

## ■ Billet du mois

# Sur l'hydroxychloroquine dans les maladies dues au coronavirus

*“Le bayésianisme consiste à supposer que tout modèle, toute théorie ou toute conception de la «réalité» n’est que croyance, fiction ou poésie : en particulier, «tous les modèles sont faux». Les données empiriques doivent ensuite nous forcer à ajuster l’importance ou la foi que l’on assigne aux différents modèles. De façon générale, la manière dont ces croyances sont ajustées doit obéir aussi rigoureusement que possible à la formule de Bayes.”*

Lê Nguyễn Hoang, in *La Formule du savoir*. Edp Sciences, 2018.



**F. DIEVART**  
ELSAN clinique Villette, DUNKERQUE.

**A**ctualité oblige – et quelle actualité ! – la série “30 ans de cardiologie” est transitoirement interrompue pour faire place à une mise au point sur la polémique médiatique récente concernant l’éventuelle efficacité de l’hydroxychloroquine dans les maladies dues à un coronavirus dénommé SARS-COV-2. Pour rappel, COVID-19 est le nom de la maladie due au virus et non celui du virus. Par simplification, le nom générique “coronavirus”, plus usuel et plus facile à prononcer, sera utilisé dans ce billet pour parler du SARS-COV-2.

La question que nous souhaitons analyser est : peut-on affirmer, au terme des 3 études produites par une équipe de chercheurs marseillais conduite par le Pr Didier Raoult, que l’hydroxychloroquine, associée ou non à l’azithromycine, améliore le pronostic des patients contaminés par le coronavirus ?

L’équipe marseillaise l’affirme et, du fait de la mise en avant des 3 études qu’elle a effectuée et de l’argument d’autorité émanant d’un chercheur reconnu en microbiologie, beaucoup sont enclins à le croire et souhaiteraient recevoir le traitement s’ils devaient être contaminés. Ils s’étonnent même qu’une sorte de barrage paraisse être appliqué à la prescription de ce traitement allant jusqu’à faire allusion à une théorie du complot des élites contre un sage. Cependant, de nombreux scientifiques indiquent qu’aucune de ces études ne permet de répondre de façon fiable à la question posée. Cela n’exclut pas qu’éventuellement le traitement soit efficace mais, en l’état actuel des données disponibles, cela ne reste qu’une hypothèse comme nous le verrons.

Notre objectif dans ce billet est d’analyser certains des éléments de cette controverse scientifique devenue polémique. Précisons qu’à l’heure où ces lignes seront lues, le débat sera peut-être tranché, mais que tel n’est pas le cas à l’heure où elles sont écrites.

## ■ Polémique ou controverse ?

Une controverse naît du débat contradictoire sur l’interprétation à donner à des observations d’ordre scientifique. Certains peuvent juger que ces observations valident des hypothèses préalables, car la méthode utilisée pour les produire leur paraît suffisamment probante par rapport à l’hypothèse évaluée, soit intrinsèquement, soit dans

## I Billet du mois

son contexte. D'autres peuvent juger que ces observations ne font que générer des hypothèses pour lesquelles il faudra utiliser une méthode scientifique adaptée afin d'en évaluer la validité. Tout cela en rappelant que tout notre supposé savoir repose, qu'on le veuille ou non, sur une approche bayésienne et non pas sur des certitudes, c'est-à-dire sur une plus ou moins grande plausibilité de certaines théories explicatives. À ce stade, nous sommes dans le cadre du débat scientifique et la controverse fait partie intégrante de ce débat.

Bien que parfois assimilée à une controverse parce qu'elle semble mettre en présence au moins deux interprétations contradictoires des faits, la polémique est une notion différente. Elle quitte en effet le champ scientifique pour laisser place à des arguments de nature idéologique et/ou à des intérêts économiques, personnels ou autres. C'est un processus destructeur ayant pour objectif de créer du doute et de discréditer la partie adverse à son opinion ou à son intérêt. De fait, par son mécanisme propre, ce n'est pas la partie adverse que la polémique discrédite, mais tout simplement le débat scientifique contradictoire en tant que tel, car la polémique présuppose que le débat scientifique est porté par des intérêts autres que scientifiques.

