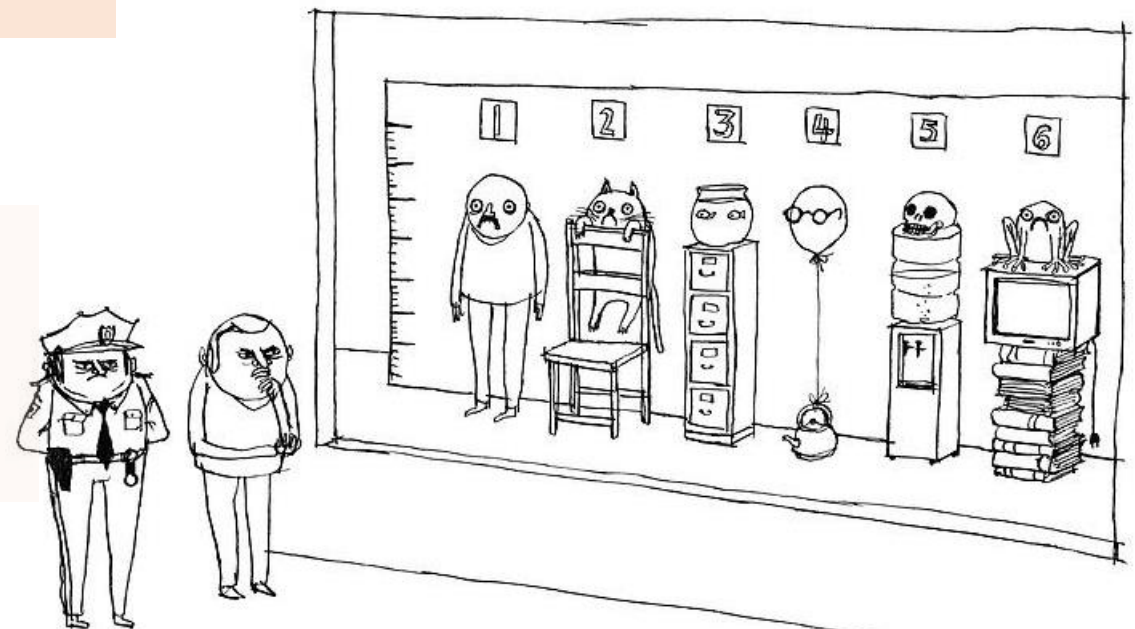


Essais cliniques (études de cas)

Prof. Christophe COMBESCURE

Unité d'Appui Méthodologique du CRC

Hôpitaux Universitaires de Genève & Faculté de Médecine



Diapositives de Prof. Angèle GAYET-AGERON, adaptées du Prof. Thomas PERNEGER

Révision: Essai clinique randomisé

- Méthode de référence pour évaluer une intervention médicale
- Question **PICO**: est-ce que l'**i**ntervention améliore le critère d'évaluation (**o**utcome) dans une **p**opulation donnée, en **c**omparaison avec la pratique courante (ou le placebo)

Révision: Essai clinique randomisé

- Méthode de référence pour évaluer une intervention médicale
- Question PICO: est-ce que l'intervention améliore le critère d'évaluation (*outcome*) dans une population donnée, en comparaison avec la pratique courante (ou le placebo)
- **Randomisation**: vise à rendre les groupes comparables (mais ceci n'est vrai qu'en moyenne, sur des grands échantillons)

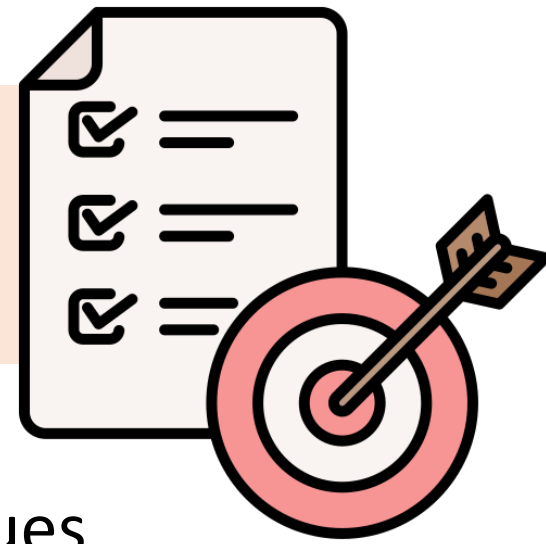
Révision: Essai clinique randomisé

- Méthode de référence pour évaluer une intervention médicale
- Question PICO: est-ce que l'intervention améliore le critère d'évaluation (*outcome*) dans une population donnée, en comparaison avec la pratique courante (ou le placebo)
- Randomisation: vise à rendre les groupes comparables (mais ceci n'est vrai qu'en moyenne, sur des grands échantillons)
- **Insu** (*blinding*) permet
 - d'assurer une prise en charge équivalente des groupes comparés
 - d'éviter des biais de mesure ou d'analyse (interprétation des résultats)
 - Insu peut concerner les patient-es, chercheur-ses, soignant-es, statisticien-nes

Révision: Essais suite

- **Placebo** permet de
 - Neutraliser l'effet placebo (bénéfice aspécifique du traitement)
 - Permettre l'insu
- **Dissimulation de l'allocation** (on ne sait pas dans quel groupe ira le-a prochain-e patient-e) empêche la manipulation du recrutement
- **Pré-spécification** du critère d'évaluation principal (*outcome*) et de l'analyse principale empêche la manipulation de l'analyse
- **Analyse en «*intention-to-treat*»** (selon la randomisation) est recommandée

Objectifs du cours

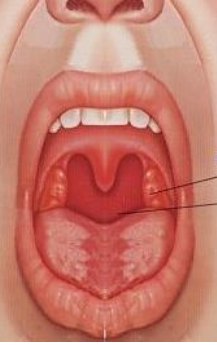


- Consolider la compréhension des principes des essais cliniques
- Illustrer les pièges & difficultés des études sur l'efficacité des traitements

Vous ne devez pas mémoriser les exemples illustratifs!



Cas 1: Dexaméthasone et pharyngite



1. Comparaison au temps 0 (ou «baseline», ou avant traitement)
2. Mesures d'association entre traitement et *outcome*
3. Interprétation des résultats, valeurs p et intervalles de confiance

Effect of Oral Dexamethasone Without Immediate Antibiotics vs Placebo on Acute Sore Throat in Adults

A Randomized Clinical Trial

IMPORTANCE Acute sore throat poses a significant burden on primary care and is a source of inappropriate antibiotic prescribing. Corticosteroids could be an alternative symptomatic treatment.

OBJECTIVE To assess the clinical effectiveness of oral corticosteroids for acute sore throat in the absence of antibiotics.

DESIGN, SETTING, AND PARTICIPANTS Double-blind, placebo-controlled randomized trial (April 2013-February 2015; 28-day follow-up completed April 2015) conducted in 42 family practices in South and West England, enrolled 576 adults recruited on the day of presentation to primary care with acute sore throat not requiring immediate antibiotic therapy.

INTERVENTIONS Single oral dose of 10 mg of dexamethasone (n = 293) or identical placebo (n = 283).

MAIN OUTCOMES AND MEASURES Primary: proportion of participants experiencing complete resolution of symptoms at 24 hours. Secondary: complete resolution at 48 hours, duration of moderately bad symptoms (based on a Likert scale, 0, normal; 6, as bad as it could be), visual analog symptom scales (0-100 mm; 0, no symptom to 100, worst imaginable), health care attendance, days missed from work or education, consumption of delayed antibiotics or other medications, adverse events.

RESULTS Of 565 eligible randomized participants (median age, 34 years [interquartile range, 26.0-45.5 years]; 75.2% women; 100% completed the intervention), 288 received dexamethasone and 277, placebo. At 24 hours, participants receiving dexamethasone were not more likely than those receiving placebo to have complete symptom resolution. Results were similar among those who were not offered an antibiotic prescription and those who were offered a delayed antibiotic prescription. At 48 hours, more participants receiving dexamethasone than placebo had complete symptom resolution. This difference also was observed in patients not offered delayed antibiotics. There were no significant differences in any other secondary outcomes.

	Total/No. (%)		Risk Difference, % (95% CI)	RR (95% CI)	P Value
	Dexamethasone (n = 288)	Placebo (n = 277)			
Resolution of Symptoms at 24 h (Primary Outcome)					
Overall	65 (22.6)	49 (17.7)	4.7 (-1.8 to 11.2)	1.28 (0.92-1.78)	.14
Resolution of Symptoms at 48 h (Secondary Outcomes)					
Overall	102 (35.4)	75 (27.1)	8.7 (1.2 to 16.2)	1.31 (1.02-1.68)	.03
No antibiotic prescription	65/173 (37.6)	46/169 (27.2)	10.3 (0.6 to 20.1)	1.37 (1.01-1.87)	.046

CONCLUSIONS AND RELEVANCE Among adults presenting to primary care with acute sore throat, a single dose of oral dexamethasone compared with placebo did not increase the proportion of patients with resolution of symptoms at 24 hours. However, there was a significant difference at 48 hours.

