

LA CORTICOOTHÉRAPIE CHEZ LE PATIENT CRITIQUE ATTEINT D'UNE PNEUMOPATHIE INTERSTITIELLE À SARS-CoV-2

MINGOIA A (1), LEJEUNE F (1), SOTTIAUX T (1), VAN BRUSSEL C (1), ADAM JF (1)

RÉSUMÉ : La crise sanitaire provoquée par le SARS-CoV-2 n'a de cesse de questionner la communauté scientifique sur un traitement efficace pour combattre la maladie. La compréhension de la physiopathologie constitue un élément clé de la recherche. Bien que l'utilisation des corticoïdes soit débattue, des publications récentes sur la pathogénèse et l'analyse anatomo-pathologique nous permettent d'envisager leur utilisation avec un autre angle d'approche. À travers ces deux cas cliniques, il nous semblait intéressant de faire le point sur les données les plus récentes de la littérature sur l'intérêt de la corticothérapie chez le patient critique atteint par la COVID-19.

MOTS-CLÉS : SARS-CoV-2 - Corticostéroïdes - SDRA - AFOP

ON THE USE OF CORTICOSTEROIDS FOR CRITICALLY ILL PATIENTS WITH SARS-CoV-2 INTERSTITIAL PNEUMONIA

SUMMARY : The health crisis caused by SARS-CoV-2 continues to question the scientific community on an effective treatment to combat the disease. To do this, understanding the pathophysiology is a key element of the research. Although the use of corticosteroids is debated, recent publications on pathogenesis and histologic pattern allow us to consider their use on a different way. Through these two case reports, it seemed interesting to take stock of the most recent data in the literature and on the potential interest of the corticotherapy in specific critically ill patient's cases.

KEYWORDS : SARS-CoV-2 - Corticosteroids - ARDS - AFOP

INTRODUCTION

En décembre 2019 a été diagnostiqué le premier cas d'infection impliquant un nouveau coronavirus dans la ville de Wuhan en province de Hubei, en Chine. Cette nouvelle zoonose deviendra assez rapidement pandémique avec une progression en Asie et, ensuite, dans le reste du monde. Le SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2) provoque une pneumopathie bilatérale avec une imagerie assez typique d'infiltrats bilatéraux avec image en verre dépoli. La maladie provoquée par ce SARS-CoV-2 sera appelée COVID-19 (Coronavirus Disease 2019) par l'Organisation Mondiale de la Santé. Le spectre de gravité de la maladie est très étendu, la mortalité des patients admis en réanimation est de l'ordre de 60 à 70 % (1). Il n'existe, à ce jour, aucune thérapeutique ayant fait ses preuves pour améliorer le pronostic des patients atteints par la COVID-19 (2). La compréhension de la physiopathologie constitue un élément clé dans la recherche de traitements efficaces pour combattre l'infection. Le recours aux corticoïdes est fortement débattu depuis le début de la pandémie et n'est pas recommandé, à l'heure actuelle, comme traitement de routine (2). De nouvelles hypothèses

concernant le phénotypage de la maladie et sa corrélation avec des images anatomo-pathologiques nous permettent d'envisager l'utilisation de la corticothérapie de manière ciblée, chez certains patients critiques.

CAS CLINIQUE 1

Le patient est un homme de 55 ans transféré dans notre service après avoir transité par le service des urgences. À son admission, le patient est symptomatique depuis 6 jours : température jusqu'à 39,2°C, toux sèche depuis 3 jours et dyspnée en majoration progressive. Le patient est enseignant, et mentionne avoir été en contact avec un élève diagnostiqué COVID-19 positif plusieurs jours avant l'apparition de ses symptômes. Ses antécédents médicochirurgicaux les plus pertinents sont une hypertension artérielle traitée ainsi qu'un accident vasculaire cérébral non séquellaire sur foramen ovale perméable traité par mise en place d'une ombrelle percutanée.