Si la polémique est depuis peu surtout attisée par les réseaux dits sociaux, elle l'est de très longue date par certains journalistes qui croient voir, derrière une controverse scientifique, des intérêts particuliers explicatifs. Ainsi, par exemple, les conflits d'intérêts envers un laboratoire pharmaceutique d'une infectiologue qui critique les travaux de l'équipe de D. Raoult seront mis en avant sans que, pour autant, les éventuels conflits d'intérêts du Pr D. Raoult ne soient aussi mis en avant, comme par exemple la nécessité pour son centre de recherche de disposer d'un bon classement en termes de publications et de citations pour obtenir des subventions,

publiques ou privées, afin de continuer à fonctionner. Élément qui pourrait conduire à s'interroger sur le taux de publication de son équipe, D. Raoult étant crédité dans PubMed TimeLine de 282 publications référencées lors de l'année 2016... soit presque une publication par jour ouvrable d'une année.

De même, de prétendus désaccords politiques entre l'équipe marseillaise et une ancienne ministre de la Santé, son mari, la direction de l'Inserm et celle du CNRS seront évoqués comme explication de l'ostracisme dont feraient l'objet D. Raoult et ses travaux. Il semble ainsi plus facile d'envisager de supposés conflits de personnes comme raison d'une controverse (et c'est en cela qu'elle devient une polémique) plutôt que de comprendre ce qui fait la valeur d'une méthode quant à sa capacité à démontrer ou non une hypothèse.

Un texte du journal *Le Monde* du 27 mars 2020 va illustrer notre propos : *"Si tous ces faits sont confirmés, nous allons vers un des plus grands scandales d'État que la France ait connus. Sur les réseaux sociaux, des partisans de Didier Raoult, défenseur de l'hydroxychloroquine comme remède à l'épidémie de Covid-19, sont convaincus que si les résultats de son essai clinique ont été froidement accueillis par la communauté scientifique, la « caste médiatique » n'y est pas pour rien. Selon eux, les coupables sont tout trouvés : l'ancienne ministre de la Santé, Agnès Buzyn, et son mari, l'ex-directeur de l'Institut national de la Santé et de la Recherche médicale (Inserm), Yves Lévy."* L'expression "scandale d'État" résume à elle seule la distance entre le débat scientifique et la polémique.

Si les critiques des travaux du Pr D. Raoult ne sont pas épargnées par la polémique, D. Raoult ne l'est pas non plus pour qui analyse les données disponibles. Ainsi, sa fiche Wikipedia commence par ce texte : *"Cette page a subi récemment une guerre d'édition au cours de*

*laquelle plusieurs contributeurs ont mutuellement annulé leurs modifications respectives."* Cette fiche rappelle cependant que *"après enquête, les CHSCT de l'Inserm, du CNRS, de l'université d'Aix-Marseille et de l'Institut de recherche pour le développement (IRD) confirment les faits dénoncés par le personnel de l'unité, mentionnant notamment un harcèlement quotidien de la part de Didier Raoult et de ses collaborateurs, des conditions de travail déplorables, au niveau des amplitudes de travail, des locaux et des rapports hiérarchiques, ainsi que des manquements graves et répétés aux règles de sécurité"*. Elle rappelle aussi qu'il a fait l'objet d'une *"interdiction temporaire de publication dans les revues de la Société américaine de microbiologie. En 2006, Didier Raoult et quatre de ses co-auteurs ont été interdits de publication dans les revues de la Société américaine de microbiologie (ASM) [...]. La sanction fait suite à un de leurs articles publié en 2006 dans le journal Infection and Immunity, qui présentait les mêmes chiffres pour des résultats d'expériences prétendument différentes, ce qui caractérise un manquement éthique selon les représentants de l'ASM"*.

D'autres critiques mettent en avant le fait qu'un des co-auteurs de l'étude princeps de D. Raoult sur les effets de l'hydroxychloroquine chez les patients contaminés par le coronavirus est le rédacteur en chef de la revue dans laquelle elle a été publiée. Cela fait donc douter de la réalité d'une relecture de ce travail par les pairs... Ils se demandent même si les graves manquements à la méthode scientifique dont est supposé être entaché cet article ne doivent pas conduire à sa rétractation.

Comme on le voit, la polémique peut être alimentée de tous côtés. Elle ne fait pas avancer le moins du monde le débat scientifique.

Quittons alors la polémique pour aborder la controverse.

## ■ Ce que l'on souhaiterait savoir

Afin de guider leur décision et pratique en matière de coronavirus, et comme pour toute autre maladie, les médecins souhaitent connaître la réponse à certaines questions parmi lesquelles : quelle(s) mesure(s) adopter pour éviter d'être contaminé : un traitement pharmacologique spécifique ? le confinement ? et alors, de toute la population ou seulement des sujets contaminés ? le vaccin ? certaines mesures particulières (masque, lavage des mains...) ? obtenir, par quelque moyen que ce soit, le développement d'une immunité d'au moins 60 % de la population ?

