

3 août 2020

Réponse
rapide

COVID-19 et dexaméthasone

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

Cette réponse rapide 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 : 978-2-550-87031-9

© 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. 43 p.

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

COVID-19 et dexaméthasone

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 sommaire 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, la sélection et l'évaluation de la qualité méthodologique des études ne reposent pas sur une méthode systématique selon les normes habituelles à l'INESSS. Par ailleurs, la position ne découle pas d'un processus de consultation élaboré avec des experts. Dans les circonstances d'une telle urgence de santé publique, l'INESSS reste à l'affût de toutes nouvelles données susceptibles de lui faire modifier cette réponse.

POSITION DE L'INESSS

En se basant sur la documentation scientifique disponible au moment de sa rédaction et malgré l'incertitude existante dans cette documentation et dans la démarche utilisée, l'INESSS estime que:

Basé sur la publication de résultats préliminaires d'un essai comparatif à répartition aléatoire (ECRA) ouvert, l'état actuel des connaissances scientifiques est encourageant et positionne la dexaméthasone comme un traitement à visée thérapeutique potentiel chez des patients COVID-19 hospitalisés dans un état grave ou critique qui nécessite un recours à l'oxygénothérapie. Chez ces patients, son usage pourrait être considérée au cas par cas si les bénéfices escomptés surpassent les risques.

- *L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication de résultats préliminaires d'un ECRA ouvert suggère que la dexaméthasone, comparativement aux soins standards seuls,*
 - *réduit la mortalité chez des patients COVID-19 hospitalisés ayant des besoins en oxygénothérapie, avec un impact clinique plus important chez les patients nécessitant le recours à une ventilation mécanique invasive [Niveau de preuve scientifique : modéré].*
 - *diminue les risques que les patients COVID-19 hospitalisés, sans oxygénation ou sous oxygénation non invasive, aient recours à une ventilation mécanique invasive [Niveau de preuve scientifique : modéré].*
 - *diminue la durée d'hospitalisation et augmente la probabilité de sortie de l'hôpital des patients COVID-19 hospitalisés. L'ampleur des effets observés est cependant ténue [Niveau de preuve scientifique : faible].*

- *L'état actuel des connaissances scientifiques ne permet pas d'apprécier l'innocuité de la dexaméthasone chez des patients COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation [Niveau de preuve scientifique : insuffisant].*

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.

À la demande du MSSS, l'INESSS a évalué la place de ce médicament dans le traitement de la COVID-19. Il est 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 résultats préliminaires de l'étude dans le *New England Journal of Medicine* le 17 juillet dernier, il a été convenu par l'INESSS de mettre à jour cette réponse.

1. MÉTHODOLOGIE

Questions d'évaluation

Est-ce que la dexaméthasone est efficace et sécuritaire pour traiter les patients (adulte, enfant, femme enceinte) COVID-19 confirmés dont l'état grave ou critique exige une hospitalisation et une oxygénothérapie?

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 dont la dexaméthasone dans le traitement de la COVID-19?

Type de revue de littérature : revue rapide non systématique

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 : *dexamethasone*, *COVID-19*, *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*, *SARS-CoV-2*. La stratégie est disponible à l'annexe A. Pour les études cliniques en cours, le repérage a été effectué par un professionnel scientifique en utilisant le nom des médicaments. Pour la physiopathologie de la COVID-19 et les mécanismes d'action de la dexaméthasone, 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 *dexamethasone*, *acute respiratory distress syndrome*, *ARDS*, *anti-inflammatory effect*, *immunomodulatory effect*.

Bases de données consultées (à partir du 17 mars 2020, mise à jour 28 juillet 2020) : MEDLINE, EMBASE, EBM Reviews, Tripdatabase, Cochrane, plateforme medRxIV, ClinicalTrials.

Autres sources de données (à partir du 17 mars 2020, mise à jour 29 juillet 2020) : Agences de santé publique (Québec, Canada, France), sites web de ministères de la santé d'autre pays (Royaume-Uni, Australie, Belgique, France), Organisation mondiale de la santé (OMS), *Centers for disease control* aux États-Unis (CDC). La monographie du produit générique a été consultée.

Sélection des publications :

La sélection à partir du titre et du résumé des documents permettant de répondre aux questions d'évaluation 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. Quant au processus de mise à jour de la littérature scientifique, un bibliothécaire est mis à contribution et un professionnel scientifique valide la

pertinence de conserver les études transmises en se basant sur les critères d'inclusion et d'exclusion. Pour les documents portant sur la physiopathologie de la COVID-19, les revues systématiques et narratives publiées en 2020 ont été retenues. Pour ceux portant sur la dexaméthasone, les revues publiées après 2010 ont été retenues. Les bibliographies des revues retenues ont été utilisées pour repérer les sources primaires ou d'autres documents pertinents à la compréhension.

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

L'extraction des données scientifiques, répondant aux questions d'évaluation, tirées des études cliniques publiées contenant un groupe comparateur, a été faite par un professionnel scientifique et elles ont été validées par un second. L'extraction des caractéristiques des études cliniques en cours a été réalisée par un seul professionnel scientifique. 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 est présenté à l'annexe B. Pour l'état des connaissances scientifiques, une synthèse descriptive a été réalisée.

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

Inclusion	
Population	COVID-19 confirmée, COVID-19 suspectée, prophylaxie pré-post-exposition SRAS-CoV 2
Intervention	Dexaméthasone, soins standards, autre médicament
Comparateur	Placebo, soins standards, autre posologie ou durée
Paramètres d'intérêt	Besoin en oxygénation/ventilation, admission aux soins intensifs, sortie de l'hôpital, mortalité, effets indésirables
Langue	Les études publiées dans d'autres langues ont été incluses 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 études ont été extraites du résumé.

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 dont 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.

