

Courriel d'Eric BONGRAIN du 5/4/2020 et [complément Courriel du 6/4](#)

Chers amis,

Je me permets d'activer notre Association des Pneumologues de Champagne-Ardenne dans le cadre de cette pandémie à COVID-19.

On constate tous que les choses n'avancent pas suffisamment vite à cause des lenteurs administratives et beaucoup sont sûrement insatisfaits des protocoles de prise en charge qui nous sont dictés par le Haut Conseil de Santé Publique.

Bien entendu, nous devons suivre le schéma général mais faire aussi appel à nos connaissances pneumologiques et à notre pratique quotidienne face à nos patients COVID-19+ qui sont en détresse devant nous, en essayant de leur éviter le pire.

Fort de notre expérience de pneumologues, beaucoup d'entre nous ont pu constater séparément puis collectivement en l'employant à l'encontre des recommandations actuelles que la corticothérapie "sauvait" nos patients atteints d'une pneumopathie sévère à la phase inflammatoire de la maladie. Ils sont sauvés à court terme lors de cette phase aiguë où nous intervenons comme des pompiers. Nous verrons et gérerons la suite plus tard. Guerre sanitaire dixit notre président donc à la guerre comme à la guerre, chaque chose en son temps.

Le CHU a proposé à l'ANSM Grand Est un protocole d'utilisation de la corticothérapie à la phase aiguë de l'inflammation, selon notre pratique. Malheureusement retoqué. Le combat n'est pas fini et Gaëtan avec qui j'en ai parlé aujourd'hui va relancer dès demain ce projet, avec d'autres possibles derrière.

Cela ne doit pas nous empêcher de continuer à oeuvrer pour ce qu'il nous semble être le bien de nos patients, au moins à ce stade précis de la maladie. Nous devons faire cause commune, partager notre expérience afin de l'enrichir et de progresser ensemble, mais aussi avec d'autres si nous estimons être dans la bonne direction.

Nous avons un devoir moral, ordinal (obligation de moyens) et comme l'a dit le Pr Raoult, notre éthique thérapeutique doit dépasser notre éthique scientifique même si l'une n'empêche pas l'autre. Je partage son opinion.

Nous allons continuer à mettre nos malades sous corticoïdes dès que nécessaire mais il faut aussi soutenir l'initiative du CHU et pour ceux qui le souhaitent y contribuer activement.

Je fais partie d'un réseau de plus en plus large de médecins généralistes, élargi à d'autres spécialistes, la coordination 51, avec qui je communique en essayant de répondre de mon mieux à leurs interrogations, toujours plus nombreuses, et en leur faisant partager notre expérience (ils sont demandeurs).

Je vous soumetts ci-dessous mes deux derniers mails. Les précédents n'abordaient que l'approche à leur niveau de la maladie COVID-19 et leurs moyens de protection. J'ai à chaque fois essayé de faire de mon mieux et en toute honnêteté. Pardonnez-moi si vous y trouvez des erreurs (reprenez moi dans ce cas) ou des propos imagés mais tout m'apparaît ainsi plus clair et convivial.

J'estime que nous devons structurer, communiquer entre nous via le canal de l'APCA et si vous êtes d'accord peut-être partager notre expérience avec d'autres associations régionales ou d'autres spécialistes que nous connaissons. Pour notre bien à tous et celui de la population. Tout ira plus vite en communiquant directement et en shuntant les canaux officiels. Après, il sera trop tard et on comptera les morts. Personnellement, j'aurai du mal à me regarder dans une glace si je n'ai pas le sentiment d'avoir fait le maximum.

Si Gaëtan a besoin d'un financement privé pour ses futures études, nous pourrions peut-être y arriver plus rapidement en nous ouvrant au secteur privé et en particulier à l'industrie du Champagne (LVMH?), en activant des réseaux personnels, politiques ou médicaux via la coordination 51.

Le CHU d'Angers dont je loue l'initiative l'a fait en lançant son étude Hycovid avec 36 hôpitaux en faisant appel à des dons, tandis que l'étude européenne Discovery a du retard à l'allumage faute de disponibilité suffisante du remdesivir! Inspirons nous de cet exemple.

Gaëtan peut aussi activer des contacts au niveau d'autres CHU avec des protocoles communs, en espérant qu'il n'y ait pas de guerre de CHU.

Dominique Proisy peut aussi faire le lien avec d'autres associations, syndicats (SAR avec l'aide de Bruno Stach et autres) ou CHU (Amiens, on en a parlé). Il faut réunir les âmes de bonne volonté, du privé et de l'hôpital public, à tous les niveaux.

Je ne veux rien imposer à personne. Chacun est libre et tout peut s'arrêter dès votre réponse si elle est négative. Si elle est positive, on pourra alors s'engager. Comme le Coronavirus, je suis une allumette, après tout m'échappera et dépendra de nous au sein de l'APCA et des autres.

Merci de votre réponse et de votre avis.

