



L'hydroxychloroquine est-elle indiquée dans le traitement de patients covid-19 ?

Référence

Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19 : results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents* 2020;10594. Journal pre-proof available online 20/03/2020 DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949

Analyse de

Baudouin Denis, médecin généraliste, ancien formateur au CEBAM (Centre Cochrane Belge)

En pleine crise sanitaire due à la pandémie de covid-19, l'*International Journal of Antimicrobial Agents* publie le 20 mars 2020 les premiers résultats de l'étude « SARS-COV2quine » de l'équipe du professeur Raoult, infectiologue réputé à l'Institut Hospitalo-Universitaire de Marseille (1). Au vu de l'efficacité de l'hydroxychloroquine revendiquée par les auteurs, cette étude va être largement médiatisée, particulièrement en France et aux USA (2), et suscitera un immense espoir dans l'opinion publique. De nombreux patients vont se précipiter à l'hôpital de Marseille pour se faire dépister et traiter, d'autres vont s'automédiquer - y compris de manière préventive - avec de l'hydroxychloroquine obtenue sur des sites web ou ailleurs et les autorités gouvernementales vont être mises sous pression pour rendre le traitement immédiatement accessible en ambulatoire.

L'objet de la présente analyse est simplement de fournir des éléments d'aide à la décision aux médecins généralistes confrontés à des demandes de prescription ou d'information émanant de leurs patients covid-19 ou de leur entourage.

L'objectif de l'étude SARS-COV2quine était de montrer un raccourcissement du portage viral et de la contagion chez des patients covid-19 confirmés par PCR, hospitalisés et traités par hydroxychloroquine à raison de 600 mg par jour.

Patients

- 48 patients covid-19 hospitalisés, confirmés par PCR sur frottis nasopharyngé
- critères d'inclusion : âge de 12 ans minimum et consentement écrit
- critères d'exclusion : allergie ou contre-indication à la chloroquine (rétinopathie, déficit en G6PD, allongement du QT), grossesse ou allaitement.
- l'âge moyen des patients était de 45 ans, 42% étaient des hommes ; la majorité d'entre eux présentaient une forme légère de covid-19 (porteurs asymptomatiques 17%, IVRS 61%, bronchite ou pneumonie 22%) et aucun n'était hospitalisé en soins intensifs.

Intervention : 24 patients traités par hydroxychloroquine 600 mg par jour (3 x 2 comprimés à 100 mg) pendant 10 j en plus d'un traitement conventionnel supportif optimal.

Comparaison : 24 patients avec traitement conventionnel supportif optimal.

Critère de jugement principal, selon le protocole enregistré (Eudract n°2020-000890-25) : charge virale (PCR sur frottis nasopharyngé) à J1, J4, J7 et J14.

Critères de jugement secondaires : évolution clinique (température, fréquence respiratoire, durée d'hospitalisation, mortalité).

Résultats : 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 ($p = 0,001$) et montre un effet important de l'hydroxychloroquine : réduction relative de risque de 66% du risque de continuer à être porteur du virus.

Cette étude présente de nombreux risques de biais.

1. **Choix d'un critère de jugement 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 évidence : la morbi-mortalité du covid-19 n'est pas uniquement fonction de la charge virale mais également de l'intensité de la réaction anti-inflammatoire qu'il entraîne. Un patient traité avec succès dans le groupe chloroquine (PCR négative à J4) est décédé le lendemain. Un patient peut être PCR-négatif au niveau nasopharyngé tout en étant 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.

Ce critère principal pose d'autres problèmes :

- Est-il suffisamment robuste ? Un patient testé négatif à J6 a été testé positif deux jours plus tard.
- Il a été modifié en cours d'étude, sans aucune explication fournie par les auteurs : il s'agissait de la charge virale à J1-J4-J7-J14 dans le protocole initial alors qu'il est catégorisé en PCR positive ou négative à J6 dans les résultats publiés. Il semble que les résultats quantitatifs soient pourtant disponibles au vu de la conclusion des auteurs (« *notre étude montre que le traitement par l'hydroxychloroquine est significativement associé à une réduction / disparition de la charge virale* ») : cette modification par rapport au protocole ne porte pas sur la nature du critère de jugement (charge virale) mais sur sa formulation catégorielle au lieu de quantitative. Aucune mention n'en est faite dans la publication.
- Les patients du groupe contrôle n'ont pas été testés quotidiennement comme ceux du groupe traité, les résultats manquants au 6^{ème} jour étant obtenus par imputation.

