



HAL
open science

Impact de la corticothérapie précoce sur la mortalité à J60 des patients admis en réanimation pour COVID-19

Julien Domitile

► **To cite this version:**

Julien Domitile. Impact de la corticothérapie précoce sur la mortalité à J60 des patients admis en réanimation pour COVID-19. Médecine humaine et pathologie. 2021. dumas-03426449

HAL Id: dumas-03426449

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03426449>

Submitted on 12 Nov 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE
UFR DE MÉDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMÉDICALES

THÈSE D'EXERCICE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

DOMITILE Julien

Présentée et soutenue publiquement le 23/07/2021

**IMPACT DE LA CORTICOTHERAPIE PRECOCE SUR LA MORTALITE A J60
DES PATIENTS ADMIS EN REANIMATION POUR COVID-19**

Directrice de thèse : Madame DUPUIS Claire, Docteur, Médecine intensive et Réanimation, CHU Clermont-Ferrand

Président du jury : Monsieur RUIVARD Marc, Professeur, UFR de Médecine et des Professions paramédicales de Clermont-Ferrand

Membres du jury : Madame HENG Anne-Elisabeth, Professeur, UFR de Médecine et des professions paramédicales de Clermont-Ferrand
Monsieur SOUWEINE Bertrand, Professeur, UFR de Médecine et des Professions paramédicales de Clermont-Ferrand

UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE
UFR DE MÉDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMÉDICALES

THÈSE D'EXERCICE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

DOMITILE Julien

Présentée et soutenue publiquement le 23/07/2021

IMPACT DE LA CORTICOTHERAPIE PRECOCE SUR LA MORTALITE A J60
DES PATIENTS ADMIS EN REANIMATION POUR COVID-19

Directrice de thèse : Madame DUPUIS Claire, Docteur, Médecine intensive et Réanimation, CHU Clermont-Ferrand

Président du jury : Monsieur RUIVARD Marc, Professeur, UFR de Médecine et des Professions paramédicales de Clermont-Ferrand

Membres du jury : Madame HENG Anne-Elisabeth, Professeur, UFR de Médecine et des professions paramédicales de Clermont-Ferrand
Monsieur SOUWEINE Bertrand, Professeur, UFR de Médecine et des Professions paramédicales de Clermont-Ferrand

UNIVERSITE CLERMONT AUVERGNE

PRESIDENTS HONORAIRES
UNIVERSITE D'AUVERGNE

: **JOYON** Louis
: **DOLY** Michel
: **TURPIN** Dominique
: **VEYRE** Annie
: **DULBECCO** Philippe
: **ESCHALIER** Alain

PRESIDENTS HONORAIRES
UNIVERSITE BLAISE PASCAL

: **CABANES** Pierre
: **FONTAINE** Jacques
: **BOUTIN** Christian
: **MONTEIL** Jean-Marc
: **ODOUARD** Albert
: **LAVIGNOTTE** Nadine

PRESIDENT DE L'UNIVERSITE et
PRESIDENT DU CONSEIL ACADEMIQUE PLENIER
PRESIDENT DU CONSEIL ACADEMIQUE RESTREINT VICE-
PRESIDENTE DU CONSEIL D'ADMINISTRATION VICE-
PRESIDENT DE LA COMMISSION DE LA RECHERCHE
VICE PRESIDENTE DE LA COMMISSION DE LA
FORMATION ET DE LA VIE UNIVERSITAIRE
DIRECTEUR GENERAL DES SERVICES

: **BERNARD** Mathias
: **DEQUIEDT** Vianney
: **FOGLI** Anne
: **HENRARD** Pierre

: **PEYRARD** Françoise
: **PAQUIS** François



UFR DE MEDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMEDICALES

DOYENS HONORAIRES

: **DETEIX** Patrice
: **CHAZAL** Jean

DOYEN
RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

: **CLAVELOU** Pierre
: **ROBERT** Gaëlle

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BACIN Franck - BEGUE René-Jean - BEYTOUT Jean - BOMMELAER Gilles - BOUCHER Daniel - BUSSIÈRE Jean-Louis - CANO Noël - CASSAGNES Jean - CATILINA Pierre - CHABANNES Jacques - CHAZAL Jean - CHIPPONI Jacques - CHOLLET Philippe - CITRON Bernard - COUDERT Jean - DASTUGUE Bernard - DAUPLAT Jacques - DECHELOTTE Pierre - DEMEOCQ François - DE RIBEROLLES Charles - DETEIX Patrice - ESCANDE Georges - Mme FONCK Yvette - MM. GENTOU Claude - Mme GLANDDIER Phyllis - MM. IRTIUM Bernard - JACQUETIN Bernard - Mme LAVARENNE Jeanine - MM. LAVERAN Henri - LESOURD Bruno - LEVAI Jean-Paul - MAGE Gérard - MARCHEIX Jean-Claude - MICHEL Jean-Luc - MONDIE Jean-Michel - PHILIPPE Pierre - PLAGNE Robert - PLANCHE Roger - PONSONNAILLE Jean - REY Michel - Mme RIGAL Danièle - MM. ROZAN Raymond - SCHOEFFLER Pierre - SIROT Jacques - RIBAL Jean-Pierre - SOUTEYRAND Pierre - TANGUY Alain - TERVER Sylvain - THIEBLOT Philippe - TOURNILHAC Michel - VANNEUVILLE Guy - VIALLET Jean-François - Mlle VEYRE Annie

PROFESSEURS EMERITES :

MM. AUMAITRE Olivier - BOITEUX Jean-Paul - CHAMOIX Alain - DUBRAY Claude - ESCHALIER Alain - KEMENY Jean-Louis - LABBE André - Mme LAFEUILLE Hélène - MM. LEMERY Didier - LUSSON Jean-René

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRACTICIENS HOSPITALIERS

CLASSE EXCEPTIONNELLE

M.	VAGO Philippe	Histologie-Embryologie Cytogénétique
M.	AVAN Paul	Biophysique et Traitement de l'Image
M.	DURIF Franck	Neurologie
M.	BOIRE Jean-Yves	Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication
M.	BOYER Louis	Radiologie et Imagerie Médicale option Clinique
M.	POULY Jean-Luc	Gynécologie et Obstétrique
M.	CANIS Michel	Gynécologie-Obstétrique
Mme	PENAULT-LLORCA Frédérique	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M.	BAZIN Jean-Etienne	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale
M.	BIGNON Yves Jean	Cancérologie option Biologique
M.	BOIRIE Yves	Nutrition Humaine
M.	CLAVELOU Pierre	Neurologie
M.	GILAIN Laurent	O.R.L.
M.	LEMAIRE Jean-Jacques	Neurochirurgie
M.	CAMILLERI Lionel	Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
M.	DAPOIGNY Michel	Gastro-Entérologie
M.	LLORCA Pierre-Michel	Psychiatrie d'Adultes

M.	PEZET Denis	Chirurgie Digestive
M.	SOUWEINE Bertrand	Réanimation Médicale
M.	BOISGARD Stéphane	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
Mme	DUCLOS Martine	Physiologie
M.	SCHMIDT Jeannot	Médecine d'Urgence
M.	BERGER Marc	Hématologie
M.	GARCIER Jean-Marc	Anatomie-Radiologie et Imagerie Médicale
M.	ROSSET Eugénio	Chirurgie Vasculaire
M.	SOUBRIER Martin	Rhumatologie
M.	ABERGEL Armando	Hépatologie
Mlle	BARTHELEMY Isabelle	Chirurgie Maxillo-Faciale
M.	RUIVARD Marc	Médecine Interne

<i>1ère CLASSE</i>

M.	CAILLAUD Denis	Pneumo-phtisiologie
M.	VERRELLE Pierre	Radiothérapie option Clinique
M.	D'INCAN Michel	Dermatologie -Vénérologie
Mme	JALENQUES Isabelle	Psychiatrie d'Adultes
M.	GERBAUD Laurent	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention
M.	TAUVERON Igor	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
M.	MOM Thierry	Oto-Rhino-Laryngologie
M.	RICHARD Ruddy	Physiologie
M.	SAPIN-DEFOUR Vincent	Biochimie et Biologie Moléculaire
M.	BAY Jacques-Olivier	Cancérologie
M.	COUDEYRE Emmanuel	Médecine Physique et de Réadaptation
Mme	GODFRAIND Catherine	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M.	LAURICHESSE Henri	Maladies Infectieuses et Tropicales
M.	TOURNILHAC Olivier	Hématologie
M.	CHIAMBARETTA Frédéric	Ophthalmologie
M.	FILAIRE Marc	Anatomie – Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
M.	GALLOT Denis	Gynécologie-Obstétrique
M.	GUY Laurent	Urologie
M.	TRAORE Ousmane	Hygiène Hospitalière
M.	ANDRE Marc	Médecine Interne
M.	BONNET Richard	Bactériologie, Virologie
M.	CACHIN Florent	Biophysique et Médecine Nucléaire
M.	COSTES Frédéric	Physiologie
M.	FUTIER Emmanuel	Anesthésiologie-Réanimation
Mme	HENG Anne-Elisabeth	Néphrologie
M.	MOTREFF Pascal	Cardiologie
Mme	PICKERING Gisèle	Pharmacologie Clinique
M.	RABISCHONG Benoît	Gynécologie Obstétrique
M.	CHABROT Pascal	Radiologie et Imagerie Médicale
M.	DESCAMPS Stéphane	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme	HENQUELL Cécile	Bactériologie Virologie
M.	POMEL Christophe	Cancérologie – Chirurgie Générale

2ème CLASSE

Mme CREVEAUX Isabelle	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. FAICT Thierry	Médecine Légale et Droit de la Santé
Mme KANOLD LASTAWIECKA Justyna	Pédiatrie
M. TCHIRKOV Andréi	Cytologie et Histologie
M. CORNELIS François	Génétique
M. LESENS Olivier	Maladies Infectieuses et Tropicales
M. AUTHIER Nicolas	Pharmacologie Médicale
M. BROUSSE Georges	Psychiatrie Adultes/Addictologie
M. BUC Emmanuel	Chirurgie Digestive
M. LAUTRETTE Alexandre	Néphrologie Réanimation Médicale
Mme BRUGNON Florence	Biologie et Médecine du Développement et de la Reproduction
M. ESCHALIER Romain	Cardiologie
M. MERLIN Etienne	Pédiatrie
Mme TOURNADRE Anne	Rhumatologie
M. DURANDO Xavier	Cancérologie
M. DUTHEIL Frédéric	Médecine et Santé au Travail
Mme FANTINI Maria Livia	Neurologie
M. SAKKA Laurent	Anatomie – Neurochirurgie
M. BOURDEL Nicolas	Gynécologie-Obstétrique
M. GUIEZE Romain	Hématologie
M. POINCLOUX Laurent	Gastroentérologie
M. SOUTEYRAND Géraud	Cardiologie
M. EVRARD Bertrand	Immunologie
M. POIRIER Philippe	Parasitologie et Mycologie
Mme PHAM DANG Nathalie	Chirurgie Maxillo-Faciale et Stomatologie
Mme SARRET Catherine	Pédiatrie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

1ère CLASSE

M. CLEMENT Gilles	Médecine Générale
M. VORILHON Philippe	Médecine Générale

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

2ème CLASSE

Mme MALPUECH-BRUGERE Corinne	Nutrition Humaine
------------------------------	-------------------

PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES

Mme BOTTET-MAULOUBIER Anne	Médecine Générale
M. CAMBON Benoît	Médecine Générale
M. TANGUY Gilles	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

HORS CLASSE

Mme CHAMBON Martine	Bactériologie Virologie
Mme BOUTELOUP Corinne	Nutrition
Mme FOGLI Anne	Biochimie Biologie Moléculaire
Mle GOUAS Laetitia	Cytologie et Histologie, Cytogénétique

1ère CLASSE

M. MORVAN Daniel	Biophysique et Traitement de l'Image
Mle GOUMY Carole	Cytologie et Histologie, Cytogénétique
M. MARCEAU Geoffroy	Biochimie Biologie Moléculaire
Mme MINET-QUINARD Régine	Biochimie Biologie Moléculaire
M. ROBIN Frédéric	Bactériologie
Mle VERONESE Lauren	Cytologie et Histologie, Cytogénétique
M. DELMAS Julien	Bactériologie
Mle MIRAND Audrey	Bactériologie Virologie
M. OUCHCHANE Lemlih	Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication
M. LIBERT Frédéric	Pharmacologie Médicale
Mle COSTE Karen	Pédiatrie
Mle AUMERAN Claire	Hygiène Hospitalière
Mme CASSAGNES Lucie	Radiologie et Imagerie Médicale
M. LEBRETON Aurélien	Hématologie
M. BUISSON Anthony	Gastroentérologie
M. BOUVIER Damien	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. MAQDASY Salwan	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques
Mme NOURRISSON Céline	Parasitologie - Mycologie
Mme PONS Hanaë	Biologie et Médecine du Développement et de la Reproduction

2ème CLASSE

M.	JABAUDON-GANDET Matthieu	Anesthésiologie – Réanimation Chirurgicale
M.	COLL Guillaume	Neurochirurgie
M.	GODET Thomas	Anesthésiologie-Réanimation et Médecine Péri-Opératoire
M.	LACHAL Jonathan	Pédopsychiatrie
M.	MOUSTAFA Farès	Médecine d'Urgence

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES
DE MEDECINE GENERALE**

1ère CLASSE

Mme	VAILLANT-ROUSSEL Hélène	Médecine Générale
-----	-------------------------	-------------------

2ème CLASSE

Mme	LAPORTE Catherine	Médecine Générale
-----	-------------------	-------------------

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

HORS CLASSE

M.	BLANCHON Loïc	Biochimie Biologie Moléculaire
M.	MARCHAND Fabien	Pharmacologie Médicale
Mme	VAURS-BARRIERE Catherine	Biochimie Biologie Moléculaire

CLASSE NORMALE

M.	BAILLY Jean-Luc	Bactériologie Virologie
Mlle	AUBEL Corinne	Oncologie Moléculaire
Mlle	GUILLET Christelle	Nutrition Humaine
M.	BIDET Yannick	Oncogénétique
M.	DALMASSO Guillaume	Bactériologie
M.	PIZON Frank	Santé Publique
M.	SOLER Cédric	Biochimie Biologie Moléculaire
M.	GIRAUDET Fabrice	Biophysique et Traitement de l'Image
M.	LOLIGNIER Stéphane	Neurosciences – Neuropharmacologie

Mme MARTEIL Gaelle
M. PINEL Alexandre

Biologie de la Reproduction
Nutrition humaine

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES

M. BERNARD Pierre
Mme ESCHALIER Bénédicte
Mme RICHARD Amélie
M. TESSIERES Frédéric
Mme ROUGE Laure

Médecine Générale
Médecine Générale
Médecine Générale
Médecine Générale
Médecine Générale

DEDICACES

Aux membres du jury :

- *Au président, Pr RUIVARD* : merci pour la bienveillance et ce service qui sert à merveille la polyvalence de la médecine interne. Je m'en éloigne certes, mais l'admiration demeure.
- *A Claire DUPUIS* : un immense merci pour le soutien indéfectible et la patience. Ce travail ne serait clairement pas là sans ton implication. Hâte de travailler dans le même service.
- *Au Pr SOUWEINE* : merci pour l'accueil bienveillant dans le DESC et bientôt dans votre service. Merci de m'avoir soutenu dans mon projet personnel de réanimation et offert certaines opportunités professionnelles toujours bénéfiques dans ma vie de réanimateur.
- *Au Pr HENG* : merci pour votre aide salvatrice et votre bienveillance dans votre service. Mon semestre en néphrologie fut très plaisant et reste un très bon souvenir

A mes autres maîtres de médecine, merci de m'avoir inspiré et fait progresser dans ces études fastidieuses: Amadou KONATE, Catherine GRIGORESCO, Marion HERMET, Karine SOULIER-GUERIN, Baptiste GLACE, Victoria CACHEUX, Cyril GARROUSTE, Mathilde TAMAIN, Aurélien TIPLE, Carole PHILIPPONNET, Marc ANDRE, Roderau OUTH, Louis OLAGNE, Olivier LESENS, Magali VIDAL, Natacha MROZEK, Paule LETERTRE-GIBERT, Claire BACHELIER, Kostas BACHOUMAS, Rémi ESPENEL, Virginie RIEU, Guillaume LE GUENNO, Vincent GROBOST, Anne-Sophie RESSEGUIER, Louis VIALARD, Antoine BOUDIAS, Pamela DAMIANO, Julien BOHE, Bernard ALLAOUCHICHE, Mélanie LEVRARD, Florent WALLET, Olivia VASSAL, Fabrice THIOILLIERE, Enzo CANCADE

A ces personnes qui m'ont particulièrement aidé pendant mon internat : Claire DUPUIS, Bertrand SOUWEINE, Marc BOUILLER, Louis OLAGNE, Joao ALMEIDA, Hervé LOBBES

A ces cointernes mémorables (liste non exhaustive) : les anges du PEV (le Mariottiiii, Rbt, Afflatet, JP, Calanare(x2), Maraquin, la Oddone, Chanchou, la Tariant, Dr Diallooo et tant d'autres...), Sophie CONSTANS, Yasemin NAKOURI, Axelle CHARLET, Natasha GRIEVE, Louis PONCET-MEGEMONT, Doriane CAVALIERI, Laure VACHER, Clara JACCARD, Ghassan AL DARAZI, Nabile BOUMEGOURA, Clarisse GREZE, Julie PLANCHETTE, Marine FREIST, Julie OLABE, Elodie DEVERS-GABLE (Jpp), Elise LANG (Chachou), Emily STUCHFIELD-DENBY (Steuch, x2), Damien FAYARD (x2), Lara SABBAGH (ça buggue, x2), Florence ANGLADE, Raphael TOUSSAINT, Sara SERRAR, Marion THEILLAUD, Armelle GILARD, Julien STIEVENART, Kevin PERRIER (l'intellectuel), Charlotte URO-COSTE (qui est...néphro), Kevin GRAPIN, Justine EL ALLAM, les gamins du PEV et du COVID (avec Brouuuuno, Fassot aka Gendre Idéal, Phallix, le Deboch, la team Santonja-Margail, la team dance Treguer-Miret, Perfusator et les autres...), Charles LOUNTHONE, Jonas BENI-LOCCO, les abrutis du Cantal (Benilocoooo, Joao ce génie, LE Médéric, Momo, Louis, les charbonneurs Ando-Sergere, Alex, Arthur, Nalick, Noux, l'escroc, l'inclassable Noubam Tchatat et les autres...), Les Mamens de Rea Sud, Katia CHUTOVA, Juliette NOELLE, Jordan DESENCLOS et NOURREDDINE, Tom DIRE (à la fin, évidemment).