Amitiés.

Eric BONGRAIN

[Syndrome respiratoire aigu sévère et autres coronavirus](#) (mt pédiatrie 2012 ; 15 (2) : 110-22)

[SRAS : le point à l'ATS](#) (Rev Mal Resp. 2003, 20, 6S67-72)

[Prise en charge clinique de l'infection respiratoire aiguë sévère \(IRAS\) en cas de suspicion de maladie à coronavirus 2019](#) (COVID-19) Lignes directrices provisoires OMS

Ci-dessous le protocole du CHU de Reims.

Principaux critères d'inclusion :

1. Présence d'infection à SARS-CoV-2 diagnostiquée en hospitalisation soit par :
 - RT-PCR SARS-CoV-2 positive
 - Ou imagerie typique de Covid-19 au scanner thoracique et absence d'autre diagnostic retrouvé
2. Âge >18 ans et <85 ans
3. Présence d'une insuffisance respiratoire aiguë
 - SaO₂ <93% en air ambiant au repos
 - Ou fréquence respiratoire >30/minute au repos
 - Ou PaO₂/FiO₂ <300
4. Présence d'au moins 2 sur 3 critères d'inflammation parmi
 - LDH >240 UI/l
 - CRP >40 mg/l
 - D-dimères >1000 ng/ml
5. Patient entre 7 jours et 21 jours des premiers symptômes
6. Patient acceptant de participer à l'étude avec signature d'un consentement éclairé

Principaux critères de non inclusion :

- Femme enceinte
- Contre-indication retrouvée aux corticoïdes ou bolus de corticoïdes
- Espérance de vie de base estimée à moins de 3 mois par le médecin en charge du patient
- Patients faisant l'objet de mesures de protection judiciaires
- Patient inclus dans d'autres recherches interventionnelles thérapeutiques
- Absence de prise en charge par l'assurance maladie

-Corticothérapie standard par METHYLPREDNISOLONE 1mg/kg/j IV de J1 à J3 puis schéma de décroissance de conventionnel.

*J4 à J7 : PREDNISONE 1mg/kg/j (si voie orale impossible, METHYLPREDNISOLONE 0,8mg/kg/j)

J8-J14 : PREDNISONE 0,5mg/kg/j (si voie orale impossible, METHYLPREDNISOLONE 0,4mg/kg/j)

J15-J21 : PREDNISONE 0.25mg/kg/j (si voie orale impossible, METHYLPREDNISOLONE 0,2mg/kg/j)

Puis arrêt

Début du message réexpédié : **De** : portable Carbonnelle-Bongrain <carbonnelle-bongrain@wanadoo.fr>
Objet : Réexp : COVID-19: notre expérience locale, suite **Date** : 5 avril 2020 18:06:04 HAEC
À : coordination-51@googlegroups.com **Cc** : Dast <juldast@gmail.com>, jl.faucon@free.fr

Bonjour,

En complément de mon précédent mail ci-dessous, je reviens vers vous pour répondre à d'autres questions que certains m'ont posées, vous faire part de notre expérience pratique au sein de notre USCO d'Epernay de 34 malades mais aussi théorique (bibliographique) supplémentaire et mon sentiment vu de l'intérieur sur cette situation de crise sanitaire.

Tout d'abord, merci pour vos retours positifs et une nouvelle fois, je m'appuie sur mon expérience de pneumologue clinicien acquise au sein de l'équipe que nous formons avec mes collègues de médecine mais que nous partageons avec les autres équipes rémoises avec lesquelles nous échangeons, tant du groupe Courlancy - Bezannes que du CHU.

En ce qui concerne vos questions, en m'appuyant pour certaines sur des éléments bibliographiques, et même si je ne suis pas spécialiste de tout :

Oui, de mon point de vue, la majorité des cas que nous voyons avec une pneumonie, surtout si elle est sévère, ressemblent à une grippe maligne et surtout au 1er SRAS et au MERS.

Hormis les patients COVID+ hospitalisés pour un autre motif qu'une pneumonie sévère, ceux qui ont une pneumonie sévère dont nous avons la charge sont dans la phase II de l'infection, celle qui correspond à la constitution des lésions immunopathologiques et caractérisée par la récurrence de la fièvre, une hypoxémie et une progression de l'imagerie que nous ne contrôlons pas systématiquement, hormis en cas de doute sur l'apparition d'une EP mais qui se traduit cliniquement par des crépitations audibles, la phase I correspondant à la réplication virale et quant à elle au tableau clinique que vous observez avant nous. Lors du SRAS à SARS-CoV-1, les réductions de charges virales survenaient durant cette phase II.

Concernant SARS-CoV-2, l'OMS a publié des lignes directrices provisoires car basées sur le SRAS et le MERS ou la grippe sévère mais adaptatives, qui rapportent que SARS-CoV-2 responsable de la maladie COVID-19 est un bêtacoronavirus étroitement lié au virus du SRAS SARS-CoV-1, que 14% environ des patients développent une maladie grave nécessitant une hospitalisation et un apport d'O₂, et que 5% doivent être hospitalisés dans une unité de soins intensifs.

