliniques potentiels de l'hydrocortisone sur ce paramètre d'intérêt chez des personnes atteintes de la COVID-19 hospitalisées mais dont l'état ne requiert pas une oxygénothérapie.

Niveau de preuve scientifique: insuffisant

Mortalité toute cause

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'un ECRA à double insu de qualité méthodologique jugée faible, avec 149 sujets, d'un ECRA ouvert de qualité méthodologique moyenne avec 576 sujets, et d'une revue systématique avec méta-analyses (dont les résultats sont décrits dans la section corticostéroïdes ici-bas) à partir de données de 7 ECRA (1 703 sujets), dont 3 sur l'hydrocortisone, suggère que l'hydrocortisone IV, comparativement à un placebo ou aux standards de soins, ne permet pas de réduire la mortalité toute cause des personnes atteintes de la COVID-19 hospitalisées aux soins intensifs soumis à une oxygénothérapie (invasive ou non invasive).

Niveau de preuve scientifique: modéré

Dans l'état actuel des connaissances scientifiques, il n'y aucune donnée sur les avantages cliniques potentiels de l'hydrocortisone sur ce paramètre d'intérêt chez des personnes atteintes de la COVID-19 hospitalisées mais dont l'état ne requiert pas une oxygénothérapie.

Niveau de preuve scientifique: insuffisant**2.1.6. Méthylprednisolone**Description des études retenues pour l'efficacité

En date du 29 septembre, les résultats d'un ECRA monocentrique à double insu (METCOVID), d'une étude ouverte multicentrique à répartition partiellement aléatoire (GLUCOCOVID) et d'un ECRA multicentrique à simple insu avec des patients adultes COVID-19 hospitalisés dans lequel la méthylprednisolone a été utilisée pour en apprécier les bénéfices potentiels ont été répertoriés [Corral *et al.*, 2020; Edalatifard *et al.*, 2020; Jeronimo *et al.*, 2020]. Il s'agit d'études réalisées au Brésil (METCOVID), en Espagne (GLUCOCOVID) et en Iran dont la qualité méthodologique est présentée dans le tableau B-1 de l'annexe B alors que les caractéristiques et les résultats sont présentés respectivement dans les tableaux B-3 et B-4 de l'annexe B. Dans l'essai METCOVID les résultats d'un groupe de sujets soumis à une oxygénothérapie (invasive ou non invasive) ayant reçu de la méthylprednisolone sont comparés à ceux d'un groupe ayant reçu un placebo (saline), les deux en plus du standard de soins [Jeronimo *et al.*, 2020], alors que les deux autres études, réalisés chez des sujets soumis à une oxygénothérapie non invasive (les auteurs n'ont pas clairement définis les proportions des sujets soumis à de l'oxygène à faible débit, haut débit ou ventilation mécanique non invasive), utilisent uniquement le standard de soins comme comparateur. Par ailleurs, ces deux études ont utilisé plusieurs marqueurs inflammatoires comme critère de sélection des participants [Corral *et al.*, 2020; Edalatifard *et al.*, 2020]. Dans l'essai METCOVID, les patients du groupe méthylprednisolone ont reçu le médicament à raison de 0,5 mg/kg IV BID pendant 5 jours [Jeronimo *et al.*, 2020], à raison de 40mg/12h IV pendant 3 jours, puis 20mg/12h IV pendant 3 jours dans l'étude GLUCOCOVID [Corral *et al.*, 2020] et à raison de 250 mg/j IV pendant 3 jours dans l'étude Iranienne [Edalatifard *et al.*, 2020]. Les paramètres cliniques d'intérêts étaient variables selon l'étude et incluaient un composite combinant la mortalité toute cause, une détérioration menant à une admission en soins intensifs ou à un besoin de ventilation non invasive (les auteurs ne spécifient pas si la ventilation mécanique non invasive est inclus), un composite combinant la durée avant amélioration clinique, sortie d'hôpital ou mortalité toute cause, la mortalité toute cause à 28 jours (ainsi qu'aux jours 7 et 14), la durée d'hospitalisation, les besoins en oxygénothérapie jusqu'au jour 7 et les effets indésirables. Les analyses ont été réalisées en intention de traiter modifiée et selon le protocole et la puissance statistique visée n'a été obtenue (80 %) que dans l'étude de Jeronimo et coll. Pour la survie (paramètre d'intérêt primaire), la méthode de Kaplan-Meier avec un modèle de régression de Cox ou le test log-rank a été utilisée.

Certaines limites sont présentes dans les études retenues. L'étude de Jeronimo et coll., dont la qualité méthodologique a été jugée moyenne, a été réalisée dans un seul centre au Brésil [Jeronimo *et al.*, 2020]. Dans l'étude de Corral et coll., dont la qualité méthodologique a été jugée moyenne, 39 % (22/56) des participants du groupe méthylprednisolone n'ont pas été répartis de manière aléatoire (assignés par la préférence du clinicien) du fait que plusieurs cliniciens de l'étude étaient favorables à l'usage de glucocorticoïdes chez des patients COVID-19 au stade sévère, ce qui a conduit à un choix de devis avec répartition partiellement aléatoire. Par ailleurs, 10% (3/29) des participants du groupe contrôle ont reçu de la méthylprednisolone et un composite-end point incluant la mortalité a été utilisé comme paramètre d'intérêt primaire [Corral *et al.*, 2020]. Dans l'étude de Edalatifard et coll., dont la qualité méthodologique a été jugée faible, une certaine hétérogénéité est constatée au niveau des caractéristiques de base des patients (p. ex. : comorbidités et âge). Des participants du groupe contrôle (17,6 % (6/34)) ont reçu de la méthylprednisolone et n'ont pas été inclus dans les analyses statistiques en ITT, alors que les analyses statistiques utilisées n'ont pas permis de prendre certains facteurs confondant en compte et qu'un composite-end point a été utilisé comme paramètre d'intérêt primaire. Par ailleurs, le suivi des patients a été de courte durée et des incohérences rendent ambiguës certains critères d'inclusion et d'exclusion [Edalatifard *et al.*, 2020].

Résultats sur la durée d'hospitalisation

Seul l'essai METCOVID rapporte des résultats sur la durée d'hospitalisation de sujets soumis à une oxygénothérapie (invasive ou non invasive). Jeronimo et coll. rapportent que la durée d'hospitalisation, un paramètre d'intérêt secondaire, des sujets du groupe méthylprednisolone était comparable à celle du groupe placebo (durée médiane de 10 jours (EIQ : 7-13) contre 9 jours (EIQ : 7-12); valeur de p = 0,30) [Jeronimo *et al.*, 2020].

Résultats sur les besoins en ventilation mécanique invasive

Deux des études sélectionnées rapportent des résultats sur les besoins en oxygénothérapie invasive. Les auteurs de l'essai METCOVID mentionnent que les besoins en ventilation mécanique invasive jusqu'au jour 7, un paramètre d'intérêt secondaire, des sujets du groupe méthylprednisolone était comparable à ceux du groupe placebo (19,4% contre 16,8%; Diff. Abs.: 2,6 [IC 95%: -8,6; 13,6]; valeur de p = 0,65) [Jeronimo *et al.*, 2020]. Dans l'étude iranienne réalisée sur des sujets soumis à une oxygénothérapie non invasive, 5,9 % (2/34) des participants du groupe méthylprednisolone ont évolué vers des besoins en ventilation invasive contre 32,1 % (9/28) des patients du groupe contrôle mais aucune analyse statistique n'a été réalisée par les auteurs sur ce paramètre [Edalatifard *et al.*, 2020].

Résultats sur l'évolution clinique

Deux études rapportent des résultats sur l'évolution clinique des sujets adultes hospitalisés [Corral *et al.*, 2020; Edalatifard *et al.*, 2020]. L'étude GLUCOCOVID a rapportée des résultats sur la détérioration clinique se traduisant par un composite combinant un décès toute cause, une admission aux soins intensifs ou un besoin en ventilation non invasive. À la suite d'une analyse ajustée selon l'âge, Corral et coll. ont

observé que, comparativement aux standards de soins, la prise de méthylprednisolone diminuait de 45 % le risque de survenu d'un décès toute cause, d'une admission aux soins intensifs ou d'un besoin en ventilation non invasive lorsque l'analyse était en intention de traiter (RRa (ITT) : 0,55 [IC 95%: 0,33; 0,91] ; valeur de p = 0,024) alors que la diminution était de 63% lorsque l'analyse était selon le protocole (RRa : 0,37 [IC 95%: 0,19; 0,74] ; valeur de p = 0,037) [Corral *et al.*, 2020]. Dans l'étude Iranienne, les auteurs ont rapporté que la durée médiane avant un composite combinant la sortie d'hôpital ou la mortalité toute cause était significativement plus faible dans le groupe méthylprednisolone, comparativement au groupe contrôle (11,62 jours contre 17,61 jours; valeur de p = 0,006). La même observation a été faite pour ce qui a trait à la durée médiane avant amélioration clinique (11,84 jours contre 16,44 jours; valeur de p = 0,011) [Edalatifard *et al.*, 2020]. Par ailleurs, 94,1 % des sujets du groupe méthylprednisolone étaient rétablis à la fin de l'étude contre 57,1 % des sujets du groupe contrôle, une différence statistiquement significative (valeur de p < 0,001) [Edalatifard *et al.*, 2020].

Résultats sur la survie/mortalité toute cause

Deux des études sélectionnées rapportent des résultats sur la mortalité. Dans l'essai METCOVID la mortalité toute cause à 28 jours était un paramètre d'intérêt primaire. Les résultats rapportés par Jeronimo et coll. ne montrent aucune différence statistiquement significative entre les groupes méthylprednisolone et placebo (37,1% contre 38,2% ; RRI : 0,92 [IC 95 %: 0,67; 1,28]; valeur de p = 0,63) chez des sujets soumis à une oxygénothérapie (invasive ou non invasive). De la même manière, aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les groupes pour les paramètres d'intérêt secondaires tels la mortalité à 7 jours (16,5% contre 23,6% ; RRI : 0,68 [IC 95%: 0,43; 1,06]; valeur de p = 0,09) et à 14 jours (27,3% contre 31,7% ; RRI : 0,82 [IC 95%: 0,57; 1,18]; valeur de p = 0,29) [Jeronimo *et al.*, 2020]. Dans une analyse post-hoc, les auteurs ont toutefois observé que chez les personnes de plus de 60 ans la mortalité à 28 jours était significativement plus faible dans le groupe méthylprednisolone que dans le groupe contrôle (46,6 % contre 61,9 % ; RRI : 0,63 [IC 95 %: 0,41; 0,98]; valeur de p = 0,039), alors qu'aucune différence statistiquement significative n'a été observée chez les personnes soumis à une ventilation mécanique invasive (80,3 % contre 85,1 % ; RRI : 0,81 [IC 95 %: 0,56; 1,18]; valeur de p = 0,266) [Jeronimo *et al.*, 2020]. Dans l'étude de Edalatifard et coll., réalisée chez des sujets soumis à une oxygénothérapie non invasive, la mortalité toute cause était significativement plus faible dans le groupe méthylprednisolone que dans le groupe contrôle (5,9 % contre 42,9 % ; valeur de p < 0,001), avec une amélioration significative de la survie des sujets du groupe méthylprednisolone (RRI : 0,29 [IC 95 %: 0,15; 0,56]; valeur de p < 0,001) [Edalatifard *et al.*, 2020].

Appréciation de la preuve scientifique sur l'effet de la méthylprednisolone IV chez les patients COVID-19 dont l'état requiert une hospitalisation

Durée d'hospitalisation

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'un ECRA à double insu de qualité méthodologique jugée moyenne, avec 393 sujets,

suggère que la méthylprednisolone IV, comparativement à un placebo, ne diminue pas la durée d'hospitalisation des personnes atteintes de la COVID-19 hospitalisées soumise à une oxygénothérapie.

Niveau de preuve scientifique: faible

Dans l'état actuel des connaissances scientifiques, il n'y a aucune donnée sur les avantages cliniques potentiels de la méthylprednisolone sur ce paramètre d'intérêt chez des personnes atteintes de la COVID-19 hospitalisées mais dont l'état ne requiert pas une oxygénothérapie.

Niveau de preuve scientifique: insuffisant

Besoin en ventilation mécanique

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'un ECRA à double insu de qualité méthodologique jugée moyenne, avec 393 sujets, et d'un ECRA à simple insu de qualité méthodologique jugée faible, avec 68 sujets, dont les résultats sont incohérents, ne permet de déterminer si la méthylprednisolone IV, comparativement à un placebo ou aux standards de soins, diminue les risques que les patients COVID-19 hospitalisés soumis à une oxygénothérapie non invasive, aient recours à une ventilation mécanique invasive.

Niveau de preuve scientifique: faible

Dans l'état actuel des connaissances scientifiques, il n'y a aucune donnée sur les avantages cliniques potentiels de la méthylprednisolone sur ce paramètre d'intérêt chez des personnes atteintes de la COVID-19 hospitalisées mais dont l'état ne requiert pas une oxygénothérapie.

Niveau de preuve scientifique: insuffisant

Évolution clinique

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'une étude ouverte à répartition partiellement aléatoire de qualité méthodologique jugée moyenne, avec 85 sujets, et un ECRA à simple insu de qualité méthodologique jugée faible, avec 68 sujets, suggère que la méthylprednisolone IV, comparativement aux soins standards, permet une évolution clinique favorable chez des personnes atteintes de la COVID-19 hospitalisées soumises à une oxygénothérapie non invasive.

Niveau de preuve scientifique: faible

Dans l'état actuel des connaissances scientifiques, il n'y a aucune donnée sur les avantages cliniques potentiels de la méthylprednisolone sur ce paramètre d'intérêt chez des personnes atteintes de la COVID-19 hospitalisées mais dont l'état ne requiert pas une oxygénothérapie.

Niveau de preuve scientifique: insuffisantMortalité toute cause

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'un ECRA à double insu de qualité méthodologique jugée moyenne, avec 393 sujets, d'un ECRA à simple insu de qualité méthodologique jugée faible, avec 68 sujets, dont les résultats sont incohérents, et d'une revue systématique avec méta-analyses (dont les résultats sont décrits dans la section corticostéroïdes ici-bas) à partir de données de 7 ECRA (1 703 sujets), dont 1 sur la méthylprednisolone, ne permet de déterminer si la méthylprednisolone IV, comparativement à un placebo ou aux standards de soins, permet de réduire la mortalité toute cause des personnes atteintes de COVID-19 hospitalisées soumis à une oxygénothérapie (invasive ou non invasive).

Niveau de preuve scientifique: faible

Dans l'état actuel des connaissances scientifiques, il n'y aucune donnée sur les avantages cliniques potentiels de la méthylprednisolone sur ce paramètre d'intérêt chez des personnes atteintes de la COVID-19 hospitalisées mais dont l'état ne requiert pas une oxygénothérapie.

Niveau de preuve scientifique: insuffisant**2.1.7. Corticostéroïdes systémiques**

Une revue systématique avec méta-analyses effectuée par l'OMS à partir des données de 7 ECRA portant sur l'efficacité et l'innocuité de la dexaméthasone (3 ECRA), l'hydrocortisone (2 ECRA) ou la méthylprednisolone (2 ECRA), comparativement aux soins standards ou à un placebo, a également été utilisée pour apprécier les bénéfices potentiels des corticostéroïdes. Quatre des ECRA ont été inclus dans cette réponse rapide [Angus *et al.*, 2020; Dequin *et al.*, 2020; Horby *et al.*, 2020; Tomazini *et al.*, 2020] alors que les résultats des trois autres ECRA de la RS n'ont pas encore été publiés. La qualité méthodologique de cette étude est présentée dans le tableau B-2 de l'annexe B alors que les caractéristiques et les résultats sont présentés respectivement dans les tableaux B-3 et B-4 de l'annexe B. Dans cette revue systématique avec méta-analyses de qualité méthodologique jugée moyenne, 1 703 sujets atteints de COVID-19 à un stade critique (soumis à une ventilation mécanique invasive) ont été inclus. Le paramètre d'intérêt principal était la mortalité toute cause à 28 jours. Les auteurs rapportent que l'usage des corticostéroïdes comparativement aux standards de soins ou à un placebo a été associé à une diminution de la mortalité à 28 jours d'environ 44%, une différence statistiquement significative (RC : 0,66 [IC 95% : 0,53; 0,82]; valeur de p < 0,001). Toutefois, le poids de l'étude RECOVERY (dexaméthasone 6 mg DIE) est de 57%, ce qui compte beaucoup dans le résultat global rapporté, un aspect peu critiqué par les auteurs. En effet, la méta analyse effectuée pour chacun des corticostéroïdes démontre que seule la dexaméthasone est associée à une diminution statistiquement significative de la mortalité comparativement au groupe contrôle (RC : 0,64 [IC 95%: 0,50; 0,82]; valeur de p

< 0,001), à l'inverse de l'hydrocortisone (RC : 0,69 [IC 95%: 0,43; 1,12]; valeur de p = 0,13) et de la méthylprednisolone (RC : 0,91 [IC 95%: 0,29; 2,87]; valeur de p < 0,87) pour lesquelles le nombre de patients étudiés est relativement faible. La méta-analyse fait également ressortir que seule la dexaméthasone à faible dose (6 mg DIE) est associée à une diminution statistiquement significative de la mortalité (RC : 0,59 [IC 95%: 0,44; 0,78]), à l'inverse de la dexaméthasone à haute dose (20 mg DIE) pour laquelle le nombre de patients étudiés est toutefois beaucoup plus faible (RC : 2,00 [IC 95%: 0,21; 18,69] et RC : 0,80 [IC 95%: 0,49; 1,31]) [Group *et al.*, 2020].

2.1.8. Données cliniques sur l'innocuité

En date du 25 septembre, 2 ECRA ouverts, 2 ECRA à double insu, 1 ECRA à simple insu et 1 étude ouverte à répartition partiellement aléatoire avec des sujets COVID-19 hospitalisés et soumis à une oxygénothérapie (invasive ou non invasive) dans lesquelles des corticostéroïdes systémiques, en complément aux standards de soins, ont été utilisés pour en apprécier le profil d'innocuité [Angus *et al.*, 2020; Corral *et al.*, 2020; Dequin *et al.*, 2020; Edalatifard *et al.*, 2020; Jeronimo *et al.*, 2020; Tomazini *et al.*, 2020].

Cinq des études analysées ont rapporté des infections secondaires ou septicémies sans qu'aucune différence statistiquement significative ne soit observée entre le groupe contrôle et le groupe méthylprednisolone (septicémie : 38,1% contre 38,7% ; valeur de p = 0,91 [Jeronimo *et al.*, 2020]; ; infection : 2,9% contre 0% ; valeur de p = 0,548 [Edalatifard *et al.*, 2020]), le groupe hydrocortisone (bactériémie ou fongémie : n=2/278 contre n = 0/101 [Angus *et al.*, 2020]; infection : 37,3% contre 41,1% ; RRI : 0,81 [IC 95%: 0,49; 1,35]; valeur de p = 0,42 [Dequin *et al.*, 2020]) ou le groupe dexaméthasone (bactériémie : 7,9% contre 9,5% ; Diff. Abs. : 1,5 [IC 95%: -5,5; 8,6] ; nouvelle infection au jour 28 : 21,9% contre 29,1% Diff. Abs. : 7,2 [IC 95%: -3,3; 17,7] [Tomazini *et al.*, 2020]). Les 5 études ont ainsi conclu que l'usage des corticostéroïdes était sécuritaire pour le traitement de sujets COVID-19 hospitalisés soumis à une oxygénothérapie. Toutefois, une autre étude réalisée sur des sujets soumis à une oxygénothérapie non invasive a rapporté un taux d'hyperglycémie plus important chez les participants du groupe méthylprednisolone, comparativement au groupe contrôle (21% contre 0% ; valeur de p = 0,006) [Corral *et al.*, 2020]. Par ailleurs une méta-analyse de 7 ECRA ayant évalué l'efficacité et l'innocuité des corticostéroïdes systémiques (dexaméthasone, hydrocortisone et méthylprednisolone), comparativement aux standards de soins seuls ou à un placebo, a rapporté que l'usage des corticostéroïdes systémiques n'était pas associé à un risque plus élevé d'effets indésirables graves chez des sujets hospitalisés soumis à une ventilation mécanique invasive (Infections secondaires ou septicémies : 18,1% dans le groupe corticostéroïdes contre 23,4% dans le groupe contrôle) [Group *et al.*, 2020].