Et aussi :

- en cas de contamination récente, quelle(s) mesure(s) adopter pour éviter le développement de symptômes ? pour éviter la survenue d'une complication majeure ?
- en cas de complication majeure, quelle(s) mesure(s) adopter pour y survivre ?

Si les données concernant le mode d'action d'un quelconque traitement pharmacologique laissent penser que ce traitement pourrait prévenir le passage à une des étapes suivantes de la maladie lorsqu'une personne en est à une étape donnée, avant ou après contamination, comment être sûr que cette prévention sera réelle ? De quelle ampleur sera-t-elle : totale, partielle et, dans ce cas, modérée ou cliniquement pertinente ? Et avec quel risque ? Y a-t-il des stades de la maladie où le traitement est bénéfique, inefficace, voire risqué ?

On comprend donc que, quel que soit le traitement envisagé, son utilisation doit reposer sur une évaluation de la réponse à ces questions, et donc de ses effets cliniques dans diverses populations et à divers stades de la maladie, et en adoptant une méthode consensuellement jugée comme fiable pour obtenir une réponse qui sera donc jugée fiable. Et cela, d'autant plus que l'épidémiologie des conséquences de la contamination par le coronavirus est encore imparfaitement

comprise, hormis le fait que la probabilité de survenue de certaines complications et de décès augmente avec des cofacteurs comme l'âge, certaines comorbidités et aussi avec la politique sanitaire du pays dans lequel l'épidémie se produit.

Ces derniers éléments sont capitaux à prendre en compte dans le débat. En effet, il est absolument illusoire, en l'état actuel des données disponibles, d'indiquer un taux de létalité du virus dans une population d'un pays ou d'une région en prétendant qu'il est représentatif de l'effet du virus quelle que soit la population exposée, sans prendre en compte les caractéristiques de la population qu'il a contaminée dans cette région ou ce pays. Ainsi, si la moyenne d'âge d'une population contaminée est basse, car reflétant les caractéristiques démographiques d'un pays et des sujets exposés au virus avec, par exemple, 60 % de la population ayant moins de 35 ans, le taux de mortalité pourrait être faible, par exemple de l'ordre de 1 % des sujets contaminés dans cette population. Dans une population plus âgée, où, par exemple, le taux des personnes de plus de 65 ans dépasserait 20 %, où l'obésité atteindrait 30 %, le diabète 20 %... le taux de mortalité des personnes contaminées dans la population exposée pourrait atteindre 6 %.

Les taux de 1 et de 6 % seront des valeurs justes, mesurées, de référence, mais uniquement applicables à une population exposée donnée, et donc à la fois non comparables entre les populations exposées et ne pouvant surtout pas servir de référence pour comparer les données observées dans une autre population, notamment dans une cohorte prospective. Et cela d'autant plus que les taux de dépistage sont très variables d'une population à une autre, influençant une donnée complètement méconnue actuellement : le taux de porteurs sains. De ce fait, les incidences d'événements survenant dans une cohorte de patients recevant un traitement donné ne peuvent pas être comparées à celles d'une autre suivie indépendamment, ou

à ce qui est constaté dans une population donnée, quels que soient les traitements qu'elle reçoit. Le principe de la randomisation aléatoire entre traitement et placebo dans une population définie reste donc nécessaire pour évaluer ce traitement afin que l'étude ne soit pas sujette aux biais de confusion. À moins d'évoquer d'autres modèles physiopathologiques... pour autant qu'ils reposent sur des faits démontrés.

Enfin, et cela est aussi important dans le domaine scientifique, il est justifié que les données obtenues dans une étude soient reproductibles, c'est-à-dire confirmées par au moins une autre étude pour que le niveau de preuve ou plausibilité de l'effet constaté en soit amélioré.

Ainsi donc, les 3 études de l'équipe de D. Raoult permettent-elles de répondre de façon fiable aux questions posées ? Force est de reconnaître que la réponse est non pour ne pas avoir respecté les principes énoncés ci-dessus.

## ■ Les études en question

À l'heure où ces lignes sont écrites, nous disposons de données parfois encore partielles des 3 études produites par l'équipe de D. Raoult. Nous disposons également de divers entretiens qu'il a donnés à des radios ou des télévisions pour justifier sa méthode ainsi que de nombreuses communications spontanées de promotion sur des réseaux sociaux.

