

Lettre ouverte à MR Mehra, SS Desai, F Ruschitzka et AN Patel, auteurs de «Hydroxychloroquine ou chloroquine avec ou sans macrolide pour le traitement de COVID19: une analyse du registre multinational». Lancet. 2020 May 22:S0140-6736(20)31180-6. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31180-6. PMID: 32450107 and to Richard Horton (editor of The Lancet).

Préoccupations concernant l'analyse statistique et l'intégrité des données

L'étude rétrospective et observationnelle de 96 032 patients COVID-19 hospitalisés de six continents a signalé une augmentation substantielle de la mortalité (~ 30% de décès en excès) et la survenue d'arythmies associées à l'utilisation des médicaments à base de 4-aminoquinoléine hydroxychloroquine et chloroquine. Ces résultats ont eu un impact considérable sur la pratique et la recherche en santé publique.

L'OMS a suspendu le recrutement de sa branche hydroxychloroquine dans son essai SOLIDARITY. L'organisme de réglementation, de Grande-Bretagne, le MHRA, a demandé la suspension temporaire du recrutement dans toutes les essais d'hydroxychloroquines au Royaume-Uni (traitement et prévention), et la France a modifié sa recommandation nationale d'utilisation d'hydroxychloroquine dans le traitement du COVID-19 et a également interrompu les essais.

Les gros titres des médias qui ont suivi ont suscité une inquiétude considérable chez les participants et les patients inscrits à des essais contrôlés randomisés (ECR) visant à caractériser les avantages et les risques potentiels de ces médicaments dans le traitement et la prévention des infections au COVID-19. Il existe un consensus sur le fait que les ECR bien menés sont nécessaires pour éclairer les politiques et les pratiques.

Cet impact a conduit de nombreux chercheurs du monde entier à examiner en détail la publication en question. Cet examen a soulevé à la fois des problèmes méthodologiques et d'intégrité des données. Les principales préoccupations sont énumérées comme suit:

1. L'ajustement des facteurs connus et mesurés (gravité de la maladie, effets temporels, effets sur le site, dose utilisée) est inadéquat.
2. Les auteurs n'ont pas respecté les pratiques standard en matière d'apprentissage automatique et de statistiques. Ils n'ont pas publié leur code ou leurs données. Il n'y a pas de partage de données / code et déclaration de disponibilité dans le document. Le Lancet était parmi les nombreux signataires de la déclaration favorable au partage des données pour les études COVID-19.
3. Il n'y a pas eu d'examen éthique.
4. Aucune mention n'a été faite des pays ou des hôpitaux qui ont contribué aux données sources et aucun accord sur leurs contributions ne figure. Une demande d'informations aux auteurs relative aux centres contributeurs a été refusée.
5. Les données de l'Australie ne sont pas compatibles avec les rapports des gouvernements (trop de cas pour cinq hôpitaux, plus de décès à l'hôpital que dans tout le pays au cours de la période Période d'étude). Surgisphere (la société d'analyse de données) a depuis déclaré que c'était une erreur de classification d'un hôpital d'Asie. Cela indique la nécessité d'une vérification supplémentaire des erreurs dans la base de données.
6. Les données africaines indiquent que près de 25% de tous les cas de COVID-19 et 40% de tous les décès du continent a eu lieu dans les hôpitaux associés à Surgisphere, équipés d'enregistrements électroniques sophistiqués des données des patients et de monitoring des patients capables de détecter et d'enregistrer « une tachycardie ventriculaire ou une fibrillation ventriculaire non soutenue [au moins 6 secondes] ou soutenue ». Le nombre de cas et de décès ainsi que la collection de données détaillées semblent peu probables.
7. Variations inhabituellement faibles déclarées des variables de base, des interventions et des résultats entre les continents (tableau S3).
8. Doses quotidiennes moyennes d'hydroxychloroquine supérieures de 100 mg aux recommandations de la FDA, alors que 66% des données proviennent des hôpitaux nord-américains.
9. Ratios invraisemblables entre la chloroquine et l'hydroxychloroquine sur certains continents
10. Les intervalles de confiance serrés à 95% signalés pour les ratios de risque sont peu probables. Par exemple, pour les données australiennes, cela nécessiterait environ le double du nombre de décès enregistrés que ceux qui ont été rapportés dans le journal.

