

# Covid-19 et The Lancet : le co-auteur de l'étude qui a demandé la rétractation répond à Sciences et Avenir

[sciencesetavenir.fr/sante/covid-19-et-the-lancet-les-reactions-des-protagonistes-apres-la-retractation\\_144953](https://www.sciencesetavenir.fr/sante/covid-19-et-the-lancet-les-reactions-des-protagonistes-apres-la-retractation_144953)

## Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis



Mandeep R Mehra, Sapan S Desai, Frank Ruschitzka, Amit N Patel

### Summary

**Background** Hydroxychloroquine or chloroquine, often in combination with a second-generation macrolide, are broadly used for treatment of COVID-19, despite no conclusive evidence of their benefit. Although generally safe when used for approved indications such as autoimmune disease or malaria, the safety and benefit of these treatment regimens are poorly evaluated in COVID-19.

**Methods** We did a multinational registry analysis of the use of hydroxychloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19. The registry comprised data from 671 hospitals in six continents. We included patients hospitalised between Dec 20, 2019, and April 14, 2020, with a positive laboratory finding for SARS-CoV-2. Patients who received one of the treatments of interest within 48 h of diagnosis were included in one of four treatment groups (chloroquine alone, chloroquine with a macrolide, hydroxychloroquine alone, or hydroxychloroquine with a macrolide), and patients who received none of these treatments formed the control group. Patients for whom one of the treatments of interest was initiated more than 48 h after diagnosis or while they were on mechanical ventilation, as well as patients who received remdesivir, were excluded. The main outcomes of interest were in-hospital mortality and the occurrence of de-novo ventricular arrhythmias (as defined by sustained ventricular tachycardia or ventricular fibrillation).

**Findings** 96 032 patients (mean age 53·8 years, 46·3% women) with COVID-19 were hospitalised during the study period and met the inclusion criteria. Of these patients, 18 688 were in the treatment groups (1868 received chloroquine, 3783 received chloroquine with a macrolide, 3016 received hydroxychloroquine, and 6221 received hydroxychloroquine with a macrolide) and 77 344 patients were in the control group. 10 698 (11·1%) patients died in hospital. After controlling for multiple confounding factors (age, sex, race or ethnicity, body-mass index, underlying cardiovascular disease and its risk factors, diabetes, underlying lung disease, smoking, immunosuppressed condition, and baseline disease severity), when compared with mortality in the control group (9·3%), hydroxychloroquine (18·0%; hazard ratio 1·335, 95% CI 1·22–1·457), hydroxychloroquine with a macrolide (23·8%; 1·447, 1·368–1·531), chloroquine (16·4%; 1·365, 1·218–1·531), and chloroquine with a macrolide (22·2%; 1·368, 1·273–1·469) were each independently associated with an increased risk of in-hospital mortality. Compared with the control group (0·3%), hydroxychloroquine (6·1%; 2·365, 1·935–2·906), hydroxychloroquine with a macrolide (8·1%; 5·106, 4·106–5·983), chloroquine (4·3%; 1·720, 1·270–4·596), and chloroquine with a macrolide (6·5%; 4·011, 3·344–4·812) were independently associated with an increased risk of de-novo ventricular arrhythmia during hospitalisation.

Published Online  
May 22, 2020  
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31180-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31180-6)  
This online publication has been corrected. The corrected version first appeared at thelancet.com on May 29, 2020  
See Online/Comment  
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31174-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31174-0)  
Brigham and Women's Hospital Heart and Vascular Center and Harvard Medical School, Boston, MA, USA (Prof M R Mehra MD); Surgisphere Corporation, Chicago, IL, USA (S S Desai MD); University Heart Center, University Hospital Zurich, Zurich, Switzerland (Prof F Ruschitzka MD); Department of Biomedical Engineering, University of Utah, Salt Lake City, UT, USA (A N Patel MD); and HCA Research Institute, Nashville, TN, USA (A N Patel)  
Correspondence to: Prof Mandeep R Mehra, Brigham and Women's Hospital Heart and Vascular Center and Harvard Medical School, Boston, MA 02115, USA  
[mmehra@bwh.harvard.edu](mailto:mmehra@bwh.harvard.edu)

Renversant. À peine deux semaines après sa publication, l'étude observationnelle publiée dans le journal médical *The Lancet* le 22 mai 2020 a été finalement retirée par la revue, après la demande de rétractation de trois des auteurs de l'étude, qui avouent ne pas pouvoir garantir la véracité des données analysées. "C'est exceptionnel de rétracter des papiers à cette vitesse", s'étonne Christian Funck-Brentano, professeur de pharmacologie médicale et directeur du Centre d'investigation clinique (CIC) de l'AP-HP, Sorbonne Université, INSERM, qui avait publié un commentaire sur cette recherche dans le même journal scientifique.