Exclusion	
Population	Autres que COVID-19
Devis	Rapport de cas ; série de cas ; étude descriptive ; étude de cohorte sans comparateur (ne s'applique que pour l'efficacité ; pas pour l'innocuité), étude de cohorte avec comparateur < 30 sujets ; résumé d'étude sans l'article complet ; lettre à l'éditeur, éditorial
Intervention	Produits sanguins, traitement non pharmacologique, médicament dans la prise en charge globale et non ciblé COVID-19
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 ou prophylaxie pré/post-exposition au SRAS-CoV 2 (pour les modalités d'usage d'autres indications ont été considérées, p.ex. polyarthrite rhumatoïde, lupus érythémateux disséminé)
Intervention	Prévention ou prise en charge thérapeutique et suivi
Professionnels ciblés	Médecins
Paramètres d'intérêt	Recommandations, position sur l'usage de la dexaméthasone chez des patients hospitalisés dans un état grave ou critique.
Contexte de soins	Milieu hospitalier, soins intensifs
Type de documents	Guide de pratique clinique, position, opinion d'experts, ouvrage de référence, protocoles cliniques, monographies
Langue	Français, anglais, italien, espagnol

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). 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 41 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, 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 1^{ère} mise à jour, les experts n'ont pas été consultés.

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.

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.

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 aigüe 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 dexaméthasone 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 sous 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 observée entre les groupes pour ce qui a trait aux effets indésirables. Ainsi, la dexaméthasone a été identifiée comme une option thérapeutique potentielle dans les formes sévères de COVID-19.

La dexaméthasone est actuellement indiquée 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 [Boehringer Ingelheim; Omega; Sandoz; Sterimax]

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

Description des études retenues pour l'efficacité

En date du 28 juillet, les résultats d'un ECRA ouvert avec des sujets COVID-19 hospitalisés (y compris des enfants, des femmes enceintes ou qui allaitent) dans un état grave ou critique dans lequel la dexaméthasone (en plus des soins standards) a été utilisée pour en apprécier les bénéfices potentiels a été répertorié [Horby *et al.*, 2020]. Il s'agit d'une publication de résultats préliminaires dont les caractéristiques sont présentées dans le tableau B-1 de l'annexe. Cette étude rapporte les résultats d'un bras de traitement 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 soins standards⁵. Les soins standards utilisés comme comparateur pouvaient inclure l'association lopinavir/ritonavir, l'hydroxychloroquine, l'azithromycine, le tocilizumab ou le sarilumab. Par ailleurs, 7 % des patients du groupe comparateur ont également reçu de la dexaméthasone. Les patients du groupe dexaméthasone ont 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. Pour les enfants, le protocole prévoyait une dose de 150 µg/kg DIE avec une dose maximale de 6 mg, alors que pour les femmes enceintes ou qui allaitent, le protocole⁶ prévoyait de remplacer la dexaméthasone par 40 mg de prednisolone *per os* ou par deux injections IV de 80 mg d'hydrocortisone par jour (6 femmes enceintes ont été incluses dans l'étude mais aucune précision n'est donnée pour les enfants ou les femmes qui allaitaient). Les paramètres cliniques d'intérêts étaient la mortalité (toute cause) à 28 jours, la durée d'hospitalisation, le taux de sortie de l'hôpital dans les 28 jours ayant suivi le début du traitement et l'évolution clinique des patients. Pour tous les paramètres évalués, les analyses ont été réalisées en intention de traiter et la puissance statistique visée a été obtenue (90 %). Les tests statistiques utilisés par les auteurs permettaient de prendre en compte les facteurs confondants (i.e. pour la survie, la méthode de Kaplan-Meier avec un modèle de régression de Cox a été utilisée afin de modéliser l'effet simultanée de plusieurs variables). Lors de la répartition aléatoire, l'âge moyen était de 1,1 an plus élevé chez les sujets du groupe dexaméthasone que chez ceux du groupe de soins standards. Afin de prendre en

⁵ <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)

⁶ <https://www.recoverytrial.net/files/recovery-protocol-v6-0-2020-05-14.pdf> (page consultée le 17 juin 2020)

considération ce déséquilibre, les estimations ont été ajustées pour l'âge dans les catégories moins de 70 ans, 70-79 ans et 80 ans et plus.

Résultats sur la durée d'hospitalisation et le pourcentage de sortie de l'hôpital

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 jours⁷). 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 [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

Parmi les sujets sous oxygénation non invasive ou sans oxygénation, 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 (RR: 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]).

Chez les sujets non ventilés mécaniquement (oxygénation non invasive ou sans oxygénation), ceux du groupe dexaméthasone avaient 8 % moins de chance d'avoir besoin de ventilation mécanique invasive ou de mourir (25,6 % contre 27,3 %; risque relatif (RR): 0,92 [IC 95%: 0,84; 1,01]) comparativement au groupe contrôle, une différence non statistiquement significative. L'effet estimé était en revanche significatif parmi les sujets sous oxygénation non invasive au début de l'étude avec une diminution statistiquement significative 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].

Résultats sur la survie/mortalité

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 aux soins standards, la dexaméthasone diminue la mortalité des patients 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 patients 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 patients ayant reçu une oxygénothérapie 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 soins standards 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

⁷ Écart interquartile non mentionné

ajustement pour l'âge. Par ailleurs, il a aussi été rapporté que la mortalité à 28 jours des patients 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 reçu d'intervention respiratoire (14 %).

Appréciation de la preuve scientifique

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication de résultats préliminaires d'un ECRA ouvert, suggère que la dexaméthasone, comparativement aux soins standards, diminue la durée d'hospitalisation et augmente la probabilité de sortie de l'hôpital des patients COVID-19 hospitalisés.

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 préliminaire : faible

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication de résultats préliminaires d'un ECRA ouvert suggère que la dexaméthasone, comparativement aux soins standards, diminue les risques que les patients COVID-19 hospitalisés, sans oxygénation ou sous oxygénation non invasive, aient recours à une ventilation mécanique invasive.

Niveau de preuve scientifique préliminaire : modéré

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication de résultats préliminaires d'un ECRA ouvert suggère que la dexaméthasone, comparativement aux soins standards, réduit la mortalité chez des patients COVID-19 hospitalisés ayant des besoins en oxygénothérapie, avec un impact clinique plus important chez les patients nécessitant le recours à une ventilation mécanique invasive.