Les données des patients ont été obtenues par le biais de dossiers électroniques des patients et sont détenues par la société Américaine Surgisphere. En réponse à une demande de données, le professeur Mehra a répondu; «Nos accords de partage sur les données avec les différents gouvernements, pays et hôpitaux ne nous permettent malheureusement pas de partager des données. " Étant donné l'énorme importance et l'influence de ces résultats, nous pensons qu'il est impératif que:

1. La société Surgisphere fournisse des détails sur la provenance des données. Au minimum les données agrégées des patients au niveau de l'hôpital (pour toutes les covariables et résultats)
2. La validation indépendante de l'analyse soit effectuée par un groupe désigné par l'OMS ou au moins une autre institution indépendante et respectée. Cela pourrait impliquer des analyses supplémentaires (par exemple, déterminer s'il y a un effet de dose) pour évaluer la validité des conclusions
3. Il existe un accès libre à tous les accords de partage de données cités ci-dessus pour garantir que, dans chaque juridiction, toutes les données extraites ont été collectées légalement et éthiquement et les aspects de confidentialité des patients respecté

Dans un souci de transparence, nous demandons également à The Lancet de rendre ouvertement disponibles les commentaires des pairs qui ont conduit à l'acceptation de ce manuscrit pour publication.

Cette lettre ouverte est signée par des cliniciens, des chercheurs médicaux, des statisticiens et des éthiciens du monde entier. La liste complète des signataires et affiliations se trouve ci-dessous.

Liste des signataires :

Dr James Watson (Statistician, Mahidol Oxford Tropical Medicine Research Unit, Thailand) (james@tropmedres.ac)
Professor Amanda Adler (Trialist & Clinician, Director of the Diabetes Trials Unit, UK)
Dr Ravi Amaravadi (Researcher, University of Pennsylvania, USA)
Dr Ambrose Agweyu (Medical researcher, KEMRI-Wellcome Trust Research Programme, Kenya)
Professor Michael Avidan (Clinician, Washington University in St Louis, USA)
Professor Nicholas Anstey (Clinician, Menzies School of Health Research, Australia)
Dr Yaseen Arabi (Clinician, King Saud Bin Abdulaziz University for Health Sciences, Saudi Arabia)
Dr Elizabeth Ashley (Clinician, Director of the Lao-Oxford-Mahosot Hospital-Wellcome Trust Research Unit, Laos)
Professor Kevin Baird (Researcher, Head of the Eijkman-Oxford Clinical Research Unit, Indonesia)
Professor Francois Balloux (Researcher, Director of the UCL Genetics Institute, UK)
Dr Clifford George Banda (Clinician, University of Cape Town, South Africa)
Dr Edwine Barasa (Health economist, KEMRI-Wellcome Trust Research Programme, Kenya)
Professor Karen Barnes (Clinical Pharmacology, University of Cape Town, South Africa)
Professor David Boulware (Researcher & Trialist, University of Minnesota, USA)
Professor Buddha Basnyat (Clinician, Head of the Oxford University Clinical Research Unit - Nepal, Nepal)
Professor Philip Bejon (Medical researcher, Director of the KEMRI-Wellcome Trust Research Programme, Kenya)
Professor Mohammad Asim Beg (Clinician/Researcher, Aga Khan University, Pakistan)
Professor Emmanuel Bottieau (Clinician, Institute of Tropical Medicine, Antwerp, Belgium)