A mes Amis de l'externat : Florentin mon frère, Nico ou l'homme qui murmurait aux vélos, Sami « Tonton/Presidente »

Aux rencontres importantes de l'externat : Borderie dit « Bébé », Abdel, Emma, Sorbs, Dupire, Nicoleau, Bonn Bonn, El Eter, aux concerts et aux bœufs (Brique quartet et Arab'n Soul) et tant d'autres...

A ceux qui ne m'ont pas soutenu, mais plutôt cherché à me nuire : la bise, je vous souhaite le meilleur

A ma famille enfin (car le meilleur est pour la fin), un merci incommensurable : Goute a nou !

-*A Maman* : Fidèle soutien de toutes mes batailles, je n'en remporterai pas le quart sans ta présence. Les mots ne sont rien pour te rendre hommage, mais je me dois d'honorer ma guerrière du quotidien qui gère plusieurs fronts sans sourciller...Respect. J'espère te rendre fière et te retourner tout ce que tu as fait. Je t'aime.

-*A Papa* : Indéfectible casanier et joyeux luron, notre cohabitation n'est pas toujours facile. Mais derrière nos maladroites respectives, tu le sais, on s'aime profondément. Je n'ai pas été assez présent par le passé et promets de le changer. Et surtout d'apprendre la technique secrète avec le maître... le goût créole oté ! Je t'aime.

-*A Odile* : Complice et guide depuis ma naissance, tu es et seras toujours mon mentor. J'admire ta vie professionnelle et personnelle, je ne vois partout que réussite, je ne le dis pas assez. Avec les parents, tu es aussi l'un de mes piliers. Et ces deux merveilles que tu nous as données, merci pour cette joie. Je t'aime, je t'adore.

-*A Gilles, Marilou et Léo* : Merci de rendre ma sœur heureuse et aussi de la contenir (ce n'est pas un cadeau...). Derniers arrivés mais certainement pas moins bien servis, je vous aime de plus en plus chaque jour. Merci d'être dans ma vie

TABLE DES MATIERES

DEDICACES	9
LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES	11
LISTE DES ABBREVIATIONS	12
1 Abstract : Impact de la corticothérapie précoce sur la mortalité à J60 des patients admis en réanimation pour COVID-19.....	15
2 Introduction.....	17
3 Matériel et Méthodes	22
3.1 Base de données – aspects réglementaires.....	22
3.2 Population de l'étude.....	22
3.3 Recueil des données.....	22
3.4 Définitions, assignations des groupes.....	23
3.5 Analyse statistique.....	24
4 Résultats.....	26
4.1 Population étudiée et validité des résultats	26
4.2 Critère de jugement principal : mortalité à J60.....	29
4.3 Tolérance	32
5 Discussion	33
5.1 Résultats principaux	33
5.2 Interprétation de la non-significativité.....	33
5.3 Usage de la corticothérapie.....	33
5.4 COVID-19 comme nouvelle maladie inflammatoire(pulmonaire)	35
5.5 Avantages et limites de notre étude	36
5.6 Perspectives	37
6 Conclusion	38
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	39
Annexe I. Histoire naturelle de la maladie à SARS-CoV 2	46
Annexe II. Formes sévères : interprétation et hypothèses	47
Annexe III. Essais évaluant la corticothérapie chez le patient COVID-19	48
Annexe IV Essais évaluant la corticothérapie chez le patient COVID-19 (Suite).	48
Annexe V. Le score de propension	50
Annexe VI. Analyses de sensibilités pour l'impact de la corticothérapie sur la mortalité à J60.	51
Annexe VII. Tolérance des corticoïdes : Impact de la corticothérapie sur la survenue de pneumopathies nosocomiales et de bactériémies nosocomiales.....	52
Annexe VIII : comparaison entre les patients âgés de +/- 60 ans et avec ou sans inflammation	53
Annexe IX : comparaison entre les patients âgés de +/- 60 ans et avec ou sans inflammation (suite).....	54

LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES

FIGURES

Figure 1: Diagramme de Flux	26
Figure 2: Répartition de l'utilisation des corticoïdes	29
Figure 3: Impact de la corticothérapie sur la mortalité à J60, sur la survenue de pneumonies nosocomiales, sur la survenue de bactériémies nosocomiales : modèle de survie pondéré sur l'inverse de la probabilité de recevoir une corticothérapie précoce.	31
Figure 4: Analyse de sous-groupe : impact d'une corticothérapie précoce sur la survenue de la mortalité à J60.	32
Figure 5: Histoire naturelle du COVID-19	46
Figure 6; Différences standardisées (Standardised Differences, SD) des variables incluses dans le score de propension, avant (bleu) et après (rouge) pondération.....	50
Figure 7: Analyse multivariée en régression logistique pour les facteurs associés à recevoir précocement des corticoïdes (score de propension).....	50

TABLEAUX

Tableau I : Caractéristiques initiales de la population de l'étude.....	28
Tableau II: Caractéristiques et devenir de la population et comparaison entre les patients avec et sans corticothérapie précoce (suite)	30
Tableau III: Corticothérapie dans les essais cliniques de la 1ère vague.....	48
Tableau IV: Corticothérapie dans les essais cliniques de la 1ère vague (suite)	49
Tableau V: Modèle de Cox pour Mortalité à J60 avec pondération sur l'IPTW pour l'impact d'une corticothérapie précoce avec différents niveaux de troncatures.....	51
Tableau VI: Analyses de survie en multivarié pour les facteurs associés avec la mortalité à J60	51
Tableau VII: Incidence des pneumopathies nosocomiales (HAP-VAP) : modèles de risques compétitifs avec le décès ou la sortie vivant de l'hôpital comme risques compétitifs	52
Tableau VIII: Incidence des bactériémies (ICU-BSI) : modèles de risques compétitifs avec le décès ou la sortie vivant de l'hôpital comme risques compétitifs.....	52
Tableau IX: Résultats selon âge et inflammation.....	53
Tableau X: Résultats selon âge et inflammation (suite).....	54

LISTE DES ABBREVIATIONS

ACE2 :	Angiotensin Converting Enzyme 2
ADN :	Acide Désoxyribonucléique
AFOP:	Acute Fibrinous and Organizing Pneumonia
AINS:	Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens
ARN:	Acide Ribonucléique
ATB :	Antibiotique
AZITHRO :	Azithromycine
C3G :	Céphalosporine de 3 ^{ème} génération
CCTIRS :	Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé
CD4 :	Cluster de Différenciation 4 (lymphocyte CD4)
CIRCI:	Critical Illness Related Corticosteroid Insufficiency
CJP:	Critère de Jugement Principal
CNIL :	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
COVID-19:	Coronavirus Disease 2019
CPAP:	Continuous Positive Airway Pressure
CRP:	C-Reactive Protein
CRS :	Cytokine Release Syndrome
CTC :	Corticothérapie
CTC-C :	Corticothérapie dose choc
CTC-F :	Corticothérapie dose fixe
CTRL :	Contrôle
DARU-COBI:	Darunavir-Cobicistat
DARU-RITO:	Darunavir-Ritonavir
DAMPs:	Damage Associated Molecular Patterns
DEXA :	Dexaméthasone
DIFF :	Différence
DV :	Decubitus Ventral
ECMO :	Extracorporeal Membrane Oxygenation
ECULI :	Eculizumab
EVTS :	Evènements
FDA:	Food Drug Administration
FEV:	Février
GFHT :	Groupe Français d'études sur l'Hémostase et la Thrombose
GIHP :	Groupe d'Intérêt en Hémostase Péri-opératoire
GR:	Glucocorticoid Receptor
H/F:	Homme/Femme
HAP-VAP:	Hospital-Acquired Pneumonia - Ventilator-Associated Pneumonia
HLA-DR:	Human Leukocyte Antigen-DR isotype
HLH:	Hémophagocytose Lympho-Histiocytaire
HR:	Hazard Ratio
HSHC:	Hémisuccinate d'Hydrocortisone
HYDROCORT:	Hydrocortisone
HYDROXY:	Hydroxychloroquine
IC95:	Intervalle de confiance à 95%
ICU:	Intensive Care Unit

ICU-BSI:	Intensive Care Unit-acquired – Bloodstream Infection
IEC:	Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion
IFN :	Interféron
IL-1 :	Interleukin-1
IL-6 :	Interleukin-6
IMC:	Index de Masse Corporelle
IPTW:	Inverse Probability of Treatment Weigth
IQR:	Interquartile Range
IRB:	Institutional Review Board
IRF3/7:	Interferon Regulatory Factor 3/7
IV:	Intraveineux
JAK:	Janus Kinase
LUS:	Lung Ultrasound Score
LOP-RIT ou LOPI-RITO:	Lopinavir-Ritonavir
METHYLPRED :	Méthylprednisolone
MERS-CoV:	Middle East Respiratory Syndrome-related Coronavirus
MIN:	Minimum
MOY:	Moyenne
NC:	Non Communiqué
NS:	Non Significatif
NF-κB:	Nuclear Factor- Kappa B
NK:	Natural Killer (Lymphocyte)
O2 :	Oxygénothérapie
O2HD ou OHD :	Oxygénothérapie à Haut Débit Nasal
OMS:	Organisation Mondiale de la Santé
OR :	Odds Ratio
OSFD :	Organ Support Free Days
PAMPs:	Pathogen Associated Molecular Patterns
PAVM:	Pneumopathie Acquisée sous Ventilation Mécanique
PNN:	Polynucléaire Neutrophile
PO :	Per Os
PROBA SUP :	Probabilité Supérieure
PRR:	Pattern Recognition Receptor
RCT :	Randomized Controlled Trial
RIBA :	Ribavirine
RR :	Risque Relatif
REMDES ou REMDESIV :	Remdesivir
RT-PCR:	Reverse Transcriptase- Polymerase Chain Reaction
SAPS II:	Simplified Acute Physiology Score II
SARI:	Sarilumab
SARS-CoV:	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus
SDRA:	Syndrome de Détresse Respiratoire Aigue
SOC :	Standard Of Care
TDM :	Tomodensitométrie
PTS :	Patients
SOFA:	Sequential Organ Failure Assessment
TMPRSS2:	Transmembrane Protease Serine 2
TNFα:	Tumor Necrosis Factor alpha
TOCI:	Tocilizumab

TTT:	Traitement
UK :	United Kingdom
USA :	United States of America
VFD:	Ventilatory Free Days
VM:	Ventilation Mécanique
VNI:	Ventilation Non Invasive

1 Abstract : Impact de la corticothérapie précoce sur la mortalité à J60 des patients admis en réanimation pour COVID-19

Contexte et Objectif : Si le bénéfice de la corticothérapie dans les présentations sévères de SARS-CoV-2 commence à émerger, les études manquent quant à l'évaluation des patients graves admis en réanimation. L'objectif de ce travail est donc d'évaluer l'impact de la corticothérapie précoce sur la mortalité à J60 des patients en réanimation, mais aussi sa tolérance.

Matériel et méthodes : Nous avons inclus les patients adultes présentant un COVID-19 sévère, naïfs de toute corticothérapie et admis dans l'un des 11 services de réanimation de la base OutcomeReaTM. de Janvier à Mars 2020. L'hospitalisation devait durer plus de deux jours. Étaient exclus les patients transférés d'un autre service de réanimation et les patients pour lesquels des limitations thérapeutiques avaient été décidées durant les deux premiers jours de prise en charge. La corticothérapie était dite précoce si elle était administrée dans les deux premiers jours suivant l'admission. Le recueil était prospectif. Le critère de jugement principal était la mortalité à J60.

Un modèle de Cox avec pondération sur l'inverse de la probabilité de recevoir le traitement (une corticothérapie précoce) a été utilisé pour évaluer le risque de décès à J60. Des modèles de survie en sub-distribution type Fine Gray prenant en compte le risque compétitif sortir vivant de réanimation et pondéré également sur l'inverse de la probabilité de recevoir le traitement ont été utilisés pour évaluer les risques de bactériémies et de pneumopathies nosocomiales en réanimation.

Résultats : Nous avons inclus 302 patients, avec un âge médian de 61,6 ans (53-70). 78,8% des patients étaient des hommes, et 58,6% avaient au moins une comorbidité. À l'admission, le score SAPS II était de 35 (25-44) ; 34,8% des patients étaient sous ventilation mécanique

invasive. Le groupe corticothérapie précoce comptait 66 patients (21,8%) contre 96 patients (40,7%) dans le groupe recevant des corticoïdes après J2. Les patients dans le groupe corticothérapie précoce étaient plus susceptibles de recevoir un traitement antiviral et de l'Anakinra ($p < 0,01$), avaient plus d'hyperglycémies ($p < 0,01$) et recevaient plus d'insuline ($p < 0,01$). La mortalité à J60 était à 29,4% dans la population d'intérêt, soit 34,8% dans le groupe corticothérapie précoce et 28% dans le groupe corticothérapie non précoce. Dans l'analyse principale, la corticothérapie précoce n'était pas associée à un surrisque de mortalité à J60 (HR pondéré à 0.86, IC95, 0,54-1,35, $p = 0,51$), ni à un surrisque de bactériémie ou de pneumopathie nosocomiale.

Conclusion : Pour la population spécifique des patients COVID-19 admis en réanimation, notre étude prospective multicentrique ne retrouve pas de bénéfice de la corticothérapie précoce sur la mortalité des patients à J60, et y compris sur l'incidence des bactériémies et des pneumopathies nosocomiales. L'absence de significativité n'apparaissait pas liée à la dose de corticoïdes et pourrait être liée à la constitution des groupes et/ou la différence de pratiques. D'autres études en réanimation sont nécessaires pour confirmer les résultats de l'essai RECOVERY.

2 Introduction

Fin décembre 2019, la Chine, puis bientôt le monde, doit faire face à une nouvelle pandémie véhiculée par un nouveau coronavirus nommé SARS-CoV-2(1–3). Sa diffusion est rapide et la maladie à SARS-CoV-2 ou COVID-19 fait à l’horizon de mai 2021, 160 millions de personnes atteintes pour 3,3 millions de décès dans le monde au 16 Mai 2021 (données de l’OMS). L’enjeu sanitaire devient planétaire avec mobilisation de l’ensemble de la communauté scientifique et médicale(4–9).

Nous le savons maintenant, l’invasion virale passe par la protéine Spike du coronavirus qui se fixe au récepteur cellulaire ACE2 et pénètre dans la cellule à l’aide de la protéase cellulaire TMPRSS2(10,11). La diffusion virale génère ensuite des manifestations virales systémiques suivant le tropisme d’ACE2, avec des symptômes en général mineurs (anosmie, syndrome pseudo-grippal, diarrhée...). Pourtant, après 7 à 10 jours, certains patients expérimenteront une deuxième phase dite hyper-inflammatoire sous la forme d’une pneumopathie voire des défaillances d’organes avec admission en réanimation(12,13) (cf. Annexe I). L’étude autopsique d’Ackermann et al. individualise ainsi dans le COVID-19 sévère une endothéliite avec des lésions de microangiopathie thrombotique et de la néoangiogénèse par intussusception(14). La pathogénie n’est donc pas seulement liée à la carence en ACE2 qui peut générer une vasoconstriction (15). Mais c’est d’abord une réponse immunitaire dérégulée et exacerbée de l’hôte qui est à l’œuvre dans les phénotypes sévères(16–19).