TRIAL REGISTRATION [isrctn.org](https://www.isrctn.com/ISRCTN1735450) Identifier: [ISRCTN1735450](https://www.isrctn.com/ISRCTN1735450)

1. Comparaison au temps 0 (extrait)

Table 1. Baseline Characteristics of Eligible Patients

	All Patients	
	Dexamethasone (n = 288)	Placebo (n = 277)
Age, median (IQR), y	33.7 (26.3-45.8)	34.3 (26.0-45.0)
Men, No. (%)	67 (23.3)	73 (26.4)
Working or in school, No. (%)	217 (75.3)	217 (78.3)
Smoker, No. (%)	52 (18.1)	51 (18.4)
Duration of sore throat, mean (SD), d	3.86 (1.67)	3.91 (1.79)
Duration of pain on swallowing, median (IQR), d	3 (2-4)	3 (2-4)
Pharyngeal inflammation, No. (%)	254 (88.2)	248 (89.5)
Self-report of moderate or severe sore throat, No. (%)	277 (96.2)	268 (96.8)
Self-report of moderate or severe difficulty swallowing, No. (%)	198 (68.9)	196 (70.8)
Tonsils visible on examination, No. (%)	201 (69.8)	190 (68.6)
Purulent tonsils, No. (%)	30 (10.4)	31 (11.2)
Temperature, mean (SD), °C	36.8 (0.5)	36.8 (0.6)

1. Est-ce que les groupes sont strictement identiques ? **Non !**
2. Est-ce que les groupes sont suffisamment semblables pour que leur comparaison sur la guérison soit valable? **Probablement oui (avis clinique)**
3. Pourquoi ne fait-on pas de test statistique sur ces comparaison initiales?

1. Comparaison au temps 0

Table 1. Baseline Characteristics of Eligible Patients

	All Patients	
	Dexamethasone (n = 288)	Placebo (n = 277)
Age, median (IQR), y	33.7 (26.3-45.8)	34.3 (26.0-45.0)
Men, No. (%)	67 (23.3)	73 (26.4)
Working or in school, No. (%)	217 (75.3)	217 (78.3)
Smoker, No. (%)	52 (18.1)	51 (18.4)
Duration of sore throat, mean (SD), d	3.86 (1.67)	3.91 (1.79)
Duration of pain on swallowing, median (IQR), d	3 (2-4)	3 (2-4)
Pharyngeal inflammation, No. (%)	254 (88.2)	248 (89.5)
Self-report of moderate or severe sore throat, No. (%)	277 (96.2)	268 (96.8)
Self-report of moderate or severe difficulty swallowing, No. (%)	198 (68.9)	196 (70.8)
Tonsils visible on examination, No. (%)	201 (69.8)	190 (68.6)
Purulent tonsils, No. (%)	30 (10.4)	31 (11.2)
Temperature, mean (SD), °C	36.8 (0.5)	36.8 (0.6)

1. Est-ce que les groupes sont strictement identiques ?
2. Est-ce que les groupes sont suffisamment semblables pour que leur comparaison sur la guérison soit valable?
3. **Pourquoi ne fait-on pas de test statistique sur ces comparaison initiales?**
 - On sait que l'hypothèse nulle est vraie: les patient-es représentent la même population & ont été réparti-es au hasard
 - On s'attendrait à 5% de résultats statistiquement significatifs, qui seraient tous des erreurs de type 1 !

2. Mesures d'association

- Définition: on dit que A et B sont **associées** si la distribution de A dépend de la valeur de B (et vice-versa)
- Exemples:
 - **La probabilité de guérison dépend du traitement reçu**
 - Fumer est associé avec un risque élevé de cancer du poumon
 - Les personnes plus grandes sont en moyenne plus lourdes
- Absence d'association
 - Les groupes sanguins ABO ont la même répartition chez les hommes et les femmes
- Comment on détecte (on rapporte) une association?
 - **Différence de moyennes** ($\bar{m}_1 - \bar{m}_0$)
 - **Différence de proportions** ($p_1 - p_0$) ou **ratio de proportions** ($\frac{p_1}{p_0}$)
 - **Corrélation** entre variables continues (r)

Comparaison de proportions (différence ou ratio)

- Proportion observée de patient-es guéri-es = estimateur du « risque » de guérison = R
 - Dans le groupe dexaméthasone: R_1
 - Dans le groupe placebo: R_0
- Mesures d'association des essais cliniques
 - **Différence de risque** (proportions): $DR = R_1 - R_0$
 - **Risque relatif** (ratio de proportions): $RR = R_1/R_0$
- Hypothèse **nulle** (dexaméthasone sans effet) testée
 - $DR=0$
 - $RR=1$
- Pour tester l'hypothèse nulle → Test: χ^2 (chi2)

	Guéri-es	Non-guéri-es
Dexaméthasone	R_1	$1 - R_1$
Placebo	R_0	$1 - R_0$

3. Interprétation des résultats à 24h

- *Outcome* primaire: **résolution des symptômes à 24h**

- Dexaméthasone: $65/288 = 22.6\%$
- Placebo: $49/277 = 17.7\%$
- **Différence de risque: $22.6\% - 17.7\% = 4.9\%$**

	Total/No. (%)	
	Dexamethasone (n = 288)	Placebo (n = 277)
Resolution of Symptoms at 24 h (Primary Outcome)		
Overall	65 (22.6)	49 (17.7)

- **Interprétation clinique**

- 4.9% de différence: **est-ce peu ou beaucoup?**
- **Si j'étais une patiente, prendrais-je ce traitement?**
 - Selon le protocole, les investigateur-rices *voulaient détecter une amélioration d'au moins 18%* (calcul de la taille d'échantillon).
 - Il-elles pensaient donc qu'une **différence <18% était peu importante !**

3. Interprétation: incertitude quant à l'effet réel

- Résolution des symptômes à 24h
 - Dexaméthasone: 22.6%, Placebo: 17.7%
 - Différence de risque: $22.6\% - 17.7\% = 4.9\%$ (-1.8% à 11.2%)
- Pourquoi l'intervalle de confiance? Le calcul effectué est précis
L'intervalle de confiance **ne concerne pas le résultat observé** (=estimateur), mais le **paramètre**, la valeur vraie non-observée de l'effet de la dexaméthasone (= intervalle de compatibilité)
- La valeur de ce paramètre se trouve entre -1.8% et 11.2% alors quelle interprétation ?
 - Il se peut que l'effet soit **un peu délétère** (-1.8% de guérison)
 - Il se peut **que le bénéfice aille jusqu'à +11.2% de guérison**
 - Il se peut **que l'effet soit nul** (0% est dans l'intervalle)...
 - Toutes ces valeurs sont **en-dessous de l'effet postulé à 18% !!**
 - Cette méthode d'estimation est erronée 1 fois sur 20... (erreur de type 1)

3. Interprétation: test statistique & valeur p

- Différence de risque: 4.9% (-1.8% à 11.2%), **p=0.14**
 - Hypothèse nulle: Différence de risque = 0%
 - **Interprétation de la valeur p:** si la dexaméthasone n'avait aucun effet, et qu'on répétait l'étude, une différence entre les groupes de 4.9% ou plus surviendrait dans 14% des cas
 - **2 interprétations possibles du résultat:**
 1. *La dexaméthasone est inefficace* (H_0 est vraie) et on a observé un résultat compatible avec cette hypothèse
 2. *La dexaméthasone est efficace* (H_a est vraie: 18% d'amélioration) *mais* est survenue une erreur de type 2; en effet un résultat non-significatif peut arriver avec une probabilité de 0.10 (puissance fixée à 90%) sous H_a
- ➔ On ne sait pas quelle explication est juste, mais **par convention on garde la 1^{ère}**

3. Interprétation des résultats à 48h (*outcome* secondaire)

- *Outcome* secondaire: **résolution des symptômes à 48h**
 - Dexaméthasone: $102/288 = 35.4\%$
 - Placebo: $75/277 = 27.1\%$
 - **Différence de risque:** $35.4\% - 27.1\% = 8.3\%$ (1.2% à 16.2%), $p=0.03$
 - Le gain de guérison à 48h attribuable à la dexaméthasone est entre 1.2% et 16.2% (toutes <18% donc peu importantes cliniquement selon les investigateur-rices)
 - **Interprétation de la valeur p:** si la dexaméthasone était inefficace, on verrait une différence de 8.3% ou plus grande seulement 3% du temps
 - Donc, de 2 choses l'une:
 - La dexaméthasone est inefficace et on a vu un événement rare (erreur de type 1 fixée à 5%)
 - La dexaméthasone est efficace ! (on rejette l'hypothèse nulle et on accepte H_a)
- On ne sait pas quelle explication est juste, mais **par convention on garde la 2^e**