Dans la publication de Horby *et coll.* sur l'effet de la dexaméthasone à faible dose chez les sujets COVID-19 hospitalisés, les effets de cette molécule sur la survenue d'effets indésirables n'ont pas été divulgués [Horby *et al.*, 2020]. Toutefois, dans le protocole de l'étude RECOVERY, l'équipe de recherche a rapporté que l'hyperglycémie était l'effet indésirable le plus souvent rapporté au cours d'essais cliniques réalisés avec des doses de dexaméthasone faibles à modérées. Par ailleurs, il est mentionné que la

dexaméthasone a une activité minéralocorticoïde minimale et n'affecte pas l'équilibre d'eau et de sel, prévenant ainsi d'éventuels problèmes de rétention de fluide qui sont relativement communs dans les SDRA sévères. L'équipe de l'université de Oxford a également mentionné dans son protocole le remplacement de la dexaméthasone par du prednisolone ou de l'hydrocortisone chez les femmes enceintes ou qui allaitent sans y préciser le fondement.

Selon les monographies, les corticostéroïdes systémiques sont contre-indiqués en présence d'une infection fongique, de glaucome, d'ulcère gastrique ou duodénal, de certaines infections virales (i.e. varicelle, herpès génital) et chez les patients ayant un antécédent d'allergie ou d'intolérance à ce médicament ou les constituants [(Dexaméthasone) Boehringer Ingelheim; (Dexaméthasone) Omega; (Dexaméthasone) Sandoz; (Dexaméthasone) Sterimax; (Hydrocortisone) Pfizer; (Méthylprednisolone) Pfizer]. L'usage des corticostéroïdes systémiques rend les patients plus susceptibles aux infections, qu'elles soient virales, bactériennes, parasitaires ou fongiques. Leur usage peut aussi mener à des effets indésirables gastro-intestinaux, cardiaques, endocriniens, ophtalmiques, neurologiques et métaboliques. Les monographies mentionnent que pour limiter les effets indésirables, la plus petite dose et durée possible devraient être utilisées pour traiter la condition de santé [(Dexaméthasone) Boehringer Ingelheim; (Dexaméthasone) Omega; (Dexaméthasone) Sandoz; (Dexaméthasone) Sterimax; (Hydrocortisone) Pfizer; (Méthylprednisolone) Pfizer].

Appréciation de la preuve scientifique sur l'innocuité des corticostéroïdes systémiques chez les patients COVID-19 dont l'état requiert une hospitalisation

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur 6 études primaires et une revue systématique avec méta-analyses de données de 7 ECRA, suggère que l'usage des corticostéroïdes systémiques (dexaméthasone, hydrocortisone et méthylprednisolone) semble sécuritaire chez des adultes atteints de la COVID-19 lorsque ces derniers sont hospitalisés et soumis à une oxygénothérapie. Des effets indésirables connus (infections secondaires) ne peuvent toutefois être exclus.

Niveau de preuve scientifique : modéré

2.1.9. Positions d'autres organisations et modalités d'usage

Depuis l'instauration en mars 2020 de la recherche systématique en continu de la littérature scientifique sur les médicaments à visée thérapeutique, 25 745 notices ont été recensées dont 453 contenant des positions ou des modalités d'usage. De ce nombre 13 documents ont été retenues.

Depuis la publication des résultats préliminaires du bras dexaméthasone de l'essai RECOVERY [Horby *et al.*, 2020], plusieurs organisations ont ajusté leur recommandation clinique en faveur de l'usage de la dexaméthasone et des corticostéroïdes chez les patients atteints de COVID-19 et hospitalisés soumis à une oxygénothérapie invasive ou

non invasive [IDSA, 2020; National COVID-19 Clinical evidence taskforce, 2020; New South Wales Health, 2020; NICE, 2020; NIH, 2020; Sanford Guide, 2020; Santé Canada, 2020; Van Ierssel *et al.*, 2020; WHO, 2020a]. Les modifications ont été apportées dans le tableau de l'Annexe C. Les recommandations sont unanimes quant aux conditions d'usage des corticostéroïdes avec toutes les organisations qui recommandent leur usage chez des patients ayant des besoins de support en oxygène (oxygénothérapie invasive et non-invasive), mais pas chez des patients atteints de COVID-19 à un stade moins sévère qui ne nécessitent aucun support en oxygène et pour lesquels aucun bénéfice clinique n'a été démontré à ce jour [Government, 2020; IDSA, 2020; National COVID-19 Clinical evidence taskforce, 2020; New South Wales Health, 2020; NICE, 2020; NIH, 2020; Sanford Guide, 2020; Santé Canada, 2020; Van Ierssel *et al.*, 2020; WHO, 2020a]. Lorsqu'indiquées, les posologies recommandées sont également unanimes au sein des groupes d'experts et organisations. Une dose de 6 mg DIE IV ou *per os* pendant 10 jours ou jusqu'à la sortie d'hôpital est ainsi recommandé pour l'usage de dexaméthasone [IDSA, 2020; National COVID-19 Clinical evidence taskforce, 2020; NICE, 2020; NIH, 2020; Santé Canada, 2020; Van Ierssel *et al.*, 2020; WHO, 2020a]. En absence de dexaméthasone, d'autres corticostéroïdes systémiques sont recommandés à des doses équivalentes à 6mg/j de dexaméthasone et à des fréquences dépendantes de leur demi-vie et biodisponibilité : hydrocortisone IV à raison de 50 mg aux 8h, méthylprednisolone IV à raison de 32 mg/j (DIE ou BID) ou prednisone à raison de 40 mg/j (DIE ou BID) [IDSA, 2020; NICE, 2020; NIH, 2020; Santé Canada, 2020; WHO, 2020a]. Chez les enfants atteints de syndrome inflammatoire multisystémique, l'usage d'immunoglobuline IV à raison de 1 à 2 mg/kg est recommandé en première intention, alors que l'usage de méthylprednisolone IV à raison de 2 à 30 mg/kg/j est recommandé en seconde intention ou en association avec les immunoglobulines chez les sujets les plus à risque [American Academy of Pediatrics, 2020; Harwood *et al.*, 2020].

2.2. Perspective des cliniciens

Un sondage avait été envoyé le matin du 30 mars 2020 à 40 experts. Sur les 40, 34 ont répondu pour un taux de participation de 85 %.

Une forte majorité¹¹ des experts consultés étaient d'avis que l'usage de nouvelles thérapies hors indication ne devraient pas être recommandées, que ce soit en prophylaxie, pour les cas légers à modérés ainsi que pour les cas sévères, à moins d'un enrôlement dans un protocole de recherche et ce, quelle que soit la population considérée. Pour les cas sévères qui ne seraient pas admissibles à un protocole de recherche, la proposition d'une utilisation au cas par cas de ces molécules, soutenu par un comité interdisciplinaire d'experts multicentrique, a mené à des avis divisés. Pour certains, rien ne peut justifier l'administration de ces molécules en dehors d'un protocole de recherche en l'absence de données d'efficacité suffisamment robustes. D'autres étaient en accord avec un tel usage dans des situations exceptionnelles, selon une

¹¹ Plus de 80 %

approche compassionnelle. Toutefois, ils ont fait ressortir que la prise de décision par un comité interdisciplinaire d'experts multicentrique pose des enjeux de complexité dans la mise en place, l'opérationnalisation et le délai de réponse d'une telle structure décisionnelle dans un contexte d'urgence sanitaire. Certains cliniciens ont évoqué qu'il était illusoire d'envisager que tous les patients puissent être enrôlés dans des protocoles de recherche, particulièrement dans le contexte d'urgence de la pandémie actuelle. Pour l'usage d'un médicament hors indication chez un patient en dehors d'un protocole de recherche, les mêmes critères et processus que ceux habituellement utilisés en établissements devraient s'appliquer.

Lors de l'échange par courriel du 23 juin dernier sur la dexaméthasone, les experts qui se sont prononcés (27.5 % de répondants) ont émis majoritairement un avis favorable (à 82 %) pour l'usage de ce médicament en dehors d'un protocole de recherche sur la base des résultats encourageants divulgués dans le communiqué de l'Université de Oxford. Les raisons justifiant cet usage sont : ce traitement est déjà utilisé en SDRA chez l'adulte (protocole DEXA-SDRA); beaucoup de centres utilisent déjà le protocole DEXA-SDRA pour les cas de COVID-19; le profil d'innocuité est relativement bon et bien connue et il est peu coûteux. Certains ont estimé tout de même que la prudence était de mise avec l'usage de cet immunomodulateur compte tenu que l'étude complète n'était pas encore publiée (18 %) et que l'IDSA attendait aussi la publication complète de l'étude avant de modifier sa position.

Le 8 octobre, des experts ont été invités à discuter de la proposition du nouvel outil sur l'usage des corticostéroïdes. Afin de discuter des propositions de recommandations et de juger de la « force » de celles-ci, 12 des 36 experts invités ont accepté d'échanger avec l'INESSS dont 3 microbiologistes-infectiologues, 1 pédiatre-infectiologue, 2 internistes-intensivistes, 3 pneumologues-intensivistes, 1 urgentologue-intensiviste et 2 pharmaciens. Les experts ont d'abord été questionnés si la décision d'amorcer un corticostéroïde systémique reposait en partie sur l'augmentation des marqueurs inflammatoires. En majorité il semble que ces marqueurs ne soient pas considérés, notamment parce que la littérature ne le supporte pas à l'heure actuel. La décision repose davantage sur la détérioration de la fonction respiratoire. Dans la proposition soumise aux experts, basé sur l'état actuel des connaissances scientifiques, l'INESSS avait opté pour une icône rouge pour les échelons 1 à 4, une icône jaune pour l'échelon 5 et une icône verte pour les échelons 6 à 9. À l'unanimité les participants étaient davantage favorables à une icône verte pour l'amorce de la dexaméthasone chez les patients adultes COVID-19 hospitalisés dont l'état nécessite une oxygénation à faible débit (échelon 5 de l'échelle ordinale de l'OMS¹²), bien que dans RECOVERY aucune analyse pour ce sous-groupe en particulier n'a été effectuée. Les experts consultés étaient aussi unanimes à ce que la dexaméthasone soit fortement suggéré (icône verte) pour les patients correspondants aux échelons 6 à 9 de l'échelle ordinale de l'OMS. D'ailleurs, il a été mentionné que son usage est rendu un standard de soins aux soins intensifs dans la majorité des milieux.

¹² WHO Working Group. A minimal common outcome measure set for COVID-19 clinical research. The Lancet Infectious diseases 2020;20(8):e192-e7

L'avis des experts repose sur l'état actuel des connaissances scientifiques qui démontrent une diminution statistiquement significative de la mortalité des patients ayant reçu de la dexaméthasone, sur son profil d'innocuité qui est bien connu, ainsi que sur le faible coût de ce traitement. Par ailleurs, selon certains experts, la revue systématique de l'OMS tend à suggérer un effet de classe des corticostéroïdes systémiques bien que tous étaient d'accord de privilégier la dexaméthasone. Alternativement la méthylprednisolone ou hydrocortisone pourraient être utilisées en cas de pénurie de dexaméthasone ou si le patient prend déjà un de ses corticostéroïdes, à une dose équivalente de la dexaméthasone, pour une autre indication. Pour éviter une escalade de soins, les experts ont aussi mentionné qu'un usager en centre d'hébergement de soins de longues durées atteint de la COVID-19 dont l'état requiert une oxygénation à faible débit pourrait recevoir de la dexaméthasone par voie orale. Pour les enfants, les femmes enceintes ou celles qui allaitent, les participants étaient d'accord à l'unanimité que si les avantages potentiels surpassaient les risques, les corticostéroïdes systématiques pourraient être considérés comme option de traitement au cas par cas chez ces populations majoritairement exclues des études, excepté si leur état ne nécessite pas une oxygénation à faible débit au minimum. Compte tenu de l'arrêt prématuré des essais cliniques à la suite de la publication des résultats sur la dexaméthasone, des incertitudes scientifiques demeurent concernant les moins de 18 ans, les femmes enceintes ou qui allaitent, de même que les avantages cliniques des autres corticostéroïdes systémiques. C'est pourquoi selon les experts consultés, la participation aux efforts de recherche demeure importante afin de pouvoir documenter les effets de ces médicaments dans le traitement de la COVID-19. Ainsi, pour les conditions où il persiste des incertitudes, et lorsque le contexte le permet, un enrôlement dans un protocole de recherche devrait être considéré.

3. DISCUSSION

Au terme des travaux il ressort qu'aucune donnée scientifique dans la littérature ne permet d'évaluer l'effet des corticostéroïdes systémiques (dexaméthasone, hydrocortisone et méthylprednisolone) utilisé en prophylaxie pré- ou post- exposition au SRAS-CoV-2 ou utilisé chez les sujets COVID-19 confirmés dont l'état n'exige pas une hospitalisation. Toutefois, en ce qui concerne les patients atteints de la COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation, l'état actuel des connaissances scientifiques suggère que l'usage de corticostéroïdes réduit la mortalité des patients hospitalisés soumis à une oxygénothérapie au départ de l'étude et plus particulièrement chez les patients soumis à une oxygénothérapie invasive. En revanche, aucun effet n'a été observé sur la mortalité des patients COVID-19 hospitalisés dont l'état de santé ne requiert aucun support en oxygène. Il est également important de souligner que la dexaméthasone (particulièrement à faible dose ; i.e. 6 mg DIE) apparaît plus efficace que l'hydrocortisone ou la méthylprednisolone pour réduire la mortalité des patients COVID-19 soumis à une oxygénothérapie. Cette différence d'efficacité pourrait s'expliquer par le fait qu'un plus grand nombre de sujets ont participé à des études avec la dexaméthasone à faible dose, comparativement à la méthylprednisolone, à l'hydrocortisone ou à la dexaméthasone à haute dose. Également, plusieurs études sur les corticostéroïdes systémiques ont été arrêtées à la suite de la publication des résultats de l'étude RECOVERY sur la dexaméthasone à faible dose du fait de la confiance des cliniciens à l'international quant à l'efficacité des corticostéroïdes systémiques chez les sujets COVID-19 soumis à une oxygénothérapie et donc de leur passage de traitement potentiel à standard de soins pour cette catégorie de patients [Angus *et al.*, 2020; Dequin *et al.*, 2020; Tomazini *et al.*, 2020]. Ainsi, il apparaît aujourd'hui difficile de conclure quant à une équivalence (ou absence d'équivalence) d'efficacité de l'ensemble des corticostéroïdes systémiques compte tenu du manque de données scientifiques à l'appui.

Les profils d'innocuité et d'interactions médicamenteuses des corticostéroïdes systémiques sont aujourd'hui bien connus dans plusieurs contextes extérieurs à la COVID-19 [(Dexaméthasone) Boehringer Ingelheim; (Dexaméthasone) Omega; (Dexaméthasone) Sandoz; (Dexaméthasone) Sterimax; (Hydrocortisone) Pfizer; (Méthylprednisolone) Pfizer]. Fondé sur 6 ECRA et une revue systématique avec méta-analyses conduites dans le contexte de la COVID-19, l'usage des corticostéroïdes systémiques semble sécuritaire chez des sujets adultes atteints de la COVID-19 lorsque ces derniers sont hospitalisés et soumis à une oxygénothérapie invasive ou non invasive. Des effets indésirables connus (infections secondaires ou hyperglycémie notamment) ne peuvent toutefois être exclus.

Depuis la publication des études cliniques sur les corticostéroïdes systémiques, l'OMS, le NIH, l'IDSA, le NICE, Santé Canada et un groupe d'experts belges ont publié des recommandations en faveur de l'usage de ces molécules pour des populations requérant une oxygénothérapie invasive ou non invasive. Outre la posologie de la dexaméthasone

IV qui est similaire au sein des documents et de l'étude RECOVERY, les posologies pour l'hydrocortisone IV et la méthylpredinosone IV varient beaucoup d'un document à l'autre.

Afin de favoriser une harmonisation des pratiques au Québec concernant l'usage de ces médicaments dans le contexte de la COVID-19, lesquels sont disponibles aux Listes, sous forme de générique, et dont le coût est relativement faible, l'INESSS, en collaboration avec des experts, a élaboré des recommandations cliniques qui se sont transposées dans un [outil clinique](#). Dans un souci d'harmonisation de la pratique au sein des établissements dédiés à la COVID-19 au Québec et bien que l'enrôlement dans un protocole de recherche demeure une option à considérer (notamment chez les femmes enceintes et les enfants), cet outil devrait permettre de soutenir la décision des cliniciens de recourir ou non aux corticostéroïdes systémiques en dehors d'un protocole de recherche et les modalités d'usage de celui-ci (p. ex. posologie, durée, précaution).

Cette réponse comporte certaines limites qui méritent d'être soulignées. D'abord, les constats sont basés sur des études primaires empreintes de biais et de limites méthodologiques (y compris des déséquilibres dans les caractéristiques des sujets, dans la puissance statistique et dans les soins standards reçus) affectant la confiance envers les résultats actuellement disponibles. Par ailleurs, le manque de résultats ne permet pas de conclure quant à d'éventuelles différences d'efficacité entre les corticostéroïdes systémiques et les positions ne découlent pas d'un processus de consultation élaboré.

En demeurant à l'affût de nouvelles données scientifiques, cette réponse mise à jour permet d'informer les professionnels de la santé et de les soutenir dans leur prise de décision clinique dans le contexte de la pandémie actuelle.

INFORMATION SUR LES MISES À JOUR

29 octobre 2020 : Passage d'une réponse sur la dexaméthasone à une réponse sur les corticostéroïdes systémiques. Des modifications ont été apportées sur les critères de sélection des études primaires pour ne conserver que les ECRA et les revues systématiques avec ou sans méta-analyses réalisées à partir d'ECRA. Pour la littérature grise les critères de sélection ont été ajustés pour ne conserver que les documents provenant du Canada et des pays dont le système de santé y est comparable. La qualité méthodologique des ECRA et des revues systématiques retenues pour l'efficacité a été évaluée à partir d'outils validés. Ajout de 6 ECRA et d'une revue systématique avec méta-analyses qui inclut 7 ECRA, dont les résultats de trois ne sont pas encore disponibles publiquement. Mise à jour de la position du NIH, de l'IDSA, du NICE, de Santé Canada et de l'OMS. La section sur les études cliniques en cours a été retirée puisque l'INESSS ne maintient plus à jour le registre depuis le mois d'août 2020. La perspective des cliniciens a été ajustée selon la nouvelle mise à jour de l'état des connaissances scientifiques et des échanges avec les experts depuis la publication de l'ancienne version. Le formulaire d'appréciation pour la formulation des recommandations cliniques a été ajouté. L'encadré sur la position de l'INESSS a été transformée en recommandation afin de refléter celles de l'[outil clinique](#) sur l'usage des corticostéroïdes systémiques dans le contexte de la COVID-19.

28 juillet 2020 : Mise à jour suite à la publication des résultats préliminaires dans un journal révisé par les pairs. Ajustement du niveau de preuve scientifique et du libellé de la position en fonction de la publication. Ajout d'un document sur l'usage des corticostéroïdes provenant d'agences de santé publique, d'évaluation des technologies en santé (ETS), de sociétés savantes ou de panels d'experts. Mise à jour de la position du NIH, de Santé Canada, du taskforce de la Belgique et celui de l'Australie.

19 juin 2020 : Création de la réponse rapide spécifique sur la dexaméthasone. La recherche systématique de la littérature scientifique, ainsi que le processus de veille, avaient été instaurée avec la collaboration d'un bibliothécaire en mars 2020. Le 17 juin, des modifications ont été apportées à la stratégie de recherche systématique de la littérature scientifique utilisée pour la veille des études publiées sur les médicaments à visée thérapeutique pour y exclure les devis et documents ne répondant plus aux critères de sélection, lesquels ont été actualisés en juin 2020. La prépublication de l'essai clinique RECOVERY a été intégrée tout comme les positions de 24 documents sur l'usage des corticostéroïdes provenant d'agences de santé publique, d'évaluation des technologies en santé (ETS), de sociétés savantes ou de panels d'experts.