Brièvement, en temps normal, la défense antivirale fait intervenir l’immunité innée et plus particulièrement la réponse interféron de type I (IFN). Les cellules dendritiques (plasmacytoïdes en particulier) détectent des PAMPs (Pathogen Associated Molecular Patterns) voire des DAMPs (Damage Associated Molecular Patterns) au moyen des PRRs (Pattern Recognition Receptors). Cela induit l’activation des cascades enzymatiques

intracellulaires avec l'initiation de la transcription par les classiques NF- κ B et IRF3/7 entre autres, et la synthèse de cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-6, TNF α) et d'IFN de type I (cf. Annexe II). Amplificateur, mais aussi régulateur de l'inflammation, le signal IFN de type I permet une réponse proportionnée et adaptée à l'agression (20).

Après Bost et al., Hadjadj et al. démontrent que chez les patients COVID-19 les plus sévères, la réponse de l'IFN de type I est faible (20–23). Les cytokines pro-inflammatoires sont libérées de manière intense et non régulée, le phénomène s'auto-entretient avec la formation de l'inflammasome, aboutissant in fine à la mort cellulaire en état hyper-inflammatoire ou pyroptose(24). Plus qu'un seul orage cytokinique, la sévérité s'articulerait autour de deux patterns distincts : l'un médié par l'IL-1 β et apparenté à l'HLH, l'autre constituant l'immunoparalysie médiée par l'IL-6 et traduit par un défaut d'expression d'HLA-DR par les monocytes CD-14(25–29). Prometteuse, l'immunomodulation trouve donc ici sa place avec la voie plus récente des biothérapies (anti-IL-6 en chef de file) et la voie plus éprouvée de la corticothérapie(30,31).

Ainsi, les glucocorticoïdes sont des hormones stéroïdiennes qui se fixent sur le Glucocorticoid Receptor (GR) pour réguler positivement ou négativement l'expression de certains gènes, ou exercent des actions non génomiques (32,33). Indispensables, les glucocorticoïdes dirigent le signal inflammatoire de sa naissance à sa fin. Leur action est donc à la fois immunosuppressive et anti-inflammatoire (limitation de l'amplification du signal inflammatoire via les cytokines, inhibition de l'immunité adaptative), mais aussi immunomodulatrice (installation d'une immunité innée performante, résolution de l'inflammation). Dans le modèle proposé par Cain et al., les taux faibles basaux de corticoïdes polariseraient les cellules vers la détection des signaux de danger alors que le stress des états inflammatoires induirait une limitation du signal par augmentation du taux circulant de

glucocorticoïdes. Ainsi, l'effet serait permissif à faible taux et immunosuppresseur à fort taux. Et, l'absence de glucocorticoïdes induirait une réponse immunitaire dont l'initiation est retardée et qui se prolonge en durée. Employer une corticothérapie requiert donc la bonne dose et le bon timing.

Dans le sepsis, la recherche s'est davantage portée sur les doses faibles à modérées de glucocorticoïdes(34). En 2002, Annane et al. retrouvent une réduction statistiquement significative de la mortalité à J28 chez les patients en choc septique, résultats confirmés par les études ultérieures(35,36). Par conséquent, la Surviving Sepsis Campaign recommande l'utilisation des corticoïdes uniquement dans le choc septique réfractaire, les études étant négatives dans le sepsis sévère(37–39).

Dans le SDRA, de multiples schémas thérapeutiques ont été employés, permettant de dégager une fenêtre thérapeutique avec un schéma optimal : 1mg/kg/j d'équivalent Méthylprednisolone au maximum à débiter précocement avant J14 et sans arrêt brutal(40–44). La dose faible semblant donc à privilégier pour le pronostic et une utilisation trop tardive semblant associée à une augmentation de mortalité(45) ; la décroissance progressive étant plus propice à la significativité(46,47).

Pour la grippe, les résultats sont décevants. Hors H1N1, les corticoïdes sont associés à une augmentation de la mortalité(48,49). Toute gravité confondue chez H1N1, on assiste soit à une surmortalité, soit à l'inefficacité avec suspicion de bénéfice à faible dose a fortiori chez le patient hypoxémique, mais avec plus d'infections surtout à forte dose(50). De même, chez le patient en réanimation, on retrouve la surmortalité et le risque infectieux(51–54).

Pour les coronavirus SARS-CoV et MERS-CoV, les résultats sont très défavorables et sont à l'origine d'une grande méfiance pour SARS-CoV-2(55,56). L'emploi de la corticothérapie s'associe à une augmentation de la mortalité, avec des patients plus volontiers intubés (57–

60). De même, la virémie apparaît plus élevée, soit une immunodépression induite suffisante pour altérer la clairance virale, au prix d'une augmentation du risque de psychose et d'ostéonécrose(61,62).

Pour le COVID-19, la 1ère vague suscite l'engouement d'une dizaine d'équipes pour tester la corticothérapie dans cette nouvelle maladie(63–68) (cf. Annexes III et IV). Très vite, l'essai RECOVERY clôt le débat(69). Ce vaste essai multicentrique (176 centres) randomisé contrôlé contre placebo a testé chez 6425 patients de la Dexaméthasone à faible dose (6mg/j) pendant 10 jours. Il en ressort une réduction significative de la mortalité à J28 (RR à 0.82, IC95[0,72-0,94], $p < 0,01$) avec un bénéfice retrouvé uniquement chez les patients hypoxémiques (RR à 0.82, IC95[0,72-0,94], $p < 0,01$), sous ventilation mécanique a fortiori (RR à 0.64, IC95[0,51-0,81], $p < 0,01$). Mais, les effets indésirables n'étaient pas ou peu mentionnés avec une proportion faible de patients intubés (15% au total), suggérant une extrapolation délicate aux patients de réanimation. Dans les suites de ces résultats, les autres essais ont été arrêté prématurément aboutissant pour la plupart à des résultats non significatifs. Ces études ont été réuni pour la plupart dans la méta-analyse du groupe REACT(70). L'essai METCOVID publié secondairement ne montre également pas de différence de mortalité à J28, mais suggère un bénéfice de la corticothérapie chez les patients âgé de plus de 60 ans(71).

Au vu de ces résultats et considérations, aucune conclusion définitive ne devrait être portée et de plus amples recherches peuvent être effectuées(72). L'analyse de bases de données observationnelles peut être une alternative surtout en présence de nombreux facteurs confondants et offre une image « réelle » des pratiques(73,74).

Nous nous proposons dans ce contexte, d'étudier l'impact de la corticothérapie précoce chez les patients COVID-19 admis en réanimation durant la première vague en France sur la mortalité à J60, mais également sur la survenue de bactériémie et de pneumonie

nosocomiale en s'appuyant sur l'analyse rétrospective d'une base de données prospective avec un modèle de Cox pondéré par l'inverse de la probabilité d'être sous corticoïdes.

3 Matériel et Méthodes

3.1 Base de données – aspects réglementaires

Les données de l'étude ont été extraites de la base de donnée française multicentrique OutcomeRea™. Depuis février 2020, onze réanimations ont inclus activement des patients COVID. Des variables ont été par ailleurs ajouté en février 2020 dans le cadre de cette pandémie.

La base Outcomerea™ a été décrite dans d'autres articles (75,76). Elle a été approuvée par le Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé (CCTIRS) et la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL, n° d'enregistrement 8999262). Le protocole de la base de données a été soumis à l' « *Institutional Review Board* » (IRB) du CHU de Clermont Ferrand qui a levé l'obligation d'un consentement éclairé (n° IRB 5891).

3.2 Population de l'étude

Étaient éligibles à l'inclusion, les patients âgés d'au moins 18 ans, admis dans l'un des services de réanimation du réseau OutcomeRea™ pour une présentation sévère de COVID-19, confirmée par une positivité à SARS-CoV-2 d'une RT-PCR (Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction).

Les critères d'exclusion étaient une administration de corticoïdes préalablement à l'admission en réanimation, une durée de séjour inférieure à 48 heures, un séjour préalable dans un autre service de réanimation, et une limitation thérapeutique posée durant les 48 premières heures de prise en charge.

3.3 Recueil des données

Le recueil des données était prospectif avec inclusion de données dès l'admission en réanimation : données démographiques, maladies chroniques/comorbidités selon le score

Knaus, scores de sévérité à la baseline (SAPS II et SOFA), traitements à l'admission (Lopinavir-ritonavir, hydroxychloroquine, Tocilizumab, Anakinra, corticoïdes).

Il comprenait également le recueil de différentes variables et mesures au cours du séjour : paramètres cliniques et biologiques, nécessité d'un support ventilatoire non invasif et d'une ventilation mécanique invasive, autres techniques de suppléance d'organes (vasopresseurs, épuration extrarénale), incidence de pneumopathies nosocomiales (HAP-VAP) et bactériémies (ICU-BSI), durée de séjour en réanimation et hospitalière, statut vital en réanimation, à la sortie de l'hôpital et à J60 de l'admission en réanimation.

3.4 Définitions, assignations des groupes

Le groupe « corticothérapie précoce » (CTC-précoce) comprenait des patients recevant une première dose de corticoïdes au cours des deux premiers jours de l'admission en réanimation.

Le groupe non-CTC-précoce regroupait l'ensemble des patients ne recevant pas de corticoïdes durant les 48 heures de prise en charge en réanimation. Certains de ces patients pouvaient se voir administrer des corticoïdes à partir de J3 de réanimation.

L'inflammation était définie par une ferritine >1000µg/L ou des D-dimères >2000µg/L ou une protéine C-réactive (CRP) >150mg/L.

L'incidence des bactériémies et des pneumopathies nosocomiales était renseignée conformément aux définitions émises par les experts, avec la nécessité de cultures microbiennes quantitatives pour poser le diagnostic de bactériémie ou pneumopathie nosocomiale (77). Les durées de séjour en réanimation et hospitalière étaient calculées à partir de l'admission en réanimation.

Un recueil prospectif assurait la collecte de la positivité des résultats des hémocultures, l'identification des pathogènes et leur antibiogramme, les foyers infectieux et les antimicrobiens administrés.

3.5 Analyse statistique

Les caractéristiques des patients étaient exprimées en effectif (N(%)) pour les variables catégorielles et en médiane (interquartiles, IQR) pour les variables continues. Les tests exacts de Fisher, et les tests de Wilcoxon étaient utilisés pour la comparaison des variables catégorielles et continues respectivement.

Le critère de jugement principal était la mortalité à J60 en réanimation.

L'impact de la corticothérapie précoce sur ce critère de jugement principal était estimé en utilisant un modèle de survie de Cox pondéré sur l'inverse de la probabilité de recevoir le traitement (CTC précoce) (score de propension, Inverse Probability of Treatment Weight (IPTW) en anglais).

Pour estimer le risque de pneumopathie nosocomiale et de bactériémie, des modèles de survie en sub-distribution de type Fine et Gray, prenant en compte les risques compétitifs « sortie vivant de réanimation » et « décès » avec pondération sur l'inverse de la probabilité de recevoir le traitement, étaient utilisés. Ces modèles étaient construits en deux étapes.

Lors de la première étape, le score de propension était estimé à l'aide d'un modèle multivarié de régression logistique, permettant d'estimer la probabilité prédite pour chaque patient d'être dans le groupe « CTC-précoce ». Toutes les variables incluses dans le modèle reflétaient les données disponibles à l'admission et étaient les suivantes : le délai entre l'apparition des symptômes et l'admission en réanimation, le délai entre consultation à l'hôpital et l'admission en réanimation, l'âge, le sexe, l'IMC, les comorbidités (dont les

hépatopathies chroniques, les maladies chroniques cardiovasculaires, respiratoires et rénales, ainsi que l'immunodépression), les données cliniques et biologiques à l'admission, une température >39° C, un score rénal du score SOFA > 2, un score de Glasgow <15, la fréquence respiratoire, le rapport PaO₂/FiO₂, le nombre de lymphocytes, l'inflammation, les traitements immunomodulateurs reçus avant l'admission. Pour éviter les probabilités (ou poids) extrêmes, nous avons utilisé des poids stabilisés et une troncature au 99^{ème} percentile. L'hypothèse de positivité pour ces poids était vérifiée.

Lors de la seconde étape, un modèle pondéré à risques proportionnels de Cox pour estimer le risque de mortalité d'une corticothérapie précoce au cours de 60 jours d'hospitalisation en réanimation était utilisé. Un Hazard Ratio supérieur à 1 (HR>1) indiquait un risque accru de mortalité. La proportionnalité des risques pour la corticothérapie précoce était vérifiée en utilisant des résidus de martingale. Une analyse de sensibilité était effectuée avec un modèle de Cox multivarié non pondéré. Toutes les analyses étaient stratifiées par centres.

Les analyses étaient réalisées de manière similaire pour les risques de bactériémie et de pneumopathie nosocomiale en utilisant des modèles de survie en sub-distribution

Pour tous les tests, un risque α de 0.05 était considéré comme significatif.

Toutes les analyses statistiques ont été mené en utilisant SAS software, Version 9.4 (SAS Institute, Cary, NC).

4 Résultats

4.1 Population étudiée et validité des résultats

Entre le 15 février et le 1^{er} mai 2020, 355 patients avec un COVID-19 confirmé étaient admis dans l'un des services de réanimation du réseau OutcomeRea™, avec 302 patients finalement inclus dans l'étude (cf. Figure 1). De plus, 238 patients (78.8%) étaient des hommes, avec un âge médian de 61 ans (IQR, 53-70). La distribution du sexe et de l'âge médian était similaire entre les patients inclus et exclus de l'étude. Le délai médian entre l'apparition des symptômes et l'admission en réanimation était de 10 jours (7-12), et de 2 jours (1-4) entre la 1^{ère} consultation à l'hôpital et l'admission en réanimation.

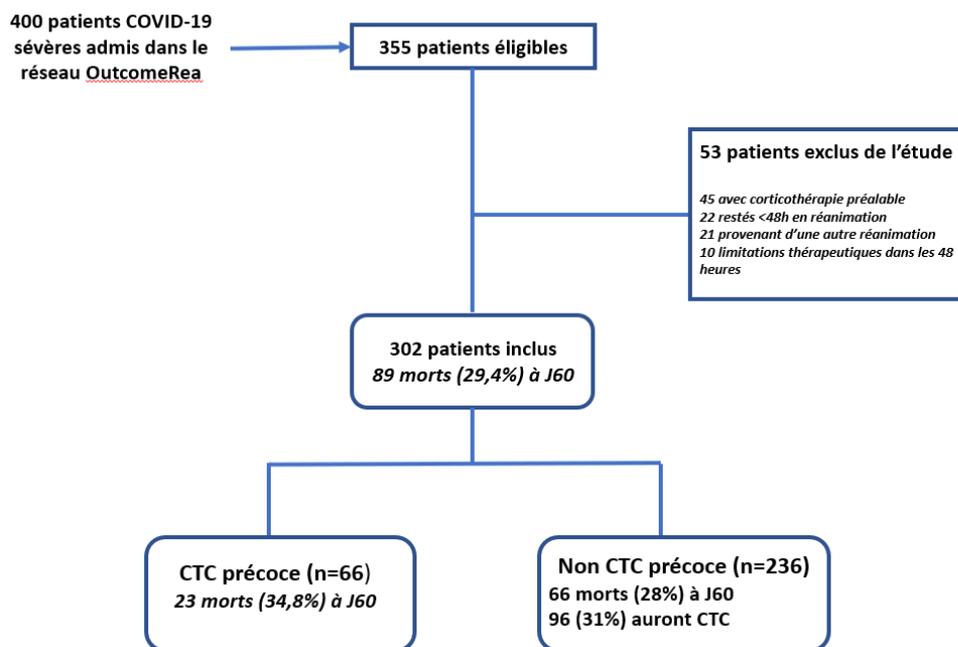


Figure 1: Diagramme de Flux

Au moins une comorbidité était présente chez 177 patients (58.6%), avec l'obésité et les maladies cardiovasculaires étant les pathologies les plus fréquemment associées, retrouvées respectivement chez 108 patients (35.8%) et 79 patients (26.2%). À l'admission, le score SAPS II médian était à 33 (IQR, 25-44). 224 patients (74.1%) avaient un SDRA modéré à

sévère. Par ailleurs, 105 patients (34.8%) étaient sous ventilation mécanique invasive, 48 (15.9%) sous oxygénothérapie au masque ou lunettes, 113 (37.4%) sous oxygénothérapie à haut débit nasal, 24 (8%) sous CPAP, et 12 (4%) sous VNI. Le nombre médian de lymphocytes à l'admission était de 0.8 G/L (0.5-1.1), 260 patients (86%) présentaient de l'inflammation à l'admission (Tableau I et II).

