

<https://allodoxia.odilefillod.fr/2020/04/26/je-ne-suis-pas-complotiste-mais-a-propos-de-laffaire-raoult/>

## A propos de l'affaire Raoult

Article d'Odile Fillod publié le 22 Avril 2020

### sur son blog allodoxia: un observatoire critique de la vulgarisation

Le directeur de recherche en sociologie Laurent Mucchielli a publié sur son blog un texte dénonçant la médiocrité médiatique et les intérêts pharmaceutiques se cachant selon lui « derrière la polémique Raoult ». Ce texte ayant participé à la désinformation et au complotisme délétères provoqués par les déclarations de Didier Raoult, pâtissant d'un fort biais de confirmation et d'une absence de vérification des informations, m'a d'autant moins laissée indifférente que j'y suis citée. Ma réponse à cette mise en cause me donne l'occasion d'exposer les faits qui sont au cœur de ce qu'il convient plutôt d'appeler l'affaire Raoult.

PLAN

[Je ne suis pas complotiste, mais...](#)

[Un travail journalistique exemplaire](#)

[Les motivations méprisables et obscures des « anti-Raoult »](#)

[Ce que Didier Raoult « propose depuis le 25 février » concernant le traitement du Covid-19](#)

[Le consensus scientifique censé étayer les affirmations tonitruantes de Didier Raoult](#)

[L'article de Gao et collègues censé renvoyer à un ensemble de publications scientifiques chinoises](#)

[Quid des « publications scientifiques chinoises qui appuient l'utilisation de l'hydroxychloroquine » ?](#)

[Les quinze essais chinois recensés dans l'article à l'origine du scoop de Raoult du 25 février](#)

[Essai sur l'hydroxychloroquine n°1 : Chen et al. prépublié le 30 mars, puis le 31, puis le 10 avril](#)

[Essai sur l'hydroxychloroquine n°2 : Tang et al. prépublié le 14 avril](#)

[Essai sur l'hydroxychloroquine n°3 : Chen et al. publié le 6 mars](#)

[Essai sur l'hydroxychloroquine n°4 : l'étude de l'IHU Méditerranée publiée le 20 mars](#)

[Inconduite scientifique et autres mauvaises pratiques de recherche](#)

[Citations biaisées ou trompeuses](#)

[Exclusion sélective, interprétation frauduleuse et autres pratiques douteuses](#)

[L'invention de l'effet certain de la combinaison hydroxychloroquine/azithromycine](#)

[Violation de protocole lié à l'expérimentation humaine](#)

[Communication trompeuse scandaleuse](#)

[Irrespect de la déontologie médicale](#)

[Quelles suites ?](#)

« [Quel dramatique temps perdu pour les malades ! », s'exclame Laurent Mucchielli dans un billet intitulé « Derrière la polémique Raoult, médiocrité médiatique et intérêts pharmaceutiques », publié le 29 mars 2020 sur son blog hébergé par *Médiapart*[1]. Car il sait, quant à lui, que « les médicaments contenant cette molécule (l'hydroxychloroquine) [...] peuvent être efficaces à certains stades de l'infection (au début) et chez au moins une partie des malades ». Selon lui, « nous n'avons rien d'autre à proposer aux malades » – car comme on le sait, les médecins regardent les bras ballants les malades dépérir, au point qu'on se demande bien pourquoi on les envoie à l'hôpital –, et il n'y a « donc pas à hésiter une seconde, il faut autoriser tous les médecins à s'en servir ». Puisque Laurent Mucchielli ne milite pas pour qu'on supprime tout encadrement par l'Etat de l'administration de n'importe quoi à n'importe qui, c'est qu'il sait en outre que les bénéfices d'une telle libéralisation de cet usage de l'hydroxychloroquine excèderaient ses effets néfastes.

Et d'où lui viennent ces savoirs ? C'est simple : « c'est ce qu'une équipe de spécialistes de réputation mondiale crie à qui veut l'entendre depuis plusieurs semaines ». Selon Laurent Mucchielli, Didier Raoult et son équipe s'époumoneraient donc en vain depuis des semaines alors qu'ils ont à l'évidence raison – c'est si évident que même lui le voit, et pourtant il n'est « pas infectiologue ni microbiologiste », précise-t-il. Didier Raoult défendrait donc ce qui relève à la fois de l'évidence et de la plus élémentaire humanité – faire ce qui peut facilement être mis en œuvre pour sauver des vies –, et pourtant d'innombrables observateur-ices expert-es et à leur suite les autorités de santé concernées[2], l'académie nationale de médecine et celle de pharmacie[3], diverses sociétés savantes[4], les expert-es consulté-es par le gouvernement, et même Sanofi, qui commercialise cette molécule en France[5], ont jugé douteux le caractère favorable du rapport bénéfices/risques de l'administration d'hydroxychloroquine aux personnes infectées par le Covid-19 et recommandé d'attendre les résultats d'essais cliniques bien menés. Comment est-ce possible ?

Le problème lorsqu'on ne connaît rien à un sujet et que les opinions de diverses « autorités » divergent, c'est qu'il n'est pas aisé de savoir quoi penser. Notez bien qu'on n'est pas obligé d'avoir un avis, et encore moins de l'exprimer publiquement. On peut être lucide sur son incompétence et se taire. On peut aussi faire l'effort de vérifier les allégations des un-es et des autres qui sont à sa portée (en l'occurrence, pas mal de vérifications étaient rapides à faire et à la portée de n'importe qui), voire essayer d'acquérir les connaissances permettant de se faire par soi-même une opinion directement fondée sur les données scientifiques disponibles – c'est ce type de démarche que j'essaie d'accompagner sur le présent blog. Mais le directeur de recherche en sociologie est au-dessus de cela : il a la science infuse, et une explication à délivrer.

#### Je ne suis pas complotiste, mais...

Ce n'est pas un complot qui fait que Didier Raoult n'est pas écouté, non : « je n'ai rien d'un complotiste », affirme Laurent Mucchielli. Néanmoins, il estime que les « querelles d'experts » à ce sujet « cachent non seulement quelques probables rivalités égotiques [...], mais probablement aussi des enjeux financiers pour l'industrie pharmaceutique et des conflits d'intérêts chez nombre de ces savants. Et ceci n'est pas une surprise ». Certes, j'imagine que ce n'est pas une surprise pour lui de trouver la confirmation de ses préjugés dans le texte « longuement étayé » qu'il publie parce que lesdits préjugés y sont exposés.

J'imagine qu'il doit être reposant de vivre installé dans une bulle informationnelle dont on ne questionne ni la pertinence ni la qualité des sources, de croire et voir clair lorsqu'on remplace la recherche, la vérification et l'analyse rigoureuses des faits par la superposition à une image de ceux-ci de la grille d'analyse qu'on s'est forgée, et d'être rempli de certitudes toutes faites ou construites par des raisonnements circulaires. Ces façons de « s'informer », de « penser » et ultimement de se positionner dans le débat public sont répandues, et on peut hélas les rencontrer y compris dans le milieu académique. Ce n'est pas la première fois que je le constate, et assurément pas la dernière.

Laurent Mucchielli a jugé utile de préciser que l'auteur du texte qu'il publie, Ella Roche, était une « journaliste précaire ». Etait-ce parce que c'est à ses yeux un gage de qualité de son travail ? Ou pour montrer qu'il a les fréquentations qu'il faut (il se tient bien à l'écart des nanti-es) ? Ou plutôt pour inciter une rédaction à l'embaucher ? Je me pose la question, de même qu'on pourrait se demander pourquoi c'est sur son blog que ce texte censé être le produit d'un travail journalistique a été publié. Je veux croire que c'est parce qu'aucun média digne de ce nom n'en a voulu.

#### Un travail journalistique exemplaire

En effet, dans ce travail dont Laurent Mucchielli espère qu'il « *servira d'exemple à ses confrères* », la journaliste (vraiment ?) prend des distances assez considérables vis-à-vis des bonnes pratiques de la profession – mais peut-être nous expliquera-t-on qu'en situation d'urgence, ce n'est pas le moment de se soucier d'éthique ni de rigueur, suivant une logique qui semble relever du simple bon sens aux yeux de pas mal de gens ces temps-ci.

Ella Roche reprend à son compte des propos de Didier Raoult ou de ses soutiens, instrumentalise résolument toute information ou intox soutenant sa thèse et use sans modération d'une ironie méprisante et de procédés rhétoriques faisant de son texte un pamphlet bien plus qu'un travail journalistique : argument d'autorité, attaque *ad hominem*, analogie trompeuse, sophisme, rhétorique de l'homme de paille ou invention, insinuation (y compris à l'encontre de ses collègues n'ayant pas l'heur de partager ses croyances et surtout son ignorance)...

Quant aux faits qui pourraient remettre en question les préconceptions qui ont déterminé l'angle de ce papier-pamphlet, ils sont traités selon une logique imparable : toute critique des travaux ou propos de Didier Raoult est inepte, puisque Didier Raoult est dans le vrai. Et comment sait-on qu'il est dans le vrai ? Parce qu'on devine que toutes les personnes qui critiquent ses études ou son discours ne le font que pour de mauvaises raisons. Et comment le devine-t-on ? Mais parce qu'on ne saurait faire ces critiques à bon droit étant donné qu'il est dans le vrai, pardi. CQFD.

#### Les motivations méprisables et obscures des « anti-Raoult »

En fait, nous disent Ella Roche et Laurent Mucchielli, ces critiques sont motivées soit par des intérêts financiers (pour l'essentiel), soit par un attachement bêta à respecter « le petit doigt sur la couture du pantalon » une méthodologie « classique » alors que ce n'est évidemment pas le moment, soit par des « rivalités égotiques », soit par un mépris « franco-parisien-centré » de ce qui vient de Marseille ou de Chine, soit encore, et c'est là que mon cas est évoqué, eh bien tout simplement par la haine.

En accompagnement du lien vers un article de l'un des rares vrais journalistes scientifiques français spécialisés en médecine – qu'Ella Roche assassine aussi, du coup, en ironisant sur ses manques supposés de culture littéraire et d'expérience de terrain, en le prétendant à tort collaborateur de Michel Cymes[6] (qui selon elle « chasse en meute ») et en insinuant qu'il est à la botte du gouvernement –, j'ai en effet écrit ceci le 22 mars sur Facebook :

*« Moi qui me demandais si j'allais prendre mon courage à deux mains pour dénoncer la médiatisation de la petite étude pourrie de Didier Raoult (et du personnage lui-même, qui en l'occurrence démontre un niveau de déontologie et de rigueur scientifiques, disons... minimales), je vois que Florian Gouthière l'a fait, alors je relaie. C'est affreux : j'en viendrais presque à espérer que l'essai qui vient de débiter indiquera que la chloroquine ne marche pas, tant ce serait injuste que par chance, ce con ait réussi son coup ».*

Ella Roche déplore ma « haine inutile », ainsi que la « personnalisation à outrance » caractérisant selon elle mon propos. Celui-ci équivaldrait donc à viser la personne de Didier Raoult, et non ses actes, son discours et leur médiatisation. Curieuse analyse. Elle ne voit aucun problème en revanche à m'attribuer une haine inventée, et à disqualifier mon propos en me présentant comme étant la chercheuse « créatrice du «clitoris imprimable en 3D» (sans aucun doute utile et nécessaire pédagogie en ce monde, mais qui ne présente ni qualification d'infectiologue, de virologue ou d'épidémiologiste) ».

Il serait beaucoup trop fastidieux de relever tout ce qui ne va pas dans l'affligeant millefeuille argumentatif d'Ella Roche – bien en phase avec les textes développant ce qui était devenu en France, à l'heure où Laurent Mucchielli publiait son texte, une théorie conspirationniste très populaire[7]. Je me focaliserai donc sur la question de fond, c'est-à-dire sur ce qui a motivé ma prise de parole publique sur les agissements indignes et les productions discursives malhonnêtes, manipulateurs et irresponsables de Didier Raoult concernant le traitement du Covid-19.

#### Ce que Didier Raoult « propose depuis le 25 février » concernant le traitement du Covid-19

Ella Roche affirme que Didier Raoult « propose depuis le 25 février, sur la base d'une étude menée sur 24 personnes et de publications scientifiques chinoises faisant consensus », un « traitement combiné » consistant à « prescrire de l'hydroxychloroquine (HCQ), en y joignant un antibiotique dont la capacité est de se concentrer sur les poumons (l'azithromycine) ». C'est à la base de toute sa réflexion et de celle de Laurent Mucchielli, mais c'est complètement faux.