RÉFÉRENCES

- (Dexaméthasone) Boehringer Ingelheim. Dexamethasone-Monographie.
- (Dexaméthasone) Omega. Dexaméthasone - Monographie [site Web]. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00020491.PDF.
- (Dexaméthasone) Sandoz. Dexaméthasone - Monographie [site Web]. Disponible à : <https://prod.sandoz.ca/sites/www.sandoz.ca/files/Dexamethasone%20Sodium%20Phosphate%20Inj%20Monographie%20de%20produit.pdf>.
- (Dexaméthasone) Sterimax. Dexaméthasone - Monographie [site Web]. Disponible à : <http://sterimaxinc.com/wp-content/uploads/2019/06/Dexamethasone-insert.pdf>.
- (Hydrocortisone) Pfizer. Hydrocortisone-Monographie.
- (Méthylprednisolone) Pfizer. Methylprednisolone-Monographie.
- Agence de la santé publique du Canada (ASPC). Lignes directrices pour la prévention et le contrôle des infections : trousse d'outils de l'évaluation clinique [site Web]. Ottawa, ON : Agence de la santé publique du Canada; 2014. Disponible à : http://publications.gc.ca/collections/collection_2014/aspc-phac/HP40-119-2014-fra.pdf.
- American Academy of Pediatrics. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Interim Guidance [site Web]. 2020. Disponible à : <https://services.aap.org/en/pages/2019-novel-coronavirus-covid-19-infections/clinical-guidance/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-mis-c-interim-guidance/> (consulté le 22 septembre 2020).
- Angus DC, Derde L, Al-Beidh F, Annane D, Arabi Y, Beane A, 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* 2020;
- Boyle AJ, Mac Sweeney R, McAuley DF. Pharmacological treatments in ARDS; a state-of-the-art update. *BMC Med* 2013;11:166.
- Channappanavar R et Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol* 2017;39(5):529-39.
- Corral L, Bahamonde A, Arnaiz delas Revillas F, 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* 2020:2020.06.17.20133579.
- Dequin PF, Heming N, Meziani F, Plantefeve 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;

- 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* 2020;
- Fehr AR et Perlman S. Coronaviruses: An Overview of Their Replication and Pathogenesis. *Methods Mol Biol* 2015;1282:1-23.
- Fuller BM, Mohr NM, Skrupky L, Fowler S, Kollef MH, Carpenter CR. The use of inhaled prostaglandins in patients with ARDS: a systematic review and meta-analysis. *Chest* 2015;147(6):1510-22.
- Government S. COVID-19 Critical care management of adult patients with COVID-19 infection 2020. Disponible à :
<https://www.gov.scot/binaries/content/documents/govscot/publications/advice-and-guidance/2020/10/coronavirus-covid-19-guidance-on-critical-care-management-of-adult-patients/documents/coronavirus-covid-19---guidance-on-critical-care-management-of-adult-patients/coronavirus-covid-19---guidance-on-critical-care-management-of-adult-patients/govscot%3Adocument/Guidance%2Bon%2Bcritical%2Bcare%2Bmanagement%2Bof%2Badult%2Bpatients%2B2.pdf?forceDownload=true>.
- Hafezi-Moghadam A, Simoncini T, Yang Z, Limbourg FP, Plumier JC, Rebsamen MC, et al. Acute cardiovascular protective effects of corticosteroids are mediated by non-transcriptional activation of endothelial nitric oxide synthase. *Nat Med* 2002;8(5):473-9.
- Harwood R, Allin B, Jones CE, Whittaker E, Ramnarayan P, Ramanan AV, et al. A national consensus management pathway for paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with COVID-19 (PIMS-TS): results of a national Delphi process. *Lancet Child Adolesc Health* 2020;
- HAS. Veille des études cliniques publiées pour certains médicaments du Covid-19 [site Web]. 2020. Disponible à : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3186049/fr/veille-des-etudes-cliniques-publiees-pour-certains-medicaments-du-covid-19 (consulté le 28 septembre 2020).
- 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;
- IDSA. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19 Infection [site Web]. 2020. Disponible à : www.idsociety.org/COVID19guidelines (consulté le september 28, 2020).
- 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. *Clinical Infectious Diseases* 2020;

- Kobayashi K, Horikami D, Omori K, Nakamura T, Yamazaki A, Maeda S, Murata T. Thromboxane A2 exacerbates acute lung injury via promoting edema formation. *Sci Rep* 2016;6:32109.
- Kung J, Chiappelli F, Cajulis OO, Avezova R, Kossan G, Chew L, Maida CA. From Systematic Reviews to Clinical Recommendations for Evidence-Based Health Care: Validation of Revised Assessment of Multiple Systematic Reviews (R-AMSTAR) for Grading of Clinical Relevance. *Open Dent J* 2010;4:84-91.
- Letko M, Marzi A, Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. *Nat Microbiol* 2020;5(4):562-9.
- Li W, Moore MJ, Vasilieva N, Sui J, Wong SK, Berne MA, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature* 2003;426(6965):450-4.
- Liu J, Li S, Liu J, Liang B, Wang X, Wang H, et al. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. *medRxiv* 2020;(February 22, 2020.)
- Lucas PJ, Baird J, Arai L, Law C, Roberts HM. Worked examples of alternative methods for the synthesis of qualitative and quantitative research in systematic reviews. *BMC Med Res Methodol* 2007;7:4.
- Meduri GU, Golden E, Freire AX, Taylor E, Zaman M, Carson SJ, et al. Methylprednisolone infusion in early severe ARDS: results of a randomized controlled trial. *Chest* 2007;131(4):954-63.
- Meduri GU, Headley AS, Golden E, Carson SJ, Umberger RA, Kelso T, Tolley EA. Effect of prolonged methylprednisolone therapy in unresolving acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998;280(2):159-65.
- National COVID-19 Clinical evidence taskforce. Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19 [site Web]. National Health and Medical Research Council (NHMRC); 2020. Disponible à : <https://app.magicapp.org/#/guideline/L4Q5An/section/L0OPkj> (consulté le 3 juin).
- New South Wales Health. NSW Health Interim Guidance on use of antiviral therapy in COVID-19 [site Web]. UK : NSW; 2020. Disponible à : <https://www.health.nsw.gov.au/Infectious/diseases/Pages/covid-19-antiviral-therapy-interim-guidance.aspx> (consulté le 22 septembre 2020).
- NICE. COVID-19 rapid guideline: critical care in adults [site Web]. 2020. Disponible à : <https://www.nice.org.uk/guidance/ng159> (consulté le 22 septembre 2020).
- NIH. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines [site Web]. États-Unis : NIH; 2020. Disponible à : <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/> (consulté le 21 octobre 2020).

- Panka BA, de Grooth HJ, Spoelstra-de Man AM, Looney MR, Tuinman PR. Prevention or Treatment of Ards With Aspirin: A Review of Preclinical Models and Meta-Analysis of Clinical Studies. *Shock* 2017;47(1):13-21.
- Rhen T et Cidlowski JA. Antiinflammatory action of glucocorticoids--new mechanisms for old drugs. *N Engl J Med* 2005;353(16):1711-23.
- Ricciotti E et FitzGerald GA. Prostaglandins and inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011;31(5):986-1000.
- Sanford Guide. Coronavirus, COVID-19, SARS [site Web]. Sperryville : Antimicrobial Therapy, Inc.; 2020. Disponible à : <https://webedition.sanfordguide.com/en/sanford-guide-online/disease-clinical-condition/coronavirus> (consulté le 22 septembre 2020).
- Santé Canada. Prise en charge clinique des patients atteints d'une forme modérée ou grave de la COVID 19 – Lignes directrices provisoires [site Web]. Gouvernement du Canada; 2020. Disponible à : <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/maladies/2019-nouveau-coronavirus/professionnels-sante/prise-charge-clinique-covid19.html#a9> (consulté le 22 septembre 2020).
- Steinberg KP, Hudson LD, Goodman RB, Hough CL, Lankester PN, Hyzy R, et al. Efficacy and safety of corticosteroids for persistent acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2006;354(16):1671-84.
- 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;
- Van Iersel S, Dauby N, Bottieau E, Huys R. Interim Clinical Guidance For Adults With Suspected Or Confirmed Covid-19 In Belgium [site Web]. Belgique 2020 :. Disponible à : https://epidemiology.wiv-isp.be/ID/Documents/Covid19/COVID-19_InterimGuidelines_Treatment_ENG.pdf (consulté le 22 septembre 2020).
- Villar J, Ferrando C, Martinez D, Ambros A, Munoz T, Soler JA, et al. Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2020;8(3):267-76.
- Villar J et Slutsky AS. GOLDEN anniversary of the acute respiratory distress syndrome: still much work to do! *Curr Opin Crit Care* 2017;23(1):4-9.
- W. H. O. Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies Working Group, 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* 2020;02:02.

- WHO. Corticosteroids for COVID-19 [site Web]. 2020a. Disponible à :
<https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Corticosteroids-2020.1>
(consulté le 14 septembre 2020).
- WHO. Clinical management of COVID-19. 2020b. Disponible à :
<https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-covid-19>.
- Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* 2020;
- Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020;579(7798):270-3.
- Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med* 2020;

ANNEXE A

Stratégie de repérage d'information scientifique

Bases de données bibliographiques

PubMed	
Date du repérage : 20 octobre 2020	
Limites : avril 2020- ; français, anglais	
#1	COVID-19[Supplementary Concept] OR Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2[Supplementary Concept] OR Coronavirus Infections[majr]
#2	((coronavirus*[tiab] OR corona virus*[tiab] OR pneumonia[tiab] OR cov[tiab] OR ncov[tiab]) AND wuhan[tiab]) OR ((coronavirus*[tiab] OR corona virus*[tiab]) AND 2019[tiab]) OR 2019 ncov[tiab] OR 2019ncov[tiab] OR china coronavirus[tiab] OR china corona virus[tiab] OR covid 19[tiab] OR covid-19[tiab] OR covid19[tiab] OR ncov 2019[tiab] OR new corona virus*[tiab] OR new coronavirus*[tiab] OR novel corona virus*[tiab] OR novel coronavirus*[tiab] OR sars corona virus 2[tiab] OR sars coronavirus 2[tiab] OR sars cov 2[tiab] OR sars-cov-2[tiab] OR sars2[tiab] OR (severe acute respiratory[tiab] AND syndrome[tiab] AND (coronavirus 2[tiab] OR corona virus 2[tiab] OR cov2[tiab])) OR syndrome cov 2[tiab] OR (wuhan*[tiab] AND (coronavirus*[tiab] OR corona virus*[tiab] OR virus*[tiab])) OR coronavirus*[ti] OR corona virus*[ti] OR covid[ti]
#3	#1 OR #2
#4	Analgesics[majr] OR Anti-Bacterial Agents[majr] OR Anti-Infective Agents[majr] OR Drug Therapy[sh] OR Immunoglobulins[majr]
#5	analgesic*[tiab] OR antibacterial*[tiab] OR anti-bacterial*[tiab] OR antibiotic*[tiab] OR antibod*[tiab] OR anti-bod*[tiab] OR anticlott*[tiab] OR anti-clott*[tiab] OR anticoagul*[tiab] OR anti-coagul*[tiab] OR anti-infecti*[tiab] OR anti-infecti*[tiab] OR antimalarial*[tiab] OR anti-malarial*[tiab] OR antimicrobial*[tiab] OR anti-microbial*[tiab] OR anti-retroviral*[tiab] OR antiretroviral[tiab] OR anti-viral*[tiab] OR arv[tiab] OR biopharma*[tiab] OR biotherap*[tiab] OR corticosteroid*[tiab] OR dosage*[tiab] OR dose*[tiab] OR dosing[tiab] OR drug[tiab] OR drugs[tiab] OR fibrinolytic*[tiab] OR gamma globulin*[tiab] OR ig[tiab] OR igg[tiab] OR immune globulin*[tiab] OR immunoglobulin*[tiab] OR immunomodulator*[tiab] OR immunosuppress*[tiab] OR immunotherap*[tiab] OR inhibit*[tiab] OR ivig[tiab] OR ivigg[tiab] OR medication*[tiab] OR molécul*[tiab] OR nonsteroid*[tiab] OR non-steroid*[tiab] OR nsaid*[tiab] OR overdos*[tiab] OR pharmaceutic*[tiab] OR pharmacolog*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab] OR plasma[tiab] OR plasmas[tiab] OR scig[tiab] OR scigg[tiab] OR sera[tiab] OR serum*[tiab] OR steroid*[tiab] OR therap*[tiab] OR thrombolytic*[tiab] OR treatment*[tiab] OR vte[tiab]
#6	ace[tiab] OR ace2[tiab] OR acetaminophen[tiab] OR actemra[tiab] OR actilyse[tiab] OR activase[tiab] OR alteplase[tiab] OR amantadin*[tiab] OR ampligen[tiab] OR anakinra[tiab] OR angiotensin*[tiab] OR apap[tiab] OR aralen[tiab] OR arbidol[tiab] OR arbs[tiab] OR asc-09[tiab] OR asc09[tiab] OR ascorb*[tiab] OR atlizumab[tiab] OR avastin*[tiab] OR avigan[tiab] OR azithromycin*[tiab] OR azvudin*[tiab] OR baloxavir[tiab] OR bevacizumab[tiab] OR brilacidin*[tiab] OR brodalumab[tiab] OR bromhexin*[tiab] OR camostat[tiab] OR camrelizumab[tiab] OR canakinumab[tiab] OR carrimycin*[tiab] OR chloroquin*[tiab] OR cobicistat[tiab] OR colchicin*[tiab] OR cosentyx[tiab] OR darunavir[tiab] OR decaject[tiab] OR decameth[tiab] OR decaspray[tiab] OR dehydroascorb*[tiab] OR dexamethasone[tiab] OR dexasone[tiab] OR dexpak[tiab] OR dextenza[tiab] OR eculizumab[tiab] OR empalumab[tiab] OR emtricitabin*[tiab] OR enbrel[tiab] OR enoxaparin*[tiab] OR eqvalan[tiab] OR etanercept[tiab] OR favilavir[tiab] OR favipiravir[tiab] OR fingolimod[tiab] OR flumadin*[tiab] OR foy-305[tiab] OR foy305[tiab] OR gamifant[tiab] OR gilenya[tiab] OR gimsilumab[tiab] OR gocovri[tiab] OR guselkumab[tiab] OR heparin*[tiab] OR hexadecadrol[tiab] OR hexadrol[tiab] OR humax[tiab] OR hydrochloride[tiab] OR hydroxychloroquine[tiab] OR ibavyr[tiab] OR ibuprofen[tiab] OR ifenprodil[tiab] OR ilaris[tiab] OR ilumetri[tiab] OR ilumya[tiab] OR infliximab[tiab] OR interferon*[tiab] OR interleukin[tiab] OR ivermectin[tiab] OR ivomec[tiab] OR ixekizumab[tiab] OR jakafi[tiab] OR jakavi[tiab] OR kaletra[tiab] OR kevozara[tiab] OR kineret[tiab] OR liquaemin[tiab] OR lopinavir[tiab] OR lysatec[tiab] OR marboxil[tiab] OR maxidex[tiab] OR mectizan[tiab] OR meplazumab[tiab] OR mesilate[tiab]

	OR mesylate[tiab] OR methylfluorprednisolone[tiab] OR MK933[tiab] OR MK-933[tiab] OR millicorten[tiab] OR nafamostat[tiab] OR nitazoxanide[tiab] OR nitric oxide[tiab] OR nitrogen monoxide[tiab] OR nitrogen oxide[tiab] OR norvir[tiab] OR oradexon[tiab] OR oseltamivir[tiab] OR pirfenidone[tiab] OR plaquenil[tiab] OR plasminogen[tiab] OR prezista[tiab] OR profibrinolysin[tiab] OR quercetin*[tiab] OR remdesivir[tiab] OR remicade[tiab] OR ribavirin*[tiab] OR rimantadin*[tiab] OR rintatolimod[tiab] OR risankizumab[tiab] OR ritonavir[tiab] OR rtpa[tiab] OR ruxolitinib[tiab] OR sarilumab[tiab] OR secukinumab[tiab] OR sildenafil[tiab] OR sofosbuvir[tiab] OR soliris[tiab] OR solvaldi[tiab] OR stelara[tiab] OR stromectol[tiab] OR symmetrel[tiab] OR taltz[tiab] OR tamiflu[tiab] OR targocid[tiab] OR teicoplanin*[tiab] OR tenofovir[tiab] OR thalidomide[tiab] OR thalomid[tiab] OR thymosin*[tiab] OR ticocin*[tiab] OR tildrakizumab[tiab] OR tisokinase[tiab] OR tocilizumab[tiab] OR tissue activator D-44[tiab] OR tpa[tiab] OR t-PA[tiab] OR t-PA-PAI-1[tiab] OR tremfya[tiab] OR tribavirin*[tiab] OR truvada[tiab] OR ttpa[tiab] OR tybost[tiab] OR umifenovir[tiab] OR ustekinumab[tiab] OR vitamin C[tiab] OR xofluza[tiab]
#7	ace[ot] OR ace2[ot] OR acetaminophen[ot] OR actemra[ot] OR actilyse[ot] OR activase[ot] OR alteplase[ot] OR amantadin*[ot] OR ampligen[ot] OR anakinra[ot] OR angiotensin*[ot] OR apap[ot] OR aralen[ot] OR arbidol[ot] OR arbs[ot] OR asc-09[ot] OR asc09[ot] OR ascorb*[ot] OR atlizumab[ot] OR avastin*[ot] OR avigan[ot] OR azithromycin*[ot] OR azvudin*[ot] OR baloxavir[ot] OR bevacizumab[ot] OR brilacidin*[ot] OR brodalumab[ot] OR bromhexin*[ot] OR camostat[ot] OR camrelizumab[ot] OR canakinumab[ot] OR carrimycin*[ot] OR chloroquin*[ot] OR cobicistat[ot] OR colchicin*[ot] OR cosentyx[ot] OR darunavir[ot] OR decaject[ot] OR decameth[ot] OR decaspray[ot] OR dehydroascorb*[ot] OR dexamethasone[ot] OR dexasone[ot] OR dexpak[ot] OR dextenza[ot] OR eculizumab[ot] OR emapalumab[ot] OR emtricitabin*[ot] OR enbrel[ot] OR enoxaparin*[ot] OR eqvalan[ot] OR etanercept[ot] OR favilavir[ot] OR favipiravir[ot] OR fingolimod[ot] OR flumadin*[ot] OR foy-305[ot] OR foy305[ot] OR gamifant[ot] OR gilenya[ot] OR gimsilumab[ot] OR gocovri[ot] OR guselkumab[ot] OR heparin*[ot] OR hexadecadrol[ot] OR hexadrol[ot] OR humax[ot] OR hydrochloride[ot] OR hydroxychloroquine[ot] OR ibavir[ot] OR ibuprofen[ot] OR ifenprodil[ot] OR ilaris[ot] OR ilumetri[ot] OR ilumya[ot] OR infliximab[ot] OR interferon*[ot] OR interleukin[ot] OR ivermectin[ot] OR ivomec[ot] OR ixekizumab[ot] OR jakafi[ot] OR jakavi[ot] OR kaletra[ot] OR kevozara[ot] OR kineret[ot] OR liquaemin[ot] OR lopinavir[ot] OR lysatec[ot] OR marboxil[ot] OR maxidex[ot] OR mectizan[ot] OR meplazumab[ot] OR mesilate[ot] OR mesylate[ot] OR methylfluorprednisolone[ot] OR MK933[ot] OR MK-933[ot] OR millicorten[ot] OR nafamostat[ot] OR nitazoxanide[ot] OR nitric oxide[ot] OR nitrogen monoxide[ot] OR nitrogen oxide[ot] OR norvir[ot] OR oradexon[ot] OR oseltamivir[ot] OR pirfenidone[ot] OR plaquenil[ot] OR plasminogen[ot] OR prezista[ot] OR profibrinolysin[ot] OR quercetin*[ot] OR remdesivir[ot] OR remicade[ot] OR ribavirin*[ot] OR rimantadin*[ot] OR rintatolimod[ot] OR risankizumab[ot] OR ritonavir[ot] OR rtpa[ot] OR ruxolitinib[ot] OR sarilumab[ot] OR secukinumab[ot] OR sildenafil[ot] OR sofosbuvir[ot] OR soliris[ot] OR solvaldi[ot] OR stelara[ot] OR stromectol[ot] OR symmetrel[ot] OR taltz[ot] OR tamiflu[ot] OR targocid[ot] OR teicoplanin*[ot] OR tenofovir[ot] OR thalidomide[ot] OR thalomid[ot] OR thymosin*[ot] OR ticocin*[ot] OR tildrakizumab[ot] OR tisokinase[ot] OR tocilizumab[ot] OR tissue activator D-44[ot] OR tpa[ot] OR t-PA[ot] OR t-PA-PAI-1[ot] OR tremfya[ot] OR tribavirin*[ot] OR truvada[ot] OR ttpa[ot] OR tybost[ot] OR umifenovir[ot] OR ustekinumab[ot] OR vitamin C[ot] OR xofluza[ot]
#8	Coronavirus Infections/Drug Therapy[mh]
#9	#8 OR (#3 AND (#4 OR #5 OR #6 OR #7))
#10	(Animals[mh:noexp] NOT (Humans[mh:noexp] AND Animals[mh:noexp])) OR Case Reports[pt] OR Comment[pt] OR Editorial[pt] OR Letter[pt] OR case report*[ti] OR comment*[ti] OR reply[ti] OR replies[ti] OR editorial*[ti] OR letter*[ti] OR in vitro[ti] OR survey*[ti]
#11	#9 NOT #10