Presque toute la valeur scientifique et la justification des travaux produits et de leurs résultats peuvent être analysées à la lumière, d'une part, de la première étude – celle publiée en ligne le 20 mars 2020 et portant sur 36 patients – et, d'autre part, d'une entrevue donnée par le Pr D. Raoult, le 1<sup>er</sup> avril 2020, à Radio Classique. Cette entrevue a été donnée en remerciement d'un service rendu par son propriétaire, Bernard Arnault, comme l'a lui-même indiqué D. Raoult pour justifier sa présence sur une telle station de

## Billet du mois

radio. Il faut noter l'existence de plusieurs pré-publications concernant l'étude citée qui ne contiennent pas toutes les mêmes données. Notamment, un tableau important pour la compréhension de la méthode utilisée ne figure qu'aléatoirement sur les versions disponibles en ligne.

Dans l'entrevue citée, D. Raoult indique que le débat doit rester scientifique et qu'il ne souhaite pas entrer dans une polémique. Il affirme qu'avec l'hydroxychloroquine associée à l'azithromycine, il a obtenu des *“résultats spectaculaires en culture virale”* et des *“résultats impressionnants chez les patients”*. Quand on évoque l'absence de groupe témoin dans ces études, D. Raoult répond qu'il est épistémologiste, c'est-à-dire *“une scientifique de la science”*, que la méthode de l'essai thérapeutique contrôlé n'est pas adaptée pour évaluer l'hypothèse testée et que ceux qui pensent le contraire ne connaissent pas l'histoire des sciences.

Ici, nous sommes bien dans le domaine d'une controverse pour laquelle chacun peut avoir une analyse différente. D. Raoult affirme également que *“les essais thérapeutiques contrôlés ont été rendus nécessaires par l'industrie mais que ce n'est pas de la science, c'est une habitude”*, que les médecins y ont recours plus par habitude que par un processus de questionnement et que rien ne prouve que ce soit meilleur que les études historiques. Pour D. Raoult, le recours aux essais thérapeutiques contrôlés participe plus à un mouvement de mode mais il n'est pas une réalité scientifique. Ainsi, par exemple, dans le sida, *“quand on a eu un médicament efficace, on l'a su tout de suite, dès qu'il n'y a plus eu de virus dans le sang et il n'a fallu que 3 maladies pour le prouver”*. Enfin, il pose la question : *“comment se fait-il que quelqu'un comme moi, qui a fait autant de choses dans sa vie, puisse penser ça (que les essais thérapeutiques contrôlés ne sont pas adaptés à la résolution de ce problème...), que les gens puissent penser que je ne sais pas ce que c'est que la méthode, enfin vous rigolez...?”*

Le paradoxe de ce discours, qui prône l'inutilité d'un groupe contrôle ou témoin dans le cas de certaines maladies infectieuses, est qu'il en existe un dans l'étude princeps et que le protocole prévoit bien que le résultat devra prendre en compte la différence obtenue entre le groupe traité et le groupe témoin. C'est donc que le recours à cette méthode est, au moins initialement, apparu nécessaire à la validation de l'hypothèse et ne serait donc pas qu'un effet de mode.

Pour mémoire, le principe d'avoir un groupe contrôle est la nécessité de pouvoir évaluer ce que l'on mesure par rapport à quelque chose : dans une cohorte, cela peut-être une comparaison d'avant/après traitement, et c'est bien là que l'on comprend qu'il est difficile d'affirmer que ce qui est observé est uniquement dû au traitement et non, par exemple, à l'évolution naturelle de la maladie ou à un effet placebo. Un cas fait exception à cette règle : lorsque l'incidence de l'événement mesuré est très importante dans tous les registres et que, chez les patients ayant reçu le traitement évalué, cette incidence devient notablement plus faible. L'ampleur exacte de l'effet du traitement n'est pas alors connue avec précision, mais ce type de situation permet raisonnablement d'envisager que le traitement est efficace. Ces situations sont cependant très rares en médecine.

S'apparentant à un essai thérapeutique contrôlé, l'étude de D. Raoult doit donc être analysée comme telle. Et, à cette aune, cette étude pose de très nombreux problèmes de validité interne parmi lesquels : la très faible taille de l'échantillon (36 patients répartis en 3 groupes inégaux, dont l'un n'était pas mentionné dans le protocole), le mode de constitution des groupes et notamment du groupe témoin, le manque de données précises sur les caractéristiques des groupes constitués, l'analyse discordante des données dans chaque groupe, l'exclusion de certains patients dans l'analyse finale...