Le 25 février 2020, dans [une vidéo](#) mise en ligne sur la chaîne YouTube de l'IHU Méditerranée initialement intitulée « Coronavirus : fin de partie ! » (très vite vue par des centaines de milliers de personnes), Didier Raoult a insinué qu'il avait suggéré aux chercheurs Chinois d'essayer la chloroquine, puis annoncé ce scoop :

*« ça vient de sortir [les résultats d'une première étude], donc c'est efficace sur les coronavirus. Avec 500 mg de chloroquine par jour pendant 10 jours, il y a une amélioration spectaculaire et c'est recommandé pour tous les cas cliniquement positifs d'infection à coronavirus chinois. Donc c'est une excellente nouvelle, c'est probablement l'infection respiratoire la plus facile à traiter de toutes, et donc c'est pas la peine de s'exciter [...] La seule chose que je dis, faites attention, il y aura bientôt plus de chloroquine dans les pharmacies » [8]*

Remarquons que le traitement vanté par Didier Raoult le 25 février n'était donc pas la combinaison hydroxychloroquine/azithromycine décrite par Ella Roche, ni même à base d'hydroxychloroquine. Constatons aussi que bien qu'il n'ait pas à proprement parler « déclaré avoir inventé de médicament miraculeux », comme Ella Roche tient à le souligner, Didier Raoult a bel et bien annoncé que la chloroquine était le médicament qui allait vaincre comme par miracle le « coronavirus chinois », comme il aime à l'appeler. Il a enfoncé le clou le 27 février dans une interview publiée par *20minutes*, allant jusqu'à déclarer : « Ce serait une faute médicale que de ne pas donner de chloroquine contre le virus chinois », invitant les gens à « se jeter dessus » (!)[9].

C'est parce qu'il a ensuite fait encore pire à mes yeux (voir plus bas) que j'ai fini par intervenir publiquement et lâché le mot « con », mais rien que cela aurait pu suffire. Car il faut être sacrément inconséquent pour faire une déclaration publique pareille, aussi mal fondée et dans un tel contexte, avec le poids conféré à sa parole de présumé « grand expert mondial » du sujet.

Comme moi, de nombreuses personnes ne le connaissant ni d'Eve, ni d'Adam ont été effarées par ses déclarations intempestives, qualifiées à bon droit de « [faute médicale lourde](#) » par un médecin tenant une chronique sur le Covid-19 dans *Libération*, qui a par ailleurs [décrit sa stupéfaction](#) et celle de ses collègues à la découverte de ce qui avait fondé ces déclarations.

Le Code de la santé publique dispose en effet qu'un médecin, lorsqu'il informe le public non médical, doit ne faire état que de données confirmées, faire preuve de prudence et avoir le souci des répercussions de ses propos, qu'il ne doit pas divulguer dans les milieux médicaux un procédé de traitement nouveau insuffisamment éprouvé sans accompagner sa communication des réserves qui s'imposent, et qu'il ne doit pas faire une telle divulgation dans le public non médical (articles R.4127-13 et R.4127-14). De fait, les conséquences néfastes des déclarations de Didier Raoult ont été énormes, avec d'autres effets encore que ceux dont j'avais [esquissé une liste le 30 mars](#), mais passons : le moment n'est pas venu d'en faire le bilan.

#### Le consensus scientifique censé étayer les affirmations tonitruantes de Didier Raoult

Ella Roche affirme comme on l'a vu que la recommandation de traitement faite par Didier Raoult, dont elle prétend faussement qu'il l'exprime depuis le 25 février 2020, se base notamment sur des « publications scientifiques chinoises faisant consensus ». Elle ne donne ici aucune référence, mais ailleurs dans son texte elle donne un article en référence lorsqu'elle évoque « le consensus en Chine ». Un lien hypertexte pointe à nouveau vers cet article lorsqu'elle parle de l'étude « historique » parmi celles « consacrées à cette molécule », « l'hydroxychloroquine ». Il s'agirait donc d'une étude consacrée à l'hydroxychloroquine et reflétant le consensus en Chine au moment où elle écrit.

En fait, ce [court article](#) publié le 12 mars 2020 (en mandarin) dans une revue chinoise consacrée à la tuberculose et aux maladies respiratoires n'est pas une « étude » ni à proprement parler une publication scientifique. Il comporte certes le mot « consensus » dans son titre, mais il ne reflète pas du tout « le consensus en Chine » concernant le traitement du Covid-19, *a fortiori* avec de l'hydroxychloroquine puisqu'il ne porte même pas sur cette molécule.

Dans cet article, une commission d'expert-es de la province de Guangdong déclare avoir estimé qu'administrer de la chloroquine aux patients atteints de la nouvelle pneumonie à coronavirus « pourrait » (« *might* », dans l'abstract en anglais) améliorer l'issue pour les patients et raccourcir leur séjour à l'hôpital. Aucune précision n'est donnée sur les bienfaits de la molécule, et pour cause. L'article est simplement destiné à communiquer les conclusions de cette commission s'étant fixé pour objectif « d'orienter et de réglementer l'utilisation de la chloroquine dans les cas de pneumonie à nouveau coronavirus ». Il est indiqué qu'après

une discussion approfondie, cette commission a estimé que la dose recommandée était de deux comprimés de 500 mg par jour pendant 10 jours – ce qui est bien différent du futur « traitement du professeur Raoult » décrit par Ella Roche, et ne correspond même pas au dosage indiqué dans sa vidéo du 25 février.

L'article expose aussi la longue liste des contre-indications à ce traitement. Y figurent notamment le fait d'avoir plus de 65 ans et l'usage concomitant de divers médicaments, parmi lesquels l'azithromycine. Ces expert-es savent bien en effet qu'un tel traitement peut causer des troubles cardiaques parfois fatals. Ce sérieux danger, qui concerne aussi l'hydroxychloroquine à forte dose bien qu'elle soit moins toxique, surtout en association avec certains médicaments, est connu de longue date. Il a été [rappelé en urgence le 29 mars](#) par un organisme étatsunien émettant des alertes sur les médicaments causant ces troubles très spécifiques auxquelles il se trouve que je suis abonnée.

#### **L'article de Gao et collègues censé renvoyer à un ensemble de publications scientifiques chinoises**

Ella Roche renvoie ailleurs à ce qu'elle appelle « l'ensemble des publications scientifiques chinoises qui appuient l'utilisation de l'hydroxychloroquine », donnant cette fois comme (unique) référence un [article de Gao et collègues](#) publié en ligne le 19 février 2020 par la revue *Bioscience Trend*. Ici encore, l'écart entre le contenu de l'article et ce qu'elle laisse croire qu'il contient est énorme.

Cet article est une correspondance succincte qui n'est pas non plus à proprement parler une publication scientifique. Les auteurs y annoncent que selon une « transcription audio de la conférence de presse tenue par le Conseil d'État chinois le 17 février 2020 », des observations préliminaires faites sur « plus de 100 patients » dans le cadre d'essais en cours (dont la liste n'est pas donnée) ont indiqué que la chloroquine était supérieure au traitement contrôlé en termes d'inhibition de la pneumonie, d'amélioration des résultats de l'imagerie pulmonaire, de favorisation de la clairance virale et de raccourcissement de l'évolution de la maladie (sans autre précision ni référence à une publication). C'est sur cette base que Didier Raoult a prétendu le 25 février qu'une « première étude » venait de « sortir » et qu'elle avait montré une « amélioration spectaculaire ».

L'article indique que suite à ces observations préliminaires, il a été recommandé d'ajouter la chloroquine dans la version suivante des directives de la Commission nationale de la santé concernant le Covid-19. Elle a effectivement été incluse dans [la sixième version](#) de ces directives publiée le 19 février 2020 (à la dose adulte de deux fois 500 mg par jour pendant 10 jours), mais elle y est décrite exactement au même titre que plusieurs autres antiviraux, à savoir l'arbidol, la ribavirine en association avec un interféron et l'association lopinavir/ritonavir. En outre, tous ces antiviraux y sont qualifiés de médicaments « à l'essai » dont il est recommandé d'évaluer plus avant l'efficacité<sup>[10]</sup>. Didier Raoult a pourtant laissé croire le 25 février que la chloroquine était le traitement recommandé en Chine, et ce « pour tous les cas cliniquement positifs d'infection à coronavirus chinois », et affirmé qu'il traitait si efficacement la maladie qu'il n'était plus « la peine de s'exciter ».

Par ailleurs, comme l'ont signalé des chercheur-es de Singapour dans [une correspondance](#) publiée dans *The Lancet* rappelant la dangerosité de la chloroquine à de telles doses, ces directives chinoises ont très vite fait l'objet d'une révision : [le 26 février](#), la durée maximale de traitement a été ramenée à 7 jours (car du fait du délai de son élimination, avec cette posologie la molécule peut finir par atteindre une dose mortelle en s'accumulant dans l'organisme), le dosage recommandé a été divisé par deux à partir du 3<sup>ème</sup> jour pour les patients pesant moins de 50 kg, le traitement a été réservé aux adultes de moins de 65 ans, et une longue liste de contre-indications a été ajoutée : personnes souffrant de divers troubles, enceintes, ou encore prenant certains médicaments dont l'azithromycine. A ce jour, Didier Raoult n'est jamais revenu sur ses propos du 25 février pour les corriger.

Ajoutons que ces [directives chinoises du 26 février 2020](#) indiquent aussi qu'il faut faire un électrocardiogramme avant d'administrer de la chloroquine aux patients, et s'assurer que leurs concentrations sanguines en électrolytes (potassium, sodium, chlore), leur glycémie et leurs fonctions hépatique et rénale sont normales. Elles précisent en outre qu'il est *proscrit* d'utiliser en même temps d'autres médicaments pouvant prolonger l'intervalle QT, en particulier les « antibiotiques macrolides » – dont l'azithromycine fait partie. Mais tout cela, Ella Roche et Laurent Mucchielli l'ignorent, qui ont pris pour argent comptant (et relayé) la propagande raoultienne selon laquelle d'une part les risques de son traitement étaient négligeables, et d'autre part les médecins de ville, en particulier les généralistes, seraient parfaitement à même d'assurer sa mise en œuvre. Le détail du protocole mis en ligne le 20 avril par l'équipe de Didier Raoult<sup>[11]</sup> montre bien que ce n'est pas le cas si on ne veut pas prendre le risque de tuer des gens, en outre avec un traitement peut-être parfaitement inefficace, et même leur article du 20 mars ayant pour la première fois vanté la combinaison miracle hydroxychloroquine/azithromycine précise qu'elle a été administrée « sous contrôle quotidien par électrocardiogramme ».

#### **Quid des « publications scientifiques chinoises qui appuient l'utilisation de l'hydroxychloroquine » ?**

Dans l'article qui selon Ella Roche fin mars, répertorie ou synthétise « l'ensemble des publications scientifiques chinoises qui appuient l'utilisation de l'hydroxychloroquine » (qui comme on l'a vu relaie en fait des propos sur la chloroquine entendus le 17 février lors d'un point presse), on peut voir une liste de quinze essais cliniques enregistrés dans la base de référence chinoise (la plupart sans rapport possible avec les résultats préliminaires évoqués sur une centaine de patients traités à la chloroquine, venant manifestement d'un autre essai<sup>[12]</sup>). Ces essais ont-ils donné lieu à des publications scientifiques, et le cas échéant appuient-elles l'utilisation de l'hydroxychloroquine ?

Le 29 mars, jour de publication de ce texte par Laurent Mucchielli, *aucun de ces quinze essais n'avait donné lieu à la moindre publication scientifique*, ni même à une prépublication avant revue par des pairs. Ce simple constat suffit à démontrer l'ampleur de la mystification opérée par Laurent Mucchielli par le truchement d'Ella Roche, ou plutôt par leur source d'information, car je doute qu'elle ou lui se soient donné la peine de lire l'article vers lequel pointe le lien hypertexte – je l'espère en tout cas, sinon c'est encore pire.

Comme l'hystérie complotiste (hydroxy)chloroquine-raoultienne sévit encore à l'heure où j'écris, je ne vais cependant pas m'arrêter à ce constat et en dire un peu plus sur ces essais. Ce sera l'occasion de relever au passage d'autres énormités dans les propos ou écrits d'Ella Roche, Laurent Mucchielli et Didier Raoult, et ce qui suit a aussi un visée pédagogique : j'espère faire comprendre pourquoi il est important d'examiner certains aspects des protocoles d'essai et certains détails des articles scientifiques pour pouvoir évaluer la robustesse des résultats annoncés, et pourquoi cela ne relève en aucun cas d'un dogmatisme méthodologique malvenu ni d'un pinaillage malhonnête visant à décrédibiliser des résultats.