MEDLINE (Ovid)	
Date du repérage : 20 octobre 2020	
Limites : avril 2020- ; français, anglais	
1	COVID-19/ OR Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2/ OR Coronavirus Infections/
2	((((coronavirus* OR corona virus* OR pneumonia OR cov OR ncov) AND wuhan) OR ((coronavirus* OR corona virus*) AND 2019) OR 2019 ncov OR 2019-ncov OR 2019ncov OR china coronavirus OR china corona virus OR covid 19 OR covid-19 OR covid19 OR ncov 2019 OR new corona virus* OR new

	coronavirus* OR novel corona virus* OR novel coronavirus* OR sars corona virus 2 OR sars coronavirus 2 OR sars cov 2 OR sars-cov-2 OR sars2 OR (severe acute respiratory AND syndrome AND (coronavirus 2 OR corona virus 2 OR cov2)) OR syndrome cov 2 OR (wuhan* AND (coronavirus* OR corona virus* OR virus*)) .ti,ab OR (coronavirus* OR corona virus* OR covid).ti
3	1 OR 2
4	*Analgesics/ OR *Anti-Bacterial Agents/ OR *Anti-Infective Agents/ OR Drug Therapy.sh OR *Immunoglobulins/
5	(analgesic* OR antibacterial* OR anti-bacterial* OR antibiotic* OR antibod* OR anti-bod* OR anticlott* OR anti-clott* OR anticoagul* OR anti-coagul* OR antiinfecti* OR anti-infecti* OR antimalarial* OR anti-malarial* OR antimicrobial* OR anti-microbial* OR anti-retroviral* OR antiretroviral OR anti-viral* OR arv OR biopharma* OR biotherap* OR corticosteroid* OR dosage* OR dose* OR dosing OR drug OR drugs OR fibrinolytic* OR gamma globulin* OR ig OR igg OR immune globulin* OR immunoglobulin* OR immunomodulator* OR immunosuppress* OR immunotherap* OR inhibit* OR ivig OR ivigg OR medication* OR molecu* OR nonsteroid* OR non-steroid* OR nsaid* OR overdos* OR pharmaceutic* OR pharmacolog* OR pharmacotherap* OR plasma OR plasmas OR scig OR scigg OR sera OR serum* OR steroid* OR therap* OR thrombolytic* OR treatment* OR vte).ti,ab
6	(ace OR ace2 OR acetaminophen OR actemra OR actilyse OR activase OR alteplase OR amantadin* OR ampligen OR anakinra OR angiotensin* OR apap OR aralen OR arbidol OR arbs OR asc-09 OR asc09 OR ascorb* OR atlizumab OR avastin* OR avigan OR azithromycin* OR azvudin* OR baloxavir OR bevacizumab OR brilacidin* OR brodalumab OR bromhexin* OR camostat OR camrelizumab OR canakinumab OR carrimycin* OR chloroquin* OR cobicistat OR colchicin* OR cosentyx OR darunavir OR decaject OR decameth OR decaspray OR dehydroascorb* OR dexamethasone OR dexasone OR dexpak OR dextenza OR eculizumab OR emapalumab OR emtricitabin* OR enbrel OR enoxaparin* OR eqvalan OR etanercept OR favilavir OR favipiravir OR fingolimod OR flumadin* OR foy-305 OR foy305 OR gamifant OR gilanya OR gimsilumab OR gocovri OR guselkumab OR heparin* OR hexadecadrol OR hexadrol OR humax OR hydrochloride OR hydroxychloroquine OR ibavyr OR ibuprofen OR ifenprodil OR ilaris OR ilumetri OR ilumya OR infliximab OR interferon* OR interleukin OR ivermectin OR ivomec OR ixekizumab OR jakafi OR jakavi OR kaletra OR kezzara OR kineret OR liquaemin OR lopinavir OR lysatec OR marboxil OR maxidex OR mectizan OR meplazumab OR mesilate OR mesylate OR methylfluorprednisolone OR MK933 OR MK-933 OR millicorten OR nafamostat OR nitazoxanide OR nitric oxide OR nitrogen monoxide OR nitrogen oxide OR norvir OR oradexon OR oseltamivir OR pifrenidone OR plaquenil OR plasminogen OR prezista OR profibrinolysin OR quercetin* OR remdesivir OR remicade OR ribavirin* OR rimantadin* OR rintatolimod OR risankizumab OR ritonavir OR rtpa OR ruxolitinib OR sarilumab OR secukinumab OR sildenafil OR sofosbuvir OR soliris OR solvaldi OR stelara OR stromectol OR symmetrel OR taltz OR tamiflu OR targocid OR teicoplanin* OR tenofovir OR thalidomide OR thalomid OR thymosin* OR ticocin* OR tildrakizumab OR tisokinase OR tocilizumab OR tissue activator D-44 OR tpa OR t-PA OR t-PA-PAI-1 OR tremfya OR tribavirin* OR truvada OR ttpa OR tybost OR umifenovir OR ustekinumab OR vitamin C OR xofluza).mp
7	Coronavirus Infections/dt
8	7 OR (3 AND (4 OR 5 OR 6))
9	(Animals/ NOT (Humans/ AND Animals/)) OR Case Reports/ OR Comment/ OR Editorial/ OR Letter/ OR (case report* OR comment* OR reply OR replies OR editorial* OR letter* OR in vitro OR survey*).ti
10	8 NOT 9

Embase (Ovid)**Date du repérage : 20 octobre 2020****Limites : avril 2020- ; français, anglais**

1	((coronavirus* OR corona virus* OR pneumonia OR cov OR ncov) AND wuhan) OR ((coronavirus* OR corona virus*) AND 2019) OR 2019 ncov OR 2019-ncov OR 2019ncov OR china coronavirus OR china corona virus OR covid 19 OR covid-19 OR covid19 OR ncov 2019 OR new corona virus* OR new coronavirus* OR novel corona virus* OR novel coronavirus* OR sars corona virus 2 OR sars coronavirus 2 OR sars cov 2 OR sars-cov-2 OR sars2 OR (severe acute respiratory AND syndrome AND (coronavirus 2
---	---

	OR corona virus 2 OR cov2)) OR syndrome cov 2 OR (wuhan* AND (coronavirus* OR corona virus* OR virus*))) .ti,ab OR (coronavirus* OR corona virus* OR covid).ti
2	(analgesic* OR antibacterial* OR anti-bacterial* OR antibiotic* OR antibod* OR anti-bod* OR anticlott* OR anti-clott* OR anticoagul* OR anti-coagul* OR antiinfecti* OR anti-infecti* OR antimalarial* OR anti-malarial* OR antimicrobial* OR anti-microbial* OR anti-retroviral* OR antiretroviral OR anti-viral* OR arv OR biopharma* OR biotherap* OR corticosteroid* OR dosage* OR dose* OR dosing OR drug OR drugs OR fibrinolytic* OR gamma globulin* OR ig OR igg OR immune globulin* OR immunoglobulin* OR immunomodulator* OR immunosuppress* OR immunotherap* OR inhibit* OR ivig OR ivigg OR medication* OR molecu* OR nonsteroid* OR non-steroid* OR nsaid* OR overdos* OR pharmaceutic* OR pharmacolog* OR pharmacotherap* OR plasma OR plasmas OR scig OR scigg OR sera OR serum* OR steroid* OR therap* OR thrombolytic* OR treatment* OR vte).ti,ab
3	(ace OR ace2 OR acetaminophen OR actemra OR actilyse OR activase OR alteplase OR amantadin* OR ampligen OR anakinra OR angiotensin* OR apap OR aralen OR arbidol OR arbs OR asc-09 OR asc09 OR ascorb* OR atlizumab OR avastin* OR avigan OR azithromycin* OR azvudin* OR baloxavir OR bevacizumab OR brilacidin* OR brodalumab OR bromhexin* OR camostat OR camrelizumab OR canakinumab OR carrimycin* OR chloroquin* OR cobicistat OR colchicin* OR cosentyx OR darunavir OR decaject OR decameth OR decaspray OR dehydroascorb* OR dexamethasone OR dexasone OR dexpak OR dextenza OR eculizumab OR emapalumab OR emtricitabin* OR enbrel OR enoxaparin* OR eqvalan OR etanercept OR favilavir OR favipiravir OR fingolimod OR flumadin* OR foy-305 OR foy305 OR gamifant OR gilanya OR gimsilumab OR gocovri OR guselkumab OR heparin* OR hexadecadrol OR hexadrol OR humax OR hydrochloride OR hydroxychloroquine OR ibavyr OR ibuprofen OR ifenprodil OR ilaris OR ilumetri OR ilumya OR infliximab OR interferon* OR interleukin OR ivermectin OR ivomec OR ixekizumab OR jakafi OR jakavi OR kaletra OR kezzara OR kineret OR liquaemin OR lopinavir OR lysatec OR marboxil OR maxidex OR mectizan OR meplazumab OR mesilate OR mesylate OR methylfluorprednisolone OR MK933 OR MK-933 OR millicorten OR nafamostat OR nitazoxanide OR nitric oxide OR nitrogen monoxide OR nitrogen oxide OR norvir OR oradexon OR oseltamivir OR pirfenidone OR plaquenil OR plasminogen OR prezista OR profibrinolysin OR quercetin* OR remdesivir OR remicade OR ribavirin* OR rimantadin* OR rintatolimod OR risankizumab OR ritonavir OR rtpa OR ruxolitinib OR sarilumab OR secukinumab OR sildenafil OR sofosbuvir OR soliris OR solvaldi OR stelara OR stromectol OR symmetrel OR taltz OR tamiflu OR targocid OR teicoplanin* OR tenofovir OR thalidomide OR thalomid OR thymosin* OR ticocin* OR tildrakizumab OR tisokinase OR tocilizumab OR tissue activator D-44 OR tpa OR t-PA OR t-PA-PAI-1 OR tremfya OR tribavirin* OR truvada OR ttpa OR tybost OR umifenovir OR ustekinumab OR vitamin C OR xofluza).mp
4	1 AND (2 OR 3)
5	(Nonhuman/ NOT (Human/ AND Nonhuman/)) OR Case Report/ OR Editorial/ OR Letter/ OR (case report* OR comment* OR reply OR replies OR editorial* OR letter* OR in vitro OR survey*).ti
6	4 NOT 5

EBM Reviews (Ovid): Cochrane Database of Systematic Reviews; Health Technology Assessment; NHS Economic Evaluation Database	
Date du repérage : 20 octobre 2020	
Limites : avril 2020- ; français, anglais	
1	((((coronavirus* OR corona virus* OR pneumonia OR cov OR ncov) AND wuhan) OR ((coronavirus* OR corona virus*) AND 2019) OR 2019 ncov OR 2019-ncov OR 2019ncov OR china coronavirus OR china corona virus OR covid 19 OR covid-19 OR covid19 OR ncov 2019 OR new corona virus* OR new coronavirus* OR novel corona virus* OR novel coronavirus* OR sars corona virus 2 OR sars coronavirus 2 OR sars cov 2 OR sars-cov-2 OR sars2 OR (severe acute respiratory AND syndrome AND (coronavirus 2 OR corona virus 2 OR cov2)) OR syndrome cov 2 OR (wuhan* AND (coronavirus* OR corona virus* OR virus*))) .ti,ab OR (coronavirus* OR corona virus* OR covid).ti,ab
2	(analgesic* OR antibacterial* OR anti-bacterial* OR antibiotic* OR antibod* OR anti-bod* OR anticlott* OR anti-clott* OR anticoagul* OR anti-coagul* OR antiinfecti* OR anti-infecti* OR antimalarial* OR anti-malarial* OR antimicrobial* OR anti-microbial* OR anti-retroviral* OR antiretroviral OR anti-viral* OR arv OR biopharma* OR biotherap* OR corticosteroid* OR dosage* OR dose* OR dosing OR drug OR drugs OR

	fibrinolytic* OR gamma globulin* OR ig OR igg OR immune globulin* OR immunoglobulin* OR immunomodulator* OR immunosuppress* OR immunotherap* OR inhibit* OR ivig OR ivigg OR medication* OR molecu* OR nonsteroid* OR non-steroid* OR nsaid* OR overdos* OR pharmaceutic* OR pharmacolog* OR pharmacotherap* OR plasma OR plasmas OR scig OR scigg OR sera OR serum* OR steroid* OR therap* OR thrombolytic* OR treatment* OR vte).ti,ab
3	(ace OR ace2 OR acetaminophen OR actemra OR actilyse OR activase OR alteplase OR amantadin* OR ampligen OR anakinra OR angiotensin* OR apap OR aralen OR arbidol OR arbs OR asc-09 OR asc09 OR ascorb* OR atlizumab OR avastin* OR avigan OR azithromycin* OR azvudin* OR baloxavir OR bevacizumab OR brilacidin* OR brodalumab OR bromhexin* OR camostat OR camrelizumab OR canakinumab OR carrimycin* OR chloroquin* OR cobicistat OR colchicin* OR cosentyx OR darunavir OR decaject OR decameth OR decaspray OR dehydroascorb* OR dexamethasone OR dexasone OR dexpak OR dextenza OR eculizumab OR emapalumab OR emtricitabin* OR enbrel OR enoxaparin* OR eqvalan OR etanercept OR favilavir OR favipiravir OR fingolimod OR flumadin* OR foy-305 OR foy305 OR gamifant OR gilenya OR gimsilumab OR gocovri OR guselkumab OR heparin* OR hexadecadrol OR hexadrol OR humax OR hydrochloride OR hydroxychloroquine OR ibavyr OR ibuprofen OR ifenprodil OR ilaris OR ilumetri OR ilumya OR infliximab OR interferon* OR interleukin OR ivermectin OR ivomec OR ixekizumab OR jakafi OR jakavi OR kaletra OR keczara OR kineret OR liquaemin OR lopinavir OR lysatec OR marboxil OR maxidex OR mectizan OR meplazumab OR mesilate OR mesylate OR methylfluorprednisolone OR MK933 OR MK-933 OR millicorten OR nafamostat OR nitazoxanide OR nitric oxide OR nitrogen monoxide OR nitrogen oxide OR norvir OR oradexon OR oseltamivir OR pirfenidone OR plaquenil OR plasminogen OR prezista OR profibrinolysin OR quercetin* OR remdesivir OR remicade OR ribavirin* OR rimantadin* OR rintatolimod OR risankizumab OR ritonavir OR rtpa OR ruxolitinib OR sarilumab OR secukinumab OR sildenafil OR sofosbuvir OR soliris OR solvaldi OR stelara OR stromectol OR symmetrel OR taltz OR tamiflu OR targocid OR teicoplanin* OR tenofovir OR thalidomide OR thalomid OR thymosin* OR ticocin* OR tildrakizumab OR tisokinase OR tocilizumab OR tissue activator D-44 OR tpa OR t-PA OR t-PA-PAI-1 OR tremfya OR tribavirin* OR truvada OR ttpa OR tybost OR umifenovir OR ustekinumab OR vitamin C OR xofluza).mp
4	1 AND (2 OR 3)

ANNEXE B

Évaluation de la qualité méthodologique, caractéristiques et résultats des études primaires, et appréciation de la preuve scientifique

Tableau B-1 Évaluation des articles scientifiques avec l'outil d'évaluation critique d'une étude analytique de l'agence de l'Agence de Santé Public du Canada (ASPC)

Auteurs	Horby et coll. (2020)		Tomazini et coll. (2020)		Angus et coll. (2020)		Dequin et coll. (2020)		Jeronimo et coll. (2020)		Corral et coll. (2020)		Edalatfard et coll. (2020)	
Plan d'étude	ECRA		ECRA		ECRA		ECRA		ECRA		ECRA		ECRA	
Évaluateurs	#1	#2	#1	#2	#1	#2	#1	#2	#1	#2	#1	#2	#1	#2
2. Participants de l'étude représentatifs de la population cible	F	F	F	F	F	F	F	F	Mo	Mo	F	F	Mo	Mo
3. Justesse du contrôle du biais de sélection	F	F	F	Mo	Mo	Mo	Fa	Fa	F	F	Mo	Mo	F	Mo
4. Justesse du contrôle du biais causé par une erreur de classification	F	F	F	Mo	Mo	Mo	Fa	Fa	Mo	F	Mo	Mo	Fa	Fa
5. Justesse du contrôle du biais d'information	Mo	Mo	Mo	Mo	Mo	Mo	Mo	F	F	F	Mo	Mo	Mo	Mo
6. Validité et fiabilité des instruments de collecte de données	F	F	Mo	Mo	Mo	F	Mo	Mo	Mo	F	Mo	Mo	Fa	Fa
7. Justesse de la conservation et du suivi	F	F	F	F	F	F	Fa	Fa	Mo	Mo	Mo	Mo	Mo	F
8. Comparabilité du groupe témoin et du groupe d'intervention	F	F	Mo	Mo	Mo	F	F	F	F	F	Mo	F	Mo	Mo
9. Justesse du contrôle des grandes variables confusionnelles	F	F	Mo	F	F	F	Mo	F	F	F	Mo	Mo	Mo	Mo
10. Justesse de la conduite éthique	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	Fa	F	F
11. Justesse et interprétation des tests statistiques	F	F	Mo	F	F	F	Mo	Mo	F	F	Mo	Mo	Mo	Mo
12. Puissance et taille de l'échantillon	F	F	Mo	F	Mo	Mo	Fa	Mo	F	Mo	Mo	F	Mo	F
13. Possibilité de généralisation des résultats	F	F	Mo	Mo	F	F	F	F	Fa	Mo	F	F	Fa	Fa

14. Faisabilité de la mise en oeuvre	F	F	F	Mo	F	Mo	F	Mo	F	Mo	F	Mo	F	F
Qualité de l'étude	F	F	M	M	M	M	Fa	Fa	M	M	M	M	Fa	Fa
Évaluation de la qualité méthodologique	Élevée		Moyenne		Moyenne		Faible		Moyenne		Moyenne		Faible	

F : Forte; M : Moyenne; Mo : Modérée; Fa : Faible.