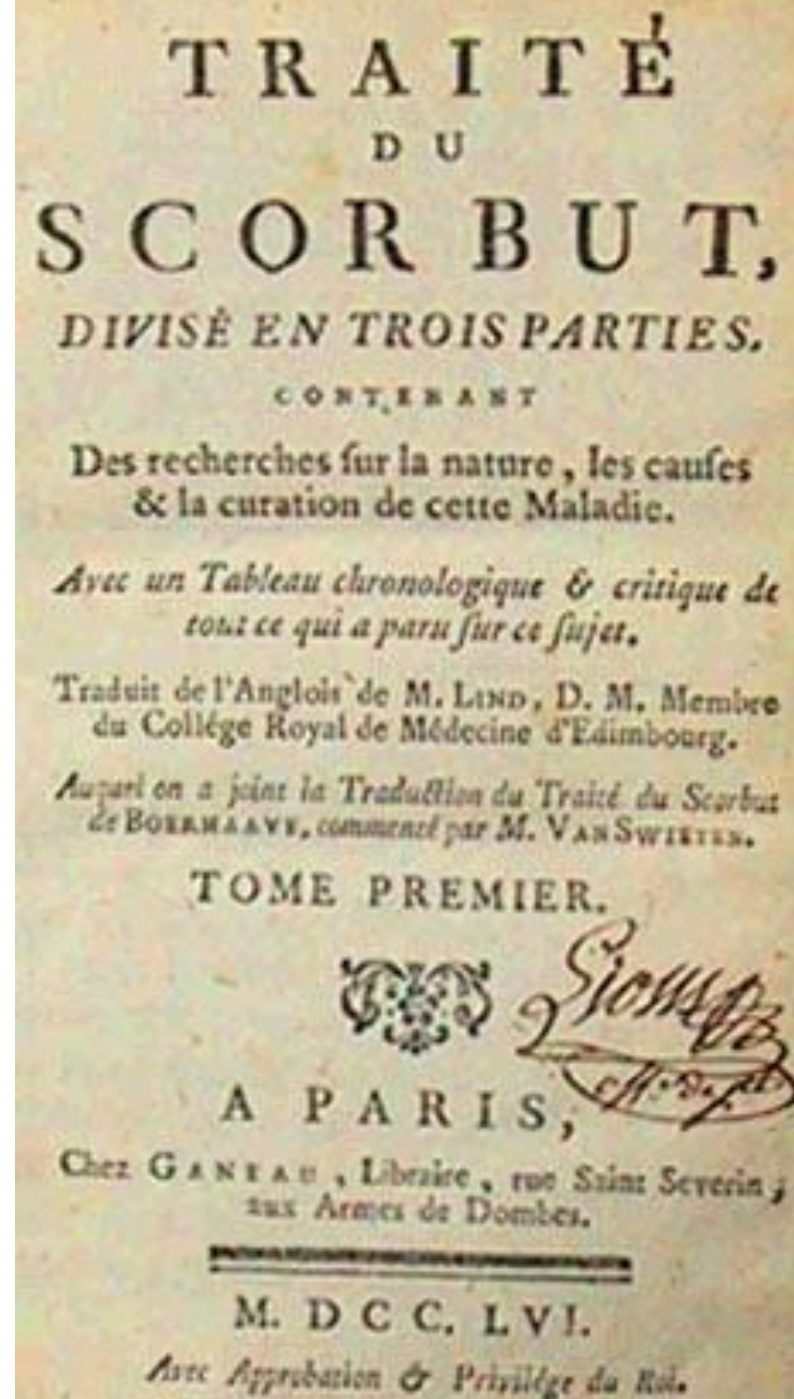
Cas 2: Scorbut chez les marins



- Vaisseau « Salisbury », après 10 semaines en mer, 80 marins sur 350 sont atteints de scorbut (déficience en Vitamine C)
- James Lind, médecin naval, mène une étude (le premier essai clinique !)
- Dès le 20 mai 1747, il traite 12 marins malades « *as similar as I could find* »
 - 2 avec du cidre (0.9 litre/j)
 - 2 avec 3×25 gouttes de vitriol, à jeun
 - 2 avec 3×2 c-à-s de vinaigre, à jeun
 - 2 avec de l'eau de mer
 - 2 avec 2 oranges + 1 citron (pdt 6 jours)
 - 2 avec un élixir contenant ail, graines de moutarde, baume du Pérou, myrrhe, purge quotidienne

Impact?

- Après une semaine les 2 marins ayant reçu des oranges & citrons **sont guéris**
- Pourtant, Lind n'est pas impressionné...
 - son Traité est publié en **1753**
 - inclut nombre de théories sur les origines et traitements du scorbut
 - essai clinique prend 4 pages sur 450
- La Royal Navy non plus...
 - Elle introduit les citrons dans l'alimentation des marins en **1795**, **42 ans plus tard...**



Que nous a appris James Lind ?



- **Expérimentation:** manipulation délibérée de variables importantes (ici, 6 traitements)
- **Tentative de contrôler les effets de confusion** («*cas similaires*»)
- **Mais...**
 - Pas de consentement éclairé (principe éthique)
 - Très petits groupes, aucune maîtrise des erreurs d'échantillonnage
 - Attribution aux groupes non-aléatoire (pas de randomisation)
 - Pas d'insu
 - Évaluation des résultats non-standardisée
 - Pas de communication claire des résultats

Cas 3: Streptomycine et tuberculose

BRITISH MEDICAL JOURNAL

LONDON SATURDAY OCTOBER 30 1948

STREPTOMYCIN TREATMENT OF PULMONARY TUBERCULOSIS A MEDICAL RESEARCH COUNCIL INVESTIGATION

The Control Scheme

Determination of whether a patient would be treated by streptomycin and bed-rest (S case) or by bed-rest alone (C case) was made by reference to a statistical series based on random sampling numbers drawn up for each sex at each centre by Professor Bradford Hill; the details of the

series were unknown to any of the investigators or to the co-ordinator and were contained in a set of sealed envelopes, each bearing on the outside only the name of the hospital and a number. After acceptance of a patient by the panel, and before admission to the streptomycin centre, the appropriate numbered envelope was opened at the central office; the card inside told if the patient was to be an S or a C case, and this information was then given to the medical officer of the centre. Patients were not told before admission that they were to get special treatment. C patients did not know throughout their stay in hospital that they were control patients in a special study; they were in fact treated as they would have been in the past, the sole difference being that they had been admitted to the centre more rapidly than was normal. Usually they were not in the same wards as S patients, but the same regime was maintained



Cas 3: Streptomycine et tuberculose

TABLE II.—*Assessment of Radiological Appearance at Six Months as Compared with Appearance on Admission*

Radiological Assessment	Streptomycin Group		Control Group	
Considerable improvement ..	28	51%	4	8%
Moderate or slight improvement	10	18%	13	25%
No material change	2	4%	3	6%
Moderate or slight deterioration	5	9%	12	23%
Considerable deterioration ..	6	11%	6	11%
Deaths	4	7%	14	27%
Total	55	100%	52	100%

P value (Fisher): 0.009

Results at End of Six Months

Four of the 55 S patients (7%) and 14 of the 52 C patients (27%) died before the end of six months. The difference between the two series is statistically significant; the probability of it occurring by chance is less than one in a hundred.

Faux!!

Acquis de l'essai streptomycine

- **Randomisation** (série statistique aléatoire)
- **Dissimulation de l'allocation** future (enveloppes scellées)

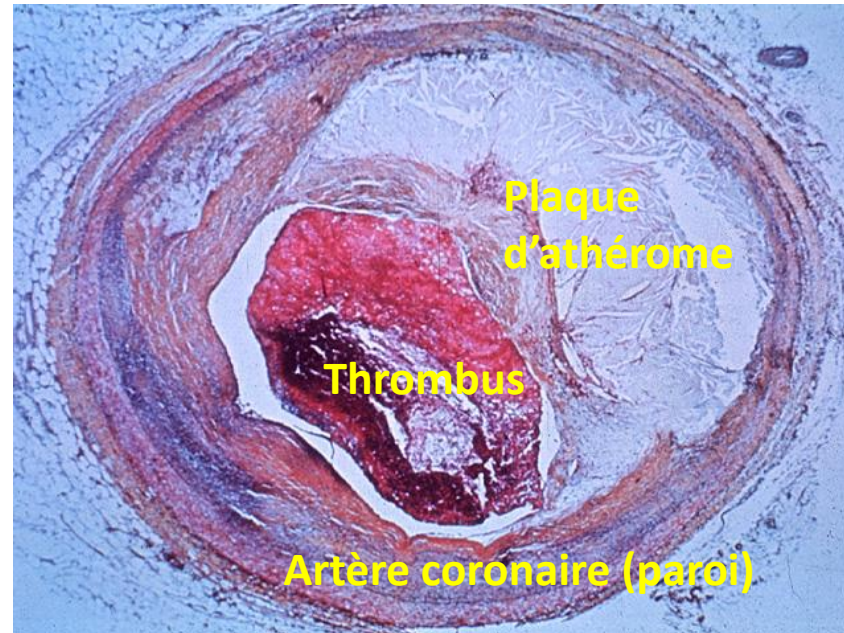
Mais...

