**Efficacy of Colchicine in Non-Hospitalized Patients with COVID-19**

JC Tardif, N Bouabdallaoui, PL L’Allier et al.

Posted on MedXriv January 27 2021.

DESIGN DE L’ETUDE

Etude canadienne contrôlée versus placebo, randomisée, en double aveugle et multicentrique évaluant l’efficacité et la sécurité d’un traitement précoce par colchicine chez 4500 patients covid-19 non hospitalisés et présentant au moins un facteur de risque de développer une forme sévère

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Patients | Sujets ≥ 40 ans  | - Diagnostiqués récemment (< 24h) covid-19 (PCR ou suspicion clinique) - Non hospitalisés - Avec ≥ 1 facteur de risque de complication : âge ≥ 70 ans, diabète, obésité, HTA non contrôlée (TAS ≥ 150 mm Hg), insuffisance respiratoire, cardiaque ou coronaire, dyspnée, … |
| Intervention | Colchicine 30 jours, 2 fois 0.5 mg /j les trois premiers jours et 1 fois 0.5 mg /j ensuite |
| Comparaison | Placebo |
| Outcome | Primaire | Hospitalisation ou décès  |
|  | Secondaires | Hospitalisation |
|  |  | Décès  |
|  |  | Intubation  |
|  |  | Effets adverses |

RESULTATS

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Clinical Outcome**  | **Colchicine** | **Placebo** | **OR (95% CI)** | **P Value** |
| **ITT population (n= 4488)** | **(n=2235)** | **(n=2253)** |  |  |
| 1ary composite endpoint - n(%)  | 104 (4.7) | 131 (5.8) | 0.79 (0.61-1.03) | 0.08 |
| Components of 1ary endpoint:  Death - n(%)  | 5 (0.2) | 9 (0.4) | 0.56 (0.19-1.67) |  |
|  Hospitalization for COVID-19 - n(%)  | 101 (4.5) | 128 (5.7) | 0.79 (0.60-1.03) |  |
| 2ary endpoint:  |  |  |  |  |
|  Mechanical ventilation - n(%)  | 11 (0.5) | 21 (0.9) | 0.53 (0.25-1.09) |  |
| **Patients with PCR-proven COVID-19 (n= 4159)** | **(n=2075)** | **(n=2084)** |  |  |
| 1ary composite endpoint – n(%)  | 96 (4.6) | 126 (6.0) | 0.75 (0.57-0.99) | 0.04 |
| Components of 1ary endpoint:  Death – n(%)  Hospitalization for COVID-19 - n(%) 2ary endpoint:  Mechanical ventilation – n(%) | 5 (0.2)93 (4.5)10 (0.5) | 9 (0.4)123 (5.9)20 (1.0) | 0.56 (0.19-1.66)0.75 (0.57-0.99) 0.50 (0.23-1.07) |  |
| **Safety (n= 4412)** | **(n=2195)** | **(n=2217)** |  |  |
|  All adverse events | 532 (24.2) | 344 (15.5) |  | < 0.001 |
|  Serious adverse events  | 108 (4.9) | 139 (6.3) |  | 0.05 |
|  Diarrhea | 300 (13.7) | 161 (7.3) |  | < 0.001 |

Conclusion DES AUTEURS

Chez les patients atteints de covid-19 non hospitalisés, la colchicine réduit le taux composite de décès ou hospitalisation

LECTURE CRITIQUE

De façon surprenante, l’analyse principale de l’étude ne montre pas d’efficacité statistiquement significative de la colchicine sur le taux de décès ou hospitalisation (OR = 0.79, IC 95% 0.57-1.03, p = 0.08) mais les auteurs concluent quand même à cette efficacité, sans s’expliquer clairement sur cette discordance. C’est un exemple typique d’embellissement des données (*spin*) (1).