La mise au point aux urgences consiste en une gazométrie artérielle, une biologie sanguine, une carte bactériologique complète et un CT-scan thoracique. La gazométrie montre une alcalose respiratoire avec hypoxie majeure. La biologie objective une lymphopénie, une discrète cytolysé hépatique et un syndrome inflammatoire; la fonction rénale est, quant à elle, préservée. Le scanner thoracique est fortement évocateur d'une infection à SARS-CoV-2 (Figure 1).

(1) Service de Réanimation, Clinique Notre-Dame de Grâce, Gosselies, Belgique.

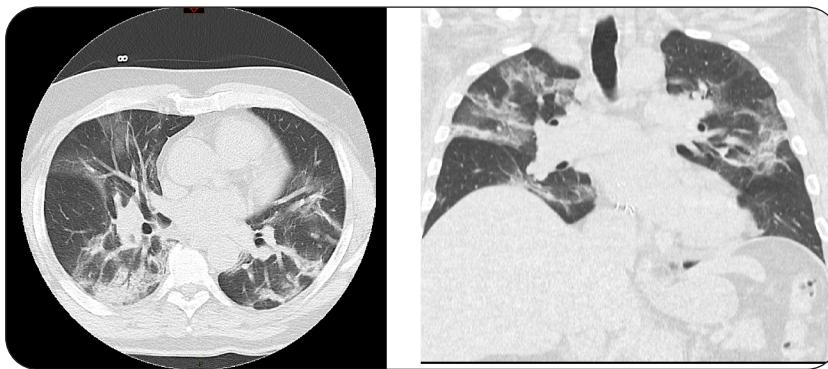


Figure 1. Scanner thoracique d'admission montrant de multiples infiltrats parenchymateux en verre dépoli avec épaississement des septa interlobulaires et densification basale droite à bronchogramme aérique.

L'arrivée dans notre service sera marquée par une dégradation des échanges gazeux et clinique assez rapide malgré un apport en oxygène croissant. Le patient est intubé dans les 3 heures suivant son entrée dans le service et curarisé les 48 premières heures. La suspicion d'infection à COVID-19 fut confirmée le lendemain de l'admission. Une antibiothérapie par amoxicilrine-clavulanate est initiée à J3 pour haute suspicion de VAP (ventilation-acquired pneumonia). Les expectorations reviennent positives pour un *E.Coli* multi-sensible. Malgré une diminution du syndrome inflammatoire biologique après 48 heures d'antibiothérapie, les besoins en oxygène deviennent de plus en plus importants et le rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ne cesse de se dégrader (nadir à 109). Le patient est mis en position ventrale l'après-midi de J7 et ce, pendant 22 heures. A J8, une corticothérapie par méthylprednisolone est instaurée à la dose de 2 mg/kg/jour pendant une semaine et en schéma dégressif les 3 semaines suivantes. Les 48 heures suivant l'introduction de la méthylprednisolone voient les paramètres ventilatoires du patient s'améliorer, permettant ainsi une diminution progressive de la FiO_2 et une augmentation significative du rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$. Après trois doses de méthylprednisolone, le patient est extubé avec succès à J11 de son hospitalisa-

tion. Il passe encore cinq jours dans l'Unité de Soins intensifs aux sondes nasales classiques et rejoint ensuite le service de Pneumologie. Le patient rentre à domicile à J 25.

CAS CLINIQUE 2

Le deuxième patient est un homme de 75 ans admis à l'hôpital à J7 du début des symptômes : inappétence, diarrhées profuses avec perte de poids, hyperthermie au domicile et apparition d'une dyspnée en majoration progressive depuis 48 heures. Ses antécédents médico-chirurgicaux les plus pertinents sont une dyslipidémie, une BPCO professionnelle et une tuberculose ancienne non active. Il arrive dans les services des urgences via le SMUR et sa mise au point est identique à celle du patient précédent. La gazométrie montrera une alcalose respiratoire avec hypoxie majeure et une lactatémie élevée. Sa biologie objective une lymphopénie, une cytolysé hépatique ainsi qu'un syndrome inflammatoire. Le CT-scan thoracique est également très évocateur d'une infection à SARS-CoV-2 (Figure 2). Celle-ci est d'ailleurs confirmée le lendemain.