Les facteurs d'augmentation du taux de mortalité: âge, un score d'évaluation séquentielle de la défaillance d'organes (en anglais SOFA) élevé et des D-Dimères > 1 µg/l.

Oui, risque confirmé élevé d'évènements thrombo-emboliques majeurs avec des préconisations sorties le 03/04 du GIHP et du GFHT concernant le traitement anticoagulant pour la prévention du risque thrombotique chez un COVID+ hospitalisé et la surveillance de l'hémostase. Vous les trouverez sur internet mais confirmation de la nécessité d'une anticoagulation préventive fréquemment supérieure à nos pratiques habituelles selon différents paramètres et relais systématique des AVK et des AOD par une héparinothérapie curative en raison d'un risque d'instabilité et d'interactions médicamenteuses. Pensez donc impérativement au risque de maladie thrombo-embolique et d'accidents hémorragiques (beaucoup de nos patients étaient surdosés en AVK à leur entrée ou ont présenté une hémorragie).

Non, je ne pense pas que le montélukast ait un intérêt dans la pneumopathie COVID qui nous préoccupe car l'objectif est d'enrayer un oedème pulmonaire lésionnel et non une hyperréactivité bronchique post-virale et il me paraît impossible que l'effet anti-inflammatoire faisant intervenir la voie des prostaglandines de cet antileucotriène soit suffisant. Il faut viser un effet anti-inflammatoire bien plus puissant. De même, en cas de toux en rapport avec une HRB post-virale COVID-19, les corticoïdes inhalés me paraissent devoir être privilégiés.

Oui, il faut traiter les manifestations allergiques saisonnières comme habituellement.

Concernant les sartans et les IEC, même si le COREB d'infectiologie suggère un possible risque accru de formes sévères sous sartans et si certains autres articles suggèrent également un rôle soit aggravant, soit au contraire bénéfique des sartans ou des IEC selon en fait le stade de l'infection, rien ne semble tranché et les sociétés savantes de cardiologie préconisent leur poursuite en cas d'infection à coronavirus avec

uniquement réduction de leur posologie en cas de baisse tensionnelle. Il semblerait que pour pénétrer dans une cellule et l'infecter, en particulier au niveau pulmonaire, le coronavirus ait besoin d'une porte d'entrée qui serait en fait l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2), qu'il reconnaît comme un récepteur. Certaines études animales auraient trouvé une corrélation positive entre le niveau d'expression d'ACE2 et le risque de développer une infection à COVID-19. Le niveau d'expression d'ACE2 pourrait jouer un rôle dans le risque de déclarer une infection à COVID-19 et le risque de développer une forme plus sévère de la maladie. D'où si j'ai bien compris une incertitude sur un effet possible des sartans ou des IEC sur l'infection à COVID-19. L'hypokaliémie constatée chez certains patients pourrait en outre être en rapport avec une modification de la voie de la clairance de l'angiotensine II.

L'OMS rapporte une étude récente où il a été observé que la durée médiane de détection de l'ARN viral de SARS-CoV-2 était de 20 jours (intervalle interquartile 17-24 jours), et que chez les non-survivants de la maladie COVID-19, le virus pouvait être détecté jusqu'au moment de leur décès, imposant en pratique une prise en charge post-mortem spécifique difficile à vivre pour les familles. La durée d'excrétion virale la plus longue observée chez un survivant était de 37 jours. Ce serait bien qu'il se confirme que l'association azithromycine - hydrochloroquine réduise effectivement cette durée d'excrétion virale et ainsi que l'hydrochloroquine puisse diminuer le risque de passage vers un SDRA nécessitant une intubation. Indépendamment des travaux du Pr Raoult à Marseille et de l'essai européen Discovery qui tarde à démarrer faute de disponibilité suffisante du remdesivir, une autre étude Hycovid cherchant à démontrer l'efficacité ou l'inefficacité de l'utilisation précoce de l'hydrochloroquine (hydrochloroquine vs placebo) sur la réduction de la charge virale dès la phase I de l'infection pour prévenir le risque de pneumonie sévère durant la phase II que nous avons à gérer, vient d'être lancée par le CHU d'Angers associé à 36 autres hôpitaux, sans soutien financier de l'état ni de partenaires industriels vu l'urgence de la situation sanitaire. Je leur dis bravo, c'est de cette façon que nous devons agir, sans être ralentis par les lenteurs administratives des circuits officiels. Un appel aux dons a été lancé par le CHU d'Angers.