Tableau B-2 Évaluation des revues systématiques à partir de la grille R-AMSTAR

	Group et coll. 2020	
Évaluateurs	1	2
1. Un plan de recherche établi a priori est-il fourni?	4	4
2. La sélection des études et l'extraction des données ont-ils été confiés à au moins deux personnes?	2	2
3. La recherche documentaire était-elle exhaustive?	4	4
4. La nature de la publication (littérature grise, par exemple) était-elle un critère d'inclusion?	2	3
5. Une liste des études (incluses et exclues) est-elle fournie?	2	2
6. Les caractéristiques des études incluses sont-elles indiquées?	3	3
7. La qualité scientifique des études incluses a-t-elle été évaluée et consignée?	3	3
8. La qualité scientifique des études incluses dans la revue a-t-elle été utilisée adéquatement dans la formulation des conclusions?	2	2
9. Les méthodes utilisées pour combiner les résultats des études sont-elles appropriées?	4	4
10. La probabilité d'un biais de publication a-t-elle été évaluée?	2	2
11. Les conflits d'intérêts ont-ils été déclarés?	2	2
Total (/44)	30	31
Moyenne	30,5	
%	69%	

Tableau B3 Caractéristiques des études primaires incluses pour l'efficacité**Dexaméthasone**

Traitement - Dexaméthasone			
Auteurs, année, référence		Horby et coll. 17 juillet 2020 [Horby <i>et al.</i> , 2020]	Tomazini et coll. 02 septembre 2020 [Tomazini <i>et al.</i> , 2020]
Journal, plateforme		The New England Journal of Medicine	JAMA
Pays		Royaume-Uni	Brésil
Période de recrutement/révision dossiers médicaux		19 mars au 8 juin 2020	17 avril au 23 juin 2020
Devis, design et NCT#		ECRA ouvert multicentrique RECOVERY (NCT04381936)	ECRA ouvert multicentrique CODEX (NCT04327401)
N	Total	6425	299
	Groupe intervention	2104	151
	Groupe comparateur	4321	148
Caractéristiques population incluse	Stade de la COVID-19	Hospitalisés pour une infection au SRAS-CoV-2 Aucune limite d'âge Femme enceinte ou en allaitement admissible	Adultes avec COVID-19 suspectée ou confirmée, intubés, sous ventilation mécanique invasive dans les 48h suivant le diagnostic de SDRA modéré à sévère
	Âge	Dexaméthasone : Moyenne ± ET = 66,9 ±15,4 ans Soins standards : Moyenne ± ET = 65,8 ± 15,8 ans	Dexaméthasone : Moyenne ± ET = 60,1 ±15,8 ans Soins standards : Moyenne ± ET = 62,7 ± 13,1 ans

	Homme %	Dexaméthasone : 64 % Soins standards : 64 %	Dexaméthasone : 59,6 % Soins standards : 65,6 %
	Comorbidités	Pas de différences significatives entre les groupes (Diabète 24%; maladie cardiaque 27%; maladie chronique des poumons 21%)	Plus d'hypertension et de diabète dans le groupe contrôle Plus d'obésité dans le groupe dexaméthasone
Critères d'exclusion de l'essai		Contre-indications spécifiques aux bras de traitements Déficience intellectuelle ne permettant pas aux patients de participer à l'étude	Femme enceinte ou qui allaite Contre-indications spécifiques aux bras de traitements Usage de corticostéroïdes dans les 15 derniers jours pour les patients non hospitalisés Usage de corticostéroïdes >1j durant l'hospitalisation Usage d'immunosuppresseurs Chimiothérapie dans les 21 derniers jours Neutropénie Mort probable dans les 24h suivant l'admission Refus de consentement
Intervention		Dexaméthasone : 6 mg DIE (<i>per os</i> ou IV) jusqu'à 10 jours ou la sortie de l'hôpital si avant les 10 jours + standard de soins pouvant inclure lopinavir/ritonavir, hydroxychloroquine,	Dexaméthasone + standard de soins 20 mg DIE IV pendant 5 jours puis 10 mg DIE IV pendant 5 jours ou jusqu'à la sortie des SI

	azithromycine, tocilizumab, sarilumab	
Comparateur	Standard de soins pouvant inclure lopinavir/ritonavir, hydroxychloroquine, azithromycine, tocilizumab, sarilumab, ou dexaméthasone	Standard de soins pouvant inclure antibiotiques, antiviraux, corticostéroïdes, prophylaxie contre ulcère ou thromboembolie au besoin.
Paramètres d'intérêts	Mortalité toute cause à 28 jours Sorties d'hôpital dans les 28 jours Durée d'hospitalisation Évolution clinique	Jours sans ventilation mécanique invasive à 28 jours (primaire) Mortalité toute cause à 28 jours Statut clinique au jour 15 (échelle de 1 à 6) Jours sans admission en SI à 28 jours SOFA Effets indésirables
Limites et biais	Étude ouverte Standard de soins variables	Étude ouverte Standard de soins variables Analyses statistiques et puissance statistique

Hydrocortisone

Traitement - Hydrocortisone			
Auteurs, année, référence		Dequin et coll. 02 septembre 2020 [Dequin <i>et al.</i> , 2020]	Angus et coll. 02 septembre 2020 [Angus <i>et al.</i> , 2020]
Journal, plateforme		JAMA	JAMA
Pays		France	International
Période de recrutement/révision dossiers médicaux		07 mars au 01 juin 2020	09 mars au 17 juin 2020
Devis, design et NCT#		ECRA à double insu multicentrique CAPE COVID (NCT02517489)	ECRA ouvert multicentrique REMAP-CAP (NCT02735707)
N	Total	149	576 participants à l'essai qui répondaient aux critères d'état de gravité de COVID-19 et qui ont été randomisés dans au moins un domaine Domaine hydrocortisone 384 à l'entrée mais 379 dans l'analyse finale
	Groupe intervention	76	Dose fixe : 137 (analyse finale) Choc : 146 (analyse finale)
	Groupe comparateur	73	101 (analyse finale)
Caractéristiques population incluse	Stade de la COVID-19	Patients adultes admis aux SI pour une détresse respiratoire liée à la COVID-19 avec au moins un critère de gravité : besoin d'une ventilation mécanique OU pO ₂ /FiO ₂ inférieur à 300 sur une thérapie à haut débit	Patients adultes hospitalisés pour une COVID-19 sévère et admis aux SI pour support respiratoire (oxygène à haut débit, ventilation mécanique non invasive ou invasive [débit >30 L/min et FIO ₂ >0,4]) ou cardiaque

		d'oxygène avec une valeur de FIO2 d'au moins 50% ; OU pO2/FiO2 inférieur à 300 pour les sujets recevant de l'oxygène par un masque à réservoir,	(perfusion d'un vasopresseur ou inotrope)
	Âge	Médiane = 62,2 ans	Hydrocortisone (dose fixe) (n=137): Moyenne ± ET = 60,4 ±11,6 ans Hydrocortisone (choc) (n=146 incluant 5 sujets exclus analyses finale faute de résultats sur les paramètres d'intérêts) : Moyenne ± ET = 59,5 ±12,7 ans Standard de soins (n=101) : Moyenne ± ET = 59,9 ± 14,6 ans
	Homme %	69,8%	Hydrocortisone (dose fixe) : 71,5% Hydrocortisone (choc) : 70,6 % Standard de soins : 71,3 %
	Comorbidités	Pas de différence significative entre les groupes	Plus de diabète et de patients sous ventilation mécanique invasive dans le groupe d'hydrocortisone en dose fixe ainsi que plus de support cardiovasculaire
	Critères d'exclusion de l'essai	Choc septique Refus d'être intubé	Mort imminente probable Participation à l'essai clinique dans les 90 jours précédents

		<p>Hypersensibilité connue à l'hydrocortisone</p> <p>Usage d'hydrocortisone systémique pour une autre condition avant l'admission (p.ex. asthme aigu sévère, ou pneumonie à <i>Pneumocystis jiroveci</i> suspectée ou avérée)</p> <p>Admission aux SI depuis plus de 36h</p>
Intervention	<p>Hydrocortisone + standard de soins</p> <p>Dose initiale de 200 mg/j en continu par IV pendant 7 jours, puis 100 mg/j pendant 4 jours, puis 50 mg/j pendant 3 jours.</p> <p>Si l'état respiratoire et général du patient s'était suffisamment amélioré au 4e jour, un court traitement a été utilisé (200 mg/j pendant 4 jours, suivi de 100 mg/j pour 2 jours, puis 50 mg/j pendant les 2 jours suivants, soit un total de 8 jours).</p> <p>En cas de sortie des soins intensifs le traitement a été arrêté.</p>	<p>Hydrocortisone en dose fixe+ standard de soins 50 mg aux 6h pendant 7 jours (ou 100 mg pour 2 patients)</p> <p>Hydrocortisone en cas de choc + standard de soins 50 mg aux 6h en présence de choc cliniquement évident jusqu'à 28 jours)</p>
Comparateur	Placébo (= saline) + standard de soins	Standard de soins
Paramètres d'intérêts	Échec au traitement se définissant par la mortalité au jour 21 ou dépendance persistante à la ventilation mécanique ou oxygénation à haut débit	<p>Jours sans assistance respiratoire ou cardiaque aux SI à 21 jours</p> <p>Mortalité toute cause</p>

	<p>Besoin d'intubation trachéale</p> <p>Incidence cumulative d'un besoin d'une position allongée sur le ventre, ECMO, inhalation d'oxyde nitrique au jour 21</p> <p>Effets indésirables à 21 et 28 jours (infections secondaires lors du séjour aux SI)</p> <p><u>Paramètres post-hoc</u> Taux mortalité à 21 jours Taux de sujets sous : -ventilation mécanique -Oxygène haut débit -Oxygène faible débit Taux de sujets sortis des SI</p>	<p>Durée d'hospitalisation et de séjour aux SI</p> <p>Jours sans support respiratoire ou cardiaque</p> <p>Progression vers ventilation mécanique, ECMO ou mort chez les patients non ventilés au début de l'étude</p> <p>Statut clinique au jour 14 (échelle de 0 à 8 de l'OMS)</p>
Limites et biais	<p>Standard de soins variables</p> <p>Puissance statistique très faible (initialement il avait été calculé le besoin de recruter 290 sujets et une proportion importante de sujets ont des données manquantes sans que l'on sache pendant combien de temps les personnes ont suivi le traitement, ni pourquoi le traitement a été arrêté)</p> <p>Manque de clarté sur les données manquantes</p> <p>Utilisation d'un composite-endpoint qui inclue la mortalité comme paramètre d'intérêt</p>	<p>Étude ouverte</p> <p>Plate-forme adaptative multifactorielle randomisée et intégrée</p> <p>Standard de soins variables et possible inclusion des patients dans un autre bras (autre intervention) de l'essai clinique</p> <p>15 % du groupe sans hydrocortisone ont reçu des corticostéroïdes systémiques, bien que pour une courte période.</p> <p>Puissance statistique</p> <p>Approche Bayésienne dans laquelle les</p>

	primaire	intervalles crédibles des rapports de cotes médian générés ne sont pas spécifiés pour ce qui a trait au seuil de supériorité
--	----------	--

Méthylprednisolone

Traitement - Méthylprednisolone				
Auteurs, année, référence		Jeronimo et coll. 12 août 2020 [Jeronimo <i>et al.</i> , 2020]	Corral-Gudino et coll. 18 juin 2020 [Corral <i>et al.</i> , 2020]	Edalatifard et coll. 17 septembre 2020 [Edalatifard <i>et al.</i> , 2020]
Journal, plateforme		Clinical Infectious Diseases	medRxiv	European Respiratory Journal
Pays		Brésil	Espagne	Iran
Période de recrutement/révision dossiers médicaux		18 avril au 16 juin 2020	Avril et Mai 2020	20 avril au 20 juin 2020
Devis, design et NCT#		ECRA à double insu monocentrique METCOVID (NCT04343729)	Étude ouverte multicentrique à répartition partiellement aléatoire GLUCOCOVID (Numéro EudraCT : 2020-001934-37)	ECRA à simple insu multicentrique (n=2) (IRCT20200404046947N1)
N	Total	393	85	68
	Groupe intervention	194	56 (34 répartis aléatoirement et 22 assignés par la préférence du médecin traitant)	34
	Groupe comparateur	199	29	34
Caractéristiques population incluse	Stade de la COVID-19	Adultes hospitalisés pour COVID-19 suspectée en fonction du tableau clinique ou radiologique SpO ₂ ≤ 94% de l'air ambiant ou usage d'un support en oxygène ou sous ventilation mécanique invasive	Adultes hospitalisés pour une pneumonie à COVID-19 au stade modéré à sévère Symptômes depuis 7 jours ou plus Évidence de maladie pulmonaire à l'imagerie PaO ₂ /FiO ₂ < 300 ou SaO ₂ /FiO ₂ < 400 ou au moins 2 critères de l'échelle de sévérité respiratoire BRESCIA-COVID.	Adultes hospitalisés pour COVID-19 sévère confirmée, durant la phase pulmonaire précoce de la maladie, sous support respiratoire Diagnostic de phase pulmonaire précoce basée sur imagerie et définie par hypoxie (SO ₂ < 93%), tachypnée (RR > 18) ou légère dyspnée. 18 ans et plus

			Paramètres suggérant un état hyper-inflammatoire : CRP >15 mg/dl; D-dimer > 800 mg/dl; ferritine > 1000 mg/dl ou IL-6 > 20 pg/ml.	COVID-19 confirmée avec saturation en oxygène dans le sang < 90%, CRP >10, IL-6 >6 avant connexion à un ventilateur et intubation
Âge	Moyenne ± ET = 55 ±15 ans	Moyenne ± ET = 69 ±12 ans	Moyenne ± ET = 58,5 ±16,6 ans	
Homme %	64,6 %	58 %	62,9 %	
Comorbidités	Pas de différence significative entre les groupes. Proportion plus marquée de sujets avec hypertension dans les deux groupes (approximativement 50%)	Pas de différence significative entre les groupes mais patients plus âgés dans le groupe méthylprednisolone	Plus de diabète (50% contre 23,5%) et patients plus âgés (61,7 ans contre 55,8 ans) dans le groupe des standards de soins Engagement des poumons plus avancée dans le groupe méthylprednisolone Plus de participants avec O2 faible débit dans le groupe standard de soins, alors qu'il y a plus de participants du groupe méthylprednisolone avec un masque	
Critères d'exclusion de l'essai	<18 ans Hypersensibilité à la méthylprednisolone VIH-SIDA Usage chronique de corticostéroïdes ou immunosuppresseurs Femme enceinte ou qui allaite Cirrhose ou insuffisance rénale chronique	Intubation ou ventilation mécanique Admis aux SI Traitement avec corticostéroïdes ou immunosuppresseurs au moment de l'inclusion dans l'étude Femme enceinte Insuffisance rénale chronique avec dialyse	Intolérance ou allergie aux agents thérapeutiques utilisés dans l'étude Femme enceinte ou qui allaite Saturation en oxygène dans le sang < 75%, test positif pour la troponine ou la pro-calcitonine, SDRA, hypertension ou diabète incontrôlée, historique de problème ou saignement gastrointestinal, insuffisance cardiaque,	

			tumeurs malignes actives, traitement immunosuppresseur.
Intervention	<p>Méthylprednisolone IV 0,5mg/kg BID pendant 5 jours + standard de soins</p> <p>En cas de sortie du patient avant le 5^{ème} jour, le traitement a été arrêté et le patient suivi par téléphone.</p> <p>Les patients qui rencontraient les critères de SDRA ont aussi reçu ceftriaxone 1g BID pendant 7j + azithromycine 500mg DIE pendant 5 jours ou clarithromycine 500mg BID pendant 7 jours (à partir du jour1).</p>	<p>Méthylprednisolone IV 40mg/12h pendant 3 jours, puis 20mg/12h pendant 3 jours, + standard de soins</p>	<p>Méthylprednisolone IV (pulse) 250 mg/j pendant 3 jours + standard de soins</p>
Comparateur	<p>Placébo (saline)</p> <p>Les patients qui rencontraient les critères de SDRA ont aussi reçu ceftriaxone 1g BID pendant 7j + azithromycine 500mg DIE pendant 5 jours ou clarithromycine 500mg BID pendant 7 jours (à partir du jour1).</p>	<p>Standard de soins pouvant inclure acétaminophène, oxygénothérapie, héparine de bas poids moléculaire, antibiotiques, azithromycine, hydroxychloroquine, lopinavir/ritonavir, immunomodulateurs</p>	<p>Standard de soins pouvant inclure hydroxychloroquine, lopinavir et Naproxène</p>
Paramètres d'intérêts	<p>Mortalité toute cause aux jours 7, 14 et 28</p> <p>Besoin d'intubation au jour 7</p> <p>PaO₂/FIO₂ <100 au jour 7</p>	<p>Composite-endpoint combinant Décès toute cause, détérioration jusqu'à une admission aux SI ou besoin de ventilation non invasive (apport d'oxygène à faible ou haut</p>	<p>Composite-endpoint combinant la durée avant amélioration clinique¹³, la sortie d'hôpital ou la mortalité toute cause (paramètre primaire)</p>

¹³ Amélioration clinique définie par score BORG > 3, dyspnée améliorée, absence de fièvre pendant 72h, SO₂ > 93%, médication orale tolérée, débit urinaire normal et niveau de CRP diminué en absence d'effets indésirables liés au traitement.

	Durée d'hospitalisation	débit, ou ventilation mécanique non invasive) (paramètre primaire) L'effet de caractéristiques individuelles sur le composite-endpoint à la base et 6 jours après l'entrée dans l'étude (paramètre secondaire) Effets indésirables (paramètre secondaire)	Mortalité toute cause Durée d'hospitalisation Marqueurs inflammatoires Effets indésirables
Limites et biais	Étude réalisée dans un seul centre Manque d'information sur l'adhésion des participants inclus dans l'analyse mITT	Étude ouverte Répartition non aléatoire pour certains patients (n=22 du groupe intervention) Standards de soins variables entre les établissements et hétérogénéité entre les groupes sur l'usage d'anakinra Pas de puissance statistique (analyse intermédiaire) 3 patients du groupe contrôle ont reçu de la méthylprednisolone Utilisation d'un composite-endpoint qui inclue la mortalité comme paramètre d'intérêt primaire	Étude à simple insu-seuls les participants ne connaissaient pas ce qu'ils recevaient comme intervention. Échantillon de petite taille Suivi court Hétérogénéité de certaines caractéristiques de base des patients (diabète et âge, fréquence respiratoire et cardiaque puis atteinte pulmonaire (zone) à l'entrée dans l'essai) ; le groupe méthylprednisolone plus atteint Analyses et puissance statistique 6 participants du groupe contrôle ont reçu de la méthylprednisolone et ont été exclu de l'analyse. Utilisation d'un composite-endpoint comme paramètre d'intérêt primaire

			Manque de clarté dans les critères d'inclusion et d'exclusion des participants, avec certains critères qui se retrouvent dans les deux catégories
--	--	--	---

Corticostéroïdes

Traitement - Corticostéroïdes		
Auteurs, année, référence		OMS 02 septembre 2020 [Group <i>et al.</i> , 2020]
Journal, plateforme		JAMA
Pays		International
Période de recrutement/révision dossiers médicaux		26 février 2020 au 09 juin 2020
Devis, design et NCT#		Méta-analyse de 7 ECRA (CRD42020197242) DEXA-COVID19; NCT04325061 CoDEX; NCT04327401 RECOVERY REMAP-CAP NCT02735707 Steroids-SARI NCT04244591 CAPE COVID NCT02517489 COVID STEROID; NCT04348305
N	Total	1 703
	Groupe intervention	678
	Groupe comparateur	1 025
Caractéristiques population incluse	Stade de la COVID-19	Patients hospitalisés pour une COVID-19 à un stade critique (sous ventilation mécanique invasive)
	Âge	Âge médian (EIQ) : 60 ans (52; 68)
	Homme %	71%
	Comorbidités	n.d
Critères d'exclusion de l'essai		Pas de réponse des investigateurs Refus de participation

	<p>Aucun patient recruté ou répartition des patients en cours</p> <p>Absence de groupe contrôle</p> <p>Patients atteints de COVID-19 aux stade léger ou modéré</p>	
Intervention	Dexaméthasone IV, hydrocortisone IV ou méthylprednisolone IV	
Comparateur	Standard de soins ou placebo	
Paramètres d'intérêts	<p>Mortalité toute cause à 28 jours</p> <p>Effets indésirables sérieux (infections secondaires ou septicémie)</p>	
Limites et biais	<p>Les données de 3 ECRA inclus dans la méta-analyse ne sont pas publiées et donc pas accessibles</p> <p>Pas de méta-analyse possible pour l'outcome secondaire des EI</p> <p>L'essai Recovery a un poids très important sur les résultats et les conclusions de la méta-analyse (57% du poids sur l'outcome primaire de mortalité à 28 jours)</p> <p>Les auteurs concluent sous la base des résultats à partir du modèle à effet fixe et non aléatoire.</p>	

Tableau B4 Résultats des études primaires incluses

Auteur (pays, année)	Type d'étude	Début de l'étude et fin de l'enrôlement	Nombre total de participants (N)	Population (adulte, enfant, condition particulière, sévérité)	Intervention (N)	Comparateur (N)	Paramètres d'intérêts	Résultats rapportés					Conclusions des auteurs
								Résultats intervention	Résultats comparateur	p	RR, RC, RA (IC à 95 %)	Direction de l'effet (Φ ↑ ↓)	
OMS 2020 (International)	Revue systématique avec méta-analyses de 7 ECRA	26 février 2020 au 09 juin 2020	1 703	Patients hospitalisés pour une COVID-19 à un stade critique	Dexaméthasone IV ou Hydrocortisone IV ou Méthylprednisolone IV (n=678)	Standards de soins ou Placébo (n=1 025)	Mortalité à 28 jours – n/tot					In this prospective meta-analysis of clinical trials of critically ill patients with COVID-19, administration of systemic corticosteroids, compared with usual care or placebo, was associated with lower 28-day all-cause mortality.	
							Corticostéroïdes	222/678	425/1 025	<0.001	Modèle à effet fixe RC : 0.66 (0.53 ; 0.82) Modèle à effet aléatoire RC : 0,70 (0,48-1,01)		↑ (effet fixe alors que effet aléatoire Φ)
							Dexaméthasone	166/459	361/823	<0.001	RC : 0.64 (0.50 ; 0.82) (poids RECOVERY=57%)		↑
							Hydrocortisone	43/195	51/179	0.13	RC : 0.69 (0.43 ; 1.12)		Φ
							Méthylprednisolone	13/24	13/23	0.87	RC : 0.91 (0.29 ; 2.87)		Φ
							El sérieux (infections secondaires ou septicémie) – n/tot						
Corticostéroïdes IV	64/354	80/342	n.d	n.d	Φ								
Edalatfarid 2020 (Iran)	ECRA à simple insu	20 avril au 20 juin 2020	68	Adultes hospitalisés pour COVID-19 sévère confirmée, durant la phase pulmonaire précoce de la maladie, sous	Méthylprednisolone IV (n=34)	Standards de soins (n=34)	Composite end-point combinant durée médiane (EIQ) en jours avant : - sortie d'hôpital ou décès toute cause	11.62 ± 4,81	17.61 ± 9,84	0.006	n.d	↑	Our results suggested that methylprednisolone pulse could be an efficient therapeutic agent for hospitalized severe COVID-19 patients at the pulmonary phase