Niveau de preuve scientifique préliminaire : modéré

2.1.4. Données cliniques sur l'innocuité

En date du 28 juillet, aucune étude publiée n'a été retracée par la recherche de la littérature scientifique sur l'innocuité associée à l'usage de la dexaméthasone pour des patients COVID-19 hospitalisés dans un état grave ou critique.

Dans la prépublication de Horby et coll. sur l'effet de la dexaméthasone chez les patients 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, la dexaméthasone est contre-indiquée en présence d'une infection fongique, de glaucome, de syndrome de Cushing, d'ulcère gastrique ou duodéal, 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 [Boehringer Ingelheim; Omega; Sandoz; Sterimax]. L'usage de dexaméthasone rend les patients plus susceptibles aux infections, qu'elles soient virales, bactériennes, parasitaires ou fongiques. Son 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 [Boehringer Ingelheim; Omega; Sandoz; Sterimax].

Appréciation de la preuve scientifique

L'état actuel des connaissances scientifiques ne permet pas d'apprécier l'innocuité de la dexaméthasone chez des patients COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation

Niveau de preuve scientifique : insuffisant

2.1.5. Études cliniques en cours

En date du 21 juillet, 11 études cliniques sont en cours de réalisation pour évaluer l'efficacité et l'innocuité de la dexaméthasone, seule ou en combinaison avec d'autres molécules, chez des patients dont l'état clinique requiert une hospitalisation. La liste des études cliniques enregistrées sur le site de ClinicalTrials est disponible sur le [site web de l'INESSS](#).

2.1.6. Recommandations cliniques publiées

En date du 29 juillet 2020, 25 documents provenant d'agences de santé publique, de sociétés savantes, d'associations professionnelles ou de panels d'experts contenant des positions ou des recommandations cliniques sur l'usage des corticostéroïdes chez les patients atteints de COVID-19 ont été repérés (Annexe C, tableau C-1). Depuis la dernière version de ce document, quatre organisations ont ajusté leur recommandation de traitement pour y ajouter la dexaméthasone [National COVID-19 Clinical evidence taskforce, 2020; NIH, 2020; Santé Canada, 2020; Van Ierssel *et al.*, 2020].

En général, l'usage, de routine des corticostéroïdes chez les patients atteints de COVID-19 n'est pas recommandé [Alhazzani *et al.*, 2020; BMJ Best practice, 2020; Dirección General de Salud Pública, 2020; Falavigna *et al.*, 2020; Nielsen Jeschke *et al.*, 2020; NIH, 2020; Santé Canada, 2020; Shang *et al.*, 2020; Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali, 2020; Van Ierssel *et al.*, 2020; WHO, 2020]. Toutefois, une divergence d'opinion est observée quant à l'usage des corticostéroïdes lors d'un SDRA chez les patients atteints de COVID-19. Certaines organisations et autorités ne recommandent pas leur usage [Bhimraj *et al.*, 2020; Kluge *et al.*, 2020; NIH, 2020] alors que d'autres le recommandent avec précautions ([Alhazzani *et al.*,

2020; Chen *et al.*, 2020; China National Health Commission, 2020; Correa *et al.*, 2020; Dirección General de Salud Pública, 2020; Flisiak *et al.*, 2020; Jin *et al.*, 2020; National Institute for the Infectious Diseases (Italy), 2020; Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali, 2020]). Finalement, en présence d'un choc septique, plusieurs en recommandent l'usage [Alhazzani *et al.*, 2020; Flisiak *et al.*, 2020; Kluge *et al.*, 2020; National Institute for the Infectious Diseases (Italy), 2020; NIH, 2020].

Plusieurs des documents retenus, publiés avant l'annonce par l'Université de Oxford, mentionnent qu'un traitement spécifique par des corticostéroïdes pour les sujets atteints de COVID-19 devrait être administré uniquement dans le cadre d'une étude clinique [Alhazzani *et al.*, 2020; Bhimraj *et al.*, 2020; Haut Conseil de la santé publique, 2020a; Haut Conseil de la santé publique, 2020b; Santé Canada, 2020; Van Ierssel *et al.*, 2020]. Le détail des différentes positions est disponible au tableau C-1 de l'annexe C.

Par ailleurs, suite à la publication des résultats préliminaires de l'étude *Recovery*⁸, l'OMS a émis un communiqué sur la dexaméthasone en appelant à augmenter la production mondiale de ce médicament en se concentrant sur les endroits où il est le plus nécessaire tout en demandant de vérifier que les fournisseurs puissent garantir la qualité des produits. Le 25 juin 2020, l'Infectious Diseases Society of America (IDSA) a modifié sa position en suggérant l'usage de glucocorticoïdes chez les patients atteints de COVID-19 sévère ayant des besoins supplémentaires en oxygène, mais pas chez les patients COVID-19 sans hypoxémie, mais n'a pas modifié sa recommandation depuis la parution des résultats préliminaire de l'étude *Recovery* [IDSA, 2020]. Enfin, le ministère japonais de la Santé a approuvé l'utilisation de la dexaméthasone comme deuxième traitement (en plus du remdesivir) contre la COVID-19⁹.

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 majorité¹⁰ 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 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

⁸ <https://www.who.int/> (page consultée le 25 juin 2020)

⁹ <https://www.reuters.com/article/sante-coronavirus-japon-dexamethasone-idFRKCN24N0G3> (page consultée le 22 juillet 2020)

¹⁰ Plus de 80%

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. Pour cette 1^{ère} mise à jour les experts n'ont pas été consultés.

3. DISCUSSION

Depuis le début de la pandémie, une étude clinique a été publiée sur l'effet de la dexaméthasone chez les patients COVID-19 hospitalisés. Par ailleurs, la plupart des guides de pratique clinique consultés mentionnent qu'il n'y a pas actuellement de preuves suffisantes pour émettre une recommandation en faveur de l'utilisation des corticostéroïdes d'emblée. Cependant, dans le contexte d'urgence sanitaire, dans un souci de diminuer la mortalité, un certain nombre de juridictions recommande toutefois de recourir à ces molécules dans des conditions bien précises chez les sujets dont la situation clinique est sévère ou critique.

