

Les corticostéroïdes pour le traitement de la COVID-19

Orientations évolutives
2 septembre 2020



**Organisation
mondiale de la Santé**



Les corticostéroïdes pour le traitement de la COVID-19

Orientations évolutives

2 septembre 2020



WHO reference number: [WHO/2019-nCoV/Corticosteroids/2020.1](#)

© Organisation mondiale de la Santé 2020. Certains droits réservés. La présente publication est disponible sous la licence [CC BY-NC-SA 3.0 IGO](#).

Sommaire

Remerciements	4
Abréviations	6
Résumé	7
Contexte	8
Méthodes	8
Valeurs et préférences	9
Données	10
Comprendre les recommandations	13
Recommandation 1 :	
Nous recommandons l’administration de corticostéroïdes systémiques plutôt qu’un traitement sans corticostéroïdes dans le cas des patients présentant une forme sévère ou critique de la COVID-19 (recommandation forte, fondée sur des données pour lesquelles le degré de certitude est intermédiaire).	
Recommandation 2 :	
Nous suggérons de ne pas administrer de corticostéroïdes pour le traitement de patients atteints d’une forme non sévère de la COVID-19 (recommandation conditionnelle, fondée sur des données pour lesquelles le degré de certitude est faible).	
Éléments pratiques/relatifs à la mise en œuvre à prendre en considération	16
Incertitudes actuelles et opportunités pour de nouvelles études	17
Diffusion	17
Mises à jour du présent document	18
Appendices	
Appendice 1 : Synthèse	19
Appendice 2 : Tableau A2.1 Synthèse des résultats	21
Tableau A2.2 Caractéristiques des essais inclus dans l’examen systématique des effets des corticostéroïdes systémiques pour le traitement de la COVID-19	26
Références bibliographiques	29

Remerciements

Les présentes orientations ont été élaborées en collaboration avec l'organisation à but non lucratif [MAGIC](#) (Magic Evidence Ecosystem Foundation) qui a fourni l'appui méthodologique pour concevoir et diffuser des orientations portant sur les traitements médicamenteux contre la COVID-19. Nous aimerions remercier les personnes ci-dessous pour leur participation à ce travail.

Secrétariat de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) chargé des produits thérapeutiques et de la COVID-19 :

Janet V. Diaz (responsable de l'Équipe clinique chargée de la riposte à la COVID-19) ; Silvia Bertagnolio (Division Maladies transmissibles et non transmissibles/Équipe clinique chargée de la riposte à la COVID-19) ; Nedret Emiroglu (Renforcement de la préparation des pays, Département Situations d'urgence sanitaire) ; John Grove (Département Assurance qualité des normes et standards) ; Rok Ho Kim (Département Assurance qualité des normes et standards) ; Gary Kuniyoshi (Bureau régional OMS du Pacifique occidental/Programme chargé des situations d'urgence sanitaire) ; Lorenzo Moja (Départements Politiques des standards et produits de santé) ; Olufemi Oladapo (Département Recherches sur la santé sexuelle et reproductive) ; Dina Pfeifer (Bureau régional OMS de l'Europe/Programme chargé des situations d'urgence sanitaire) ; Pryanka Relan (Département Services de santé intégrés/Équipe clinique chargée de la riposte à la COVID-19) ; Ludovic Reveiz (Département Données et informations pour les interventions sanitaires, Systèmes de gestion des incidents liés à la COVID-19, Organisation panaméricaine de la Santé) ; Soumya Swaminathan (Bureau du Scientifique en chef) ; Wilson Were (Département Santé de la mère, du nouveau-né, de l'enfant et de l'adolescent et vieillissement). Chargés de projet : Mara Frigo (Partenariat pour la santé de la mère, du nouveau-né et de l'enfant/Équipe clinique chargée de la riposte à la COVID-19) ; Jacqueline Sawyer (Division Accès aux médicaments et aux produits de santé/Équipe clinique chargée de la riposte à la COVID-19).

Groupe chargé de l'élaboration des orientations ([voir les notices bibliographiques](#)):

Thomas Agoritsas (Hôpitaux universitaires de Genève, Suisse) ; John Adabie Appiah (Hôpital universitaire de Komfo Anokye, Ghana) ; Yaseen Arabi (Université des Sciences médicales King Saud Bin Abdulaziz, Royaume d'Arabie saoudite) ; Lucille Blumberg (Institut national sur les maladies transmissibles, Afrique du Sud) ; Carolyn S. Calfee (Université de Californie, San Francisco, États-Unis) ; Bin Cao (Hôpital de l'amitié Chine-Japon, Beijing, Chine) ; Maurizio Cecconi (Hôpital et centre de recherche Humanitas, Milan, Italie) ; Graham Cooke (Imperial College London, Londres, Royaume-Uni) ; Jake Dunning (Public Health England, Royaume-Uni) ; Heike Geduld (Département de médecine d'urgence, Université Stellenbosch, Afrique du Sud) ; Patrick Gee (patient, États-Unis) ; Rumina Hasan (Université Aga Khan, Karachi, Pakistan) ; Manai Hela (Service de médecine d'urgence, Tunis, Tunisie) ; David S. Hui (Centre Stanley Ho sur les maladies infectieuses émergentes, Université chinoise de Hong Kong, Chine) ; Seema Kanda (patiente, Ontario, Canada) ; Leticia Kawano-Dourado (Institut de recherche, Hospital do Coração, São Paulo, Brésil) ; Yae-Jean Kim (Faculté de médecine de l'Université Sungkyunkwan, Centre médical Samsung, Séoul, République de Corée) ; Niranjana Kissoon (Département de pédiatrie et de médecine d'urgence, Université de Colombie-Britannique, Vancouver, Canada) ; Arthur Kwizera (Université des sciences médicales Makerere, Ouganda) ; Jon Henrik Laake (Département Urgences et soins intensifs, Centre médical Rikshospitalet, Oslo, Norvège) ; Flavia Machado (Département anesthésie-réanimation et soins intensifs, Université fédérale de São Paulo, Brésil) ; Nida Qadir (Département de médecine pulmonaire et de soins intensifs, Faculté de médecine David Geffen, Université de Californie, Los Angeles, États-Unis) ; Rohit Sarin (Institut national sur la tuberculose et les maladies respiratoires, New Delhi, Inde) ; Yinzhong Shen (Centre clinique de santé publique de Shanghai, Université Fudan, Shanghai, Chine).

Responsable des questions de méthodologie :

François Lamontagne (Université de Sherbrooke, Canada).

Responsable du contenu :

Leo Yee Sin (Centre national sur les maladies infectieuses, Singapour).

Ressources méthodologiques pour les membres sans droit de vote :

Arnav Agarwal (Université de Toronto, Canada) ; Romina Brignardello-Petersen (Université McMaster, Canada) ; Gordon Guyatt (Professeur distingué, Université McMaster) ; Linan Zeng (West China Second University Hospital, Université Sichuan ; Université McMaster).

Réviseurs externes :

Richard Kojan, président, Alliance for International Medical Action (ALIMA) ; Kobus Preller (Hôpitaux universitaires de Cambridge, NHS Foundation Trust, Cambridge, Royaume-Uni) ; Kate White (Médecins sans frontières).

Observateurs de MAGIC :

Per Olav Vandvik ; Reed Siemieniuk.

Groupe de travail REACT (Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies) de l'OMS :

Remerciements spéciaux aux contributeurs du groupe de travail REACT de l'OMS qui ont élaboré le document *Systematic corticosteroids for critically ill patients with COVID-19: a prospective meta-analysis of randomized clinical trials* :

Derek C. Angus (Département de Médecine intensive, Université de Pittsburgh, Faculté de médecine, Pennsylvania, États-Unis) ; Djillali Annanes (Département de médecine intensive, Hôpital universitaire Raymond Poincaré, Faculté de médecine Simone Veil, Université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines-Paris Saclay, France) ; Luciano Cesar Pontes Azevedo (Médecine d'urgence et intensive, Hospital Sirio Libanês, São Paulo, Brésil) ; Otavio Berwanger (Academic Research Organization, Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, Brésil) ; Du Bin (Peking Union Medical College Hospital, Beijing, Chine) ; Alexandre B. Cavalcanti (Institut de recherche, Hospital do Coração, São Paulo, Brésil) ; Pierre François Dequin (Médecine intensive - Réanimation, CIC INSERM 1415, CHRU de Tours/CRICS-TriGGERSep Network, Centre d'étude des pathologies respiratoires, Université de Tours, France) ; Janet V. Diaz (Unité clinique du Programme de gestion des situations d'urgence sanitaire de l'OMS) ; Jonathan Emberson (Nuffield Department of Population Health/MRC Population Health Research Unit, Université d'Oxford, Royaume-Uni) ; David Fisher (MRC Clinical Trials Unit, Institute of Clinical Trials and Methodology, University College London, Londres, Royaume-Uni) ; Bruno Giraudeau (CIC INSERM 1415, CHRU de Tours, Hôpital de Bretonneau, Tours, France) ; Anthony C. Gordon (Division Anesthésie, prise en charge de la douleur et soins intensifs, Imperial College London, Londres, Royaume-Uni) ; Anders Granholm (Département de Soins intensifs, Rigshospitalet, Danemark) ; Cameron Green (Australian and New Zealand Intensive Care Research Centre, Faculté d'épidémiologie et de médecine préventive, Université Monash, Melbourne, Australie) ; Richard Haynes (Nuffield Department of Population Health/MRC Population Health Research Unit, Université d'Oxford, Royaume-Uni) ; Nicholas Hemings