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 hospitalisés dans le service de médecine de l'Hôpital Universitaire de Marseille, tandis que le groupe contrôle comprenait les patients du même hôpital ayant refusé le traitement par hydroxychloroquine ou y présentant une contraindication, plus des patients recrutés dans d'autres hôpitaux de la région (Nice, Avignon, Briançon) où ce traitement n'était pas proposé.

Cette absence de randomisation a conduit à des différences entre les deux groupes pouvant avoir influencé la réponse au traitement : les patients « chloroquine » étaient par exemple 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 %).

Par ailleurs, le fait de mettre tous les patients traités sur un site et tous les patients témoins sur un autre expose à des différences dans le traitement de support commun aux deux groupes, en plus de la différence due à l'intervention.

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 résultats 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% (avec IC à 95% de 31 à 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% (avec IC à 95% de 8 à 74%), ce qui signifie qu'il n'est pas exclu que l'efficacité de la chloroquine soit cliniquement négligeable (réduction 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 a eu 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% (avec IC à 95% de 17 à 67%) ($p = 0,007$).

6. **Analyse intermédiaire** : la décision de publier des résultats provisoires est justifiée ici par des raisons éthiques (nécessité d'informer la communauté scientifique 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 précocement pour cause d'ampleur inattendue est généralement surestimée : les études de confirmation menées ultérieurement montrent généralement une efficacité moindre, voire même parfois nulle (3,4). 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 différence d'effet placebo entre les deux groupes dans le chef des patients et une différence dans le chef des investigateurs pour l'accompagnement de leurs patients et pour l'évaluation de la réponse au traitement. Ce risque de biais est ici tout à fait marginal vu que le critère de succès est la mesure objective d'un paramètre biologique (PCR) mais il aurait été plus important pour les résultats définitifs de l'étude qui comprend des critères cliniques subjectifs.
8. **Conflit d'intérêt 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 revue par les pairs qui avalise la publication de l'étude.

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. On ne peut bien sûr pas avoir les exigences méthodologiques habituelles pour la construction d'une étude menée dans un contexte d'urgence, sous peine d'entraver ou retarder son initiation. Mais on peut attendre des auteurs une grande rigueur dans l'analyse de leurs résultats, l'interprétation qu'ils en font et les conclusions qu'ils en tirent. Par ailleurs, certains des biais décrits ici auraient pu être facilement évités ou rapidement corrigés. La conclusion suivante des auteurs est dès lors insuffisamment étayée : « *Nous recommandons donc que les patients covid-19 soient traités avec de l'hydroxychloroquine et de l'azithromycine pour guérir leur infection et limiter la transmission du virus à d'autres personnes afin de freiner la propagation du covid-19 dans le monde* ».

D'autres études sont absolument nécessaires pour étayer l'efficacité de l'hydroxychloroquine dans le traitement du covid-19. Deux petites études randomisées menées plus récemment en Chine n'ont pas montré d'efficacité clinique statistiquement significative de l'hydroxychloroquine (5,6).

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 en dehors de pareille étude ou d'un usage empirique chez les patients hospitalisés pour forme sévère.

Ces résultats justifient par contre pleinement l'inclusion d'un bras hydroxychloroquine dans l'étude Européenne Discovery, à côté d'autres molécules candidates au traitement du covid-19 (remdésivir / lopinavir-ritonavir / interféron β). Les premiers résultats en sont attendus dans quelques semaines.