Auteur (pays, année)	Type d'étude	Début de l'étude et fin de l'enrôlement	Nombre total de participants (N)	Population (adulte, enfant, condition particulière, sévérité)	Intervention (N)	Comparateur (N)	Paramètres d'intérêts	Résultats rapportés					Conclusions des auteurs	
								Résultats intervention	Résultats comparateur	p	RR, RC, RA (IC à 95 %)	Direction de l'effet (Φ ↑ ↓)		
				support respiratoire.										
							-Durée médiane (EIQ) en jours avant une amélioration clinique	11.84 ± 4,88	16.44 ± 6,93	0.011	n.d	↑		
							Patients rétablis – n/tot (%)	32/34 (94.1)	16/28 (57.1)	< 0.001	n.d	↑		
							Mortalité toute cause – n/tot (%)	2/34 (5.9)	12/28 (42.9)	< 0.001	n.d	↑		
							Durée avant décès	n.d	n.d	< 0.001	RRI : 0.29 (0.15 ; 0.56)	↑		
							Incidence de décès par sous groupe – n/tot (%):							
							- ventilation non invasive	1/13 (7.7)	6/10 (60)	n.d	n.d	↑		
							- masque	1/12 (8.3)	4/7 (57.1)	n.d	n.d	↑		
							- canule nasale	0/4 (0)	2/9 (22)	n.d	n.d	↑		
							Absence de besoin de support en							

Auteur (pays, année)	Type d'étude	Début de l'étude et fin de l'enrôlement	Nombre total de participants (N)	Population (adulte, enfant, condition particulière, sévérité)	Intervention (N)	Comparateur (N)	Paramètres d'intérêts	Résultats rapportés					Conclusions des auteurs	
								Résultats intervention	Résultats comparateur	p	RR, RC, RA (IC à 95 %)	Direction de l'effet (Φ ↑ ↓)		
							oxygène – n/tot (%):							
							- après les 3 jours de traitement	6/34 (17.6)	2/28 (7.1)	n.d	n.d	↑		
							- à la sortie de l'hôpital	26/32 (81.3)	10/16 (62.5)	n.d	n.d	↑		
							Évolution vers besoin de ventilation invasive – n/tot (%)	2/34 (5.9)	9/28 (32.1)	n.d	n.d	↑		
							Effets indésirables – n/tot (%)	2/34 (5.9)	2/28 (7.1)	n.d	n.d	Φ		
Corral 2020 (Espagne)	Étude ouverte à répartition partiellement aléatoire	Avril et mai 2020	85	Adultes hospitalisés pour une pneumonie à COVID-19 au stade modéré à sévère	Méthylprednisolone (n=56)	Placébo (n=29)	Composite end-point combinant Décès toute cause, détérioration menant à une admission aux SI ou ventilation non invasive (analyse ITT) – Paramètre primaire	n.d	n.d	0.025	RR : 0.55 (0.33 ; 0.91)	↑	A short course of MP had a beneficial effect on the clinical outcome of severe COVID-19 pneumonia, decreasing the risk of the composite end point of admission to ICU, NIV or death.	
							Composite end-point combinant Décès toute cause,	n.d	n.d	0.0037	RR : 0.37 (0.19 ; 0.74)	↑		

Auteur (pays, année)	Type d'étude	Début de l'étude et fin de l'enrôlement	Nombre total de participants (N)	Population (adulte, enfant, condition particulière, sévérité)	Intervention (N)	Comparateur (N)	Paramètres d'intérêts	Résultats rapportés					Conclusions des auteurs
								Résultats intervention	Résultats comparateur	p	RR, RC, RA (IC à 95 %)	Direction de l'effet (Φ ↑ ↓)	
							détérioration menant à une admission aux SI ou ventilation non invasive (analyse per protocole avec exclusion de 7 sujets ayant reçu 1-2 dose seulement) – Paramètre primaire						
							Admission aux SI (%) - (analyse per protocole)	4/49 (8 %)	8/28 (28 %)	0.047	n.d	↑	
							Ventilation non invasive (%) - (analyse per protocole)	3/49 (6 %)	3/29 (10 %)	n.s	n.d	Φ	
							Mortalité toute cause (%) - (analyse per protocole)	9/49 (18 %)	5/29 (17 %)	n.s	n.d	Φ	
							Effets indésirables rapportés - Hyperglycémie - n/tot (%)	12/56 (21)	0/29 (0)	0.006	n.d	↓	
Jerónimo	ECRA à	18 avril au	393	Adultes		Placébo	Mortalité à	72/194 (37.1)	76/199 (38.2)	0.63	RRI : 0.92	Φ	The findings of this study suggest

Auteur (pays, année)	Type d'étude	Début de l'étude et fin de l'enrôlement	Nombre total de participants (N)	Population (adulte, enfant, condition particulière, sévérité)	Intervention (N)	Comparateur (N)	Paramètres d'intérêts	Résultats rapportés					Conclusions des auteurs	
								Résultats intervention	Résultats comparateur	p	RR, RC, RA (IC à 95 %)	Direction de l'effet (Φ ↑ ↓)		
2020 (Brésil)	double insu	16 juin 2020		hospitalisés pour COVID-19 suspectée ou confirmée	Méthylpredni solone (n=194)	(n=199)	28 jours - n/tot (%)					(0.67 ; 1.28)		that a short course of MP in hospitalized patients with COVID-19 did not reduce mortality in the overall population.
							Mortalité à 28 jours - n/tot (%) (Analyse post-hoc chez les personnes > 60 ans)	52/84 (61.9)	34/73 (46.6)	0.039	RRI : 0.63 (0.41 ; 0.98)	↑		
							Mortalité - n/tot (%)							
							- jour 7	32/194 (16.5)	47/199 (23.6)	0.09	RRI : 0.68 (0.43 ; 1.06)	Φ		
							- jour 14	53/194 (27.3)	63/199 (31.7)	0.29	RRI : 0.82 (0.57 ; 1.18)	Φ		
							Besoin en ventilation mécanique invasive jusqu'au jour 7 - n/tot (%)	18/93 (19.4)	16/95 (16.8)	0.65	Diff. Abs= 2.6 (-8.6 ; 13.6)	Φ		
							PaO2/FiO2 <100 jusqu'au jour 7 - n/tot (%)	21/60 (35.0)	13/51 (25.5)	0.28	Diff. Abs= 9.51 (-7.7 ; 25.6)	Φ		
Durée d'hospitalisation en jours – médiane (EIQ)	10 (7; 13)	9 (7 ; 12)	0.30	n.d	Φ									
Hyperglycémie jusqu'au	103/173 (59,5)	86/174 (49.4)	0.06	Diff. Abs= 10.1 (-0.4 ; 20.3)	Φ									

Auteur (pays, année)	Type d'étude	Début de l'étude et fin de l'enrôlement	Nombre total de participants (N)	Population (adulte, enfant, condition particulière, sévérité)	Intervention (N)	Comparateur (N)	Paramètres d'intérêts	Résultats rapportés					Conclusions des auteurs
								Résultats intervention	Résultats comparateur	p	RR, RC, RA (IC à 95 %)	Direction de l'effet (Φ ↑ ↓)	
							jour 28 - n/tot (%)						
							Septicémie jusqu'au jour 28 - n/tot (%)	74/194 (38.1)	77/199 (38.7)	0.91	Diff. Abs= -0.6 (-10.1 ; 9.0)	Φ	
Angus et coll. (REMAP-CAP) 2020 (International)	ECRA ouvert	09 mars au 17 juin 2020	384	Patients adultes hospitalisés pour une COVID-19 sévère et admis aux SI avec support respiratoire ou cardiaque	Hydrocortisone - dose fixe (n=137) Hydrocortisone - choc (n=146)	Soins standards (n=146)	Jours sans assistance respiratoire ou cardiaque – médiane (EIQ) (paramètre d'intérêt primaire)	Dose fixe 0 (-1; 15)	0 (-1 ; 11)	n.d	RC médian ajusté (RCMa) : 1.43 (Intervalle crédible (ICr) à 95% 0.91 ; 2.27) Probabilité bayésienne de supériorité=93 %	Φ	Among patients with severe COVID-19, treatment with a 7-day fixed-dose course of hydrocortisone or shock-dependent dosing of hydrocortisone, compared with no hydrocortisone, resulted in 93% and 80% probabilities of superiority with regard to the odds of improvement in organ support-free days within 21 days. However, the trial was stopped early and no treatment strategy met prespecified criteria for statistical superiority, precluding definitive conclusions.
								Choc 0 (-1; 13)					
								Mortalité - n/tot (%)	Dose fixe 41/137 (30)	33/101(33)	n.d	RCMa : 1.03 (ICr 95% 0.53 ; 1.95) Probabilité bayésienne de supériorité=54 %	
Choc 37/141 (26)	RCMa : 1.10 (ICr 95% 0.58 ; 2.11) Probabilité bayésienne de supériorité=62 %												

Auteur (pays, année)	Type d'étude	Début de l'étude et fin de l'enrôlement	Nombre total de participants (N)	Population (adulte, enfant, condition particulière, sévérité)	Intervention (N)	Comparateur (N)	Paramètres d'intérêts	Résultats rapportés					Conclusions des auteurs
								Résultats intervention	Résultats comparateur	p	RR, RC, RA (IC à 95 %)	Direction de l'effet (Φ ↑ ↓)	
											%		
							Jours sans support respiratoire	Dose fixe	1 = Référence	n.d	RCMa : 1.42 (ICr 95% 0.90; 2.24) Probabilité bayésienne de supériorité=94 %	Φ	
						Choc	RCMa : 1.28 (ICr 95% 0.81; 2.00) Probabilité bayésienne de supériorité=85 %						
							Jours sans support cardiovasculaire	Dose fixe	1 = Référence	n.d	RCMa : 1.63 (ICr 95% 1.03; 2.59) Probabilité bayésienne de supériorité=98 %	↑	
						Choc	RCMa : 1.29 (ICr 95% 0.81; 2.02) Probabilité bayésienne de supériorité=86 %	Φ					
							Durée aux SI	Dose fixe	1 = Référence	n.d	RCMa : 0.92 (ICr 95% 0.68; 1.24) Probabilité bayésienne de supériorité=29 %	Φ	

Auteur (pays, année)	Type d'étude	Début de l'étude et fin de l'enrôlement	Nombre total de participants (N)	Population (adulte, enfant, condition particulière, sévérité)	Intervention (N)	Comparateur (N)	Paramètres d'intérêts	Résultats rapportés					Conclusions des auteurs
								Résultats intervention	Résultats comparateur	p	RR, RC, RA (IC à 95 %)	Direction de l'effet (Φ ↑ ↓)	
											%		
								Choc				RCMa : 0.85 (ICr 95% 0.62; 1.15) Probabilité bayésienne de supériorité=14 %	
							Durée d'hospitalisation	Dose fixe	1 = Référence	n.d	RCMa : 0.97 (ICr 95% 0.72; 1.32) Probabilité bayésienne de supériorité=43 %	Φ	
								Choc			RCMa : 0.93 (ICr 95% 0.69; 1.26) Probabilité bayésienne de supériorité=31 %		
							Échelle OMS au jour 14	Dose fixe		n.d.	RCMa : 1.29 (ICr 95% 0.83; 2.05) Probabilité bayésienne de supériorité=87 %	Φ	
								Choc	1 = Référence		RCMa : 1.03 (ICr 95% 0.65; 1.65) Probabilité		

Auteur (pays, année)	Type d'étude	Début de l'étude et fin de l'enrôlement	Nombre total de participants (N)	Population (adulte, enfant, condition particulière, sévérité)	Intervention (N)	Comparateur (N)	Paramètres d'intérêts	Résultats rapportés					Conclusions des auteurs
								Résultats intervention	Résultats comparateur	p	RR, RC, RA (IC à 95 %)	Direction de l'effet (Φ \uparrow \downarrow)	
											bayésienne de supériorité=55 %		
							Progression vers intubation, ECMO ou mort - n/tot (%)	Dose fixe 23/50 (46)	37/48 (77)	n.d	RCMa : 2.74 (ICr 95% 1.18; 6.56) Probabilité bayésienne de supériorité=99 %	\uparrow	
						Choc 42/70 (60)	RCMa : 1.24 (ICr 95% 0.56; 2.82) Probabilité bayésienne de supériorité=70 %	Φ					
							EI sérieux - n/tot (%)	Dose fixe 4/137 (3)	1/101 (1)	n.d	n.d	Φ	
						Choc 5/141 (4)							
Dequin et coll. (CAPE COVID)2020 (France)	ECRA à double insu	07 mars au 01 juin 2020	149	Patients admis en SI pour une détresse respiratoire liée au COVID-19	Hydrocortisone (n=76)	Placébo (n=73)	Échec au traitement (Mortalité, ventilation mécanique ou oxygénation à haut débit) (paramètre d'intérêt primaire) - n/tot (%)	32/76 (42.1)	37/73 (50.7)	0.29	Diff. = -8.6 (-24.9 ; 7.7)	Φ	In this study of critically ill patients with COVID-19 and acute respiratory failure, low-dose hydrocortisone, compared with placebo, did not significantly reduce treatment failure (defined as death or persistent respiratory support) at day 21. However, the study was stopped early and likely was underpowered to find a statistically and clinically important difference in the primary outcome.
						Intubation chez patients non ventilés	8/16 (50)	12/16 (75)	n.d	n.d	n.a		

Auteur (pays, année)	Type d'étude	Début de l'étude et fin de l'enrôlement	Nombre total de participants (N)	Population (adulte, enfant, condition particulière, sévérité)	Intervention (N)	Comparateur (N)	Paramètres d'intérêts	Résultats rapportés					Conclusions des auteurs	
								Résultats intervention	Résultats comparateur	p	RR, RC, RA (IC à 95 %)	Direction de l'effet (Φ ↑ ↓)		
							au début - n/tot (%)							
							Allongés sur le ventre - n/tot (%)	36/76 (47.4)	39/73 (53.4)	0.47	RRI = 0.85 (0.55 ; 1.32)	Φ		
							Effets indésirables au jour 28 - n/tot (%)							
							- Infection nosocomiale	28/75 (37.3)	30/73 (41.1)	0.42	RRI = 0.81 (0.49 ; 1.35)	Φ		
							- Bactériémie	6.6%	11.0%	n.d	n.d	n.a		
							- Pneumonie associée à la ventilation	22/75 (29.0)	20/73 (27.4)	n.d	n.d	Φ		
							Patients toujours ventilés au jour 21 - n/tot (%)	17/75 (22.7)	17/73 (23.3)	n.d	n.d	Φ		
							Mortalité au jour 21 - n/tot (%)	11/75 (14.7)	20/73 (27.4)	0.06	Diff. = -12.7 (-25.7 ; 0.3)	Φ		
Tomazini 2020 (Brésil)	ECRA ouvert	17 avril au 23 juin 2020	299	Adultes avec COVID-19 suspectée	Dexaméthasone + soins standards (n=151)	Soins standards (n=148)	Jours en vie sans ventilation mécanique	6.6 (5.0; 8.2)	4.0 (2.9 ; 5.4)	0.04	Diff. ajustée ¹⁴ = 2.26 (0.2 ; 4.38)	↑	Among patients with COVID-19 and moderate or severe ARDS, use of intravenous dexamethasone plus standard	

¹⁴ Selon l'âge et PaO₂/FiO₂ à la base

Auteur (pays, année)	Type d'étude	Début de l'étude et fin de l'enrôlement	Nombre total de participants (N)	Population (adulte, enfant, condition particulière, sévérité)	Intervention (N)	Comparateur (N)	Paramètres d'intérêts	Résultats rapportés					Conclusions des auteurs
								Résultats intervention	Résultats comparateur	p	RR, RC, RA (IC à 95 %)	Direction de l'effet (Φ ↑ ↓)	
				ou confirmée, intubé et sous ventilation mécanique dans les 48h suivant le diagnostic de SDRA modéré à sévère			invasive pendant au moins 48h à 28 jours (paramètre d'intérêt primaire) – Moyenne en jours (IC à 95%)						care compared with standard care alone resulted in a statistically significant increase in the number of ventilator-free days (days alive and free of mechanical ventilation) over 28 days.
						Mortalité à 28 jours - %	56.3	61.5	0.85	RRI ajusté = 0.97 (0.72 ; 1.31)	Φ		
						Statut Clinique au jour 15 (sur une échelle de 1 à 6 ¹⁵) – médiane (EIQ)	5 (3-6)	5 (5-6)	0.07	RC ajusté = 0.66 (0.39 ; 1.13)	Φ		
						Jours hors des SI à 28 jours – Moyenne en jours (IC à 95%)	2.1 (1.0; 4.5)	2.0 (0.8 ; 4.2)	0.50	Diff. ajustée = 0.28 (-0.49 ; 1.02)	Φ		
						Durée sous ventilation mécanique invasive à 28 jours – Moyenne en	12.5 (11.2; 13.8)	13.9 (12.7; 15.1)	0.11	Diff. ajustée = -1.54 (-3.24 ; -0.12)	Φ		

¹⁵ 1, not hospitalized; 2, hospitalized, not requiring supplemental oxygen; 3, hospitalized, requiring supplemental oxygen; 4, hospitalized, requiring non-invasive ventilation or nasal high-flow oxygen therapy; 5, hospitalized, requiring invasive mechanical ventilation or ECMO; and 6, dead

Auteur (pays, année)	Type d'étude	Début de l'étude et fin de l'enrôlement	Nombre total de participants (N)	Population (adulte, enfant, condition particulière, sévérité)	Intervention (N)	Comparateur (N)	Paramètres d'intérêts	Résultats rapportés					Conclusions des auteurs
								Résultats intervention	Résultats comparateur	p	RR, RC, RA (IC à 95 %)	Direction de l'effet (Φ ↑ ↓)	
							jours (IC à 95%)						
							Score SOFA ¹⁶ au jour 7 - Moyenne (IC à 95%)	6.1 (5.5; 6.7)	7.5 (6.9 ; 8.1)	0.004	Diff.ajustée = -1.16 (-1.94 ; -0.38)	↑	
							Effets indésirables - n/tot (%) - Nouvelle infection au jour 28	33/151 (21.9)	43/148 (29.1)	n.d	Diff. Abs= 7.2 (-3.3 ; 17.7)	Φ	
							- Bactériémie	12/151 (7.9)	14/148 (9.5)	n.d	Diff. Abs= 1.5 (-5.5 ; 8.6)	Φ	
							- EI sérieux	5/151 (3.3)	9/148 (6.1)	n.d	Diff. Abs= 2.8 (-2.7 ; 8.2)	Φ	
Horby 2020 (United Kingdom)	Randomized, controlled, open-label, trial	March 19, 2020 to June 8, 2020.	6425 Dexamethasone (n = 2104) Standard care (n = 4321)	Patients hospitalised for COVID-19 (including children and pregnant or breastfeeding women)	Dexamethasone (n = 2104) 6 mg once daily (oral or IV) for up to 10 days (or until discharge if sooner)	Standard care including lopinavir/ritonavir, hydroxychloroquine, azithromycin, tocilizumab or sarilumab (7% received dexamethasone)	<u>28 day mortality (paramètre d'intérêt primaire)- n/tot (%)</u> - all participant - invasive mechanical	482/2104 (22.9) 95/324 (29.3)	1110/4321 (25.7) 283/683 (41.4) 682/2604	<0.001 n.d	RTa = 0.83 (0.75 ; 0.93) RTa = 0.64 (0.51 ; 0.81)	↑ ↑	In patients hospitalized with Covid-19, the use of dexamethasone resulted in lower 28-day mortality among those who were receiving either invasive mechanical ventilation or oxygen alone at randomization but not among those receiving no respiratory support.