(Département Soins intensifs, Hôpital universitaire Raymond Poincaré, Faculté de médecine Simone Veil, Université de Versailles-Saint-Quentin-en-Yvelines-Paris Saclay, France) ; Julian P.T. Higgins (Population Health Sciences, Faculté de médecine de Bristol, Université de Bristol/NIHR Bristol Biomedical Research Centre/NIHR Applied Research Collaboration West, Bristol, Royaume-Uni) ; Peter Horby (Faculté de médecine Nuffield, Université d'Oxford, Royaume-Uni) ; Peter Jüni (Nuffield Department of Population Health, Université d'Oxford, Royaume-Uni) ; Martin Jay Landray (Nuffield Department of Population Health/MRC Population Health Research Unit, Université d'Oxford/NIHR Oxford Biomedical Research Centre, Hôpitaux universitaires d'Oxford, Royaume-Uni) ; Amélie Le Gouge (CIC INSERM 1415, CHRU de Tours, Hôpital de Bretonneau, Tours, France) ; Marie Leclerc (Délégation à la Recherche clinique et à l'Innovation, CHRU de Tours, France) ; Wei Shen Lim (Département de médecine respiratoire, Hôpital universitaire de Nottingham, Royaume-Uni) ; Flávia R. Machado (Département Anesthésie, prise en charge de la douleur et soins intensifs, Université fédérale de São Paulo, Brésil) ; John C. Marshall (Hôpital St. Michael, Université de Toronto, Canada – co-président du groupe de travail de l'OMS pour la prise en charge clinique et la caractérisation de la COVID-19) ; Colin McArthur (Auckland DHB Department of Critical Care Medicine, Hôpital d'Auckland, Nouvelle-Zélande) ; Ferhat Meziani (INSERM UMR 1260, Université de Strasbourg, France) ; Morten Hylander Møller (Département de Soins intensifs, Rigshospitalet, Danemark) ; Srinivas Murthy (Département de pédiatrie, Université de la Colombie-Britannique, Canada) ; Anders Perner (Département de Soins intensifs, Rigshospitalet, Danemark) ; Marie W. Petersen (Département de Soins intensifs, Rigshospitalet, Danemark) ; Jelena Savovic (NIHR Applied Research Collaboration West, Hôpitaux universitaires de Bristol, Royaume-Uni) ; Arthur S. Slutsky (Hôpital St. Michael, Université de Toronto, Canada) ; Jonathan A.C. Sterne (Population Health Sciences, Faculté de médecine de Bristol, Université de Bristol/NIHR Bristol Biomedical Research Centre, Bristol, Royaume-Uni) ; Bruno Tomazini (Service de soins intensifs et de médecine d'urgence/Département de chirurgie, Faculté de médecine, Hôpital Sirio Libanês, São Paulo, Brésil) ; Viviane C. Veiga (A Beneficência Portuguesa de São Paulo, Brésil) ; Jesús Villar (Hôpital universitaire Dr Negrin, Las Palmas, Espagne) ; Steve Webb (Australian and New Zealand Intensive Care Research Centre, Faculté d'épidémiologie et de médecine préventive, Université Monash, Melbourne, Australie). Les financements destinés au soutien administratif et à la communication ont été fournis par l'OMS, par le biais de l'organisme W2O. Aucun autre financement n'a été reçu dans le cadre de cette méta-analyse prospective.

Abréviations

ERC	essai randomisé contrôlé
GRADE	approche <i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
IC	intervalle de confiance
MAGIC	Fondation Magic Evidence Ecosystem
MAP	méta-analyse prospective
PAC	pneumonie acquise dans la communauté
RR	risque relatif
OMS	Organisation mondiale de la Santé
SDRA	syndrome de détresse respiratoire aiguë

Résumé

Problématique clinique : Quel rôle joue l'administration de corticostéroïdes systémiques dans le traitement de patients atteints de la COVID-19 ?

Public concerné : Les présentes orientations s'adressent en premier lieu aux médecins, mais également aux personnes chargées de prendre des décisions en matière de santé.

Processus actuel : Les corticostéroïdes ont fait l'objet d'une attention mondiale en tant que traitement potentiellement efficace contre la COVID-19. L'élaboration des présentes orientations a été déclenchée par la publication le 22 juin 2020 d'un rapport préliminaire de l'essai RECOVERY (1, 2), qui est désormais paru sous la forme d'un article dans une publication à comité de lecture. Les corticostéroïdes sont inscrits sur la liste de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) des médicaments essentiels, facilement accessibles pour un prix faible et particulièrement utiles pour différentes catégories de personnes.

Processus d'élaboration des présentes orientations : Les présentes orientations témoignent d'une innovation de l'OMS due à la nécessité de déployer de manière urgente une collaboration mondiale afin d'établir des orientations fiables et évolutives en ce qui concerne la COVID-19 et, partant, de guider l'élaboration des politiques et les pratiques durant une flambée de maladie infectieuse, comme celle que nous vivons actuellement. Pour cela, l'OMS s'est associée à l'organisation à but non lucratif [MAGIC](#) (Magic Evidence Ecosystem Foundation) pour obtenir un appui méthodologique en vue de concevoir et de diffuser des orientations évolutives portant sur les traitements médicamenteux contre la COVID-19. L'OMS s'est également associée aux responsables de sept essais portant sur les corticostéroïdes pour réaliser une [méta-analyse prospective \(MAP\) d'essais randomisés sur les effets des corticothérapies dans le traitement de la COVID-19](#), afin d'apporter rapidement des données supplémentaires pour renforcer celles de l'essai RECOVERY et guider l'élaboration des orientations. En s'appuyant sur ces données, un groupe international composé d'experts, de patients, de médecins et de spécialistes des questions de méthodologie (aucun de ces membres n'a déclaré de conflit d'intérêts) a établi des recommandations conformes aux normes pour l'élaboration d'orientations fiables, grâce à la méthode GRADE. Nous avons tenu compte du point de vue du patient et des facteurs contextuels (tels que les ressources, la faisabilité, l'acceptabilité, l'équité) selon les pays et les systèmes de santé.

Données : Le groupe chargé de l'élaboration des orientations s'est appuyé sur la combinaison de deux méta-analyses qui regroupaient des données de huit essais randomisés (7184 participants) portant sur l'administration de corticostéroïdes systémiques pour le traitement de la COVID-19. Les discussions ont également été orientées par deux autres méta-analyses déjà publiées, ainsi que par la mise en commun de données sur l'innocuité des corticostéroïdes systémiques pour des populations différentes mais concernées. La synthèse des données suggère que l'administration de corticostéroïdes systémiques permet probablement de réduire la mortalité à 28 jours des patients atteints d'une forme critique de la COVID-19 (degré de certitude intermédiaire, sept études, 1703 patients, risque relatif [RR] 0,80, intervalle de confiance [IC] 95 % 0,70-0,91, estimation de l'effet absolu 87 décès en moins pour 1000 patients, IC 95 % 124 à 41 en moins), et d'une forme sévère (degré de certitude intermédiaire, une étude, 3883 patients, RR 0,80, IC 95 % 0,70-0,92, estimation de l'effet absolu 67 décès en moins pour 1000 patients, IC 95 % 100 à 27 décès en moins). En revanche, les corticostéroïdes systémiques peuvent accroître le risque de décès lorsqu'ils sont administrés à des patients atteints d'une forme non sévère de la COVID-19 (degré de certitude faible, une étude, 1535 patients, RR 1,22, IC 95 % 0,93–1,61, estimation de l'effet absolu 39 décès supplémentaires pour 1000 patients, IC 95 % 12 décès en moins à 107 en plus). En outre, il est probable que les corticostéroïdes systémiques permettent de réduire la nécessité de recourir à la ventilation mécanique invasive (degré de certitude intermédiaire, deux études, 5481 patients, RR 0,74,

IC 95% 0,59-0,93). En revanche, les effets néfastes qui accompagnent la réduction de la mortalité dans les cas graves sont mineurs.

Recommandations : Le groupe a émis deux recommandations : une recommandation forte pour l'administration (par voie intraveineuse ou orale) de corticostéroïdes systémiques (par exemple 6 mg de dexaméthasone en intraveineuse ou par voie orale chaque jour ou 50 mg d'hydrocortisone en intraveineuse toutes les 8 heures) pendant 7 à 10 jours chez les patients atteints d'une forme grave ou critique de la COVID-19, et une recommandation conditionnelle de ne pas recourir à une corticothérapie pour le traitement des patients atteints d'une forme non sévère de la COVID-19.

Comprendre les recommandations : Des données pour lesquelles le degré de certitude est intermédiaire indiquent une réduction importante du risque de mortalité et le groupe d'élaboration des orientations a par conséquent conclu que la totalité ou la quasi-totalité des patients atteints d'une forme grave ou critique de la COVID-19 choisirait en connaissance de cause de recevoir des corticostéroïdes systémiques. De plus, le groupe était d'avis que les autres perspectives (coûts, équité, faisabilité de la mise en œuvre) et les valeurs et préférences des patients ne changeraient pas la décision de ces derniers. En revanche, le groupe a conclu que la plupart des patients atteints d'une forme non sévère de la COVID-19 ne choisiraient pas en connaissance de cause de recevoir ce traitement, sachant que les données actuelles ont montré qu'il ne s'accompagne d'aucun effet bénéfique, et peut même avoir des conséquences néfastes. Par ailleurs, sur le plan de la santé publique comme du point de vue d'un patient, le groupe a averti que l'utilisation systématique de tout traitement contre la COVID-19 était susceptible d'épuiser rapidement les ressources mondiales et d'empêcher les patients de bénéficier d'un traitement potentiellement vital.

