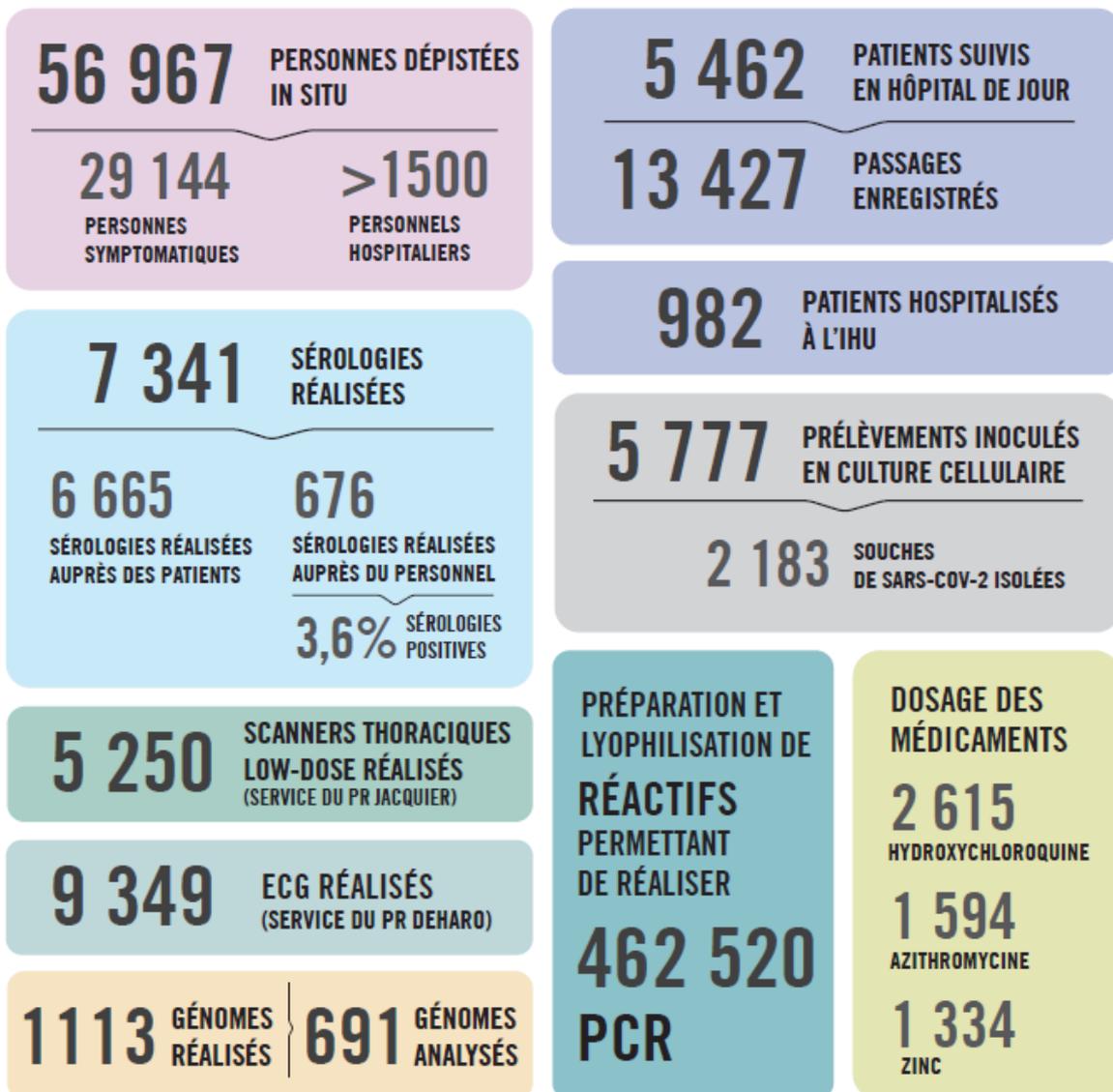


COMMISSION D'ENQUÊTE POUR L'ÉVALUATION DES POLITIQUES PUBLIQUES FACE AUX GRANDES
PANDÉMIES À LA LUMIÈRE
DE LA CRISE SANITAIRE DE LA COVID-19 ET DE SA GESTION

Rapport de Didier Raoult remis aux Sénateurs membres de la commission d'enquête

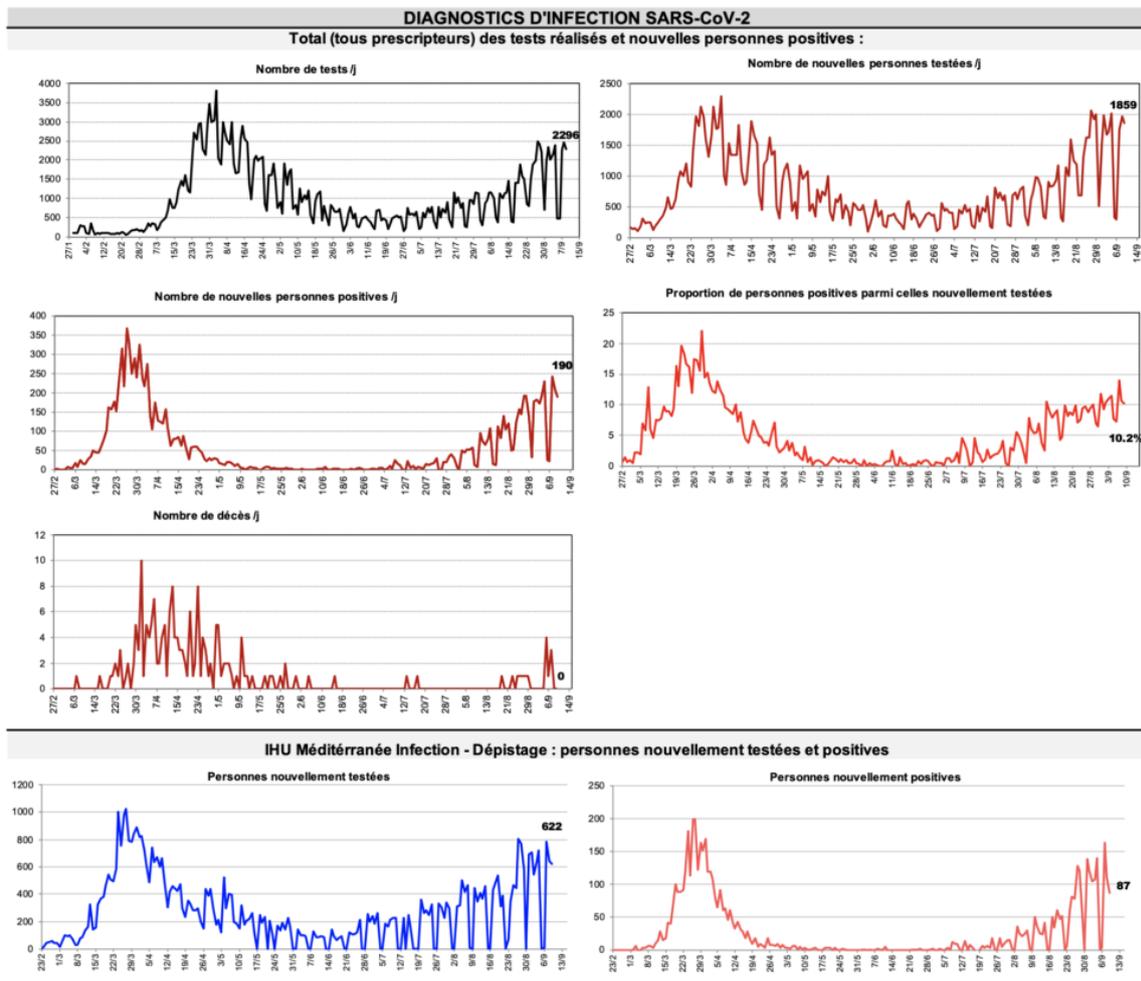
**CHIFFRES CLÉS SARS-COV-2
IHU MÉDITERRANÉE INFECTION
AU 4 SEPTEMBRE 2020**



INTRODUCTION

Premièrement, je m'engage à témoigner en toute sincérité, ne rien cacher des éléments que je connais et à ne dire que ce que je crois être la vérité. Je tiens à signaler, d'une manière officielle et j'ai conscience que je pourrais être poursuivi si je mentais, que je n'ai jamais de ma vie réalisé de fraude, ni retiré un papier frauduleux bien que j'ai publié plus de 3500 papiers scientifiques dans ma vie. Un certain nombre d'erreurs mineures ont justifié des erratums (5), ce n'est pas une question en soi, je redoute d'avoir réalisé entre 1 et 5% d'erreurs, ce qui fait que les erratums que j'ai dû publier dans ma vie sont probablement en-dessous de la vérité. Depuis que j'ai publié le premier article sur Hydroxychloroquine et Azithromycine, j'ai fait l'objet d'une persécution, et je mesure mes mots, pour tenter de me déshonorer en prétendant que j'avais moi-même des conflits d'intérêt, notamment avec Sanofi. J'ai dû m'en justifier auprès du journal qui avait publié mon premier article, ensuite, en prétendant que je n'avais pas eu les autorisations officielles de réaliser cet essai, j'ai dû m'en justifier auprès du même journal (la même équipe pense qu'il s'agit de Mme Birk). Celle-ci, après avoir été accusée de malversation dans la manipulation du microbiote, a abandonné le métier de chercheur pour faire celui de chasseur de prime, aurait signalé au journal Frontiers que j'aurais des conflits d'intérêt non signalés, ce-dont j'ai dû aussi me justifier, par voie judiciaire, auprès de ce groupe de journaux. Par ailleurs, j'ai été auditionné par la Procureure de la République sur la légalité de la prescription hors AMM de l'hydroxychloroquine et convoqué une première fois par le conseil de l'ordre pour me suggérer de ne plus donner mon opinion sur le traitement du covid, et manifestement une plainte à l'Ordre des Médecins a été déposée par une association d'infectiologues. En parallèle de ces données, je vous joins l'activité que nous avons réussi à réaliser dans notre Institut à Marseille, qui est probablement l'institut qui a accumulé le plus de données réelles et pratiques sur le COVID-19 dans le monde. Ainsi, nous avons réalisé plus de 200 000 tests, sur plus de 100 000 personnes, dont 47 000 se sont présentées pour être testées sur place. Nous avons hospitalisé 1 000 personnes, cultivé plus de 2 000 souches de virus, séquencé plus de 1 000 génomes viraux, suivi plus de 5 000 patients en hôpital de jour, et collecté, pour une publication

majeure rapportant 3 700 personnes, près de un million de données, qui font partie d'une banque sécurisée et anonymisée, que nous mettrons bientôt à la disposition de la communauté. Bien entendu, tous ces chiffres sont officiels et vérifiables, et sont transmis tous les jours à l'ARS et au ministère de la Santé, de la même manière que tous les morts sont déclarés quotidiennement et les éléments de la mortalité que nous communiquons sont tout à fait officiels (Tableau 1).



En pratique, nous avons traité plus de 5 000 personnes par hydroxychloroquine + Azithromycine pendant 3 jours ou plus, avec un taux de mortalité 0.4%. Le nombre de morts traités après avoir pu recevoir ce traitement est de 22 morts. La mortalité dans ce groupe est particulièrement remarquable du fait de son âge. En effet, une seule personne est morte en ayant moins de 60 ans, ce qui tranche avec les séries européennes où entre 8 et 10% des patients qui décèdent ont moins de 60 ans. Ce sont les données brutes que je vous communique et qui font

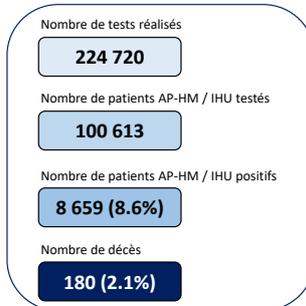
l'objet d'une déclaration qui est tout à fait officielle, et qui est l'état de ce que je connais sur ce que nous avons fait.