L'état actuel des connaissances scientifiques basé sur la publication des résultats préliminaires d'un ECRA ouvert portant sur la dexaméthasone, permet de se prononcer en faveur de l'usage de ce médicament chez des patients COVID-19 hospitalisés ayant des besoins en oxygénothérapie. En effet, les résultats partagés par l'équipe de l'Université de Oxford sont encourageants et suggèrent que cet usage à faible dose, comparativement aux soins standards, réduirait la mortalité des patients dans un état grave ou critique nécessitant un support respiratoire, avec un impact plus marqué chez ceux ayant recours à une ventilation mécanique invasive. Bien que ces résultats soient préliminaires, ils proviennent d'un ECRA national. Le protocole de l'essai Recovery est public et ce dernier (avec la publication) permet d'apprécier la pertinence des analyses statistiques effectuées, la prise en considération des facteurs confondants ayant pu influencer les résultats de l'étude, les caractéristiques des patients au début de l'essai et les éventuels déséquilibres entre les groupes ainsi que la puissance statistique des résultats. Il est cependant important d'attendre la publication de tous les résultats pour éventuellement augmenter le niveau de certitude. Cette publication devrait également permettre d'apprécier les effets indésirables de la dexaméthasone chez des patients COVID-19 hospitalisés ayant des besoins en oxygénothérapie.

Par ailleurs, dans une étude non révisée par les pairs à répartition partiellement aléatoire, les auteurs ont évalué l'efficacité de la méthylprednisolone, comparativement aux soins standards, chez des patients hospitalisés pour une infection au SRAS-CoV-2 modérée à sévère mais ne requérant pas de ventilation mécanique ou d'intubation [Corral *et al.*, 2020]. Après 6 jours de traitement par injection IV du glucocorticoïde (40 mg aux 12 heures pendant 3 jours puis 20 mg aux 12 heures pendant 3 jours), les auteurs ont observé que la méthylprednisolone diminuait le risque de décès, d'admission en soins intensifs et de besoin en ventilation non-invasive (RR : 0,55 [IC 95%: 0,33; 0,91] ; valeur de $p = 0,024$). Bien que cette étude comporte plusieurs biais et limites et qu'elle ne concerne pas directement la dexaméthasone, les résultats semblent montrer une tendance similaire.

Les résultats d'autres essais cliniques en cours de réalisation sont attendus dans les prochaines semaines voire mois et permettront de mieux apprécier les effets de la dexaméthasone, en combinaison ou non avec d'autres médicaments, dans l'évolution clinique et le pronostic de la COVID-19 et le cas échéant si les bénéfices surpassent les risques.

Cette réponse, réalisée dans les circonstances d'une urgence sanitaire, comporte certaines limites qui méritent d'être soulignées. Les constats sont basés sur une communication rapide

des principaux résultats d'un ECRA empreinte d'une certaine incertitude. La position de l'INESSS n'a pas fait l'objet d'une consultation élaborée avec les experts.

En demeurant à l'affût de nouvelles données scientifiques, cette réponse 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 LA RÉPONSE RAPIDE

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

- Alhazzani W, Moller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E, et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med* 2020;
- Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, Lavergne V, Baden L, Cheng VC, et al. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. *Clin Infect Dis* 2020;
- BMJ Best practice. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). London : BMJ; 2020.
- Boehringer Ingelheim. Dexamethasone-Monographie.
- Boyle AJ, Mac Sweeney R, McAuley DF. Pharmacological treatments in ARDS; a state-of-the-art update. *BMC Med* 2013;11:166.
- Center for Disease Control and Prevention. Interim Clinical Guidance for Management of Patients with Confirmed Coronavirus Disease (COVID-19). CDC; 2020. Disponible à : <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html> (consulté le 17 juin 2020).
- Channappanavar R et Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol* 2017;39(5):529-39.
- Chen Q, Wang L, Yu W, Xi H, Zhang Q, Chen X, et al. Recommendations for the prevention and treatment of the novel coronavirus pneumonia in the elderly in China. *Aging Medicine* 2020;
- China National Health Commission. Chinese Clinical Guidance for COVID-19 Pneumonia Diagnosis and Treatment (7th edition). China : CNHC; 2020.
- Chiotos K, Hayes M, Kimberlin DW, Jones SB, James SH, Pinninti SG, et al. Multicenter initial guidance on use of antivirals for children with COVID-19/SARS-CoV-2. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society* 2020;
- 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.
- Correa TD, Matos GFJ, Bravim BA, Cordioli RL, Garrido A, Assuncao MSC, et al. Intensive support recommendations for critically-ill patients with suspected or confirmed COVID-19 infection. *Einstein (Sao Paulo)* 2020;18:eAE5793.
- Dirección General de Salud Pública. Manejo clínico del COVID-19: tratamiento médico. Gestión de medicamentos en situaciones especiales (MSE) de la AEMPS,; 2020.
- Falavigna M, Colpani V, Stein C, Azevedo LCP, Bagattini AM, Brito GV, et al. Guidelines for the pharmacological treatment of COVID-19. The task-force/consensus guideline of the Brazilian Association of Intensive Care Medicine, the Brazilian Society of Infectious

