Colchicine en COVID

Article d'intérêt:

Spyridon G Deferos et al, Effect of Colchicine vs Standard Care on Cardiac and Inflammatory Biomarkers and Clinical Outcomes in Patients Hospitalized With Coronavirus Disease 2019: The GRECCO-19 Randomized Clinical Trial JAMA Netw Open. 2020 Jun 1;3(6):e2013136. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.13136. PMID: 32579195

Les pandémies laissent très peu de temps aux investigateurs pour planifier des études cliniques de bonne qualité méthodologique, qui contribueront de manière significative à la prise de décision. L'une des façons d'accélérer les étapes pour parvenir à démontrer un bénéfice clinique consiste à choisir des molécules déjà en marché, dont on a déjà un bon aperçu du profil de sécurité et avec lesquelles on peut estimer une dose efficace. Le choix de la colchicine par ses propriétés anti-inflammatoires semble attrayant pour contrecarrer la tempête de cytokines engendrée par le SARS-Cov-2.

Deferos et al, ont réalisé une étude randomisée multicentrique en Grèce. Cent-dix patients ont été recrutés sur les 180 planifiés au départ (la courbe s'étant aplatie). Les patients ont été randomisés 1:1 en 2 groupes. Cinquante-quatre malades ont reçu le traitement usuel et 56 le traitement expérimental, qui consistait en une dose de charge de 1,5 mg de colchicine, suivi d'une dose de 0,5 mg une heure plus tard, suivi d'un traitement d'entretien de 0,5 mg deux fois par jour pour trois semaines. Aucun usage de placebo n'a été administré dans cette étude.

La population de patients sélectionnés devait avoir un test de SARS-Cov-2 positif et au moins 2 des 5 symptômes suivants : 1) une toux soutenue, 2) un mal de gorge soutenu, 3) une anosmie et/ou agueusie, 4) asthénie/fatigue, 5) PaO₂ < 95 mmHg à l'air ambiant. Étaient exclus les femmes enceintes ou qui allaitaient, les insuffisants hépatiques, les insuffisants rénaux avec un débit glomérulaire < 20 mL/min/1,73m² et un les patients avec QT corrigé ≥ 450 msec.

L'issue clinique principale étudiée était l'élévation de troponines hypersensibles au-delà de trois fois la normale et le temps requis pour que la protéine C réactive augmente de 3 fois la limite supérieure, ainsi que le temps pour noter une détérioration clinique de deux niveaux sur une échelle World Health Organisation R&D Blueprint Ordinal Clinical Scale évaluée à l'entrée de l'étude et trois semaines plus tard ou à la libération si elle survient avant.

La randomisation et l'assignation ont été pratiquées de manière adéquate. Les issues de la phase biochimique précoce se sont révélées semblables pour la troponine hypersensible et pour la protéine C réactive, mais l'issue de la phase clinique a démontré une différence significative selon les auteurs. Sept patients ont présenté une détérioration clinique dans le groupe contrôle, contre seulement un dans le groupe colchicine » on obtient donc un rapport de cote de 0.11; (95% CI, 0.01-0,96; *P* = .02). Par contre, le groupe colchicine présentait plus de diarrhée (46% versus 18% (*p* < 0,003). Fait à noter, tous les marqueurs pronostics suivis dans cette étude (créatinine, plaquettes, lymphocytes, d-dimères, etc.) ont migré, de manière significative

ou non, du côté favorable dans le groupe colchicine, ce qui ajoute un élément de crédibilité à l'effet réel.

Cependant, **le très faible nombre d'événements répertoriés dans cette étude laisse les résultats statistiquement fragiles.** En effet, l'index de fragilité(1) n'est seulement que de 1, i.-e. qu'il ne s'agit que d'ajouter un événement dans le groupe colchicine pour que la valeur p ne s'élève au-dessus de la barre du 0,05. Par ailleurs, certains auteurs recommandent présentement un seuil de signification plus strict, $p < 0,005$, pour prétendre à une découverte lors d'une première étude sur un sujet spécifique, de manière à pallier la crise actuelle du manque de reproductibilité des études cliniques. (2)

De plus, bien qu'aucun cas ne soit rapporté dans cette étude, il ne faut pas négliger le potentiel extrêmement dangereux de la colchicine, lorsque prise en dose toxique.

En somme, cette étude de qualité méthodologique adéquate laisse entrevoir un possible effet favorable de la colchicine dans le traitement de la COVID-19. Cependant, les limitations statistiques ne permettent pas à ce stade de considérer ces données comme la preuve d'un effet démontré. Plusieurs autres études en cours, dont COLCORONA et COLHEART-19, devraient contribuer à résoudre ces difficultés.

Auteur : Dr Pierre La Rochelle

Révision : Laurence Baril, Pierre-Gilles Blanchard

1. Walsh M, Srinathan SK, McAuley DF, Mrkobrada M, Levine O, Ribic C, et al. The statistical significance of randomized controlled trial results is frequently fragile: a case for a Fragility Index. *J Clin Epidemiol.* 2014;67(6):622-8.
2. Benjamin DJ, Berger JO, Johannesson M, Nosek BA, Wagenmakers EJ, Berk R, et al. Redefine statistical significance. *Nat Hum Behav.* 2018;2(1):6-10.