10/09/2020

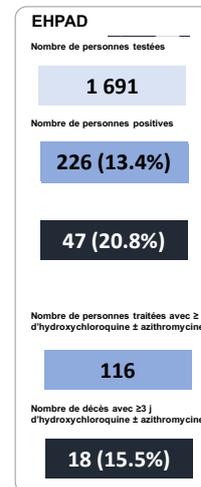
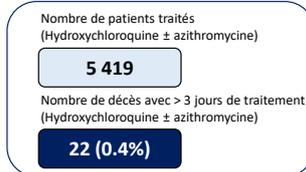
Monde



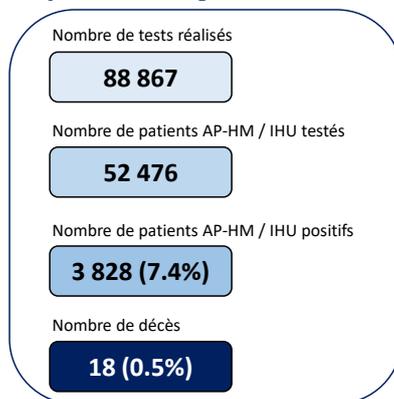
Assistance Publique – Hôpitaux de Marseille (AP-HM) / IHU depuis le 27 janvier 2020



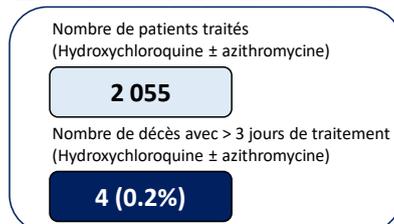
IHU Méditerranée Infection



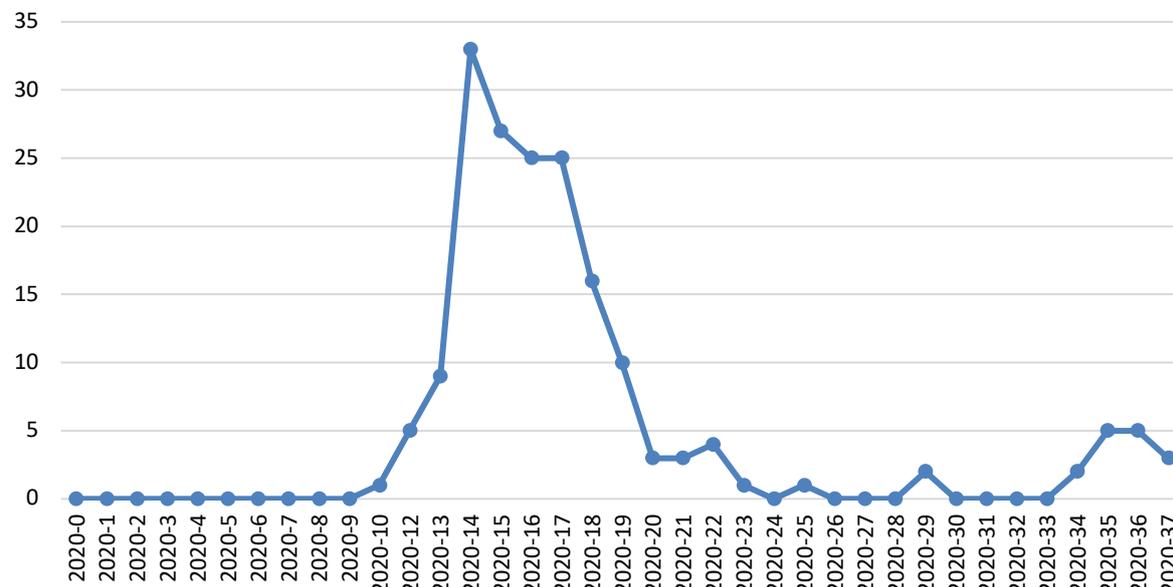
Assistance Publique – Hôpitaux de Marseille (AP-HM) / IHU entre le 15 juin et le 9 septembre 2020



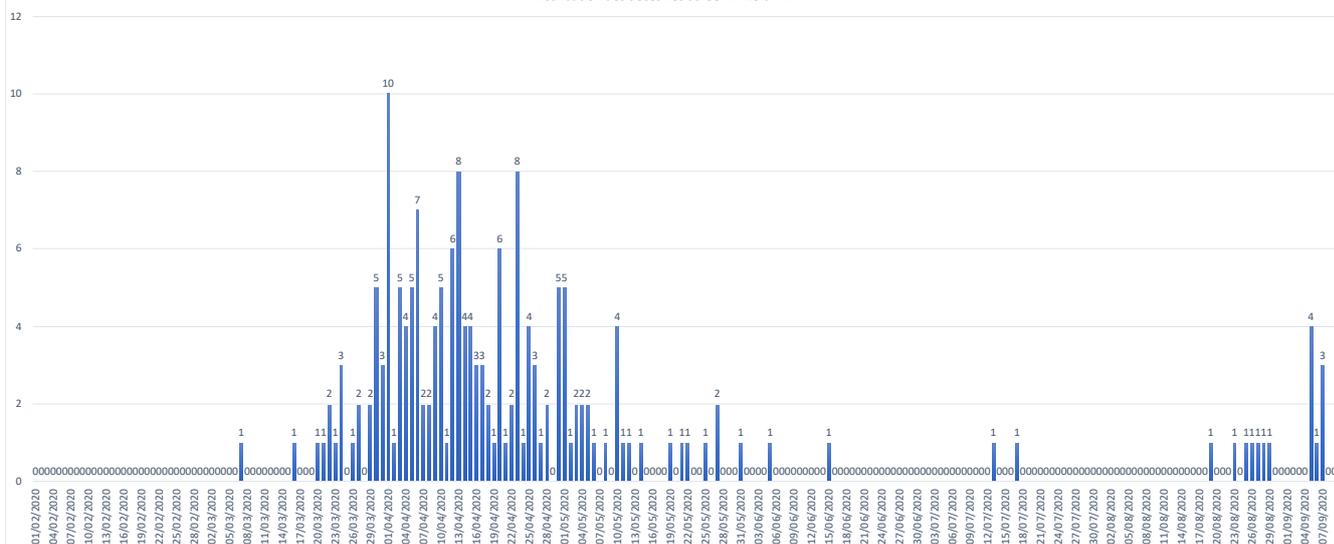
IHU Méditerranée Infection

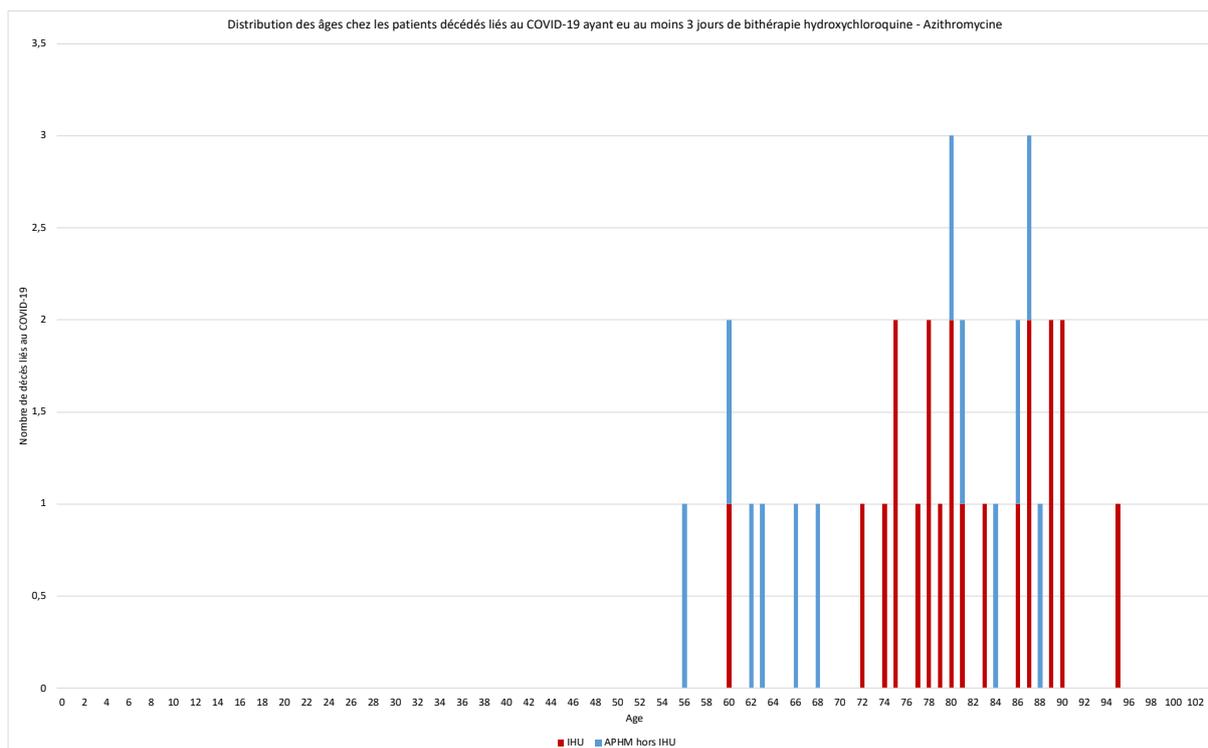


Distribution des décès à l'APHM



Distribution des décès liés au COVID-19 à l'APHM





1) Le travail de recherche de l’IHU Méditerranée Infection sur le COVID-19

Nous n’avons pas reçu de moyens spécifiques publics pour la recherche sur le COVID-19. L’institut a reçu des dons financiers pour un total 600 000 euros, et des dons en nature consistant en des repas gratuits, l’installation d’un salon de coiffure à domicile dans l’IHU, des bouteilles de vin, des savons, des tableaux, qui témoignaient de l’enthousiasme de la population pour nos travaux. L’IHU a, par ailleurs, investi à hauteur de 1.2 M d’euros pour faire face aux besoins urgents, y compris ceux pour lesquels l’Assistance Publique ne pouvait pas répondre dans les temps, compte tenu des besoins de la réglementation en terme d’appels d’offre. C’est ainsi que nous avons acheté plusieurs machines pour la PCR, pour pouvoir diversifier les techniques et faire face aux besoins. Cette situation nous a permis d’avoir différentes stratégies pour pouvoir tester les patients.

Concernant la coordination des travaux de recherche, nous n’avons pas eu de rapport particulier avec le Care, le consortium reacting ou l’Agence Nationale de la Recherche dans le cadre

de nos travaux. Globalement, compte tenu de l'énormité du travail à réaliser sur place, la plupart d'entre nous a renoncé à participer à d'autres travaux que ceux réalisés sur place.

Concernant les travaux de recherche conduits en France, je ne suis pas convaincu du tout de leur efficacité. D'une part, dès le départ des essais thérapeutiques, l'Hydroxychloroquine, qui était le seul médicament pour lequel nous avions des éléments de Chine, n'a pas été inclus dans le projet proposé en dehors du conseil scientifique. D'autre part, toutes les études d'incidences ont été réalisées en dehors de toute demande des autorités, car nous étions les seuls à tester systématiquement. Nous avons souhaité réaliser une étude sur la prévalence des anticorps sur les donneurs de sang, mais l'INSERM avait préempté les prélèvements des Etablissements Français du Sang, ce qui fait que nous n'avons pas pu faire d'étude, et qu'aucune n'a été publiée à ce jour. Ceci aurait permis de comparer nos études à ce qui a été fait en Espagne et en Italie, en particulier l'effet du confinement sur le taux de séropositivité, ce qui a montré, qu'à titre individuel, ce n'était pas bénéfique en termes de contraction de la maladie, comme mis en évidence sur les navires mis en quarantaine.

Concernant les protocoles, j'étais étonné du déchainement produit dans les médias, et chez certains de nos collègues, sur l'usage de l'Hydroxychloroquine et l'Azithromycine plutôt que de voir se mettre en place un essai depuis 7 mois, surtout dans les EHPAD, où nous avons montré que ceci permettait de diminuer la mortalité par deux. La méta-analyse la plus récente sur les décès montre un effet significatif sur la mortalité.