En ce qui concerne nos patients hypersélectionnés chez qui nous avons de façon collégiale décidé d'introduire une corticothérapie par voie générale, aucun ne présentait bien entendu une forme bénigne, aucun ne présentait une co-infection bactérienne ni un choc septique et aucun n'était encore au stade de SDRA en réanimation et intubé. Il s'agit donc de patients précis présentant un phénotype clinique et biologique que nous avons qualifié d'hyperinflammatoire, atteints d'une pneumopathie sévère, évolutive vers un probable SDRA malgré les autres traitements dont je vous ai parlés et que nous avons choisi d'utiliser dans leur totalité (O2, anticoagulants, antibiotiques, antirétroviraux et hydrochloroquine), hormis pour ces deux derniers une contre-indication formelle d'emblée ou acquise consécutive à un effet secondaire, et au stade théorique de la réanimation mais considérés comme non réanimatoires ou pré-réanimatoires par nos collègues anesthésistes réanimateurs et selon un modus operandi partagé avec nos collègues rémois et sous surveillance.

Concernant nos malades sparnaciens au profil phénotypique inflammatoire marqué dont l'évolution aux alentours de J12 - J14 principalement était cliniquement péjorative (tachypnée et crépitations croissantes, désaturation progressive en O2 nécessitant une augmentation régulière des débits d'oxygénothérapie, +/- fièvre persistante sans co-infection objectivée avec majoration des paramètres biologiques de l'inflammation dont surtout la CRP +/- le fibrinogène et les LDH) et sélectionnés en staff, tous ont répondu à la corticothérapie, en général au 3ème jour de traitement quand celle-ci a été démarrée au bon moment, avec cliniquement pratiquement aucun changement au premier jour de traitement, une impression de ralentissement de l'aggravation au 2ème jour et une amélioration progressive mais sensible à partir de J3, se manifestant essentiellement par un mieux être du patient, une nette régression de la tachypnée et surtout en 48h du syndrome inflammatoire et plus particulièrement de la CRP qui auparavant ne cessait de croître ou restait élevée, de la fièvre si encore présente, une diminution des crépitations souvent à partir de J3 avec amélioration de la SpO2 permettant de commencer à réduire le débit d'O2. La dyspnée reste présente mais en régression et, quoi qu'il en soit, je crains qu'elle ne reste présente encore longtemps avant de disparaître ou que certains patients restent définitivement dyspnéiques car les troubles de la diffusion des gaz doivent être sévères au niveau de la membrane alvéolo-capillaire.

Bien sûr, courte période, petite expérience clinique, petit centre avec des moyens limités et sans grande série de patients mais des patients s'améliorant manifestement à la phase aiguë, avant tout sous corticoïdes sans recours à la réanimation (par exemple une patiente de 68 ans polypnéique et à à peine 90% de SpO2 sous 12 l d'O2, dont les réanimateurs repoussaient la prise en charge au maximum en raison d'un nombre limité de places alors qu'une semaine plus tôt elle aurait été intubée dès que sa SpO2

serait descendue à moins de 90% sous 6 l/mn d'O₂), ni nouveau décès depuis. Les patients au profil similaire reçus auparavant et non traités par corticoïdes sont soit décédés, soit partis intubés en réa.

Même s'il s'agit d'une impression clinique sans puissance statistique, les patients répondent mieux et plus rapidement à ce stade aux corticoïdes qu'à l'hydrochloroquine et qu'aux antirétroviraux que nous avons même dû interrompre en raison de leur toxicité hépatique et cardiaque chez certains patients dont cette patiente la plus grave.

Manifestement, nos amis pneumologues rémois et châlonnais avec qui nous partageons notre approche et nos résultats cliniques observent la même tendance évolutive à l'amélioration des patients sous corticothérapie à ce stade de l'orage cytokinique où la réaction inflammatoire semble la plus importante.

Je ne suis pas virologue mais d'après des études effectuées sur la ribavirine utilisée dans le SRAS à SARS-CoV-1 pour son activité antivirale à large spectre in vitro couplée aux corticoïdes devant l'absence de réponse clinique aux antibiotiques et au tamiflu, il semble avoir par la suite été démontré qu'elle ne possédait aucune activité in vitro sur SARS-CoV-1 (cf PJ). Donc ce sont les corticoïdes employés à la phase aiguë qui ont sauvé les malades à la phase aiguë du SRAS. Qu'en sera-t-il des antirétroviraux actuellement utilisés contre SARS-CoV-2 ? Nous connaissons plus tard la réponse.

Les corticoïdes semblent donc fonctionner au moins à la phase aiguë chez ces patients hyperinflammatoires à l'évolution défavorable durant la 2^{ème} semaine de la maladie. Par contre, il est vraisemblable qu'il ne faille pas les démarrer trop tôt ni trop tard, quand l'état du patient est déjà trop sévèrement avancé, ce qu'on a constaté chez nos deux premiers patients traités dont une patiente qui a malgré tout dû être intubée le soir de la première injection de corticoïdes. C'était le 1^{er} jour où nous avons choisi d'introduire des corticoïdes selon notre raisonnement mais probablement trop tard de 24 ou 48h. En ce qui concerne leur place en réa dans le SDRA installé chez un patient COVID+ intubé, aucune expérience en ce qui nous concerne mais notre objectif à court terme était d'éviter ce stade et surtout le décès imminent du patient ou son passage en réa.

