

Communiqué de presse, le 2 septembre 2020

[RECHERCHE - CORONAVIRUS] Prise en charge des formes sévères de Covid-19 : une méta-analyse incluant l'étude CAPE-COVID* plaide en faveur de la corticothérapie

* Etude portée par le Pr Pierre-François Dequin - Chef du service de Médecine intensive-Réanimation - CHRU de Tours

Identifier un traitement pour les formes sévères de Covid-19 et en particulier pour l'insuffisance respiratoire aiguë qui y est associée, s'avère une priorité pour améliorer la prise en charge et le pronostic vital des patients. Le repositionnement médicamenteux de corticoïdes est récemment apparu comme une piste thérapeutique à explorer. Des scientifiques de l'Inserm, du CHU de Tours et de l'AP-HP publient ce 2 septembre les résultats de l'étude CAPE-COVID dans le Journal of the American Medical Association, en parallèle de la publication dans cette même revue d'une méta-analyse coordonnée par l'OMS et l'Université de Bristol, regroupant 7 études (dont CAPE-COVID). Pris collectivement, les résultats de ces travaux montrent qu'un traitement par corticoïdes diminuerait de 21% le risque de mortalité des formes sévères de Covid-19.

Les formes sévères de Covid-19 peuvent amener les patients en réanimation, le plus souvent en raison d'une insuffisance respiratoire aiguë. Aucun médicament repositionné n'ayant jusqu'à récemment montré d'efficacité significative, le traitement ne reposait que sur différentes techniques d'oxygénation et de ventilation artificielle (on parle alors de « traitement symptomatique » ou de « soins standards »).

Le 17 juillet 2020, une équipe britannique a publié les résultats d'une partie de l'essai randomisé RECOVERY, montrant qu'un traitement par dexaméthasone, un corticoïde de synthèse, diminuait d'environ 11% la mortalité à 4 semaines chez les patients hospitalisés pour une Covid-19, par rapport au traitement usuel. Ce bénéfice ne semblait observé que chez les patients recevant de l'oxygène, et était plus important chez les patients sous ventilation mécanique, dont la mortalité relative diminuait de près de 30%. Quand les premiers résultats de cette étude ont commencé à circuler, plusieurs essais thérapeutiques évaluant la corticothérapie dans les formes sévères de Covid-19 étaient en cours dans le monde. Suite aux résultats positifs de RECOVERY quant à l'efficacité de la corticothérapie, ces différents essais ont été interrompus. A l'initiative de l'Organisation Mondiale de la Santé, les résultats des sept essais randomisés les plus avancés (dont ceux des patients de RECOVERY sous ventilation mécanique) ont fait l'objet d'une méta-analyse, méthode statistique qui, en regroupant les patients de différentes études, permet d'augmenter la puissance statistique de ces dernières. Une telle analyse se justifiait dans le cas présent, pour pallier l'arrêt prématuré de 6 de ces études.

Parmi les 7 essais inclus dans ce travail, 3 font l'objet d'une publication simultanée dans le Journal of the American Medical Association, dont l'essai CAPE-COVID, un essai multicentrique français promu par le CHRU de Tours et dirigé par le Professeur Pierre-François DEQUIN, chef du service de médecine intensive - réanimation du CHU de Tours, au sein du Centre d'étude des pathologies respiratoires (Inserm/Université de Tours), avec le Pr Djillali Annane, chef du service de médecine intensive réanimation de l'hôpital Raymond-Poincaré, AP-HP, Université Paris-Saclay et en collaboration avec le réseau de recherche CRICS-TriGGERSep, coordonné par l'Inserm.

Dans ce travail, 149 patients inclus du 7 mars au 1er juin dans 9 centres français ont reçu en aveugle (les équipes en charge du patient ignoraient quel traitement lui était administré) soit de l'hydrocortisone, un corticoïde naturel, soit un placebo. L'objectif était ici d'évaluer l'efficacité de l'hydrocortisone à 3 semaines après le début du traitement en comparant dans chaque groupe le nombre de patients pour lesquels il était nécessaire

de poursuivre la ventilation mécanique ou toute autre technique d'oxygénothérapie propre à la réanimation, ainsi que le nombre de décès.