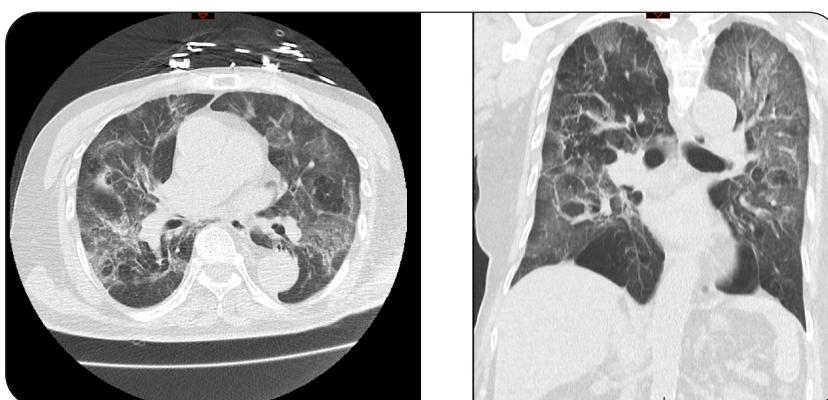


Figure 2. Scanner thoracique d'admission montrant des opacités en verre dépoli, dont la topographie lésionnelle globale est mixte à prédominance lobaire supérieure bilatérale.

Le patient arrive dans notre service avec des besoins importants en oxygène. Il est rapidement intubé, curarisé et mis en position ventrale pendant 24 heures. La suite de la prise en charge est marquée par un choc septique à point de départ pulmonaire accompagné d'une insuffisance rénale aiguë et d'arythmies auriculaires. Le sepsis nécessite l'initiation d'une antibiothérapie par amoxicilline-clavulanate, puis par pipéracilline-tazobactam pendant 5 jours. La carte bactériologique réalisée lors de cet épisode revient cependant négative. Le patient est passé en aide inspiratoire à J4 et, malgré une amélioration progressive des paramètres biologiques, ses échanges gazeux se dégradent soudainement la nuit de J5 à J6. Il est remis en décubitus ventral pendant presque 48 heures et une corticothérapie est initiée à J8 après remise sur le dos (méthylprednisolone à schéma identique que le cas clinique 1). Le patient est extubé à J11 sans recours à d'autres épisodes de décubitus ventral. À J14, le patient fait un arrêt cardiorespiratoire sur hypoxie due à une inhalation bronchique. Le retour à une circulation spontanée est rapidement obtenu après l'injection d'1 mg d'adrénaline, réintubation et réanimation cardio-pulmonaire. Le patient est finalement extubé trois jours plus tard, sans séquelles neurologiques et rejoint le service de Pneumologie. Il rentrera à domicile à J35.