Cette approche avant tout pneumologique fera peut-être bondir certains autres spécialistes mais aucun des bras de l'essai européen Discovery ne comporte une évaluation de la corticothérapie puisque les 5 bras comportent soit soins standard seuls soit + remdesivir (utilisé contre le virus Ebola, manifestement très difficile à obtenir du laboratoire qui le propose mais ne le distribuait jusqu'alors qu'à titre compassionnel, d'où un retard au démarrage en pleine urgence sanitaire de l'essai Discovery!), soit + lopinavir et ritonavir, soit + lopinavir et ritonavir et interféron bêta, soit + hydrochloroquine !

Je pense mais c'est partagé qu'il aurait sûrement été intéressant vu la gravité et l'urgence de la situation de faire aussi comme nous faisons en pratique un essai évaluant l'association de l'ensemble des médicaments et en plus des corticoïdes administrés à la phase critique du fameux orage cytokinique où ils ont certainement un rôle capital à jouer. Le CHU de Reims en coordination avec d'autres centres locaux vient de proposer à l'ANSM Grand Est un essai sur l'évaluation de la corticothérapie .. malheureusement une première fois retoqué, comme toujours à cause de contraintes administrativo-scientifiques et budgétaires.

Lors du SRAS à SARS-CoV-1, d'après la littérature, l'utilisation de bolus de méthylprednisolone pendant la progression clinique a été associée à une amélioration clinique avec une résolution de la fièvre et des opacités pulmonaires dans les 2 semaines. C'est ce que nous constatons aujourd'hui chez nos quelques malades comparativement à ceux que nous n'avons pas mis sous corticoïdes. La morbi-mortalité à la phase aiguë a donc indiscutablement baissé comme cela apparaît dans l'article que je vous ai précédemment transmis. Toutefois, une analyse rétrospective montrait à l'époque que l'utilisation de bolus de MP était associée à un risque accru de mortalité à 30 jours (OR ajusté : 26 ; IC 95% : 4,4-154,8). Cependant, cette étude rétrospective ne pouvait établir si une relation causale existait entre l'utilisation du MP et un risque accru de mortalité, comme les cliniciens étaient plus enclins à donner des bolus de MP chez les patients présentant les atteintes les plus sévères. Il n'est pas fait mention de la date d'introduction des corticoïdes: trop tôt, pendant la phase I de réplication virale, ils pourraient être délétères et trop tard, une fois le début du SDRA installé, ils pourraient tout simplement être inefficaces. C'est notre sentiment d'après nos premiers cas.

Selon ses lignes directrices provisoires basées avant tout sur le SRAS et le MERS mais pas sur la maladie COVID-19, l'OMS (cf PJ) préconise de ne pas administrer systématiquement de corticostéroïdes pour le

traitement de la pneumonie virale, sauf dans le cadre d'essais cliniques. D'accord mais il n'existe pas d'essai clinique dans la maladie COVID-19 et nous ne les instituons pas à titre systématique. L'OMS apporte deux remarques que je vous soumetts :

" Remarque 1 : un examen systématique des études d'observation de l'administration de corticoïdes aux patients atteints de SRAS n'a fait état d'aucun avantage en terme de survie, mais a indiqué la survenue possible d'effets nocifs (nécrose avasculaire, psychose, diabète et retard de la clairance virale). Un examen systématique des études d'observation menées sur des patients atteints de grippe a révélé un risque plus élevé de mortalité et d'infections secondaires en cas d'utilisation de corticostéroïdes ; les données ont été jugées de qualité très faible à faible en raison de facteurs de confusion liés aux indications. Une étude menée ultérieurement qui a pris en compte cette limitation en réalisant des ajustements en fonction de facteurs de confusion variant au cours du temps n'a montré aucun effet de cette intervention sur la mortalité. Enfin, une étude réalisée sur des patients recevant des corticostéroïdes dans le cadre d'un traitement contre le MERS-CoV et ayant utilisé une approche statistique similaire n'a trouvé aucun effet des corticostéroïdes sur la mortalité, mais a fait état d'un retard dans la clairance du MERS-CoV dans les voies respiratoires inférieures. Étant donné le manque d'efficacité et les effets nocifs possibles, il convient d'éviter l'administration systématique de corticostéroïdes, à moins qu'ils ne soient indiqués pour une autre raison. Ces autres raisons peuvent inclure l'exacerbation d'un asthme ou d'une BPCO et le choc septique, et une analyse des risques/bénéfices doit être réalisée pour chaque patient " .