Les différences qui ont été observées entre les deux groupes dans cette étude sont trop faibles pour conclure au bénéfice de l'hydrocortisone sur la base de cette seule publication. En effet, si la mortalité relative à 3 semaines apparaissait diminuée de 46% l'effectif trop faible ne permettait pas de conclure que cette différence n'était pas due au hasard. L'étude a en effet été interrompue, avant d'avoir atteint les 290 patients initialement attendus. En revanche, cette étude a permis de constater que les infections secondaires nosocomiales, un risque redouté avec les corticoïdes lors d'une infection virale, n'étaient pas plus fréquentes sous hydrocortisone.

L'équipe du Pr Djillali Annane a également participé à l'étude internationale REMAP-CAP, coordonnée par l'Université de Pittsburgh, dont les résultats font aussi l'objet d'une publication dans le *Journal of the American Medical Association* ⁽¹⁾.

Les équipes du CHRU de Tours, de l'Inserm et de l'AP-HP ont également participé à la méta-analyse, coordonnée par l'OMS et effectuée par des chercheurs du National Institute for Health Research (NIHR, Institut national pour la recherche en santé) à l'Université de Bristol, publiée en parallèle dans le *Journal of the American Medical Association* et dont les résultats incluent CAPE-COVID, REMAP-CAP et RECOVERY. Cette étude a compilé les données de 1 703 patients provenant de 12 pays ayant reçu par tirage au sort, soit les soins standards, soit un placebo associé aux soins standards, soit un corticoïde (dexaméthasone, hydrocortisone ou méthylprednisolone). Entre 3 et 4 semaines après le début du traitement, les patients traités par un corticoïde présentaient un risque relatif de mortalité inférieur à 21% par rapport aux patients recevant le seul traitement symptomatique ou le traitement symptomatique associé au placebo. De plus, aucun effet secondaire spécifique au traitement par corticoïdes n'a été mis en évidence.

« La publication de la méta-analyse confirme aujourd'hui le bénéfice des corticoïdes dans les formes sévères de COVID-19 », précise Pierre-François Dequin, « bénéfice qui n'avait jamais été montré dans une infection respiratoire et systémique due à un virus. C'est une étape thérapeutique importante qui a été franchie cet été, ajoute-t-il elle ne s'applique en revanche qu'à des patients hospitalisés pour une forme sévère : le bénéfice et surtout la sécurité des corticoïdes ne sont pas montrés dans d'autres formes. Pour Djillali Annane, « c'est un tournant dans la lutte contre la pandémie. L'augmentation spectaculaire des chances de survie grâce au traitement par de faibles doses de corticoïdes est confirmé par sept études indépendantes dont les résultats sont aujourd'hui publiés dans 4 articles dans la prestigieuse revue JAMA. En réaction l'OMS recommande dans un article publié simultanément dans le *British Medical Journal*, le traitement par les corticoïdes des patients COVID 19 nécessitant un traitement par oxygène avec ou sans assistance ventilatoire ».

D'autres données sont attendues dans les mois à venir, notamment celles du suivi des patients à plus long terme. Par ailleurs, l'Inserm, à travers le Centre d'Etude des Pathologies Respiratoires, étudie actuellement des échantillons sanguins d'une partie de ces patients, pour mieux comprendre l'impact des corticoïdes sur les défenses immunitaires des patients atteints de Covid-19.

⁽¹⁾ Effect of Hydrocortisone on Mortality and Organ Support in Patients with Severe COVID-19
The REMAP-CAP COVID-19 Corticosteroid Domain Randomized Clinical Trial
Journal of the American Medical Association, doi:[10.1001/jama.2020.17022](https://doi.org/10.1001/jama.2020.17022)

Hydrocortisone for critically-ill COVID-19 patients: a randomized controlled trial.