- Diseases and the Brazilian Society of Pulmonology and Tisiology. *Rev Bras Ter Intensiva* 2020;32(2):166-96.
- Fehr AR et Perlman S. Coronaviruses: An Overview of Their Replication and Pathogenesis. *Methods Mol Biol* 2015;1282:1-23.
- Flisiak R, Horban A, Jaroszewicz J, Koziielewicz D, Pawlowska M, Parczewski M, et al. Management of SARS-CoV-2 infection: recommendations of the Polish Association of Epidemiologists and Infectiologists as of March 31, 2020. *Pol Arch Intern Med* 2020;130(4):352-7.
- 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.
- 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.
- Haut Conseil de la santé publique. Avis relatif aux recommandations thérapeutiques dans la prise en charge du COVID-19 (complémentaire à l'avis du 5 mars 2020). Direction générale de la santé (DGS); 2020a(23 mars 2020).
- Haut Conseil de la santé publique. Coronavirus SARS-CoV-2 recommandations thérapeutiques. Direction générale de la santé (DGS); 2020b(20 mai 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. 2020(April 11, 2020).
- Jin YH, Cai L, Cheng ZS, Cheng H, Deng T, Fan YP, et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). *Military Medical Research* 2020;7 (1) (no pagination)(4)
- Kluge S, Janssens U, Welte T, Weber-Carstens S, Marx G, Karagiannidis C. German recommendations for critically ill patients with COVID19. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 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.
- 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.)
- 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. National Health and Medical Research Council (NHMRC); 2020. Disponible à : <https://app.magicapp.org/#/guideline/L4Q5An/section/L0OPkj> (consulté le 3 juin).
- National Institute for the Infectious Diseases (Italy). Recommendations for COVID-19 clinical management. Rome : NIID, IRCCS; 2020.
- NICE. Coronavirus (COVID-19). Rapid guidelines. Royaume-Uni : National Institute for Health and Care Excellence; 2020. Disponible à : <https://www.nice.org.uk/covid-19> (consulté le 30 avril).
- Nielsen Jeschke K, Bonnesen B, Hansen EF, Jensen JUS, Lapperre TS, Weinreich UM, Hilberg O. Guideline for the management of COVID-19 patients during hospital admission in a non-intensive care setting. European Clinical Respiratory Journal 2020;7(1)
- NIH. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines - 21 avril 2020. États-Unis : NIH; 2020. Disponible à : <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/> (consulté le 17 juin).
- Omega. Dexaméthasone - Monographie. Disponible à :
file:///C:/Users/labe5550/Downloads/Dexamethasone_Omega_Unidose_-_Feuillet%20(1).pdf.
- 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.
- Sandoz. Dexaméthasone - Monographie. Disponible à :
<https://prod.sandoz.ca/sites/www.sandoz.ca/files/Dexamethasone%20Sodium%20Phosphate%20Ni%20Monographie%20de%20produit.pdf>.

- Santé Canada. Prise en charge clinique des patients atteints d'une forme modérée ou grave de la COVID 19 – Lignes directrices provisoires. 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 16 avril 2020).
- Shang Y, Pan C, Yang X, Zhong M, Shang X, Wu Z, et al. Management of critically ill patients with COVID-19 in ICU: statement from front-line intensive care experts in Wuhan, China. *Ann Intensive Care* 2020;10(1):73.
- Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali. Handbook for the care of people with disease-COVI 19. SIMIT; 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.
- Sterimax. Dexaméthasone - Monographie. Disponible à : <http://sterimaxinc.com/wp-content/uploads/2019/06/Dexamethasone-insert.pdf>.
- Van Ierssel S, Dauby N, Bottieau E, Huys R. Interim Clinical Guidance For Adults With Suspected Or Confirmed Covid-19 In Belgium. Belgique 2020 .: Disponible à : https://epidemiology.wiv-isp.be/ID/Documents/Covid19/COVID-19_InterimGuidelines_Treatment_ENG.pdf (consulté le 17 juin 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.
- WHO. Clinical management of COVID-19. 2020. 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 : 28 juillet 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 antiinfecti*[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 therap*[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 emapalumab[tiab] OR emtricitabin*[tiab] OR enbre[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 ampigen[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 ibavyr[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 kevzara[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 : 28 juillet 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 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 kevozara 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 xofluz).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 : 28 juillet 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 gilenya OR gimsilumab OR gocovri OR guselkumab OR heparin* OR hexadecadrol OR hexadrol OR humax OR hydrochloride OR hydroxychloroquine OR ibavir 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 kevozara 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
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 : 28 juillet 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 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)

ANNEXE B

Appréciation de la preuve scientifique

Tableau B1 Caractéristiques des études primaires incluses sur la dexaméthasone

Traitement - Dexaméthasone		
Auteurs, année, référence		Horby et coll. 17 juillet 2020 [Horby <i>et al.</i> , 2020]
Journal, plateforme		The New England Journal of Medicine
Pays		Royaume-Uni
Période de recrutement/révision dossiers médicaux		19 mars au 8 juin 2020
Devis, design et NCT#		ECRA ouvert
N	Total	6425
	Groupe intervention	2104
	Groupe comparateur	4321
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
	Âge	Dexaméthasone : Moyenne \pm ET = 66,9 \pm 15,4 ans Soins standards : Moyenne \pm ET = 65,8 \pm 15,8 ans
	Homme %	Dexaméthasone : 64 % Soins standards : 64 %
	Comorbidités	Pas de différences significatives entre les groupes (Diabète 24%; maladie cardiaque 27%; maladie chronique des poumons 21%)
Critères d'exclusion de l'essai		Contre-indications spécifiques aux bras de traitements

	Déficiência intellectuelle ne permettant pas aux patients de participer à l'étude
Intervention	Déexaméthasone : 6 mg DIE (<i>per os</i> ou IV) jusqu'à 10 jours ou la sortie de l'hôpital si avant les 10 jours + soins standards pouvant inclure lopinavir/ritonavir, hydroxychloroquine, azithromycine, tocilizumab, sarilumab
Comparateur	Soins standards pouvant inclure lopinavir/ritonavir, hydroxychloroquine, azithromycine, tocilizumab, sarilumab, ou dexaméthasone
Paramètres d'intérêts	Mortalité à 28 jours Sorties d'hôpital dans les 28 jours Durée d'hospitalisation Évolution clinique
Limites et biais	Étude ouverte Soins standards variables