Le titre même de l'article informe sur le fait qu'il s'agit d'une étude non randomisée, ce qui conduit à s'interroger sur l'utilité du groupe témoin. Dans un deuxième temps, la lecture de l'article révèle que le groupe témoin est constitué de patients ayant refusé de recevoir le traitement et de patients recrutés dans d'autres centres que celui ayant suivi tous les patients soumis au traitement. Plus encore, l'azithromycine a été ajoutée chez certains patients du groupe traité par hydroxychloroquine en fonction du contexte clinique, ce qui laisse penser que l'effet du traitement était implicitement supposé par les auteurs de l'étude plutôt qu'évalué.

Outre la faible taille de l'échantillon, tous ces éléments expliquent qu'il n'est pas possible de garantir la comparabilité des groupes, ce qui ne permettra pas de conclure qu'en cas de différence dans la valeur du critère mesuré entre les groupes celle-ci sera due au traitement et non pas à un autre facteur dit confondant. Alors, encore une fois, pourquoi utiliser un groupe témoin ? Et une question émerge : alors qu'il existe un groupe témoin, mais que son mode de formation ne garantit pas la comparabilité des groupes, cette étude doit-elle être qualifiée d'observationnelle, de registre ou d'essai thérapeutique, même s'il est qualifié de non randomisé ? Dans leur conclusion, les auteurs qualifient leur travail de *“survey”*, terme qui a plusieurs traductions possibles : étude, enquête, sondage...

Autre problème, le choix d'utiliser un critère primaire qui n'est pas un critère clinique, mais que l'on pourrait qualifier de critère intermédiaire et dont on ne sait pas s'il s'agit d'un critère substitutif : l'évolution de la charge virale entre J0 et J6. Est-on certain qu'il existe une corrélation entre la charge virale, son évolution et le pronostic clinique ? En d'autres termes, ici, il y a véritablement matière à controverse scientifique lorsque, d'un côté, D. Raoult indique que l'évolution de la charge virale sous traitement est le témoin de l'efficacité clinique de ce traitement, notamment de la disparition

de la contagiosité (ce qui, d'une part, reste à prouver et, d'autre part, est différent de l'effet sur le pronostic clinique du patient) et, d'un autre côté, d'autres chercheurs pensent qu'avant d'affirmer que cette hypothèse est validée, elle doit être mieux évaluée concernant le coronavirus. En d'autres termes, la charge virale est-elle bien un critère de substitution dans le cas de la contamination au coronavirus ?

Plus encore, un autre élément de l'étude pose un réel problème : l'étude comporte finalement 3 bras alors que 2 seulement étaient prévus dans le protocole.

>>> Le premier sert de témoin et est composé de 16 patients âgés en moyenne de 33 ans d'après nos calculs prenant en compte les données du tableau des caractéristiques des patients, et non de 37 ans comme indiqué dans le corps de la publication. Il est composé notamment de 4 patients ayant entre 10 et 14 ans et de 4 ayant plus de 60 ans, le plus âgé ayant 75 ans. Encore un paradoxe, 2 patients de ce groupe sont âgés de 10 ans et l'un de 12 ans, et cela alors que les critères d'inclusion dans l'étude comprenaient *“un âge supérieur à 12 ans”*. Mais peut-être que les critères d'inclusion ne s'appliquent qu'au groupe traité ?

>>> Un deuxième groupe, traité uniquement par hydroxychloroquine, est composé de 14 patients âgés en moyenne de 53 ans, le plus jeune ayant 24 ans et le plus âgé 87 ans.

>>> Un troisième groupe, qui apparaît au chapitre *“Résultats”* mais dont l'analyse n'est pas stipulée au paragraphe *“Méthode”*, est celui traité par hydroxychloroquine + azithromycine. Il est composé de 6 patients âgés en moyenne de 47 ans.

Dans le premier groupe, le délai entre le début des symptômes et l'inclusion n'est pas précisé pour 6 patients (37 % des cas) et, de même, il n'est pas précisé pour 2 patients dans le deuxième groupe (20 %

des cas). Le jour de l'inclusion ou J0, la charge virale est indiquée précisément, c'est-à-dire en valeur numérique, pour chacun des patients des groupes traités alors qu'elle est qualifiée de *“positive”* sans valeur numérique pour 8 patients du groupe témoin et non calculée pour 2 patients de ce groupe : comment dès lors comparer leur évolution ? Autant dire que, dans une étude dont l'échantillon est faible, il n'y a aucune fiabilité et validité de ce qui est mesuré dans au moins un groupe, à moins d'exclure ces patients de l'analyse finale, diminuant plus encore une puissance déjà faible.