Tableau I : Caractéristiques initiales de la population de l'étude

	Tous n (%)	CTC précoce n (%)	Non CTC précoce n (%)	p value
Nombre de patients	302	66	236	
Avicenne	20 (6,6)	0 (0)	20 (8,5)	-
Bichat	93 (30,8)	44 (66,7)	49 (20,8)	-
Clermont-Ferrand	14 (14,6)	1 (1,5)	13 (5,5)	-
Etampes	19 (6,2)	3 (4,5)	16 (6,8)	-
Foch	61 (20,2)	8 (12,1)	53 (22,5)	-
Grenoble médical	16 (5,2)	4 (6,1)	12 (5,1)	-
Montfermeil	10 (3,4)	0 (0)	10 (4,2)	-
Nantes	19 (6,2)	1 (1,5)	18 (7,6)	-
Reims	47 (15,6)	5 (7,6)	42 (17,8)	-
Versailles	3 (1)	0 (0)	3 (1,3)	-
Baseline				
Age	61,6 [53-70]	62,5 [55-71]	61 [53-70]	0,44
Sexe Masculin	238 (78,8)	56 (84,8)	182 (77,1)	0,17
IMC moyen (14 patients manquant)	28,4 [25,6-32,2]	27,6 [25,1-32,1]	28,4 [25,5-32,2]	0,35
IMC ≥ 30	108 (35,8)	24 (36,4)	84 (35,6)	0,91
≥1 Comorbidités	177 (58,6)	46 (69,7)	131 (55,5)	0,04
Hépatopathie chronique	4 (1,4)	2 (3)	2 (0,8)	0,17
Maladie cardiovasculaire	79 (26,2)	18 (27,3)	61 (25,8)	0,82
Maladie pulmonaire	33 (11)	11 (16,7)	22 (9,3)	0,09
Néphropathie	22 (7,2)	8 (12,1)	14 (5,9)	0,09
Immunodépression	11 (3,6)	6 (9,1)	5 (2,1)	<0,01
Délai entre symptômes et admission ICU	10 [7-12]	10 [8-13]	10 [7-12]	0,12
Traitements avant admission ICU				
IEC	59 (19,6)	13 (19,7)	46 (19,5)	0,97
Statines	35 (11,6)	7 (10,6)	28 (11,9)	0,78
AINS	12 (4)	2 (3)	10 (4,2)	0,66
Antiviraux	5 (1,6)	2 (3)	3 (1,3)	0,32
Chimiothérapie	1 (0,4)	0 (0)	1 (0,4)	0,60
Chloroquine et dérivés	5 (1,6)	1 (1,5)	4 (1,7)	0,92
Anti IL-6	8 (2,6)	1 (1,5)	7 (3)	0,52
Immunomodulateurs	9 (3)	2 (3)	7 (3)	0,98
Caractéristiques à l'admission				
SAPS II	33 [25-44]	37 [29-48]	32 [24-43]	<0,01
SOFA	4 [3-7]	5 [3-8]	4 [2-6]	<0,01
SOFA respiratoire (>2)	172 (57)	49 (74,2)	123 (52,1)	<0,01
SOFA cardiovasculaire (>2)	76 (25,2)	20 (30,3)	56 (23,7)	0,28
SOFA rénal (>2)	35 (11,6)	12 (18,2)	23 (9,7)	0,06
Défaillance neurologique (Glasgow<15)	40 (13,2)	13 (19,7)	27 (11,4)	0,08
Température >39°C	96 (31,8)	14 (21,2)	82 (34,7)	0,04

4.2 Critère de jugement principal : mortalité à J60

Au total, 66 patients étaient dans le groupe « CTC précoce » avec 47 patients recevant de la Dexaméthasone. 96 patients (31%) du groupe « non CTC précoce » recevaient des corticoïdes durant leur séjour en réanimation (cf Figure 2).

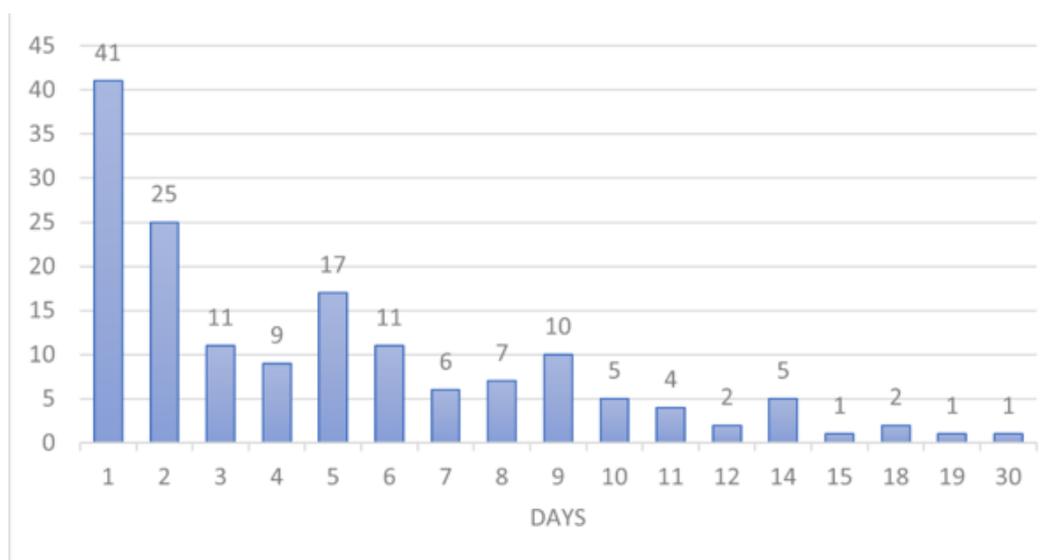


Figure 2: Répartition de l'utilisation des corticoïdes

109 patients (36%) recevaient du Lopinavir-ritonavir, 33 (11%) de l'hydroxychloroquine, 22 (8.2%) du Tocilizumab, 22 (7.2%) de l'Anakinra. Les comparaisons des caractéristiques à l'admission entre les groupes « CTC précoce » et « non CTC précoce » sont rapportées dans les tableaux I et II. Les groupes étaient comparables concernant les jours hors ventilation mécanique (Ventilatory Free Days, VFD), la durée de séjour en réanimation et la mortalité à J60.

Les variables utilisées pour déterminer le risque d'une administration précoce de corticoïdes et la validité du modèle sont détaillées dans l'annexe V.

Tableau II: Caractéristiques et devenir de la population et comparaison entre les patients avec et sans corticothérapie précoce (suite)

	Tous n (%)	CTC précoce n (%)	Non CTC précoce n (%)	p value
Nombre de patients	302	66	236	
Sévérité du SDRA				
Pas de SDRA ($PaO_2/FiO_2 > 300$)	36 (12)	2 (3)	34 (14,4)	<0,01
SDRA léger ($200 < PaO_2/FiO_2 < 300$)	42 (14)	5 (7,6)	37 (15,7)	-
SDRA modéré ($100 < PaO_2/FiO_2 < 200$)	146 (48,4)	33 (50)	113 (47,9)	-
SDRA sévère ($PaO_2/FiO_2 < 100$)	78 (25,8)	26 (39,4)	52 (22)	-
Support ventilatoire à l'admission				
Ventilation mécanique invasive	105 (34,8)	25 (37,9)	80 (33,9)	0,55
Ventilation Non Invasive (VNI)	12 (4)	2 (3)	10 (4,2)	0,66
Oxygénothérapie haut débit nasal	113 (37,4)	19 (28,8)	94 (39,8)	0,10
Continuous Positive Airway Pressure (CPAP)	24 (8)	11 (16,7)	13 (5,5)	<0,01
Oxygénothérapie lunettes ou masque	48 (15,9)	9 (13,6)	39 (16,5)	
Caractéristiques biologiques à l'admission				
Leucocytes (G/L)	7,83 [5,87-10,68]	8,75 [7-12,2]	7,7 [5,67-10,35]	0,04
PNN (75 manquants, G/L)	6,76[4,6-9,83]	7,42 [5,24-11,6]	6,76 [4,35-9,26]	0,02
Lymphocytes (75 manquants, G/L)	0,8[0,5-1,1]	0,78[0,5-1,2]	0,8[0,5-1,07]	0,59
Monocytes (75 manquants, G/L)	0,35[0,21-0,54]	0,39[0,25-0,62]	0,33[0,2-0,51]	0,29
CRP (130 manquants, G/L)	157 [83,6-238]	162[82-232,9]	149,9[83,7-238]	0,83
Ferritine (181 manquants)	1127[592-1960,2]	1347,5 [720-2210]	1107,4[581,7-1941]	0,23
D-dimères (178 manquants)	1743,3[860-5261,6]	1640,5 [700-4805,3]	1800[901-5347]	0,27
Inflammation (mg/L)	260 (86)	58 (87,9)	202 (85,6)	0,64
Corticoïdes à l'admission				
Corticoïdes	66 (21,8)	66 (100)	0 (0)	-
Corticoïdes haute dose	55 (18,2)	55 (83,3)	0 (0)	-
Corticoïdes faible dose	11 (3,6)	11 (16,7)	0 (0)	-
Dexaméthasone	47 (15,6)	47 (71,2)	0 (0)	-
HSHC	8 (2,6)	8 (12,1)	0 (0)	-
Méthylprednisolone	2 (0,6)	2 (3)	0 (0)	-
Prednisolone	9 (3)	9 (13,6)	0 (0)	-
1 ^{ère} administration de corticoïdes >J3	96 (31,8)	0 (0)	96 (40,7)	-
1 ^{ère} administration de corticoïdes haute dose >J3	89 (29,4)	0 (0)	89 (37,7)	-
1 ^{ère} administration de corticoïdes faible dose >J3	7 (2,4)	0 (0)	7 (3)	-
Autres traitements à l'admission				
Lopinavir Ritonavir	109 (36)	28 (42,4)	81 (34,3)	0,23
Hydroxychloroquine	33 (11)	12 (18,2)	21 (8,9)	0,03
Tocilizumab	25 (8,2)	8 (12,1)	17 (7,2)	0,20
Anakinra	22 (7,2)	22 (33,3)	0 (0)	-
Effets des corticoïdes				
Hyperglycémie	105 (34,8)	46 (69,7)	59 (25)	<0,01
Dose moyenne d'insuline	8,8 [0-44,2]	27,2 [4,4-58,4]	5,9 [0-36,3]	<0,01
Nombre de jours sous ventilation mécanique	7 [0-16]	5 [0-14]	8 [0-16]	0,37
Ventilatory Free Days (VFD)	4 [1-7]	4 [1-8]	3 [1-7]	0,13
Bactériémie	43 (14,2)	13 (19,7)	28 (12)	0,11
Pneumopathie nosocomiale	95 (31,4)	25 (37,9)	67 (28,8)	0,16
PAVM	90 (29,8)	23 (34,8)	64 (27,5)	0,24
Durée de séjour en ICU	11,6 [7-20]	11 (7-19)	12 [6-20]	0,88
Morts en ICU	85 (28,2)	22 (33,3)	63 (26,7)	0,29
Mort à J60	89 (29,4)	23 (34,8)	66 (28)	0,28

La mortalité globale à J60 était de 29.4% et était similaire dans les groupes « CTC précoce » et « non CTC-précoce », soit respectivement 34.8% versus 28% (p=0.28) (Tableau II).

Après pondération via un modèle de Cox, le risque de mortalité à J60 était similaire chez les patients avec et sans corticothérapie précoce (HR pondéré à 0.86, IC95, 0,54-1,35, p=0,51) (cf. Figure 3). Des résultats similaires étaient obtenus dans une analyse de sensibilité en utilisant un HR pondéré tronqué (cf Annexe VI). Dans les analyses en sous-groupes, la mortalité à J60 et en réanimation était significativement plus élevée chez les plus de 60 ans comparativement aux moins de 60 ans (19.7% versus 38.5% et 19.7% versus 36% respectivement, p<0.01). (Annexe VIII et IX). Dans une analyse post hoc, l'étude de la corticothérapie selon l'âge (\leq ou $>$ 60 ans) et selon le statut inflammatoire (absence ou présence d'une inflammation) des patients retrouve une réduction statistiquement significative de la mortalité à J60 pour les âges >60 ans (HR à 0.53, IC95, 0,3-0,93, p=0,03), et a fortiori en présence d'une inflammation (HR à 0.36, IC95, 0,16-0,8, p=0,01), (cf. Figure 4).

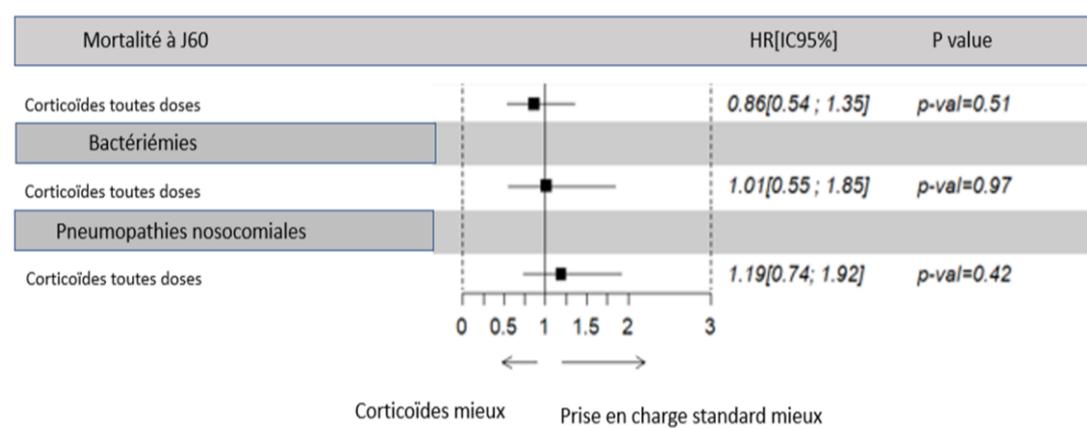


Figure 3: Impact de la corticothérapie sur la mortalité à J60, sur la survenue de pneumonies nosocomiales, sur la survenue de bactériémies nosocomiales : modèle de survie pondéré sur l'inverse de la probabilité de recevoir une corticothérapie précoce.

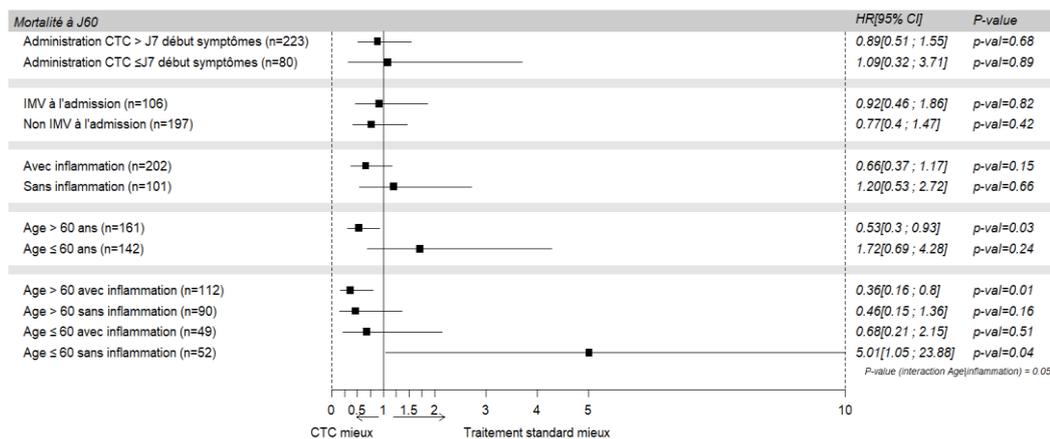


Figure 4: Analyse de sous-groupe : impact d'une corticothérapie précoce sur la survenue de la mortalité à J60.

4.3 Tolérance

Les principaux effets indésirables associés à la corticothérapie sont reportés dans le tableau III. On observait des hyperglycémies plus fréquentes chez les patients traités par corticoïdes comparés aux patients hors corticoïdes (46 (69.7%) versus 59 (25%), $p < 0.01$), et donc une dose journalière moyenne d'insuline plus élevée, soit 27.2 UI [4.4-58.4] versus 5.9 UI [0-36.3], $p < 0.01$. Il n'y avait pas d'augmentation significative du taux de bactériémies chez les patients recevant des corticoïdes en comparaison à ceux n'en recevant pas (13 (19.7%) versus 28 (12%) respectivement). Des résultats similaires étaient obtenus avec les pneumopathies nosocomiales (25 (37.9%) versus 67 (28.8%)). Après pondération par des modèles de survie pour la sub-distribution, le risque de bactériémie (HR pondéré en sub-distribution à 1.01, IC95, 0.55-1.85, $p = 0.97$) et celui des pneumopathies nosocomiales à J60 (HR pondéré en sub-distribution à 1.19, IC95, 0.74-1.92, $p = 0.47$) étaient comparables avec et sans corticothérapie précoce (cf. Annexe VII).