Tableau B2 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 ↑ ↓)		
Horby et coll. 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) (n = 4321)	<u>28 day mortality - n/tot (%)</u> :							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.
							- all participant	482/2104 (22.9)	1110/4321 (25.7)	<0.001	RTa = 0.83 (0.75 ; 0.93)	↑		
							- invasive mechanical ventilation	95/324 (29.3)	283/683 (41.4)	n.d	RTa = 0.64 (0.51 ; 0.81)	↑		
							- oxygen only	298/1279 (23.3)	682/2604 (26.2)	n.d	RTa = 0.82 (0.72 ; 0.94)	↑		
							- no oxygen	89/501 (17.8)	145/1034 (14.0)	n.d	RTa = 1.19 (0.91 ; 1.55)	Φ		
							- ≤ 7 days since symptom onset	269/916 (29.4)	500/1801 (27.8)	n.d	RTa = 1.01 (0.87 ; 1.17)	Φ		
							- > 7 days since symptom onset	212/1184 (17.9)	604/2507 (24.1)	n.d	RTa = 0.69 (0.59 ; 0.80)	↑		
							Discharge from hospital within 28 days – n/tot (%);	1413/2104 (67.2)	2745/4321 (63.5)	n.d	RTa = 1.10 (1.03 ; 1.17)	↑		
Duration of hospitalization – median	12	13	n.d	n.d	↑									

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 ↑ ↓)	
							days						
							<u>Need of invasive mechanical ventilation or death in non ventilated patients – n/tot (%):</u>						
							- No oxygen received	97/501 (19.4)	160/1 034 (15.5)	n.d	RRa = 1.19 (0.95 ; 1.49)	Φ	
							- 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	

2020-08-01 15:10

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

Tableau B3 Appréciation du niveau de preuve scientifique

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve
Durée d'hospitalisation et sortie de l'hôpital chez patients COVID-19 hospitalisés						
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication de résultats préliminaires d'un ECRA ouvert, suggère que la dexaméthasone, comparativement aux soins standards, diminue la durée d'hospitalisation et augmente la probabilité de sortie de l'hôpital des patients COVID-19 hospitalisés. L'ampleur des effets observés est cependant ténue.[Horby <i>et al.</i> , 2020].						
Dexaméthasone	COVID-19 Hospitalisé e	Quantité d'études :1 ECRA non révisé par les pairs N bras dexamethasone= 2104 N bras soins standards =4321 Devis : 1 ECRA ouvert Biais/limites: Faible selon protocole Précision : Puissance = 90% mais pour paramètre primaire	Modéré (paramètre d'intérêt secondaire)	Non applicable	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 de résultats préliminaires d'un ECRA ouvert suggère que la dexaméthasone, comparativement aux soins standards, diminue les risques que les patients COVID-19 hospitalisés, sans oxygénation ou sous oxygénation non invasive, aient besoin d'une ventilation mécanique invasive [Horby <i>et al.</i> , 2020].						
Dexaméthasone	COVID-19 Hospitalisé e	Quantité d'études :1 ECRA non révisé par les pairs N bras dexamethasone= 2104 N bras soins standards =4321 Devis : 1 ECRA ouvert Biais/limites: Faible selon protocole Précision : Puissance = 90% mais pour paramètre primaire	Modéré (paramètre d'intérêt secondaire)	Non applicable	Modéré Sujets sous oxygénation non invasive ou sans oxygénation : risque relatif : 0,77 [IC 95%: 0,62; 0,95]	Élevée Modéré

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve
Survie/mortalité chez patients COVID-19						
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication de résultats préliminaires d'un ECRA ouvert suggère que la dexaméthasone, comparativement aux soins standards, réduit la mortalité chez des patients COVID-19 hospitalisés ayant des besoins en oxygénothérapie, avec un impact clinique plus important chez les patients ventilés mécaniquement.[Horby <i>et al.</i> , 2020].						
Dexaméthasone	COVID-19 Hospitalisé avec ventilation mécanique ou support en oxygène	Quantité d'études :1 non publiée (seul un communiqué de certains résultats et le protocole sont disponibles) N bras dexamethasone= 2104 N bras soins standards =4321 Devis : 1 ECRA ouvert Biais/limites: Faible selon protocole Précision : Puissance = 90%	Élevée	Non applicable	Modéré Ventilation mécanique : rapport de taux : 0,64 [IC 95%: 0,51; 0,81] Support d'oxygène rapport de taux : 0,82 [IC 95%: 0,72; 0,94]	Élevée Modéré

ANNEXE C

Recommandations cliniques

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

Juridiction	Recommandation
<p>Allemagne (Critical care associations) – 14 avril 2020 [Kluge <i>et al.</i>, 2020]</p>	<p>Steroids should not routinely be used in ARDS patients as they seem to reduce viral clearance and promote opportunistic infections, e.g., fungal infections. Studies in SARS and influenza showed a disadvantage for patients treated with steroids. However, in septic shock refractory to fluids and vasopressors, low-dose hydrocortisone is still indicated.</p>
<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>Belgique (Consensus de cliniciens) – 18 juillet 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 $\leq 93\%$; 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, if symptom duration > 7 days; case by case decision for children and pregnant women pending additional results and with the respective specialists</p> <p>Confirmed COVID-19 Critical disease ≥ 1 of the following: Acute Respiratory Distress Syndrome ; Sepsis ; Altered consciousness ; Multi-organ failure</p>