Concernant les effets de la recherche fondamentale, ceux-ci sont relativement imprévisibles, par définition. Globalement, la recherche qui paraît la plus susceptible d'aboutir, dans des délais raisonnables, est celle du repositionnement de molécules anciennes, éventuellement identifiées par des techniques d'association des structures analysées de façon analytique. Ce sujet est un sujet extrêmement brûlant, mais ayant un très grand avenir, du fait que la toxicité des molécules anciennes est parfaitement identifiée, ceci permet de faire gagner deux ou trois ans avant

l'utilisation d'un médicament en routine par rapport à un médicament nouveau. Il est à noter, qu'une étude massive publiée dans Nature Communication, sur ce thème, montre un effet préventif sur les complications cardiovasculaires de 25% à 40% (Cheng F, Desai RJ, Handy DE, et al. Network-based approach to prediction and population-based validation of in silico drug repurposing. Nat Commun. 2018;9(1):2691. Published 2018 Jul 12. doi:10.1038/s41467-018-05116-5). Nous avons été amenés à tester un certain nombre de molécules qui paraissaient avoir un effet prévisible, avec des résultats satisfaisants, qui pourront constituer une base de stratégie thérapeutique. Il est à noter que parmi les molécules dont on pouvait prévoir, par analyse bioinformatique aussi bien qu'en les testant biologiquement, parmi les toutes premières sont retrouvées l'Hydroxychloroquine et l'Azithromycine.

II) *La question de la méthode dans la recherche médicale*

Sur l'autorisation des travaux scientifiques, j'ai eu l'occasion d'exprimer le fait qu'il existe une confusion des rôles sur lequel, je pense, qu'il faudra une intervention du législateur. En effet, il y a une confusion, actuellement, entre l'évaluation méthodologique et l'évaluation éthique. Certains essais sont méthodologiquement acceptables et éthiquement inacceptables, et de mon point de vue, les essais de non infériorité, s'ils ne présentent pas d'intérêt pour la toxicité, en pratique, ne sont pas réalisables avec honnêteté. Un essai ne doit pas être accepté sans bénéfices possibles pour le patient. On ne peut pas proposer de tester une molécule, dont on espère, au mieux, qu'elle sera aussi efficace qu'un traitement qui est déjà connu, et accepter en le testant au hasard contre la molécule de référence. Le patient prend un risque sans aucun bénéfice. Dans mon expérience, pratiquement aucun patient ou aucune famille de patient n'est capable d'accepter un traitement de cette nature là, sauf à lui dissimuler une partie du but précis de l'évaluation. Pourtant, une quantité d'essais de cette nature sont validés chaque année par les comités d'éthique et par les comités de la protection des personnes, mais interdits à l'IHU. Les comités de protection des personnes ont évalué avec le temps et leur composition, dont il était prévu au départ qu'ils contiennent des intellectuels, des religieux et des philosophes, et actuellement sont souvent dominés par des méthodologistes. Nous avons dû, nous, renoncer à présenter un essai car un des méthodologistes du deuxième CPP voulait nous imposer la présence d'un placebo, alors que nous avons trouvé une différence significative dans notre premier travail, et que cela ne nous semblait pas moral. Il est à noter que les deux CPP successifs donnaient des avis différents du fait de notre point de vue.

Dans le deuxième, la domination des méthodologistes par rapport aux autres représentants était claire. Ce problème est devenu, de mon point de vue, un problème de fond. Les méthodes ne sont que des théories scientifiques comme les autres, qui sont à distinguer formellement de l'éthique qui n'est jamais que l'autre nom de la morale. La morale est «qu'est-ce qui est bon pour les patients ? Est-ce que l'on doit faire une expérimentation alors qu'il y a un traitement qui marche ?

Quel bénéfice en tire-t-on ? Doit-on tester en priorité un médicament sans danger ? Ce sont là des questions morales persistantes. De mon point de vue, cet aspect devrait être entièrement revu dans une loi de bioéthique, car comme toutes les structures, ceci a fini par évoluer vers quelque chose qui, de mon point de vue, n'a pas réellement à voir avec l'éthique, mais avec l'adhésion au dogme méthodologiste. Ceci se révèle particulièrement évident lors des crises.

Le délai de l'autorisation de nos deux essais réalisés avec un CPP a été rapide, le premier, de notre point de vue, n'avait pas de sens mais nous a été imposé. Il s'agissait de prélever les personnes qui arrivaient, en avion, de Wuhan, et nous voulions les tester pour savoir s'ils étaient positifs ou non avant de les mettre en quatorzaine, et nous proposons de les retester 7 jours plus tard pour voir s'ils étaient négatifs et les laisser rentrer chez eux. Le chiffre de 14 (de la quatorzaine) jours a été choisi pour des raisons qui m'échappent, je m'en étais exprimé, dès février, sur notre site, et je suis heureux de voir que le gouvernement a rejoint mon point de vue, et a limité récemment cette période d'isolement à 7 jours. La raison pour laquelle les patients avaient besoin de signer une autorisation de prélèvement nasal pour regarder s'ils avaient un virus, alors qu'ils revenaient de Chine pour ce problème et pour être isolés, est incompréhensible de mon point de vue, et est un des éléments qui montre qu'il y a une dérive de la pensée sur ce qui est un essai et sur ce qui est juste du soin. Le deuxième, que nous avons déposé, était celui d'une évaluation simple de l'effet de l'Hydroxychloroquine sur la baisse de la charge virale, en prenant comme comparatif les études historiques réalisées en Chine qui montraient un portage moyen de 28 jours. Par chance, dans cet essai, nous avons pu avoir un groupe contrôle chez des patients que nous avons testés dans d'autres villes que Marseille, qui, n'étant pas inclus dans cet essai, ont pu servir de contrôle qui n'était pas prévu au départ dans le CPP.

Le CPP suivant, où nous proposons de tester l'Hydroxychloroquine en association ou non avec l'Azithromycine, dont nous avons découvert l'activité in vitro et l'activité chez les patients dans la vitesse de négativation de charge virale, a été refusée par le CPP qui voulait nous imposer un bras

placebo, alors qu'ils ne nous l'avaient pas imposé dans le premier CPP. Ceci montre l'inconsistance, malgré nos relances de ces décisions de CPP qui paraissent plus liées aux aléas et à la volonté d'imposer sa pensée aux investigateurs. Il nous est apparu que, compte tenu de ce que nous savions d'ores et déjà, nous ne pouvions pas renoncer à proposer à nos malades la meilleure option connue à ce moment donné. Dans ces conditions, nous avons décidé d'arrêter de faire un travail de recherche pour faire rentrer notre stratégie, dans le soin habituel des médecins, basée sur la connaissance scientifique et l'évaluation du risque et du bénéfice.

Les obstacles au projet de développement de recherche médicale sont moins liés au règlement qu'à la nature des hommes. Par exemple, pour certains travaux réalisés à l'IHU, dans le cadre de l'Assistance Publique, une des directions de la recherche avait décidé de faire réévaluer scientifiquement les travaux, puis économiquement, puis avec son propre comité d'éthique avant de le transmettre au CPP, ce qui représentait un ajout des couches supplémentaires, qui parfois amenait à avoir deux ou trois ans de retard pour des études non invasives ! L'absence, dans les CHU, de délai minimal de réponse pour les demandes, pose un problème considérable pour la recherche clinique et médicale. L'absence d'évaluation d'efficacité de ces structures est inquiétante. Paradoxalement, dans le cadre du COVID, le fait de passer directement à des demandes nationales a permis, pour les CPP, de gagner un temps considérable, en enlevant des obstacles non réglementaires locaux qui devraient permettre d'avoir une réflexion plus large sur la capacité d'accéder directement au CPP, avec des structures allégées dans les différents établissements de santé.

Concernant les méthodologies, le débat, contrairement à ce qu'on a pu entendre, est extrêmement fourni dans ce monde actuellement. En pratique, en Maladies Infectieuses, l'immense majorité des prescriptions actuelle n'est pas basée sur des essais randomisés. En pratique, les recommandations des sociétés savantes en Maladies Infectieuses, entre autres, se basent très rarement sur les études randomisées (Abdur Rahman Khan, Sobia Khan, Valerie Zimmerman, Larry M. Baddour, and Imad M. Tleyjeh. Quality and strength of evidence of the Infectious Diseases Society

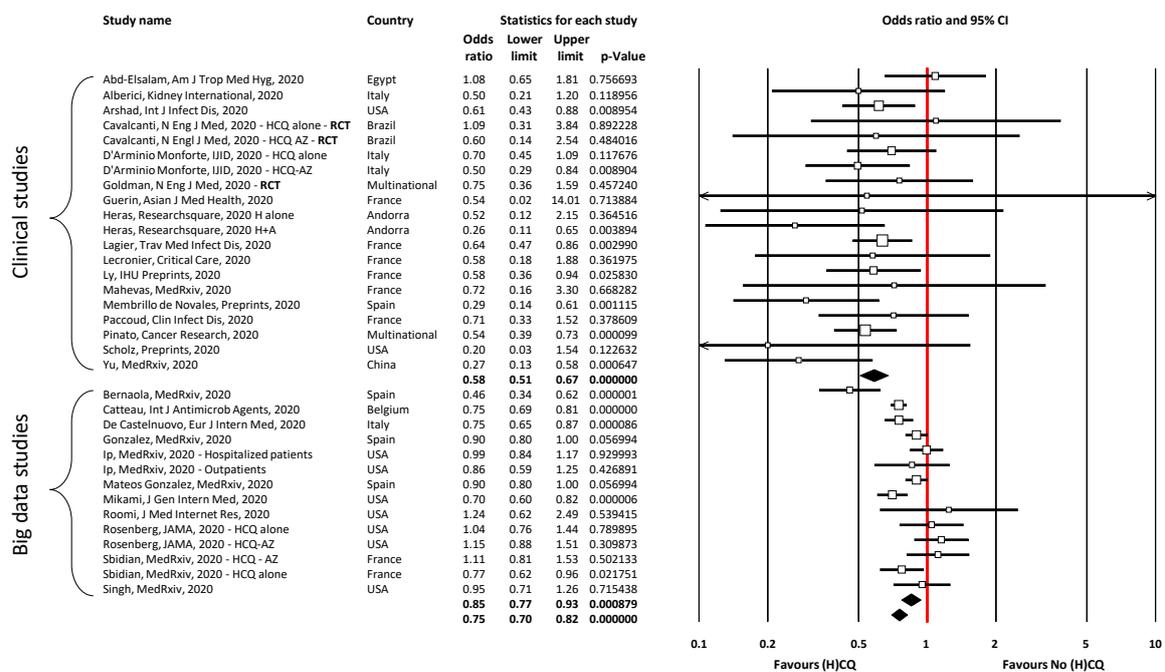
of America Clinical Practice Guidelines. CID. 15 November 2010). En effet, la plupart des maladies infectieuses sont aiguës, et la réaction à cette situation est rapidement observée (Les antibiotiques sont prescrits du fait de la susceptibilité d'une bactérie à ces antibiotiques, et de la connaissance de la pharmacologie et l'évaluation de leur toxicité). Il n'existe pas d'essai pour chaque microbe traité par chaque antibiotique, mais dans le doute, l'analyse de la littérature est souvent de très courtes séries ou de séries anecdotiques et sert de guide. Dans les maladies chroniques, en particulier, le SIDA et les hépatites, celles pour lesquelles il existait le plus d'essais randomisés, ceci a permis le développement de toute une génération de spécialiste des essais thérapeutiques. Il faut reconnaître que, dans la situation actuelle, et compte tenu de nos outils, les essais randomisés n'ont, pour ce qui concerne l'efficacité, aucun intérêt, dans le sens où il est très facile de mesurer l'efficacité du médicament par les charges virales, aussi bien dans le SIDA que dans les hépatites.