Contexte

Au 1^{er} septembre 2020, 25 327 098 cas de COVID-19 ont été diagnostiqués dans le monde, d'après le tableau de bord de l'OMS (3). La pandémie a causé 848 255 décès et l'augmentation du nombre de cas a repris et se poursuit dans certains pays, ce qui fait peser une menace aussi bien sur les pays disposant de ressources importantes que sur les pays disposant de peu de ressources. Bien que des données récentes suggèrent que l'administration de remdesivir pourrait être efficace en vue d'accélérer les améliorations de l'état clinique des patients atteints d'une forme grave de la COVID-19 (4), l'ampleur de cette accélération et les conséquences de cet agent antiviral sur la mortalité et d'autres résultats importants restent incertaines (5). S'agissant des effets potentiels de la réponse immunitaire sur la pathophysiologie de la maladie, il existe des incertitudes non négligeables concernant le rôle des corticostéroïdes dans l'amélioration des résultats cliniques et la réduction de la mortalité des patients atteints de la COVID-19.

L'élaboration des présentes orientations cliniques pratiques a été déclenchée par la diffusion du rapport préliminaire de l'essai RECOVERY le 22 juin 2020, qui suggérait que l'administration d'une dose quotidienne de 6 mg de dexaméthasone pendant 10 jours permettait de réduire la mortalité à 28 jours, par rapport aux soins habituels (482/2104 [22,9 %] des patients ayant reçu de la dexaméthasone contre 1110/4321 [25,7 %] des patients ayant reçu les soins habituels, ratio des taux standardisés selon l'âge [RR] 0,83, IC 95 % 0,75-0,93, $P < 0,001$) (1).

Méthodes

Les présentes orientations témoignent d'une innovation de l'OMS due à la nécessité de déployer de manière urgente une collaboration mondiale afin d'établir des orientations fiables et évolutives en ce qui concerne la COVID-19 et, partant, de guider l'élaboration des politiques et les pratiques durant une

flambée de maladie infectieuse, comme celle que nous vivons actuellement. Pour cela, l'OMS s'est associée à l'organisation à but non lucratif MAGIC (Magic Evidence Ecosystem Foundation) pour obtenir un appui méthodologique en vue de concevoir et de diffuser des orientations évolutives portant sur les traitements médicamenteux contre la COVID-19.

Le groupe international chargé de l'élaboration des présentes orientations se composait de 23 personnes, dont 21 étaient des experts du sujet (médecins, spécialistes des questions de méthodologie, scientifiques) et 2 des personnes ayant survécu à la COVID-19. Aucun conflit d'intérêts n'a été signalé pour les membres du groupe. Au terme d'une consultation avec un responsable des questions de méthodologie et MAGIC, des invitations ont été adressées par l'OMS à des candidats en vue de parvenir à une parité en matière de sexe, d'origine géographique, de spécialisation et de représentation des patients. Les patients ont reçu une formation de base pour les familiariser au processus d'élaboration d'orientations fiables et ont activement pris part aux discussions. Leur vote avait le même poids que celui des autres membres du groupe. Le groupe a conçu les recommandations selon les normes pour l'élaboration d'orientations fiables, en respectant l'approche GRADE (pour *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) conformément à la deuxième édition du manuel de l'OMS pour l'élaboration de lignes directrices ([WHO Handbook for guideline development 2nd edition \(6\)](#)). Les spécialistes des questions de méthodologie et des questions cliniques ont orienté les échanges mais n'ont pas influencé les recommandations finales. Par ailleurs, le spécialiste des questions de méthodologie était assisté par quatre personnes-ressources, et 15 observateurs (12 de l'OMS, 3 de MAGIC) ont pris part aux réunions du groupe mais n'ont pas participé directement aux discussions. Conformément au *Manuel de l'OMS*, le groupe s'est attaché à établir des recommandations fondées sur le consensus mais a accepté, lors de sa première réunion, d'organiser un vote en l'absence d'un consensus. Avant le début des discussions, le groupe a décidé qu'il suffirait d'une majorité simple pour déterminer le sens des recommandations, tandis qu'une recommandation forte devrait être approuvée par au moins 80 % des membres. Le groupe a tenu compte du point de vue des patients. Il a également pris en considération des facteurs contextuels (tels que les ressources, la faisabilité, l'acceptabilité, l'équité) selon les pays et les systèmes de santé. Les présentes orientations s'adressent en premier lieu aux médecins, mais également aux personnes chargées de prendre des décisions en matière de santé.

Pour l'élaboration de ces recommandations, le groupe s'est appuyé sur des données synthétisées dans le cadre d'une méta-analyse réalisée par un réseau évolutif et pilotée par MAGIC (5) qui suit de manière itérative la production de données à partir d'essais contrôlés randomisés (ECT), sur une méta-analyse prospective (MAP) d'ECT menée par le groupe de travail REACT (Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies) de l'OMS (7), sur deux méta-analyses déjà publiées, ainsi que sur des données mises en commun à propos de l'innocuité des corticostéroïdes systémiques parmi des populations différentes mais concernées (8, 9). Les principaux responsables de la méta-analyse évolutive réalisée dans le cadre d'un réseau et de la MAP ont de manière indépendante jugé que les données présentaient un niveau de certitude intermédiaire, mais pour des raisons différentes. Le groupe s'est *in fine* appuyé sur l'évaluation réalisée en appliquant la méthode GRADE et présentée par le groupe indépendant composé du spécialiste des questions de méthodologie et de ses assistants, qui ont pris part à la réunion, mais n'ont pas influencé l'élaboration des recommandations.

Valeurs et préférences

S'agissant des valeurs et des préférences, le groupe a tenu compte du point de vue des patients. En amont de la première réunion, les membres du groupe, y compris les deux personnes ayant survécu à la COVID-19, ont établi une liste d'enjeux qu'ils jugeaient pertinents pour la recherche sur la COVID-19. Ils

ont dû évaluer l'importance de chacun de ces enjeux et dire s'ils étaient d'accord avec une échelle allant de « essentiel » à « pas très important ». Ce faisant, chaque membre devait prendre en considération le point de vue des patients et devait élaborer des recommandations en tenant compte des valeurs et préférences des patients atteints de la COVID-19 partout dans le monde, plutôt que des siennes propres. Les discussions avec les patients membres du groupe au cours des échanges ont constitué une source d'informations à cet égard, ainsi que l'expérience des autres membres en ce qui concerne la prise de décision partagée avec les patients et leur famille. Au cours des discussions, qui se sont déroulées par courriel et durant les réunions, le spécialiste des questions de méthodologie a activement rappelé au groupe que les orientations étaient conçues pour orienter les soins du patient moyen et, par conséquent, que ses membres devaient s'attacher à prendre en considération les valeurs et les préférences du patient. Compte tenu du fardeau que la pandémie fait peser sur les systèmes de santé du monde entier, le groupe a également insisté sur l'allocation des ressources (dans une perspective de santé publique). Dans cette perspective, on a particulièrement mis l'accent sur le coût d'opportunité, ou l'absence de coût d'opportunité, lié à la fourniture à grande échelle de traitement contre la COVID-19.

Le groupe a déterminé l'importance de chacun des enjeux identifiés et considéré que même une très faible réduction de la mortalité était d'une importance élevée. En outre, le groupe a également mis l'accent sur une réduction, même de faible ampleur, du recours à la ventilation mécanique, qui fait peser un fardeau physique considérable sur les patients et une charge émotionnelle importante sur les patients et les familles. De plus, le groupe a mis l'accent là-dessus pour des questions de ressources sanitaires également : la disponibilité des dispositifs de ventilation mécanique s'avère être une vulnérabilité importante dans le cadre de la pandémie de COVID-19. Il convient de noter que la ventilation mécanique nécessite une source d'oxygène stable et un personnel formé, deux éléments qui sont aussi des vulnérabilités importantes, en particulier dans les zones où les ressources sont limitées.

Données

Le 17 juillet 2020, le groupe a examiné les données provenant de huit ERC (7184 patients) comparant l'administration de corticostéroïdes par rapport aux soins habituels s'agissant du traitement la COVID-19. RECOVERY, la plus vaste de ces études, pour laquelle les données sur la mortalité ont été classées par sous-groupe (sévere et non sévere), a évalué les effets d'une dose quotidienne de 6 mg de dexaméthasone (par voie orale ou en intraveineuse) pendant une durée de 10 jours chez 6425 patients hospitalisés au Royaume-Uni (2104 patients ont été aléatoirement répartis dans le groupe ayant reçu de la dexaméthasone et 4321 dans le groupe ayant reçu les soins habituels). Au moment de la répartition, 16 % des patients bénéficiaient d'une ventilation mécanique invasive ou d'une oxygénation par membrane extracorporelle, 60 % des patients recevaient de l'oxygène uniquement (avec ou sans ventilation non invasive) et 24 % des patients ne recevaient pas d'oxygène (2). Les données de sept autres essais de taille plus réduite portaient sur 63 patients atteints d'une forme non critique de la maladie et sur environ 700 patients atteints d'une forme critique (toutes les études ne s'appuyaient pas sur les mêmes critères pour définir la forme critique). Dans ce cas, les patients ont été inclus dans l'étude jusqu'au 9 juin 2020, et environ quatre cinquièmes d'entre eux étaient sous ventilation mécanique invasive. La moitié d'entre eux, environ, a été affectée au groupe faisant l'objet d'une corticothérapie, et l'autre moitié au groupe ne recevant pas de corticothérapie. Les protocoles de traitement étaient les suivants : 40 mg de méthylprednisolone toutes les 12 heures pendant 3 jours puis 20 mg toutes les 12 heures pendant 3 jours (GLUCOVID) (10) ; 20 mg de dexaméthasone chaque jour pendant 5 jours puis 10 mg chaque jour pendant 5 jours (deux essais, DEXA-COVID, CoDEX) (11) ; 200 mg d'hydrocortisone chaque jour pendant 4 à 7 jours puis 100 mg chaque jour pendant 2 à 4 jours, puis 50 mg chaque jour pendant 2 à 3 jours (un essai, CAPE-COVID) (12) ; 200 mg d'hydrocortisone chaque jour pendant 7 jours (un essai REMAP-CAP) (13), 40 mg de méthylprednisolone toutes les 12 heures pendant 5 jours (un essai, Steroids-SARI) (5, 7). Sept essais ont été menés dans un pays uniquement (Brésil, Chine, Danemark, Espagne, France), tandis que REMAP-CAP était un essai international (les participants provenaient de 14 pays européens, d'Arabie