* Soit ils se basent sur l’analyse secondaire d’un sous-groupe de patients ayant un diagnostic de covid-19 validé par PCR (OR = 0.75, IC 95% 0.57-0.99, p = 0.04) mais ce résultat est potentiellement biaisé : l’exclusion de 329 patients non confirmés par PCR risque de détruire les bénéfices de la randomisation et de générer des différences de caractéristiques de base des patients entre les deux bras de l’étude. Ce risque de bais est particulièrement d’importance dans le cas présent du fait que le résultat est déjà à la limite de la signification statistique[[1]](#footnote-1).
* Soit, comme le laissent entendre les commentaires de l’auteur principal sur le site de l’étude[[2]](#footnote-2), ils considèrent qu’il ne faut pas être procédurier sur le seuil de signification statistique et qu’une valeur p à 0.08 serait bien suffisante pour revendiquer l’efficacité de leur traitement dans le contexte d’urgence de la pandémie !

Le choix d’un critère d’efficacité composite complique l’interprétation des résultats et rend malaisée la prise de décision qui en résulte. Il y a au moins trois conditions nécessaires pour valider un critère d’efficacité composite (2) et deux d’entre elles ne sont pas remplies dans l’étude :

* L’importance relative de ses composants doit être équilibrée, ce qui n’est pas le cas ici : la quasi-totalité des patients, à l’exception peut-être des plus âgés, trouvera certainement plus dommageable de perdre la vie que d’être hospitalisé. Dans le contexte d’une étude de santé publique ce critère serait par contre plus pertinent : il est aussi crucial d’éviter la saturation des hôpitaux que de réduire la mortalité globale.
* Les résultats de ses composants doivent être convergents avec celui du résultat global, ce qui est le cas ici : les résultats pour la mortalité et les hospitalisations sont tous deux en faveur d’une réduction et vont dans le même sens que celui du critère composite.
* Le résultat global ne doit pas être « *drivé* » essentiellement par un de ses composants, ce qui est le cas ici : il s’explique quasi-intégralement par celui des hospitalisations, leurs OR et IC étant quasiment superposables.

La taille de l’effet pour le critère composite et pour les hospitalisations est modérée (réduction relative d’odd-ratio de 25 % dans l’analyse secondaire), celles sur la mortalité et sur les intubations (ROR de 44 et 50 % respectivement) sont plus importantes mais non significatives. Ces tailles sont exprimées uniquement en valeurs relatives, sans mention des valeurs absolues (en les calculant on obtient une RAR de 1.4 % et un NNT de 70 pour le critère composite) ce qui constitue aussi un *spin* surtout quand il s’agit de petits nombres d’événements (3). La présentation en valeur relative est toujours plus impressionnante pour le praticien, qui pourrait même parfois culpabiliser de ne pas prescrire le traitement (« *la colchicine réduit de ¼ le risque d’hospitalisation »*), par rapport à la présentation en valeur absolue, qui incite à plus de modération et suscite davantage une prise de décision partagée avec le patient (« *il faut prescrire de la colchicine à 70 patients pour qu’elle profite à 1 d’entre eux en lui évitant d’être hospitalisé* »).

Les résultats sont entachés d’une forte imprécision comme en témoigne la largeur de leur intervalle de confiance (IC 95%) : l’efficacité de 25 % constatée dans l’étude pour le critère composite (analyse secondaire) se situe quelque part entre 1% et 43% dans la réalité. Cela pose question sur la pertinence clinique du traitement par colchicine : il est très possible que son efficacité soit très faible voire négligeable. Ceci est dû à un manque de puissance de l’étude, qui était prévue sur 6000 patients mais a été clôturée prématurément (4500 patients, les ¾ du total prévu) pour des raisons essentiellement logistiques.