Le fait d'avoir imposé les effets randomisés, comme mesure de l'efficacité dans le cadre de l'hépatite C, a entraîné à avoir des durées de traitement standardisées très longues, extrêmement chères, plutôt que de se baser sur des études réalisées grâce à la mesure de la charge virale (Dahari H, Canini L, Graw F, Uprichard SL, Araújo ES, Penaranda G, Coquet E, Chiche L, Riso A, Renou C, Bourliere M, Cotler SJ, Halfon P. HCV kinetic and modeling analyses indicate similar time to cure among sofosbuvir combination regimens with daclatasvir, simeprevir or ledipasvir. J Hepatol. 2016 Jun;64 (6):1232-9. doi: 10.1016/j.jhep.2016.02.022. Epub 2016 Feb 22. PMID: 26907973; PMCID: PMC5081285.)

Récemment ceci a été modifié, notamment par la FDA, ce qui a permis, dans un certain nombre de cas, de réduire d'un quart la durée du traitement, entraînant des économies considérables lorsque les charges virales étaient négativées. Il est donc clair, que, sauf à mesurer des effets collatéraux, la mesure de l'efficacité du traitement, dans ces maladies, est parfaitement réalisable sans aucun effet comparatif.

Concernant les essais thérapeutiques en général, il est important d'y voir des éléments historiques. La plupart des traitements de Maladies Infectieuses ont été réalisés au fur et à mesure que des molécules étaient découvertes pour les traiter. Ce fut le cas, bien sûr, du paludisme avec la quinine puis la chloroquine, ce fut le cas pour la pénicilline, puis, pour toute la série des antibiotiques qui fut découverte. Une exception, qui est souvent soulevée par les gens qui travaillent sur la randomisation, est celui du traitement des méningites tuberculeuses par streptomycine. La question, qui se posait en réalité, était la distribution de ces médicaments compte tenu du fait que les possibilités de distribution étaient de la moitié de la demande. Les bénéficiaires ont été tirés au sort du fait du manque de médicaments pour une maladie dont le taux de mortalité était de 37%, ce qui rendait totalement inutile tout essai comparatif nouveau. Il suffisait de comparer les résultats aux résultats historiques. La plupart des maladies ont bénéficié de cette stratégie de comparaison par rapport aux résultats historiques de la mortalité historique. C'est le cas du typhus, de la syphilis, de la typhoïde et de la plupart des maladies infectieuses que nous sommes amenés à traiter. Concernant les maladies infectieuses, il y a une grande discordance entre l'usage médicamenteux, qui, la plupart du temps, ne repose pas sur des essais randomisés. Cette mode est développée depuis celle « la médecine basée sur les évidences » qui suggère la nécessité d'avoir réalisé des essais randomisés. Les essais randomisés ont été proposés pour répondre au risque de biais des études observationnelles. En pratique, on tire au hasard les patients de manière à neutraliser certains facteurs dont l'âge, le sexe et de multiples facteurs peut-être non identifiés. En réalité, les essais randomisés introduisent tout de suite un biais, qui est un biais de recrutement, et des praticiens et des patients. Beaucoup de patients refusent les essais, y compris non randomisés, et, encore bien plus, les essais randomisés, et beaucoup de praticiens se refusent à pratiquer des essais randomisés. Ceci amène à avoir un biais, de mon point de vue, beaucoup plus important avec les essais randomisés qu'avec les études observationnelles. Cette question n'est pas une question que je soulève à titre personnel, mais c'est une question qui fait l'objet de très nombreuses recherches et de très nombreux ouvrages de livres. La Société qui s'est spécialisée dans les revues systématiques,

qui s'appelle Cochrane library (<https://www.cochranelibrary.com/?cookiesEnabled>), a analysé des centaines d'analyses comparatives massives (des méta-analyses sont une méthode permettant d'analyser les essais, qu'ils soient comparatifs ou qu'ils soient randomisés), et a montré que les essais randomisés, en général, ne sont pas meilleurs que les essais comparatifs. Dans ces méta-analyses, il arrive assez communément, c'est le cas d'ailleurs pour l'Hydroxychloroquine et le COVID-19 (Ref : D.Raoult et al. Hydroxychloroquine and Azithromycin as a Treatment of COVID-19: Results of an Open-Label Non-Randomized Clinical Trial: Response to David Spencer. Elsevier.01/09/2020), d'avoir des essais randomisés favorables ou des essais randomisés défavorables pour une même étude, ce qui montre que la randomisation n'enlève absolument pas les biais, mais apporte d'autres biais que ceux observés dans les méthodes observationnelles et comparatives.



Ceci a été étudié et s'appelle l'effet d'Egbert que nous avons étudié, en particulier ceux financés par l'industrie (Million M, Raoult D. Publication biases in probiotics. Eur J Epidemiol. 2012. 27 :885-886). Nous avons montré ce biais pour Gilead. Cette question est connue depuis longtemps, et plusieurs stratégies ont été mises en place pour pouvoir y répondre. Dans les études observationnelles, on mesure individuellement les facteurs influents (il peut s'agir de la mort, de

l'hospitalisation, du passage en réanimation, de la baisse du virus), et certains éléments dans le COVID-19 apparaissent tout de suite, tels que l'âge, l'artériosclérose, l'obésité, le diabète. Ces facteurs peuvent être des facteurs confondus, on peut, par des études multivariées, tester indépendamment les facteurs, et voir ceux qui dépendent les uns des autres. Si on réalise cette étude, par exemple pour le COVID 19, on constate que l'artériosclérose est liée à l'âge, et si on neutralise l'âge alors l'artériosclérose ne devient plus un facteur individuel de risque pour le COVID-19. Une méthode plus sophistiquée est apparue, récemment, qui s'appelle le score de propension. Il s'agit d'une méthode comparable à une étude multivariée, qui propose systématiquement de neutraliser un certain nombre de paramètres dont on pense, à l'avance, qu'ils sont des facteurs influençant le résultat. Bien entendu, la qualité de l'analyse avec les scores de propension est dépendante des éléments que l'on neutralise. Enfin, il existe d'autres méthodes d'analyse qui permettent d'évaluer ce type de travaux, en particulier les analyses non paramétriques du type « analyse en composante principale », qui permettent de voir, dans quelle direction, chaque paramètre est orienté. Nous avons utilisé toutes les méthodes dans notre large série et elles étaient concordantes. Globalement, quelque soient les études, randomisées ou observationnelles, il faut être très prudent dans l'analyse du fait d'un effet qui s'appelle le paradoxe de Simpson. Il est trop long à expliquer ici, mais il montre que l'analyse des sous groupes homogènes d'une étude peut donner des résultats en opposition totale avec les résultats conjugués. Ceci a été une des bases de la réflexion sur les méta-analyses, qui amène à montrer l'hétérogénéité des études, et à montrer qu'on ne peut pas conclure sur les études si l'on ne réfléchit pas. En pratique, la conclusion des gens qui travaillent sur le paradoxe de Simpson est que les analyses mathématiques brutes de cette nature ne peuvent pas conclure sans avoir la connaissance de la maladie et sans réfléchir intellectuellement sur les biais à la place de la machine. Enfin, dans les éléments observationnels, il faut différencier les études observationnelles réalisées par les praticiens, et celles directement prélevées sur des établissements de santé et de leur données informatiques. Dans ce dernier cas, les réponses sont binaires, et, donc, ne correspondent pas à la situation médicale. Par exemple, vous ne pouvez pas

traiter des données comme : le patient a-t-il pris de l'Hydroxychloroquine : oui ou non. En effet, la dose prescrite, la durée de la prescription, le suivi de la prescription, le moment où la prescription a été réalisée, sont des éléments très importants.

Donc, bien entendu, les études observationnelles, sans groupe contrôle, peuvent parfaitement suffire à émettre des recommandations thérapeutiques fiables, c'est ce qui se passe dans plus de 80% des cas en pratique de maladies infectieuses. L'idée que la médecine peut répondre à un discours scientifique simple de type mathématique n'est pas raisonnable, même-si c'est à la mode. La controverse scientifique en médecine, comme dans le monde scientifique, les différences de résultats sont la norme. Ce qui compte dans la taille d'une étude, c'est la qualité de l'étude, et la qualité des résultats. Pour démontrer que le parachute est plus sûr que l'absence de parachute, il suffit d'un cas. En effet, avant son usage, on savait que tomber d'une hauteur supérieure à 100 mètres, entraînait, presque systématiquement, la mort. Dès qu'un parachutiste a sauté, la démonstration suffisait. Pour pouvoir obtenir un test statistiquement significatif, dans les normes actuelles, il aurait fallu avoir 4 personnes qui sautent en parachute pour démontrer que le parachute était efficace, mais bien sûr personne n'a voulu randomiser une telle étude. Il est donc assez facile d'obtenir un nombre suffisant dans les études comparatives pour démontrer la supériorité de l'efficacité d'un traitement.

Globalement, quand l'objectif primaire est une réduction d'un effet, la mort ou la sévérité de 30 à 5%, le nombre de patients qu'il est nécessaire de tester est extrêmement faible (26 patients). Par exemple, nous avons décidé au cours d'une épidémie, avec un niveau de mortalité considérable (supérieur à 30 % de *Clostridium difficile* à Marseille), avec le plein accord de l'ANSM à cette époque, d'instaurer, pour la première fois en France, d'une manière officielle et non pas dissimulée, la greffe fécale. L'efficacité, par rapport à notre propre série, est historique et a été extrêmement rapidement obtenue. Il n'y avait aucune étude randomisée dans l'indication que nous utilisions (greffe fécale en première intention), cette approche, actuellement, est devenue la norme (Marie Hocquart, Jean-Christophe Lagier, Nadim Cassir, Nadia Saidani, Carole Eldin, Jad Kerbaj, Marion Delord, Camille

Valles, Philippe Brouqui, Didier Raoult, Matthieu Million. Early Fecal Microbiota Transplantation Improves Survival in Severe Clostridium difficile Infections. Clin Infect Dis. 2018 Feb. DOI: 10.1093/cid/cix762). Je suis coutumier du fait, puisque le traitement de référence de la Typhoïde, qui est basé sur les céphalosporines de 3ème génération, a fait l'objet d'un premier essai thérapeutique au monde en 1984, avec la Cefoperazone. Qu'actuellement le traitement ou la prophylaxie des complications de la Fièvre Q, du traitement des Endocardites de la Fièvre Q, du traitement des Anévrismes infectés par la Fièvre Q et des femmes enceintes infectées par la Fièvre Q sont toutes des références que j'ai, sur des traitements que j'ai mis au point, basé sur des analyses comparatives historiques. Concernant l'endocardite de la Fièvre Q, la mortalité, avant ce protocole, était de 65%, et, en 2 ans elle est tombée à 5%. Ces travaux n'ont jamais été remis en cause. Le traitement de la maladie de Whipple, est un traitement que j'ai aussi mis au point, après avoir réussi à cultiver pour la première fois la bactérie, et avoir analysé à la fois, son génome et sa sensibilité aux antibiotiques. Le traitement de référence était une association de deux molécules, dont l'une était totalement inactive, et j'ai changé ce traitement avec l'usage de l'Hydroxychloroquine et de la Doxycycline, et depuis il n'y a plus de rechute dans cette maladie, qui avait entre 20 et 30 % de rechutes avec les traitements antérieurs. Ceci n'a jamais fait l'objet de traitement randomisé non plus. Concernant l'endocardite infectieuse, notre protocole est ajusté sur la situation épidémiologique, qui est un autre problème des essais randomisés, qui est la variabilité de la sensibilité aux antibiotiques d'un endroit à l'autre, qui oblige à avoir des stratégies thérapeutiques spécifiques. Notre traitement des endocardites infectieuses à Marseille, avec G.HABIB, donne des taux de mortalité les plus bas connus au monde. Le traitement des endocardites à hémocultures négatives, fait l'objet de deux types de recommandations, dont l'une que j'ai faite. Aucune des deux n'a jamais été évaluée par des essais randomisés, mais elles sont toutes les deux recommandées. J'ai mis au point, sur le terrain, au cours d'une épidémie monstrueuse de Typhus, la stratégie de traitement du Typhus par prise unique de 200mg de Doxycycline, qui est devenu le traitement de référence mondial depuis que j'ai traité cette épidémie au Burundi. Le traitement de l'endocardite à