#### **Les quinze essais chinois recensés dans l'article à l'origine du scoop de Raoult du 25 février**

Le 21 avril (et c'était déjà le cas le 4 avril au moins), cinq de ces quinze essais cliniques étaient signalés dans la base chinoise comme ayant été abandonnés<sup>[13]</sup>. Suite à ma demande d'information envoyée aux investigateurs principaux de plusieurs des autres essais, l'un d'eux m'a répondu le 6 avril que le sien avait également été abandonné (mais le 21 avril ce n'était toujours pas signalé dans la base chinoise, donc d'autres le sont peut-être aussi)<sup>[14]</sup>. Il reste par conséquent au plus neufs essais, six portant sur l'hydroxychloroquine et trois sur la chloroquine – jamais en association avec de l'azithromycine.

Le compte rendu des résultats de l'un d'eux (ChiCTR2000029542) par Huang et collègues, portant selon son protocole enregistré sur l'administration de deux fois 500 mg de chloroquine par jour pendant 10 jours à dix patients comparés à dix ne recevant que le traitement standard, était le 6 avril soumis pour publication au *Lancet* et en cours de revue par des pairs, selon ce que m'a répondu son investigateur principal. Je viens cependant de découvrir qu'il a fait l'objet d'une [publication le 1<sup>er</sup> avril](#) dans le *Journal of Molecular Cell Biology*. Finalement, l'essai a porté sur 10 + 12 patients (recrutés jusqu'au 15 février inclus), et les 12 du groupe témoin ont été traités avec la combinaison lopinavir/ritonavir. Selon les auteurs, c'était parce que c'était alors recommandé par la Commission nationale de la santé chinoise.

Je ne rentre pas dans les détails de cet essai aux conclusions fragiles, dont la randomisation prétendue dans l'article paraît peu plausible (il est d'ailleurs enregistré en tant qu'essai non randomisé), ayant deux patients de plus dans un état grave à l'inclusion dans le groupe lopinavir/ritonavir que dans le groupe chloroquine, et qui a observé une légère supériorité de la chloroquine sur la combinaison lopinavir/ritonavir sur des critères de jugement cliniques et de clairance virale différents de ceux pré-enregistrés (ce qui pose question). Voici la conclusion formulée par les auteurs de cet essai qui a probablement participé à créer la rumeur d'efficacité de la chloroquine transformée en certitude par Didier Raoult le 25 février :

« En résumé, nos résultats préliminaires suggèrent que la chloroquine pourrait être une option efficace et peu coûteuse parmi les nombreuses thérapies proposées, par exemple la combinaison lopinavir/ritonavir [...] Nous espérons que ces travaux encourageront la réalisation d'essais randomisés à plus grande échelle afin d'évaluer pleinement le potentiel de ce médicament contre le Covid-19. En l'absence d'un traitement spécifique, les médicaments anciens tels que la chloroquine

pourraient être réutilisés pour lutter contre cette nouvelle maladie [...] ».

Seuls deux autres de ces neuf essais chinois non abandonnés ont pour l'instant donné lieu à des publications, plus précisément à des prépublications avant revue par des pairs – il ne s'agit pas à ce stade de publications scientifiques, et peut-être ne le deviendront-elles jamais. Voyons ce qu'on trouve dans ces articles.

#### Essai sur l'hydroxychloroquine n°1 : Chen et al. prépublié le 30 mars, puis le 31, puis le 10 avril

Celui de Chen et collègues (ChiCTR2000029559) a été mis en ligne dans sa première version le 30 mars. Piétinant encore une fois le code de déontologie médicale, Didier Raoult a osé [tweeter le 31 mars](#) : « Ceci montre l'efficacité de ce protocole » (« l'hydroxychloroquine » selon ses mots, toujours pas le protocole décrit par Ella Roche donc, et pas non plus ce qu'il avait décrit fin février), et cet article a été instrumentalisé pour annoncer la publication d'une étude « donnant raison à Didier Raoult » dans [un article d'opinion](#) publié dans *Paris Match* faisant immédiatement le buzz. Pour ces raisons, j'en avais fait un bref compte rendu ironique [le 1<sup>er</sup> avril sur Facebook](#), ce qui m'a valu des accusations d'acharnement contre Didier Raoult et de malhonnêteté intellectuelle.

Selon la [troisième version de cet article](#), mise en ligne le 10 avril, cet essai contrôlé randomisé mené dans un hôpital de Wuhan a comparé 31 malades ayant reçu 400 mg d'hydroxychloroquine par jour pendant 5 jours en plus du « traitement standard » à 31 autres n'ayant reçu que ledit traitement standard. Les patients inclus présentaient tous des symptômes peu sévères, étaient en moyenne âgés d'un peu moins de 45 ans et étaient en majorité des femmes (53 %). Il est à noter que le traitement standard est décrit comme suit : « oxygène, agents antiviraux, agents antibactériens et immunoglobuline avec ou sans corticostéroïdes » (sans plus de précisions), laissant à penser que tous les patients n'ont pas reçu en pratique les mêmes médicaments, ce qui peut être source de biais.

Selon [le protocole enregistré](#), l'essai aurait dû comparer trois groupes : un recevant 400 mg d'hydroxychloroquine par jour, un 200 mg par jour et un autre un placebo, tous en plus du traitement standard. On suppose que c'est par manque de patients correspondant aux critères d'inclusion que le second bras a été abandonné (l'essai devait porter sur 300 patients et non 62), mais rien n'explique l'abandon du placebo. De plus, les auteurs indiquent que ni eux, ni les patients ne savaient à quel groupe chacun avait été assigné mais n'expliquent pas comment ce double-insu a été mis en œuvre en l'absence de placebo. Il y a d'autres détails qui jettent un doute sur la fiabilité des résultats rapportés, mais le plus important est un autre écart avec le protocole enregistré.

Cet écart concerne les critères utilisés pour juger de l'efficacité du traitement. En effet, deux critères étaient prévus : le délai de retour à l'état négatif du test PCR de présence du virus et celui de retour à la normale des lymphocytes T (leur diminution est un des signes de la maladie). Or, l'article ne dit rien à ce sujet – ce qui permet déjà de deviner que le traitement n'a très probablement montré aucun signe d'efficacité sur ces paramètres biologiques qui étant donné l'hypothèse d'un effet antiviral ayant motivé l'essai (et qui est ce que Didier Raoult a prétendu avoir montré), sont de première importance.

L'article rapporte a contrario un délai moyen de disparition de la fièvre significativement plus court dans le groupe traité (2 jours contre 3), de même que le délai moyen de disparition de la toux selon une évaluation subjective (également 2 jours contre 3), une amélioration subjective de l'imagerie pulmonaire entre J0 et J6 significativement plus fréquente dans le groupe traité, et enfin une tendance à un moindre risque d'évoluer vers une forme sévère dans le groupe traité, mais non statistiquement significative.

Selon les normes de communication scientifique en vigueur, ce dernier point doit être rapporté comme une absence de différence entre les groupes, mais dans l'article publié dans *Paris Match* il est devenu la conclusion que l'hydroxychloroquine a « un effet puissant pour empêcher que l'infection passe d'une forme bénigne à une forme sévère » (idée reprise en gras et gros en intertitre), suivie de l'affirmation qu'« agir tôt avec ce produit est un moyen de réduire l'hécatombe et de désencombrer les unités de soins intensifs », mythe savant désormais répandu.

Le fait de rapporter autre chose que ce qui était prévu (appelé *outcome switching*) est une modalité classique de ce qu'on appelle le *p-hacking*. Le *p-hacking* consiste, lorsqu'on n'a pas trouvé le résultat positif confirmant l'hypothèse testée (i.e. l'effet attendu statistiquement significatif à la valeur *p* inférieure à un seuil conventionnel), à triturer les données disponibles en faisant des analyses *post hoc* (i.e. non prévues au lancement de l'étude, décidées après coup au vu des observations recueillies) jusqu'à finalement avoir de quoi étayer ce qu'on cherchait à prouver, ou tout simplement jusqu'à trouver quelque-chose qui sera susceptible d'intéresser une revue scientifique (elles ont un biais de publication en défaveur des résultats négatifs, c'est-à-dire soutenant l'hypothèse nulle, qui est ici l'absence de différence entre les deux groupes).

Ce type de pratiques malheureusement assez courantes mine la qualité de la littérature en sciences biomédicales. Cela augmente en effet beaucoup le risque que les résultats rapportés ne soient que le fruit du hasard, c'est-à-dire dans le cas présent qu'ils ne soient pas représentatifs d'une efficacité réelle du traitement. Ce risque est ici en outre accru par le fait que deux des critères de jugement utilisés sont subjectifs et que l'insu est douteux. C'est principalement pour les raisons que je viens d'exposer qu'à juste titre, l'équipe de l'Université de Lyon qui suit l'actualité des essais enregistrés et publiés sur le Covid-19 [a considéré que](#) cette étude ne faisait que suggérer un apport possible de l'hydroxychloroquine et l'a classée à haut risque de biais.

Voilà une information que l'on cherchera en vain sur le blog de Laurent Mucchielli, de même qu'on n'y trouvera pas l'article que la revue *Prescrire* a [consacré le 2 avril à cette étude](#). Il a en revanche relayé sur son blog l'article publié dans *Paris Match* [15](#), dans un billet daté du 13 avril où il dit avoir cherché à fournir un fil d'information « le plus objectif possible » (on veut bien le croire, mais c'est pathétique au vu du contenu dudit fil). Sans doute ne connaît-il pas cette revue destinée aux professionnels de santé réputée pour son évaluation des bénéfices/risques des médicaments indépendante des autorités de santé, et surtout des laboratoires pharmaceutiques et de leurs intox et non-dits, pour lui avoir préféré le propos d'un chirurgien cardiaque dans *Paris Match*.

#### Essai sur l'hydroxychloroquine n°2 : Tang et al. prépublié le 14 avril

L'autre des quinze essais chinois cités dans l'article du 19 février dont les résultats ont été rendus publics est celui de Tang et collègues (ChiCTR2000029868), [prépublié en ligne le 14 avril](#). La revue *Prescrire* en a fait un [compte rendu critique le 15 avril](#), mais je n'en ai pas parlé quant à moi bien qu'il confortât l'hypothèse de l'inefficacité de l'hydroxychloroquine, d'une part parce qu'il n'a pas fait le buzz (et pour cause), et d'autre part parce que j'ai estimé qu'il ne permettait pas de tirer de conclusions solides concernant le rapport bénéfices/risques du/des traitement(s) préconisé(s) par Didier Raoult.

Cette prépublication non revue par des pairs décrit le résultat d'un essai contrôlé randomisé ouvert (sans insu) mené à Shanghai. Il compare 75 patients n'ayant reçu que le traitement standard à 75 traités en plus à l'hydroxychloroquine, à une très forte dose : 1200 mg par jour de J1 à J3 puis 800 mg par jour jusqu'à J14 en cas de symptômes légers ou modérés, J21 en cas de symptômes sévères.

Le critère primaire de jugement de l'efficacité prévu était le résultat d'un test de présence du virus à l'issue du traitement, un critère de jugement de la sécurité du traitement étant aussi prévu (effets indésirables). Les patients avaient en moyenne 46 ans et 55 % étaient des hommes. Leurs symptômes étaient apparus en moyenne 16 jours et demi avant le début du traitement et seuls deux (1 %) étaient à l'inclusion dans un état jugé grave.

À l'issue du traitement, il n'y avait pas de différence entre les groupes sur le critère primaire de jugement (clairance virale chez 84.5% des sujets vs 81.3% des témoins, différence non statistiquement significative). Ce pourcentage n'était pas non plus différent entre les deux groupes lors des points intermédiaires faits à J4, J7, J10 et J14, de même que le délai de clairance virale (médiane de 8 jours dans le groupe traité vs 7 dans le groupe témoin, non statistiquement significatif).

Des analyses *post hoc* ont été faites pour tenter de voir si un effet de l'hydroxychloroquine était néanmoins observable dans certains sous-groupes de patients : âge inférieur à 45 ans ou non, IMC inférieur à 24 ou non, présence ou non de comorbidités, symptômes apparus depuis moins de 7 jours ou non, niveau normal ou non de CRP (une protéine synthétisée par le foie en cas d'inflammation) à l'inclusion, nombre de lymphocytes normal ou non à l'inclusion, et administration ou non d'autres agents antiviraux. Aucune différence statistiquement significative n'a été trouvée entre patients traités et témoins dans chacun de ces 14 sous-groupes.