	Dexamethasone 6 mg IV once a day for 10 days (considering the usual contraindications and waiting for the trial publication); case by case decision for children and pregnant women pending additional results and with the respective specialists
Brésil – 13 juillet 2020 [Falavigna <i>et al.</i> , 2020]	We suggest against the routine use corticosteroids for COVID-19 patients' treatment (weak recommendation; Level of Evidence very low).
Brésil (Consensus de cliniciens) – 11 mai 2020 [Correa <i>et al.</i> , 2020]	USE OF STEROIDS <ul style="list-style-type: none"> • If patient present septic shock, administer 200mg hydrocortisone IV via CIP, every 24 hours, as previously described. • If patient progresses to need for MV and is not on hydrocortisone due to septic shock, initiate methylprednisolone 0.5mg/kg/day IV, for 7 days. • Corticosteroid withdrawal: begin after 7 full days of treatment. Reduction to 50% of the dose in D8 and to 25% of the dose in D9.
Canada (Santé Canada) – 27 juillet 2020 [Santé Canada, 2020]	Chez les patients hospitalisés atteints de la COVID-19 qui ont besoin d'oxygène supplémentaire ou d'une ventilation mécanique, il est fortement recommandé : d'envisager l'administration de 6 mg de dexaméthasone IV pendant 10 jours (ou jusqu'à la sortie de l'hôpital si celle-ci a lieu avant) ou d'une dose équivalente de glucocorticoïdes
Chine (CCHC) – 4 mars 2020 [China National Health Commission, 2020]	For patients with progressive deterioration of oxygenation indicators, rapid imaging progress, and excessive activation of inflammatory response, the use of glucocorticoids in the short term (3 to 5 days) should be considered. The dosage of methylprednisolone should not be over 1-2 mg/kg/day. It should be noted that large doses of glucocorticoids will delay the removal of coronavirus due to immunosuppressive effects.
Chine (Consensus de cliniciens) – 25 mai 2020 [Shang <i>et al.</i> , 2020]	Systemic corticosteroids should probably not be used for the treatment of COVID-19. For critically ill patients with ARDS at an early stage, corticosteroids should probably be prudently used at a low or moderate dose over the short course if there are no contraindications (Grade 2-, weak recommendation).
Chine – 6 février 2020 [Jin <i>et al.</i> , 2020]	The use of corticosteroids for severe ARDS is controversial; therefore, systemic use of glucocorticoids needs to be cautious. Methylprednisolone can be used as appropriate for patients with rapid disease progression or severe illness. According to the severity of the disease, 40 to 80 mg of methylprednisolone per day can be considered, and the total daily dose should not exceed 2 mg/kg (Weak recommendation). Treatment of severe patients Unless for special reasons, the routine use of corticosteroids should be avoided. Glucocorticoids can be used in a short time (3–5 days) according to the degree of dyspnea and the progress of chest imaging if appropriate and the recommended dose is not more than the equivalent to 1-2 mg/kg methylprednisone per day.
Chine – 26 avril 2020 [Chen <i>et al.</i> , 2020]	Glucocorticoid: Severe patients can take glucocorticoids at a dose of 1-2 mg/kg/d, and the recommended course of treatment is 3-5 days.
Danmark – 28 mai 2020 [Nielsen Jeschke <i>et al.</i> , 2020]	ARDS is very difficult to treat, and patients are treated in the ICU. A recent study indicated a possible beneficial effect of dexamethasone. However, this is not recommended.
Espagne (MSCBS) – 19 mars 2020 [Dirección General de Salud Pública, 2020]	Les corticostéroïdes systémiques ne sont généralement pas recommandés. Des études antérieures chez des patients atteints du SRAS, du MERS et même de la grippe ont montré qu'ils n'avaient pas d'effets bénéfiques, même si l'élimination du virus a été retardée. Il peut être évalué en cas de SDRA, de choc septique, d'encéphalite, de syndrome hémophagocytaire et en cas de bronchospasme franc avec respiration sifflante.
États-Unis (IDSA) – mise à jour le 22 juin 2020 [Bhimraj <i>et al.</i> , 2020]	<i>Section last reviewed 6/22/20; no updates made. Note: Panel is awaiting publication of the RECOVERY trial data and will update this section once available</i>

	<p>Among patients who have been admitted to the hospital with COVID-19 pneumonia, the IDSA guideline panel suggests against the use of corticosteroids. (Conditional recommendation, very low certainty of evidence)</p> <p>Among patients who have been admitted to the hospital with ARDS due to COVID-19, the IDSA guideline panel recommends the use of corticosteroids in the context of a clinical trial. (Knowledge gap)</p> <p>As COVID-19 is a self-limited viral illness in most cases, a small subset of patients progresses from COVID-19 pneumonia to develop ARDS. Based on limited data from other coronaviruses, there is no clear benefit and potential harm from corticosteroids. Carefully designed RCTs and prospective outcome registries are needed to determine the dose, route, timing, and duration of such treatment on the prevention of clinical deterioration and to better understand the potential harms associated with its use. If a person is on a steroid (inhaled or systemic) for another indication (e.g., asthma), the steroid should be continued.</p>
<p>États-Unis (CDC) – 2 juin 2020 [Center for Disease Control and Prevention, 2020]</p>	<p>Clinical Management and Treatment: More information can be found at National Institutes of Health: Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines</p>
<p>États-Unis (NIH) – 17 juillet 2020 [NIH, 2020]</p>	<p>Dexamethasone The COVID-19 Treatment Guidelines Panel (the Panel) recommends <u>using</u> dexamethasone (at a dose of 6 mg per day for up to 10 days) for the treatment of COVID-19 in patients who are mechanically ventilated (AI) and in patients who require supplemental oxygen but who are not mechanically ventilated (BI).</p> <p>The Panel recommends <u>against</u> using dexamethasone for the treatment of COVID-19 in patients who do not require supplemental oxygen (AI).</p>
<p>États-Unis, Canada – 22 avril 2020 [Chiotos <i>et al.</i>, 2020]</p>	<p>Aucune mention</p>
<p>États-Unis (IDSA) – 25 juin 2020 [IDSA, 2020]</p>	<p>Among hospitalized patients with severe COVID-19*, the IDSA guideline panel suggests glucocorticoids rather than no glucocorticoids. (Conditional recommendation, Moderate certainty of evidence)</p> <p>Among hospitalized patients with COVID-19 without hypoxemia requiring supplemental oxygen, the IDSA guideline panel suggests against the use of glucocorticoids. (Conditional recommendation, Low certainty of evidence)</p> <p>* patients with SpO₂ ≤94% on room air, and those who require supplemental oxygen, mechanical ventilation, or ECMO</p>
<p>Europe (ESICM - Surviving Sepsis Campaign COVID-19) – 28 mars 2020 [Alhazzani <i>et al.</i>, 2020]</p>	<p>For adults with COVID-19 and refractory shock, we suggest using low-dose corticosteroid therapy (“shock-reversal”), over no corticosteroid – Weak Remark: A typical corticosteroid regimen in septic shock is intravenous hydrocortisone 200 mg per day administered either as an infusion or intermittent doses</p> <p>In mechanically ventilated adults with COVID-19 and respiratory failure (without ARDS), we suggest against the routine use of systemic corticosteroids – Weak</p> <p>In mechanically ventilated adults with COVID-19 and ARDS, we suggest using systemic corticosteroids, over not using corticosteroids – Weak Remark: The majority of our panel support a weak recommendation (i.e. suggestion) to use steroids in the sickest patients with COVID-19 and ARDS. However, because of the very low-quality evidence, some experts on the panel preferred not to issue a recommendation until higher quality direct evidence is available</p>