Bartonella a été, lui aussi, mis au point par une étude que j'ai réalisée, qui était une étude comparative, qui est acceptée par tout le monde, et qui est dans tous les livres de références. D'autant, aussi bien que dans mon expérience que dans les expériences mondiales, dans la plupart des cas, les recommandations sont basées sur des études observationnelles. La spécificité des maladies infectieuses rend nécessaire une adaptation locale, du fait de l'épidémiologie différente de ces maladies, d'une zone à l'autre, et de la résistance différente des microorganismes d'une zone à l'autre. En pratique, la médecine n'est pas des mathématiques. Concernant la robustesse statistique, il existe toute une série de tests permettant de l'évaluer. Il faut se méfier de la standardisation des taux limites de significativité, qui sont devenus une arme de gens qui ne connaissent pas le monde des statistiques (Andreas Stang, Charles Poole, Oliver Kuss. The ongoing tyranny of statistical significance testing in biomedical research. Eur J Epidemiol. 2010. DOI 10.1007/s10654-010-9440-x). En effet, les taux de significativité témoignent d'une probabilité. Cette probabilité de se tromper ou de ne pas se tromper est dépendante de multiples facteurs, en particulier du nombre testé. Lorsqu'on étudie un petit nombre de cas, le seuil à partir duquel les éléments deviennent significatifs est beaucoup plus bas que lorsqu'on analyse des cas extrêmement nombreux. Ainsi, une étude, qui porte sur une trentaine de personnes ou une cinquantaine, peut montrer une différence entre deux groupes, mais qui n'atteindrait pas le seuil, qui est considéré comme étant magique actuellement, de 0.05, c'est-à-dire 5 % de chance de se tromper. En revanche, par un effet vraiment mécanique, des études massives, qui comportent 10 000 voire 100 000 personnes, doivent avoir des taux de significativité beaucoup plus bas (10^{-5}) quand on atteint 100 000 personnes, du fait que les événements rares dans un échantillon de cette nature sont si communs que l'on ne peut pas utiliser les mêmes outils. Ces études sont très bien analysées par les plus grands spécialistes mondiaux des statistiques médicales. En revanche, lorsqu'on a des études comportant peu de sujets, et qu'il existe une différence mais que celle-ci n'est pas significative, il faut évaluer quel est le nombre nécessaire de patients à inclure pour qu'elle soit significative, plutôt que d'écrire que non significative = non différente. Nous avons eu l'occasion, récemment, de répondre à un travail fait par nos collègues

parisiens sur l'efficacité de l'Hydroxychloroquine, en montrant que leur échantillon était tout à fait insuffisant pour les conclusions qu'ils souhaitaient en tirer (Million, M, Chaudet, H, Raoult, D. Hydroxychloroquine Failure: The End does not justify the Means. Clin Infect Dis. 2020 Aug 6;ciaa1117. doi: 10.1093/cid/ciaa1117).

En revanche, dans la première étude que nous avons publiée, la différence était significative malgré le faible échantillon, ce qui lui donnait un poids considérable. En pratique, les petites études qui montrent un effet significatif ont un poids beaucoup plus fort avec le même degré de probabilité, ont scientifiquement une chance beaucoup plus importante d'être réelles que les études portant sur des nombres très importants avec des chiffres de significativité de même niveau. Ce n'est pas un phénomène médical mais statistique. En temps de crise sanitaire, à peu près tout le monde est d'accord pour considérer que les effets randomisés ne sont pas pertinents parmi les médecins. D'une manière intéressante, l'équipe de REACTing avait publiée, au moment de Ebola, qu'il n'était pas éthique de faire des essais randomisés dans le temps de la crise, et c'est la même équipe qui a proposé de ne faire que des essais randomisés pendant la crise du COVID-19 (Jean-François Delfraissy, Yazdan Yazdanpanah, and Yves Levy. REACTing: the French response to infectious disease crises. Lancet. May 2016. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30059-9). En pratique, je trouve, personnellement, qu'il existe une grande arrogance chez un certain nombre de collègues méthodologistes, sur ce qui est bon et définitif, et ceci est en contradiction totale avec la connaissance épistémologique et historique, qui montre, qu'au contraire, les méthodes scientifiques sont celles qui vieillissent le plus dans la science. L'observation peut changer avec l'observateur ou les outils d'observations, mais les méthodes d'analyses sont, comme j'ai tenté de vous le résumer, ce qui a le plus changé dans ces dernières années. L'accumulation des données seules permet de tirer des conclusions, à un moment, qui pourront être dépassées dans le temps. En pratique, rien ne dispense d'être intelligent.

III) La communication scientifique et les transformations dont elle est l'objet

Les publications scientifiques, actuellement, subissent une mutation considérable, en particulier du fait de l'existence de moyens de diffusion informatique. En pratique, historiquement, les publications scientifiques émanent d'associations scientifiques, d'Académies ou d'Universités. Dans le monde médical et scientifique, l'augmentation considérable du financement de la recherche dans le monde a fait que la recherche est devenue un marché considérable, y compris sur le plan des médias scientifiques. A ce titre, deux groupements, Elsevier d'une part et Springer d'autre part, ont une politique d'achat des journaux scientifiques considérable, et dégagent des bénéfices qui sont de l'ordre de 30%, privilégiant pour une partie d'entre eux, en particulier les plus célèbres « l'audimat », sur les études émergentes. Tout le monde a l'expérience du fait que les travaux les plus inhabituels (les ruptures que sont les vraies découvertes) sont les plus difficiles à évaluer. Par ailleurs, certains de ces journaux ont une politique éditoriale qui est marquée, d'une manière extrêmement significative, par les opinions des éditeurs, parmi les journaux les plus communs, comme le Lancet ou Nature. Une partie très importante du journal est maintenant un journal d'opinion, d'informations non scientifiques, de report sur les problèmes de sociétés sur lesquels les opinions sont extrêmement tranchées, qui emmène une sélection des travaux scientifiques très marquée.

Par ailleurs, les journaux les plus cités font l'objet des pressions financières de l'industrie les plus marquées. Si un journal comme Nature publie très régulièrement des numéros spéciaux, financés par des opérateurs privés, des groupes journaux comme Elsevier ou Springer ont une part de leur capital non négligeable, qui est la même que celle de grands partenaires industriels de l'industrie pharmaceutique, qui est la même que celle de grands média français. En pratique, les journaux scientifiques ont oublié des conflits d'intérêt majeurs. L'ensemble de ces phénomènes fait que la fiabilité des grands journaux, ces dernières années, a commencé à décroître de manière très singulière, ce dont se sont ouverts le Directeur du Lancet (lui-même engagé dans une croisade politique dans son dernier livre) et l'ancienne Directrice du New England Journal of Medicine. Par

ailleurs, depuis maintenant une quinzaine d'années, se sont développés des journaux qui n'ont plus de support papiers, dont certains ont été qualifiés de journaux prédateurs, c'est-à-dire des journaux qui font payer de manière très substantielle les articles par leurs auteurs. C'est le cas de très grands groupes de journaux, qui sont nés à cette occasion, dont le groupe PLOS et le groupe FRONTIERS. Enfin, le système de revue par les pairs est un système très biaisé car il est conservateur, et fait rarement appel aux meilleurs scientifiques du champ, compte tenu de l'abondance des journaux actuels. Les processus de revue actuels sont, d'une part, biaisés pour des raisons d'opinions scientifiques, politiques ou sociales, et, d'autre part, souvent d'une qualité médiocre. Depuis quelques années, on a vu apparaître une participation à la science d'un certain nombre de personnes qui ne sont pas des scientifiques officiels, en particulier dans l'analyse des données. Ceci a commencé à se faire sur des blogs, et il existe maintenant des sites de pré-print qui jouent un rôle et qui joueront un rôle de plus en plus important, car ils permettent une analyse par les lecteurs qui peut être beaucoup plus instructive que les revues par les pairs, et ils ont pu mettre en évidence, dans plusieurs cas, en particulier concernant le British Medical Journal, qu'entre la version présentée en pré-print et la version éditée, une forme de censure s'était appliquée sur les données qui n'étaient pas considérées comme étant acceptables pour les éditeurs. Les sites de pré-print vont se multiplier à l'avenir, ils sont citables dans les articles, sont rapportés maintenant dans les banques de données. Ces sites de pré-print, maintenant, font eux aussi l'objet d'une forme de censure, ce qui amènera à la multiplication de sites de pré-print. Nous avons maintenant, à l'IHU, créé un site de pré-print qui permet d'avoir un numéro de publication, de le citer dans une publication et d'être répertorié dans les banques bibliographiques (Google Scholar ou PubMed). La liberté de la production scientifique est un phénomène extrêmement important, qui est absolument nécessaire. L'obsession de la cohérence par le consensus dans le domaine de la science est au mieux une naïveté, au pire une vision dictatoriale de la science, ce qui n'est pas compatible avec sa nature. Bien sûr, dans les périodes de tensions, ceci doit nécessairement s'accélérer. Concernant les controverses, encore une fois, je trouve que les controverses sont habituelles, je regrette que des attaques personnelles, sur les

investigateurs, se soient installées, comme étant quelque chose de naturel, mais l'histoire regorge de ces phénomènes. J'ai dit que je regrettais, et je continue à regretter, que le Conseil de l'Ordre n'avertisse pas les collègues qu'on ne peut pas diffamer nominativement en public.

La crise de l'Hydroxychloroquine en France est à peu près unique. L'interdiction d'un coté, les pétitions de l'autre, pour permettre l'usage d'un des médicaments les plus sûrs, disponible dans la pharmacopée, est quelque chose qui est étonnant et qui a été associé à ce qui est le plus gros scandale scientifique du 21^{ème} siècle, c'est-à-dire la publication, par des gens inconnus, de séries prétendant analyser plus de 90 000 personnes dans le New England et dans le Lancet. Articles qui ont été rétractés très rapidement par leurs auteurs après qu'une pétition, menée par le scientifique le plus connu du domaine des maladies infectieuses et tropicales en Angleterre, originaire d'Oxford, ait commencé à écrire en disant qu'il était fou de croire que l'Hydroxychloroquine pouvait être aussi toxique. Il s'agit de Nick White, l'un des chercheurs le plus cités au monde ; et en tout cas celui le plus cité dans le domaine des maladies tropicales. On ne peut pas empêcher les controverses, pas plus en France qu'ailleurs. Il existe des recommandations, aux Etats-Unis, dans l'un des meilleurs journaux de médecine interne, proposant l'association de l'Hydroxychloroquine et Azithromycine dans des formes de COVID débutantes (McCullough PA, Kelly RJ, Ruocco G, et al. Pathophysiological Basis and Rationale for Early Outpatient Treatment of SARS-CoV-2 (COVID-19) Infection [published online ahead of print, 2020 Aug 7]. Am J Med. 2020;S0002-9343(20)30673-2. doi:10.1016/j.amjmed.2020.07.003). Les méta-analyses, en fonction des critères retenus de qualité, donnent des résultats soit démontrant l'efficacité de l'Hydroxychloroquine soit démontrant l'inverse. Ceci traduit simplement les activités humaines, là comme ailleurs, l'idée qu'une personne ou un groupe de personne peut trancher pour savoir ce qu'est la Vérité est une illusion.

Concernant les réseaux sociaux, il faudra s'habituer au fait que souvent les réseaux sociaux représentent une réalité plus exacte que les médias traditionnels. Des travaux ont été fait, en particulier sur le site de « Word in Data », montrant que la distorsion de la réalité dans des journaux,

comme le Guardian ou le New York Times, était beaucoup plus importante que celle observée sur les réseaux sociaux. Cela étant lié à la puissance du rôle de l'opinion dans les médias traditionnels, alors que celle-ci est beaucoup plus dispersée dans les réseaux sociaux. Ce phénomène inquiète tellement qu'une forme de censure a commencé à se mettre en place sur les réseaux sociaux (j'ai été notamment censuré sur Facebook et Youtube), et qui sera rapidement débordé par la mise en place d'autres réseaux sociaux. Nous sommes dans une époque dans laquelle l'expression est plus difficile à contenir, et je pense qu'il faudra s'y habituer. Ceci rend difficile la position de ceux qui avaient le droit exclusif à la parole publique, et certains ont encore à l'esprit l'opinion que leur crédibilité est liée au droit à la parole, et non pas au fait de dire des choses qui sont conséquentes. L'inconséquence des discours n'est pas liée aux réseaux sociaux, ni aux contradictions, mais à un manque de prudence, et de mon point de vue, une illusion sur le rapport entre pouvoir et savoir, qui marchent rarement dans ce sens, mais plutôt dans l'autre.