Dr Sabine Braat (Statistician, University of Melbourne, Australia)
Professor Frank Brunkhorst (Clinician, Jena University Hospital, Germany)
Dr Todd Campbell Lee (Researcher, McGill University, Canada)
Professor Caroline Buckee (Epidemiologist, Harvard TH Chan School of Public Health, USA)
Dr James Callery (Clinician, Mahidol Oxford Tropical Medicine Research Unit, Thailand)
Professor John Carlin (Statistician, University of Melbourne & Murdoch Children's Research Institute, Australia)
Dr Nomathemba Chandiwana (Research Clinician, University of the Witwatersrand, South Africa)
Dr Arjun Chandna (Clinician, Cambodia Oxford Medical Research Unit, Cambodia)
Professor Phaik Yeong Cheah (Ethicist/Pharmacist, Mahidol Oxford Tropical Medicine Research Unit, Thailand)
Professor Allen Cheng (Clinician, Monash University, Australia)
Professor Leonid Churilov (Statistician, University of Melbourne, Australia)
Professor Ben Cooper (Epidemiologist, University of Oxford, UK)
Dr Cintia Cruz (Paediatrician Mahidol Oxford Tropical Medicine Research Unit, Thailand)
Professor Bart Currie (Director, HOT NORTH, Menzies School of Health Research, Australia)
Professor Joshua Davis (Clinician, President of the Australasian Society for Infectious Diseases, Australia)
Dr Jeremy Day (Clinician, Oxford University Clinical Research Unit, Vietnam)
Professor Nicholas Day (Clinician, Director of the Mahidol Oxford Tropical Medicine Research Unit, Thailand)
Dr Hakim-Moulay Dehbi (Statistician, University College London, UK)
Dr Justin Denholm (Clinician, Researcher, Ethicist, Doherty Institute, Australia)
Dr Lennie Derde (Intensivist/Researcher, University Medical Center Utrecht, The Netherlands)
Professor Keertan Dheda (Clinician/Researcher, University of Cape Town, & Groote Schuur Hospital, South Africa)
Dr Mehul Dhorda (Clinical Researcher, Mahidol Oxford Tropical Medicine Research Unit, Thailand)
Professor Annane Djillali (Dean of the School of Medicine, Simone Veil Université, France)
Professor Arjen Dondorp (Clinician, Mahidol Oxford Tropical Medicine Research Unit, Thailand)
Dr Joseph Doyle (Clinician, Monash University and Burnet Institute, Australia)
Dr Anthony Etyang (Medical Researcher, KEMRI-Wellcome Trust Research Programme, Kenya)
Dr Caterina Fanello (Epidemiologist, University of Oxford, UK)
Professor Neil Ferguson (Epidemiologist, Imperial College London, UK)
Professor Andrew Forbes (Statistician, Monash University, Melbourne, Australia)
Professor Oumar Gaye (Clinical Researcher, University Cheikh Anta Diop, Senegal)
Dr Ronald Geskus (Head of Statistics at the Oxford University Clinical Research Unit, Vietnam)
Professor Dave Glidden (Biostatistics, University of California, USA)
Professor Azra Ghani (Epidemiologist, Imperial College London, UK)
Prof Philippe Guerin (Medical researcher, University of Oxford, UK)
Dr. Raph Hamers (Clinician/Trialist, Eijkman-Oxford Clinical Research Unit, Indonesia)
Professor Peter Horby (Clinical Researcher, Centre for Tropical Medicine and Global Health, University of Oxford)
Dr Jens-Ulrik Jensen (Clinician/Trialist, University of Copenhagen, Denmark)
Dr Hilary Johnstone (Clinical Research Physician, Independent)
Professor Kevin Kain (Clinical Researcher, University of Toronto, Canada)
Dr Sharon Kaur (Ethicist, University of Malaya, Malaysia)