Saoudite, d'Australie, du Canada, de Nouvelle-Zélande et du Royaume-Uni). Toutes les études ont indiqué les résultats en matière de mortalité à 28 jours après la répartition des participants dans chaque groupe, sauf une étude qui a indiqué la mortalité à 21 jours et une autre la mortalité à 30 jours. Les données sur la mortalité d'une des études (GLUCOVID, n=63) n'étant pas publiées par sous-groupe, le groupe chargé de l'élaboration des orientations n'a examiné pour cette étude que les données relatives aux conséquences de la ventilation mécanique (10). Un autre essai randomisé portant sur des patients hospitalisés pour suspicion d'infection par le SARS-CoV-2 et qui a fait l'objet d'une publication le 12 août 2020 (MetCOVID) (14) a été inclus de manière additionnelle dans la MAP, car il a été enregistré après que les recherches d'essais ont été réalisées. Cet ajout a montré que la prise en compte de cet essai n'aurait pas changé les résultats, mais aurait seulement permis de réduire les disparités.

Effet de sous-groupe en matière de mortalité

Tandis que tous les autres essais ont porté sur l'administration de corticostéroïdes systémiques uniquement aux patients présentant une forme critique de la maladie, l'essai RECOVERY incluait divers patients hospitalisés pour une infection par le SARS-CoV-2. Le groupe d'élaboration des orientations a tenu compte des résultats de l'analyse par sous-groupe de l'essai RECOVERY qui suggérait que les effets relatifs de l'administration de corticostéroïdes systémiques variaient en fonction du niveau d'assistance respiratoire lors de la phase de répartition dans un groupe. Au moyen de critères d'examen par les pairs des effets de sous-groupe (15), le groupe a déterminé que l'effet de sous-groupe était suffisamment crédible pour valider des recommandations distinctes en fonction de la gravité d'un cas de COVID-19.

Toutefois, dans la mesure où l'accès à des soins de santé peut varier dans des proportions importantes durant toute la durée d'une pandémie et en fonction des pays, le groupe a décidé de ne pas définir différents types de patients concernés par les recommandations en fonction de l'accès à certains soins (hospitalisation et assistance respiratoire, notamment). Par conséquent, le groupe a attribué la modification de l'effet dans le cadre de l'essai RECOVERY à la gravité de la maladie.

Toutefois, il a admis l'existence de définitions de variables concernant le degré de gravité et l'utilisation d'interventions reposant sur une assistance respiratoire. La troisième version du document *Prise en charge clinique de la COVID-19 : orientations provisoires, 27 mai 2020* élaboré par l'OMS définit la gravité de la COVID-19 en fonction d'indicateurs cliniques, mais fixe désormais le taux de saturation en oxygène à 90 %, contre 94 % auparavant (16), à des fins d'harmonisation avec d'autres orientations de l'OMS (17). Le tableau 1 s'appuie sur la catégorisation de la sévérité de la COVID-19 établie par l'OMS.

Tableau 1. Catégories de sévérité de la COVID-19 mutuellement exclusives

État critique	Défini par les critères du syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), un état septique, un choc septique ou d'autres problèmes nécessitant normalement des soins vitaux, comme la mise sous ventilation mécanique (invasive ou non invasive) ou l'administration de vasopresseurs.
Forme sévère de la COVID-19	Définie par n'importe laquelle des caractéristiques suivantes : • saturation en oxygène < 90 % de l'air ambiant. • fréquence respiratoire > 30 respirations par minute pour les adultes et les enfants > 5 ans, ≥ 60 pour les enfants de moins de 2 mois, ≥ 50 pour les enfants entre 2 et 11 mois et ≥ 40 pour les enfants entre 1 et 5 ans. • signes de détresse respiratoire sévère (utilisation des muscles accessoires, incapacité à former une phrase complète et, s'agissant des enfants, tirage costal important, geignement, cyanose centrale ou tout autre signe général inquiétant).
Forme non sévère de la COVID-19	Définie comme l'absence de tout signe de forme sévère ou critique de la COVID-19.
Observation : Le groupe a observé que le taux de saturation d'oxygène à 90 % comme critère d'une forme sévère de la COVID-19 était arbitraire et devait être interprété avec précaution lorsqu'il était utilisé pour déterminer les patients qui devraient recevoir des corticostéroïdes systémiques. Par exemple, les médecins doivent s'appuyer sur leur sens clinique pour déterminer si un taux de saturation en oxygène faible est un signe de gravité ou s'il s'agit d'une caractéristique normale dans le cas d'un patient atteint d'une maladie pulmonaire chronique. De même, une saturation supérieure à 90-94 % de l'air ambiant peut être un signe de sévérité si le médecin suspecte une diminution de ce taux. De manière générale, en cas de doute, le groupe suggère d'appliquer le principe de précaution en considérant qu'il s'agit d'une forme sévère de la maladie.	

À partir de la mise en commun du risque relatif des méta-analyses et de la mise en commun des taux d'événements contrôle pour chaque sous-groupe provenant des essais pris en compte, des estimations de l'effet absolu ont été réalisées puis présentées sous la forme de synthèses de données conformes aux principes GRADE aux membres du groupe chargé de l'élaboration des orientations. Il convient de noter que les risques de référence, et donc les effets absolus, peuvent varier de manière significative en fonction du lieu et dans le temps.

Dès lors, les utilisateurs des présentes lignes directrices peuvent préférer réaliser des estimations des effets absolus en utilisant des taux d'événements locaux. Par exemple, si le taux d'événement de référence dans une zone est beaucoup plus faible qu'ailleurs, les bénéfices attendus de l'administration de stéroïdes seront également plus faibles en termes absolus. Toutefois, le groupe a considéré que même une très faible réduction de la mortalité était d'une importance élevée et a conclu que les recommandations s'appliquent à tous les taux d'événement de référence.

D'après la MAP, qui reposait sur les données de 1703 patients atteints d'une forme critique de la COVID-19 (comme défini ci-dessus) provenant de sept essais, l'administration de corticostéroïdes systémiques par rapport à l'absence de corticothérapie a probablement réduit le risque de mortalité à 28 jours (degré de certitude intermédiaire, RR 0,80, IC 95 % 0,70-0,91, estimation de l'effet absolu 87 décès en moins pour 1000 patients, IC 95 % 124 à 41 décès en moins). S'agissant des personnes atteintes d'une forme sévère mais non critique de la COVID-19, les données d'une étude concernant 3883 patients suggèrent

que l'administration de corticostéroïdes systémiques permette de réduire le risque de mortalité (degré de certitude intermédiaire, RR 0,80, IC 95 % 0,70-0,92, estimation de l'effet absolu 67 décès en moins pour 1000 patients, IC 95 % 100 à 27 décès en moins). En revanche, pour ce qui est des patients atteints d'une forme non sévère de la COVID-19, d'après les données d'une étude concernant 1535 patients, les corticostéroïdes systémiques peuvent accroître le risque de mortalité à 28 jours (degré de certitude faible, RR 1,22, IC 95 % 0,93–1,61, estimation de l'effet absolu 39 décès supplémentaires pour 1000 patients, IC 95 % 12 décès en moins à 107 en plus).

Les autres conséquences sont décrites dans la synthèse des résultats (Appendice 2, tableau A2.1). Il est probable que les corticostéroïdes systémiques réduisent le recours nécessaire aux procédés de ventilation mécanique invasifs (degré de certitude intermédiaire, deux études, 5481 patients, RR 0,74, IC 95 % 0,59-0,93). En ce qui concerne les effets néfastes, le degré de certitude renvoie au niveau de confiance dans les effets des stéroïdes à l'échelle individuelle, qui peuvent être qualifiés de négligeable, de faible ou d'intermédiaire et qui, en l'espèce, vont de faible à intermédiaire. Toutefois, le degré de certitude en ce qui concerne le fait que l'ampleur et la fréquence des effets négatifs sont suffisamment limitées pour que les patients atteints d'une forme sévère de la COVID-19 voient la réduction de la mortalité comme plus importante est jugée être élevée par le groupe d'élaboration des orientations.

Comprendre les recommandations

Recommandation 1 :

Nous recommandons l'administration de corticostéroïdes systémiques plutôt qu'un traitement sans corticostéroïdes dans les cas de COVID-19 sévère ou critique (recommandation forte, appuyée sur des données au degré de certitude intermédiaire).

Cette recommandation a été obtenue à l'issue d'un vote sur la force de la recommandation en faveur des corticostéroïdes systémiques. Sur les 23 membres du groupe d'élaboration des orientations ayant le droit de vote, 19 (83 %) ont voté pour une recommandation forte et 4 (17 %) pour une recommandation conditionnelle. Les raisons des quatre votes de prudence, qui étaient partagées par d'autres membres du groupe ayant voté pour une recommandation forte, sont synthétisées ci-dessous.