Pierre-François Dequin^{1,2,3}, MD, PhD, Nicholas Heming^{4,5}, MD, PhD, Ferhat Meziani^{6,7}, MD, PhD, Gaëtan Plantefève⁸, MD, Guillaume Voiriot^{9,10}, MD, PhD, Julio Badié¹¹, MD, Bruno François^{12,13,14}, MD, Cécile Aubron^{15,16}, MD, PhD, Jean-Damien Ricard¹⁷, MD, PhD, Stephan Ehrmann^{1,2,3}, MD, PhD, Youenn Jouan^{1,2,3}, MD, PhD, Antoine Guillon^{1,2,3}, MD, PhD, Marie Leclerc¹⁸, MSc, Carine Coffre¹⁸, MSc, Hélène Bourgouin¹⁹, PharmD, Céline Lengellé²⁰, PharmD, Caroline Caille-Fénérol¹⁴, MSc, Elsa Tavernier³, PhD, Sarah Zohar²¹, PhD, Bruno Giraudeau^{3,22}, PhD, Djillali Annane^{4,5,*}, MD, PhD, Amélie Le Gouge^{3,*}, MSc
on behalf the CAPE-COVID trial group** and the CRICS-TRIGGERSep network***.
(*) These two authors have contributed equally.

1. Médecine Intensive-Réanimation, CHU de Tours, France
2. Inserm U1100, Centre d'Etude des Pathologies Respiratoires, Université de Tours, France
3. Inserm CIC1415, CHU de Tours, France
4. Médecine Intensive Réanimation, Hôpital Raymond Poincaré (GHU APHP Université Paris Saclay), Garches, France & RHU RECORDS & FHU SEPSIS
5. Inserm U1173, Université de Versailles SQY-Université Paris Saclay, Garches France
6. Médecine Intensive Réanimation, Nouvel Hôpital Civil, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, France
7. Inserm UMR 1260, Université de Strasbourg, France
8. Réanimation polyvalente, CH Victor Dupouy, Argenteuil, France
9. Médecine Intensive Réanimation, Hôpital Tenon (Assistance Publique - Hôpitaux de Paris), Paris, France
10. Sorbonne Université, Paris, France

11. Réanimation Polyvalente, Hôpital Nord Franche-Comté, Trevenans, France
12. Réanimation Polyvalente, CHU de Limoges, France
13. Inserm UMR 1092, Université de Limoges, France
14. Inserm CIC 1435, CHU de Limoges, France
15. Médecine Intensive Réanimation, CHRU de Brest, France
16. Université de Bretagne Occidentale, Brest, France
17. Université de Paris, IAME U1137, Médecine Intensive Réanimation, DMU ESPRIT, Hôpital Louis Mourier, Assistance Publique - Hôpitaux de Paris, Colombe, France
18. Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation, CHU de Tours, France
19. Pharmacie à Usage Interne, CHU de Tours, France
20. Centre régional de pharmacovigilance et d'information sur le médicament, service de pharmacosurveillance, CHU de Tours, France
21. Inserm, Centre de Recherche des Cordeliers, Sorbonne Université, Université de Paris, France
22. Université de Tours, Université de Nantes, Inserm, SPHERE U1246, Tours, France

Journal of the American Medical Association, [doi:10.1001/jama.2020.17022](https://doi.org/10.1001/jama.2020.17022)

Association between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients with COVID-19: A Meta-analysis

The WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group

Jonathan A C Sterne MA MSc PhD1 2, Srinivas Murthy MD MSc3, Janet V Diaz MD4, Arthur S Slutsky CM FRSC FCAHS MD5, Jesús Villar MD PhD6 7, Derek C Angus MD MPH FRCP8, Djillali Annane MD PhD9, Luciano Cesar Pontes Azevedo MD PhD10 11, Otavio Berwanger MD PhD12, Alexandre B. Cavalcanti MD PhD13, Pierre-Francois Dequin MD PhD14 15, Bin Du MD16, Jonathan Emberson PhD17 18, David Fisher MSc19, Bruno Giraudeau PhD20, Anthony C Gordon MBBS MD21, Anders Granholm MD22, Cameron Green MSc23, Richard Haynes DM FRCP17 18, Nicholas Heming MD PhD9 24, Julian P T Higgins BA PhD1 2 24, Peter Horby PhD FRCP25, Peter Jüni MD5, Martin J Landray PhD FRCP17 18 26, Amelie Le Gouge MSc20, Marie Leclerc MSc20, Wei Shen Lim BMed Sci BMBS DM FRCP27, Flávia R. Machado MD PhD28, Colin McArthur MBChB23 29, Ferhat Meziani MD PhD30 31, Morten Hylander Møller MD PhD22, Anders Perner MD PhD22, Marie Warrer Petersen MD22, Jelena Savović BPharm MSc PhD1 24, Bruno Tomazini MD10 32, Viviane C. Veiga MD PhD33, Steve Webb MBBS MPH PhD23 34 and John C Marshall MD35.