Dr Evelyne Kestelyn (Head of Clinical Trials, Oxford University Clinical Research Unit, Vietnam)
 Dr Tan Le Van (Medical Researcher, Oxford University Clinical Research Unit, Vietnam)
 Professor Katherine Lee (Statistician, University of Melbourne, Australia)
 Professor Laurence Lovat (Clinical Director of Wellcome EPSRC Centre for Interventional & Surgical Sciences, UCL, UK)
 Professor Kathryn Maitland (Clinician, Imperial College London/KEMRI Wellcome Trust Programme, Kenya)
 Dr Julie Marsh (Statistician, Telethon Kids Institute, Australia)
 Professor John Marshall (Clinician/Researcher, University of Toronto, Canada)
 Dr Gary Maartens (Clinician, University of Cape Town, South Africa)
 Professor Mayfong Mayxay (Clinician/Researcher, Lao-Oxford-Mahosot Hospital-Wellcome Trust Research Unit, Laos)
 Dr John McKinnon (Clinician/Researcher, Wayne State University, USA)
 Dr Laura Merson (Clinical researcher, University of Oxford, UK)
 Dr Alistair McLean (Medical researcher, University of Oxford, UK)
 Professor Ramani Moonesinghe (Clinician researcher, University College London, UK)
 Professor Bryan McVerry (Medical researcher, University of Pittsburgh, USA)
 Professor William Meurer (Clinician/Medical researcher, University of Michigan, USA)
 Dr Kerry Moore (Epidemiologist, London School of Hygiene and Tropical Medicine, UK)
 Dr Rephaim Mpofo (Clinician, University of Cape Town, South Africa)
 Dr Mavuto Mukaka (Statistician, Mahidol Oxford Tropical Medicine Research Unit, Thailand)
 Dr Srinivas Murthy (Clinical Researcher, University of British Columbia, Canada)
 Professor Kim Mulholland (Clinician, London School of Hygiene & Tropical Medicine, UK)
 Professor Alistair Nichol (Clinician Researcher, Monash University, Australia)
 Professor Francois Nosten (Clinician, Director of the Shoklo Malaria Research Unit, Thailand)
 Dr Matthew O'Sullivan (Clinician, Westmead Hospital & University of Sydney, Australia)
 Professor Piero Olliaro (Clinical Researcher, University of Oxford, UK)
 Professor Marie Onyamboko (Clinical researcher, Kinshasa School of Public Health, DRC)
 Dr Marcin Osuchowski (Medical researcher, Ludwig Boltzmann Institute, Austria)
 Professor Catherine Orrell (Clinical Pharmacologist, University of Cape Town, South Africa)
 Professor Jean Bosco Ouedraogo (Medical Researcher, WWARN, Burkina Faso)
 Dr Elaine Pascoe (Statistician, University of Queensland, Australia)
 Professor David Paterson (Clinician, Director, UQ Centre for Clinical Research, Australia)
 Dr Kajaal Patel (Paediatrician, Cambodia Oxford Medical Research Unit, Cambodia)
 Dr Tom Parke (Statistician, Berry Consultants, UK)
 Professor Philippe Parola (Researcher, Aix-Marseille University, France)
 Professor Paul Newton (Clinician, University Oxford, UK)
 Professor David Price (Statistician, Doherty Institute & University of Melbourne, Australia)
 Professor Richard Price (Clinician, Menzies School of Health Research, Australia)
 Professor Sasithon Pukrittayakamee (Clinician, Mahidol University, Thailand)
 Dr Ben Saville (Statistician, Berry Consultants & Vanderbilt University)
 Professor Jason Roberts (Pharmacist/Clinician, The University of Queensland, Australia)
 Professor Stephen Rogerson (Clinician, University of Melbourne, Australia)
 Professor Kathy Rowan (Researcher, Director of the ICNARC Clinical Trials Unit, UK)
 Dr William Schilling (Clinician, Mahidol Oxford Tropical Medicine Research Unit, Thailand)
 Dr Anuraj Shankar (Clinician/Trialist, Eijkman-Oxford Clinical Research Unit, Indonesia)
 Professor Sanjib Kumar Sharma (Clinician, Koirala Institute of Health Sciences, Nepal)
 Professor Julie Simpson (Statistician, University of Melbourne, Australia)
 Professor Frank Smithuis (Clinical researcher, Director of the Myanmar Oxford Tropical Research Unit, Myanmar)
 Dr Tim Spelman (Statistician, Burnet Institute, Australia)
 Dr Kasia Stepniowska (Statistician, University of Oxford, UK)
 Dr Nathalie Strub Wourgaft (Clinician, Drugs for Neglected Diseases initiative, Switzerland)
 Dr Aimee Taylor (Statistician, Harvard T.H. Chan School of Public Health, USA)
 Dr Walter Taylor (Clinician, Mahidol Oxford Tropical Medicine Research Unit, Thailand)
 Professor Guy Thwaites (Clinician, Director of the Oxford University Clinical Research Unit, Vietnam)
 Professor Tran Tinh Hien (Clinician, Oxford Clinical Research Unit, Vietnam)
 Professor Steven Tong (Clinician, University of Melbourne, Australia)
 Professor Paul Turner (Clinician/Researcher, Director of Cambodia Oxford Medical Research Unit, Cambodia)
 Professor Ross Upshur (Head of Division of Clinical Public Health, University of Toronto, Canada)
 Professor Rogier van Doorn (Clinical Microbiologist, University of Oxford, UK)
 Professor Sir Nicholas White (Clinician, Mahidol Oxford Tropical Medicine Research Unit, Thailand)
 Professor Thomas Williams (Clinician, KEMRI-Wellcome Trust Research Programme, Kenya)
 Professor Chris Woods (Researcher, Duke University, USA)
 Dr Sophie Yacoub (Clinician, Oxford University Clinical Research Unit, Vietnam) Professor Marcus Zervos (Researcher, Wayne State University School of Medicine, USA)