Champ d'application

Les membres du groupe qui ont voté pour une recommandation conditionnelle ont avancé que de nombreux patients qui étaient potentiellement éligibles à l'essai RECOVERY n'y ont pas pris part sur décision de leur médecin et qu'en l'absence d'informations précises sur les caractéristiques des patients exclus, on ne pouvait pas, selon ces membres, émettre une recommandation forte. D'autres membres étaient d'avis que cette proportion de patients exclus était la norme plutôt que l'exception s'agissant d'essais pragmatiques, et que les principales raisons de cette exclusion, malgré l'absence d'informations précises, tenaient sans doute à des inquiétudes quant à l'arrêt des corticostéroïdes chez des patients qui présentaient une indication claire pour les corticostéroïdes (ce qui a été confirmé dans le cadre d'une communication personnelle avec le principal responsable de l'essai RECOVERY). Les membres du groupe ont observé qu'il existe peu de contre-indications absolues à l'administration de corticostéroïdes pendant 7 à 10 jours, que les recommandations étaient destinées au patient moyen et qu'il allait de soi que même les recommandations fortes ne devaient pas être appliquées sur des patients pour lesquels le médecin avait déterminé qu'ils présentaient des contre-indications à ce traitement.

Le groupe est parvenu à la conclusion que cette recommandation devait s'appliquer aux patients atteints d'une forme sévère ou critique de la COVID-19, qu'ils soient hospitalisés ou non. On suppose que les patients concernés seront hospitalisés et recevront une assistance respiratoire sous la forme d'un apport

en oxygène ou d'une ventilation non invasive ou invasive si ces options sont disponibles. Conformément aux orientations de l'approche GRADE pour l'émission d'une recommandation forte, le groupe chargé de l'élaboration des orientations a estimé que la totalité ou la quasi-totalité des patients présentant une forme sévère de la COVID-19 choisirait en connaissance de cause de recevoir des corticostéroïdes systémiques. Il va de soi que même s'il s'agit d'une recommandation forte, l'intervention peut être contre-indiquée pour certains patients. Les contre-indications absolues à l'administration de corticostéroïdes pendant 7 à 10 jours sont rares. En tenant compte des contre-indications potentielles, les médecins doivent déterminer s'ils peuvent justifier de ne pas fournir à un patient un traitement qui peut éventuellement leur sauver la vie.

L'opportunité de cette recommandation est moins évidente en ce qui concerne les groupes sous-représentés dans les essais pris en considération, comme les patients atteints de tuberculose ou immunocompromis. Néanmoins, les médecins devront également prendre en compte le risque de priver les patients d'un traitement potentiellement vital. En revanche, le groupe d'élaboration des orientations a conclu que la recommandation devait absolument être appliquée dans le cas de certains patients non inclus dans les essais, comme les patients présentant une forme sévère ou critique de la COVID-19 et ne pouvant pas être hospitalisés ou recevoir de l'oxygène en raison de ressources limitées.

La recommandation ne s'applique pas aux utilisations de corticostéroïdes suivantes : l'administration transdermique ou par inhalation, les traitements à long terme ou à dose élevée ou l'usage à des fins prophylactiques.

Équilibre entre les effets bénéfiques et négatifs

Les membres du groupe d'élaboration des orientations qui ont voté en faveur d'une recommandation conditionnelle ont avancé que les essais portant sur les corticostéroïdes systémiques pour le traitement de la COVID-19 indiquaient peu d'informations s'agissant des effets néfastes potentiels. Entre les deux réunions du groupe d'orientation, des données indirectes relatives aux effets néfastes potentiels des corticostéroïdes systémiques tirées d'études sur l'état septique, le SDRA et la pneumonie acquise dans la communauté (PAC) ont été ajoutées au tableau de synthèse des résultats (8, 9). Bien que, dans l'ensemble, ces données s'accompagnent d'un degré de certitude faible, elles se sont révélées rassurantes, car elles suggéraient que l'utilisation de corticostéroïdes n'accroissait pas le risque d'effets néfastes autres que l'augmentation de l'incidence d'hyperglycémie (degré de certitude intermédiaire, estimation de l'effet absolu 46 cas supplémentaires pour 1000 patients, IC 95 % de 23 à 72 cas en plus) et d'hyponatrémie (degré de certitude intermédiaire, 26 cas en plus pour 1000 patients, IC 95 % de 13 à 41 cas en plus). Les membres du groupe ont également observé que, compte tenu de l'effet attendu des corticostéroïdes systémiques sur la mortalité, la majorité des patients ne refuserait pas ce traitement en raison des effets néfastes qui sont considérablement moins graves que la mort. Par comparaison avec les nouvelles substances envisagées pour le traitement de la COVID-19, les médecins connaissent bien les corticostéroïdes systémiques et le groupe chargé de l'élaboration des orientations était rassuré par le profil d'innocuité général de ces produits. En outre, le groupe avait confiance dans le fait que les médecins qui utiliseraient les présentes orientations auraient connaissance des effets secondaires potentiels et des contre-indications liés à l'utilisation de corticostéroïdes systémiques, qui peuvent varier en fonction du lieu et de la flore microbiologique endémique. Quoi qu'il en soit, les médecins doivent se montrer prudents lorsqu'ils administrent des corticostéroïdes à des patients atteints de diabète ou immunocompromis.

En fin de compte, le groupe chargé de l'élaboration des orientations a établi sa recommandation sur la base d'un degré de certitude modéré d'une réduction de 8,7 % de la mortalité à 28 jours des patients atteints d'une forme critique de la COVID-19 et de 6,7 % des patients atteints d'une forme sévère mais non critique de la COVID-19, respectivement.

Implications sur le plan des ressources, de la faisabilité, de l'équité et des droits humains

Le groupe a élaboré les présentes orientations en tenant compte du point de vue du patient, mais également en accordant une importance particulière à l'allocation des ressources. Dans cette perspective, on a particulièrement mis l'accent sur le coût d'opportunité lié à la mise en œuvre à grande échelle de thérapies contre la COVID-19. Par rapport à d'autres traitements envisagés contre la COVID-19 qui sont généralement onéreux, souvent non homologués, difficiles à obtenir et qui nécessitent des infrastructures médicales complexes, les corticostéroïdes systémiques sont peu chers, simples à administrer et facilement accessibles dans le monde entier (18). La dexaméthasone et la prednisolone font partie des produits qui figurent le plus souvent sur les listes nationales des médicaments essentiels (pour 95 % des pays). La dexaméthasone a été placée par l'OMS sur la liste des médicaments essentiels dès 1977, et la prednisolone deux ans plus tard (19).

Par conséquent, les corticostéroïdes systémiques sont parmi les quelques interventions, relativement peu nombreuses, pour lutter contre la COVID-19 qui peuvent réduire les inégalités et renforcer l'équité en matière de santé. Ces considérations ont influencé la force de cette recommandation.

Acceptabilité

Au regard de la simplicité d'administration, de la durée relativement courte d'un traitement par corticostéroïdes systémiques, ainsi que du profil d'innocuité généralement très bon d'un traitement par corticostéroïdes systémiques pendant 7 à 10 jours, le groupe chargé de l'élaboration des orientations a jugé que le degré d'acceptabilité de cette intervention était élevé.

Recommandation 2 :

Nous suggérons de ne pas administrer de corticostéroïdes pour le traitement de patients atteints d'une forme non sévère de la COVID-19 (recommandation conditionnelle, fondée sur des données pour lesquelles le degré de certitude est faible).

Cette recommandation a été établie par consensus.

Champ d'application

Cette recommandation concerne les patients atteints d'une forme non sévère de la COVID-19, qu'ils soient hospitalisés ou non. Le groupe a observé que les patients atteints d'une forme non sévère de la COVID-19 n'auraient normalement pas besoin de soins importants en hôpital ou d'une assistance respiratoire, mais que, dans certains contextes, ces patients peuvent se retrouver hospitalisés à des fins d'isolement, auquel cas ils ne doivent pas recevoir de corticostéroïdes. Le groupe d'élaboration des orientations a conclu que l'administration de corticostéroïdes systémiques ne doit pas être interrompue dans le cas des patients présentant une forme non sévère de la COVID-19 et qui sont déjà traités par corticostéroïdes systémiques pour d'autres raisons (il n'est pas nécessaire d'interrompre le traitement par corticostéroïdes systémiques oraux des patients présentant une maladie pulmonaire obstructive chronique ou d'autres maladies auto-immunes chroniques, par exemple). Si l'état d'un patient atteint d'une forme non sévère de la COVID-19 s'aggrave (augmentation de la fréquence respiratoire, signes de détresse respiratoire ou hypoxémie), il convient de lui administrer des corticostéroïdes systémiques (voir recommandation 1).

Équilibre entre les effets bénéfiques et négatifs

Le groupe a établi cette recommandation en s'appuyant sur des données pour lesquelles le degré de certitude est faible et qui suggèrent une augmentation potentielle de 3,9 % de la mortalité à 28 jours des patients atteints de la COVID-19 qui ne sont pas gravement malades. Le degré de certitude des données

pour ce sous-groupe en particulier a été baissé en raison d'un manque de précision non négligeable (les données ne permettent pas d'exclure une réduction de la mortalité) et d'un risque de biais dû à l'absence de mise en aveugle. En établissant une recommandation conditionnelle contre l'administration générale de corticostéroïdes systémiques, le groupe chargé d'élaborer les orientations a considéré que la quasi-totalité des personnes atteintes d'une forme non grave de la maladie ne choisirait pas en connaissance de cause de recevoir des corticostéroïdes systémiques, mais que la plupart d'entre elles souhaiteraient envisager ce traitement et en discuter avec leur médecin avant de prendre une décision (6).