Les auteurs ont fait tout ce qu'ils pouvaient pour arriver à trouver quand même quelque-chose : l'article rapporte les résultats de l'analyse de trois autres critères de jugement (non pré-enregistrés). Pour le premier, à savoir la disparition des symptômes cliniques, ni leur taux de disparition dans les 28 jours, ni leur délai médian de disparition n'a montré de différence statistiquement significative. Seule une différence de rapidité de leur disparition *pendant la deuxième semaine* a été observée, tout juste statistiquement significative (et entièrement attribuable au sous-groupe des 14 + 14 patients n'ayant pas reçu d'autre agent antiviral). Aucun effet statistique significatif de l'hydroxychloroquine n'a été trouvé dans les 13 autres sous-groupes. Pour les deux autres critères, à savoir la modification du niveau de CRP et celle du nombre de lymphocytes, un retour un peu plus rapide à la normale a été observé dans le groupe traité, mais à l'issue des 28 jours d'observation

le taux de retour à la normale ne différait pas de manière statistiquement significative entre les deux groupes, seule l'ampleur de la réduction de la CRP différait, ici encore de justesse ( $p = 0,045$ ). C'est vraiment très maigre, sans compter qu'une correction pour comparaisons multiples aurait dû être faite qui rendrait probablement ce(s) résultat(s) statistiquement non significatif(s).

La lecture du paragraphe concernant l'analyse de la sécurité du traitement réserve une surprise : on y découvre que six patients considérés comme appartenant au groupe traité n'ont en réalité pas reçu d'hydroxychloroquine (et ont donc été considérés comme non traités, mais seulement pour cette analyse de sécurité), et qu'un patient considéré comme témoin a en fait reçu par erreur 14 jours d'hydroxychloroquine (considéré ici seulement comme traité). Tout le reste de l'article est donc en fait une analyse en intention de traiter. Quoi qu'il en soit, une différence nettement significative a été observée sur ce plan : 30 % des patients traités à l'hydroxychloroquine ont eu des effets indésirables contre 9 % des non traités. Par ailleurs, aucun des patients non traités n'a vu son état s'altérer sérieusement, alors que deux traités ont eu des « effets indésirables graves dus à la progression de la maladie et à l'infection des voies respiratoires supérieures ».

Bien que mettant en avant le petit résultat positif concernant la CRP, les auteurs reconnaissent que cet essai n'est pas encourageant, et en particulier n'indique pas d'effet antiviral de l'hydroxychloroquine contrairement aux attentes. Discutant longuement leurs résultats, ils signalent que l'étude de l'IHU Méditerranée publiée en mars doit être interprétée avec précaution du fait de la petite taille de son échantillon et de l'absence de randomisation. « Contrastant avec ses excellents résultats », écrivent-ils, « nos résultats n'apportent pas de soutien à l'utilisation de l'hydroxychloroquine pour lutter contre la réplication du virus ».

#### **Essai sur l'hydroxychloroquine n°3 : Chen et al. publié le 6 mars**

Les quinze essais cliniques sur le Covid-19 listés dans l'article de Gao et collègues cité par Ella Roche ne sont pas les seuls à avoir été menés en Chine sur la chloroquine ou l'hydroxychloroquine : début avril j'en avais recensé douze autres, dont au moins deux abandonnés (sur la chloroquine). L'un d'eux, le seul ayant donné lieu à une publication, mérite qu'on s'y penche. Il s'agit en effet de la véritable étude « historique » sur l'hydroxychloroquine, terminée avant même que Didier Raoult ne lance la sienne, dont les résultats finaux ont été publiés le 6 mars (en mandarin) dans une revue chinoise.

Il s'agit d'un essai contrôlé randomisé ouvert (sans insu) mené sur 30 patients testés positifs et ayant des symptômes légers à modérés. Le groupe témoin de 15 patients n'a reçu que le traitement standard et le groupe traité a reçu en plus 400 mg d'hydroxychloroquine par jour pendant 5 jours.

Les deux groupes avaient des caractéristiques à l'inclusion ne différaient pas de manière statistiquement significative sur des facteurs de risque d'évolution défavorable : sexe (60 % d'hommes dans le groupe traité vs 80% dans le groupe témoin), âge moyen (50.5 ans vs 46.7), temps moyen écoulé depuis l'apparition des symptômes (6.6 vs 5.9 jours), taux de présence de fièvre (60.0 % vs 86.7 %), nombre de lymphocytes, etc, avec un diabétique dans chaque groupe et un sujet souffrant d'une pathologie pulmonaire obstructive dans le groupe témoin.

Les critères de jugement primaires enregistrés étaient la clairance virale selon un test réalisé dans les voies respiratoires supérieures ou inférieures (à J3, J5 et J7) et la mortalité à J14, et les critères secondaires le nombre d'effets indésirables et celui de malades ayant évolué vers une forme grave à J14.

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les deux groupes en termes de clairance virale (test devenu négatif à J7 chez 86.7% des patients traités versus 93.3 % des patients témoins, après un délai médian de 4 jours dans le groupe traité vs 2 jours dans le groupe témoin) ni en termes de mortalité (aucun décès), les deux critères primaires. Par ailleurs, aucun des critères cliniques examinés n'a montré de différence significative : même délai médian de disparition de la fièvre, taux d'amélioration du scanner thoracique similaire (chez 5 malades traités vs 7 non traités), taux d'aggravation similaire (un seul patient a vu son état s'aggraver, dans le groupe traité). Les effets indésirables n'ont pas non plus différencié de manière significative.

Comme je l'avais écrit sobrièvement le 25 mars, cette « étude préliminaire [...] n'indique pas d'effet significatif du traitement par hydroxychloroquine ». L'équipe de l'Université de Lyon déjà citée a pour sa part estimé qu'elle était à faible risque de biais mais ne permettait pas de conclure, et la revue *Prescrire* que ces résultats n'avaient « pas montré d'efficacité clinique de l'hydroxychloroquine », « sans l'exclure pour autant vu la faible puissance statistique de l'essai », ce qui est exact. Il aurait été possible de signaler aussi qu'en tendance, toutes les comparaisons faites allaient plutôt dans le sens d'une moins bonne évolution des patients traités par hydroxychloroquine que celle des patients non traités, mais on s'en est abstenu.

Les auteurs de cette étude concluent quant à eux que pour savoir si l'hydroxychloroquine améliore ou aggrave l'état des patients, il faudrait mener une étude sur un échantillon de 784 patients (pour avoir la puissance statistique nécessaire, compte tenu de la petite taille de l'effet éventuel de la molécule compatible avec leurs observations à un certain degré de probabilité conventionnel). Ils soulignent aussi que dans les cas où il y a une amélioration spontanée de nombreux malades au fil du temps, ce qui est le cas du Covid-19, il est important de mener des essais cliniques contrôlés randomisés, rappelant que les études à un seul bras risquent de donner à tort l'illusion d'un effet positif du traitement. De sages conclusions ignorées par Didier Raoult, qui prétend pourtant que ce sont ses critiques qui méprisent la recherche chinoise.

Ella Roche mentionne cette étude, mais pour dire qu'elle trouve « troublant » que les médias « mainstream » n'en aient parlé qu'à partir du 24 mars (alors qu'il est parfaitement logique qu'elle n'ait pas attiré l'attention avant que Didier Raoult ne se mette à faire des affirmations délirantes sur l'hydroxychloroquine), pour soupçonner gratuitement ceux qui en parlent de ne pas l'avoir lue, pour balayer d'un revers de la main ses résultats au motif que « le niveau et la reconnaissance du laboratoire de recherche à l'origine de cette publication n'est aucunement comparable à ceux des équipes de M. Raoult ou de M. Zhong » et j'en passe, terminant ce passage de son texte par une considération hors-sujet et un sous-entendu complotiste : personne ne parle pas des problèmes éthiques posés par l'usage d'autres médicaments potentiellement dangereux dans cet essai car leur prix peut aller « jusqu'à 400 euros » alors que l'hydroxychloroquine « est à 2 euros » [16]. Sans commentaire.

#### **Essai sur l'hydroxychloroquine n°4 : l'étude de l'IHU Méditerranée publiée le 20 mars**

A l'heure où Ella Roche écrivait son texte, à part l'essai que l'on vient de voir n'ayant pas mis en évidence de signal d'efficacité de l'hydroxychloroquine, un seul autre essai clinique examinant les effets de cette molécule sur des patients atteints de Covid-19 avait donné lieu à une publication. Il s'agit de celui mené à l'IHU Méditerranée sous la direction de Didier Raoult, dont les résultats définitifs à paraître dans *l'International Journal of Antimicrobial Agents* ont été publiés le 20 mars 2020.

Selon Ella Roche, c'est en particulier sur la base de cette étude « menée sur 24 personnes » que Didier Raoult propose « depuis le 25 février » (ce qui est faux comme on l'a vu) un traitement combinant hydroxychloroquine et azithromycine. Or pour commencer, cette étude n'a pas été menée sur 24 personnes mais sur 6, 20, 26 ou 42 selon qu'on considère les patients traités avec cette combinaison (6), ceux traités avec de l'hydroxychloroquine combinée ou non (26) ou le sous-ensemble de ceux-ci dont les résultats ont été utilisés (20), ou encore le nombre total de patients observés (42) – tout au moins si on prend pour argent comptant ce qui est indiqué dans l'article publié. Ce détail est sans importance sur le fond mais il montre qu'elle n'a tout bonnement pas lu l'article en question, se fiant à ce que Didier Raoult a dit à son sujet (en effet, c'est lui qui a parlé de 24 personnes, fausse information reprise ensuite dans plusieurs médias dont *Marianne* le 19 mars et *Le Parisien* le 24 mars).

En fait, il apparaît qu'Ella Roche et Laurent Mucchielli, qui a publié son texte sans tiquer sur ses erreurs factuelles grossières, ont écrit sur « la polémique Raoult » sans avoir examiné par eux-mêmes ce qui était à son principe : ni les déclarations délirantes de Didier Raoult du 25 février entre autres, ni les fondements supposés de celles-ci, ni l'étude sur la base de laquelle Didier Raoult a prétendu que son traitement, dont Laurent Mucchielli a réclamé à hauts cris la libéralisation, était efficace. Or l'examen de ces faits permet de comprendre ce qui a motivé les nombreuses prises de paroles très critiques, et pourquoi celles-ci ne relevaient ni de « querelles d'experts », ni d'une vaine « polémique ».

Rien que dans ses grandes lignes, la méthodologie de cette étude fait que ses résultats sont qualifiables d'anecdotiques : avec un échantillon de patients traités de petite taille et non représentatif de la population cible, avec une absence de randomisation, de placebo et de double-insu et une incomparabilité des groupes traités et témoin telle que ce dernier ne sert en fait à rien (l'abstract de l'article lui-même parle d'ailleurs de « single arm protocol »), et enfin avec un critère de jugement de l'efficacité limité à l'absence du virus dans un prélèvement nasopharyngé à J6 (soit en moyenne dix jours et demi après l'apparition des symptômes chez les patients traités avec hydroxychloroquine + azithromycine), difficile a priori d'en tirer des conclusions sachant qu'une clairance virale spontanée est observée dans ce délai et ce lieu de prélèvement chez de nombreuses personnes, d'autant que les patients sont ici particulièrement jeunes (plus que prévu [17]).

D'autres détails font qu'il est compréhensible que l'article de l'IHU Méditerranée ait été éreinté : de la chercheuse (de la CGT-campus 06) interviewée par *La*

[Marseillaise](#) (journal local et de gauche) qui a trouvé ce travail indigne d'un étudiant de Master, « extravagant à ce niveau », à la directrice adjointe de l'Institut Pierre Louis d'Epidémiologie et de Santé Publique à qui le conseil scientifique du gouvernement a demandé d'analyser cet article, qui a [conclu le 25 mars](#) que cette étude « conduite, décrite et analysée de façon non rigoureuse » n'apportait « juste aucune information du tout sur un éventuel effet de l'hydroxychloroquine », en passant par d'innombrables spécialistes qui en France et à l'étranger l'ont commentée sévèrement[18], toutes les personnes compétentes qui se sont penchées dessus ont trouvé que c'était ce qu'on peut appeler une « petite étude pourrie », pour le dire crument comme je l'ai fait le 22 mars.