L’étude présente quelques autres problèmes mineurs :

* Les auteurs ne donnent aucune précision sur la façon dont l’étude est randomisée (randomisation centralisée ou effectuée au niveau de chaque centre ? simple ou bloquée ? technique employée ?) ni sur les précautions prises pour que la séquence de randomisation reste inconnue du médecin qui inclut les patients (*allocation concealment*). Aucun détail non plus sur les moyens employés pour garantir l’absence de toute différence détectable entre les comprimés de colchicine et de placebo.
* D’après son protocole d’enregistrement (ClinicalTrials NCT04322682) l’étude était censée être menée en triple aveugle (patient, soignant, investigateur) mais la publication fait, elle, état de double aveugle.
* L’étude a été réalisée « sans contacts » pour respecter les mesures sanitaires : enrôlement des patients par téléconsultation, livraison des traitements à domicile et évaluation des patients à J15 et J30 par téléphone ou vidéo. La méthode est novatrice et séduisante mais on peut se demander, par exemple, dans quelle mesure les investigateurs ont pu vérifier la présence de facteurs de risque de complications (mesure de la tension artérielle, mesure du poids/taille, HbA1c, fonction respiratoire,…) ? Les erreurs qui en découleraient pourraient poser un problème pour l’applicabilité des résultats à l’ensemble des patients covid-19 à risque de complication, mais elles ne sont pas susceptibles de remettre en cause leur fiabilité : elles ne sont pas source de biais car il n’y a aucune raison de penser qu’elles puissent affecter de façon différentielle les patients des deux bras de l’étude.
* L’analyse des résultats est présentée comme réalisée en ITT (intention de traiter, prise en compte de tous les patients randomisés) mais a été en fait réalisée en ITT modifiée (mITT) : exclusion de 18 patients n’ayant pris aucune dose du traitement (ce qui est communément admis) ou s’étant avérés inéligibles ultérieurement en cours d’étude (ce qui ne l’est pas) (4). Vu le petit nombre de patients concernés il est néanmoins improbable que cela ait pu biaiser les résultats.

**En résumé, cette étude randomisée multicentrique portant sur un grand nombre de patients est de qualité méthodologique globalement satisfaisante mais ne permet certainement pas de conclure à l’efficacité de l’administration précoce de colchicine sur la mortalité des patients covid-19 présentant un facteur de risque de complication et traités en ambulatoire. Elle suggère néanmoins une efficacité modeste et peu précise sur leur taux d’hospitalisation, mais sur base d’une analyse secondaire potentiellement biaisée et utilisant un critère d’efficacité composite inadapté. Les auteurs présentent leurs conclusions de manière trompeuse. Il est nécessaire d’attendre les résultats de la dizaine d’autres études actuellement en cours sur le même sujet**.

Baudouin DENIS

Médecine Générale

Ancien formateur au CEBAM (Centre Belge d’Evidence-based Medicine)

02.02.2021

Références

1. Boutron I, Dutton S, Ravaud P et al. Reporting and Interpretation of Randomized Controlled Trials With Statistically Nonsignificant Results for Primary Outcomes. JAMA 2010;303(20):2058-64

2. Yavchitz A, Ravaud P, Altman DG et al. A new classification of spin in systematic reviews and meta-analyses

was developed and ranked according to the severity. *J Clin Epidemiol* 2016;75:56-65

3. Montori VM, Permanyer-Miralda G, Ferreira-González I et al. Validity of composite end points in clinical trials. *BMJ* 2005;330:594–6.

# 4. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, Version 6.1. [www.training.cochrane.org/handbook](http://www.training.cochrane.org/handbook) Section 8.4.4

1. En utilisant le calculateur online EBM Tools ([www.ebm-tools.knowledgetranslation.net/calculator](http://www.ebm-tools.knowledgetranslation.net/calculator) ) on obtient les mêmes valeurs pour les OR et leur IC 95% mais avec p = 0.049 au lieu de 0.04 et p = 0.093 au lieu de 0.08 [↑](#footnote-ref-1)
2. [www.colcorona.net](http://www.colcorona.net), FAQ [↑](#footnote-ref-2)