5 Discussion

5.1 Résultats principaux

Dans notre étude, la corticothérapie n'était pas associée à un surrisque de mortalité à J60, ni un surrisque de bactériémie et de pneumopathie acquise en réanimation. Les patients sous corticoïdes présentaient cependant plus d'hyperglycémie et nécessitaient plus d'insuline. Les patients âgés de plus de 60 ans sous corticoïdes décédaient moins.

5.2 Interprétation de la non-significativité

La non-significativité de notre étude peut tenir du manque de puissance avec les seuls 302 patients inclus dont seulement 66 dans le groupe « CTC précoce », bien inférieurs aux 6000 patients de RECOVERY. De plus, le recrutement prospectif au cours de la 1^{ère} vague n'aide pas à une homogénéisation des pratiques dans l'étude, les choix cruciaux évoluant au gré de l'expérience des centres et des publications (moment de l'intubation orotrachéale par exemple). Par ailleurs, notre dosage de corticoïdes est la plupart du temps supérieur à celui proposé dans l'étude de RECOVERY (ici le plus souvent Dexaméthasone 20 mg pendant 5 jours puis 10 mg pendant 5 jours versus 6mg de Dexaméthasone dans RECOVERY). Le timing d'administration par rapport au début des symptômes n'est pas strictement équivalent avec 10 jours en moyenne, contre 8 jours dans l'étude britannique, ce qui peut avoir entraîné nos résultats à la baisse (plus de patients hors de la « fenêtre thérapeutique »). Enfin, seulement 96 patients (31%) du groupe « non CTC précoce » aura effectivement reçu une corticothérapie au cours de l'étude, ce qui limite encore nos résultats.

5.3 Usage de la corticothérapie

Le choix de la corticothérapie chez le malade grave de réanimation se justifie par leur action anti-inflammatoire : au début, favoriser la détection et la mise en place de l'inflammation, puis favoriser la fin de l'inflammation pour un retour à l'homéostasie. Le

patient de réanimation étant à risque d'échec (biodisponibilité orale perfectible, hypoalbuminémie..), le praticien doit en favoriser le succès (78,79). Le timing est fondamental : administrer une corticothérapie trop tôt serait vouée à un échec voire un allongement de la clairance virale par défaut d'inflammation, et l'administrer trop tard conduirait à une absence d'efficacité car après formation de dommages irréversibles.

Une concentration et une bonne pénétration pulmonaire étant souhaitables, le choix de la voie d'administration est aussi crucial avec la voie intraveineuse voire aérosolisée semblant les plus indiquées (exit la biodisponibilité digestive). Obtenir une puissance suffisante et la moins délétère possible de la corticothérapie justifie d'une dose déterminée a priori. Obtenir un effet durable nécessite d'être dans la zone thérapeutique cible le plus longtemps, ce qui ferait préférer un schéma « bolus intraveineux suivi d'une dose continue intraveineuse au PSE » plutôt que la dose orale. Or, plus sensible au CIRCI, le patient de réanimation nécessiterait un sevrage lent et progressif de la corticothérapie sans respect de la classique « règle des 3 semaines »(80).

Dans le SDRA, Meduri et al. ainsi que Waring et al. dégagent l'idée que la corticothérapie est profitable si précoce (<72h à <7jours) et augmente la mortalité si tardive à >14 jours. Takaki et al. puis Kido et al. décrivent une surmortalité liée à l'emploi de Méthylprednisolone haute dose, alors que la méta-analyse de Tang et al. puis l'essai récent de Villar et al. retrouvent une amélioration de la VFD à petite dose, voire une réduction de la mortalité. Donc, faible dose et précoce sont les maitres mots dans le SDRA. Pour le COVID-19, plusieurs régimes ont été expérimentés avec l'hydrocortisone à dose faible à modérée (CAPE COVID, REMAP-CAP), méthylprednisolone à dose modérée (METCOVID, PREDICO, Nelson et al.) ou forte (Edalatifard et al., Fadel et al.), dexaméthasone à dose faible (RECOVERY) ou forte (CODEX).

Un effet dose est alors difficile à dégager devant la significativité obtenue uniquement dans 2 essais très différents : RECOVERY (dexaméthasone 6 mg/jour pendant 10 jours) et chez Edalatifard et al. (Méthylprednisolone 250 mg/jour pendant 3 jours). CODEX, qui utilise notre schéma thérapeutique (dexaméthasone 20 mg/jour pendant 5 jours puis 10 mg/jour pendant 5 jours), ne parvient pas non plus à dégager une réduction de la mortalité à J28, avec cependant moins d'infections (non significatif). Néanmoins, on peut regretter le sevrage brutal constant de la corticothérapie chez ces patients de réanimation (durée d'administration variant de 3 à 10 jours en moyenne), ce qui peut expliquer l'abondance d'études non significatives.

5.4 COVID-19 comme nouvelle maladie inflammatoire(pulmonaire)

Nouvelle entité particulière parmi les SDRA, le COVID-19 se caractérise par un versant inflammatoire prédominant, résultat d'une charge virale de majoration rapide et d'une réponse interféron de type I défailante. Le classique dommage alvéolaire diffus du SDRA typique s'associe à un pattern apparenté aux pneumopathies organisées cryptogéniques et des pneumopathies organisées fibrineuses aiguës (AFOP), pouvant représenter jusqu'à 26% des cas de COVID-19 sévères. Les dépôts de membrane hyaline sont remplacés par des dépôts de fibrine et la corticosensibilité est la règle, à condition d'agir avant apparition des plages de fibrose, mais surtout après début de clairance virale (81). Ainsi, on a là une possible explication aux phénotypes cliniques différents de SDRA, ceux chers à un certain Gattinoni, et la nécessité d'une sédation prolongée pour une ventilation mécanique prolongée, pourvoyeuse de pneumopathies nosocomiales(82–84) ; cet environnement inflammatoire riche favorisant les manifestations thrombotiques autour du concept de thrombo-inflammation(85).

Ainsi, le traitement symptomatique que représente la corticothérapie permettrait une amélioration nette du pronostic, infectieux en particulier, en réduisant drastiquement la

durée d'intubation(86). Se basant sur le signal IL-1/IL-6 du COVID -19 hyper-inflammatoire, la recherche s'est particulièrement intéressée aux anti-cytokines dès la 1^{ère} vague. Epruvé dans le Cytokine Release Syndrome, le Tocilizumab, anti récepteur de l'IL-6, a été l'une des thérapeutiques de choix avant l'avènement de RECOVERY(87). Les méta-analyses indiquent une réduction de mortalité dans les études rétrospectives mais seulement une réduction de la ventilation mécanique dans les études randomisées de faible puissance (30,88). Boost de la corticothérapie, alternative aux corticoïdes ou thérapeutique de rescue, le Tocilizumab semble prometteur mais n'a pas de place bien définie(89). Par ailleurs, l'Anakinra, antagoniste du récepteur de l'IL-1, semble bénéfique chez les patients présentant des stigmates d'HLH mais reste dénué d'effets chez les patients moins sévères(90–93). Sa demi-vie courte et son moindre risque infectieux en ferait un choix intéressant pour le patient grave de réanimation.

5.5 Avantages et limites de notre étude

Tout d'abord, le recueil prospectif multicentrique sur une large base de données permet de limiter les biais de sélection et autre effet « centre ». De plus, l'utilisation d'un score de propension avec utilisation d'une pondération selon l'IPTW permet de garantir 2 groupes comparables en l'absence de randomisation. L'étude est cohérente avec la littérature soit l'évaluation de l'impact de la corticothérapie par la mortalité à J60, critère de jugement principal dur, ainsi que par les critères secondaires habituels de réanimation (VFD, durée de séjour en réanimation ou hospitalière). La tolérance de la corticothérapie est principalement appréciée par les évènements infectieux (bactériémie ou pneumopathie nosocomiale), ce qui correspond aux risques redoutés en pratique clinique courante. Comparé à RECOVERY, notre étude utilise une base de données reconnue et observe la mortalité à J60 (au lieu de J28), ce qui permet une extrapolation à la vie réelle. Cependant, notre étude présente les quelques faiblesses vues précédemment : manque de puissance, absence de randomisation (limitée mais non totalement annulée par le score de propension), déséquilibre des groupes,

utilisation concomitante d'immunomodulateurs, définition trop stricte de l'inflammation...
D'autres études sont donc nécessaires pour confirmer les résultats de ce travail.

5.6 Perspectives

A la fin de la 3^{ème} vague, la prise en charge optimale de SARS-CoV-2 en réanimation est plus standardisée surtout en termes de corticothérapie, anticoagulation et délai pour l'intubation. Aucun des antiviraux n'a finalement montré de bénéfice (94–98). Les autres traitements immunomodulateurs restent encore à l'étude(99). La corticothérapie en réanimation peut fonctionner (Horby et al., Edalatifard et al.) mais la validation d'un schéma dédié est un pré requis indispensable. Les anti-cytokines comme les anti-IL-1 et anti-IL6 permettent des résultats intéressants, sans que l'on ne sache où les placer dans l'arsenal thérapeutique. Le plasma de convalescents, déjà approuvé par la FDA, n'a pas encore démontré son impact pronostique et a probablement moins d'intérêt dans la clairance virale plutôt que le contrôle de l'inflammation chez les patients les plus sévères (100).

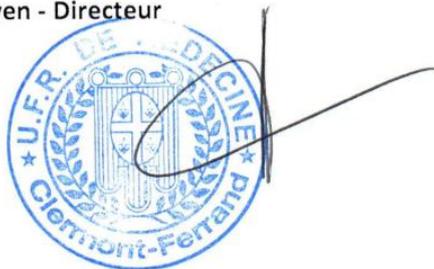
L'avenir vient probablement d'une stratégie personnalisée du patient de réanimation. Via un monitoring clinique (mécanique ventilatoire), morphologique (score LUS échographique, TDM), biologique (marqueurs de l'HLH, HLA-DR) voire cytokinique réguliers (IL-1 β , IL-6), les thérapeutiques proposées seront individualisées pour chaque patient. On choisirait tantôt l'Anakinra, tantôt le Tocilizumab et/ou la corticothérapie. Il en irait de même pour les modalités de l'anticoagulation et de la ventilation mécanique. Enfin, d'autres thérapeutiques d'avenir pourraient également permettre d'améliorer encore le pronostic, soit les anti C5 et les anti JAK pour ne citer qu'eux(101–103)...

6 Conclusion

Dans cette étude prospective multicentrique chez des patients de réanimation présentant un COVID-19 sévère, l'administration précoce d'une corticothérapie ne s'est pas accompagnée d'une réduction de la mortalité. Au prix d'effets secondaires mineurs (hyperglycémie), cette intervention n'a pas augmenté la fréquence de survenue de bactériémies et pneumopathies nosocomiales. D'autres essais, notamment de plus grande puissance ou avec d'autres schémas de corticothérapie, sont nécessaires pour confirmer les résultats observés dans l'essai RECOVERY, à savoir un bénéfice sur la mortalité à J60 chez les patients hypoxémiques et donc de réanimation en particulier. L'analyse de la littérature et les données de la physiopathologie, confortant l'idée d'un bénéfice chez les patients sévères. Tout ceci pour constituer un futur « bundle COVID de réanimation » pour homogénéiser les pratiques et adopter la meilleure attitude. Mais cette démarche n'est rien sans un préalable (un « bundle pré-COVID ») à savoir la vaccination des sujets à risque et la correction des facteurs de risque cardiovasculaires. ¹

Clermont-Ferrand, le 05/07/2021

Pierre CLAVELOU
Doyen - Directeur



Vu, le Président du Jury de Thèse
(Date et Signature)
30 juin 2021

CHU de CLERMONT-FERRAND
MÉDECINE INTERNE - CHU ESTAING
Professeur Marc RUIVARD
N° A.D.E.L.I. : 63 10 4570 5
N° RPPS : 10001275246
Tél. : 04.73.750.085 - Fax : 04.73.750.361

A handwritten signature in black ink, located to the right of the official stamp.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Wu F, Zhao S, Yu B, Chen Y-M, Wang W, Song Z-G, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*. mars 2020;579(7798):265-9.
2. Zhou P, Yang X-L, Wang X-G, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. mars 2020;579(7798):270-3.
3. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 20 févr 2020;382(8):727-33.
4. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet Lond Engl*. 2020;395(10223):497-506.
5. Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, Liang W-H, Ou C-Q, He J-X, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 30 2020;382(18):1708-20.
6. Xie J, Wu W, Li S, Hu Y, Hu M, Li J, et al. Clinical characteristics and outcomes of critically ill patients with novel coronavirus infectious disease (COVID-19) in China: a retrospective multicenter study. *Intensive Care Med*. oct 2020;46(10):1863-72.
7. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. 2020;8.
8. Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D, Jacobson SD, Meyer BJ, Balough EM, et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *The Lancet*. 6 juin 2020;395(10239):1763-70.
9. Clinical characteristics and day-90 outcomes of 4244 critically ill adults with COVID-19: a prospective cohort study. *Intensive Care Med*. 29 oct 2020;1-14.
10. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 16 avr 2020;181(2):271-280.e8.
11. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol*. 2020;20(6):363-74.
12. Grasselli G, Greco M, Zanella A, Albano G, Antonelli M, Bellani G, et al. Risk Factors Associated With Mortality Among Patients With COVID-19 in Intensive Care Units in Lombardy, Italy. *JAMA Intern Med* [Internet]. 15 juill 2020 [cité 27 sept 2020]; Disponible sur: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2768601>
13. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med*. 26 mars 2020;382(13):1199-207.
14. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med*. 9 juill 2020;383(2):120-8.
15. Bosso M, Thanaraj TA, Abu-Farha M, Alanbaei M, Abubaker J, Al-Mulla F. The Two Faces of ACE2: The Role of ACE2 Receptor and Its Polymorphisms in Hypertension and COVID-19. *Mol Ther - Methods Clin Dev*. sept 2020;18:321-7.
16. Lara PC, Macías-Verde D, Burgos-Burgos J. Age-induced NLRP3 Inflammasome Over-activation Increases Lethality of SARS-CoV-2 Pneumonia in Elderly Patients. *Aging Dis*. 2020;11(4):756.
17. Latz E, Duewell P. NLRP3 inflammasome activation in inflammaging. *Semin Immunol*. déc 2018;40:61-73.