Donc des études sur le SRAS à SARS-CoV-1, la grippe et le MERS-CoV mais aucune concernant la maladie à COVID-19 à SARS-CoV-2, aucune concernant l'administration non pas systématique mais uniquement à ce type précis de patients à phénotype hyperinflammatoire dont la pneumopathie déjà sévère s'aggrave et que nous avons identifiés et sélectionnés, aucune intégrant le moment précis de l'introduction des corticoïdes et la durée de traitement, aucune étude en association aux antiviraux actuels ni surtout à l'hydrochloroquine couplée éventuellement à l'azithromycine et introduits avant la corticothérapie, surtout si l'association hydrochloroquine - AZT permet d'accélérer la clairance virale.

" Remarque 2 : une ligne directrice récente émise par un groupe international et basée sur les résultats de deux essais cliniques randomisés récents de grande taille donne une recommandation soumise à conditions concernant l'utilisation des corticostéroïdes pour tous les patients qui présentent un état septique (y compris un choc septique). Les lignes directrices de Surviving Sepsis, rédigées avant la publication de ces essais cliniques randomisés, recommandent l'utilisation de corticostéroïdes uniquement pour les patients chez qui un traitement adéquat à base de liquides et de vasopresseurs ne permet pas de rétablir la stabilité hémodynamique. Les cliniciens qui envisagent de prescrire des corticostéroïdes à un patient atteint de COVID-19 qui présente un état septique doivent trouver un équilibre entre la faible réduction potentielle de la mortalité et les inconvénients potentiels d'une excrétion prolongée du coronavirus dans les voies respiratoires, comme cela a été observé chez les patients atteints de MERS (65). En cas de prescription de corticostéroïdes, il faudra surveiller la survenue d'une hyperglycémie, d'une hypernatrémie et d'une hypokaliémie, et les traiter le cas échéant. Après l'arrêt des corticostéroïdes, il sera important de surveiller l'apparition d'une récurrence de l'inflammation et de signes d'insuffisance surrénale, et la posologie des corticoïdes devra être diminuée progressivement. En raison de l'association entre le traitement par stéroïdes et une augmentation du risque d'hyper-infection par *Strongyloides stercoralis*, son diagnostic ou son traitement empirique doit être envisagé dans les zones endémiques en cas d'utilisation de stéroïdes " .

Donc uniquement deux essais cliniques d'utilisation des corticoïdes chez des patients COVID-19+ présentant un choc septique et sans l'association hydrochloroquine - AZT pouvant accélérer la clairance virale avant l'introduction des corticoïdes.

Le non-recours à la corticothérapie est essentiellement basé sur ces éléments mais je rappelle que notre objectif était de sauver des patients en état grave et de réduire la mortalité à court terme de ces patients précritiques non réanimatoires, voire d'enrayer l'évolution vers le SDRA et le recours à l'intubation chez les autres. Quand quelqu'un se noie devant nous, on pense d'abord à le sauver avant de faire une étude pour savoir si on ira plus vite en bateau à moteur, en voilier, en pédalo ou à la nage, avec ou sans bouée!

La piste du traitement anti-inflammatoire n'apparaît pas suffisamment explorée. Une petite étude chinoise sur le tocilizumab (anti-IL6) semble montrer d'excellents résultats (disparition en particulier des lésions pulmonaires à J5 chez 91% des patients traités par ailleurs par O2, lopinavir et méthylprednisolone) et le sarilumab, autre anti-IL6 pourrait faire l'objet d'un essai thérapeutique. Parfait, cela confirme l'intérêt et l'efficacité de cette approche mais tous les patients et tous les pays n'auront pas accès à ces molécules.

Il semble évident de privilégier le traitement de la part inflammatoire et de faire des études complémentaires concernant l'efficacité à court terme, à moyen terme et à long terme de la corticothérapie introduite à cet instant précis et en association aux autres traitements dont l'intérêt est actuellement débattu, dont les antirétroviraux et l'hydrochloroquine +/- l'azithromycine introduits à une phase plus précoce. Nous en laissera-t-on la possibilité ou surtout le temps? Doit-on continuer à voir mourir des patients ou à les transférer en réa sans essayer de l'éviter par tous les moyens disponibles, en sachant que nous avons une obligation de moyens ? Ethique du traitement ou éthique de la recherche comme dit le Pr Raoult ? Personnellement mais une nouvelle fois mes propos n'engagent que moi même si mon avis est partagé par nos amis pneumologues rémois et châlonnais en particulier mais probablement également par bien d'autres, j'estime qu'il faut être pragmatique en pleine période pandémique, de crise sanitaire avec un nombre incalculable de morts et de patients intubés, et de crise financière à l'échelle internationale, en essayant purement et simplement de traiter ces patients hyperinflammatoires par corticoïdes, sans hésiter sous prétexte qu'il s'agit d'une infection d'origine virale alors que le virus ne paraît être qu'une simple allumette ou qu'aucune étude scientifique n'a démontré leur efficacité. En outre, si effectivement les corticoïdes fonctionnent réellement à ce stade et dans ce contexte précis, non seulement ils ne coûtent quasiment rien en comparaison de ce qui est dépensé actuellement et par ailleurs, ils sont utilisables facilement partout sur la planète. C'est exactement la même problématique que celle des masques, des tests, du confinement, du manque d'anticipation de l'état et des obstacles supplémentaires qu'il nous oblige tous à franchir au lieu d'être un facilitateur durant cette guerre sanitaire déclarée par son chef.