Personnellement, je suis choqué que les experts scientifiques jouent le rôle de décideur politique. Dans le cas de cette crise, la décision purement politique du confinement, par exemple, ou du port du masque, sont des décisions politiques et ne peuvent pas être portées par des scientifiques car il n'y a pas d'évidence scientifique dans ce domaine. Le scientifique est là pour faire le tri de la manière la plus honnête possible entre les faits vérifiés et les faits non vérifiés, à condition d'avoir une connaissance renouvelée en permanence. Dans des moments de crise, la vitesse de l'information est si rapide que la mise au point régulière des scientifiques doit se faire, et en même temps, cette mise au point régulière ne peut pas, sous peine d'apparaître contradictoire, être véhiculée quotidiennement par les politiques. En pratique, c'est le rôle des scientifiques de faire la veille scientifique et ceci est mal fait. La veille actuelle me paraît indigente. Ensuite, il faut informer les politiques. C'est le rôle des agences de filtrer les informations, de façon à ne pas submerger les décideurs d'informations qui ne sauront pas vérifiées, et les décideurs doivent être, de mon point de vue dans cette crise, avare de décisions brutales, afin de ne pas se retrouver dans des situations paradoxales. De mon point de vue, un bon exemple est le Lancet Gate. Je ne sais pas qui a conseillé

le Ministre, mais de décider pendant un weekend de l'interdiction pure et simple de l'Hydroxychloroquine, basé sur un papier qui allait être rétracté tellement il était fantaisiste, témoigne d'une précipitation, d'une absence de conseil dans son environnement, qui me paraît indéniable.

IV) Le rôle des institutions sanitaires pendant la crise

Globalement, je pense que les prises de responsabilité dans le domaine de la prescription thérapeutique ont été, en général, beaucoup trop autoritaires. Je ne pense pas que le niveau de savoir permettait de prendre des décisions aussi tranchées quand la moitié des pays du monde considère qu'un traitement est un traitement de référence. On ne peut pas avoir la certitude que tous les autres se trompent, il faut être prudent et laisser à chacun ses responsabilités, en particulier aux médecins de traiter au mieux leurs patients. Actuellement, dans le monde, l'OH Chloroquine dans cette recommandation est recommandée ou tolérée pour 4.6 milliards de personnes, et 37.000 personnes ont été rapportées dans la littérature. Compte tenu de la connaissance scientifique, concernant les différentes agences sanitaires, à ce jour, je n'ai pas été d'accord avec les propositions du HSCP. J'ai trouvé que le site de Santé Publique France avait évolué de manière très positive depuis que j'avais eu l'occasion de me prononcer, dans mon rapport au Ministre de la Santé et au Ministre de la Recherche en 2003, et que nous avons à disposition des chiffres qui nous permettent de nous faire une opinion par leur analyse. Je n'ai pas remarqué d'intervention particulière de la HAS.

Concernant le Ministère de la Santé, encore une fois à titre personnel, nous avons pu, et à conditions, continuer à utiliser le traitement qui nous permet d'avoir la mortalité la plus basse au monde dans le COVID-19. C'est difficile de penser que je considère que, de ne pas en tenir compte, est une bonne idée, et vous comprendrez que j'ai un conflit d'intérêt d'orgueil. Donc je pense que nous avons mis en place le meilleur traitement, pour de multiples raisons que je vous expliquerais, dont certaines n'étaient pas prévisibles. Concernant le Conseil de l'Ordre, c'est une structure qui dépend de ceux qui la représente. Pendant un certain temps, j'ai été très apprécié du Conseil de l'Ordre qui m'a même demandé de présider un groupe de validation d'une spécialité médicale. Maintenant l'Ordre a essayé de faire régner l'ordre sur la communication, ce qui est anticonstitutionnel. Comme il se trouve que, concernant le COVID- 19, je suis le français qui a fait le

plus de publications internationales, je vois mal qui aurait l'autorité de m'empêcher de m'exprimer sur ce domaine.

Concernant le Conseil de l'Ordre, j'ai des relations qui sont très courtoises avec la Présidente locale, je ne connais pas le Président national.

Concernant les relations avec ces différents acteurs, je n'ai pas eu de relations avec l'HCSP, l'HAS ou Santé Publique France. J'ai des relations régulières avec le directeur de l'ARS, qui sont cordiales et efficaces, de même qu'avec l'Assistance Publique de Marseille, qui est particulièrement aidante.

Concernant le Ministre de la Santé, j'ai eu plusieurs contacts cordiaux avec lui. J'ai regretté que, lors de son passage à Marseille, il n'ait pas trouvé le temps de visiter l'Institut Hospitalo-Universitaire, qui est quand même le centre qui a reçu et traité le plus de patients atteints de COVID-19 probablement au monde et le laboratoire qui a fait plus de 200 000 examens, mais plutôt un laboratoire privé (qui nous envoie d'ailleurs ses prélèvements) parce qu'il est débordé. Sans faire un signe aux soignants de l'IHU qui se sont investis d'une manière qui est absolument exceptionnelle, et qui rassure une partie de l'humanité. Je suis en contact très régulier avec un des conseillers du Ministère de la Santé, Antoine Tesnière, que j'informe du sens de ce que je vais communiquer, chaque semaine, avant de le communiquer, de façon que le Ministère de la Santé soit au courant des lignes de ce que je vais communiquer.

Concernant la recherche médicale en France, encore une fois, je pense qu'historiquement, la volonté du Général de Gaulle, de créer une institution pour l'installer dans les CHU afin d'y faire de la recherche médicale : l'INSERM, a petit à petit dévié de ses objectifs pour, au contraire, sortir des hôpitaux, se débarrasser des mandarins médicaux, même lorsqu'ils étaient des Prix Nobel, comme Jean Dausset ou l'inventeur de l'immunothérapie comme Georges Mathé, ou le réalisateur de la première greffe rénale comme Hamburger. Le Directeur, alors, de l'INSERM souhaitait, et ça a été une tendance lourde, réaliser la prédation des Sciences de la Vie du CNRS, pour en faire un gros

institut des sciences de la vie. Pour ce faire, il a abandonné les hôpitaux, comme à la même époque, Philippe Lazar, était polytechnicien et avait sa propre vision du monde de la recherche. Il considérait que les médecins n'étaient pas faits pour faire de la recherche, et j'en témoigne tout à fait officiellement puisqu'il m'a dit que « il fallait laisser faire de la recherche aux professionnels, et que je ferais mieux de ne m'occuper que des malades, et peut-être de temps en temps faire une revue ». Je le remercie encore pour ce conseil que je n'ai pas suivi ! Dans le même temps, au CNRS, paradoxalement était nommé un médecin tout à fait dynamique, François Kourilsky, associé à un pharmacien biologique d'une efficacité extraordinaire, le Pr Paoletti, lui-même assisté de Michel Kazatchkine, qui était Directeur Adjoint des Sciences de la Vie. La désertion de l'INSERM des hôpitaux a entraîné que le CNRS s'est implanté dans les hôpitaux. C'est ainsi que mon unité a été labélisée au CNRS pendant 25 ans, et non pas à l'INSERM. Beaucoup de collègues de ma génération ont eu la même démarche. L'INSERM n'a pas pu faire face, du fait de cette évolution, aux différentes échéances qui se sont présentées, d'une part le SIDA, pour lequel l'INSERM n'a pas souhaité s'occuper de ce problème. Une agence a, alors, été créée à l'ANRS, dirigée par Kazatchkine, pour s'occuper spécifiquement du Sida, qui était « la » maladie infectieuse du 20^{ème} siècle. Il est vraisemblable qu'un certain nombre d'erreurs, qui ont été commises dans l'histoire du sang contaminé, ont été liées au fait qu'il n'y ait pas eu d'investissement de l'INSERM sur ce domaine très rapidement.

Par ailleurs, sous l'impulsion de Mr Kouchner, lorsqu'il était Ministre de la Santé, a été créé le Programme Hospitalier de Recherche Clinique, dont l'INSERM a été absent car il était totalement absent de la recherche clinique. Ces deux éléments servent à démontrer que les éléments les plus importants de la recherche médicale, la recherche clinique d'une part et le Sida d'autre part, étaient absents des préoccupations de l'INSERM à cette époque là. Les tentatives de réparations, de ces erreurs essentielles, n'ont réussi qu'en partie. L'INSERM ayant pris les habitudes du CNRS, qui sont mal adaptées à la recherche médicale, qui en règle est plus hiérarchisée. Dans le même temps, la recherche en Maladies Infectieuses a suivi un chemin parallèle à l'Institut Pasteur, où la proportion

de ce qui était dédié au diagnostic, à l'épidémiologie, aux soins avec (l'Hôpital Pasteur), a régressé, voire complètement disparu, pour se tourner vers une recherche beaucoup plus fondamentale, y compris avec des champs thématiques, où l'Institut Pasteur excelle, qui n'ont plus grand-chose à voir avec les maladies infectieuses, comme les neurosciences ou la transfusion. De ce fait, la base de la formation des infectiologues de ma génération, qui était le « grand cours » de l'Institut Pasteur, dont j'ai suivi une partie qui, petit à petit, a disparue. Nous avons reconstitué une forme de formation générale, qui est la plus importante en France en maladies infectieuses, dans le cadre de l'Ecole des Sciences de la Vie, d'abord avec un DEA que j'ai créé dans les années 90 en Maladies Infectieuses, qui est devenu un Master, et cette partie du Master accueille en moyenne 80 personnes par an, pour former à la recherche médicale, avec un tiers d'étrangers et un tiers de scientifiques du monde de la santé, et un tiers d'étudiants du monde de la santé ou non. Le financement de la santé s'est poursuivi d'abord sous le Ministère de Mme Weil avec Philippe Douste-Blazy, et la création des départements de recherche clinique que j'avais créé à Marseille, en même temps que Claude Griscelli avait créé le département de recherche clinique à l'Assistante Publique de Paris. Ainsi, nous avons collaboré pour la mise en forme des départements de recherche de clinique en 1993. Enfin, Claude Griscelli, lors du mandat de Philippe Douste-Blazy en 1994, dans le cadre de la tarification à l'activité, a créé un financement destiné à la recherche médicale, affecté sur la production scientifique (les MERRI). La fongibilité des crédits votés pour la recherche et des crédits votés pour le fonctionnement général, ne permet pas une collection des financements recherche strictement contrôlés, et peut faire l'objet de redistribution plus politique que technique en fonction des CHU. Ces sommes, qui sont absolument considérables, sont l'argent nécessaire et suffisant pour relancer la recherche médicale en France, à condition qu'elles soient évaluées. Pour évaluer la recherche médicale en France, je pense qu'il est nécessaire de contractualiser la partie universitaire des CHU, en même temps que l'université dont dépendent les facultés de médecine, avec des projets de recherche et des dotations financières attribuées aux équipes qui ont produit, et/ou qui produisent la science médicale visible. Tant qu'il continuera à n'y avoir que l'industrie

pharmaceutique pour pouvoir permettre d'avoir une activité de recherche dans les hôpitaux, ceci représentera un danger important. En pratique, je suis convaincu qu'il est absolument nécessaire d'avoir une réflexion de fond sur la recherche médicale dans ce pays, et ceci apparaît particulièrement critique pour les maladies infectieuses.