18. van den Berg DF, te Velde AA. Severe COVID-19: NLRP3 Inflammasome Dysregulated. *Front Immunol.* 26 juin 2020;11:1580.
19. Llitjos J, Leclerc M, Chochois C, Monsallier J, Ramakers M, Auvray M, et al. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. *J Thromb Haemost.* juill 2020;18(7):1743-6.
20. Muller U, Steinhoff U, Reis L, Hemmi S, Pavlovic J, Zinkernagel R, et al. Functional role of type I and type II interferons in antiviral defense. *Science.* 24 juin 1994;264(5167):1918-21.
21. Hadjadj J, Yatim N, Barnabei L, Corneau A, Boussier J, Smith N, et al. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. *Science.* 7 août 2020;369(6504):718-24.
22. Bost P, Giladi A, Liu Y, Bendjelal Y, Xu G, David E, et al. Host-Viral Infection Maps Reveal Signatures of Severe COVID-19 Patients. *Cell.* 25 juin 2020;181(7):1475-1488.e12.
23. Felgenhauer U, Schoen A, Gad HH, Hartmann R, Schaubmar AR, Failing K, et al. Inhibition of SARS-CoV-2 by type I and type III interferons. *J Biol Chem.* 25 juin 2020;jbc.AC120.013788.
24. Jamilloux Y, Henry T, Belot A, Viel S, Fauter M, El Jammal T, et al. Should we stimulate or suppress immune responses in COVID-19? Cytokine and anti-cytokine interventions. *Autoimmun Rev.* juill 2020;19(7):102567.
25. Giamarellos-Bourboulis EJ, Netea MG, Rovina N, Akinosoglou K, Antoniadou A, Antonakos N, et al. Complex Immune Dysregulation in COVID-19 Patients with Severe Respiratory Failure. *Cell Host Microbe.* juin 2020;27(6):992-1000.e3.
26. Mangalmurti N, Hunter CA. Cytokine Storms: Understanding COVID-19. *Immunity.* 14 juill 2020;53(1):19-25.
27. Mahmudpour M, Roozbeh J, Keshavarz M, Farrokhi S, Nabipour I. COVID-19 cytokine storm: The anger of inflammation. *Cytokine.* sept 2020;133:155151.
28. Kox M, Waalders NJB, Kooistra EJ, Gerretsen J, Pickkers P. Cytokine Levels in Critically Ill Patients With COVID-19 and Other Conditions. *JAMA [Internet].* 3 sept 2020 [cité 27 sept 2020]; Disponible sur: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2770484>
29. Wilson JG, Simpson LJ, Ferreira A-M, Rustagi A, Roque J, Asuni A, et al. Cytokine profile in plasma of severe COVID-19 does not differ from ARDS and sepsis. *JCI Insight.* 3 sept 2020;5(17):e140289.
30. Toniati P, Piva S, Cattalini M, Garrafa E, Regola F, Castelli F, et al. Tocilizumab for the treatment of severe COVID-19 pneumonia with hyperinflammatory syndrome and acute respiratory failure: A single center study of 100 patients in Brescia, Italy. *Autoimmun Rev.* juill 2020;19(7):102568.
31. Cain DW, Cidlowski JA. After 62 years of regulating immunity, dexamethasone meets COVID-19. *Nat Rev Immunol.* oct 2020;20(10):587-8.
32. Cain DW, Cidlowski JA. Immune regulation by glucocorticoids. *Nat Rev Immunol.* avr 2017;17(4):233-47.
33. Quatrini L, Ugolini S. New insights into the cell- and tissue-specificity of glucocorticoid actions. *Cell Mol Immunol [Internet].* 31 août 2020 [cité 27 sept 2020]; Disponible sur: <http://www.nature.com/articles/s41423-020-00526-2>
34. Sprung CL, Caralis PV, Marcial EH, Pierce M, Gelbard MA, Long WM, et al. The effects of high-dose corticosteroids in patients with septic shock. A prospective, controlled study. *N Engl J Med.* 1 nov 1984;311(18):1137-43.
35. Annane D, Sebille V, Charpentier C, Bollaert P-E, Francois B, Korach J-M, et al. Effect of Treatment With Low Doses of Hydrocortisone and Fludrocortisone on Mortality in Patients With Septic Shock. :10.

36. Annane D, Renault A, Brun-Buisson C, Megarbane B, Quenot J-P, Siami S, et al. Hydrocortisone plus Fludrocortisone for Adults with Septic Shock. *N Engl J Med.* mars 2018;378(9):809-18.
37. Alhazzani W, Møller 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.* mai 2020;46(5):854-87.
38. Keh D, Trips E, Marx G, Wirtz SP, Abduljawwad E, Bercker S, et al. Effect of Hydrocortisone on Development of Shock Among Patients With Severe Sepsis: The HYPRESS Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 1 nov 2016;316(17):1775.
39. Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, Briegel J, Keh D, Kupfer Y. Corticosteroids for treating sepsis. *Cochrane Emergency and Critical Care Group, éditeur. Cochrane Database Syst Rev [Internet].* 3 déc 2015 [cité 27 sept 2020]; Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD002243.pub3>
40. Takaki M, Ichikado K, Kawamura K, Gushima Y, Suga M. The negative effect of initial high-dose methylprednisolone and tapering regimen for acute respiratory distress syndrome: a retrospective propensity matched cohort study. *Crit Care Lond Engl.* 8 juin 2017;21(1):135.
41. Kido T, Muramatsu K, Asakawa T, Otsubo H, Ogoshi T, Oda K, et al. The relationship between high-dose corticosteroid treatment and mortality in acute respiratory distress syndrome: a retrospective and observational study using a nationwide administrative database in Japan. *BMC Pulm Med.* déc 2018;18(1):28.
42. Meduri GU, Golden E, Freire AX, Taylor E, Zaman M, Carson SJ, et al. Methylprednisolone Infusion in Early Severe ARDS. *Chest.* avr 2007;131(4):954-63.
43. Tang BMP, Craig JC, Eslick GD, Seppelt I, McLean AS. Use of corticosteroids in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: A systematic review and meta-analysis*. *Crit Care Med.* mai 2009;37(5):1594-603.
44. Villar J, Ferrando C, Martínez D, Ambrós A, Muñoz 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.
45. Waring R. Efficacy and Safety of Corticosteroids for Persistent Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med.* 2006;14.
46. Meduri GU. Prolonged glucocorticoid treatment is associated with improved ARDS outcomes: analysis of individual patients' data from four randomized trials and trial-level meta-analysis of the updated literature. :12.
47. Meduri GU, Headley AS, Golden E, Carson SJ, Umberger RA, Kelso T, et al. Effect of Prolonged Methylprednisolone Therapy in Unresolving Acute Respiratory Distress Syndrome. 280(2):7.
48. Liem NT, Tung CV, Hien ND, Hien TT, Chau NQ, Long HT, et al. Clinical Features of Human Influenza A (H5N1) Infection in Vietnam: 2004–2006. *Clin Infect Dis.* 15 juin 2009;48(12):1639-46.
49. Cao B, Gao H, Zhou B, Deng X, Hu C, Deng C, et al. Adjuvant Corticosteroid Treatment in Adults With Influenza A (H7N9) Viral Pneumonia. *Crit Care Med.* 2016;44(6):e318-328.
50. Lee N, Leo Y-S, Cao B, Chan PKS, Kyaw WM, Uyeki TM, et al. Neuraminidase inhibitors, superinfection and corticosteroids affect survival of influenza patients. *Eur Respir J.* juin 2015;45(6):1642-52.
51. on behalf of the GETGAG Study Group, Moreno G, Rodríguez A, Reyes LF, Gomez J, Sole-Violan J, et al. Corticosteroid treatment in critically ill patients with severe influenza pneumonia: a propensity score matching study. *Intensive Care Med.* sept 2018;44(9):1470-82.
52. Delaney JW, Pinto R, Long J, Lamontagne F, Adhikari NK, Kumar A, et al. The influence of corticosteroid treatment on the outcome of influenza A(H1N1pdm09)-related critical illness. *Crit Care Lond Engl.* 30 mars 2016;20:75.

53. Brun-Buisson C, Richard J-CM, Mercat A, Thiébaud ACM, Brochard L, REVA-SRLF A/H1N1v 2009 Registry Group. Early corticosteroids in severe influenza A/H1N1 pneumonia and acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 mai 2011;183(9):1200-6.
54. Rodrigo C, Leonardi-Bee J, Nguyen-Van-Tam JS, Lim WS. Effect of Corticosteroid Therapy on Influenza-Related Mortality: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Infect Dis.* 15 juill 2015;212(2):183-94.
55. Tang C, Wang Y, Lv H, Guan Z, Gu J. Caution against corticosteroid-based COVID-19 treatment. *The Lancet.* juin 2020;395(10239):1759-60.
56. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet Lond Engl.* 15 2020;395(10223):473-5.
57. The Use of Corticosteroids in SARS. *N Engl J Med.* 2003;2.
58. Arabi YM, Mandourah Y, Al-Hameed F, Sindi AA, Almekhlafi GA, Hussein MA, et al. Corticosteroid Therapy for Critically Ill Patients with Middle East Respiratory Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 mars 2018;197(6):757-67.
59. Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: Systematic Review of Treatment Effects. Low D, éditeur. *PLoS Med.* 12 sept 2006;3(9):e343.
60. Lee N, Allen Chan KC, Hui DS, Ng EKO, Wu A, Chiu RWK, et al. Effects of early corticosteroid treatment on plasma SARS-associated Coronavirus RNA concentrations in adult patients. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol.* déc 2004;31(4):304-9.
61. Lee DTS, Wing YK, Leung HCM, Sung JJY, Ng YK, Yiu GC, et al. Factors associated with psychosis among patients with severe acute respiratory syndrome: a case-control study. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 15 oct 2004;39(8):1247-9.
62. Zhao R, Wang H, Wang X, Feng F. Steroid therapy and the risk of osteonecrosis in SARS patients: a dose-response meta-analysis. *Osteoporos Int.* 1 mars 2017;28(3):1027-34.
63. Dequin P-F, Heming N, Meziani F, Plantefève G, Voiriot G, Badié J, et al. Effect of Hydrocortisone on 21-Day Mortality or Respiratory Support Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2 sept 2020;
64. Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, Berwanger O, Rosa RG, Veiga VC, et al. Effect of Dexamethasone on Days Alive and Ventilator-Free in Patients With Moderate or Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19: The CoDEX Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2 sept 2020;
65. Bartoletti M, Marconi L, Scudeller L, Pancaldi L, Tedeschi S, Giannella M, et al. Efficacy of corticosteroid treatment for hospitalized patients with severe COVID-19: a multicentre study. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* janv 2021;27(1):105-11.
66. Fadel R, Morrison AR, Vahia A, Smith ZR, Chaudhry Z, Bhargava P, et al. Early Short-Course Corticosteroids in Hospitalized Patients With COVID-19. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 19 2020;71(16):2114-20.
67. Nelson BC, Laracy J, Shoucri S, Dietz D, Zucker J, Patel N, et al. Clinical Outcomes Associated with Methylprednisolone in Mechanically Ventilated Patients with COVID-19. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 9 août 2020;
68. The Writing Committee for the REMAP-CAP Investigators, Angus DC, Derde L, Al-Beidh F, Annane D, Arabi Y, et al. Effect of Hydrocortisone on Mortality and Organ Support in Patients With Severe COVID-19: The REMAP-CAP COVID-19 Corticosteroid Domain Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 6 oct 2020;324(13):1317.
69. Horby P, Lim WS, Emberson J, Mafham M, Bell J, Linsell L, et al. Effect of Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19: Preliminary Report [Internet]. *Infectious Diseases (except*

HIV/AIDS); 2020 juin [cité 27 sept 2020]. Disponible sur:
<http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.06.22.20137273>

70. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, Sterne JAC, Murthy S, Diaz JV, Slutsky AS, Villar J, et al. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA*. 2 sept 2020;
71. Jeronimo CMP, Farias MEL, Val FFA, Sampaio VS, Alexandre MAA, Melo GC, et al. Methylprednisolone as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With COVID-19 (Metcovid): A Randomised, Double-Blind, Phase IIb, Placebo-Controlled Trial. *Clin Infect Dis*. 12 août 2020;ciaa1177.
72. De Backer D, Azoulay E, Vincent J-L. Corticosteroids in severe COVID-19: a critical view of the evidence. *Crit Care Lond Engl*. 29 2020;24(1):627.
73. Ross JS. Randomized Clinical Trials and Observational Studies Are More Often Alike Than Unlike. *JAMA Intern Med*. 1 oct 2014;174(10):1557.
74. Anglemyer A, Horvath HT, Bero L. Healthcare outcomes assessed with observational study designs compared with those assessed in randomized trials. Cochrane Methodology Review Group, éditeur. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 29 avr 2014 [cité 9 juill 2021];2014(4). Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.MR000034.pub2>
75. Zahar J-R, Timsit J-F, Garrouste-Orgeas M, Français A, Vesim A, Descorps-Declere A, et al. Outcomes in severe sepsis and patients with septic shock: Pathogen species and infection sites are not associated with mortality*: *Crit Care Med*. août 2011;39(8):1886-95.
76. On behalf of the OUTCOMEREA study group, Morvan A-C, Hengy B, Garrouste-Orgeas M, Ruckly S, Forel J-M, et al. Impact of species and antibiotic therapy of enterococcal peritonitis on 30-day mortality in critical care—an analysis of the OUTCOMEREA database. *Crit Care*. déc 2019;23(1):307.
77. Calandra T, Cohen J. The International Sepsis Forum Consensus Conference on Definitions of Infection in the Intensive Care Unit: *Crit Care Med*. juill 2005;33(7):1538-48.
78. Meduri GU, Annane D, Confalonieri M, Chrousos GP, Rochweg B, Busby A, et al. Pharmacological principles guiding prolonged glucocorticoid treatment in ARDS. *Intensive Care Med*. déc 2020;46(12):2284-96.
79. Shabalin IG, Czub MP, Majorek KA, Brzezinski D, Grabowski M, Cooper DR, et al. Molecular determinants of vascular transport of dexamethasone in COVID-19 therapy [Internet]. *Pharmacology and Toxicology*; 2020 juill [cité 27 sept 2020]. Disponible sur: <http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.07.21.212704>
80. Annane D, Pastores SM, Rochweg B, Arlt W, Balk RA, Beishuizen A, et al. Guidelines for the Diagnosis and Management of Critical Illness-Related Corticosteroid Insufficiency (CIRCI) in Critically Ill Patients (Part I): Society of Critical Care Medicine (SCCM) and European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) 2017. *Crit Care Med*. 2017;45(12):11.
81. Gogali A, Kyriakopoulos C, Kostikas K. Corticosteroids in COVID-19: one size does not fit all. *Eur Respir J*. avr 2021;57(4):2100224.
82. Gattinoni L, Coppola S, Cressoni M, Busana M, Rossi S, Chiumello D. COVID-19 Does Not Lead to a « Typical » Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 2020;201(10):1299-300.
83. Bos LDJ. COVID-19–related Acute Respiratory Distress Syndrome: Not So Atypical. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 août 2020;202(4):622-4.
84. Li X, Ma X. Acute respiratory failure in COVID-19: is it “typical” ARDS? *Crit Care*. déc 2020;24(1):198.
85. Gris J-C, Perez-Martin A, Quéré I, Sotto A. COVID-19 associated coagulopathy: The crowning glory of thrombo-inflammation concept. *Anaesth Crit Care Pain Med*. juin 2020;39(3):381-2.

86. Arabi YM, Chrousos GP, Meduri GU. The ten reasons why corticosteroid therapy reduces mortality in severe COVID-19. *Intensive Care Med.* nov 2020;46(11):2067-70.
87. Tocilizumab in Covid-19. *N Engl J Med.* 7 janv 2021;384(1):86-7.
88. Richier Q. COVID-19 : encore une place pour le tocilizumab ? *Rev Médecine Interne.* 2021;7.
89. Ramiro S, Mostard RLM, Magro-Checa C, van Dongen CMP, Dormans T, Buijs J, et al. Historically controlled comparison of glucocorticoids with or without tocilizumab versus supportive care only in patients with COVID-19-associated cytokine storm syndrome: results of the CHIC study. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(9):1143-51.
90. Bozzi G, Mangioni D, Minoia F, Aliberti S, Grasselli G, Barbetta L, et al. Anakinra combined with methylprednisolone in patients with severe COVID-19 pneumonia and hyperinflammation: An observational cohort study. *J Allergy Clin Immunol.* févr 2021;147(2):561-566.e4.
91. Dimopoulos G, de Mast Q, Markou N, Theodorakopoulou M, Komnos A, Mouktaroudi M, et al. Favorable Anakinra Responses in Severe Covid-19 Patients with Secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Cell Host Microbe.* juill 2020;28(1):117-123.e1.
92. Gupta R. Anakinra: a silver lining in COVID-19? *Crit Care.* déc 2020;24(1):598.
93. the RCI-COVID-19 Study Group, Kooistra EJ, Waalders NJB, Grondman I, Janssen NAF, de Nooijer AH, et al. Anakinra treatment in critically ill COVID-19 patients: a prospective cohort study. *Crit Care.* déc 2020;24(1):688.
94. Pan H. WHO Solidarity trial consortium. :17.
95. Gautret P, Lagier J-C, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents.* juill 2020;56(1):105949.
96. Cortegiani A, Ingoglia G, Ippolito M, Giarratano A, Einav S. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *J Crit Care.* 1 juin 2020;57:279-83.
97. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *The Lancet.* mai 2020;395(10236):1569-78.
98. Grein J, Ohmagari N, Shin D, Diaz G, Asperges E, Castagna A, et al. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med.* 11 juin 2020;382(24):2327-36.
99. Alijotas-Reig J, Esteve-Valverde E, Belizna C, Selva-O'Callaghan A, Pardos-Gea J, Quintana A, et al. Immunomodulatory therapy for the management of severe COVID-19. Beyond the anti-viral therapy: A comprehensive review. *Autoimmun Rev.* juill 2020;19(7):102569.
100. Perotti C, Del Fante C, Baldanti F, Franchini M, Percivalle E, Vecchio Nepita E, et al. Plasma from donors recovered from the new Coronavirus 2019 as therapy for critical patients with COVID-19 (COVID-19 plasma study): a multicentre study protocol. *Intern Emerg Med.* août 2020;15(5):819-24.
101. Stahel PF, Barnum SR. Complement Inhibition in Coronavirus Disease (COVID)-19: A Neglected Therapeutic Option. *Front Immunol.* 7 juill 2020;11:1661.
102. Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, Tomashek KM, Wolfe CR, Ghazaryan V, et al. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med.* 4 mars 2021;384(9):795-807.
103. Zhao N, Di B, Xu L. The NLRP3 inflammasome and COVID-19: Activation, pathogenesis and therapeutic strategies. *Cytokine Growth Factor Rev.* juin 2021;S135961012100054X.