Fait rarissime, même la société savante qui possède la revue dans laquelle l'article a été publiée s'est fendue le 3 avril d'un communiqué dans lequel elle a déclaré estimer qu'il n'avait pas le niveau attendu. Il a certes été soumis à relecture par des pairs avant publication, mais il est difficile à croire qu'il aurait été publié en l'état si trois de ses co-signataires, employés de Didier Raoult, n'étaient pas pour l'un le rédacteur en chef de la revue (Jean-Marc Rolain) et pour les autres des membres de son comité éditorial (Philippe Colson et Jean-Christophe Lagier).

Il n'est pas scandaleux en soi ni extraordinaire que l'équipe dirigée par Didier Raoult ait produit une étude très mal fichue et ait réussi à la publier dans une revue scientifique : c'est juste désolant, et cela arrive malheureusement tous les jours en sciences biomédicales. C'est autre chose qui a fait sortir de leurs gonds un certain nombre de personnes dont je fais partie.

### Inconduite scientifique et autres mauvaises pratiques de recherche

Tout d'abord, l'examen des vidéos et autres publications de l'IHU Méditerranée met en évidence le fait que l'équipe dirigée par Didier Raoult s'est livrée à des pratiques dont plusieurs relèvent de l'inconduite scientifique. Certaines sont qualifiables de « fraude scientifique » selon les termes du [Vade-mecum intégrité scientifique](#) du Haut Conseil de l'évaluation de la recherche et de l'enseignement supérieur, qui inclut sous cette rubrique l'exclusion sélective de données et l'interprétation frauduleuse de données. D'autres relèvent des « pratiques douteuses de recherche », incluant selon ce vade-mecum notamment « l'embellissement » des données, la segmentation de publications (« *salami slicing* »), la sélection biaisée de citations et la rétention de données vis à vis de la communauté scientifique. D'autres encore relèvent des « pratiques de recherche inappropriées », en l'occurrence la violation des protocoles liés à l'expérimentation humaine.

Je vais présenter dans ce qui suit un certain nombre d'éléments, sans prétention à l'exhaustivité. Commençons par la forme d'inconduite la plus *soft* qu'est la sélection biaisée de citations, à laquelle j'ajoute la pratique de citation trompeuse. L'une et l'autre permettent de donner l'impression que les résultats rapportés sont confortés et/ou en rien mitigés par la littérature existante, ce qui contribue à les rendre plus convaincants.

#### Citations biaisées ou trompeuses

Un biais de citation criant est l'absence de mention de l'essai contrôlé randomisé de Chen et collègues n'ayant pas mis en évidence de signal d'efficacité de l'hydroxychloroquine contre le Covid-19. Cette étude était pourtant enregistrée dans la base de référence étatsunienne depuis le 7 février, terminée depuis le 25 février[19], et l'article en rendant compte avait été reçu le 29 février, accepté pour publication le 3 mars et publié le 6 mars. Il avait déjà été pris en compte par exemple dans un [rapport d'expertise](#) dédié à cette question publié le 13 mars sur le site de l'OMS. Or l'article de l'IHU Méditerranée fait comme si cet essai n'avait jamais existé, ce qui sert bien son propos. Il reste possible que Didier Raoult et son équipe aient complètement ignoré son existence. Notons que le cas échéant, cela traduirait non seulement un manque de rigueur et d'attention aux travaux menés par d'autres, mais aussi l'absence d'informations d'*insiders* sur les essais chinois, contrairement à ce que Didier Raoult a pu laisser croire.

Je veux signaler un autre biais de citation, bien que sa qualification comme telle soit discutable, car il a été important dans la construction du discours fallacieux pro-(hydroxy)chloroquine du fait de son redoublement dans les propos de Didier Raoult sur YouTube. Dans l'article, des études sont citées qui ont montré un effet inhibiteur de la chloroquine et de l'hydroxychloroquine sur le coronavirus *in vitro* (ainsi que des articles ayant montré une activité de l'azithromycine *in vitro* sur les virus zika et ebola), suivies de deux études co-signées par Didier Raoult sur l'intérêt de l'hydroxychloroquine pour traiter des maladies infectieuses bactériennes. En revanche, les échecs passés systématiques de ces molécules pour le traitement des infections virales sont complètement passés sous silence.

Leur action antivirale est en effet souvent constatée *in vitro*, mais les études pré-cliniques ou essais cliniques se sont toujours traduits par des échecs : que ce soit pour le sida, la dengue, ebola, le chincungunya, la grippe ou un précédent SRAS causé par un coronavirus, on n'a jamais obtenu de résultats permettant d'inclure l'une ou l'autre de ces molécules dans les protocoles de traitement de ces infections virales (sans doute parce qu'il est impossible d'obtenir *in vivo* la dose efficace sans intoxiquer gravement les gens). C'est à cela que faisait référence le directeur général de l'AP-HP le 1<sup>er</sup> mars sur *Europe 1* lorsqu'il disait que ça n'avait jamais marché *in vivo*, propos qu'Ella Roche a jugé « surréaliste ». Elle semble avoir cru sur parole un certain "anthropologue de la santé" suisse dont Laurent Mucchielli a recommandé la lecture – qui a visiblement joué un grand rôle dans la propagation de la théorie du complot pro-(hydroxy)chloroquine dans les couches plutôt éduquées de la population mais ignorantes des sciences biomédicales –, qui a affirmé que la chloroquine avait « démontré une puissante efficacité thérapeutique contre la plupart des coronavirus, dont le redouté SRAS de sinistre mémoire »[20].

Pour continuer avec une variante de cette forme *soft* de mauvaise pratique scientifique, mentionnons la citation trompeuse des deux articles dont on a vu qu'Ella Roche les citait pour renvoyer à l'étude chinoise « historique » sur l'hydroxychloroquine, au « consensus en Chine » ou aux « publications scientifiques chinoises qui appuient l'utilisation de l'hydroxychloroquine » selon les cas.

Didier Raoult et son équipe écrivent en effet : « un premier essai clinique mené chez des patients chinois atteints de Covid-19 a montré que la chloroquine avait un effet significatif, tant en termes de résultats cliniques que de clairance virale, en comparaison avec les groupes témoins », renvoyant ici à deux références. Or, elles ne soutiennent pas cette phrase : l'une est la correspondance de Gao et collègues publié le 19 février dans *BioScience Trends* qui comme on l'a vu, n'est pas une étude (et ne cite pas d'étude ayant montré cela), et l'autre est le texte (copié/collé de l'article de Gao et collègues) d'une requête [ramenant la liste](#) des essais enregistrés dans la base de référence chinoise contenant le mot « chloroquine », y compris de nombreux essais sans aucun rapport avec le Covid-19.

De même, Didier Raoult et son équipe écrivent : « Les experts chinois recommandent que les patients diagnostiqués comme cas légers, modérés ou graves de pneumonie à Covid-19, et sans contre-indication à la chloroquine, soient traités avec 500 mg de chloroquine deux fois par jour pendant dix jours », renvoyant ici au [court article](#) sur la chloroquine publié le 12 mars 2020 par une commission d'expert-es de la province de Guangdong. Or comme on l'a vu il ne soutient pas cette affirmation, qui est une contre-vérité.

Venons-en maintenant à ce qui relève de la trituration des données pour arriver à présenter dans l'article le résultat souhaité, à savoir l'efficacité et la sécurité du traitement proposé contre le Covid-19.

#### Exclusion sélective, interprétation frauduleuse et autres pratiques douteuses

Déjà, il y a des bizarreries du côté du pseudo-groupe témoin constitué de 16 patients présenté dans l'article, dont l'existence n'était pas prévue le 6 mars encore (l'essai a été enregistré en tant que non contrôlé). Dans une vidéo [du 16 mars](#), Didier Raoult explique que son équipe a eu la chance de pouvoir avoir des patients de Nice et d'Avignon qui ont servi de contrôle, mais dans l'article Briançon est citée en sus. Aucune information n'est donnée sur la façon dont ces patients d'autres villes ont été « recrutés » ni sur les dates de leur J0, et l'article n'en donne même pas le nombre. Au vu de leurs bien mauvais résultats (seulement 12.5 % de négatifs à J6), en particulier pour deux enfants de 10 et 14 ans, on finit par se poser des questions sur la façon dont ils ont été sélectionnés pour être inclus dans l'analyse. Mais intéressons-nous surtout au groupe traité à l'hydroxychloroquine.

Dans les deux vidéos où Didier Raoult donne des détails sur l'étude, l'une [du 16 mars](#) et l'autre [du 17 mars](#), il parle d'un essai sur 24 personnes traitées (rem : c'est 25 qui était prévu dans le protocole enregistré) et indique dans la première qu'au bout de six jours, 25 % d'entre elles n'étaient plus porteuses du virus. Pourtant, dans l'article final ce pourcentage est passé à 30 % et ne porte plus que sur 20 patients traités. Une explication de cette incohérence qui me paraît plausible est que l'équipe a hésité entre différentes façons d'arranger les données, décidant finalement d'exclure celles d'autres patients, et que Didier Raoult n'était pas au fait de la dernière version.

Ces indications de bidouillage sont renforcées par la comparaison entre un graphique montré dans la vidéo du 16 mars et l'article final. En effet, Didier Raoult explique que les patients ayant reçu la bithérapie (H+A) étaient « pratiquement tous curés de la présence du virus au bout de 6 jours » ([minute 4:20](#) de la vidéo du

17 mars), et on voit effectivement dans le graphique ([minute 15:26](#)) que les patients ayant reçu la bithérapie n'étaient pas tous négatifs à J5, puis que la courbe descendait encore entre J5 et J6 mais n'atteignait toujours pas le niveau de 0% de positifs. Or, outre que les pourcentages montrés sur ce graphique sont incompatibles avec un nombre total de seulement six patients, dans l'article final 100% des six patients du sous-groupe H+A sont déjà négatifs à J5 et le restent à J6. Une explication simple de cette incohérence serait que plusieurs patients de ce sous-groupe ayant présenté une issue défavorable ont été exclus *a posteriori*.

De fait, six patients traités ont été exclus de l'analyse, et l'article omet opportunément de préciser s'ils faisaient partie de ce sous-groupe. Il ne serait pas impossible que *tous* aient fait partie du sous-groupe A+Z, qui aurait alors été initialement constitué de 12 patients, car le pourcentage à J6 montré dans le graphique de la vidéo est proche de 1/12. Quoi qu'il en soit, l'exclusion de patients telle que réalisée ici est en elle-même une énormité relevant clairement de l'exclusion sélective de données.

En effet, il y avait au départ 26 patients traités à l'hydroxychloroquine (seule ou associée à l'azithromycine), et les critères de jugement décrits dans [l'essai enregistré](#) étaient d'une part la clairance virale à J1, J4, J7 et J14 (critères primaires), et d'autre part des critères cliniques – disparition de la fièvre, normalisation de la fréquence respiratoire et durée de séjour à l'hôpital – à J1, J4, J7, J14 et à la sortie de l'hôpital (critères secondaires). Or parmi ces 26 patients traités, l'un est mort à J3, trois ont dû être transférés en soins intensifs à J2, J3 et J4 respectivement, et deux ont décidé d'arrêter le traitement au bout de 3 jours (l'un à cause de nausées causées par le traitement, l'autre parce qu'il était négatif).

Les quatre premiers de ces patients au moins auraient dû être inclus dans l'analyse et considérés comme des échecs du traitement, or les six en ont tout bonnement été exclus. S'ils étaient pris en compte comme il se doit, cela donnerait au minimum 3.8 % de décès sous hydroxychloroquine et 11.5 % de patients s'aggravant au point de nécessiter des soins intensifs. Ces performances catastrophiques du traitement à l'hydroxychloroquine sont d'autant plus impressionnantes que les patients étaient plutôt jeunes si l'on se fie à l'âge de ceux gardés dans l'analyse (et s'ils avaient été particulièrement âgés, cela serait sans doute signalé dans l'article afin de relativiser ces échecs).

De plus, la clairance virale à J6 (même pas J7) est seule prise en considération pour l'analyse, ce qui relève de la pratique d'*outcome switching* décrite plus haut, une pratique généralement malhonnête lorsque comme ici, elle n'est pas justifiée dans l'article. Les auteurs argueront que les résultats étaient si extraordinaires à J6 que l'article a été rédigé sans attendre de voir ce qui se passait ne serait-ce qu'à J7, mais outre que cela ne relèverait pas moins de la mauvaise pratique scientifique, cela serait difficilement justifiable au vu de leur constat que d'un jour sur l'autre, certains patients testés négatifs sont redevenus ensuite positifs (invitant à ne pas conclure si vite), dont un patient ayant reçu la bithérapie miraculeuse et négatif à J6 mais redevenu positif à J8, et que le patient mort à J3 était pourtant négatif à J2.