Mais, avançons chronologiquement dans la lecture de ce tableau essentiel, disponible dans une seule version de l'article : dans le groupe ayant reçu uniquement la chloroquine, 4 patients ont une charge virale qualifiée de négative dès le lendemain de l'inclusion, 2 resteront *“négatifs”* pendant les 5 jours suivants, et 2 auront une charge virale faible mais présente le ou les 2 jours suivants pour redevenir négative ensuite. Deux questions émergent alors :

- la méthode de mesure du critère évalué est-elle recevable pour qualifier de fiables les résultats qui seront produits ?
- les patients ayant une charge virale soit négative dès le lendemain de l'étude, soit devenant rapidement négative, étaient-ils vraiment atteints de la maladie lorsque l'on connaît la sensibilité de la méthode de mesure ?

Autre problème non moins majeur de cette étude, parmi les patients du groupe traité par hydroxychloroquine, 6 (43 %) ont été exclus de l'analyse des résultats : 3 parce qu'ils ont été hospitalisés en unité de soins intensifs, 1 parce qu'il a quitté l'hôpital car il avait été testé négatif, 1 parce qu'il a arrêté le traitement à cause d'effets indésirables (nausées) et le dernier... parce qu'il est décédé. Les résultats entre J0 et J6 portent donc sur des sous-groupes de sous-groupes. Ces résultats justifient-ils donc d'être qualifiés par leur auteur d'*“impressionnants”* ? Et, dans ce cas, quel sens attribué au mot *“impressionnant”* ?

Par ailleurs, lorsque le nombre de patients analysés est connu ou pressenti d'après les données disponibles, permet-il de valider l'hypothèse en tenant compte des modalités statistiques retenues au préalable ? À savoir, d'après le protocole *“en assumant une efficacité de l'hydroxychloroquine de réduire la charge virale à 7 jours de 50 %, avec une puissance de 85 %, une erreur de type 1 de 5 % et un taux de 10 % de perdus de vue, il a été calculé qu'il serait nécessaire d'inclure 48 patients ayant le COVID-19 (24 cas dans le groupe hydroxychloroquine et 24 dans le groupe contrôle) pour l'analyse”*. On notera deux choses : la taille de la population incluse est très inférieure à celle prévue comme assurant une puissance suffisante sans important risque d'erreur et il n'est pas fait mention dans le protocole d'une analyse séparée d'un groupe recevant à la fois l'hydroxychloroquine et l'azithromycine. Comment dès lors envisager la valeur des résultats observés dans ce groupe pour lequel une analyse préalable ne semble pas avoir été prévue ? Du fait de la méthode adoptée, ce résultat ne peut être qualifié que comme le fruit du hasard. Il est donc non conclusif et uniquement générateur d'hypothèse qu'il reste à confirmer. Il ne justifie pas d'être qualifié de *“résultat impressionnant”*.

Enfin, dernier élément : ces résultats sont-ils reproductibles ? Une autre équipe française a fait paraître, le 28 mars 2020, dans la revue *Médecine et maladies infectieuses*, une étude dans laquelle le même protocole, pour ce qui est des doses d'hydroxychloroquine et d'azithromycine, a été appliqué à 11 patients contaminés consécutifs âgés en moyenne de 58 ans, avec une évaluation de l'évolution de la charge virale. Et là, le résultat est à tout le moins discordant : en effet, si dans le travail de D. Raoult, à J6, la charge virale était négative sous ce traitement chez 100 % des patients, dans le deuxième travail, elle restait positive à J5 et J6 chez 80 % des patients traités.

## ■ Billet du mois

Ainsi, la conclusion de l'étude, à savoir *"la diminution de la charge est plus rapide sous hydroxychloroquine et encore plus rapide et nette lorsqu'elle est associée à l'azithromycine"*, ne peut pas être considérée comme une donnée scientifiquement validée et attribuable au traitement prescrit. De plus, en tout état de cause, un tel résultat s'il était valide ne s'appliquerait qu'à des patients ayant toléré le traitement, n'ayant pas été admis en soins intensifs, n'étant pas décédés, ayant parfois une charge virale négative dès le lendemain de la prise du traitement... Il n'a donc pas de portée pratique.