Annexes

Annexe I. Histoire naturelle de la maladie à SARS-CoV 2

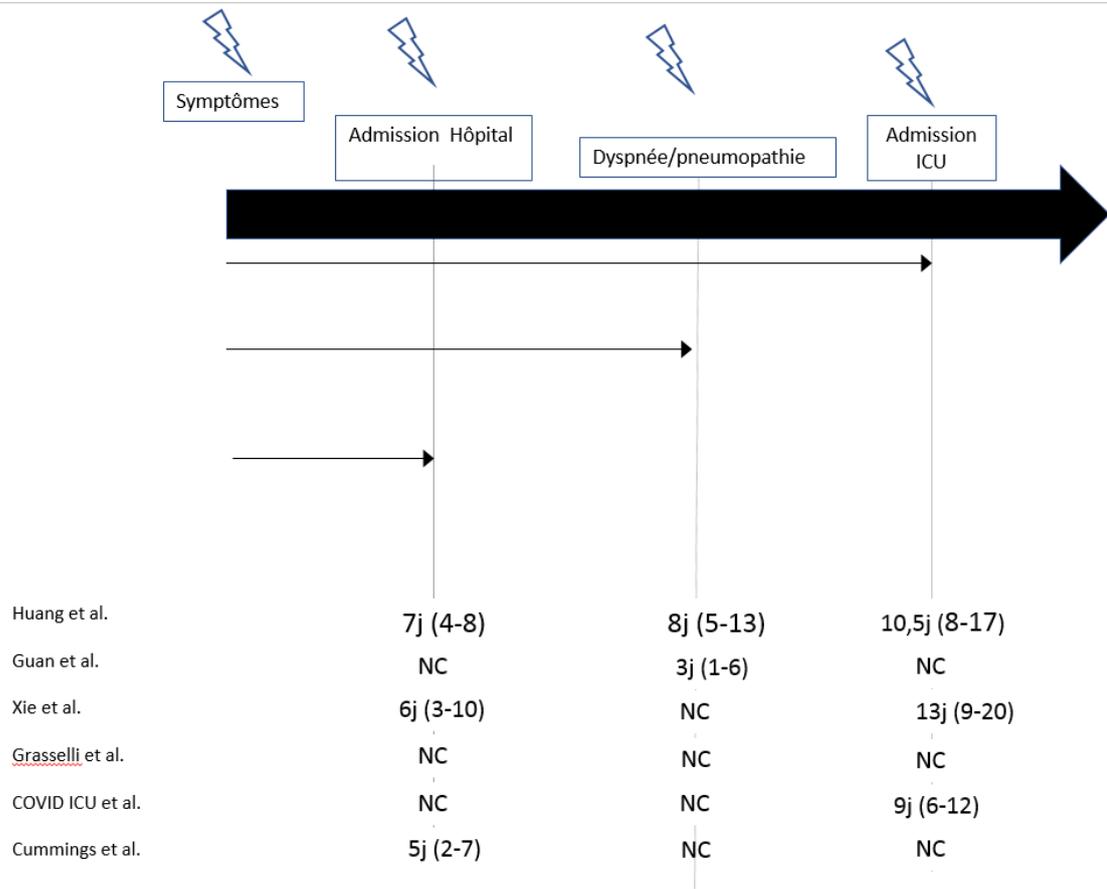


Figure 5: Histoire naturelle du COVID-19

Annexe II. Formes sévères : interprétation et hypothèses

Comment expliquer le pronostic défavorable des patients comorbides ?

La réponse vient peut-être d'une dérégulation de l'Inflammasome NLRP3.

Comme les travaux de Hadjadj et al. l'ont montré, SARS-CoV-2 arrive à échapper et limite la réponse IFN de type I, produisant un environnement pro-inflammatoire. Dérégulant encore plus les défenses antivirales, ces comorbidités provoqueraient une hyperactivation de l'inflammasome avec détérioration du pronostic.

En effet, le vieillissement dans nos populations occidentales est le résultat de l'accumulation d'autant de stress et de DAMPs qui contribuent à la formation d'un phénotype particulier, le Senescence-Associated Phenotype (SASP), caractérisé par la sécrétion d'IL-6, TNF- α , IL-1 β , IL-18 ; cet environnement inflammatoire contribuant à l'activation de l'inflammasome NLRP3. Certains auteurs parlent donc d'« inflammaging », assez comparable à l'inflammation de bas grade en lien avec le syndrome métabolique ou « metaflammation » (synthèse d'IL-6, IL-8, TNF- α), ou encore l'athérosclérose. Latz et Duewell évoquent donc le concept de « metaflammaging » pour montrer les liens importants entre les 2 phénomènes. Et c'est peut-être là l'une des explications aux comorbidités les plus liées au COVID graves (âge, obésité, diabète, maladies cardiovasculaires).

Ainsi, Van den Berg et Te Velde proposent 5 scénarios graduels de l'interaction entre SARS-CoV-2 et les cellules humaines pour expliquer l'hétérogénéité des tableaux.

Le virus peut être complètement éliminé par les cellules de l'immunité innée sans recours à l'immunité adaptative ni à une activation de l'inflammasome (scénario 1, pas de symptômes). L'inflammasome peut être activé de manière transitoire et sans sécrétion majeure de cytokines (scénario 2, forme mineure). L'activation de NLRP3 peut induire des manifestations systémiques liées aux cytokines, mais être rapidement inhibée par l'immunité adaptative et la sécrétion d'anticorps (scénario 3, forme mineure à modérée).

Enfin, le patient peut se trouver en réanimation ou soins intensifs, avec une activation de NLRP3 prolongée d'où libération accrue de DAMPs et sécrétion de cytokines pro-inflammatoires : les symptômes cliniques sont majeurs, les dommages tissulaires pulmonaires apparaissent. Une immunité adaptative suffisante pourra lentement se développer (scénario 4) ou être totalement absente (scénario 5), laissant s'aggraver (ou non) l'inflammation.

Annexe III. Essais évaluant la corticothérapie chez le patient COVID-19

Tableau III: Corticothérapie dans les essais cliniques de la 1ère vague

Auteur et revue	Type	Lieu	Date	Population	ICU	Intervention	Autres ttt	CJP	Amines	SDRA	Ventilation et mesures associées	Résultats CJP	Mortalité	Evènements Indésirables
Horby et al. (RECOVERY)	RCT	UK	Mars-Juin 2020	176 centres 6425 pts 2104 CTC/4321 CTRL Age moyen 66±15ans H/F à 64%/36%	NC (15%-75%)	DEXA IV ou PO: 6 mg - 10 j	CTC/CTRL: HYDROXY 1%/1% AZITHRO 24%/26% REMDESIV. <1%/0% TOCI ou SARI 2%/3%	Mortalité à J28	NC	NC	CTC/CTRL: VM 15%/16% O2 61%/60% Pas d'O2 24%	CTC/CTRL: Décès 22,9%/25,7% RR à 0,83 (IC95[0,75-0,93], p=0,001)	Si O2 seul RR à 0,82 (IC95[0,72-0,94], p<0,001) Si VM RR à 0,64 (IC95[0,51-0,81], p<0,001)	CTC/CTRL: Arythmie cardiaque majeure 5,3%/6,3% Hyperglycémie NC Infections NC
Tomazini et al. JAMA 2020 (CODEX)	RCT	Brésil	Avril-Juillet 2020	41 centres 299 pts 151 CTC/149 CTRL Age moyen 61±14 ans H/F à 63%/37%	100%	DEXA IV: 20 mg -5j Puis 10 mg-5j	CTC/CTRL: HYDROXY 23,8%/19,9% AZITHRO 68,9%/73,6% Autres ATB 88,1%/86,5% OSETAMIVIR 29,1%/35,1%	VFD [Ventilatory Free Days]	CTC/CTRL: 65,6%/68,2%	100% des cas [SDRA modérés à sévères]	CTC/CTRL: VM 100% des cas (protectrice) Curares 57,6%/63,5% DV 21,8%/22%	Diff. Moy. VFD: 2,26 (IC95[0,2-4,38]) P=0,04	Mortalité J28: HR ajusté à 0,97 (IC95[0,72-1,21]) p=0,85	CTC/CTRL: Infections 21,8%/29% Bactériémie 7,9%/10,8% Autres (dont graves) 3,3%/7,4%
Dequin et al. JAMA 2020 (CAPE COVID)	RCT	France	Mars-Juin 2020	9 centres 149 pts 76 CTC/73 CTRL Age moyen 62,2 ans H/F à 69,8%/30,2%	100%	HYDROCORT IV: 200 mg-7j (4j) 100mg-4j (2j) 50mg-3j (2j) (schéma raccourci si évolution favorable à J4)	CTC/CTRL: HYDROXY. 14,5%/11% AZITHRO. 15,8%/27,4% LOP-RIT. 13,2%/15,1% REMDESIV. 2,6%/4,1% TOCI. 1,3%/2,7% ECULI. 3,9%/2,1%	Echec du ttt J28 [= mort ou dépendance VM ou O2HD]	CTC/CTRL 23,7%/17,8%	NC	CTC/CTRL: VM 92% des cas DV 47,4%/53,4%	CTC/CTRL: Taux 42,1%/50,7% Diff. moy -8,6% (IC95,48 [-24,9%-7,7%], p=0,29)	Mortalité J21 [post hoc]: Décès 14,7%/27,4% Diff. -12,7 (IC95[-25,7-0,3], p=0,57)	CTC/CTRL: Infections 37,3%/41,1% Bactériémie 6,6%/11% Graves 3 evts /0 [NS]
Jeronimo et al. Clin Infect Dis. 2020 (METCOVID)	RCT	BRESIL	Avril-Juin 2020	1 centre 393 pts 194 CTC/199 CTRL Age moyen 55 ans H/F à 65,3%/34,7% HTA dans 48% des cas	NC [30-80%]	METHYLPRED IV: 0,5mg/kgx2 - 5j	HYDROXY NC C3G+ macrolide si SDRA REMDESIVIR 0% TOLIZUMAB 0%	Mortalité J28	NC	NC	CTC/CTRL: VM inclusion 34%/33,7% VM post-hoc 80,3%/85,1% VM protectrice NC	CTC/CTRL: HR à 0,924 (IC95[0,669-1,275]) p = 0,629	CTC/CTRL: Sepsis 38,7%/38,1% Diabète 49,4%/59,5% [NS]	

Annexe IV Essais évaluant la corticothérapie chez le patient COVID-19 (Suite).

Tableau IV: Corticothérapie dans les essais cliniques de la 1ère vague (suite)

Auteur et revue	Type	Lieu	Date	Population	ICU	Intervention	Anti infectieux	CJP	Amines	SDRA	Ventilation et mesures associées	Résultats CJP	Mortalité	Evènements indésirables
Angus et al. JAMA 2020 (REMAP CAP)	RCT	EUROPE (dont UK et Irlande), ASIE, AUSTRALIE	Mars-Aout 2020	121 centres 384 pts 137 CTC-F/146 CTC-C/101 CTRL Age moyen 60 ans H/F 71%/29%	100%	HYDROCORT IV: • CTC-F (fixe) 50mgx4-7j • CTC-C (hoc) 50mgx4-7 à 28j	NC	OSFD à J21 (Organ Support Free Days)	CTC-F/CTC-C/CTRL: 40,9%/32,2%/29,7%	NC	CTC-F/CTC-C/CTRL: VM 63,5%/50%/52,5% OHD 12,4%/15,8%/15,8% ECMO 0,7%/0%/2%	• CTC-F OR médian ajusté 1,43 (IC95[0,91-2,27]) Proba sup. 93% • CTC-C OR médian ajusté 1,22 (IC95[0,76-1,94]) Proba sup. 80%	• CTC-F OR médian ajusté 1,03 (IC95[0,53-1,95]) Proba sup. 54% • CTC-C OR médian ajusté 1,10 (IC95[0,58-2,11]) Proba sup. 62%	CTC-F/CTC-C/CTRL: >1 evt grave 3%/4%/1% Tous groupes: 2,6% d'evts graves (NS)
Bartoletti et al. Clin Microbiol Inf 2020 (PREDICO)	Cohorte rétrospective	Italie	Fev-Juin 2020	9 centres 513 pts 170 CTC/343 CTRL Age moyen 71±15 ans H/F 66%/33%	23%	CTC>0,5mg/kg d'équivalent prednisone (DEXA 20 mg ou METHYLPRED 80 mg en moyenne)	Antibiotique 61% HYDROXY 85,5% LOPI-RITO 34% DARU-RITO 15% DARU-COBI 5% REMEDSIV 3% TOCI 0%	Mortalité J30	13%	NC	CTC/CTRL: VM inclusion 17%/21%	CTC/CTRL: Décès 35%/31% OR ajusté à 0,59 (IC95[0,20-1,74]) P=0,33	• Si FIO2<200: OR ajusté à 0,20 (IC95[0,04-0,9]) P=0,036	Infections 17% (dont 39% de bactériémie et 37% de PAVM) (NS)
Fadel et al. Clin Infect Dis. 2020	Cohorte prospective	USA	Mars 2020	5 centres 213 pts 132 CTC/81 SOC Age moyen 61 ans/64 ans	NC (min. 28,8% CTC Et 44,4% SOC) 68,2% CTC/56,8% P=0,094	METHYLPRED IV: 0,5-1mg/kg x2 3 jours (ou 3 à 7j si transfert ICU) CTC/SOC: ATB 74%/80,2% HYDROXY 78,8%/70,4% LOPI-RITO 0,76%/11,1% REMEDSIV 0%/6,2% TOCI 4,5%/10,1%	Escalade ttt (= transfert ICU ou VM ou mort)	CTC/SOC: 12,6%/23,5%	CTC/SOC: 38,3%/26,6% P=0,04	CTC/SOC: Incidence cumulée VM 28,8%/44,4% P=0,02 Recours à la VM 21,7%/36,6% P=0,025	CTC/SOC: Incidence CJP 34,9%/54,3% P=0,005 OR ajusté CJP à 0,41 (IC95[0,22-0,77]) P=0,005	CTC/SOC: Incidence 13,6%/26,3% OR à 0,45 (IC95[0,22-0,91]) P=0,024	NC	
Nelson et al. Clin Infect Dis. 2020	Etude cas témoins (score de propension)	USA	Mars-Avril 2020	1 centre 117 pts (cohorte globale) 48 CTC/69 CTRL 84 pts (cohorte appariée) Age moyen 63 ans H/F 67%/33%	100%	METHYLPRED IV: 1mg/kg = 5j (voire plus selon clinicien)	CTC/SOC: HYDROXY 90%/100% AZITHRO 46%/87% REMEDSIV 2%/1% TOCI 27%/10%	VFD J28	CTC/SOC: 63%/54%	NC	VM 100% (critères d'inclusion)	CTC/CTRL: 6.21]±7.45/[3.14]±6.22 P = 0.044	CTC/CTRL: Décès J28 21%/33% P=0,087	CTC/CTRL: Infections 52%/45% Hyperglycémie NC (NS)

Annexe V. Le score de propension

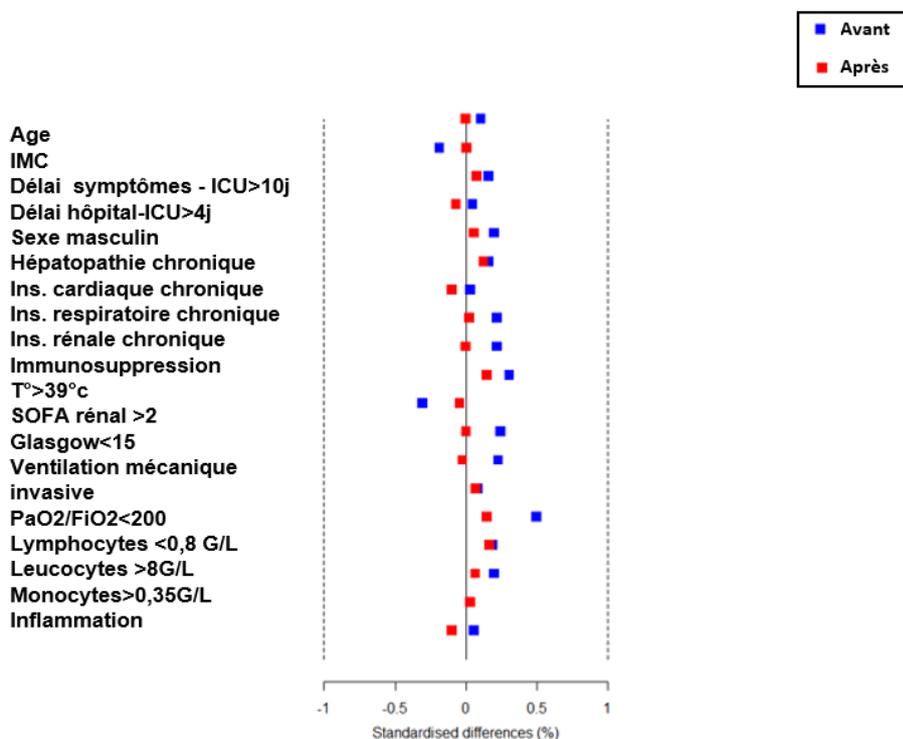


Figure 6; Différences standardisées (Standardised Differences, SD) des variables incluses dans le score de propension, avant (bleu) et après (rouge) pondération