- Pas d'information adéquate des participant-es (consentement éclairé requis)
- Pas d'insu
- Pas de pré-spécification du critère de jugement (*outcome*)
- Interprétation incorrecte de la valeur p

Cas 4: Infarctus du myocarde



- **Mécanisme:** caillot (**thrombus**) obstruant une artère coronaire, souvent sur rupture de plaque d'athérome
- **Streptokinase:** enzyme bactérienne qui dissout le caillot
- **Aspirine** inhibe l'agrégation des plaquettes, qui participent au thrombus
- Evaluation de deux traitements **seuls** ou **combinés**



Autre design:
essai factoriel

ISIS-2 Lancet 1988;332:349-60

- **Question de recherche:** est-ce que la **streptokinase** i.v. ou l'**aspirine** p.o. réduisent la **mortalité cardiovasculaire** chez des patient-es avec **infarctus** du myocarde récent (<24h)?
- **Essai clinique du type « factoriel » à 4 groupes** (>17'000 patientes et patients)
 - Perfusion **Streptokinase** & comprimé **Aspirine** (groupe 1: traitements **A** & **B**)
 - Perfusion **Streptokinase** & comprimé **placebo** (groupe 2: traitement **A** & placebo de B)
 - Perfusion **placebo** & comprimé **Aspirine** (groupe 3: placebo de A & traitement **B**)
 - Perfusion **placebo** & comprimé **placebo** (groupe 4: placebo de A & placebo de B)
- Critère de jugement principal (*outcome*):
 - **Mortalité cardio-vasculaire à 35 jours**



Résultat principal: mortalité vasculaire à 35 jours

Streptokinase:

- Oui: 9.2%
- Non: 12.0%

Aspirine:

- Oui: 9.4%
- Non: 11.8%

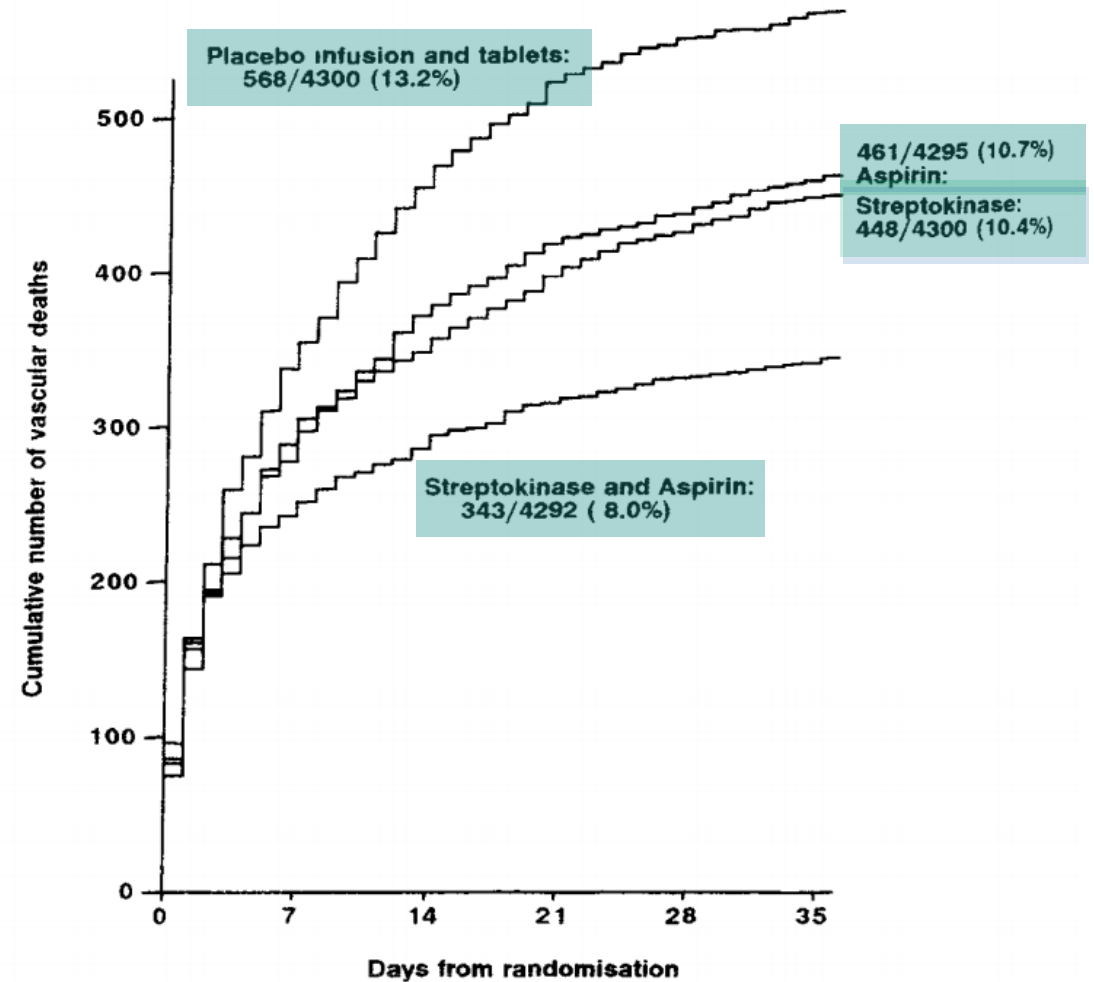
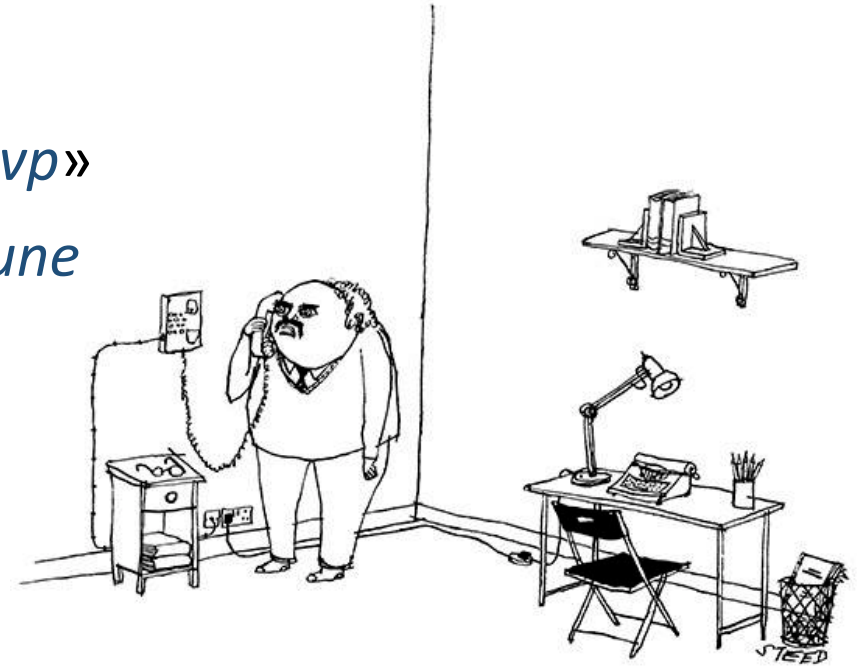


Fig 4—Cumulative vascular mortality in days 0–35.

La petite histoire derrière les résultats présentés...

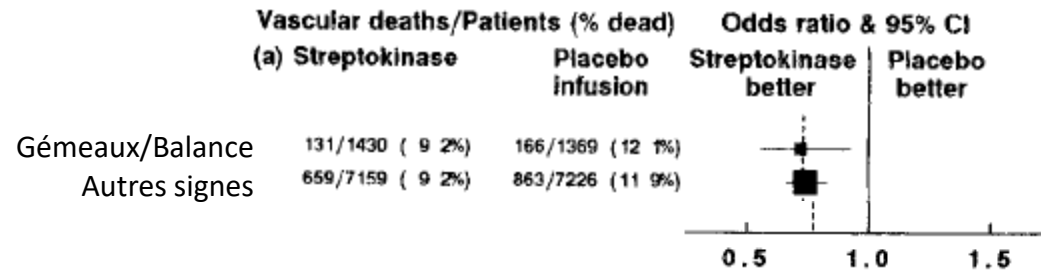
Débat entre le journal Lancet et les auteur-rices

- *Lancet*: «Montrez-nous des analyses de sous-groupe svp»
- *Auteur-rices*: «On n'a pas prévu d'en faire, il n'y a aucune raison de penser que ces traitements marchent différemment dans des sous-groupes!»
- *Lancet*: «On veut des **sous-groupes!!**»
- *Auteur-rices*: «Bon, puisque vous insistez...»