DISCUSSION

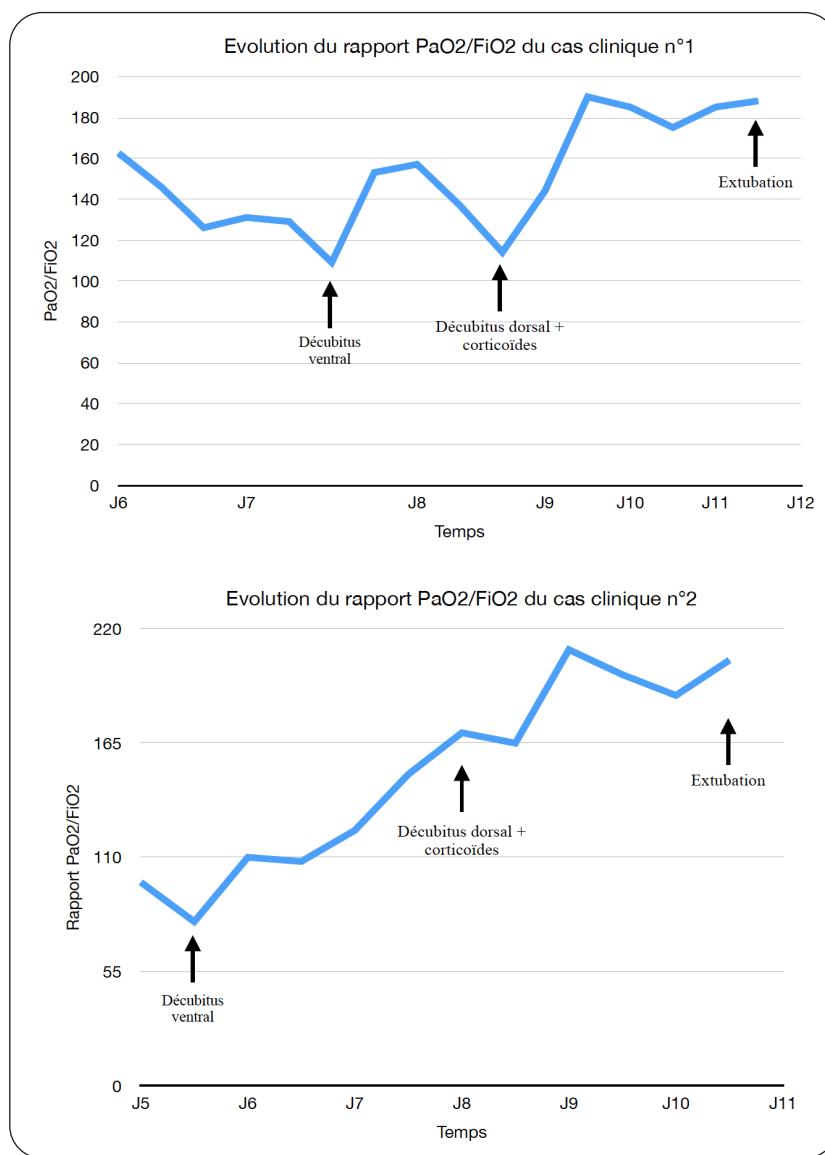
Les corticoïdes ont largement été évoqués comme thérapeutique envisageable depuis le début de la pandémie du SARS-CoV-2. Leur utilisation reste cependant controversée. Il a été prouvé que des taux de cytokines et de chémokines pro-inflammatoires étaient très élevés chez les patients COVID-19 (3). Cet orage cytokinique semble jouer un rôle important dans l'immunomodulation médiaée par le virus. L'effet anti-inflammatoire principal des corticoïdes réside dans leur capacité à inhiber de nombreux gènes pro-inflammatoires et, ainsi, de réduire la réponse inflammatoire incontrôlée de l'hôte à l'agression. D'un autre côté, ce bénéfice potentiel est à contre-balancer avec les effets néfastes du traitement, notamment le risque de diminution de la clairance virale, de surinfection, d'hyperglycémie et d'hypokaliémie (2).

Au mois de février 2020, deux analyses parues dans le Lancet ont tiré des conclusions différentes sur l'utilisation des corticoïdes dans la crise du SARS-CoV-2. L'équipe de Russell et coll. (4) ne recommandait pas l'utilisation de corticoïdes chez les patients COVID-19 en

se basant sur l'analyse rétrospective de données concernant le SARS-CoV, le MERS-CoV et Influenza. D'un autre côté, l'équipe du Dr. Shang (5) est plus nuancée et conclut que la corticothérapie à doses basse à modérée (0,5 à 1 mg/kg), et pendant une courte période, pourrait être envisagée chez les patients insuffisants respiratoires sévères. À notre connaissance, il n'existe que deux études menées sur des patients critiques. L'une porte sur 15 patients hospitalisés aux soins intensifs (6) et suggère une amélioration de la saturation artérielle en oxygène (SaO_2) et du rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ dans les premiers jours de traitement sans bénéfice sur la mortalité. Les doses utilisées étaient différentes d'un patient à l'autre et le traitement était initié dès l'admission dans l'unité de soins intensifs. L'autre publication (7) porte sur 46 patients ayant reçu entre 1 et 2 mg/kg/jour de méthylprednisolone pendant 5 à 7 jours. Elle conclut à un bénéfice potentiel sur le recours à la ventilation mécanique et la durée de séjour, mais sans bénéfice sur la mortalité. Dans ces publications, l'instauration des corticoïdes a été initiée sur la suspicion clinique ou la prévention de la survenue d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA). Cette approche fut confirmée par l'analyse anatomopathologique d'une biopsie pulmonaire réalisée sur un patient décédé et correspondant à une image typique d'un SDRA (8).