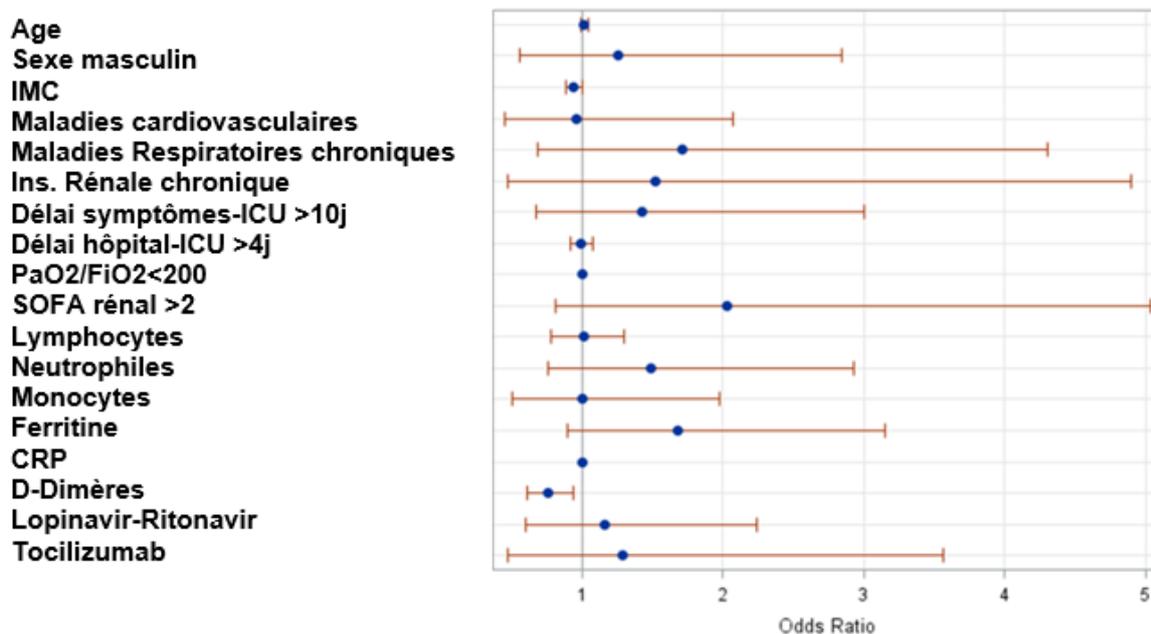


Figure 7: Analyse multivariée en régression logistique pour les facteurs associés à recevoir précocement des corticoïdes (score de propension)

**Annexe VI. Analyses de sensibilités pour l'impact de
la corticothérapie sur la mortalité à J60.**

Tableau V: Modèle de Cox pour Mortalité à J60 avec pondération sur l'IPTW pour l'impact d'une corticothérapie précoce avec différents niveaux de troncatures

Troncation	Poids estimé		Effet de la corticothérapie précoce		
	Percentile	Moyen (SD)	Mini/Maximum	HR	IC95
0,1	1/1,235	0,505/16,879	0,80	[0,5-1,28]	0,35
1,99	0,999/1,235	0,505/16,879	0,81	[0,5-1,29]	0,37
5,95	0,959/0,861	0,519/5,618	0,88	[0,55-1,39]	0,58
10,9	0,928/0,734	0,532/3,805	0,93	[0,58-1,48]	0,75
25,75	0,877/0,584	0,552/2,534	0,96	[0,6-1,55]	0,88
50,5	0,875/0,542	0,589/1,9	1,04	[0,65-1,68]	0,86

Tableau VI: Analyses de survie en multivarié pour les facteurs associés avec la mortalité à J60

Variables	HR	IC95	Pr> Khi2
Corticothérapie précoce	1,10	[0,63-1,92]	0,74
Délai entre symptômes et admission ICU	0,66	[0,41-1,07]	0,09
Cardiopathie préexistante	1,93	[1,19-3,12]	0,01
Maladie respiratoire chronique	2,11	[1,14-3,89]	0,02
PaO2/FiO2<200 mm Hg	1,93	[1,15-3,23]	0,01
Vasopresseurs	1,65	[1,08-2,54]	0,02
Age	1,06	[1,04-1,09]	<0,01
SOFA rénal >2	1,76	[0,95-3,25]	0,07
Leucocytes >10 G/L	1,44	[0,92-2,25]	0,11
Monocytes >1 G/L	0,66	[0,42-1,03]	0,07
Température > 39°c	2,06	[1,24-3,45]	<0,01

Annexe VII. Tolérance des corticoïdes : Impact de la corticothérapie sur la survenue de pneumopathies nosocomiales et de bactériémies nosocomiales

Tableau VII: Incidence des pneumopathies nosocomiales (HAP-VAP) : modèles de risques compétitifs avec le décès ou la sortie vivant de l'hôpital comme risques compétitifs

Troncation	Poids estimé		Effet de la corticothérapie précoce		
	Percentile	Moyen (SD)	Mini/Maximum	HR sous groupe	IC95
0,1	1/1,235	0,505/16,879	1,11	[0,68-1,81]	0,66
1,99	0,999/1,235	0,505/16,879	1,13	[0,69-1,83]	0,63
5,95	0,959/0,861	0,519/5,618	1,19	[0,74-1,92]	0,47
10,9	0,928/0,734	0,532/3,805	1,22	[0,76-1,95]	0,41
25,75	0,877/0,584	0,552/2,534	1,20	[0,75-1,93]	0,45
50,5	0,875/0,542	0,589/1,9	1,15	[0,72-1,85]	0,56

Tableau VIII: Incidence des bactériémies (ICU-BSI) : modèles de risques compétitifs avec le décès ou la sortie vivant de l'hôpital comme risques compétitifs

Troncation	Poids estimé		Effet de la corticothérapie précoce		
	Percentile	Moyen (SD)	Mini/Maximum	HR sous groupe	IC95
0,1	1/1,005	0,514/8,467	0,95	[0,51-1,76]	0,87
1,99	0,998/1,005	0,517/8,467	0,94	[0,51-1,75]	0,85
5,95	0,979/0,888	0,528/5,942	1,01	[0,55-1,85]	0,97
10,9	0,952/0,767	0,533/4,208	1,01	[0,55-1,86]	0,97
25,75	0,907/0,602	0,555/2,706	0,99	[0,54-1,82]	0,98
50,5	0,863/0,476	0,612/1,763	1,07	[0,59-1,93]	0,83

Annexe VIII : comparaison entre les patients âgés de +/- 60 ans et avec ou sans inflammation

Tableau IX: Résultats selon âge et inflammation

	Age <60 a (n=142)	Age>60 a (n=161)	p value	Pas d'Inflammation (n=49)	Inflammation (n=254)	p value
Baseline						
Age	52 [46-57]	70 [65-74]	<0,01	61 [52-73]	61,5 [54-70]	0,99
IMC (kg/m ²)	29,1 [25,9-33,1]	27,7 [25,2-30,7]	<0,01	28,4 [25,2-31,9]	28,4 [25,7-31,6]	0,50
IMC>30	63 (44,4)	45 (28)	<0,01	18 (36,7)	90 (35,4)	0,86
≥1 comorbidité	67 (47,2)	109 (67,7)	<0,01	28 (57,1)	148 (58,3)	0,88
Ins. Hépatocell.	3 (2,1)	1 (0,6)	0,26	1 (2)	3 (1,2)	0,63
Mal. Cardiovasculaire	27 (19)	52 (32,3)	<0,01	14 (28,6)	65 (25,6)	0,66
Ins. Respi. Chr.	16 (11,3)	17 (10,6)	0,84	3 (6,1)	30 (11,8)	0,24
Néphropathie	8 (5,6)	14 (8,7)	0,31	5 (10,2)	17 (6,7)	0,39
Immunodépression	6 (4,2)	5 (3,1)	0,60	2 (4,1)	9 (3,5)	0,85
Délai Symptômes-ICU	10 [8-12]	10 (7-12)	0,45	10 [8-11]	10 [7-12]	0,53
Traitements avant admission						
IEC	18 (12,7)	41 (25,5)	<0,01	8 (16,3)	51 (20,1)	0,54
Immunomodulateurs	7 (4,9)	2 (1,2)	0,06	4 (8,2)	5 (2)	0,02
Traitements à l'admission						
Lopinavir Ritonavir	44 (31)	65 (40,4)	0,09	10 (20,4)	99 (39)	0,01
Tocilizumab	13 (9,2)	12 (7,5)	0,59	8 (16,3)	17 (6,7)	0,02
Anakinra	11 (7,7)	11 (6,8)	0,76	3 (6,1)	19 (7,5)	0,74
Hydroxychloroquine	20 (14,1)	13 (8,1)	0,09	7 (14,3)	26 (10,2)	0,40
Corticoïdes	27 (19)	39 (24,2)	0,27	11 (22,4)	55 (21,7)	0,90
Fortes doses de corticoïdes	25 (17,6)	30 (18,6)	0,82	9 (18,4)	46 (18,1)	0,97
1 ^{ère} administration de corticoïdes après J3	44 (31)	50 (31,1)	0,99	15 (30,6)	79 (31,1)	0,95
Caractéristiques à l'admission						
Score SAPS II	28 [22-36]	36 [30-47]	<0,01	32,5 [18,5-43]	33 [25-44]	0,26
Score SOFA	4 [2-6]	4 [3-7]	0,07	4 [2-5]	4[3-7]	0,25
Défaillance neuro. (Glasgow<15)	21 (14,8)	19 (11,8)	0,44	7 (14,3)	33 (13)	0,81
Température >39°C	58 (40,8)	38 (23,6)	<0,01	9 (18,4)	87 (34,3)	0,03
Sévérité du SDRA						
Pas de SDRA	16 (11,3)	21 (13)	0,54	12 (24,5)	25 (9,8)	0,01
SDRA léger	18 (12,7)	26 (16,1)	-	3 (6,1)	41 (16,1)	-
SDRA modéré	61 (43)	72 (44,7)	-	22 (44,9)	111 (43,7)	-
SDRA sévère	47 (33,1)	42 (26,1)	-	12 (24,5)	77 (30,3)	-
Support ventilatoire à l'admission						
Pas de ventilation mécanique	59 (41,5)	65 (40,4)	0,20	15 (30,6)	109 (42,9)	0,01
Ventilation mécanique non invasive	28 (19,7)	45 (28)	-	20 (40,8)	53 (20,9)	-
Ventilation mécanique	55 (38,7)	51 (31,7)	-	14 (28,6)	92 (36,2)	-

**Annexe IX : comparaison entre les patients âgés de +/- 60 ans
et avec ou sans inflammation (suite)**

Tableau X: Résultats selon âge et inflammation (suite)

	Age <60 a (n=142)	Age>60 a (n=161)	p value	Pas d'Inflammation (n=49)	Inflammation (n=254)	p value
Paramètres biologiques à l'admission						
Leucocytes (10 manquants)	7,6 [5,4-10,68]	7,9 [6-10,5]	1,00	7,44 [4,61-9,6]	7,92 [6-11,2]	0,09
Neutrophiles (36 manquants)	6,65 [4,3-9,83]	6,71 [4,98-9,24]	0,96	6,74 [4,24-9,46]	6,71 [4,7-9,45]	0,44
Lymphocytes (36 manquants)	0,9 [0,63-1,21]	0,7 [0,5-1,07]	<0,01	0,8 [0,5-1,11]	0,8 [0,51-1,1]	0,83
Monocytes (36 manquants)	0,34 [0,2-0,5]	0,39 [0,23-0,60]	0,53	0,33 [0,23-0,5]	0,39 [0,2-0,6]	0,92
CRP (63 manquants)	139,7[84-213]	168 [83,5-238]	0,13	68,3 [35,1-83,5]	175 [120-245]	<0,01
Ferritine (107 manquants)	1135,5 [491-1960,2]	974 [622-1801]	0,76	562 [303-730,9]	1357,8 [705,5-2031,1]	<0,01
D-Dimères (90 manquants)	1626,5 [800-3957,3]	2349,4 [980-6500]	0,02	1940 [640-3794,2]	1915,7 [921-5671]	0,08
Inflammation	119 (83,8)	135 (83,9)	0,99			
Durée de séjour et mortalité						
Durée de séjour ICU	12 [7-20]	11 [7-20]	0,84	9 [6-16]	12 [7-21]	0,07
Mort ICU	28 (19,7)	58 (36)	<0,01	13 (26,5)	73 (28,7)	0,75
Mort à J60	28 (19,7)	62 (38,5)	<0,01	14 (28,6)	76 (29,9)	0,85
Evènements indésirables liés aux corticoïdes						
Ventilatory Free Days	4 [1-7]	3 {1-8}	0,70	3 [1-6]	4 [1-7]	0,49
Hyperglycémie	53 (37,3)	52 (32,3)	0,36	13 (26,5)	92 (36,2)	0,19
Dose moyenne quantité d'insuline	8,5 [0-38,8]	9 [0-49,9]	0,45	11,6 [0-35,3]	7,4 [0-46]	0,93
Bactériémies	22 (15,5)	21 (13)	0,54	5 (10,2)	38 (15)	0,38
Pneumopathies nosocomiales	46 (32,4)	49 (30,4)	0,71	14 (28,6)	81 (31,9)	0,65

(Conseil national de l'ordre des médecins)

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

DOMITILE Julien

Signature

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette FACULTE et de mes chers CONDISEIPLES, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'Honneur et de la Probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et je n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes MAÎTRES, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les HOMMES m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'OPPROBRE et méprisé de mes confrères si j'y manque.

DOMITILE Julien

Signature

IMPACT DE LA CORTICOTHERAPIE PRECOCE SUR LA MORTALITE A J60 DES PATIENTS ADMIS EN REANIMATION POUR COVID-19

Résumé :

CONTEXTE Les patients COVID-19 graves admis réanimation pourraient être améliorés par une corticothérapie précoce, mais peu d'études abordent spécifiquement la question.

OBJECTIF Évaluer l'impact de la corticothérapie précoce sur la mortalité à J60 et sa tolérance chez les patients COVID-19 en réanimation

METHODE De Janvier à Mars 2020, un recueil prospectif a concerné les patients adultes de réanimation présentant un COVID-19 sévère, naïfs de toute corticothérapie, hospitalisés plus de deux jours dans un des services de la base OutcomeRea™. Étaient exclus les patients transférés d'un autre service de réanimation ou présentant des limitations thérapeutiques. La corticothérapie était précoce si administrée dans les deux premiers jours suivant l'admission, et à haute dose si >200 mg d'équivalent Hydrocortisone. Le critère de jugement principal était la mortalité à J60, évaluée selon un modèle de Cox pondéré sur l'inverse de la probabilité de recevoir le traitement. Les risques de bactériémies et de pneumopathies nosocomiales étaient évalués par des modèles de survie type Fine Gray également pondérés.

RESULTATS 302 patients ont été inclus, avec un âge médian de 61,6 ans. 78,8% des patients étaient des hommes, et 58,6% avaient au moins une comorbidité. 34,8% des patients étaient sous ventilation mécanique invasive. 66 patients (21,8%) recevaient une corticothérapie précoce contre 96 patients (40,7%) recevant des corticoïdes après J2. L'emploi d'une corticothérapie précoce était significativement associé à plus de traitement antiviral et d'Anakinra, plus d'hyperglycémies et délivrance de plus d'insuline. La mortalité globale à J60 était à 29,4%. Notre intervention n'était ni associée à un surrisque de mortalité à J60 (HR pondéré à 0.86, IC95, 0,54-1,35, p=0,51), ni à un surrisque de bactériémie ou de pneumopathie nosocomiale.

CONCLUSION Chez les patients COVID-19 admis en réanimation, l'emploi d'une corticothérapie précoce n'a pas été associé à un bénéfice sur la mortalité à J60 ni à des effets secondaires majeurs.

Mots-clés :

- COVID-19
- SARS-CoV-2
- Intensive Care Units
- Glucocorticoid
- Immunomodulation
- Respiratory Distress Syndrom
- Critical Care
- Pandemics