

Analyse critique de l'étude « SARS-COV2quine » de l'équipe du Professeur Raoult (Marseille)

Auteur : Dr Baudouin Denis, ancien Formateur au CEBAM (Centre Cochrane Belge)

26.03.2020

Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, Doudier B, Courjon J, Giordanengo V, Viera VE, Tissot Dupont H, Honoré S, Colson P, Chabrière E, La Scola B, Rolain JM, Brouqui B, Raoult D. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19 : results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents* 2020. Journal pre-proof available online 20.03.2020

Full text online <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949>

RESUME DE L'ETUDE

Etude clinique portant sur 48 patients covid-19 hospitalisés dans le sud de la France

- 1 groupe traité (n= 24) par hydroxychloroquine 200 mg (2 co à 100 mg) 3 fois par jour pendant 10 j en plus d'un traitement conventionnel supportif optimal
- 1 groupe contrôle (n = 24) avec traitement conventionnel supportif optimal

Objectif de l'étude : montrer un raccourcissement du portage viral et de la contagion

Critère principal¹ : charge virale (PCR sur frottis naso-pharyngé) à J1-J4-J7-J14

Critères secondaires : évolution clinique (t°, fréquence respiratoire, durée d'hospitalisation, mortalité)

L'âge minimum d'inclusion était de 12 ans, l'âge moyen des patients était de 45 ans, 42 % étaient des hommes. La majorité des patients étaient des formes légères de Covid-19 (porteurs asymptomatiques 17 %, IVRS 61 %, bronchite ou pneumonie 22 %) et aucun d'entre eux n'était hospitalisé en Soins Intensifs.

L'étude a démarré le 02.03.2020

En cours d'étude les investigateurs ont constaté une efficacité du traitement telle qu'ils ont estimé éthiquement devoir publier leurs résultats partiels sur 36 patients, sans attendre la fin de l'étude :

- Groupe traité (n=20) : 14 patients avec PCR négative à J6 (70 %)
- Groupe contrôle (n=16) : 2 patients avec PCR négative à J6 (12.5 %)

La différence est statistiquement hautement significative (p = .001) et montre un effet important de l'hydroxychloroquine : réduction de 66 % du risque de continuer à être porteur du virus (1 – 30/88.5)

SOURCES DE BIAIS

1. **Choix d'un critère principal faible, non-clinique** : le critère principal est la guérison virologique (PCR négative au 6^{ème} jour). On peut s'attendre logiquement à ce qu'elle soit corrélée à une guérison clinique mais ce n'est pas une certitude : un des patients traité avec succès dans le groupe chloroquine (PCR négative à J4) est décédé le lendemain. La morbi-mortalité n'est pas uniquement fonction de la charge virale mais également de l'intensité de la réaction anti-inflammatoire qu'il entraîne. Un patient peut être PCR-négatif au niveau naso-pharyngé et être en même temps porteur du virus au niveau pulmonaire. L'évaluation de l'efficacité de la chloroquine sur la morbidité / mortalité était prévue dans l'étude comme critère secondaire mais n'est pas analysée dans les résultats préliminaires publiés.

¹ Selon le protocole pré-publié dans le registre d'études Eudract sous le n° 2020-000890-25

On peut se demander aussi si ce critère virologique est suffisamment robuste : un patient testé négatif à J7 a été testé positif deux jours plus tard.

Ce critère manque par ailleurs de clarté et de transparence : les résultats publiés le présentent comme catégorisé en PCR positive et négative, mais il semble que les résultats quantitatifs soient disponibles au vu de la définition du critère principal dans le protocole pré-publié et au vu de la conclusion des auteurs (« *our survey shows that hydroxychloroquine treatment is significantly associated with viral load reduction / disappearance* »). Aucune mention de ces résultats quantitatifs n'est faite dans la publication.

2. **Etude non randomisée** : la répartition des patients entre les deux groupes ne s'est pas faite sur base du hasard (tirage au sort ou méthode similaire).

- Le groupe traité était constitué de patients Covid-19 hospitalisés dans le service de médecine de l'Hôpital Universitaire de Marseille, s'ils acceptaient un traitement par hydroxychloroquine et n'y présentaient pas de contreindication (allergie, rétinopathie, allongement du QT, déficit en G6PD)
- Les patients du groupe contrôle étaient ceux du même hôpital ayant refusé le traitement ou y présentant une contreindication, plus des patients hospitalisés pour Covid-19 dans d'autres hôpitaux de la région (Nice, Avignon, Briançon) où le traitement par hydroxychloroquine n'était pas proposé.

Cette absence de randomisation a conduit à des différences entre les deux groupes pouvant avoir influencé la réponse au traitement : par exemple les patients «chloroquine» étaient plus âgés en moyenne que les autres (51 ans vs 37 ans) et présentaient plus souvent une atteinte des voies aériennes inférieures (bronchite ou pneumonie) (30 % vs 12 %).

La répartition des patients traités et contrôle dans des hôpitaux différents peut également être source de différences dans le traitement conventionnel commun aux deux groupes.