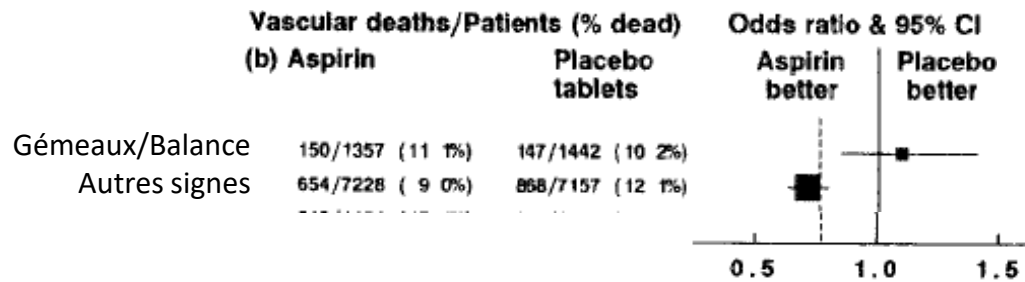


“ ‘Thank you for sending us your manuscript,’ she exclaimed. ‘You’re welcome,’ I retorted. ‘Unfortunately, it’s not what we are looking for,’ she opined. ‘How disappointing,’ I remarked.”

Analyse de sous-groupes non-pré-spécifiés

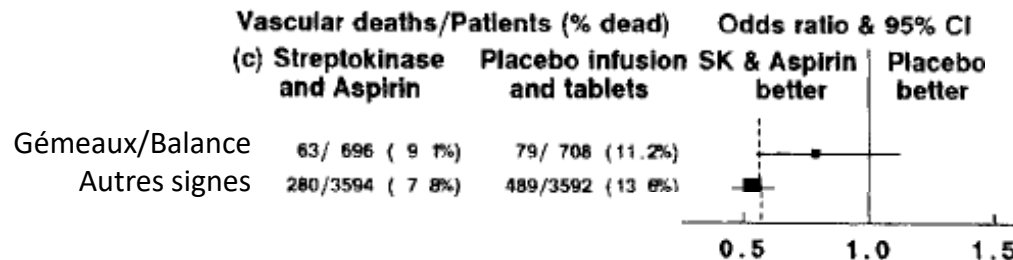


Groupe Streptokinase
Aucune différence d'effet



Groupe Aspirine

l'effet
Erreur de type 1 !!
sur-risque de mortalité...



Groupe Streptokinase & Aspirine
Aucune différence d'effet

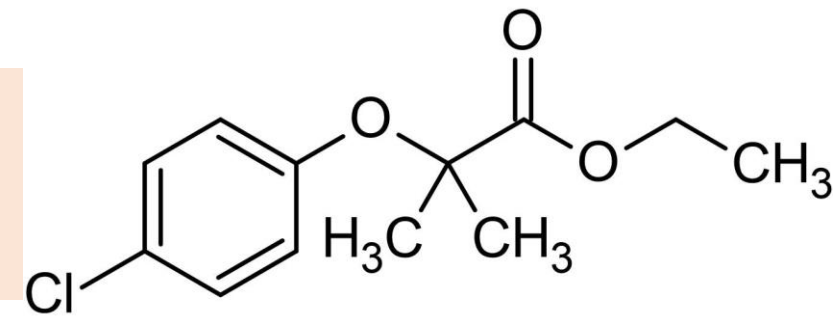
Acquis d'ISIS-2

- Excellente illustration d'une erreur de type 1
 - **Danger** d'effectuer des analyses de sous-groupes sans piste solide et **non pré-spécifiées !**
 - **Poids des journaux/éditeurs** dans la communication scientifique...

Et aussi...

- Alternative au design parallèle à 2 groupes: design factoriel (2 interventions croisées)
- N énorme pour démontrer des petites différences (important pour la mortalité)
- Sous-représentation des femmes (23% de l'échantillon) ➔ recommandations NIH 1993 pour améliorer la participation des femmes dans les essais cliniques & étudier des différences selon le sexe

Cas 5: Coronary Drug Project



- Essai clinique randomisé multicentrique, 1966-1974
- 8341 **hommes** de 30 à 64 ans avec infarctus du myocarde récent
- 5 bras actifs (médicaments avec effet sur lipides), dont le **clofibrate** (N=1103) & 1 bras **placebo** (N=2789)
- 3×3 comprimés par jour!
- *Outcome*: mortalité à 5 ans
- Adhérence au traitement évaluée par le-a médecin traitant-e tous les 4 mois

Mortalité à 5 ans selon l'adhérence (ou observance ou compliance)

Table 1. Five-Year Mortality in Patients Given Clofibrate or Placebo, According to Cumulative Adherence to Protocol Prescription.

ADHERENCE *	TREATMENT GROUP			
	CLOFIBRATE		PLACEBO	
	<i>no. of patients</i>	<i>% mortality †</i>	<i>no. of patients</i>	<i>% mortality †</i>
<80%	357	24.6±2.3 (22.5)	882	28.2±1.5 (25.8)
≥80%	708	15.0±1.3 (15.7)	1813	15.1±0.8 (16.4)
Total study group	1065	18.2±1.2 (18.0)	2695	19.4±0.8 (19.5)

Différence de 9.6% en faveur des patients qui prennent le traitement
P=0.00011

Donc le clofibrate marche!

!!!

*A patient's cumulative adherence was computed as the estimated number of capsules actually taken as a percentage of the number that should have been taken according to the protocol during the first five years of follow-up or until death (if death occurred during the first five years).

†The figures in parentheses are adjusted for 40 base-line characteristics. The figures given as percentages ±1 S.E. are unadjusted figures whose S.E.'s are correct to within 0.1 unit for the adjusted figures.

Acquis du Coronary Drug Project

- Importance d'une analyse complète, «intention-to-treat» (et pas seulement chez les patients qui ont pris le traitement)
- Importance du placebo
- Danger d'une évaluation de traitement sur des données observationnelles

Cas 6: Hydroxychloroquine & Covid-19

Virology Journal

2005

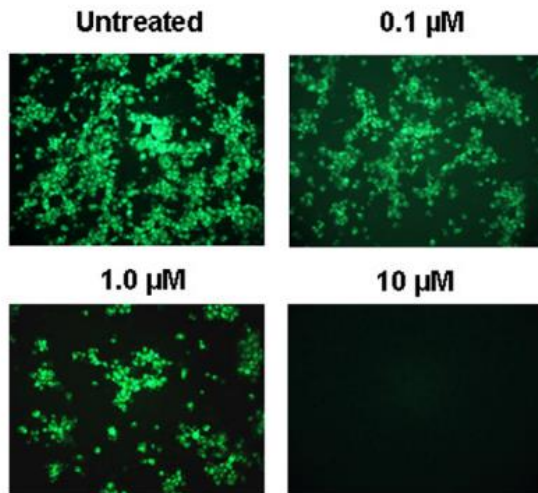


Research

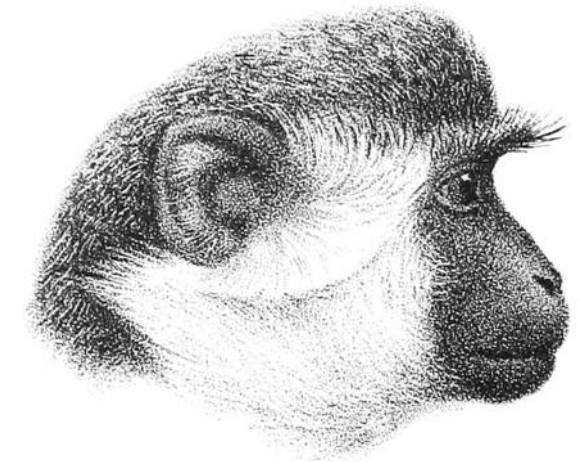
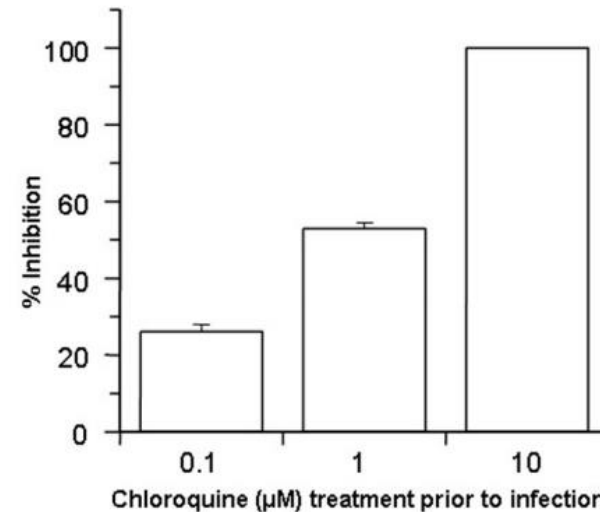
Open Access

Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread

A



B



Cellules Vero E6 du singe vert d'Afrique infectées par SARS-CoV

Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial

Philippe Gautret ^{a, b, S}, Jean-Christophe Lagier ^{a, c, S}, Philippe Parola ^{a, b}, Van Thuan Hoang ^{a, b, d}, Line Meddeb ^a, Morgane Mailhe ^a, Barbara Doudier ^a, Johan Courjon ^{e, f, g}, Valérie Giordanengo ^h, Vera Esteves Vieira ^a, Hervé Tissot Dupont ^{a, c}, Stéphane Honoré ^{i, j}, Philippe Colson ^{a, c}, Eric Chabrière ^{a, c}, Bernard La Scola ^{a, c}, Jean-Marc Rolain ^{a, c}, Philippe Brouqui ^{a, c}, Didier Raoult ^{a, c, k, l}

- Étude comparative **non-randomisée**
- Patient-es traité-es à Marseille, HCQ: 200 mg 3x/j, 10j (N=26)
- Groupe de comparaison de Marseille (patient-es qui ont refusé le ttt ou qui avaient une contre-indication), Nice, Avignon, Briançon (N=16)
- Outcome primaire: négativation du frottis nasal
- Exclusions dans le groupe HCQ

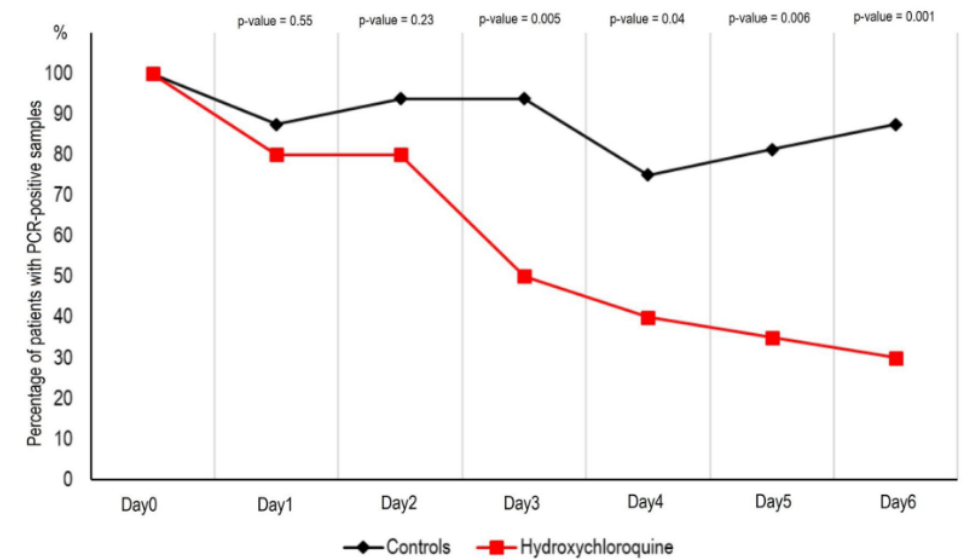


Fig. 1. Percentage of patients with PCR-positive nasopharyngeal samples from inclusion to day6 post-inclusion in COVID-19 patients treated with hydroxychloroquine COVID-19 control patients.



Donald J. Trump
@realDonaldTrump

HYDROXYCHLOROQUINE & AZITHROMYCIN, taken together, have a real chance to be one of the biggest game changers in the history of medicine. The FDA has moved mountains - Thank You! Hopefully they will BOTH (H works better with A, International Journal of Antimicrobial Agents).....

3:13 PM · 21 mars 2020 · Twitter for iPhone

129,7 k Retweets 380,7 k J'aime



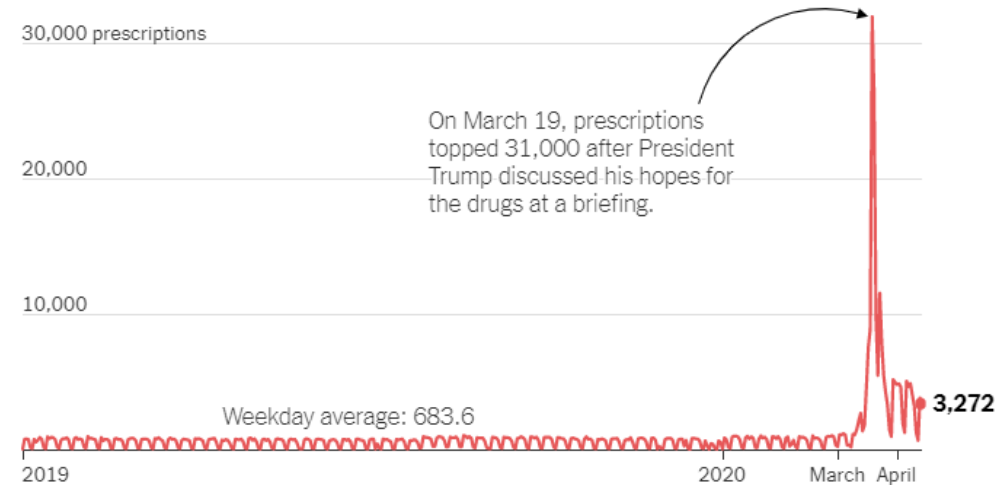
Food and Drug Administration, 28 mars 2020:

Based on the totality of scientific evidence available to FDA, it is reasonable to believe that chloroquine phosphate and hydroxychloroquine sulfate may be effective in treating COVID-19, and that, when used under the conditions described in this authorization, the known and potential benefits of chloroquine phosphate and hydroxychloroquine sulfate when used to treat COVID-19 outweigh the known and potential risks of such products; and

Having concluded that the criteria for issuance of this authorization under 564(c) of the Act are met, I am authorizing the emergency use of chloroquine phosphate and hydroxychloroquine sulfate, as described in the Scope of Authorization section of this letter (Section II) for treatment of COVID-19 when clinical trials are not available, or participation is not feasible, subject to the terms of this authorization.

A Surge in Prescriptions

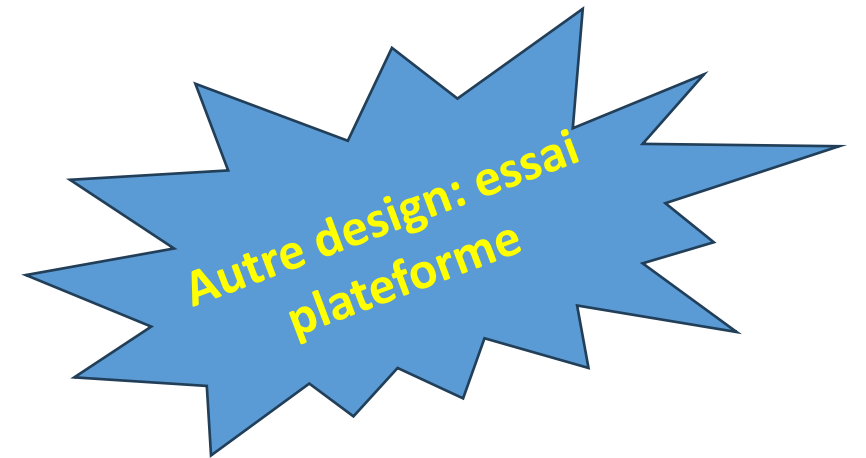
Previously, first-time prescriptions for chloroquine and hydroxychloroquine had been nearly the same for over a year.



Source: IPM.ai, a subsidiary of Swoop

Essai clinique randomisé:

- Essai clinique évaluant plusieurs traitements différents dans le COVID-19
- Multicentrique (Royaume-Uni)
 - 199 sites, >48000 participants
- Pragmatique:
 - Réalisé dans le contexte des soins courants
 - Ouvert (sans placebo ni insu)
 - Outcome simple (**mortalité de toute cause à 28 jours**)
- «Platform trial»
 - Plusieurs bras (k-1 traitements actifs, 1 bras de comparaison)
 - On arrête un bras quand les résultats deviennent convaincants
 - On ajoute des bras au besoin