1. Population Health Sciences, Bristol Medical School, University of Bristol, United Kingdom.
2. NIHR Bristol Biomedical Research Centre, Bristol, United Kingdom.
3. Department of Pediatrics, University of British Columbia, Canada.
4. Clinical Unit, Health Emergencies Programme, World Health Organization, Geneva, Switzerland.
5. Applied Health Research Centre, Li Ka Shing Knowledge Institute of St. Michael's Hospital, Department of Medicine, University of Toronto, Toronto, Canada.
6. Research Unit, Hospital Universitario Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canaria, Spain.
7. CIBER de Enfermedades Respiratorias, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain.
8. Department of Critical Care Medicine, University of Pittsburgh School of Medicine, Pennsylvania.
9. Department of Intensive Care, Raymond Poincaré Hospital (APHP), School of Medicine Simone Veil, University Paris Saclay -UVSQ, Paris, France.
10. Hospital Sirio-Libanês, São Paulo, Brazil.
11. Emergency Medicine Department, School of Medicine, University of São Paulo, São Paulo, Brazil.
12. Academic Research Organization, Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, Brazil.
13. HCor Research Institute, São Paulo, Brazil.
14. Médecine Intensive - Réanimation, Inserm CIC1415, CHRU de Tours, Tours, France.
15. CRICS-TriGGERSep network, Centre d'Etude des Pathologies Respiratoires, Université de Tours, Tours, France.
16. Peking Union Medical College Hospital, Beijing, China.
17. Nuffield Department of Population Health, University of Oxford, Oxford, United Kingdom.
18. MRC Population Health Research Unit, University of Oxford, Oxford, United Kingdom.
19. MRC Clinical Trials Unit at UCL, Institute of Clinical Trials and Methodology, Faculty of Population Health Sciences, University College London, London, United Kingdom.
20. CHRU de Tours, Tours, France.
21. Division of Anaesthetics, Pain Medicine & Intensive Care, Imperial College London, UK.
22. Department of Intensive Care, Rigshospitalet, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark.
23. Australian and New Zealand Intensive Care Research Centre, School of Epidemiology and Preventive Medicine, Monash University, Melbourne, Victoria, Australia.
24. NIHR Applied Research Collaboration (ARC) West, University Hospitals Bristol and Weston NHS Foundation Trust, Bristol, United Kingdom.
25. Nuffield Department of Medicine, University of Oxford, Oxford, United Kingdom.
26. NIHR Oxford Biomedical Research Centre, Oxford University Hospitals NHS Foundation Trust, Oxford, UK.
27. Respiratory Medicine Department, Nottingham University Hospitals NHS Trust, Nottingham, United Kingdom.
28. Anesthesiology, Pain, and Intensive Care Department, Federal University of São Paulo, São Paulo, Brazil.
29. Department of Critical Care Medicine, Auckland City Hospital, Auckland, New Zealand.
30. Hôpitaux universitaires de Strasbourg, Service de Médecine Intensive Réanimation, Nouvel Hôpital Civil, Strasbourg, France.
31. INSERM UMR 1260, Regenerative Nanomedicine (RNM), FMTS, Strasbourg, France.
32. Department of Surgery, School of Medicine, University of São Paulo, São Paulo, Brazil.
33. BP - A Beneficência Portuguesa de São Paulo, São Paulo, Brazil.
34. St John of God Healthcare, Subiaco, Western Australia, Australia.
35. Li Ka Shing Knowledge Institute, St. Michael's Hospital, University of Toronto, Toronto, Canada.

Journal of the American Medical Association, [DOI : 10.1001/jama.2020.17023](https://doi.org/10.1001/jama.2020.17023)

Contact presse :

CHRU de Tours : Anne-Karen Nancey - 07 87 97 92 71 - ak.nancey@chu-tours.fr

AP-HP : service.presse@aphp.fr – 01 40 27 37 22

Inserm : presse@inserm.fr

Université de Tours : Anne-Sophie Laure - 02 47 36 68 62 - annesophie.laure@univ-tours.fr