¹⁶ Sequential Organ Failure Assessment

Auteur (pays, année)	Type d'étude	Début de l'étude et fin de l'enrôlement	Nombre total de participants (N)	Population (adulte, enfant, condition particulière, sévérité)	Intervention (N)	Comparateur (N)	Paramètres d'intérêts	Résultats rapportés					Conclusions des auteurs
								Résultats intervention	Résultats comparateur	p	RR, RC, RA (IC à 95 %)	Direction de l'effet (Φ \uparrow \downarrow)	
						(n = 4321)	ventilation		(26.2)	n.d	RTa = 0.82 (0.72 ; 0.94)	\uparrow	
							- oxygen only	298/1 279 (23.3)	145/1 034 (14.0)	n.d	RTa = 1.19 (0.91 ; 1.55)	Φ	
							- no oxygen	89/501 (17.8)	500/1 801 (27.8)	n.d	RTa = 1.01 (0.87 ; 1.17)	Φ	
							- \leq 7 days since symptom onset	269/916 (29.4)	604/2 507 (24.1)	n.d	RTa = 0.69 (0.59 ; 0.80)	\uparrow	
							- > 7 days since symptom onset	212/1 184 (17.9)					
							Discharge from hospital within 28 days – n/tot (%);	1 413/2 104 (67.2)	2 745/4 321 (63.5)	n.d	RTa = 1.10 (1.03 ; 1.17)	\uparrow	
							Duration of hospitalization – median days	12	13	n.d	n.d	\uparrow	
							<u>Need of invasive mechanical ventilation or death in non ventilated patients – n/tot (%):</u>						
							- No oxygen	97/501 (19.4)	160/1 034	n.d	RRa = 1.19	Φ	

Auteur (pays, année)	Type d'étude	Début de l'étude et fin de l'enrôlement	Nombre total de participants (N)	Population (adulte, enfant, condition particulière, sévérité)	Intervention (N)	Comparateur (N)	Paramètres d'intérêts	Résultats rapportés					Conclusions des auteurs
								Résultats intervention	Résultats comparateur	p	RR, RC, RA (IC à 95 %)	Direction de l'effet (Φ ↑ ↓)	
							received		(15.5)		(0.95 ; 1.49)		
							- Oxygen only	359/1 279 (28.1)	834/2 604 (32.0)	n.d	RRa = 0.87 (0.79 ; 0.96)	↑	
							- Subtotal	456/1 780 (25.6)	994/3 638 (27.3)	n.d	RRa = 0.92 (0.84 ; 1.01)	Φ	
							<u>Non ventilated patients – n/tot (%)</u> :						
							- Risk of progression to mechanical ventilation	102/ 1780 (5.7)	285/ 3 638 (7.8)	n.d	RRa = 0.77 (0.62 ; 0.95)	↑	
							- Risk of death	387/1 780 (21.7)	827/3 638 (22.7)	n.d	RRa = 0.93 (0.84 ; 1.03)	Φ	
							- Risk of mechanical ventilation or death	456/ 1780 (25.6)	994/3 638 (27.3)	n.d	RRa = 0.92 (0.84 ; 1.01)	Φ	

RRa = Risque relatif ajusté à l'âge; RTa = Rapport de taux ajusté à l'âge

Tableau B5 Appréciation du niveau de preuve scientifique**Dexaméthasone**

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve
Durée d'hospitalisation des patients COVID-19 hospitalisés						
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'un ECRA ouvert de qualité méthodologique élevée avec 6 425 sujets, suggère que la dexaméthasone, comparativement aux soins standards, diminue la durée d'hospitalisation et augmente la probabilité de sortie de l'hôpital des sujets COVID-19 hospitalisés [Horby <i>et al.</i> , 2020]. <i>L'ampleur des effets observés est cependant tenue et aucune analyse stratifiée en fonction des besoins en oxygénothérapie n'est rapportée dans la publication.</i>						
Dexaméthasone	COVID-19 Hospitalisé	Quantité d'études :1 N bras dexaméthasone=2104 N bras soins standards =4321 Devis : 1 ECRA ouvert Biais/limites: Faible Précision : Pas de puissance statistique	Modéré (paramètre d'intérêt secondaire)	Non applicable (une étude)	Faible Durée d'hospitalisation : 12 jours contre 13 jours Sortie de l'hôpital dans les 28 jours : rapport de taux : 1,10 [IC 95%: 1,03; 1,17].	Élevée Faible

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve
Évolution clinique chez patients COVID-19 hospitalisés-Progression vers ventilation mécanique invasive						
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'un ECRA ouvert de qualité méthodologique élevée avec 5 418 sujets suggère que la dexaméthasone, comparativement au standard de soins, diminue les risques que l'état des sujets COVID-19 hospitalisés, sans recours à un support en oxygène ou ayant une oxygénothérapie non invasive (support en oxygène à faible débit, haut débit ou ventilation mécanique non invasive), progresse vers un état nécessitant le recours à une ventilation mécanique invasive [Horby <i>et al.</i> , 2020].						
Dexaméthasone	COVID-19 Hospitalisé sans oxygénation ou sous oxygénation non invasive	Quantité d'études 1 N bras dexaméthasone = 1 780 N bras soins standards = 3 638 Devis : 1 ECRA ouvert Biais/limites: Faible Précision :	Modérée (paramètre d'intérêt secondaire)	Non applicable (une étude)	Modéré Progression vers ventilation mécanique invasive : RRa : 0,77 [IC 95%: 0,62; 0,95]	Élevée Modéré

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve
Évolution clinique chez patients COVID-19 hospitalisés - Durée sous ventilation mécanique invasive						
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'un ECRA ouvert de qualité méthodologique moyenne avec 299 sujets suggère que la dexaméthasone IV, comparativement au standard de soins, diminue la durée moyenne sous ventilation mécanique invasive chez des sujets COVID-19 hospitalisés, sous ventilation mécanique invasive et intubation [Tomazini <i>et al.</i> , 2020].						
Dexaméthasone	COVID-19 Hospitalisé e en soins intensifs	Quantité d'études 1 N bras dexaméthasone = 151 N bras soins standards = 148 Devis : 1 ECRA ouvert Biais/limites: Faible Précision : Pas de puissance statistique	Modérée	Non applicable (une étude)	Modéré Nombre de jours en vie sans ventilation mécanique invasive : Diff. ajustée : 2,26 [IC 95%: 0,20; 4,38]	Faible Faible

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve
Durée de séjour hors des soins intensifs chez patients COVID-19 hospitalisés						
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'un ECRA ouvert de qualité méthodologique moyenne avec 299 sujets suggère que la dexaméthasone IV, comparativement au standard de soins, ne diminue pas la durée du séjour hors des soins intensifs chez des sujets COVID-19 hospitalisés sous ventilation mécanique invasive et intubation [Tomazini <i>et al.</i> , 2020].						
Dexaméthasone	COVID-19 Hospitalisé e en soins intensifs	Quantité d'études 1 N bras dexaméthasone = 151 N bras soins standards = 148 Devis : 1 ECRA ouvert Biais/limites: Faible Précision : Pas de puissance statistique	Faible (paramètre d'intérêt secondaire)	Non applicable (une étude)	Aucun Nombre de jours hors des soins intensifs : Diff. ajustée : 0,28 [IC 95%: -0,49; 1,02]	Faible Faible

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve
Survie/mortalité chez patients COVID-19 hospitalisés ayant recours à une ventilation mécanique invasive						
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication de deux ECRA ouverts de qualité méthodologique élevée ou moyenne et une revue systématique avec méta-analyses de données de 7 ECRA (1 703 sujets) suggère que la dexaméthasone, comparativement au standard de soins, réduit la mortalité toute cause chez des sujets COVID-19 hospitalisés dont l'état nécessite le recours à une ventilation mécanique invasive [Group <i>et al.</i> , 2020; Horby <i>et al.</i> , 2020; Tomazini <i>et al.</i> , 2020].						
<i>Les patients traités avec de l'hydrocortisone, de la méthylprednisolone ou une dose élevée de dexaméthasone (20 mg DIE) seraient, comparativement à ceux traités avec une faible dose de dexaméthasone (6 mg DIE), moins susceptibles de bénéficier du traitement corticostéroïdes en ce qui concerne la mortalité.</i>						
Dexaméthasone	COVID-19 Hospitalisé e avec ventilation mécanique invasive	Quantité d'études : 3 N bras dexaméthasone = 459 N bras soins standards = 823 Devis : 2 ECRA ouvert 1 RS avec MA Biais/limites: Faible Précision : Puissance = 90% pour Horby et coll. uniquement	Élevée	Modérée Une étude primaire (n=1007) et la RS (n=1703) rapportent des résultats en faveur de la dexaméthasone et une étude primaire (n=299) ne rapporte aucune différence entre les groupes	Modéré à élevé RC : 0.64 (0.50; 0,82)	Élevée Modéré à élevé

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve
Survie/mortalité chez patients COVID-19 hospitalisés sous oxygénothérapie non invasive						
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'un ECRA ouvert de qualité méthodologique élevée avec 5 418 sujets suggère que la dexaméthasone, comparativement au standard de soins, réduit la mortalité chez des sujets COVID-19 hospitalisés dont l'état nécessite une oxygénothérapie non invasive (support en oxygène à faible débit, haut débit ou ventilation mécanique non invasive), mais pas chez ceux dont l'état ne requiert pas de support respiratoire [Horby <i>et al.</i> , 2020].						
Dexaméthasone	COVID-19 Hospitalisé e sous oxygénation non invasive ou sans support respiratoire	Quantité d'études 1 N bras dexaméthasone = 1 780 N bras soins standards =3 638 Devis : 1 ECRA ouvert Biais/limites: Faible	Élevée	Non applicable	Faible à modéré Oxygénation non invasive (n = 3 883) Rapport de taux : 0,82 [IC 95%: 0,72; 0,94] Sans support respiratoire (n = 1 535) :	Élevée Modéré

		Précision : Puissance = 90%			Rapport de taux : 1,19 [IC 95%: 0,91; 1,55]		
--	--	--------------------------------	--	--	---	--	--

Hydrocortisone

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve
Durée d'hospitalisation chez patients COVID-19 hospitalisés aux soins intensifs (oxygène à haut débit, ventilation mécanique non invasive ou invasive).						
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'un ECRA ouvert de qualité méthodologique moyenne avec 576 sujets, suggère que l'hydrocortisone IV, comparativement au standard de soins, ne diminue pas la durée d'hospitalisation des sujets COVID-19 hospitalisés aux soins intensifs soumis à une oxygénothérapie [Angus <i>et al.</i> , 2020].						
Hydrocortisone	COVID-19 Hospitalisé en soins intensifs sous oxygénothérapie	Quantité d'études :1 N bras hydrocortisone = 283 N bras soins standards = 146 Devis : 1 ECRA ouvert Biais/limites: Faible à modéré Précision : Pas de puissance statistique	Modérée (paramètre d'intérêt secondaire)	Non applicable (une étude)	Aucun Dose fixe : RCa : 0.97 (0.72; 1.32) Hydrocortisone après un choc RCa : 0.93 (0.69; 1.26)	Modérée Faible

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve
Évolution clinique chez patients COVID-19 hospitalisés en soins intensifs sous oxygénothérapie non invasive ou invasive.						
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'un ECRA à double insu de qualité méthodologique faible avec 149 sujets et d'un ECRA ouvert de qualité méthodologique moyenne avec 576 sujets, suggère que l'hydrocortisone IV, comparativement à un placebo ou au standard de soins, n'apporte pas de bénéfice sur l'évolution clinique des sujets COVID-19 hospitalisés en soins intensifs soumis à une oxygénothérapie [Angus <i>et al.</i> , 2020; Dequin <i>et al.</i> , 2020].						
Hydrocortisone	COVID-19 Hospitalisé en soins intensifs sous oxygénothérapie	Quantité d'études :2 N bras hydrocortisone = 359 N bras soins standards ou placebo = 219 Devis : 1 ECRA ouvert 1 ECRA à double insu Biais/limites: Faible à modéré Précision : Pas de puissance statistique	Modérée	Élevée Les deux études ne rapportent aucune différence statistiquement significative entre les groupes	Aucun Mortalité, Ventilation mécanique ou oxygénation à haut débit : 42,1% contre 50,7%. Jours sans support respiratoire ou cardiovasculaire : 0 jour contre 0 jour	Modérée Modéré

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve
Mortalité patients COVID-19 hospitalisés en soins intensifs sous oxygénothérapie non invasive ou invasive.						
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'un ECRA à double insu de qualité méthodologique faible avec 149 sujets, d'un ECRA ouvert de qualité méthodologique moyenne avec 576 sujets, et d'une revue systématique avec méta-analyses à partir de données de 7 ECRA (1 703 sujets) , dont 3 sur l'hydrocortisone, suggère que l'hydrocortisone IV, comparativement à un placebo ou aux standards de soins, ne permet pas de réduire la mortalité toute cause des sujets COVID-19 hospitalisés aux soins intensifs soumis à une oxygénothérapie [Angus <i>et al.</i> , 2020; Dequin <i>et al.</i> , 2020].						
Hydrocortisone	COVID-19 Hospitalisé en soins intensifs sous oxygénothérapie	Quantité d'études :3 N bras hydrocortisone = 374 N bras soins standards ou placebo = 233 Devis : 1 ECRA ouvert 1 ECRA à double insu 1 RS Biais/limites: Faible à modéré Précision : Pas de puissance statistique	Modéré	Élevée Les trois études ne rapportent aucune différence statistiquement significative entre les groupes	Aucun Mortalité, comprise entre 14,7 et 30% dans le groupe hydrocortisone et entre 27,4 et 33% dans le groupe contrôle.	Modérée Modéré

Méthylprednisolone

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve
Durée d'hospitalisation chez patients COVID-19 hospitalisés sous oxygénothérapie						
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'un ECRA à double insu de qualité méthodologique moyenne avec 393 sujets, suggère que la méthylprednisolone IV, comparativement à un placebo, ne diminue pas la durée d'hospitalisation des sujets COVID-19 hospitalisés soumis à une oxygénothérapie [Jeronimo <i>et al.</i> , 2020].						
Méthylprednisolone	COVID-19 Hospitalisé e sous oxygénothérapie	Quantité d'études :1 N bras méthylprednisolone = 194 N bras placebo = 199 Devis : 1 ECRA à double insu Biais/limites: Faible Précision : Pas de puissance statistique	Modéré (paramètre d'intérêt secondaire)	Non applicable	Aucun Durée d'hospitalisation : 10 jours contre 9 jours	Faible Faible

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve
Besoin en ventilation mécanique chez patients COVID-19 hospitalisés sous oxygénothérapie non invasive						
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'un ECRA à double insu de qualité méthodologique moyenne avec 393 sujets et d'un ECRA à simple insu de qualité méthodologique faible avec 68 sujets, dont les résultats sont incohérents, ne permet de déterminer si la méthylprednisolone IV, comparativement à un placebo ou au standard de soins, diminue les risques que les sujets COVID-19 hospitalisés soumis à une oxygénothérapie non invasive, aient recours à une ventilation mécanique invasive [Edalatifard <i>et al.</i> , 2020; Jeronimo <i>et al.</i> , 2020].						
Méthylprednisolone	COVID-19 Hospitalisé e sous oxygénothérapie non invasive	Quantité d'études :2 N bras méthylprednisolone = 127 N bras placebo = 123 Devis : 1 ECRA à double insu 1 ECRA à simple insu Biais/limites: Faible Précision : Pas de puissance statistique	Modéré (paramètre d'intérêt secondaire)	Faible Une étude (n=62) rapporte des résultats en faveur de la méthylprednisolone sans analyse statistique et une étude (n=188) ne rapporte aucune différence entre les groupes	Aucun à faible Ventilation mécanique : 19,4% contre 16,8% dans une étude (n=188) 5,9% contre 32,1% dans une étude (n=62)	Faible Faible

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve	
Évolution clinique chez patients COVID-19 hospitalisés sous oxygénothérapie non invasive							
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'une étude ouverte à répartition partiellement aléatoire de qualité méthodologique moyenne avec 85 sujets et un ECRA à simple insu de qualité méthodologique faible avec 68 sujets, suggère que la méthylprednisolone IV, comparativement aux soins standards, permet une évolution clinique favorable chez des patients COVID-19 hospitalisés sous oxygénothérapie non invasive [Corral <i>et al.</i> , 2020; Edalatifard <i>et al.</i> , 2020].							
Méthylprednisolone	COVID-19 Hospitalisé e sous oxygénothérapie non invasive	Quantité d'études :2 N bras méthylprednisolone = 90 N bras soins standards = 57 Devis : 1 étude ouverte à répartition partiellement aléatoire Biais/limites: Modéré Précision : Pas de puissance statistique	Faible à modéré	Élevée Les deux études rapportent une amélioration statistiquement significative dans le groupe méthylprednisolone	Modéré Décès, soins intensifs ou ventilation non invasive RRa (ITT) : 0.55 (0.33; 0.91) Durée médiane avant sortie d'hôpital ou mortalité toute cause: 11,62 jours contre 17,61 jours	Faible	Faible

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve	
Survie/Mortalité chez patients COVID-19 hospitalisés sous oxygénothérapie							
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'un ECRA à double insu de qualité méthodologique moyenne avec 393 sujets, d'un ECRA à simple insu de qualité méthodologique faible avec 68 sujets, dont les résultats sont incohérents, et d'une revue systématique avec méta-analyses à partir de données de 7 ECRA (1 703 sujets) , dont 1 sur la méthylprednisolone, ne permet de déterminer si la méthylprednisolone IV, comparativement à un placebo ou au standard de soins, permet de réduire la mortalité toute cause des sujets COVID-19 hospitalisés soumis à une oxygénothérapie [Edalatifard <i>et al.</i> , 2020; Jeronimo <i>et al.</i> , 2020].							
Méthylprednisolone	COVID-19 Hospitalisé e sous oxygénothérapie	Quantité d'études :3 N bras méthylprednisolone = 252 N bras placebo = 250 Devis : 1 ECRA à double insu 1 ECRA à simple insu Biais/limites: Faible Précision : Puissance = 80% pour Jeronimo et coll.	Modéré (paramètre d'intérêt secondaire pour une étude)	Une étude (n=62) rapporte des résultats en faveur de la méthylprednisolone et deux études (n=440) ne rapporte aucune différence entre les groupes	Faible Mortalité au jour 28 : RRI : 0,92 (0,67 ; 1,28) et RRI : 0,91 (0,29 ; 2,87) Survie RRI : 0,29 (0,15; 0,56)	Faible	Faible

Corticostéroïdes

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve
Innocuité chez patients COVID-19 hospitalisés sous ventilation mécanique invasive						
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur une revue systématique avec méta-analyses de données de 7 ECRA de qualité méthodologique moyenne avec 1 703 sujets, suggère que l'usage des corticostéroïdes systémiques (dexaméthasone, hydrocortisone et méthylprednisolone) réduit la mortalité chez des sujets COVID-19 hospitalisés dont l'état nécessite une ventilation mécanique invasive [Group <i>et al.</i> , 2020].						
Corticostéroïdes	COVID-19 Hospitalisé e sous ventilation mécanique invasive	Quantité d'études : 1 N bras corticostéroïdes = 678 N bras soins standards ou placebo = 1 015 Devis : 1 RS avec MA Biais/limites: Faible Précision : Poids de l'étude RECOVERY = 57%	Modéré e à élevée	Non applicable (1 étude)	Modéré à élevé Modèle à effet fixe RC : 0.66 (0.53 ; 0.82) Modèle à effet aléatoire RC : 0,70 (0,48-1,01)	Élevée Modéré à élevé

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve
Innocuité chez patients COVID-19 hospitalisés sous oxygénothérapie.						
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur 6 études primaires et une revue systématique avec méta-analyses de données de 7 ECRA, suggère que l'usage des corticostéroïdes systémiques (dexaméthasone, hydrocortisone et méthylprednisolone) semble sécuritaire chez des sujets adultes atteints de la COVID-19 lorsque ces derniers sont hospitalisés et sous oxygénothérapie. Des effets indésirables connus (infections secondaires) ne peuvent toutefois être exclus [Angus <i>et al.</i> , 2020; Corral <i>et al.</i> , 2020; Dequin <i>et al.</i> , 2020; Edalatfard <i>et al.</i> , 2020; Group <i>et al.</i> , 2020; Jeronimo <i>et al.</i> , 2020; Tomazini <i>et al.</i> , 2020].						
Corticostéroïdes	COVID-19 Hospitalisé e sous oxygénothérapie	Quantité d'études : 7 N bras corticostéroïdes = 1 142 N bras soins standards ou placebo = 920 Devis : 2 ECRA à double insu 1 ECRA à simple insu 2 ECRA ouverts 1 étude ouverte à répartition	Modéré (Paramètre secondaire)	Élevée 6 études ont rapporté des infections secondaires dans les groupes corticostéroïdes et contrôle.	Faible Pas de différence statistiquement significative entre les groupes corticostéroïdes et contrôle.	Élevée Modéré

		partiellement aléatoire 1 RS avec MA					
		Biais/limites: Faible					
		Précision : Pas de puissance statistique					

ANNEXE C

Recommandations cliniques

Tableau C-1 Recommandations cliniques des autorités internationales, des sociétés savantes et de panel d'experts

