



Position préliminaire suite à l'analyse de l'étude COLCORONA en prépublication

4 février 2021

FAITS SAILLANTS

L'étude COLCORONA est un essai comparatif à répartition aléatoire en double-aveugle qui a été réalisé dans 6 pays, et dont 75 % des participants ont été recrutés au Québec. Le plan d'étude est de bonne qualité méthodologique et le devis adéquat pour répondre à l'objectif principal visé par les chercheurs, soit d'évaluer si la colchicine, un médicament avec lequel les cliniciens sont familiers et dont la voie d'administration est simple, réduit les hospitalisations et les décès chez des patients infectés par le SARS-CoV-2 et présentant au moins un facteur de risque de développer des complications de la COVID-19.

L'étude menée dans des conditions difficiles a dû être interrompue précocement principalement en raison d'enjeux logistiques et, tel que rapporté par les auteurs, ils étaient animés par le souci de fournir au réseau de la santé des résultats en temps opportun en période de crise sanitaire. Sur les 6 000 participants initialement prévus, environ 4 500 ont été recrutés, ce qui a eu pour effet de réduire la puissance statistique en deçà du 80 % initialement planifié.

L'étude visait le recrutement de participants âgés de 40 ans ou plus, ayant obtenu un diagnostic de COVID-19 confirmé par un test RT-PCR ou par un lien épidémiologique depuis 24 heures ou moins, non hospitalisés et présentant au moins un facteur de risque de développer des complications de la COVID-19.

Les résultats de cet essai clinique ont été prépubliés sur la plateforme medRxiv le 27 janvier 2021. Par conséquent, ils n'ont pas encore fait l'objet d'une révision par les pairs.

Aucun effet statistiquement significatif sur le paramètre d'efficacité principal combinant les hospitalisations et les décès n'est observé lorsque l'on considère l'ensemble de la population étudiée, soit les personnes ayant obtenu un test RT-PCR positif, ou déclaré positif par un lien épidémiologique.

Pour le sous-groupe ayant obtenu un test RT-PCR positif, une réduction du risque relatif de 25 % dans le groupe traité avec de la colchicine comparativement au groupe placebo a été obtenue pour le paramètre combiné hospitalisations/décès.

Bien que statistiquement significative dans le sous-groupe RT-PCR positif, l'efficacité est associée à une marge d'erreur ou incertitude qui rend le résultat fragile puisque le transfert d'un seul événement d'un groupe à l'autre le rendrait non significatif. Cette fragilité est d'autant plus importante considérant qu'un certain nombre de participants n'ont pas terminé l'étude ou ont été perdus au suivi dans la population étudiée.

L'ampleur de cet effet se traduit en une réduction du risque absolu de 1,4 % (4,6 % groupe colchicine et 6,0 % groupe placebo), ce qui implique qu'il faudrait traiter 71 personnes avec de la colchicine pour obtenir un évènement en moins.

Les raisons d'hospitalisation en lien avec la COVID-19 et la durée moyenne du séjour ne sont pas documentées dans la prépublication. Ainsi l'ampleur de l'impact sur les hospitalisations est difficile à apprécier.

Des effets indésirables, principalement gastro-intestinaux, ont été plus fréquents chez les participants sous colchicine (24,2 % vs 15,5 %; $p < 0,0001$).

Une observation préoccupante et inattendue d'un nombre statistiquement significatif plus élevé d'embolies pulmonaires a été notée dans le groupe traité (0,5 % vs 0,1 % $p = 0,01$). Les informations sur le type, la gravité et l'issue de ces évènements survenus au cours de l'étude ne sont cependant pas documentés dans la prépublication.

POSITION PRÉLIMINAIRE

L'analyse de l'INESSS repose sur des informations limitées de prépublication.

L'INESSS pourrait réviser sa position à la lumière d'informations complémentaires, notamment lorsque l'article sera publié dans un journal révisé par les pairs.

À la lumière des données scientifiques actuellement disponibles, de la perspective des cliniciens consultés, du contexte épidémiologique actuel :

L'INESSS considère prématuré d'appuyer l'usage de la colchicine chez les personnes non hospitalisées avec un diagnostic de COVID-19 confirmé ou non par un test RT-PCR même si elles correspondent aux critères de sélection de l'étude (plus de 40 ans avec au moins un facteur de risque).

Et ce, compte tenu :

- de l'impossibilité de conclure quant à l'effet de la colchicine sur la mortalité ou sur le besoin de recourir à la ventilation mécanique;
- de l'incapacité de conclure quant à l'effet de la colchicine sur les hospitalisations dans la population totale à l'étude;
- de la fragilité statistique de la démonstration d'effet de la colchicine sur le paramètre combiné d'hospitalisations et décès, dans le sous-groupe de participants ayant un test RT-PCR positif ;
- de l'ampleur clinique de l'effet jugée incertaine par le groupe d'experts mobilisé par l'INESSS puisque traiter 1 000 personnes répondant aux critères d'éligibilité de l'étude pendant 30 jours avec de la colchicine permettrait d'éviter 14 hospitalisations, dont la raison et la durée ne sont pas documentées;
- des préoccupations liées à la survenue possible d'embolies pulmonaires à la suite de la prise de colchicine dans la population infectée par le SARS-CoV-2 non hospitalisée.

Les données actuellement disponibles confirment l'intérêt à poursuivre les efforts de recherche visant à documenter les effets de la colchicine dans la prévention des complications liées à la COVID-19 chez les personnes non hospitalisées ayant un diagnostic confirmé par RT-PCR, afin de mieux caractériser la population la plus susceptible d'en bénéficier. Par ailleurs, l'évolution des données relatives au signal d'innocuité concernant les embolies pulmonaires observées demeure pertinente. À cet effet, l'appréciation de l'innocuité de la colchicine chez les patients atteints de COVID-19 par Santé Canada apportera un éclairage supplémentaire important.

Le clinicien qui considérerait néanmoins prescrire dès maintenant un traitement de colchicine à la suite de la demande d'un patient, devra faire preuve de prudence et bien lui expliquer la balance des risques et des bénéfices potentiels dans le contexte d'une décision partagée. Dans ces circonstances, le traitement ne pourrait être offert qu'aux patients de 40 ans et plus, sans contre-indications, avec un diagnostic de COVID-19 confirmé par RT-PCR, ayant au moins un facteur de risque de développer une complication liée à l'infection.