3. **Design compliqué, source de confusion et d'incertitude pour les conclusions** : 6 des 20 patients «chloroquine» ont reçu simultanément de l'azithromycine en vertu de son action antivirale in vitro et en prévention d'une surinfection bactérienne, avec des résultats encore plus favorables que les 14 patients traités exclusivement par chloroquine. Cette façon de construire les deux bras de l'étude rend très compliquée l'interprétation des résultats.

4. **Etude de petite taille** : il est hasardeux de tirer des conclusions à partir de l'analyse de 36 patients seulement, dont 20 traités par chloroquine. Dans les études de petite taille (<100 patients) la taille de l'effet souffre généralement d'une grande imprécision, dénotée par un intervalle de confiance très large. Dans ce cas-ci la réduction relative du risque est de 66 % [IC95% : 31-83], ce qui signifie qu'il y a 95 chances sur 100 que l'efficacité de 66% constatée dans l'étude se situe en réalité quelque part entre 31 et 83%. C'est encore moins précis si on se limite aux 14 patients « purement chloroquine » : la réduction relative du risque est alors de 51% [IC95% 8-74], ce qui signifie qu'il n'est pas exclu que l'efficacité de la chloroquine soit cliniquement négligeable (réduction relative du risque de 8%).

5. **Absence d'analyse en ITT (intention to treat)** : le groupe « chloroquine » comportait en fait 26 patients mais 6 d'entre eux ont été exclus de l'analyse pour sortie d'étude (1 patient décédé en cours d'étude, 3 patients dont l'état s'est aggravé et a justifié leur transfert en unité de soins intensifs, 2 patients ayant mis fin à leur traitement pour intolérance digestive ou sortie exigée de l'hôpital). Il n'y eut aucune sortie d'étude dans le groupe contrôle.

Ce type d'analyse conduit à une surestimation de l'efficacité du traitement. Une analyse en ITT, où ces 6 patients auraient été gardés en les considérant comme non répondeurs au traitement, aurait montré une réduction relative de risque de 47% [IC95% 17-67] (p = .007).

6. **Analyse intermédiaire** : la décision de publier des résultats provisoires est justifiée ici par des raisons éthiques (nécessité d'informer d'un traitement plus efficace que prévu, dans un contexte de pandémie sans alternative thérapeutique validée) mais constitue en elle-même une source de biais (*early stopping bias*). Il est bien connu que l'efficacité montrée par les études arrêtées précocément pour cause d'ampleur inattendue est généralement surestimée : les études de confirmation menées ultérieurement montrent généralement une efficacité moindre, voire même parfois nulle. Ceci s'explique par la loi de la régression à la moyenne d'un résultat élevé constaté à un moment particulier de l'étude du simple fait du hasard (*random high*).
7. **Etude menée en ouvert** : l'absence de (double) aveugle risque de générer une éventuelle différence d'effet placebo entre les deux groupes dans le chef des patients et une éventuelle différence dans le chef des investigateurs pour l'accompagnement de leurs patients et pour l'évaluation de leur réponse au traitement. Mais ce risque de biais est ici tout-à-fait marginal vu que le critère principal de succès est la mesure objective d'un paramètre biologique (PCR).

CONFLIT D'INTERET POTENTIEL (NON FINANCIER)

L'étude a été publiée dans l'International Journal of Antimicrobial Agents. Trois des auteurs de l'étude (JM Rolain, P Colson, JC Lagier) sont en même temps membres du comité de rédaction de cette revue et le premier en est le rédacteur en chef. On est en droit de s'interroger dès lors sur la rigueur du processus de *peer review* qui a avalisé la publication de l'étude.

COMMENTAIRE

Il s'agit d'une étude dont les résultats sont spectaculaires mais dont la conception et l'analyse sont entachées de nombreux problèmes limitant fortement leur validité. Ces résultats sont dès lors à considérer comme un signal important justifiant de mener au plus vite une étude de plus grande taille, randomisée, multicentrique et conçue avec plus de rigueur pour les confirmer. En l'état actuel, ces résultats ne permettent pas de recommander le traitement extensif des patients Covid-19 par hydroxychloroquine ou association hydroxychloroquine-azithromycine, en dehors de cette future étude ou d'un usage compassionnel des patients hospitalisés pour forme sévère.

La conclusion suivante des auteurs est insuffisamment étayée : « *We therefore recommend that COVID-19 patients be treated with hydroxychloroquine and azithromycin to cure their infection and to limit the transmission of the virus to other people in order to curb the spread of COVID-19 in the world* »

L'étude justifie par contre pleinement l'inclusion d'un bras hydroxychloroquine dans l'étude Européenne Discovery, à côté d'autres molécules prometteuses (remdesivir / lopenavir-ritonavir / interféron β)

Note de l'auteur :

Personnellement, je trouve inappropriée la décision unilatérale du Professeur Raoult d'inviter la population à venir se faire tester et traiter par hydroxychloroquine à l'hôpital de Marseille, au risque de créer un vaste mouvement d'opinion faisant pression pour une mise en œuvre immédiate et extensive de ce traitement en France, de susciter de faux espoirs et de voir investir d'importantes ressources humaines et financières dans un traitement qui n'a pas encore fait ses preuves.