Remarque : L'OMS recommande l'utilisation d'une corticothérapie prénatale entre 24 et 34 semaines de gestation chez les femmes qui présentent un risque d'accouchement prématuré, lorsqu'il n'y a pas d'éléments cliniques montrant la présence d'une infection maternelle et que des soins adéquats peuvent être prodigués lors de l'accouchement et au nouveau-né. Toutefois, lorsqu'une femme présente une forme modérée de COVID-19, les avantages cliniques de l'administration de corticostéroïdes au cours de la période prénatale pourraient l'emporter sur les risques qu'ils présentent des effets nocifs pour la mère. Dans cette situation, il convient de discuter avec la femme de l'équilibre entre les avantages et les inconvénients pour elle et le nouveau-né prématuré afin de prendre une décision éclairée, car cette évaluation peut varier en fonction de l'état clinique de la femme, de ses souhaits et de ceux de sa famille, ainsi que des ressources disponibles pour les soins de santé.

Implications sur le plan des ressources, de la faisabilité, de l'équité et des droits humains

Le groupe a également considéré que pour garantir la disponibilité de corticostéroïdes systémiques et leur utilisation pour des patients atteints d'une forme sévère ou critique de la COVID-19, il était raisonnable de ne pas recourir à cette intervention pour des patients qui, compte tenu des données actuelles, n'en tireraient apparemment aucun bénéfice.

Éléments pratiques/relatifs à la mise en œuvre à prendre en considération

Les corticostéroïdes systémiques peuvent être administrés par voie orale et en intraveineuse. Il convient de noter que si la biodisponibilité de la dexaméthasone est très élevée (la concentration dans le plasma est similaire après une administration par voie orale ou en intraveineuse), les patients dans un état critique peuvent être incapables d'absorber des nutriments ou des médicaments en raison d'un dysfonctionnement intestinal. Par conséquent, les médecins peuvent envisager une administration de corticostéroïdes systémiques en intraveineuse plutôt que par voie orale s'ils soupçonnent un dysfonctionnement intestinal. Tandis que davantage de patients ont reçu des corticostéroïdes (6 mg de dexaméthasone pendant 10 jours maximum), la durée totale des traitements évalués dans le cadre des sept essais variait entre 5 et 14 jours et le traitement était généralement arrêté lors de la sortie de l'hôpital (ce qui signifie que la durée du traitement pouvait être moindre que ce que prévoyaient les protocoles).

La formulation prévoyant l'administration quotidienne de dexaméthasone peut renforcer le suivi du traitement. Une dose de 6 mg de dexaméthasone est l'équivalent (en termes d'effet glucocorticoïde) de 150 mg d'hydrocortisone (soit 50 mg toutes les 8 heures), de 40 mg de prednisone ou de 32 mg de méthylprednisolone (soit 8 mg toutes les 6 heures ou 16 mg toutes les 12 heures). Il peut s'avérer prudent de surveiller les niveaux de glucose des patients présentant une forme sévère et critique de la COVID-19, qu'ils soient atteints de diabète ou non.

Le groupe s'est attaché à déterminer à quel moment il convenait de commencer le traitement, par rapport à l'apparition des symptômes. Les responsables de l'enquête RECOVERY ont présenté une analyse à l'échelle d'un sous-groupe qui suggère que le traitement peut être plus efficace s'il débute 7 jours ou plus

après l'apparition des symptômes que s'il est mis en place dans les 7 jours qui suivent la prise en charge du patient. Une analyse post hoc à l'échelle du sous-groupe dans le cadre de la MAP n'a pas permis d'appuyer cette hypothèse. Si certains membres du groupe trouvaient raisonnable d'attendre que la réplication virale soit maîtrisée par le système immunitaire pour commencer l'administration de corticostéroïdes systémiques, plusieurs d'entre eux ont observé que, dans les faits, il est souvent impossible de déterminer le début des symptômes, et que les signes de sévérité apparaissent souvent tard (c'est-à-dire qu'ils indiquent une colinéarité entre le début des symptômes et la gravité). Le groupe a conclu que, compte tenu des données disponibles, il était préférable de faire preuve de prudence en administrant des corticostéroïdes aux patients atteints d'une forme sévère ou critique de la COVID-19 (même si c'est au cours des 7 premiers jours après le début des symptômes) et en n'administrant pas de corticostéroïdes aux patients atteints d'une forme non sévère de la maladie (même 7 jours après le début des symptômes).

Les autres infections endémiques qui peuvent être aggravées par la prise de corticostéroïdes doivent être prises en considération. Par exemple, dans le cas d'une hyper-infection par *Strongyloides stercoralis* liée à une corticothérapie, il est possible d'envisager des méthodes de diagnostic ou de traitement empirique dans les zones d'endémie, si les stéroïdes sont utilisés.

Incertitudes actuelles et opportunités pour de nouvelles études

- Les effets à long terme des corticostéroïdes systémiques sur la mortalité et sur les résultats fonctionnels des personnes ayant survécu à la COVID-19 ne sont pas connus et feront l'objet de futures analyses à partir des données prises en considération par le groupe.
- Les effets cliniques des corticostéroïdes systémiques chez les patients atteints d'une forme non sévère de la COVID-19 (c'est-à-dire se manifestant par une pneumonie sans hypoxémie) restent incertains et peuvent être étudiés davantage.
- À mesure qu'apparaissent de nouveaux traitements contre la COVID-19, notamment des nouveaux immunomodulateurs, il deviendra de plus en plus important de déterminer comment ces traitements interagissent avec les corticostéroïdes systémiques. Tous les traitements expérimentaux pour les formes sévères ou critiques de la COVID-19 (y compris le remdesivir) doivent être comparés aux corticostéroïdes systémiques ou évalués en combinaison avec des corticostéroïdes systémiques par rapport aux corticostéroïdes seuls.
- Parmi les autres incertitudes, on peut mentionner :
 - Les effets des corticostéroïdes systémiques sur l'immunité et le risque d'infection ultérieure, ce qui peut avoir un impact sur le risque de mortalité après 28 jours.
 - La préparation des stéroïdes, le dosage et le moment optimal pour débiter le traitement.
 - La possibilité de généraliser les résultats aux groupes sous-représentés dans les essais pris en compte par le groupe d'élaboration des orientations (enfants, patients immunocompromis, patients atteints de tuberculose).
 - La possibilité de généraliser les résultats dans des zones pauvres en ressources (pays à revenu faible et intermédiaire).
 - Les effets sur la réplication virale.

Diffusion

Ces orientations seront publiées sur le site Internet de l'OMS ainsi que dans les recommandations rapides du *British Medical Journal*, et seront mises à disposition sur d'autres plateformes pour pouvoir être réutilisées ou adaptées dans le monde entier, y compris sur la plateforme de publication et de rédaction de MAGIC ([MAGICapp](#)). Ces orientations seront également diffusées par le biais de l'application WHOACADEMY, par le canal de soins cliniques OpenWHO.org, et seront incluses dans les mises à jour

de l'ensemble d'outils de l'OMS pour les infections graves des voies respiratoires, [WHO Clinical care for severe acute respiratory infection toolkit: COVID-19 adaptation](#), ainsi que dans les ensembles élaborés par l'OMS pour les soins cliniques de la COVID-19.

Mises à jour du présent document

Les présentes orientations seront publiées conjointement avec la parution de la méta-analyse prospective et trois autres essais cliniques de grande ampleur sur les corticostéroïdes. Les nouvelles données publiées seront évaluées par le Secrétariat de l'OMS chargé des produits thérapeutiques et de la COVID-19, qui établira s'il est nécessaire de modifier les recommandations en conséquence. Les recommandations mises à jour seront publiées sur le site Internet de l'OMS et diffusées par les mêmes canaux que précisé ci-dessus.

Appendice 1 : Résumé

Perspectives des lignes directrices et principaux éléments à prendre en considération dans des zones où les ressources sont limitées

Les présentes orientations tiennent compte du point de vue du patient, mais accordent également une grande importance à l'allocation des ressources. Dans cette perspective, on a particulièrement mis l'accent sur le coût d'opportunité lié à la mise en œuvre à grande échelle de thérapies contre la COVID-19. Le fait que l'administration de corticostéroïdes systémiques soit une intervention peu coûteuse, simple et que ces produits soient facilement accessibles dans le monde entier a influé sur la force de cette recommandation.

Description des catégories de population et des interventions

Cette recommandation s'applique à tous les patients atteints de la COVID-19.

Description des interventions

Administration de corticostéroïdes systémiques (par voie orale ou en intraveineuse) en plus des soins habituels, par comparaison avec les soins habituels uniquement.

Description des résultats

1. Mortalité.
2. Recours nécessaire à la ventilation mécanique.
3. Effets néfastes importants conduisant à l'arrêt du traitement.
4. Durée de l'hospitalisation.
5. Durée des symptômes.
6. Durée du séjour en service de soins intensifs.
7. Durée de la ventilation mécanique.

Recommandation 1

Nous recommandons l'administration de corticostéroïdes systémiques plutôt qu'un traitement sans corticostéroïdes dans le cas des patients présentant une forme sévère ou critique de la COVID-19 (recommandation forte).

Recommandation 2

Nous suggérons de ne pas administrer de corticostéroïdes pour le traitement de patients atteints d'une forme non sévère de la COVID-19 (recommandation conditionnelle).

Données : Le groupe chargé de l'élaboration des orientations a établi sa recommandation sur la base d'un degré de certitude modéré d'une réduction de 8,7 % et de 6,7 % de la mortalité des patients atteints d'une forme sévère ou critique de la COVID-19.

Principales questions pratiques relatives à l'utilisation de corticostéroïdes systémiques en fonction des aspects suivants :

Administration : les corticostéroïdes systémiques peuvent être administrés par voie orale ou en intraveineuse.