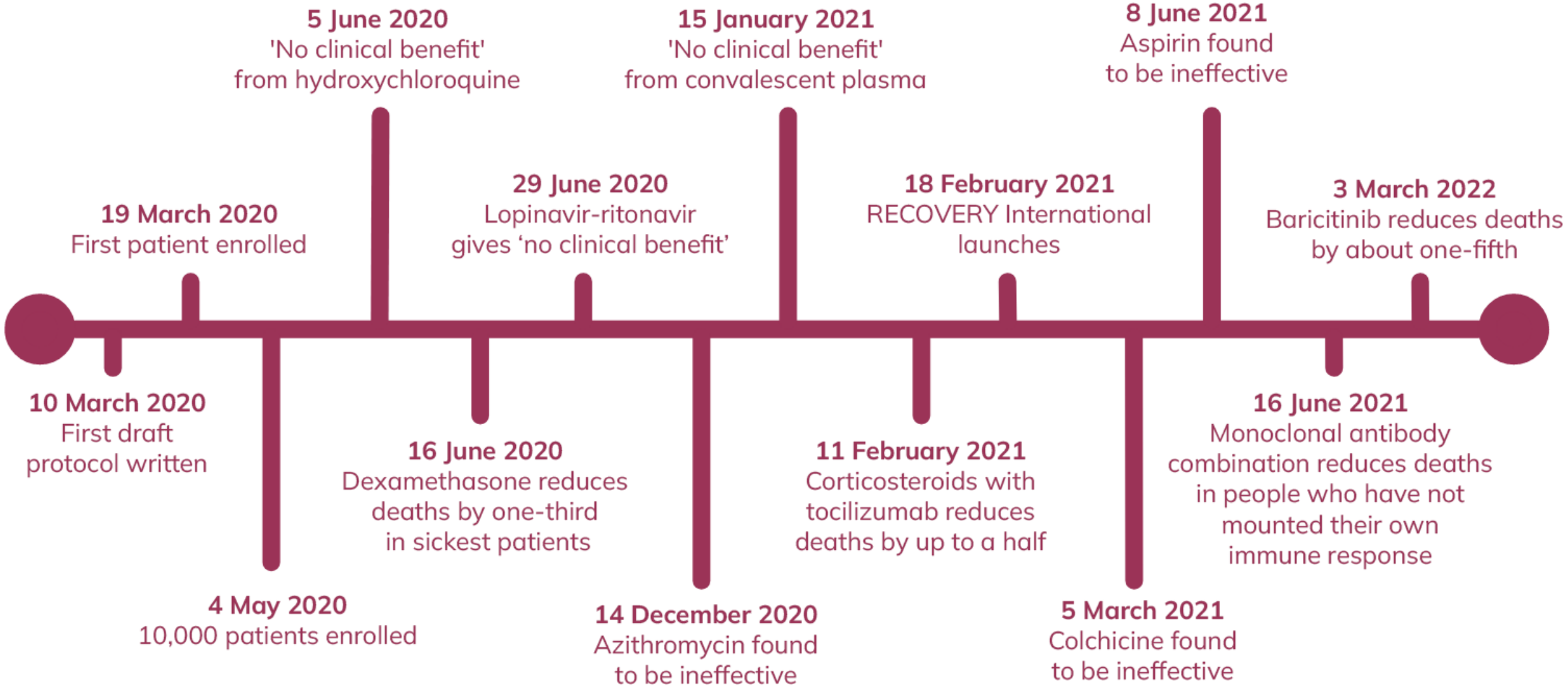




RECOVERY

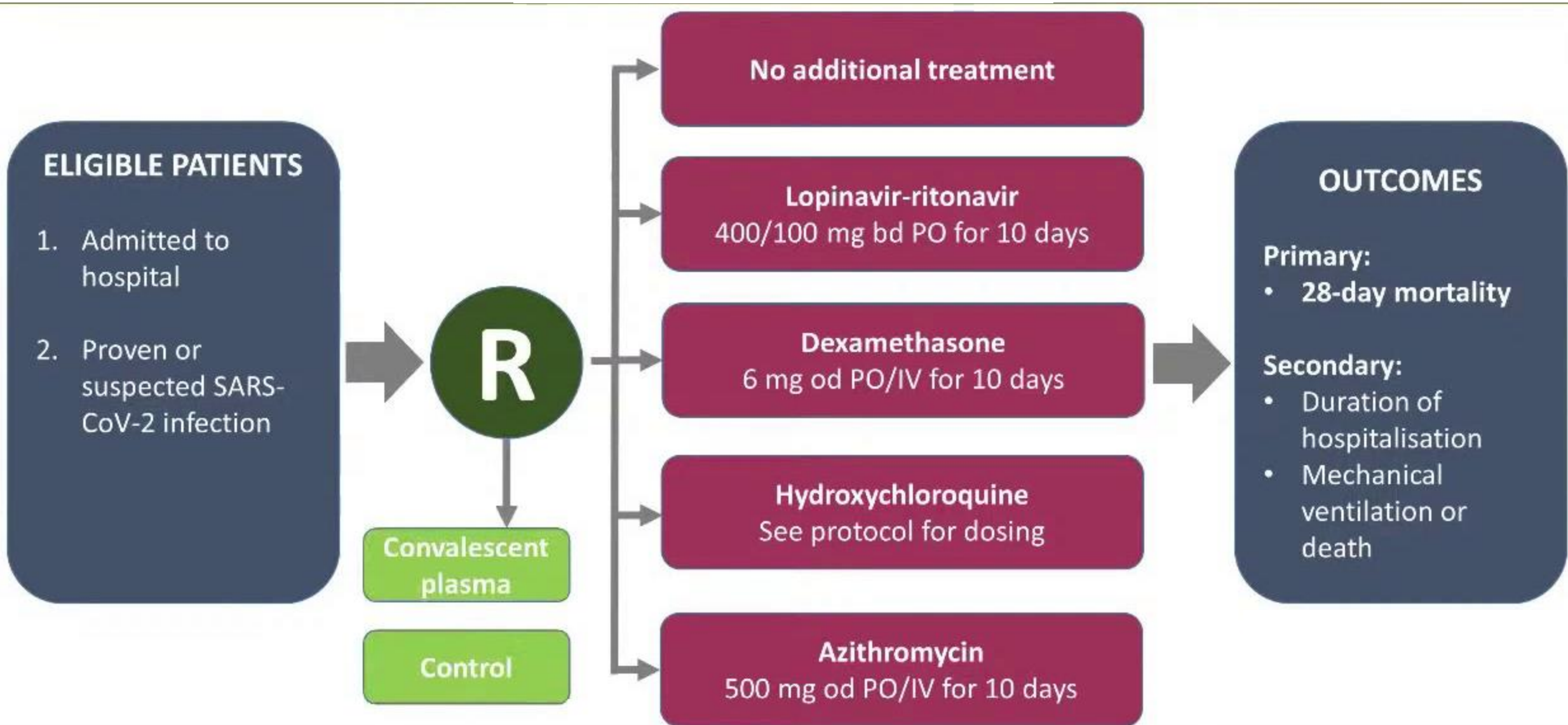
Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy

2 years on



RECOVERY

Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy

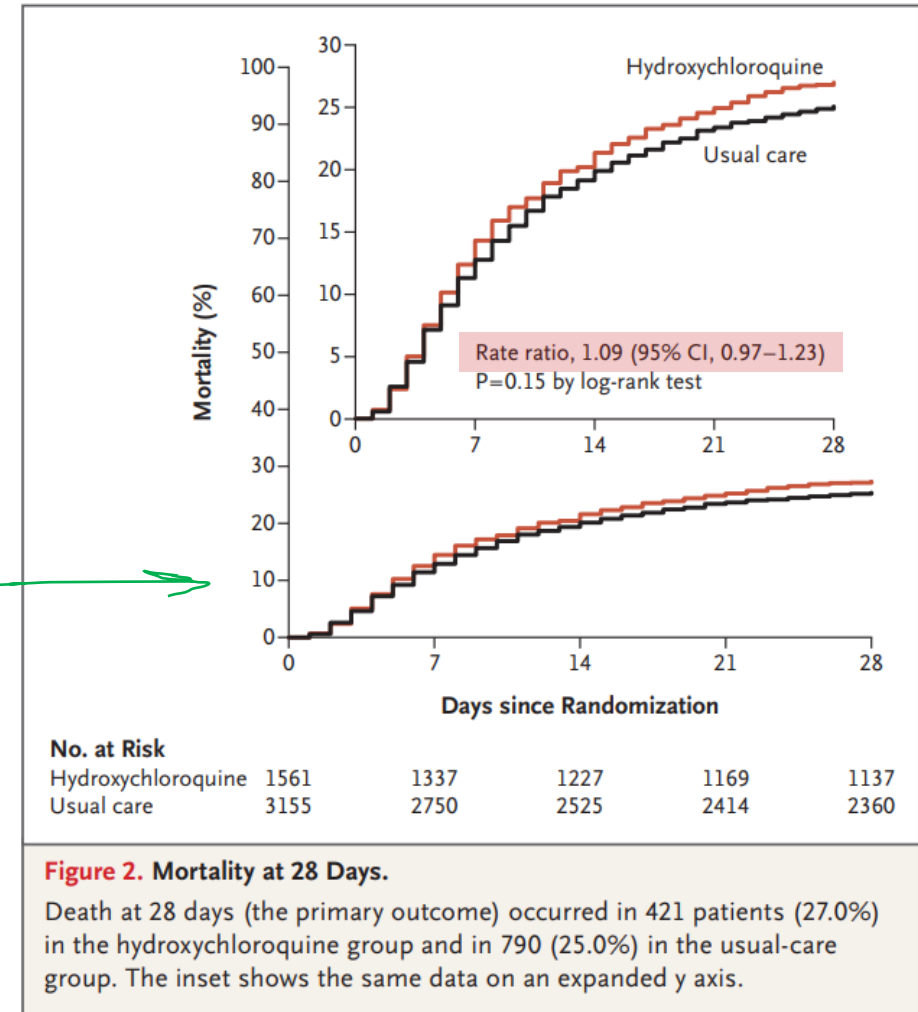


Inefficacité de l'hydroxychloroquine

PRIMARY OUTCOME

Death at 28 days occurred in 421 of 1561 patients (27.0%) in the hydroxychloroquine group and in 790 of 3155 patients (25.0%) in the usual-care group (rate ratio, 1.09; 95% confidence interval [CI], 0.97 to 1.23; P=0.15) (Fig. 2).