Concernant la prétendue valeur de critère substitutif attribuée à la charge virale, une donnée laisse perplexe : le patient décédé avait une charge virale négative les jours précédant son décès, ce qui est précisé dans le corps de l'article. Mais, bien qu'elle soit limitée à 1 cas, si l'on résume la portée de cette observation, on peut donc avoir une charge virale négative et décéder. Gênant pour un critère substitutif.

Dans les deux études suivantes produites par la même équipe marseillaise et qui ne sont que des études observationnelles prenant en compte l'évolution de la charge virale d'abord chez 80 patients (dont 6 faisaient déjà partie de la première étude, ceux ayant reçu l'association hydroxychloroquine et azithromycine), puis chez 1 061 patients, avec indication du nombre de patients décédés ou ayant eu une complication aiguë, il n'y a pas de groupe contrôle. Le groupe de 80 patients de la seconde étude était hétérogène puisque 56 % avaient des symptômes bénins alors que 41 % avaient une atteinte respiratoire modérée, ce qui est justifié par les auteurs comme suit : *"L'objectif thérapeutique primaire est de traiter les personnes qui ont une forme modérée ou sévère de l'infection assez tôt, afin d'éviter une évolution irréversible."* Plus encore, Didier Raoult a justifié ce choix dans un message publié sur Twitter : *"Notre*

*étude porte sur 80 patients, sans groupe contrôle car nous proposons notre protocole à tous les patients ne présentant pas de contre-indication. C'est ce que nous dicte le serment d'Hippocrate que nous avons prêté."*

Quant à l'étude comprenant 1 061 patients, ce que l'on en sait au moment où ces lignes sont écrites faute de publication après une analyse par les pairs dans une revue scientifique, c'est qu'ils sont issus des 3 165 patients testés positifs pour le SARS-COV-2 sur les près de 60 000 personnes qui se sont faites dépister à l'IHU Méditerranée Infection au cours du mois de mars. On ne sait pas ce qui a présidé à l'inclusion de ces patients et rien des autres testés comme positifs. Les patients observés ont été traités pendant au moins 3 jours et suivis pendant une durée minimum de 9 jours. La conclusion annoncée est qu'une élimination du virus a été observée au terme de 10 jours chez 91,7 % des patients, que dans 4,4 % des cas les patients ayant une charge virale élevée à l'inclusion étaient toujours porteurs du virus au 10<sup>e</sup> jour et que leur charge virale était devenue indétectable au terme de 15 jours de suivi.

Par ailleurs, une complication a été observée chez 46 patients (4,3 %) et 10 d'entre eux ont dû être admis en soins intensifs. Cinq autres sont décédés et 31 ont dû être hospitalisés pendant plus de 10 jours. Au sein de ce groupe de 46 patients, 16 étaient toujours hospitalisés au moment de la présentation des résultats de l'étude. Les critères associés à un mauvais pronostic étaient l'âge, la sévérité de la maladie à l'inclusion et une faible concentration sérique d'hydroxychloroquine. Mais, encore une fois, tous ces résultats (hormis le dernier) seraient-ils différents avec un placebo ?

Le problème posé par l'absence de groupe contrôle est ici patent : comme on ne connaît pas les comorbidités associées chez les patients observés, comme on ne connaît pas l'évolution spontanée de la charge virale et le devenir clinique

des patients à l'issue d'un dépistage large, faute d'un tel dépistage, il n'y a aucun moyen de savoir si ce qui a été observé est le fait de l'évolution naturelle de la maladie (le traitement n'ayant alors aucun effet) ou d'un bénéfice potentiel du traitement (le traitement serait bénéfique) ou encore s'il traduit une potentielle aggravation clinique induite par le traitement (le traitement serait nocif).

Ces études ne sont donc pas conclusives bien que l'une d'entre elles ait inclus plus de 1 000 patients et ce, quelles que soient les théories avancées pour indiquer qu'elles le seraient. Plus encore, se référer au serment d'Hippocrate pour justifier une telle pratique pose plusieurs questions, notamment lorsque le code de santé publique (R4127-8 sur les données acquises de la science, R4127-13 sur l'information au public sur des données confirmées, R4127-14 sur les procédés thérapeutiques nouveaux non éprouvés, R4127-15 sur les recherches impliquant la personne humaine, R4127-32 sur la qualité de soins, R4127-39 sur les procédés illusoire ou insuffisamment éprouvés et R4127-40 sur les risques injustifié pour les patients) précise que les soins qu'un médecin doit prodiguer à un patient doivent être conformes aux données validées de la science. Or, science et données validées, il ne semble pas y avoir.