Cela serait aussi difficilement compatible avec le fait que l'article précise que les patients ont été suivis jusqu'à J14 et mentionne des informations à J8 et à J9 concernant deux patients, et ce déjà dans la prépublication du 17 mars rédigée le 16. L'équipe avait donc davantage de recul que l'état à J6, et a choisi de ne pas s'en servir en plus de faire l'impasse sur les critères cliniques. Dans la vidéo du 17 mars, Didier Raoult fait passer la pilule en réécrivant l'histoire (heureusement tracée via l'enregistrement de l'essai), c'est-à-dire en mentant éhontément : « *On s'était donné six jours pour savoir si au sixième jour, les gens n'avaient plus de virus* ».

L'article comporte une phrase destinée à se débarrasser des questions gênantes concernant ce grossier *outcome switching* : « Le suivi clinique et l'apparition des effets secondaires seront décrits dans un autre article à la fin de l'essai ». Compte tenu du fait que les résultats de l'essai en cours ne justifiaient objectivement pas de publier précipitamment les données parcellaires rapportées dans cet article, cela relèverait pour moi de la pratique scientifique douteuse appelée *salami slicing* : on publie plusieurs articles sur la base d'une seule étude en tenant compte de données différentes dans chacun, ce qui permet de gonfler artificiellement le rendement de l'équipe évalué en nombre de publications et sert également à l'occasion de technique d'embellissement des données.

Quoi qu'il en soit, force est de constater que 40 jours après avoir soumis cet article pour publication, l'équipe de Didier Raoult a eu le temps d'en publier plusieurs autres, mais toujours pas ce suivi des vingt patients sur lesquels est basée sa conclusion que l'hydroxychloroquine fait mieux que la prise en charge standard. A ce stade, c'est qualifiable de rétention de données vis à vis de la communauté scientifique.

Mais ce n'est pas tout : pour obtenir leur nette différence à J6 entre le groupe traité et le groupe témoin, les auteurs ont carrément inventé des données non disponibles avec une méthode d'extrapolation ayant juste le biais qu'il fallait (visiblement le report de la dernière observation disponible, ce qui est absolument inadéquat dans ce contexte). En effet, un patient traité à l'hydroxychloroquine qui n'avait pas été testé à J6 (ni à J5) a été considéré comme négatif à J6, et les cinq patients non traités qui n'avaient pas été testés à J6 ont été considérés comme positifs. On est ici à la limite de la fabrication de données. C'est au minimum de l'interprétation frauduleuse de données, permettant encore une fois d'« embellir » les résultats, et la fabrication pure est simple n'est par ailleurs pas exclue car comme cela été [signalé sur PubPeer](#), cinq patients du groupe témoin n'avaient pas de résultats de leur test PCR à J6 dans la prépublication du 17 mars, mais sont devenus positifs dans la version du 20 mars.

#### ***L'invention de l'effet certain de la combinaison hydroxychloroquine/azithromycine***

Une autre façon d'utiliser les données relevant à mes yeux de l'interprétation frauduleuse concerne spécifiquement ce qui est devenu le « traitement du professeur Raoult », à savoir l'administration de 600 mg d'hydroxychloroquine pendant dix jours combinée à celle d'azithromycine à raison de 500 mg le premier jour puis 250 mg par jour les quatre suivants.

Le test de l'effet de l'administration concomitante d'azithromycine n'était pas prévu dans [l'essai enregistré](#). Comme c'est expliqué dans l'article (ainsi que par Didier Raoult [dans Marianne](#) et dans sa [vidéo du 17 mars](#)), l'azithromycine a juste été donnée en plus à certains patients afin de prévenir un risque de surinfection bactérienne. Cela fait partie de la pratique courante : tous les médecins prenant en charge des patients Covid-19 leur administrent de même des antibiotiques en cas de co-infection ou surinfection bactérienne, ou de risque de surinfection dont on estime qu'il nécessite cette précaution, car elle est sérieusement aggravante chez les patients atteints de pneumonie.

Le constat *post hoc* d'une différence d'issue entre 6 patients traités avec cette combinaison et 20 autres traités à l'hydroxychloroquine seule est donc une observation anecdotique que tout-e scientifique digne de ce nom considérerait comme formant au plus la base d'une nouvelle hypothèse à tester. Le pire est que l'équipe a laissé traîner dans l'article une phrase allant en ce sens, qui suit la présentation (bien plus longue et affirmative) de l'efficacité de l'hydroxychloroquine censément prouvée par cet essai : « Nos **résultats préliminaires suggèrent** aussi un effet synergique de la combinaison de l'hydroxychloroquine avec l'azithromycine ». De même, Didier Raoult présentait encore cela comme suit le 17 mars : « *Donc notre première étape [...] est passée, donc on va redemander un protocole pour l'évaluation maintenant des deux, hydroxychloroquine + azithromycine, qui permettra de clarifier les choses* » (vidéo, [4:35](#)).

Mais Didier Raoult et son équipe ont très vite changé radicalement de discours. Un titre profondément trompeur a été donné à l'article, tout d'abord : « Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial », comme si c'était l'hypothèse de l'efficacité de cette combinaison qui avait fait l'objet de cet essai clinique. Ensuite, la conclusion de l'article recommande directement de traiter les malades avec cette combinaison « afin de les guérir de leur infection et de limiter la transmission du virus ». Elle recommande aussi de poursuivre les recherches, mais pas sur ce sujet (considéré comme plié) : pour déterminer si ces molécules pourraient être utilisées en prophylaxie, en particulier pour le personnel de santé. C'est proprement sidérant, et cela le serait encore plus s'il s'avérait que comme je le pense, des patients traités avec cette combinaison figurent parmi les six patients exclus de l'analyse.

Pour en finir avec ce qui est caractérisable comme mauvaise pratique de recherche, ajoutons que l'équipe de l'IHU Méditerranée a manifestement violé des dispositions relatives à l'expérimentation humaine.

#### ***Violation de protocole lié à l'expérimentation humaine***

Le comité d'éthique local a donné son avis favorable le 3 mars selon le protocole de l'essai enregistré, et selon l'article publié l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) et le CPP Ile de France (Comité de protection des personnes) ont donné leur accord les 5 et 6 mars respectivement. Comment l'équipe a-t-elle donc fait pour avoir déjà suivi les patients jusqu'à J14 le 16 mars (puisque cela est déjà indiqué dans le [preprint publié le 17 mars](#), qui ne doit pas être bien différent de la version envoyée le 16 mars puisque l'article a été immédiatement accepté) ? C'est tout simplement impossible, et cela pourrait expliquer pourquoi

la date de début du recrutement des patients est laissée dans un flou artistique dans l'article (« début mars »). Des patients ont manifestement commencé à faire l'objet de cet essai sans attendre l'accord du CPP et de l'ANSM. On peut d'ailleurs lire dans [un document](#) publié le 20 avril par l'IHU, relatif à une extension de cette étude à 1061 patients, que celle-ci a été menée sur des patients inclus dès le 3 mars.

Par ailleurs, selon le protocole approuvé par l'ANSM et le CPP, aucun enfant de moins de 12 ans ne devait être inclus (critère d'exclusion), or deux enfants de 10 ans l'ont été. Ils étaient certes dans le groupe témoin, mais ces deux enfants *asymptomatiques* ont quand même été soumis entre autres à des tests quotidiens de présence du virus par prélèvement nasopharyngé. On aimerait d'ailleurs bien savoir comment il se fait, le cas échéant, que ces enfants asymptomatiques aient été pris en charge dans d'autres centres hospitaliers en dehors de tout essai dûment déclaré. Mon hypothèse est qu'il s'agit plutôt de sujets recrutés à l'IHU Méditerranée, d'autant qu'ils ont quant à eux un résultat de test PCR chiffré comme les patients traités à l'IHU, et non binaire (positif/négatif) comme les patients témoins suivis ailleurs. Etant donné que l'équipe de l'IHU indique dans l'article que des personnes ayant refusé le traitement ont été incluses dans le groupe témoin, il semble très probable qu'ils en fassent partie. Le protocole de l'essai enregistré prévoyait d'ailleurs le traitement de cinq patients âgés de 12 à 17 ans, et on en trouve quatre in fine dans le groupe témoin, tous avec des tests PCR chiffrés.

Toutes ces anomalies seraient sans doute à jamais passées inaperçues, comme cela doit arriver quotidiennement pour bon nombre d'études en sciences biomédicales, si Didier Raoult n'avait pas instrumentalisé cette étude de manière obscène, éhontée et irresponsable.

### Communication trompeuse scandaleuse

Alors que les auteurs de l'étude chinoise sur l'hydroxychloroquine publiée le 6 mars ont à juste titre qualifié leurs résultats (pourtant plus robustes) de préliminaires, et sont comme il se doit restés discrets, Didier Raoult a considéré qu'il avait trouvé le traitement et l'a fait savoir à un public le plus large possible. Le titre et la conclusion de l'article étaient déjà osés, mais l'absence de modération avec laquelle Didier Raoult a assuré la diffusion de cette conclusion au grand public, après avoir déjà franchi la ligne rouge le 25 février au sujet de la chloroquine comme on l'a vu plus haut, est carrément scandaleuse.

Il n'a reculé devant aucune manipulation pour emberlificoter le public : jamais de mention que les résultats miraculeux de la bithérapie ne concernaient que six patients ; exagération des résultats, comme par exemple dans [une interview](#) publiée le 17 mars dans *Les Echos* où il prétend qu'associée à l'azithromycine, l'hydroxychloroquine a « *totalemment guéri les sujets dans la semaine* » (alors qu'il ne s'agit que de clairance virale à J6 et non de guérison, qu'un des sujets est redevenu positif à J8 et qu'on savait déjà que le virus pouvait disparaître du prélèvement nasopharyngé mais rester présent ailleurs) ; discrédit jeté en bloc sur les personnes soulignant les défauts de l'essai, la fragilité de ses conclusions ou les dangers du traitement recommandé[21] ; instrumentalisation d'informations concernant la chloroquine ou l'hydroxychloroquine présentées de manière ambiguë (comme dans ses tweets [du 25 mars](#) et [du 2 avril](#) laissant croire à tort que l'une ou l'autre de ces molécules, présentées comme équivalentes, était devenue le traitement de référence en Chine[22], Corée du Sud, Italie, Belgique, etc) ; décomptes trompeurs affichés sur [une page ad hoc](#) du site de l'IHU laissant croire au succès incomparable de son traitement (alors qu'il est administré principalement à des personnes peu affectées par le virus) ; mensonges éhontés au besoin...

Après avoir déclaré [le 17 mars dans Les Echos](#) : « Il y a une urgence sanitaire et on sait guérir la maladie avec un médicament qu'on connaît parfaitement. Il faut savoir où on place les priorités. », voici par exemple ce qu'il a osé expliquer doctement dans [une vidéo](#) le 7 avril, en réponse à une question sur la « polémique » engendrée par sa proposition de traitement (ici habilement jamais décrit), se fichant du monde en faisant mine de ne pas comprendre ce qui lui était reproché :

*« On connaît la sensibilité du virus à un certain nombre de produits quand on les teste. Dans ces produits il y a [...] des molécules anciennes qu'on connaît très bien, qui ont été prescrites des milliards de fois. Si vous voulez, les gens qui sont les sachants, c'est-à-dire en pratique les Chinois, puis les Coréens, qui ont eu la première vague, ont traité ça en utilisant ce produit que tout le monde connaît très bien, et ils disent, écoutez, ça marche. Comme preuve, ils contrôlent entièrement la maladie : depuis que moi j'ai dit 'fin de partie', effectivement c'est la fin de partie en Chine. C'est fini. Ils ont arrêté la maladie avec des mesures qui sont : détection, un peu de contention dans les zones à risque, et pas l'ensemble de la Chine, et puis traitement. »* (souligné par moi)

Avec des propos de ce genre, il n'est pas étonnant que des millions de Français ayant pris au sérieux les balivernes du prétendu grand scientifique en soient arrivés à penser qu'il était scandaleux, et inexplicable autrement que par un complot, que le gouvernement français empêche l'administration de ce traitement à l'efficacité prouvée et déjà adoptée par de nombreux pays.

### Irrespect de la déontologie médicale

Par ses déclarations concernant tant l'hydroxychloroquine combinée ou non à l'azithromycine que la chloroquine, Didier Raoult a piétiné le Code de la santé publique, plus précisément ses articles évoqués plus haut concernant la divulgation imprudente de données non confirmées et d'un nouveau traitement insuffisamment éprouvé (articles R.4127-13 et R.4127-14).