D'autres publications nous permettent d'envisager autrement le recours à la corticothérapie. En effet, l'équipe de Gattinoni et coll. (9) a émis l'hypothèse de phénotypes différents chez les patients critiques atteints de SARS-CoV-2 : le type L («low elastance, low ventilation to perfusion ratio, low lung weight, low lung recruitability») et le type H («high elastance, high ventilation to perfusion ratio, high lung weight, high lung recruitability»), plus sévère. Ces deux entités forment un spectre de gravités de la maladie, le patient type L étant susceptible de s'aggraver progressivement vers le type H. L'imagerie (9) ainsi que le management ventilatoire (10) vont différer d'un type à l'autre. Dans ces cas précis, les paramètres ventilatoires des deux patients se rapprochaient du type H. Cette hypothèse a été étudiée d'un point de vue anatomopathologique par une équipe de Lille (11) qui a analysé les biopsies pulmonaires post-mortem de patients pouvant correspondre à ces phénotypes. Cinq patients décédés à J20 du début des symptômes et correspondant au phénotype H ont montré des biopsies avec motif histologique commun correspondant à une AFOP («Acute Fibrinous and Organizing Pneumonia»). L'AFOP est une forme rare de lésions pulmonaires décrite pour

Figure 3. Graphiques montrant l'évolution du rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ après administration du schéma de méthylprednisolone et l'avancée rapide vers l'extubation.



la première fois par l'équipe de Beasley et coll. en 2002 (12). Son pattern histologique diffère du dommage alvéolaire diffus visible dans le SDRA et se caractérise par un dépôt extensif de fibrine intra-alvéolaire («fibrin balls»). En plus de la présentation histologique, un pattern radiologique commun semble assez spécifique de l'AFOP (13, 14). Pour les deux patients, les CT-scan correspondent à la fois à ceux retrouvés dans la littérature concernant l'AFOP et à ceux présentés par Gattinoni et coll. dans leur description du phénotype H. Depuis la description de l'AFOP, plus d'une centaine de cas ont été décrits dans la littérature avec des traitements et des résultats différents en fonction de

la présentation de la maladie. La corticothérapie est le traitement le plus répandu, il semble être le plus efficace à ce jour, sans pour autant qu'il existe de recommandations précises sur le dosage et la durée du traitement (15). En ce qui nous concerne, nous avons fait le choix de nous inspirer du schéma proposé par Meduri et coll. (16) dans le SDRA tardif non résolu. La seule différence a résidé dans la durée de traitement à la posologie de 2 mg/kg/jour. En effet, au vu des antécédents infectieux des deux patients et des risques d'hyperglycémie, il a été préféré de maintenir cette posologie pendant une, et non deux semaines. Le schéma dégressif a, quant à lui, été respecté scrupuleusement dans le service, puis au domicile. Comme illustré dans la **Figure 3**, l'initiation de la corticothérapie a été accompagnée d'une amélioration importante du rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ chez nos deux patients, et d'une avancée rapide vers l'extubation.

CONCLUSION

La corticothérapie semble donc pouvoir trouver sa place dans le traitement des patients critiques atteints de la COVID-19, comme discuté dans un autre article de ce numéro consacré à la pharmacothérapie en relation avec cette infection par le SARS-CoV-2 (17). Le rapprochement entre l'histologie et les nouveaux concepts physiopathologiques doit être confirmé par de plus grandes bases de données histologiques. Néanmoins, il nous fait suggérer d'envisager l'AFOP dans le diagnostic différentiel de l'insuffisance respiratoire aiguë et subaiguë et le recours à la corticothérapie le cas échéant. Le but de ce case report n'est pas d'émettre, sur ces cas isolés, des recommandations sur l'utilisation des corticoïdes. Cependant, force est de constater qu'ils ont joué un rôle clé dans la prise en charge de ces patients. Bien que la molécule utilisée et la modalité d'admi-