"Cette étude paraissait solide et ses résultats étaient plausibles, c'est extrêmement décevant !" En effet, l'étude en question, forte de ses 96.000 sujets, avait bousculé le monde scientifique et médical, au point que l'OMS avait décidé de suspendre ses essais cliniques étudiant la chloroquine et l'hydroxychloroquine (suspension enlevée une semaine après quand les doutes sur cette étude ont forcé le journal à publier une mise en garde). Mais les critiques de nombreux chercheurs demandant plus de transparence autour de ces

données ont mis en évidence que cette force était en fait la plus grande faiblesse de l'étude, car les chercheurs ont été incapables de vérifier si les données de ces 96.000 patients étaient réelles ou non.

## Des données restées dans l'obscurité

---

Pourtant, Sapan Desai, coauteur de l'étude et fondateur de Surgisphere (la compagnie censée avoir collecté ces données) avait affirmé que d'autres chercheurs auraient accès à ces chiffres pour leur vérification. Finalement, non seulement ces "data" n'ont pas été rendues publiques pour d'autres chercheurs, mais même les auteurs de l'étude n'ont pas réussi à y avoir accès, ni la compagnie qu'ils avaient engagée pour faire un audit indépendant des données (Medical Technology & Practice Patterns Institute).

Contacté par *Sciences et Avenir*, le premier auteur de l'article, Mandeep Mehra, professeur de cardiologie à l'école médicale de Harvard, a déclaré avoir été informé le 3 juin par cette entreprise de son impossibilité d'accéder aux données brutes : *"Surgisphere a dit qu'ils ne pouvaient pas transférer les données nécessaires pour l'audit à cause des accords de confidentialité passés entre cette entreprise et ses clients. Puisque nous ne pouvons pas vérifier ces données primaires, je n'ai plus confiance dans leur origine ni dans leur véracité, de même pour les résultats issus de ces données"*. Quant au Dr Desai, il a informé *Sciences et Avenir* qu'il ne souhaitait pas faire de nouveaux commentaires pour le moment.

□  
*"Surgisphere et Desai ont refusé l'audit, ça les rend très suspects, s'inquiète M. Funck-Brentano. Mettre en avant la confidentialité n'a pas de sens, car les informations restent confidentielles, seulement les conclusions de l'audit sont publiques. On a l'impression qu'ils se cachent derrière ces arguments pour ne pas montrer leurs données"*. Richard Horton, éditeur en chef du *Lancet* (très critiqué à cause de la faille évidente dans le processus de peer-review de son journal) est allé plus loin en déclarant sur Twitter que toutes les études utilisant les données de Surgisphere étaient désormais suspectes et devaient être passées au peigne fin : *"Selon notre expérience, aucun article de Surgisphere ne peut être vu comme fiable tant que les données primaires ne sont pas inspectées indépendamment"*.

C'est un souhait partagé par Christian Funck-Brentano, qui espère que ces données ne resteront pas dans l'obscurité : *"Est-ce que ces données ont une robustesse ou pas ? Il faut qu'on le sache ! insiste-t-il. J'espère que la FDA (Food and drug administration, agence américaine chargée d'inspecter les entreprises médicales aux États-Unis, NDLR) demandera un audit obligatoire à Surgisphere pour aller au bout de cette affaire et connaître la réelle solidité de ces données"*.

## Cette polémique rappelle que la recherche n'est pas infaillible

---

Face à cette tournure inattendue, le Dr Mehra fait acte de contrition et avoue qu'il aurait pu faire plus pour éviter une telle polémique : *"J'ai toujours fait de la recherche avec un haut niveau éthique et professionnel, se défend-il. Cependant, nous ne pouvons jamais*

*oublier la responsabilité que nous, les chercheurs, avons de nous assurer que les données que nous utilisons sont en accord avec nos standards élevés. Il est clair maintenant que dans mon espoir de contribuer à la recherche pendant cette période de crise je n'ai pas fait le nécessaire pour m'assurer que les données utilisées étaient appropriées".*

Ainsi, cette grande étude vient rejoindre les autres articles enterrés pendant cette crise sanitaire (15 pour le moment, selon le site [retractionwatch.com](https://retractionwatch.com)), nous rappelant que la recherche n'est pas infaillible et qu'il faut appréhender toute nouvelle étude avec le recul suffisant : "*Il faut que les gens apprennent à ne pas réagir de façon passionnelle à une étude scientifique, conclut Christian Funck-Brentano. Même l'OMS, ce n'était pas une bonne décision de suspendre des essais cliniques basés seulement sur une étude observationnelle. Cette crise nous montre qu'il faut davantage d'éducation scientifique pour savoir lire et appréhender une recherche*". Et pour comprendre qu'une seule étude n'est jamais une preuve irréfutable, même si elle paraît renversante.