Il l'a une nouvelle fois piétiné en faisant la publicité du traitement proposé par l'IHU Méditerranée, en le présentant comme efficace et sans danger et en recrutant par ce moyen de nombreux patients, en l'occurrence sa disposition prohibant de proposer aux malades ou à leur entourage comme salutaire ou sans danger un remède insuffisamment éprouvé (article R.4127-39) et celle prohibant tous procédés directs ou indirects de publicité (article R.4127-19).

Suite à cette publicité, plusieurs milliers de personnes ont afflué vers l'IHU Méditerranée pour se faire tester et pour certaines se faire administrer le fameux traitement, rapidement devenu inaccessible sinon, du moins auprès de médecins respectant les dispositions en vigueur encadrant la prescription d'hydroxychloroquine. Rappelons en effet qu'elle n'a pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour cette indication, et que des décrets [du 25 mars](#) et [du 26 mars](#) ont restreint sa prescription hors AMM aux établissements de santé, « après décision collégiale » et « dans le respect des [recommandations du Haut conseil de la santé publique](#) », et donc en particulier aux patients « atteints de pneumonie oxygène-requérante ou d'une défaillance d'organe ».

L'équipe de Didier Raoult a pourtant administré ce traitement à plus de trois mille personnes à ce jour, selon le compteur déjà cité, et ce en dehors de tout essai clinique (hormis pour les 26 patients dont l'observation a donné lieu à la publication du 20 mars), dont au minimum 1008 ne présentant que des symptômes légers, voire aucun symptôme (95 % des patients inclus dans une étude [prépubliée en avril](#)). Outre que nombre de ces patients ont été traités après le 26 mars, on peut se demander s'il n'y a pas là encore une violation du Code de la santé publique, en l'occurrence de ses articles disposant que les médecins doivent limiter leurs prescriptions à ce qui est nécessaire et s'interdire de faire courir aux patients un risque injustifié (articles R.4127-8 et R.4127-40).

Signalons aussi que le fait d'avoir mené des recherches biomédicales sur les personnes en ne respectant pas les conditions prévues par la loi et en n'assurant pas de l'objectivité de leurs conclusions est également visé par un article du Code de la santé publique (R.4127-15).

Bref.

### Quelles suites ?

Au vu de tout cela, j'ose espérer que les personnes qui m'ont accusée comme d'autres d'être dans la haine ou l'acharnement injustifié contre Didier Raoult comprendront pourquoi je me suis permis d'écrire « ce con » en parlant de lui. Et ce n'est qu'une partie de l'histoire, qui s'est notamment prolongée sous la forme de ce qui ressemble fort à un essai clinique sauvage, ce qu'une [enquête de l'ANSM](#) devrait à mon sens établir – en effet, la ligne de défense de Didier Raoult ne tient pas ne serait-ce que parce que comme on l'a vu, il disait encore le 17 mars qu'il avait l'intention de demander une autorisation pour tester la combinaison hydroxychloroquine/azithromycine.

Est-ce que les référents scientifiques concerné-es vont enquêter sur l'inconduite scientifique de son équipe et agir en conséquence, ou bien ces mauvaises pratiques vont-elles être ignorées, notamment eu égard à la capacité exceptionnelle qu'a cette équipe de publier des articles à un rythme effréné, ce qui à la fois permet de faire monter les universités concernées dans le classement académique et représente une importante source de financement pour les établissements de santé concerné[s] ?

Didier Raoult va-t-il être sanctionné sévèrement pour ses multiples manquements au respect du Code de la santé publique, ou bien le Conseil national de l'ordre des médecins va-t-il comme souvent, suivant son penchant corporatiste, faire mine de ne les avoir pas vus – voire sanctionner pour manque de « confraternité » les

médecins qui excédés, ont pris sur eux de les dénoncer, comme [Didier Raoult le souhaiterait](#) ?

La procureure de Marseille va-t-elle se saisir des éléments susceptibles de constituer des infractions au droit pénal, ou bien Didier Raoult va-t-il s'en sortir sans dommage avec l'appui de son solide réseau politique ?

J'ai hâte de le savoir. Hâte aussi qu'on confirme qu'aucun des traitements successivement présentés par Didier Raoult comme spectaculairement efficace et sans danger – chloroquine, puis hydroxychloroquine, puis combinaison hydroxychloroquine-azithromycine – ne présente le rapport bénéfices/risques espéré. Je sais que cela choque, et on m'a d'ailleurs vivement conseillé de supprimer de mon mur Facebook ce que j'avais exprimé en ce sens, mais la malhonnêteté sous toutes ses formes m'est bien trop détestable pour que j'accepte ce genre d'hypocrisie. J'assume donc, et enfonce encore le clou : après tout ce qui s'est passé depuis le 22 mars, j'en viens encore plus à l'espérer.

Car si le coup de poker de ce mandarin autoritaire et bouffi de confiance en soi<sup>[24]</sup> s'avérait être gagnant – ce que rien n'indique à ce jour –, se serait à mes yeux désastreux : les millions d'adeptes de la théorie du complot y verraient la confirmation de celle-ci, toutes les personnes ayant critiqué Didier Raoult ou ses études seront discréditées, ce sera un encouragement à retourner à la bonne vieille [eminence-based medicine](#) d'antan et pire encore, au développement d'un véritable [populisme médical](#), pour reprendre les mots de deux médecins indignés par les agissements de Didier Raoult et ayant été confrontés à leurs effets délétères concrets au sein des équipes en charge des patients Covid-19, et de manière plus générale la défiance vis-à-vis des institutions montera encore d'un cran, avec des conséquences qui pourraient à terme largement dépasser celles de cette maladie.

J'espère bien qu'au contraire, cette histoire servira de leçon, et pas qu'à Didier Raoult.

Odile Fillod

## Notes

[1] <https://blogs.mediapart.fr/laurent-mucchielli/blog/290320/derriere-la-polemique-raoult-mediocrite-mediatique-et-interets-pharmaceutiques>

[2] Voir les recommandations du Haut conseil de la santé publique datées du 23 mars 2020 (mises [en ligne le 24 mars](#)). Dans celles-ci, il est estimé que les « résultats exploratoires » de l'IHU Méditerranée « ne permettent pas de conclure à l'efficacité clinique de l'hydroxychloroquine ou de l'association hydroxychloroquine + azithromycine, mais demandent à être confirmés (ou infirmés) », ajouté (en gras) qu'il n'existe « actuellement pas de données permettant d'envisager l'utilisation hors protocole de l'hydroxychloroquine en prophylaxie du COVID-19 », et fait mention de « très fortes réserves sur l'utilisation de l'hydroxychloroquine liées au très faible niveau de preuve ». Dans ses recommandations datées du 5 mars 2020 (mises [en ligne le 10 mars](#)), le Haut conseil de la santé publique n'évoquait pas l'hydroxychloroquine. La chloroquine était en revanche mentionnée parmi les « candidats potentiels » faisant l'objet d'études cliniques, et il était indiqué que compte tenu du rationnel pharmacodynamique limité la concernant, il n'était « pas possible d'élaborer d'avis formalisé dans l'attente de résultats des études cliniques ». Voir aussi le communiqué de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [publié le 30 mars 2020](#), qui rappelle qu'« aucun médicament n'a apporté la preuve formelle de son efficacité dans le traitement ou la prévention de la maladie COVID-19 » et que l'utilisation du Plaquenil (hydroxychloroquine) pour la prise en charge des patients atteints de COVID-19 « doit se faire prioritairement dans le cadre des essais cliniques en cours ».

[3] Voir leur communiqué conjoint [publié le 26 mars 2020](#).

[4] Par exemple la Société Française de Cardiologie dans [un avis publié le 23 mars 2020](#). Le Conseil scientifique du Collège National des Généralistes Enseignants, dans un [avis publié le 27 mars 2020](#), a quant à lui non seulement souligné que l'étude de l'IHU Méditerranée avait « un niveau de preuve insuffisant inhérent à de nombreux et sérieux biais méthodologiques », mais explicitement **recommandé aux médecins généralistes de ne pas prescrire l'hydroxychloroquine contre le Covid-19 en ambulatoire**, ajoutant ceci : « Cette prescription serait contraire à l'éthique médicale car le risque (connu) est potentiellement supérieur à l'efficacité (non établie) dans une population ambulatoire qui guérira spontanément dans plus de 80% des cas (6). En l'état actuel des connaissances, l'utilisation de l'hydroxychloroquine doit être réservée aux essais thérapeutiques correctement menés pour en évaluer la balance bénéfices/risques » (souligné par moi).

[5] Voir [www.sanofi.fr/fr/Actualites/actualites-produits/epidemie-covid-19-point-sur-la-mise-a-disposition-de-plaquenil](#), page publié le 27 mars 2020 puis mise à jour. Le 29 mars, il y était notamment indiqué ceci : « À ce jour, les preuves cliniques sont insuffisantes pour tirer des conclusions sur l'efficacité clinique ou la sécurité d'utilisation de l'hydroxychloroquine dans la prise en charge de l'infection COVID-19. Les résultats préliminaires de différentes études indépendantes nécessitent de faire l'objet d'une analyse plus approfondie et d'études cliniques plus robustes et à plus large échelle pour évaluer le profil de sécurité d'emploi de Plaquenil® pour le patient atteint de l'infection COVID-19. Toute utilisation de ce médicament dans l'indication COVID-19 ou des symptômes de cette infection virale constitue une utilisation hors AMM, c'est-à-dire une utilisation non autorisée car elle dépasse le cadre des indications visées par l'autorisation de mise sur le marché ». Concernant les effets indésirables, on pouvait entre autres lire : « L'hydroxychloroquine doit être utilisée avec prudence chez les patients recevant des médicaments connus pour induire une prolongation de l'intervalle QT comme par exemple certains anti-infectieux dont les macrolides (tel que l'azithromycine), en raison d'un risque accru d'arythmie ventriculaire. ». Ces mentions sont inchangées au 22 avril 2020.

[6] Si elle avait pris deux minutes pour se renseigner au sujet de Florian Gouthière, elle aurait pu se rendre compte que non seulement ça fait un bout de temps qu'il ne collabore plus à l'émission télévisée qui a fait de Michel Cymes une star, mais aussi que la qualité de son travail n'est pas étrangère à la cessation de cette collaboration.

[7] Voir dans [www.lemonde.fr/pixels/article/2020/03/28/comment-didier-raoult-est-devenu-la-nouvelle-egerie-des-complotistes\\_6034761\\_4408996.html](#) : « depuis une semaine, c'est la personnalité du professeur Didier Raoult qui concentre l'attention des complotistes plus ou moins assumés. La médiatisation et les débats scientifiques autour du traitement à l'hydroxychloroquine, pratiqué par ce médecin à Marseille, ont provoqué un gigantesque appel d'air dans les sphères complotistes. Pourquoi donc ce traitement, soutenu par certaines figures politiques comme le maire (Les républicains) de Nice, Christian Estrosi, n'est-il donc pas généralisé ? Plutôt que de se plonger dans les détails [des réserves médicales portant sur le protocole de soin suivi par M. Raoult – dont les premiers résultats sont loin de faire l'unanimité dans la communauté scientifique](#) –, une explication toute trouvée a surgi dans les espaces de discussion en ligne les plus radicaux : celle d'un complot de l'industrie pharmaceutique [...] De Christine Boutin, qui avait, [le 11 mars](#), la « désagréable impression que l'on cache quelque chose », jusqu'à l'Union populaire républicaine (UPR), qui pense lire derrière « le triomphe du professeur Raoult » la « gêne » des médias français, de très nombreux élus et courants politiques ont usé de la sémantique complotiste. Plus fréquentes à la droite de la droite, ces allusions n'épargnent pas non plus la gauche de la gauche, très suspicieuse envers l'industrie pharmaceutique ; elles sont également particulièrement fréquentes dans les groupes Facebook du mouvement des « gilets jaunes ». [...] Pour les tenants des théories du complot, les critiques contre le professeur Raoult et ses essais thérapeutiques constituent justement autant de « preuves » nouvelles. S'il « *dérange* », c'est probablement qu'il a raison ; son traitement, simple et bon marché, ne peut être contesté que parce qu'il y aurait des « *intérêts occultes* » à l'œuvre. [...] Haï de « *l'establishment* », comme Donald Trump, Didier Raoult fait forcément partie des « *héros de l'ombre* », estiment-ils. Des rapprochements facilités par les propres déclarations de M. Raoult, qui s'est régulièrement posé en victime de dénigrements de la part des « pontes » parisiens de la santé. »