Outre le fait de mobiliser d'importantes ressources humaines et financières dans un traitement qui n'a pas fait ses preuves, un traitement massif des patients covid-19 sans attendre des résultats probants à partir d'études méthodologiquement correctes aurait plusieurs conséquences dommageables :

- interruptions de traitement par hydroxychloroquine (ruptures de stock) chez des patients atteints de Polyarthrite Rhumatoïde ou de Lupus Erythémateux Disséminé (7) ;
- émergence injustifiée d'effets indésirables graves (torsades de pointe) par utilisation de l'hydroxychloroquine à des doses supérieures à celles préconisées dans ses indications actuelles ; il se fait d'ailleurs que, par un hasard du calendrier, ce produit venait d'être ajouté en janvier 2020 à la liste des substances vénéneuses en France (8) ;
- difficulté de mener des études randomisées sur l'hydroxychloroquine, les patients refusant de courir le risque d'être inclus dans le groupe contrôle.

Conclusion

Cette étude non randomisée relative à l'intérêt de l'hydroxychloroquine chez des patients covid-19 confirmés et hospitalisés montre des résultats spectaculaires mais sa conception et son analyse sont entachées de nombreux problèmes méthodologiques limitant fortement leur validité.

Pour la pratique

Rappelons les recommandations actuelles en Belgique : il n'existe actuellement aucun vaccin ou traitement spécifique pour le covid-19 (9). Le traitement de support (par exemple l'administration d'oxygène ou la respiration artificielle) est le plus important. Plusieurs études sont en cours avec des médicaments qui ont montré une activité in vitro contre le virus. Il est demandé de ne pas prescrire d'hydroxychloroquine ou de chloroquine (uniquement disponible comme matière première) pour la prévention du covid-19, ou pour les patients covid-19 traités à domicile. L'hydroxychloroquine et la chloroquine doivent être réservées durant l'épidémie covid-19 pour le traitement des patients hospitalisés, dans le cadre d'études.

L'étude analysée ici ne remet pas en question ces recommandations malgré l'urgence de la situation et les attentes tant des patients que des cliniciens.

Cependant, au cours de cette période propice à la recherche clinique sur la prise en charge du covid-19, le champ d'étude pourrait être étendu à des patients porteurs asymptomatiques ou avec des symptômes de type IVRS, qu'ils soient hospitalisés ou non, dans le cadre d'études randomisées et correctes d'un point de vue méthodologique. On pourrait également s'interroger sur un usage empirique ou compassionnel chez des patients hospitalisés pour des formes sévères, en dehors de toute étude clinique, de l'hydroxychloroquine : peut-on reprocher à un intensiviste confronté à une mortalité à très court terme de plus de 50% de tout essayer même si c'est sur base d'un niveau de preuve très faible, ou si la demande est basée sur un espoir important du patient ou de ses proches ?

Références

1. Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents* 2020;10594. Journal pre-proof available online 20/03/2020 DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949
2. Lenzer J. Covid-19: US gives emergency approval to hydroxychloroquine despite lack of evidence. *BMJ* 2020;369:m1335. DOI: 10.1136/bmj.m1335
3. Bassler D, Briel M, Montori VM, et al. Stopping randomized trials early for benefit and estimation of treatment effects: systematic review and meta-regression analysis. *JAMA* 2010;303:1180-7. DOI: 10.1001/jama.2010.310
4. Guyatt GH, Oxman AD, Montori V, et al. GRADE guidelines: 5. Rating the quality of evidence--publication bias. *J Clin Epidemiol* 2011;64:1277-82. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2011.01.011
5. Rédaction Prescrire. Covid-19 et Hydroxychloroquine : prudence. Dans l'actualité. *Rev Prescrire* 30/03/2020.
6. Rédaction Prescrire. Covid-19 et Hydroxychloroquine : incertitudes et questions qui se posent. Dans l'actualité. *Rev Prescrire* 2/04/2020.
7. Kim AHJ, Sparks JA, Liew JW, et al; COVID-19 Global Rheumatology Alliance. A rush to judgment? Rapid reporting and dissemination of results and its consequences regarding the use of hydroxychloroquine for COVID-19. *Ann Intern Med* 30/03/2020. DOI: 10.7326/M20-1223
8. Legifrance. JORF n°0012 du 15 janvier 2020.
9. Sciensano. Informations scientifiques sur le covid-19. Disponible sur : https://epidemio.wiv-isp.be/ID/Pages/2019-nCoV_general_information.aspx et sur : https://epidemio.wiv-isp.be/ID/Documents/Covid19/COVID-19_InterimGuidelines_Treatment_ENG.pdf