## ■ Des conséquences

Certes, dans une situation telle que celle d'une pandémie inattendue et meurtrière, les incertitudes et les attentes sont nombreuses et justifiées. Cela ne doit pas empêcher d'appliquer les principes scientifiques reposant sur une méthode validée et faisant consensus. En appliquant ces principes, les résultats seront peut-être plus longs à obtenir mais ils auront plus de probabilité de ne pas faire controverse dans le milieu scientifique et polémique sur la place publique, et d'indiquer l'effet réel des traitements évalués. Cela permettrait, en cas de bénéfice clinique démontré,

d'utiliser ces traitements largement et sans réserve et d'avoir une attitude conforme au serment d'Hippocrate et au code de santé publique.

Faute de quoi, soulever des espoirs et avoir un langage empreint de certitudes face à un public plus ou moins averti des méthodes scientifiques mais toujours en partie crédule et prompt à s'en remettre aux arguments d'autorité, peut avoir plusieurs conséquences et nous en citerons quelques-unes potentielles :

- gaspiller des ressources en administrant un traitement sans bénéfice réel et pouvant faire courir des risques à certains ;
- dévier la prescription d'un médicament depuis ses indications validées vers des indications non validées, au risque de provoquer une pénurie relative chez les patients pour lesquels un bénéfice est reconnu (polyarthrite rhumatoïde, lupus) ;
- diminuer les probabilités d'inclusion de patients dans un essai thérapeutique contrôlé de qualité, les patients persuadés de son bénéfice pouvant souhaiter recevoir le traitement, si nécessaire en signant une dérogation ;
- discréditer les scientifiques lorsque l'un d'eux, *a priori* reconnu par une majorité de ses pairs, peut avoir, dans la sphère publique, un langage qui n'apparaît pas scientifique. Comme par exemple, faire usage de messages inadaptés à la réalité, tel celui accompagnant initialement sur YouTube la présentation des résul-

tats de la première étude marseillaise : *“Coronavirus : fin de partie”*. Comme refuser explicitement la polémique tout en la promouvant implicitement, en prétendant être un tel connaisseur des arcanes de la science et de la méthode scientifique que, par opposition implique, ceux qui ne reconnaissent pas les méthodes utilisées n'ont donc pas de culture scientifique...

De même, il est permis de s'interroger sur la pertinence des affirmations suivantes produites par Didier Raoult dans son entrevue du 1<sup>er</sup> avril 2020 (à moins que la date de celle-ci n'ait une signification particulière) telles que *“De plus en plus d'hôpitaux ont recours à la chloroquine”*, ce qui n'est pas un argument scientifiquement probant de l'efficacité d'un traitement ; *“Moi, je suis un homme de savoir”*, même si cette expression est tempérée de la phrase suivante *“le savoir est temporaire”* ; mais aussi *“Les seuls qui font mieux que moi, ce sont les Chinois”* ou encore *“Les Chinois ont donné l'hydroxychloroquine à 1 milliard de personnes...”*, argument avancé sans référence, mais peu importe car il y a réciprocité car *“Eux (les Chinois) savent que je suis un grand scientifique”*.

Enfin, en reprenant une mise au point publiée par D. Raoult et son équipe le 4 mars 2020 dans l'*International Journal of Microbial Agents* dont l'un des auteurs est le rédacteur en chef, on ne peut qu'être surpris des 2 références

bibliographiques accompagnant la phrase suivante : *“[...] des données ont été rapportées concernant l'efficacité de cette molécule chez des patients ayant une pneumopathie consécutive à la contamination au SARS-COV-2 et à différents niveaux de sévérité.”* La première référence n'est rien d'autre que le compte rendu d'un communiqué de presse des autorités chinoises relatant les résultats d'une étude non publiée et la seconde est le lien vers un site chinois (*Chinese Clinical Trial Registry*) où sont enregistrés, préalablement à leur mise en route, les protocoles des essais cliniques en cours et où ne figurent pas leurs résultats.

Attendons donc les résultats des essais cliniques en cours pour avoir une pratique réellement conforme au serment d'Hippocrate. Et tout en sachant que, même si ces résultats démontrent que l'association d'hydroxychloroquine et d'azithromycine apporte un bénéfice clinique, ils ne démontreront pas que les affirmations de l'équipe de D. Raoult étaient, *a posteriori*, scientifiquement fondées, mais simplement que leur intuition ou opinion était pertinente, mais cela peut être dû à la chance. Souhaitons pour eux-mêmes, et surtout pour les patients contaminés, que ces résultats ne démontrent pas que ces traitements sont cliniquement inefficaces...

---

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.