Type de traitement : la dexaméthasone ou d'autres corticostéroïdes, comme l'hydrocortisone ou la prednisone, peuvent être utilisés.

Traitement : une dose quotidienne de 6 mg de dexaméthasone est équivalente à 160 mg d'hydrocortisone (soit 50 mg toutes les 8 heures ou 100 mg toutes les 12 heures), à 40 mg de prednisone ou à 32 mg de méthylprednisolone (soit 8 mg toutes les 6 heures ou 16 mg toutes les 12 heures).

Durée : de 7 à 10 jours.

Suivi : suivi des niveaux de glucose, que le patient soit atteint de diabète ou non.

Effets néfastes, interactions et antidote : le profil d'innocuité des corticostéroïdes systémiques est favorable.

Coûts et accès : l'administration de corticostéroïdes systémiques est une intervention peu coûteuse, simple et ces produits sont facilement accessibles à l'échelle mondiale.

Valeurs et préférences

Le groupe d'élaboration des orientations a pris en considération le point de vue du patient en ce qui concerne les valeurs et les préférences mais, compte tenu du fardeau que la pandémie fait peser sur les systèmes de santé du monde entier, le groupe a également accordé une grande importance à l'allocation des ressources et à l'équité. On a jugé que les bénéfices des corticostéroïdes sur la mortalité étaient essentiels pour les patients, avec peu ou pas de variations attendues de leurs préférences à l'égard du traitement s'ils sont atteints d'une forme sévère de la COVID-19.

Appendice 2 : Tableau A2.1 Synthèse des résultats

Corticostéroïdes par rapport aux soins habituels					
Patients atteints de la COVID-19 (y compris sous-groupes présentant une forme critique, sévère ou non sévère de la maladie en ce qui concerne la mortalité)					
Issue Délai	Résultats et évaluations de l'étude	Estimations de l'effet absolu		Degré de certitude des données (qualité des données)	Synthèse
		Soins habituels	Corticostéroïdes		
Mortalité des patients présentant une forme critique 28 jours	Risque relatif 0,79 (IC 95 % 0,70–0,90) Données de 1703 patients provenant de 7 études Suivi : 28 jours	415 pour 1000	328 pour 1000	Intermédiaire En raison d'un risque de biais sérieux (absence de mise en aveugle)	Les corticostéroïdes systémiques ont probablement réduit le risque de mortalité à 28 jours des patients dans un état critique dû à la COVID-19
		Différence : 87 décès en moins pour 1000 patients (IC 95 % 124 – 41 décès en moins)			
Mortalité des patients présentant une forme sévère 28 jours	Risque relatif 0,80 (IC 95 % 0,70–0,92) Données de 3883 patients provenant de 1 étude Suivi : 28 jours	334 pour 1000	267 pour 1000	Intermédiaire En raison d'un risque de biais sérieux (absence de mise en aveugle)	Les corticostéroïdes systémiques ont probablement réduit le risque de mortalité à 28 jours des patients présentant une forme sévère de la COVID-19
		Différence : 67 décès en moins pour 1000 patients (IC 95 % 100 – 27 décès en moins)			

Mortalité des patients présentant une forme non sévère 28 jours	Risque relatif 1,22 (IC 95 % 0,93–1,61) Données de 1535 patients provenant de 1 étude Suivi : 28 jours	176 pour 1000	215 pour 1000	Intermédiaire En raison d'un risque de biais important (absence de mise en aveugle) et d'imprécisions	Les corticostéroïdes systémiques peuvent accroître le risque de mortalité à 28 jours des patients présentant une forme non sévère de la COVID-19
		Différence : 39 décès en plus pour 1000 patients (IC 95 % 12 décès en moins – 107 décès en plus)			
Recours nécessaire à la ventilation mécanique 28 jours	Risque relatif 0,74 (IC 95 % 0,59–0,93) Données de 5481 patients provenant de 2 études Suivi : 28 jours	116 pour 1000	86 pour 1000	Intermédiaire En raison d'un risque de biais important (absence de mise en aveugle)	Les corticostéroïdes systémiques ont probablement réduit le risque de mortalité
		Différence : 30 décès en moins pour 1000 patients (IC 95 % 48 – 8 décès en moins)			
Durée de l'hospitalisation	Données de 6425 patients provenant de 1 étude Suivi : non signalé	13 jours (valeur médiane)	12 jours (valeur médiane)	Faible En raison d'un risque de biais important (absence de mise en aveugle) et d'imprécisions (IC n'indique aucun bénéfice)	Les corticostéroïdes peuvent réduire de manière importante la durée de l'hospitalisation
		Différence : 1 en moins			

Durée des symptômes	Non précisé				
Durée du séjour en service de soins intensifs	Non précisé				
Durée de la ventilation mécanique	Non précisé				
Effets néfastes importants (données indirectes en matière de SDRA, de pneumonie acquise dans la communauté et d'état septique)					
Hémorragie gastro-intestinale	Risque relatif 1,06 (IC 95 % 0,85–1,33) (5403 patients, 30 études)	48 pour 1000	51 pour 1000	Faible En raison d'un manque d'informations et d'imprécisions importantes	Il est possible que les corticostéroïdes n'augmentent pas le risque d'hémorragie gastro-intestinale
		Différence : 3 décès en plus pour 1000 patients (IC 95 % 7 décès en moins – 16 décès en plus)			

Surinfections	Risque relatif 1,01 (IC 95 % 0,90–1,13) (6027 patients, 32 études)	186 pour 1000	188 pour 1000	Faible En raison d'un manque d'informations et d'imprécisions importantes	Il est possible que les corticostéroïdes n'augmentent pas le risque de surinfection
		Différence : 2 décès en plus pour 1000 patients (IC 95 % 19 décès en moins – 24 décès en plus)			
Hyperglycémie	Risque relatif 1,16 (IC 95 % 1,08–1,25) (8938 patients, 24 études)	286 pour 1000	332 pour 1000	Intermédiaire En raison d'un manque d'informations importantes	Les corticostéroïdes accroissent probablement le risque d'hyperglycémie
		Différence : 46 décès en plus pour 1000 patients (IC 95 % 23 – 72 décès en plus)			
Hypernatrémie	Risque relatif 1,64 (IC 95 % 1,32–2,03) (5015 patients, 6 études)	40 pour 1000	66 pour 1000	Intermédiaire En raison d'un manque d'informations importantes	Les corticostéroïdes accroissent probablement le risque d'hypernatrémie
		Différence : 26 décès en plus pour 1000 patients (IC 95 % 13 – 41 décès en plus)			
Faiblesse neuromusculaire	Risque relatif 1,09 (IC 95 % 0,86–1,39) (6358 patients, 8 études)	69 pour 1000	75 pour 1000	Faible En raison d'un manque d'informations et d'imprécisions importantes	Il est possible que les corticostéroïdes n'augmentent pas le risque de faiblesse neuromusculaire
		Différence : 6 décès en plus pour 1000 patients (IC 95 % 10 décès en moins – 27 décès en plus)			

Effets neuropsychiatriques	Risque relatif 0,81 (IC 95 % 0,41–1,63) (1813 patients, 7 études)	35 pour 1000	28 pour 1000	Faible En raison d'un manque d'informations et d'imprécisions importantes	Il est possible que les corticostéroïdes n'augmentent pas le risque d'effets neuropsychiatriques
		Différence : 7 décès en moins pour 1000 patients (IC 95 % 21 décès en moins – 22 décès en plus)			
Accident vasculaire-cérébral	Risque relatif 2,07 (IC 95 % 0,45–9,61) (1105 patients, 3 études)	4 pour 1000	8 pour 1000	Très faible En raison d'un manque d'informations et d'imprécisions importantes	L'accroissement du risque d'accident vasculaire cérébral dû aux corticostéroïdes est incertain
		Différence : 4 décès en plus pour 1000 patients (IC 95 % 2 décès en moins – 34 décès en plus)			
Infarctus du myocarde	Risque relatif 0,91 (IC 95 % 0,45–1,82) (1080 patients, 3 études)	30 pour 1000	27 pour 1000	Très faible En raison d'un manque d'informations et d'imprécisions importantes	L'accroissement du risque d'infarctus du myocarde dû aux corticostéroïdes est incertain
		Différence : 3 décès en moins pour 1000 patients (IC 95 % 17 décès en moins – 25 décès en plus)			

Appendice 2 : Tableau A2.2 Caractéristiques des essais inclus dans l'examen systématique des effets des corticostéroïdes systémiques pour le traitement de la COVID-19