nistration soient différentes, la diffusion du rapport préliminaire de l'essai RECOVERY, à l'été 2020, vient appuyer ces allégations en mettant en évidence une diminution de la mortalité à 28 jours chez les patients sévères et critiques recevant 6 mg de dexaméthasone pendant 10 jours (18). À la lumière de ces résultats et de sept autres études réalisées sur le sujet, l'OMS a dépêché un groupe de travail chargé d'élaborer de nouvelles orientations thérapeutiques. Dans ses dernières orientations évolutives, le recours à la corticothérapie fait maintenant partie intégrante des recommandations chez le patient COVID-19 sévère ou critique (19).

BIBLIOGRAPHIE

1. Ruan Q, Yang K, Wang W, et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med* 2020; **46**:846-8.
2. Sanders J, Monogue M, Jodlowski T, Cutrell J. Pharmacological treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA* 2020; **323**:1824-36.
3. Li H, Liu L, Zhang D, et al. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. *Lancet* 2020; **395**:1517-20.
4. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet* 2020; **395**:473-5.
5. Shang L, Zhao J, Hu Y, et al. On the use of corticosteroids for 2019-n-CoV pneumonia. *Lancet* 2020; **395**:683-4.
6. Zhou W, Liu Y, Tian D, et al. Potential benefits of precise corticosteroids therapy for severe 2019-nCoV pneumonia. *Signal Transduct Target Ther* 2020; **5**:18.
7. Wang Y, Jian W, He Q, et al. A retrospective cohort study of methylprednisolone therapy in severe patients with COVID-19 pneumonia. *Signal Transduct Target Ther* 2020; **5**:57.
8. Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med* 2020; **8**:420-2.
9. Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, et al. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatment for different phenotypes? *Intensive Care Med* 2020; **46**:1099-102.
10. Marini JJ, Gattinoni L. Management of COVID-19 respiratory distress. *JAMA* 2020; **323**:2329-30.
11. Copin M, Parmentier E, Duburcq T, et al. Time to consider histologic pattern of lung injury to treat critically ill patients with COVID-19 infection. *Intensive Care Med* 2020; **46**:1124-6.
12. Beasley MB, Franks TJ, Galvin B, et al. Acute fibrinous and organizing pneumonia: a histological pattern of lung injury and possible variant of diffuse alveolar damage. *Arch Pathol Lab Med* 2002; **126**:1064-70.
13. Kobayashi H, Sugimoto C, Kanoh S, et al. Acute fibrinous and organizing pneumonia: initial presentation as a solitary nodule. *J Thorac Imaging* 2005; **20**:291-3.
14. Valim V, Rocha RH, Couto RB, et al. Acute fibrinous and organizing pneumonia and undifferentiated connective tissue disease: a case report. *Case Rep Rheumatol* 2012; **2012**:549298.
15. Lu J, Yin Q, Zha Y, et al. Acute fibrinous and organizing pneumonia: two case reports and literature review. *BMC Pulm Med* 2019; **19**:141.
16. Meduri GU, Siemieniuk RA, Ness RA, et al. Prolonged low-dose methylprednisolone treatment is highly effective in reducing duration of mechanical ventilation and mortality in patients with ARDS. *J Intensive Care* 2018; **6**:53.
17. Scheen AJ, Moutschen M. Le point sur les stratégies médicamenteuses contre la COVID-19 : entre espoirs et déceptions. *Rev Med Liege* 2020; **75** (Suppl):S162-S169.
18. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19 - preliminary report. *N Engl J Med* 2020;NEJMoa2021436.
19. Organisation Mondiale de la Santé. Les corticostéroïdes pour le traitement de la COVID-19 : Orientations évolutives, 2 septembre 2020. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/334337/WHO-2019-nCoV-Corticosteroids-2020.1-fre.pdf>. Dernière consultation le 20/10/2020.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr A. Mingoia, Service de Réanimation, Clinique Notre-Dame de Grâce, Gosselies, Belgique.

Email : mingoia.antho@gmail.com