Je vous donne simplement mon sentiment de pneumologue clinicien de base mais partagé par la communauté pneumologique marnaise et probablement par d'autres.

Vu l'urgence sanitaire et en nos âmes et consciences, nous devons encore davantage nous mobiliser pour le bien de nos patients et de la population. Il nous faut activer d'autres réseaux pour être plus performants, prendre des initiatives si l'on pense qu'elles sont légitimes et, si vous croyez en nous et souhaitez partager notre combat contre ce coronavirus, accepter de vous engager à nos côtés. Par l'intermédiaire de l'Association des Pneumologues de Champagne-Ardenne, je pense que nous pourrions faire partager notre expérience. Dès demain, les pneumologues, les infectiologues, les internistes, les statisticiens et bien d'autres professionnels du CHU de Reims vont tenter de relancer leur proposition de "protocole corticothérapie à la phase inflammatoire du COVID-19" auquel nous croyons tous au moins localement au vu de notre expérience clinique. Si vous nous faites confiance, nous aurons peut-être besoin de votre soutien, au moins moral voire pour mobiliser des fonds privés comme le fait le CHU d'Angers en lançant un appel aux dons si aucun financement public n'est possible. Encore une fois, à condition que les tutelles administratives donnent finalement rapidement leur accord pour cette étude, en sachant que nous continuerons malgré tout à prendre en charge nos patients comme nous l'estimons le mieux dans leur intérêt immédiat. Nous pourrions peut-être mobiliser des industriels du Champagne (LVMH par exemple s'est déjà engagé en fabriquant du gel hydroalcoolique, en achetant des masques en Chine et en les rapatriant, et en faisant localement livrer quotidiennement des plateaux-repas aux soignants de l'hôpital d'Epernay). Chacun essaye de se mobiliser à son niveau mais peut-être que certains d'entre vous auront la possibilité d'activer des réseaux de financement privé de projets médicaux initiés par notre CHU si le besoin s'en fait sentir.

Je vous prie d'excuser la longueur de cette mise au point mais elle me paraissait capitale pour vous faire partager mon expérience pratique, elle-même partagée localement par d'autres, et théorique, notre vision de la prise en charge même si à ce stade elle est encore davantage clinique que scientifique pure mais comment faire autrement devant cette pathologie émergente, ainsi que mon analyse de la situation générale mais qui je le pense est certainement partagée par beaucoup d'entre vous.

Nous sommes des pompiers. Le virus n'est probablement qu'une allumette qui allume un feu qui soit s'éteindra tout seul, soit déclenchera un incendie qu'on arrivera encore à limiter et à maîtriser si l'on intervient à temps (notre fameux instant T d'institution des corticoïdes), ou qui deviendra incontrôlable et détruira nos patients, comme un feu de forêt, dont certains n'en réchapperont pas et les autres mettront du temps à se régénérer. C'est seulement plus tard que l'on fera le bilan de notre action et que l'on devra aider nos patients à se reconstruire.

Eric BONGRAIN

Complément

[haut de page](#)

Pour compléter et rendre plus attractif aux yeux de l'ANSM ou d'autres instances le protocole corticothérapie à la phase inflammatoire aiguë de la pneumonie sévère de la COVID-19 et renforcer l'intérêt du traitement anti-inflammatoire, peut-être serait-il intéressant d'ajouter un bras corticoïdes + tocilizumab dont la durée optimale de traitement resterait à discuter au vu de l'article ci-dessous. Cet anti-IL6 fait déjà l'objet d'autres essais et semble prometteur mais pour essayer d'avoir un coup d'avance et dans l'hypothèse où l'effet des corticoïdes ne serait que transitoire avec un effet rebond après leur arrêt, on pourrait proposer ce bras corticoïdes + tocilizumab (avec aussi comme arrière pensée de comparer les éventuelles séquelles à distance dans le bras corticoïdes seuls et dans le bras corticoïdes + tocilizumab).

Ce n'est qu'une suggestion de plus au gré des articles qui sortent (celui-ci tiré des actualités Vidal).

Éric BONGRAIN

Une première étude publiée sur l'efficacité du tocilizumab dans la COVID-19

L'indication obtenue en 2017 aux États-Unis pour le tocilizumab dans le traitement du syndrome de libération des cytokines post-immunothérapie par cellules CAR-T a naturellement amené les médecins chinois à évaluer son effet dans le traitement des formes graves ou critiques de COVID-19.