	DEXA-COVID19 (NCT04325061)	CoDEX (NCT04327401)	RECOVERY (NCT04381936)	CAPE-COVID (NCT02517489)	COVID STERIOD (NCT04348305)	REMAP-CAP (NCT02735707)	Steroids-SARI (NCT04244591)	GLUCOCOVID	MetCOVID (NCT04343729)
Taille de l'échantillon envisagé (N) :	200	350	N/A	290	1000	N/A	80	180	420
Critères d'admissibilité	Intubé, placé sous ventilation mécanique, SDRA intermédiaire-sévère selon la définition de Berlin, COVID-19 confirmé	Intubé, placé sous ventilation mécanique, SDRA intermédiaire-sévère selon la définition de Berlin, apparition du SRDA < 48 heures avant affectation à un groupe, COVID-19 probable ou confirmé	Intubé, COVID-19 suspecté ou confirmé (pour cette méta-analyse)	Sévérité minimale : admis en soins intensifs ou en unité de soins intermédiaires, placé sous oxygène (6 L/min minimum), COVID-19 probable ou confirmé	Sévérité minimale : sous oxygène (10 L/min minimum), COVID-19 confirmé	Admis en unité de soins intensifs, placé sous oxygénothérapie nasale à haut débit avec FiO ₂ à au moins 0,4 à 30 L/min ou supérieur, assistance respiratoire non invasive ou vasopresseurs, COVID-19 probable ou confirmé	Admis en soins intensifs avec PaO ₂ /FiO ₂ < 200 mmHg, sous ventilation en pression positive (invasive ou non invasive) ou oxygénothérapie nasale à haut débit supérieure à 45 L/min, COVID-19 confirmé	Symptômes apparus depuis au moins 7 jours, imagerie thoracique, y compris radiographie thoracique ou tomodensitométrie, indiquant une maladie pulmonaire, état intermédiaire à sévère avec échange gazeux anormaux : PaFi (PaO ₂ /FiO ₂) < 300, ou SAFI (SaO ₂ /FiO ₂) < 400, ou au moins deux critères de l'échelle de sévérité respiratoire Brescia-COVID, paramètres de laboratoire suggérant une hyper-inflammation : sérum de la protéine C réactive (CRP) > 15 mg/dL, D-dimère > 800 mg/dL, ferritine > 1000 mg/dL ou niveaux d'IL-6 > 20 pg/mL	Patients hospitalisés pour une suspicion clinique et/ou radiologique de COVID-19 (fièvre et tout symptôme respiratoire, toux ou dyspnée et/ou opacité en verre dépoli ou consolidation pulmonaire visible par tomodensitométrie), 18 ans ou plus lors de l'inclusion, avec SpO ₂ ≤ 94 % de l'air ambiant ou placé sous oxygène ou sous ventilation mécanique invasive

Administration de corticostéroïdes et classification en fonction de la dose (faible/élevée)	Élevée : Dexaméthasone 20 mg IV chaque jour pendant 5 jours puis 10 mg IV chaque jour pendant 5 jours	Élevée : Dexaméthasone 20 mg IV chaque jour pendant 5 jours, puis 10 mg IV chaque jour pendant 5 jours	Faible : Dexaméthasone 6 mg PO/IV chaque jour	Faible : Hydrocortisone IV en continu pendant 8 ou 14 jours (200 mg chaque jour pendant 4 ou 7 jours, 100 mg chaque jour pendant 2 ou 4 jours, 50 mg chaque jour pendant 2 ou 3 jours)	Faible : Hydrocortisone 200 mg IV par jour pendant 7 jours (en continu ou bolus de q6h)	Faible : Hydrocortisone 50 mg IV q6h chaque jour pendant 7 jours	Élevée : Méthylprednisolone 40 mg IV q12h pendant 5 jours	Élevée : Méthylprednisolone 40 mg IV q12 pendant 3 jours puis 20 mg q12h pendant 3 jours	Élevée : Méthylprednisolone IV 0,5 mg/kg q12h pendant 5 jours
Interventions contrôle	Norme en matière de soins	Norme en matière de soins	Norme en matière de soins	Placebo	Placebo	Norme en matière de soins	Norme en matière de soins	Norme en matière de soins	Solution saline q12h pendant 5 jours
Résultat principal	Mortalité à 60 jours	Jours sans ventilation	Mortalité à 28 jours	Échec du traitement à 21 jours (décès ou persistance de la dépendance à la ventilation mécanique ou à l'oxygénothérapie à haut débit)	Nombre de jours en vie sans assistance vitale à 28 jours	Combinaison de la mortalité hospitalière et du nombre de jours sans assistance vitale en soins intensifs à 21 jours	Baisse du Lung Injury Score à 7 et 14 jours	Résultat comprenant la mortalité hospitalière toutes causes confondues, l'aggravation jusqu'à l'admission en soins intensifs ou la progression de l'insuffisance respiratoire nécessitant une ventilation non invasive	Mortalité à 28 jours
Résultats en matière de mortalité	28 jours	28 jours	28 jours	21 jours	28 jours	28 jours	30 jours	Mortalité hospitalière	28 jours

Définition des effets secondaires sérieux	Infections secondaires : pneumonie, état septique et autres, embolie pulmonaire	Mortalité, infections, administration d'insuline	Mortalité par cause, ventilation, dialyse rénale, arythmie cardiaque (au sein d'un sous-ensemble), les autres effets secondaires sérieux sont attribués au traitement de l'étude	Tous les effets secondaires sérieux à l'exception de certains qui ont été pris en compte dans le protocole et des effets néfastes anticipés car liés à la maladie ou aux comorbidités du patient	Nouveaux épisodes de choc septique (critères du Sepsis-3), infection fongique invasive, hémorragie gastro-intestinale importante, anaphylaxie	Conformément aux BPC du CHI (événements n'ayant pas été pris en compte comme issue de l'essai, par exemple la mortalité) et lorsque l'événement aurait raisonnablement pu se produire en raison de la participation à l'étude	Infections bactériennes secondaires, barotraumatisme, hyperglycémie sévère, hémorragie gastro-intestinale nécessitant une transfusion, faiblesse acquise (ces événements n'ont pas été classés parmi les effets secondaires sévères ou autre)	Hyperglycémie	Sepsis ou hémoculture réalisée au 7 ^e jour, insuline pour traiter l'hyperglycémie
Lieu	Espagne	Brésil	Royaume-Uni	France	Danemark	Australie, Nouvelle-Zélande, Royaume-Uni, Canada, États-Unis, Union européenne	Chine	Espagne	Brésil

Références bibliographiques

1. Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, et al., on behalf of the RECOVERY Collaborative Group. Effect of dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19: preliminary report. MedRxiv. 2020.
2. RECOVERY Collaborative Group; Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19 – preliminary report. N Engl J Med. 2020. doi:10.1056/NEJMoa2021436.
3. OMS. Tableau de bord de l'OMS à propos de la maladie à coronavirus 2019 (Covid-19) [site Internet] Genève : Organisation mondiale de la Santé, 2019-2020 (<https://covid19.who.int/>, consulté le 1^{er} septembre 2020).
4. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the treatment of Covid-19 – preliminary report. N Engl J Med. 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2007764.
5. Siemieniuk RA, Bartoszko JJ, Ge L, Zeraatkar D, Izcovich A, Pardo-Hernandez H, et al. Effects of therapies for prophylaxis and treatment of COVID-19: living systematic review and network meta-analysis. BMJ. 2020. [under review]
6. WHO. Handbook for guideline development (2nd ed.). Geneva: World Health Organization; 2014 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/145714>, consulté le 1^{er} septembre 2020).
7. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: a meta-analysis. JAMA. 2020.
8. Ye Z, Wang Y, Colunga-Lozano LE, Prasad M, Tangamornsuksan W, Rochwerg B, et al. Efficacy and safety of corticosteroids in COVID-19 based on evidence for COVID-19, other coronavirus infections, influenza, community-acquired pneumonia and acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. CMAJ. 2020;192(27):E756-E67.
9. Rochwerg B, Oczkowski SJ, Siemieniuk RAC, Agoritsas T, Belley-Cote E, D'Aragon F, et al. Corticosteroids in sepsis: an updated systematic review and meta-analysis. Crit Care Med. 2018;46(9):1411-20.
10. Corral L, Bahamonde A, delas Revillas FA, Gomez-Barquero J, Abadia-Otero J, Garcia-Ibarbia C, et al. GLUCOCOVID: a controlled trial of methylprednisolone in adults hospitalized with COVID-19 pneumonia. MedRxiv. 2020.
11. Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, Berwanger O, Rosa RG, Veiga VC, et al. Effect of dexamethasone on days alive and ventilator-free in patients with moderate or severe acute respiratory distress syndrome and COVID-19: the CoDEX Randomized Clinical Trial. JAMA. 2020.
12. Dequin PF, Heming N, Meziani F, Planteve G, Voiriot G, Badie J, et al. Effect of hydrocortisone on 21-day mortality or respiratory support among critically ill patients with COVID-19: a randomized clinical trial. JAMA. 2020.
13. Writing Committee for the REMAP-CAP Investigators. Effect of hydrocortisone on mortality and organ support in patients with severe COVID-19: the REMAP-CAP COVID-19 Corticosteroid Domain Randomized Clinical Trial. JAMA. 2020.
14. Jeronimo CMP, Farias MEL, Val FFA, Sampaio VS, Alexandre MAA, Melo GC, et al. Methylprednisolone as adjunctive therapy for patients hospitalized with COVID-19 (Metcovid): a randomised, double-blind, Phase IIb, placebo-controlled trial. Clin Infect Dis. 2020.
15. Schandelmaier S, Briel M, Varadhan R, Schmid CH, Devasenapathy N, Hayward RA, et al. Development of a new Instrument to assess the Credibility of Effect Modification ANalyses (ICEMAN) in randomized controlled trials and meta-analyses. CMAJ. 2020;192(32):E901-E906. doi:10.1503/cmaj.200077.
16. OMS. Prise en charge clinique de la COVID-19 : orientations provisoires Organisation mondiale de la Santé, 2020 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/332437>, consulté le 1^{er} septembre 2020).
17. WHO. IMAI district clinician manual. Hospital care for adolescents and adults. Guidelines for the management of common illnesses with limited resources. Geneva: World Health Organization; 2011.

18. WHO. Questions-réponses : Dexaméthasone et COVID-19 Genève : Organisation mondiale de la Santé, 2020 (<https://www.who.int/fr/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/question-and-answers-hub/q-a-detail/q-a-dexamethasone-and-covid-19>, consulté le 1^{er} septembre 2020).
19. Persaud N, Jiang M, Shaikh R, Bali A, Oronsaye E, Woods H, et al. Comparison of essential medicines lists in 137 countries. Bull World Health Organ. 2019;97(6):394-404C.