*Courbe d'accumulation des décès
Voir cours sur l'analyse de survie*



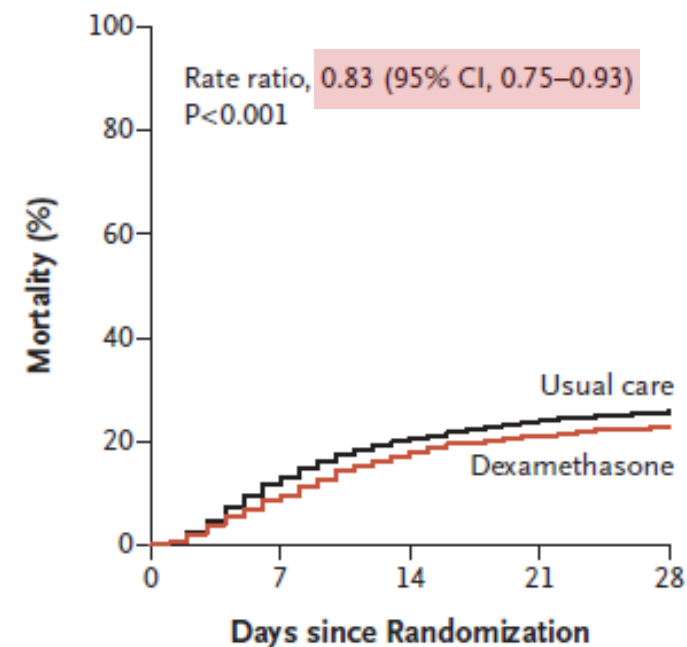
Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19

The RECOVERY Collaborative Group

PRIMARY OUTCOME

Mortality at 28 days was significantly lower in the dexamethasone group than in the usual care group, with deaths reported in 482 of 2104 patients (22.9%) and in 1110 of 4321 patients (25.7%), respectively (rate ratio, 0.83; 95% confidence interval [CI], 0.75 to 0.93; $P < 0.001$)

A All Participants (N=6425)



No. at Risk

Usual care	4321	3754	3427	3271	3205
Dexamethasone	2104	1902	1724	1658	1620

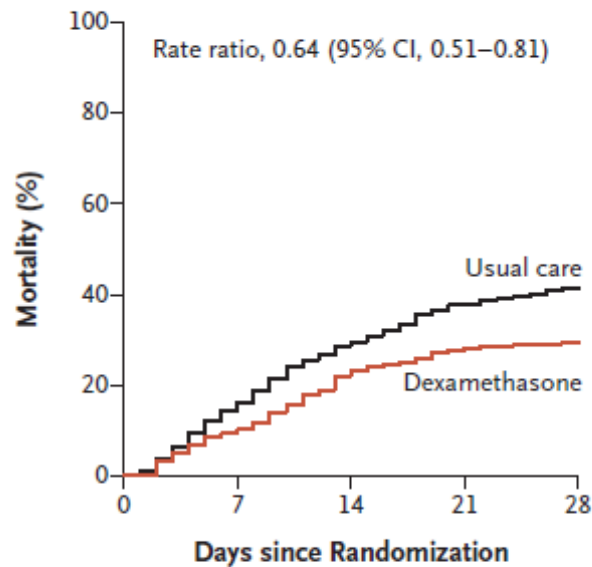
Analyse stratifiée: ratios de taux de mortalité

- Ventilation mécanique:
0.64 (95% CI 0.51 – 0.81)

- Sous oxygène:
0.82 (0.72 – 0.94)

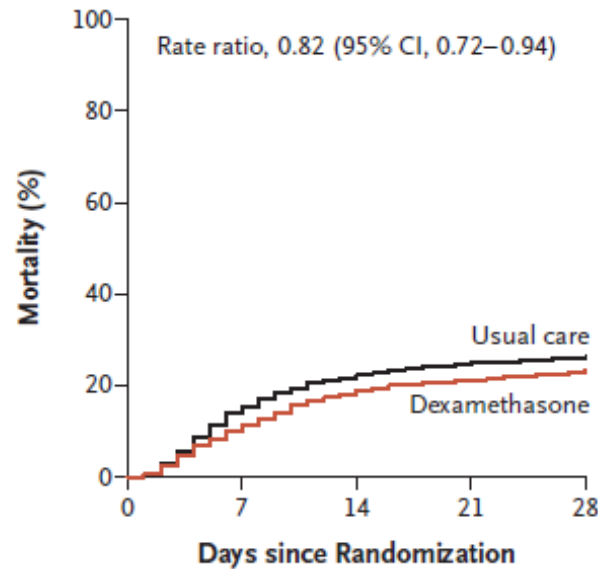
- Pas d'oxygène:
1.19 (0.92 – 1.55)

B Invasive Mechanical Ventilation (N=1007)



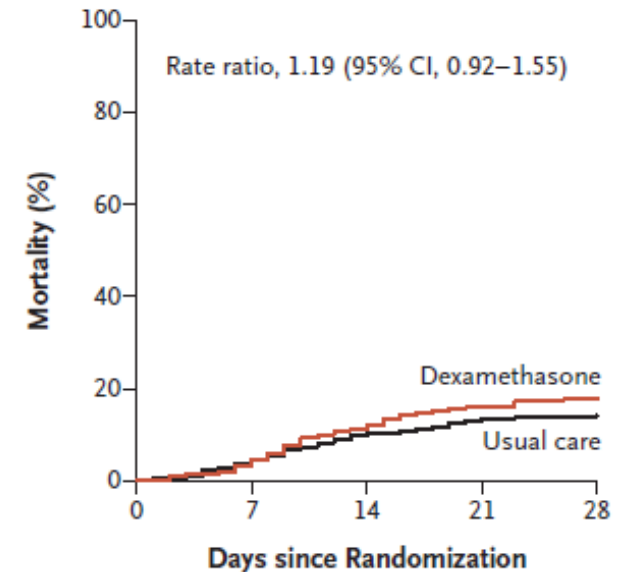
No. at Risk					
Usual care	683	572	481	424	400
Dexamethasone	324	290	248	232	228

C Oxygen Only (N=3883)



No. at Risk					
Usual care	2604	2195	2018	1950	1916
Dexamethasone	1279	1135	1036	1006	981

D No Oxygen Received (N=1535)



No. at Risk					
Usual care	1034	987	928	897	889
Dexamethasone	501	477	440	420	411

Effet du traitement estimé dans un essai randomisé et contrôlé (ERC)

- Globalement, un ERC estime un effet **moyen** dans la population recrutée
- Il est possible que certain·es patient·es bénéficient plus, ou moins, que cette moyenne, ou même que certain·es soient lésé·es
 - Ex RECOVERY: le bénéfice de la dexaméthasone varie selon la sévérité de l'atteinte pulmonaire (+ efficace pour les cas sévères)
- Souvent on n'est pas à même d'identifier ces sous-groupes

Résultats de RECOVERY à ce jour

- Aspirine: ne marche pas
- Azithromycine: ne marche pas
- Colchicine: ne marche pas
- Dexaméthasone: **réduit la mortalité**
- Hydroxychloroquine: ne marche pas
- Plasma convalescent: ne marche pas
- Lopinavir-ritonavir: ne marche pas
- Régénéron (anticorps monoclonaux): **réduit la mortalité** chez les séronégatifs à SARS-CoV2, **augmente la mortalité** chez les séropositifs à l'inclusion
- Tocilizumab & dexaméthasone: **réduisent la mortalité**
- Taricitinib: **réduit la mortalité ...**

Messages généraux

- Une base biologique pour l'efficacité d'un traitement est **utile** mais **pas suffisante**
 - Hydroxychloroquine bloque l'infection par SARS en culture cellulaire, mais n'est pas efficace chez l'être humain
- Une **mauvaise étude** a **des conséquences pour la santé** de la population
 - Etude marseillaise sur l'hydroxychloroquine
- **Se méfier** des comparaisons de sous-groupes **non-planifiées**
 - Efficacité de l'aspirine et signe du zodiaque
- Importance **d'analyser la totalité des patients randomisés (ITT!)**
 - Ceux qui ne prennent pas le traitement sont différents de ceux qui le prennent
- Un **effet moyen** peut cacher des **sous-groupes hétérogènes**

Objectifs du prochain cours

Tests diagnostiques



- Comprendre les notions suivantes
 - Test et « étalon-or »
 - Sensibilité et spécificité
 - Valeur prédictive positive et négative
 - Courbe ROC (receiver operating characteristic)

Chapitre Petrie/Sabin

38



*“I think we just have time for
one more quick question.”*