[8] Vidéo mise en ligne le 25 février 2020, initialement intitulée « Coronavirus : fin de partie ! » (renommée sous la pression de YouTube « Coronavirus : vers une sortie de crise ? »), vue 628 000 au 25 mars 2020. Extrait : « *Les Chinois [...] ont trouvé, comme ça avait été trouvé sur le SARS et oublié, que sur leur nouveau virus, leur nouveau corona, la chloroquine est active in vitro. J'avais été interviewé par la télévision chinoise, on m'avait demandé le conseil que je donnais aux Chinois et ce que j'attendais des Chinois, que je considère comme les meilleures équipes de virologie au monde. Je leur ai dit : j'espère que très, très vite, les Chinois nous donneront les résultats d'une première étude sur l'efficacité de la chloroquine sur les coronavirus. Et ça vient de sortir, donc c'est efficace sur les coronavirus. Avec 500 mg de chloroquine par jour pendant 10 jours, il y a une amélioration spectaculaire et c'est recommandé pour tous les cas cliniquement positifs d'infection au coronavirus chinois. Donc c'est une excellente nouvelle, c'est probablement l'infection respiratoire la plus facile à traiter de toutes, et donc c'est pas la peine de s'exciter et promettre des vaccins dans dix ans, il faut travailler, voir les molécules potentiellement actives et qui sont immédiatement*

disponibles sur le marché. La seule chose que je dis, faites attention, il y aura bientôt plus de chloroquine dans les pharmacies. »

[9] Voir dans [www.20minutes.fr/sante/2727411-20200226-coronavirus-faute-medecale-donner-chloroquine-contre-virus-chinois-selon-professeur-didier-raoult](http://www.20minutes.fr/sante/2727411-20200226-coronavirus-faute-medecale-donner-chloroquine-contre-virus-chinois-selon-professeur-didier-raoult). Extrait : « **Pouvez-vous expliquer ce qu'est la chloroquine ?** C'est un très vieux médicament. C'est le médicament probablement le plus utilisé avec l'aspirine dans l'Histoire de l'humanité. Les jeunes ne le connaissent pas car ils ne l'ont pas connu comme antipaludéen. Les gens qui vivaient en Afrique comme moi prenaient tous les jours de la chloroquine. Tous les gens qui allaient dans ces pays chauds prenaient ça pendant tout leur séjour, et tous les jours pendant les deux mois après leur retour. Il y a des milliards de gens qui ont pris ce médicament. Et il ne coûte rien : dix centimes le comprimé. C'est un médicament qui est extrêmement sûr et qui est le moins cher qu'on puisse imaginer. C'est donc une super bonne nouvelle ! Tous les gens qui ont connaissance de ces bienfaits devraient se jeter dessus. »

[10] Voir aussi [une communication de chercheurs chinois](#) reçue le 23 février, révisée le 27 et acceptée le 28 (Dong, Hu et Gao publié dans *Drug Discoveries & Therapeutics*), qui décrit les antiviraux inclus dans cette version dont la chloroquine (pas l'hydroxychloroquine), où ceux-ci sont qualifiés d'agents « potentiellement efficaces ».

[11] Voir dans [www.mediterranee-infection.com/wp-content/uploads/2020/04/Supplementary-data.pdf](http://www.mediterranee-infection.com/wp-content/uploads/2020/04/Supplementary-data.pdf) mis en ligne le 20 avril, qui décrit le protocole de suivi mis en place en raison du risque de torsades de pointes induit par le traitement, en plus du ionogramme et de l'électrocardiogramme avant démarrage du traitement : « Specific inclusion protocol and follow-up for *torsade de pointes* risk in patients treated with a combination of hydroxychloroquine and azithromycin. [...] Close ionogram monitoring was performed in patient with low serum potassium levels at baseline. An electrocardiogram was routinely performed 48 hours after the start of treatment. Treatment with hydroxychloroquine was discontinued when the corrected QT interval (QTc, Bazett's formula) was > 500ms and the risk-benefit ratio of HCQ+AZ treatment was estimated by the infectologist and agreed with the cardiologist, at between 460 and 500ms ».

[12] ChiCTR2000029542 sur la chloroquine débuté le 3 février 2020, ChiCTR2000029559 sur l'hydroxychloroquine débuté le 4, ChiCTR2000029935 sur la chloroquine, ChiCTR2000029939 sur la chloroquine et ChiCTR2000029868 sur l'hydroxychloroquine débutés le 6, ChiCTR2000029609 sur la chloroquine débuté le 10, ChiCTR2000029761 sur l'hydroxychloroquine et ChiCTR2000029740 sur l'hydroxychloroquine débutés le 11, ChiCTR2000029760 sur l'hydroxychloroquine et ChiCTR2000029762 sur l'hydroxychloroquine débutés le 12, ChiCTR2000029803 sur l'hydroxychloroquine débuté le 15, et enfin ChiCTR2000029826, ChiCTR2000029899, ChiCTR2000029837 et ChiCTR2000029898 tous sur la chloroquine et débutés le 17 (soit le jour même de la conférence de presse). D'après mes recherches, il semble que l'essai multi-centrique sur la chloroquine concernant « plus de cent patients » dont les résultats préliminaires ont été évoqués le 17 février est le ChiCTR2000031204, absent de la liste donnée dans l'article de Gao et al, enregistré dans la base de référence chinoise a posteriori (le 24 mars seulement).

[13] ChiCTR2000029761, ChiCTR2000029760, ChiCTR2000029762, ChiCTR2000029826 et ChiCTR2000029837, abandonnés soit par manque de patients, soit pour une raison non indiquée.

[14] ChiCTR2000029740, par manque de patients selon ses dires.

[15] Voir dans <https://blogs.mediapart.fr/laurent-mucchielli/blog/130420/chloroquine-protocole-raoult-liberte-de-prescrire-des-medecins-bilan-provisoire> : « **31 mars** (ter) : « une étude chinoise randomisée donne raison au professeur Raoult », écrit le Dr Philippe Gorny. Cette étude, a priori davantage conforme à ce que les agences du médicament considèrent comme fiable, soutiendrait les conclusions de l'infectiologue marseillais sur la chloroquine et l'intérêt de l'utiliser tôt dans l'infection au lieu de tardivement. Intéressant, à vérifier. »

[16] Extrait : « Une « nouvelle » étude chinoise a été de façon troublante reprise par de nombreux médias « mainstream » à partir du 24 mars. [Présentée comme récente, elle datait en fait du... 3 mars 2020](#) [REM : non, du 6 mars]. Une reprise tout aussi étonnante sur le fond, puisque ces mêmes médias n'ont cessé d'inviter des personnes critiquant le fait que des essais basés sur peu de patients n'étaient méthodologiquement pas crédibles. Ici, 30 individus testés et un mantra repris en fermant les yeux : « l'hydroxychloroquine n'aide pas à lutter contre le coronavirus ». Qui aura lu vraiment l'étude en question, essentiellement publiée en mandarin ? Qui aura précisé que le niveau et la reconnaissance du laboratoire de recherche à l'origine de cette publication n'est aucunement comparable à ceux des équipes de M. Raoult ou de M. Zhong ? [...] Cette étude ne représente pas [le consensus en Chine](#). En fait, elle n'est même pas dédiée à démontrer quelque efficacité en soi de l'HCQ contre le Covid-19. Les médias l'ayant citée auraient pu évoquer à la place [l'ensemble des publications scientifiques chinoises](#) qui appuient l'utilisation de l'hydroxychloroquine. Mais s'il fallait interpréter de façon primaire cette étude chinoise, il apparaît au mieux ou au pire que l'HCQ ne donne ni plus, ni moins d'effets que d'autres antiviraux dans le cadre de l'expérience. La différence ? La première molécule est à 2 euros. Les deuxième peuvent aller jusqu'à plus de 400 euros. »

[17] Selon le protocole enregistré, sur 25 patients traités il devait y en avoir cinq âgés de 12 à 17 ans, cinq de 18 à 64 ans et dix de 65 ans ou plus. Finalement, il n'y en a aucun de la première tranche d'âge (sans doute suite à un refus de traitement – voir ce j'ai indiqué ailleurs) et sur les 20 traités, seuls 3 ont plus de 65 ans.

[18] Pour des critiques détaillées et faites à l'étranger, voir par exemple : le fil de [commentaires sur PubPeer](#), un site de *peer review* post publication ; [l'analyse de Maxence Ouafik](#) publiée par le Collège de médecine générale francophone de Belgique ; le [billet de blog de David Gorski](#), un chercheur en cancérologie étatsunien engagé dans le démantement de la pseudoscience et des médecines « alternatives » (dans [un autre billet](#), il qualifie cette étude de l'IHU Méditerranée et les deux suivantes de « scientific crap ») ; le [billet de blog de Leonid Schneider](#), un ancien chercheur en sciences biomédicales qui se consacre à la dénonciation des fraudes scientifiques dans ce domaine ; le [billet de blog d'Elisabeth Bik](#), chercheuse spécialiste du microbiome et consultante en intégrité scientifique dont le blog est également focalisé sur la documentation d'inconduites scientifiques.

[19] Cf « Actual Study Completion Date » dans <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT04261517>.

[20] Affirmation de Jean-Dominique Michel tirée de sa mésinterprétation de la vidéo de Didier Raoult du 25 février, n'étant bien-sûr appuyée par aucune référence, extraite du [billet publié le 18 mars](#) sur le blog qu'il tient sur le site de la *Tribune de Genève*. Une copie de ce billet a été brièvement en ligne le 20 mars sur un blog de *Médiapart*, dépubliée sous la pression de la rédaction dans le cadre de sa lutte contre les fake news. [Selon Libération](#), malgré sa brève existence (moins de 2 jours), cette copie est devenue l'article le plus lu sur le site de *Médiapart* depuis le début de l'année 2019 au moins, avec plus de 760 000 vues. Jean-Dominique Michel a continué à publier des articles faussement savants dans la même veine « pro-Raoult », ainsi qu'[un récit](#) de ce qu'il a décrit comme sa guérison du Covid-19 par de la chloroquine achetée en contrebande. Dans son [billet du 13 avril](#), Laurent Mucchielli dit avoir découvert le 3 avril l'un des articles de Jean-Dominique Michel. « Je recommande sa lecture, ainsi que celle des autres articles de son blog sur le sujet », écrit-il.

[21] Comme par exemple dans [cette vidéo](#) intitulée « “Coronavirus : données, EHPAD, polémiques” » où faisant comme si le contexte de l'administration de l'hydroxychloroquine et surtout l'ajout d'azithromycine ne changeaient rien à l'affaire, il déclare : « Enfin, l'hydroxychloroquine c'est un truc qu'on distribuait sans même une ordonnance il y a deux mois ! [...] Quand les gens sont malades, on doit les traiter avec les médicaments qu'on a et dont on sait qu'ils ne sont pas toxiques ».

[22] Outre les éléments de preuve que cela n'a jamais été le cas en Chine donnés dans le présent billet, signalons que dans [une interview publiée le 27 mars](#) dans la rubrique « news » de la revue *Science*, le directeur général du Centre chinois de contrôle et de prévention des maladies a déclaré que la Chine n'avait utilisé que des « stratégies non-pharmaceutiques » pour lutter contre cette épidémie car il n'existait pas de « médicament ou inhibiteur spécifique ». A la question de savoir si la stratégie de la Chine était à l'heure actuelle de limiter au maximum la propagation du virus pour se donner le temps de trouver des médicaments efficaces, il a répondu que oui, les scientifiques chinois étaient en train de travailler à la fois sur des vaccins et des médicaments, et ni la chloroquine, ni l'hydroxychloroquine ni l'azithromycine ne sont ensuite cités (seul le remdesivir l'est, décrit par le journaliste comme étant le médicament jugé le plus prometteur par de nombreux scientifiques).

[23] Via le système MERRI, dans le cadre de la tarification à l'activité.

[24] Dans [une interview](#) publiée le 22 mars dans *Le Parisien*, à la question « Qu'attendez-vous des essais menés à plus grande échelle autour de la chloroquine ? », Didier Raoult répond tranquillement : « Rien du tout. Avec mon équipe, nous estimons avoir trouvé un traitement. [...] Je suis convaincu qu'à la fin tout le monde utilisera ce traitement. C'est juste une question de temps avant que les gens acceptent de manger leur chapeau et de dire, c'est ça qu'il faut faire ».

Auteur [OdileFillod](#)

Publié le [26 avril 2020](#)