<p>France (HCSP) – 23 mars 2020 [Haut Conseil de la santé publique, 2020a; Haut Conseil de la santé publique, 2020b]</p>	<p>Les anti-inflammatoires non stéroïdiens et les corticoïdes sont contre-indiqués pour le traitement des symptômes du COVID-19. Toutefois, les patients recevant ces traitements pour des pathologies chroniques ne doivent pas les arrêter sans avis de leur médecin traitant. Chez les patients asthmatiques, les corticoïdes inhalés ne doivent pas être arrêtés, En outre, les corticoïdes par voie générale ne sont pas contre-indiqués chez les patients présentant une crise d'asthme.</p> <p>Infection par le virus SARS-CoV-2 avec aggravation secondaire et absence d'excrétion virale (forme inflammatoire) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prise en charge usuelle du SDRA en réanimation. • Corticothérapie par méthylprednisolone ou dexaméthasone à discuter au cas par cas. <p>Le HCSP recommande fortement la mise en place, en urgence, d'essais cliniques académiques, afin d'évaluer l'intérêt, l'efficacité et la sécurité d'emploi des traitements antiviraux, mais également par anti-IL6, interféron bêta, corticoïdes, ... ; il n'existe en effet aucun traitement validé à ce jour.</p> <p><i>20 mai 2020 : Il n'y a pas d'argument établi à ce jour en faveur d'un bénéfice à court terme d'une corticothérapie en dehors du SDRA.</i></p>
<p>Italie (NIID) – 17 mars 2020 [National Institute for the Infectious Diseases (Italy), 2020]</p>	<p>Patient affected by respiratory symptoms, clinically unstable, not in critical conditions (e.g.: MEWS clinical deterioration score 3-4): Consider systemic steroids administration in case of clinical signs suggesting an incipient worsening of respiratory functions (steroids are mandatory if Tocilizumab is used) (methylprednisolone 1 mg/Kg daily intravenously for 5 days, followed by 40 mg daily for 3 days and, lastly, 10 mg daily for 2 days, or dexamethasone 20 mg daily intravenously for 5 days, followed by 10 mg daily for 3 days and lastly 5 mg daily for 2 days)</p> <p>Critical patient (e.g. MEWS clinical deterioration score >4) Systemic steroid therapy in case of ARDS/severe respiratory failure (steroids are mandatory if Tocilizumab is used) (methylprednisolone 1 mg/Kg daily intravenously for 5 days, followed by 40 mg daily for 3 days and, lastly, 10 mg daily for 2 days, or dexamethasone 20 mg daily intravenously for 5 days, followed by 10 mg daily for 3 days and lastly 5 mg daily for 2 days)</p>
<p>Italie (SIMIT) – 13 mars 2020 [Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali, 2020]</p>	<p>Generally, steroid therapy does not seem to add benefits in terms of clinical outcome in the treatment of COVID-19.</p> <p>Conversely, steroid therapy may slow the clearance of the virus (6). However, in patients ARDS confirmed, but NOT with infections COVI-19, a dexamethasone benefit was quite recently described low dose and for a limited period of time (10 days), the significant reduction in mortality (7). Although this is an indirect evidence, it seems reasonable to consider the use of dexamethasone in patients with ARDS exclusively confirmed or advised intensivistica.</p> <p>Compared to using the steroid (dexamethasone), the working group is expressed, cautiously, about the possibility of dexamethasone use even outside of intensive care units in patients without ARDS that are oxygen with clinical signs of respiratory failure worsening (score 2) or in patients who require non-invasive ventilation (score 3).</p>
<p>Mondial (OMS) – 27 mai 2020 [WHO, 2020]</p>	<p>Corticosteroids and COVID-19: WHO recommends against the routine use of systemic corticosteroids for treatment of viral pneumonia.</p> <p>Dans la foire au question il est écrit que l'OMS actualise les lignes directrices thérapeutiques pour y inclure la dexaméthasone ou d'autres stéroïdes (25 juin 2020).</p>
<p>Pologne (Polish Association of Epidemiologists and Infectiologists) – 31 mars 2020 [Flisiak <i>et al.</i>, 2020]</p>	<p>Clinically unstable patients with respiratory failure OR Patient in critical condition (acute respiratory distress syndrome): Glucocorticoids in case of deterioration of respiratory function (necessary especially when tocilizumab is used): – Methylprednisolone administered intravenously in a dose of 1 mg/kg per day for 5 days, later 40 mg per day for 3 days, next 10 mg per day for 2 days,</p>

	<p>or</p> <ul style="list-style-type: none"> – Dexamethasone administered intravenously in a dose of 20 mg per day for 5 days, later 10 mg per day for 3 days, next 5 mg per day for 2 days.
<p>Royaume-Uni (BMJ) – 18 mars 2020 [BMJ Best practice, 2020]</p>	<p>Corticosteroids are being used in some patients with COVID-19; however, they have been found to be ineffective and are not recommended.</p>
<p>Royaume-Uni (NICE) [NICE, 2020]</p>	<p>Aucune position sur ces médicaments</p>

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
- Mme Mélanie Gilbert, B. pharm., M.Sc., pharmacienne, CHUS, CIUSSS de l'Estrie
- Dre Sophie Gosselin MD, FRCPC, CSPQ, FACMT, FAACT, urgentologue, toxicologiste, Hôpital Charles-LeMoyne, 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

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

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 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



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

*Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux*

Québec 