En mars 2020, les résultats d'une [étude observationnelle](#) de petite taille ont été publiés en ligne. Cette étude a suivi 21 patients atteints de formes sévères ou critiques de COVID-19 (âge moyen : 56,8 ans (25-88), 86 % d'hommes, 81 % de formes sévères ($pO_2 < 93$ %, rythme respiratoire > 30 /minute, 19 % de formes critiques). Ces malades ont reçu, outre le "*traitement standard*" local (lopinavir, méthylprednisolone, oxygénothérapie, traitements symptomatiques), une perfusion intraveineuse de 400 mg de tocilizumab. Chez 18 patients, l'administration de tocilizumab a entraîné une disparition de la fièvre dans les 24 heures. Trois malades, dont la fièvre résistait, ont reçu une seconde administration 12 h plus tard, avec disparition de l'hyperthermie. Dans les jours suivant le traitement, les besoins en oxygène se sont réduits chez 75 % des patients et l'un d'entre eux n'a plus eu besoin d'oxygénothérapie.

Au 5^e jour après traitement, le taux sanguin de lymphocytes était redevenu normal chez 53 % des patients. Le taux sanguin de protéine C-réactive était normalisé dans 84 % des cas. Les lésions pulmonaires avaient disparu chez 19 patients (91 %). Au moment de la publication de l'étude, 19 patients avaient quitté l'hôpital, en moyenne 13,5 jours après le traitement par tocilizumab.

Cette étude préliminaire est certes imparfaite, mais, en conjonction avec de nombreux signalements anecdotiques de la part d'infectiologues et de réanimateurs à travers le monde, elle a conduit plusieurs équipes à lancer des études cliniques.

Courriel du 6/4

[haut de page](#)

Pour compléter notre approche sur la phase inflammatoire de pneumonie sévère dans la maladie COVID-19, je vous soumetts mon hypothèse diagnostique expliquant nos résultats obtenus sous corticoïdes à cette phase et sûrement celle du tocilizumab, peut-être en association aux corticoïdes s'ils ne suffisent pas et pour cibler davantage l'IL6: le syndrome de relargage des cytokines, induit cette fois par ce Coronavirus (sans trop d'atteinte cutanée chez nos patients, neurologique sauf peut-être si l'anosmie et les céphalées pour lesquelles nous avons hésité à faire des PL à Epernay surtout chez certains malades un peu ralentis par traduisent une atteinte neurologique ni bronchospasme mais avec prédominance d'œdème pulmonaire lésionnel).

Et à la suite l'indication du Roactemra dans ce syndrome. Continuons les corticoïdes sans arrière pensée +/- le roactemra, ce n'est pas un problème virologique mais pneumologique et hémato-immunologique. Quelques pistes ci-dessous, à suivre et à compléter, si besoin en sollicitant les immunologiques et les hématologistes du CHU.

Éric BONGRAIN

Syndrome de relargage des cytokines

Glossaire : santé [Définition du terme Syndrome de relargage des cytokines](#) :

- Le syndrome de libération de [cytokines](#) est attribué à la libération de cytokines (substances élaborées par de très nombreuses cellules, servant de messagers intercellulaires) par les lymphocytes ou les monocytes activés. Il peut s'observer en début de [chimiothérapie](#) de certaines [néoplasies](#) et apparaît fréquemment pendant la première ou la deuxième heure qui suit le début de la première [perfusion](#).
- Ce syndrome clinique est souvent léger, limité dans le temps, de type grippal (voir [grippe](#)) :

-> Parmi des manifestations cliniques courantes du syndrome de libération de cytokines figurent les symptômes suivants : fièvre avec des pics parfois très élevés, [frissons](#), [maux de tête](#), [tremblements](#), [nausées](#), [vomissements](#), [diarrhée](#), [douleur abdominale](#), [malaise](#), [douleur musculaire](#) et articulaire, faiblesse généralisée.

-> Les [effets secondaires](#) moins fréquents comprennent notamment des réactions dermatologiques mineures (par exemple, [éruption cutanée](#) (voir toxidermie, [prurit](#), etc.).

- Parfois, moins fréquemment, il a été décrit une réaction sévère potentiellement létale, ressemblant à un choc, pouvant comporter des symptômes graves au niveau du [système cardiovasculaire](#) et du système nerveux central :

-> il est caractérisé par une [dyspnée](#) sévère, souvent accompagnée de [bronchospasme](#) et d' [hypoxie](#), associés à de la fièvre, des frissons, des [tremblements](#), de l'urticaire et des [angio-oedèmes](#). Une [insuffisance respiratoire aiguë](#) peut être accompagnée, notamment, d'un oedème pulmonaire.

-> Ce syndrome peut s'accompagner d' [hyperuricémie](#), d'[hyperkaliémie](#), d' [hypocalcémie](#), d' [insuffisance rénale aiguë](#), d'[augmentation des LDH](#), évocateurs entre autre d'un syndrome de lyse tumorale.

https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17462_ROACTEMRA_PIC_EI_SRC_Avis3_CT17462.pdf

[haut de page](#)