V) Le traitement du COVID-19

Bien sûr ma vision est biaisée, nous avons traité un nombre considérable de gens par l'Hydroxychloroquine associé ou non avec l'Azithromycine. Les résultats thérapeutiques que nous avons sont difficiles, voire impossibles à dépasser. Il n'est pas possible, à mon sens, de créer une cohorte de cette taille là, ayant des résultats meilleurs. Nous avons pu appliquer ce traitement dans les EHPAD, et, montré que, dans les EHPAD où nous avons pu traiter les personnes, la mortalité était de la moitié de celle qui n'avait pas pu recevoir ce traitement. L'interdiction d'usage dans les EHPAD, et en revanche la libération de la prescription de Rivotril pour euthanasie, représente une question qui sur le plan de l'éthique devra probablement être instruite. L'efficacité de l'Hydroxychloroquine et de l'Azithromycine paraissent aller de soi, les deux ayant une activité in vitro sur le virus, qui, par ailleurs, est synergique. Par ailleurs, l'Azithromycine est le traitement de base des pneumopathies partout dans le monde. Il est intéressant d'ailleurs de constater, qu'en France, l'Azithromycine, qui doit être l'un des antibiotiques les plus prescrits dans les pneumopathies, n'a pas d'AMM pour les pneumopathies, ce qui montre qu'il y a, là aussi, une réflexion à avoir entre la théorie de l'AMM et la pratique clinique des médecins. Il serait intéressant d'avoir des données pratiques pour le nombre de prescriptions qui sont faites en médecine quotidienne hors AMM, sans même que les médecins ne le sachent. L'Azithromycine est un, sinon l'antibiotique le plus utilisé. Une étude américaine a montré qu'aux Etats-Unis, tous les ans, 1 américain sur 8 prenait de l'Azithromycine. L'Azithromycine a montré une efficacité dans les pneumopathies tout venant, y compris virales, pour des raisons multiples, peut-être pour son rôle de modulation immunitaire, peut-être pour son rôle sur le risque de surinfection bactérienne.

Concernant l'Hydroxychloroquine, bien-sûr, c'est l'un des médicaments les plus sûrs qui n'ait jamais été utilisé. Les craintes que l'on a sur l'Hydroxychloroquine n'ont pas été confirmées pour l'instant. Dans un certain nombre de cas, il y a une anomalie observée, au cours du traitement par l'Hydroxychloroquine sur l'électrocardiogramme, qui est l'allongement des espaces identifiés. Par

déduction, il en a été conclu qu'il pouvait y avoir des torsades de pointes, qui sont une anomalie cardiaque, qui peuvent, si elles ne sont pas traitées par le magnésium, donner des arrêts cardiaques. Je n'ai pas connaissance de torsades de pointes rapportées par l'usage de l'Hydroxychloroquine. Il n'y a aucune donnée réelle et non prédite sur une toxicité cardiaque dans la littérature ! Toutefois, par précaution, maintenant nous faisons systématiquement un électrocardiogramme, un dosage de la Kaliémie (qui favorise les torsades de pointes quand le potassium est bas), et nous avons demandé à une équipe de cardiologie spécialisée dans les troubles du rythme cardiaque de nous donner leur avis sur les indications, au fur et à mesure de cette utilisation. Dans ces conditions, nous avons eu à arrêter quelques traitements, du fait de cette modification, cet allongement, par précaution, mais nous n'avons eu aucun accident cardiaque sur plus de 5 000 traitements délivrés. Il est à noter que dans la littérature actuelle, il n'y a pas de connaissance, en dehors d'une étude très fantasque, de surmortalité liée à l'Hydroxychloroquine avec le COVID-19. Une autre raison, qui se fait jour permettant de comprendre l'efficacité de l'Hydroxychloroquine, est l'importance, au cours de la réponse immunitaire (et ceci très tôt), des anticorps produits par le malade contre lui-même en partie, dont certains d'entre eux favorisent les troubles de la coagulation et les thromboses, comportant d'une part des phlébites, et, d'autre part, des embolies pulmonaires. Beaucoup des lésions graves de la maladie sont dues à de petites embolies pulmonaires dans les poumons. Ces thromboses sont assez souvent liées à la présence d'anticorps qui sont tournés contre une molécule, qui s'appelle le cardiolipine. Ces anticorps sont aussi nommés le « lupus anticoagulant ». C'est un point commun qu'a cette maladie avec le lupus (et avec les maladies auto-immunes), qu'on regroupe souvent sous le nom de syndrome des antiphospholipides, et dont le traitement est l'Hydroxychloroquine. D'ailleurs, il existe une fenêtre de l'European Medicine Agency, pour l'essai de l'Hydroxychloroquine dans le traitement des syndromes des antiphospholipides à Angers, qui amène un argument supplémentaire pour proposer l'Hydroxychloroquine chez ces patients. Il est à noter, dans nos dernières études, que jusqu'à 60 % des patients présentant une forme grave présentent des anticorps antiphospholipides, et, que, parmi les patients ambulatoires dans nos dernières séries, 12 à

15 % des personnes présentent des anticorps antiphospholipides. En pratique, la meilleure compréhension de la physiopathologie de la maladie montre que, dans les phases précoces, virales et immunitaires, l'Hydroxychloroquine est probablement le meilleur traitement actuellement disponible. D'ailleurs, plus de la moitié des pays du monde l'utilisent actuellement, et nos frayeurs à l'usage de l'Hydroxychloroquine entraînent une stupéfaction chez nos collègues du Sud, qui n'est pas inintéressante. Concernant les sujets, la population la plus facilement étudiable concerne les sujets des EHPAD, dans lesquels la mortalité est de l'ordre de 27% au niveau national. Nous avons pu mettre en évidence, à Marseille, que les sujets traités avaient une mortalité divisée par 2 (de l'ordre de 50%), et donc c'est le niveau d'efficacité, que je suppose être celui de ce traitement, de diviser la mortalité par 2, en particulier quand les sujets sont traités avant la détresse respiratoire.

L'association Lopinavir-Ritonavir n'a montré aucune forme d'intérêt, le Remdesivir est en pratique inutilisable, et il est vraisemblable qu'après avoir eu d'énormes mouvements financiers sur les bourses mondiales, Gilead aura des problèmes pour le vendre. En pratique, le Remdesivir n'a pas fait la preuve de son efficacité chez les patients graves car c'est un antiviral pur.

Par ailleurs, c'est une forme qui n'existe que sous perfusion, il ne sera pas possible, compte tenu de la faible mortalité générale des sujets présentant une forme simple, de proposer des perfusions, même si les études actuelles ont montré que l'on pouvait donner 5 au lieu de 10 jours. Il est à noter que le Remdesivir donne, par ailleurs, des insuffisances rénales, et que le prescrire à des sujets légèrement atteints, par perfusion, ne permettra certainement pas de développer un marché significatif. Enfin, le seul avantage est de (rapporté par le New England Journal of Medicine) raccourcir la durée d'hospitalisation, qui est une variable subjective d'autant qu'il existait des patients de tous stades, et que certains étaient hospitalisés à domicile voire traités en ambulatoire.

Sur les rôles des immunomodulateurs, dont le Tocilizumab, il est possible que ceci ait un effet, mais c'est relativement peu plausible. En effet, plusieurs études ont montré que, chez les patients présentant des maladies inflammatoires ou autoimmunes, la prise d'Hydroxychloroquine, en

prophylaxie involontaire, protégeait contre le COVID-19, alors que ceux qui prenaient le Tocilizumab n'étaient pas protégés, pas plus que ceux qui prenaient le Méthotrexate ou de la cortisone. En pratique, le Tocilizumab a encore un effet controversé. J'ai eu, récemment, l'occasion de lire une méta-analyse (non publiée) sur les effets du Tocilizumab qui concluait que ceci n'avait pas d'activité significative.

Concernant la Dexaméthasone, la question est plus compliquée. L'essai thérapeutique anglais a posé un problème d'éthique majeur, de mon point de vue. Les détresses respiratoires d'origine infectieuses doivent recevoir des corticoïdes, ceci fait parti du soin courant, c'est ce qui est recommandé dans tous les ouvrages de médecine habituels, et ceci est recommandé en France. De révéfier, par une étude randomisée, que les patients mourraient plus, dans les stades tardifs, s'ils ne recevaient pas les soins courants représentent une des formes les plus graves de la folie méthodologique. Bien sur, ceci a confirmé, qu'à ce stade, la cortisone était, comme prescrite habituellement dans des syndromes de détresses respiratoires inflammatoires, efficace. C'est une donnée qui est acquise depuis plusieurs décennies, et il est tout à fait immoral d'avoir donné un placebo, à la place de la cortisone, dans les formes graves et inflammatoires d'insuffisance respiratoire aigue. Concernant les autres stades de la maladie, il est invraisemblable que la Dexaméthasone, à dose modérée, joue un rôle intéressant au début de la maladie, non pas quand la maladie est un portage viral peu symptomatique, mais à partir du moment où elle s'aggrave et en particulier du fait de son activité contre les antiphospholipides. Donc, le rôle de la Dexaméthasone, à ces stades là, mérite d'être évalué.

En revanche, dans les stades purement virologiques, comme ceci était déjà connu, comme ceci a été, aussi, confirmé par l'étude anglaise Recovery, la tendance est plutôt à aggraver la situation. Quand vous avez une maladie infectieuse, que vous ne donnez pas d'agent anti infectieux, et que vous prescrivez de la cortisone, c'est souvent ce qui se passe. J'ai été expert judiciaire dans des cas similaires. Dans les maladies virales, comme le Zona ou comme la varicelle, l'association de cortisone

se fait après la mise en place d'un traitement antiviral, ou plus tardivement, quand les éléments inflammatoires deviennent plus importants que les éléments virologiques. Les corticoïdes sont des médicaments immunodéprimants, qui dépriment les réactions inflammatoires anormales, ils dépriment la sécrétion d'auto-anticorps. Malheureusement, ils dépriment aussi les réponses immunitaires chez les sujets ayant des défenses normales. Dans une forme qui est peu grave, il est plausible que la cortisone ait un rôle négatif. L'essai Recovery représente pour moi quelque chose que j'ai vu pour la première fois dans cet épisode du COVID-19, qui est tout à fait spectaculaire, qui l'inclusion de malades qui n'avaient pas de test diagnostic. Plusieurs séries ont été publiées actuellement, qui servent beaucoup dans les méta-analyses pour lesquelles il n'existe aucune preuve de la maladie. En Maladies Infectieuses, on ne peut pas imaginer que le fait de ne pas avoir confirmation de diagnostic ne soit un facteur d'exclusion. A cet égard, l'essai Discovery est plus raisonnable que l'essai Recovery, et dans ce que nous savons, qui a été publié dans l'essai Recovery, nous savons qu'au moins 10% des patients qui ont été inclus (et analysés avec tous les autres) avaient des examens pour le COVID négatifs. Ce qui montre, là aussi, une dérive absolument exceptionnelle de la méthodologie à la place de la médecine. De publier des séries de cette taille, comme celle sur la prophylaxie faite aux Etats Unis où seulement 20 personnes sur 726 incluses ont été testées, et celle de Spiker où 30% des personnes n'avaient pas été testées pour le COVID 19, montre qu'il y a vraiment peu de gens qui ont une connaissance basique du diagnostic en maladies infectieuses.

Actuellement, il n'y a pas d'évidence que le Lopinavir, le Ritonavir et le Redemsivir aient un rôle dans le traitement de la maladie. Bien sur, avec les limites que j'ai précisé, je continue à penser que l'Hydroxychloroquine associée à l'Azithromycine est le traitement le plus efficace.

Concernant l'essai Discovery, dès le départ j'ai noté que cet essai était hostile à l'Hydroxychloroquine, qui était la seule communication disponible, à l'époque, sur la maladie. Au moment où j'ai participé à une réunion à l'Elysée, les deux médicaments qui étaient prévus étaient

le Remdesivir et l'association Lopinavir/Ritonavir. J'avais eu l'occasion de discuter avec le Docteur Yasdanpanah qui m'avait dit être convaincu que le Remdesivir serait efficace. Avant cette étude, d'autres molécules auraient pu être testées, dont un antibiotique contre le Staphylocoque qui s'appelle le Targocid, qui avait été montré efficace en Corée, au cours l'épisode du SARS. Les communications que j'ai sur l'évolution, sur l'essai Discovery, sont que l'Hydroxychloroquine, qui avait été ajoutée ultérieurement, a été arrêtée prématurément, sans que les résultats ne soient disponibles ni analysés. Je regrette de ne pas les avoir à disposition, bien entendu, aucun résultat officiel de cet essai n'ayant été relayé malgré le temps passé, sauf qu'aucune molécule testée n'était efficace. Concernant les difficultés d'inclusion, elles ne me surprennent pas, car je pense que, si l'on dit à quelqu'un qu'il y a un médicament qui est peut être efficace, qui donne des insuffisances rénales, et que l'on va vous l'administrer par voie veineuse, et tirer au sort pour savoir si on vous donne ce médicament ou le placebo, la chance qu'il refuse est remarquablement importante.