Jurisdiction	Recommandation
<p>Australie (National COVID-19 Clinical evidence taskforce) – 6 juillet 2020 [National COVID-19 Clinical evidence taskforce, 2020]</p>	<p>Based on the preliminary findings from the RECOVERY trial (described below), the National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce have updated their living guidelines to include conditional recommendations as follows, regarding the use of dexamethasone:</p> <p>Adult Consider using dexamethasone 6mg daily IV or oral for up to 10 days in adults with COVID-19 who are receiving oxygen (including mechanically ventilated patients). Do not routinely use dexamethasone to treat COVID-19 in adults who do not require oxygen. Dexamethasone may still be considered for other evidence-based indications in people who have COVID-19.</p> <p>Pregnant or breastfeeding Consider using dexamethasone 6 mg daily intravenously or orally for up to 10 days in pregnant or breastfeeding women with COVID-19 who are receiving oxygen (including mechanically ventilated patients). Do not routinely use dexamethasone to treat COVID-19 in pregnant or breastfeeding women who do not require oxygen.</p> <p>Children and adolescents Consider using dexamethasone daily intravenously or orally for up to 10 days in children and adolescents with COVID-19 who are receiving oxygen (including mechanically ventilated). Do not routinely use dexamethasone to treat COVID-19 in children or adolescents who do not require oxygen.</p>
<p>Australie – 28 août 2020 [New South Wales Health, 2020]</p>	<p>Dexaméthasone: Recommended for use in adults, including pregnant and breastfeeding women, receiving oxygen (including mechanically ventilated patients). Conditional recommendation for children and adolescents receiving oxygen (including those mechanically ventilated).</p>
<p>Belgique (Consensus de cliniciens) – 18 septembre 2020 [Van Ierssel <i>et al.</i>, 2020]</p>	<p>Confirmed COVID-19 Severe disease ≥ 1 of the following: Respiratory rate ≥30/min (adults); ≥40/min (children < 5) ; Blood oxygen saturation ≤93% ; PaO₂/FiO₂ ratio <300 ; Lung infiltrates >50% of the lung field within 24-48 hours</p> <p>Dexamethasone 6 mg once a day for up to 10 days (or until hospital discharge if sooner), IV or PO, for which more evidence is available in those with symptom duration > 7 days; case by case decision for children and pregnant women pending additional results and with the respective specialists. Consider start remdesivir, preferentially if symptoms < 5 days.</p>

	<p>Confirmed COVID-19 Critical disease \geq 1 of the following: Acute Respiratory Distress Syndrome ; Sepsis ; Altered consciousness ; Multi-organ failure</p> <p>Dexamethasone 6 mg IV once a day for 10 days : case by case decision for children and pregnant women pending additional results and with the respective specialists</p> <p>As summarized in the executive summary table, we recommend that dexamethasone be considered as a standard of care in severe and critical COVID-19 disease. In patients requiring supplemental oxygen, remdesivir may be considered but with a fixed set of key precautions to follow</p>
<p>Canada (Santé Canada) – 31 août 2020 [Santé Canada, 2020]</p>	<p>Pour les patients adultes hospitalisés atteints de la COVID-19 qui ont besoin d'un apport en oxygène ou d'une ventilation mécanique, les cliniciens doivent envisager sérieusement l'administration de 6 mg de dexaméthasone IV par jour pendant 10 jours (ou jusqu'à la sortie de l'hôpital si celle-ci a lieu plus tôt) ou une dose équivalente de glucocorticoïdes.</p>
<p>États-Unis (NIH) – 09 octobre [NIH, 2020]</p>	<p>For Hospitalized Patients with COVID-19 Who Require Supplemental Oxygen but Who Do Not Require Delivery of Oxygen Through a High-Flow Device, Noninvasive Ventilation, Invasive Mechanical Ventilation, or Extracorporeal Membrane Oxygenation</p> <p>The options below are listed in order of preference; however, all these options are considered acceptable.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Remdesivir 200 mg intravenously (IV) for 1 day, followed by remdesivir 100 mg IV for 4 days or until hospital discharge, whichever comes first (A1); <i>or</i> • A combination of remdesivir (dose and duration as above) plus dexamethasone 6 mg IV or orally for up to 10 days or until hospital discharge (BIII); <i>or</i> • If remdesivir cannot be used, dexamethasone may be used instead (BIII). <p>For Hospitalized Patients with COVID-19 Who Require Delivery of Oxygen Through a High-Flow Device or Noninvasive Ventilation but Not Invasive Mechanical Ventilation or Extracorporeal Membrane Oxygenation</p> <p>The options below are listed in order of preference; however, both options are considered acceptable.</p> <ul style="list-style-type: none"> • A combination of dexamethasone plus remdesivir at the doses and durations discussed above (AIII); <i>or</i> • Dexamethasone alone at the dose and duration discussed above (A1). <p>For Hospitalized Patients with COVID-19 Who Require Invasive Mechanical Ventilation or Extracorporeal Membrane Oxygenation</p> <p>The options below are listed in order of preference; however, both options are considered acceptable.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dexamethasone at the dose and duration discussed above (A1); <i>or</i> • Dexamethasone plus remdesivir for patients who have recently been intubated at the doses and durations discussed above (CIII). <p>Dexamethasone</p> <p>- On the basis of the preliminary report from the Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy (RECOVERY) trial, the COVID-19 Treatment Guidelines Panel (the Panel) recommends using dexamethasone 6 mg per day for up to 10 days or until hospital discharge, whichever comes first, for the treatment of COVID-19 in hospitalized patients who are mechanically ventilated (A1) and in hospitalized patients who require supplemental oxygen but who are not mechanically ventilated (B1).</p> <p>- The Panel recommends against using dexamethasone for the treatment of COVID-19 in patients who do not require supplemental oxygen (A1).</p>

	<p>- If dexamethasone is not available, the Panel recommends using alternative glucocorticoids such as prednisone, methylprednisolone, or hydrocortisone (see Additional Considerations in the Corticosteroids section for dosing recommendations) (AIII).</p> <p>The total daily dose equivalencies for these drugs to dexamethasone 6 mg (oral or intravenous [IV]) are:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Prednisone 40 mg ○ Methylprednisolone 32 mg ○ Hydrocortisone 160 mg <p>Half-life, duration of action, and frequency of administration vary among corticosteroids.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>Long-acting corticosteroid</i>: dexamethasone; half-life: 36 to 72 hours, administer once daily. ○ <i>Intermediate-acting corticosteroids</i>: prednisone and methylprednisolone; half-life: 12 to 36 hours, administer once daily or in two divided doses daily. ○ <i>Short-acting corticosteroid</i>: hydrocortisone; half-life: 8 to 12 hours, administer in two to four divided doses daily.
<p>États-Unis (NIH) – 01 septembre 2020 [American Academy of Pediatrics, 2020]</p>	<p>Clinicians who suspect MIS-C in a child should use a multidisciplinary approach involving many pediatric specialists, which may include but is not limited to cardiology, infectious disease, immunology, hematology, rheumatology, pediatric hospital medicine, and critical care, to guide individual patient treatment.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Some patients have also been treated with steroid therapy (ranging from 2 to 30 mg/kg/day of methylprednisolone depending on severity of illness) and biologics (eg, anakinra, 2 to 10 mg/kg/day, subcutaneously or intravenously, divided every 6 to 12 hours). If the patient has laboratory or imaging evidence of myocarditis or findings concerning for coronary artery aneurysms, discussion with pediatric cardiology is suggested prior to use of steroids. • Patients treated with steroids and/or biologics often go home with a 3-week taper of steroids and/or biologics. • Given the need for early intervention and the need to initiate treatment for multiple possible etiologies, many patients have received concurrent antibiotic therapy.
<p>États-Unis (NIH) – 16 septembre 2020 [Sanford Guide, 2020]</p>	<p>Patients with hypoxia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dexamethasone <ul style="list-style-type: none"> ○ 6 mg once daily IV or po x 10 days for patients on supplemental oxygen or receiving mechanical ventilation ○ Do not use in patients who do not require supplemental oxygen or mechanical ventilation: no benefit, possible harm. • Critical illness, hospitalized in ICU, on mechanical ventilation. <ul style="list-style-type: none"> ○ Steroids: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Refractory shock: consider low dose hydrocortisone ▪ Dexamethasone: see Primary Regimens above
<p>États-Unis (IDSA) – 25 septembre 2020 [IDSA, 2020]</p>	<p>Among hospitalized critically ill patients* with COVID-19, the IDSA guideline panel recommends dexamethasone rather than no dexamethasone. (Strong recommendation, Moderate certainty of evidence)</p> <p>Among hospitalized patients with severe**, but non-critical, COVID-19 the IDSA guideline panel suggests dexamethasone rather than no dexamethasone. (Conditional recommendation, Moderate certainty of evidence)</p>

	<p>Among hospitalized patients with non-severe*** COVID-19 without hypoxemia requiring supplemental oxygen, the IDSA guideline panel suggests against the use of glucocorticoids. (Conditional recommendation, Low certainty of evidence)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Remark: If dexamethasone is unavailable, equivalent total daily doses of alternative glucocorticoids may be used. Dexamethasone 6 mg IV or PO for 10 days (or until discharge) or equivalent glucocorticoid dose may be substituted if dexamethasone unavailable. Equivalent total daily doses of alternative glucocorticoids to dexamethasone 6 mg daily are methylprednisolone 32 mg and prednisone 40 mg. <p>*Critical illness is defined as patients on mechanical ventilation and ECMO. Critical illness includes end organ dysfunction as is seen in sepsis/septic shock. In COVID-19, the most commonly reported form of end organ dysfunction is ARDS</p> <p>**Severe illness is defined as patients with SpO₂ ≤94% on room air, including patients on supplemental oxygen.</p> <p>***Non-severe illness is defined as patient with a SpO₂ > 94% not requiring supplemental oxygen.</p>
France (HAS) – 23 septembre 2020 [HAS, 2020]	Aucune prise de position récente sur l'usage des corticosteroides chez les sujets COVID-19 hospitalisés.
Mondial (OMS) – 02 septembre 2020 [WHO, 2020b]	<p>We recommend systemic corticosteroids for the treatment of patients with severe and critical COVID-19.</p> <p>We suggest not to use corticosteroids in the treatment of patients with non-severe COVID-19 as the treatment brought no benefits and could even prove harmful. Treatment should be under supervision of a clinician.</p>
Royaume-Uni (NICE) [NICE, 2020]	<p>Offer dexamethasone or hydrocortisone to people with severe or critical COVID-19 (in line with updated WHO guidance); that is, people with any of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> - acute respiratory distress syndrome (ARDS) - sepsis or septic shock - other conditions that would normally need life-sustaining therapies such as ventilation or vasopressor therapy - signs of severe respiratory distress - oxygen saturation < 90% (or deteriorating) on room air - increased respiratory rate (>30 breaths per minute in adults and children over 5 years). <p>Corticosteroids should not normally be used in people with COVID-19 that is not severe or critical, because there is the possibility of harm to such people</p> <p>The recommended dosage and duration of treatment for adults is:</p> <ul style="list-style-type: none"> • For dexamethasone: 6 mg once a day orally for 7 to 10 days (three 2 mg tablets or 15 ml of 2 mg/5 ml oral solution) or 6 mg once a day intravenously for 7 to 10 days (1.8 ml of 3.3 mg/ml ampoules [5.94 mg]). • For hydrocortisone: 50 mg every 8 hours intravenously (0.5 ml of 100 mg/ml solution, powder for solution for injection/infusion is also available). This may be continued for up to 28 days for patients with septic shock. <p>Treatment should stop if the person is discharged from hospital before the 10 day course is completed.</p>
Royaume-Uni [Harwood <i>et al.</i> , 2020]	<p>Clinical management of children with PIMS-TS</p> <p>First-line therapy for all children is intravenous immunoglobulin at a dose of 2 g/kg, calculated using ideal bodyweight, which can be administered in a single or divided dose depending on the clinical picture and cardiac function</p>

	<p>A second dose of intravenous immunoglobulin might be considered for children who have not responded or partially responded to the first dose</p> <p>All children who meet the criteria for the RECOVERY trial should be invited to participate in the first stage of randomisation for the trial</p> <p>High-risk children include those younger than 12 months and those with coronary artery changes; these children should be given early intravenous methylprednisolone (10-30 mg/kg; alongside intravenous immunoglobulin)</p> <p>Second-line therapy is intravenous methylprednisolone (10–30 mg/kg) and should be considered as the next treatment option for children who remain unwell 24 h after infusion of intravenous immunoglobulin, particularly if they have ongoing pyrexia</p> <p>Gastric protection (eg, omeprazole) should be given to children on high-dose steroids</p> <p>Biological therapy should be considered as a third-line option in children who do not respond to intravenous immunoglobulin and methylprednisolone;</p>
<p>Écosse [Government, 2020]</p>	<p>Dexamethasone or hydrocortisone should be offered to people with severe or critical COVID-19 (in line with updated WHO guidance); that is, people with any of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> • acute respiratory distress syndrome (ARDS) • sepsis or septic shock • other conditions that would normally need life-sustaining therapies such as ventilation or vasopressor therapy • signs of severe respiratory distress • oxygen saturation 30 breaths per minute in adults and children over 5 years). <p>Corticosteroids should not be used in non-critical COVID-19 disease.</p> <p>For dexamethasone the recommended adult dose schedule (as applied from the WHO guidance) is:</p> <ul style="list-style-type: none"> • For dexamethasone 2mg tablets: dosage three tablets once a day for 7-10 days • For dexamethasone 2mg/5mL oral solution: dosage 15mL once a day for 7-10 days • For dexamethasone 3.3mg/mL intravenous 1ml ampoules: dosage 1.8mL (5.94mg) once a day for 7-10 days <p>Treatment should stop if the patient is discharged from hospital within 10 days.</p> <p>For patients able to swallow and in whom there are no significant concerns about enteral absorption, tablets should be prescribed. IV administration should only be used where tablets or oral solution are not appropriate, or not available.</p> <p>When prescribing dexamethasone consideration needs to be given to the gastric ulcer protection effect of proton pump inhibitors according to local hospital policy.</p> <p>For hydrocortisone the recommended adult dose schedule (as applied from the WHO guidance) is:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 50mg hydrocortisone administered intravenously three times per day for 7-10 days • A longer low dose duration can be considered for patients with septic shock

ANNEXE D

Liste des experts invités à se prononcer

- Dr Marc Afilalo MD, MCFP(EM), CSPQ, urgentologue, Hôpital général Juif de Montréal, CIUSSS du Centre-Ouest-de-l'Île-de-Montréal
- Dr Hamed Al-Bachari MD, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, Hôpital Charles-LeMoyne, Greenfield Park, CISSS de la Montérégie-Centre
- Dre Christine Arsenault MD, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal, CIUSSS du Nord-de-l'Île-de-Montréal
- Dre Julie Autmizguine MD, MHS, FRCPC, pédiatre-infectiologue, CHU-Sainte-Justine, Montréal
- M. Luc Bergeron, B.pharm., M.Sc., FCSHP, pharmacien, CHUQ-CHUL, Québec, CIUSSS de la Capitale-Nationale
- Dr Guy Boivin MD, M.Sc., FRCPC, microbiologiste-infectiologue, CHUQ-CHUL, Québec, CIUSSS de la Capitale-Nationale
- Dr Alexandre Boudreault MD, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, CHUQ-Hôtel-Dieu, Québec, CIUSSS de la Capitale-Nationale
- Dr Marc Brosseau MD, FRCPC, pneumologue-intensiviste, Hôpital Maisonneuve-Rosemont, Montréal, CIUSSS de l'est-de-l'Île-de-Montréal
- Mme Rosa Boudjemai, B. pharm., M.Sc., BCCCP, pharmacienne, Hôpital Juif de Montréal, CIUSSS du Centre-Ouest-de-l'Île-de-Montréal
- Dr Hugo Chapdelaine MD, FRCPC, immunologue, directeur de la clinique d'immunodéficience primaire de l'adulte, Institut de recherches cliniques de Montréal
- Dr David Claveau MD, FRCPC, urgentologue-intensiviste, Centre hospitalier affilié universitaire régional de Trois-Rivières, CIUSSS de la Mauricie-et-du-Centre-du-Québec
- Dre Andréanne Côté MD, FRCPC, pneumologue-intensiviste, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec – Université Laval, Québec
- Mme Alexandra Covrig, PharmD, M.Sc., pharmacienne, Hôtel-Dieu de Lévis, CISSS de Chaudière-Appalaches
- M. Gabriel Dallaire, PharmD, M.Sc., pharmacien, Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal, CIUSSS du Nord-de-l'Île-de-Montréal
- Dr Jeannot Dumaresq MD, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, Hôtel-Dieu de Lévis, CISSS de Chaudière-Appalaches

Dr Charles-Langis Francoeur MD, M.Sc., FRCPC, interniste-intensiviste, CHUQ-Hôpital de l'Enfant-Jésus, CIUSSS de la Capitale-Nationale¹⁷

Mme Mélanie Gilbert, B. pharm., M.Sc., pharmacienne, CHUS, CIUSSS de l'Estrie

Dre Sophie Gosselin MD, FRCPC, CSPQ, FACMT, FAACT, urgentologue, toxicologue, Hôpital Charles-LeMoine, Greenfield Park, CISSS de la Montérégie-Centre

Dr Simon Grandjean-Lapierre MD, M.Sc., FRCPC, microbiologiste-infectiologue, Centre universitaire de l'Université de Montréal CIUSSS du centre-sud-de-l'île-de-Montréal

Dr Elie Haddad MD, PhD., FRCPC, immunologue, CHU-Sainte-Justine, Montréal

Dre Claude-Émilie Jacob MD, FRCPC, CHUS, CIUSSS de l'Estrie

Dr Philippe Jutras MD, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, Hôpital de Rimouski, CISSS Bas-St-Laurent

Dre Fatima Kakkar MD, FRCPC, pédiatre-infectiologue, CHU-Sainte-Justine, Montréal

Dr Ling Yuan Kong MD, FRCPC, DTM&H, microbiologiste-infectiologue, Hôpital général Juif de Montréal, CIUSSS du Centre-Ouest-de-l'Île-de-Montréal

Mme Lyne Labreque, PhD, biochimiste, Centre universitaire de l'Université de Montréal, CIUSSS du centre-sud-de-l'île-de-Montréal (uniquement pour les analyses de laboratoire).

Mme Stéphanie Lam, PharmD clinical Pharmacist, M.Sc., pharmacienne, Hôpital général Juif de Montréal

Dr Jean-Michel Leduc MD, MMED, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal, CIUSSS du Nord-de-l'Île-de-Montréal

Dre Florence Legrozoizo MD, FRCPC, CHUQ-CHUL, CIUSSS de la Capitale-Nationale

Dr Vilayvong Lougnarath MD, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, CHUQ / hôpital Enfant-Jésus, CIUSSS de la Capitale-Nationale

Dre Me-Linh Luong MD, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, Hôpital général Juif de Montréal, CIUSSS du Centre-Ouest-de-l'Île-de-Montréal

Dr Anton Mak MD, M.Sc., FRCPC, microbiologiste-infectiologue, Hôpital Charles-LeMoine, Greenfield Park, CISSS de la Montérégie-Centre

M. Christopher Marquis, B. pharm., M.Sc., pharmacien, CHU-Sainte-Justine, Montréal

Dr François Ménard MD, M.Sc., FRCPC, microbiologiste-infectiologue, Hôpital de Chicoutimi, CIUSSS du Saguenay-Lac-Saint-Jean.

Dre Julie Morisset MD, FRCPC, pneumologue, Centre universitaire de l'Université de Montréal, CIUSSS du centre-sud-de-l'île-de-Montréal

¹⁷ Participation en octobre 2020 seulement

Dr Jesse Papenburg MD, M.Sc., FRCPC, Hôpital de Montréal pour enfant, CIUSSS de l'Ouest-de-l'Île-de-Montréal

Dre Louise Passerini MD, DESS bioéthique, FRCPC, pneumologue-intensiviste, Hôpital Charles-Le Moyne, Greenfield Park, CISSS de la Montérégie-Centre¹⁸

Dre Claudia Rocherfort MD, FRCPC, DTM&H, microbiologiste-infectiologue, Centre hospitalier affilié universitaire régional de Trois-Rivières, CIUSSS de la Mauricie-et-du-Centre-du-Québec

Dre Nadia Roumeliotis MD, PhD., MDCM, intensiviste-pédiatre, CHU-Sainte-Justine, Montréal

Dr Alexis Turgeon MD, M.Sc., FRCPC, interniste-intensiviste, CHUQ-Hôpital de l'Enfant-Jésus, CIUSSS de la Capitale-Nationale¹⁹

Dr Louis Valiquette MD, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, CHUS, CIUSSS de l'Estrie

Dre Isabelle Viel-Thériault MD, FRCPC, pédiatre-infectiologue, CHUQ-CHUL, Québec, CIUSSS de la Capitale-Nationale

Dr Han Ting Wang MD, M.Sc., FRCPC, interniste-intensiviste, Hôpital Maisonneuve-Rosemont, CIUSSS de l'est-de-l'Île-de-Montréal.

Dr Karl Weiss MD, M.Sc., FRCPC, microbiologiste-infectiologue, Hôpital général Juif de Montréal, CIUSSS du Centre-Ouest-de-l'Île-de-Montréal, président de l'association des microbiologistes-infectiologues du Québec

¹⁸ Participation en octobre 2020 seulement

¹⁹ Participation en octobre 2020 seulement



Siège social

2535, boulevard Laurier, 5^e étage
Québec (Québec) G1V 4M3
418 643-1339

Bureau de Montréal

2021, avenue Union, 12^e étage, bureau 1200
Montréal (Québec) H3A 2S9
514 873-2563
inesss.qc.ca