Je n'ai pas d'opinion particulière sur CORIMUNO-19 qui semble une histoire pariso-parisienne, et globalement cette échelle ne m'intéresse pas.

Concernant nos travaux de recherche et nos résultats, nous avons actuellement publié et référencé dans PubMed ou en pre-print sur notre site 54 publications sur le COVID-19 (en annexe), qui est une quantité incluant des éléments cliniques tels que, le signe le plus important du diagnostic, la perte de l'odorat, qui manque dans les grands essais qui ont été fait prématurément, avant d'examiner les malades. Nous avons accumulé les données pour réaliser notre travail majeur sur 3700 personnes, avec à peu près un million de données, qui nous ont permises de décrire et de confirmer un certain nombre d'éléments comme « l'hypoxie heureuse », qui est le fait que les patients présentent une baisse de l'oxygène dans le sang sans le percevoir, et au contraire, parfois, avec une espèce d'état d'euphorie. Ceci montre que l'essoufflement, qui a été recommandé comme signe d'alerte, et la perception du manque d'oxygène ne sont pas de bons éléments devant amener à choisir d'hospitaliser ou de prendre en charge les patients. A partir de ces éléments, nous avons

diffusé la recommandation de tester soi même son oxygène, avec des petits appareils qui mesurent la saturation en oxygène, et la diffusion de cet appareil a été extrêmement importante. Nous avons beaucoup travaillé sur la thérapeutique, mais aussi sur la réponse immunitaire, et les anticorps antiphospholipides et les réactions communes aux autres coronavirus. Nous avons montré l'incidence de la maladie chez les enfants, pour laquelle nous sommes les seuls à avoir des données avec l'Islande dont Les comparaisons des cinétiques de l'épidémie du COVID-19 avec les autres coronavirus et les autres infections respiratoires, et la comparaison des taux de mortalité de ces maladies, plusieurs méta-analyses sur le Redemsvir et l'Hydroxychloroquine. Je vous joins en annexe la liste de toutes ces publications et celles qui sont proposées en pré-print. Nous avons fait 2 études sur le génome du COVID-19. Une première étude réalisée, jusqu'en mai, montrait qu'il existait très peu de variabilité entre les génomes par rapport à la souche initiale, avec une souche qui semble s'être implantée en Europe. Les choses sont devenues très différentes en juillet où nous avons commencé à isoler des variants distants les uns des autres, 10 fois plus distants entre eux que ceux que nous avons séquencés dans la première partie de cette épidémie. Ce phénomène de variabilité grandissante du virus a été notée par une équipe américaine, travaillant sur les séquences disponibles jusqu'en mai. Les séquences que nous avons permettent d'identifier 7 nouveaux génotypes, dont le plus distant de la souche initiale présente 27 bases différentes. On a l'impression d'une augmentation de la variabilité avec une dégradation du génome.

Le premier cas semble avoir été rapatrié par la mer du Magreb en juillet, et avoir diffusé secondairement à Marseille. Il semble provoquer moins de mortalité, et présente de façon significative une moins grande fréquence d'anticorps antiphospholipides associés à la gravité, aux complications de la coagulation. En pratique, nous avons réalisé des travaux épidémiologiques de description des patients de thérapeutique et fondamentaux, aussi bien sur le plan immunitaire que sur le plan de l'analyse des séquences. Nous avons isolé plus de 2000 virus, constitué une bande de génomes qui servira mondialement, avec une collection considérable de données. Au moment de

l'envoi de notre première publication, nous avons produit les deux tiers des génomes réalisés en France pour ce virus.

Les mesures prises par le gouvernement pendant la crise sanitaire, visant à restreindre la liberté de prescrire du médecin, concernant l'Hydroxychloroquine et l'Azithromycine, dont il a été aussi recommandé de ne pas utiliser en EHPAD, me paraissent être des erreurs. Dans des niveaux d'incertitude de ce niveau là, je ne crois pas que les décisions autoritaires soient légitimes, et la transformation de l'AMM, qui était une autorisation de mise sur le marché pour cerner des indications que les laboratoires avaient pour leurs molécules, et afin d'éviter les dérives commerciales, ne doit pas devenir un outil pour pénaliser les médecins qui utilisent ces médicaments. Par ailleurs, une enquête sur la discordance très profonde entre la prescription et l'AMM devrait être conduite dans ce pays afin de se poser la question de savoir si c'est l'AMM qui manque d'actualisation ou si ce sont les médecins qui se trompent. C'est un sujet sur lequel je suis en profond désaccord, et je ne pourrais prendre un tel risque en interdisant la prescription d'un médicament anodin, même si les faits sont controversés sur l'efficacité, pour lequel nous savons qu'il n'y a pas de toxicité. Le doute doit profiter au malade. C'est une responsabilité qui me paraît absolument considérable, et que, dans une situation comparable, je n'aurais certainement pas prise.

Dans l'IHU, les patients sont pris en charge individuellement par les médecins. L'IHU n'est pas un établissement, c'est une fondation qui héberge les services de l'Assistance Publique de Marseille, avec des médecins de l'Assistance Publique de Marseille. Les médecins prescrivent des traitements en leur âme et conscience, après une discussion collégiale, qui a été réalisée comme le veut la loi. Tous les médecins, les séniors, se réunissent et discutent les résultats et les stratégies. La plupart des médecins prescrivent l'association Hydroxychloroquine et Azithromycine, après avoir vérifié l'électrocardiogramme, la Kaliémie, et éventuellement les facteurs de risques qui pourraient prédisposer à des accidents thérapeutiques. Des patients atteints de COVID ont reçu des traitements hors AMM, ils en ont été informés, de même qu'on les informe que leurs données pourraient être

utilisées à titre scientifique, sauf s'ils manifestent leur désaccord. Certaines personnes signent, et elles ne sont pas d'accord pour que l'on utilise leurs données. Il y a extrêmement peu de refus du traitement hors AMM. Les patients sont informés de leur résultat positif ou viennent avec des résultats positifs, et on leur dit que s'il souhaite avoir une proposition thérapeutique, ils peuvent venir à l'IHU. Donc comme tous ne viennent pas, ceux qui viennent sont ceux qui sont, en général, volontaires pour être traités par ce protocole. Pour tous ces patients, encore une fois, un électrocardiogramme est réalisé, une kaliémie est réalisée. Nous avons installé un mini automate pour réaliser les kaliémies en urgence (dosage du potassium), pour pouvoir dans le temps du soin avoir l'électrocardiogramme et la kaliémie avant de réaliser une prescription. Les patients souffrant de poly-pathologies et de facteurs de risques de complications cardiaques, sont en général hospitalisés, et s'il existe une augmentation à l'électrocardiogramme, pratiqué quotidiennement, le traitement est arrêté et/ou envoyé à l'équipe de cardiologie du Pr Deharo, qui est notre partenaire sur ce domaine, afin de nous dire si ceci peut être poursuivi ou non. De la même manière, quand il existe la moindre anomalie électrocardiographique, après une première phase pour lequel les 2000 premiers électrocardiogrammes ont été vérifiés par nos collègues cardiologues, les éléments qui permettaient de prescrire l'Hydroxychloroquine sans danger ont été déterminés, en particulier, la longueur du QT, et ceci a permis qu'il n'y ait aucun accident avec l'Hydroxychloroquine, chez les patients qui ont reçu ce traitement.

Mise au point sur le traitement par l'Hydroxychloroquine :

Concernant le traitement, par Hydroxychloroquine et Azithromycine, l'Hydroxychloroquine est un traitement qui est parfaitement connu, et qui a été distribué à des milliards de personnes avec des milliards de comprimés dans plusieurs indications. La première est le Paludisme, le dérivé de la Chloroquine, qui est lui-même un dérivé de la Quinine, et d'autre part, ça a été prescrit très largement à des personnes présentant des maladies auto-immunes, c'est-à-dire, avec des auto anticorps (en particulier le lupus érythémateux disséminé, la polyarthrite rhumatoïde), et c'est le

traitement recommandé dans le syndrome des antiphospholipides. Les antiphospholipides sont des anticorps que l'on trouve, soit de façon inexplicée, soit après une maladie infectieuse, soit dans le cadre du lupus, et qui favorisent les troubles de la coagulation, en particulier les thromboses des vaisseaux, et les embolies pulmonaires. Le syndrome des antiphospholipides ressemblent au COVID-19 (High prevalence of Lupus Anticoagulant in Ambulatory COVID-19 patients: interest of Hydroxychloroquine ? Laurence Camoin-Jau, Philippe Gautret, Philippe Colson, Jean Christophe Lagier, Hervé Tissot-Dupont, Matthieu Million, Audrey Giraud-Gatineau, Sophia Boudjema, Hervé Chaudet, Didier Raoult) (Entangling COVID-19 associated thrombosis into a secondary antiphospholipid antibody syndrome: Diagnostic and therapeutic perspectives (Review). Cavalli E, Bramanti A, Ciurleo R et al. Int J Mol Medicine. 2020 ; 46: 903-912).

C'est un médicament dont la sécurité est parfaitement maîtrisée et connue. Les accidents connus et identifiés de l'Hydroxychloroquine sont l'accumulation rétinienne, après 1 à 2 ans de traitement, en continu. Il a été suggéré que ceci donnerait des atteintes cardiaques, par allongement du QT, qui pourrait entraîner une torsade de pointe, sans que la littérature ne montre d'évidence, qui pourrait donner des arrêts cardiaques. Une étude énorme vient d'être publiée sur plus de 900 000 personnes traitées par Hydroxychloroquine, dans le cadre d'une maladie inflammatoire, et qui ne montre pas d'arrêt cardiaque ou de mort subite supplémentaire à celle d'un traitement alternatif par les sulfamides. Une étude sur 220 millions de dossiers a montré un effet protecteur sur les accidents cardiaques ! (Cheng F, Desai RJ, Handy DE, et al. Network-based approach to prediction and population-based validation of in silico drug repurposing. Nat Commun. 2018;9(1):2691. Published 2018 Jul 12. doi:10.1038/s41467-018-05116-5) Il n'y a pas d'étude qui ait été réalisée, à l'exception d'une étude contestée, non publiée, qui montrait le moindre effet négatif de l'Hydroxychloroquine sur la santé humaine, en dehors de ces recommandations de bases. Il est à noter que, dans l'encyclopédie online UptoDate, l'Hydroxychloroquine n'est pas même mentionnée dans les agents de torsade de pointe. Il est recommandé de réaliser un électrocardiogramme avant

sa prescription, actuellement, compte tenu des risques potentiels qui ont été soulevés, et de vérifier le taux de potassium, pour ne pas prescrire chez les gens qui ont des kaliémies inférieure à 3,6.

Concernant le COVID-19, l'Hydroxychloroquine a été avec le Remdesivir, le premier médicament ayant montré une activité contre le COVID-19 en laboratoire. Ceci a été publié par des équipes chinoises dans CellExpress. Ultérieurement, les autorités chinoises en charge du COVID-19, quand il n'existait encore qu'en Chine, ont fait une communication préliminaire, disant qu'ils avaient traités 100 malades avec l'Hydroxychloroquine qui donnait un effet positif, à la fois cliniquement, radiologiquement, et sur le portage du virus. Le portage du virus, rapporté par les chinois, à cette époque là (où ils étaient les seuls sachants), était de 28 jours chez les patients diagnostiqués comme ayant le COVID-19. Tous les laboratoires ont confirmés l'efficacité de l'Hydroxychloroquine sur le virus testé au laboratoire, dont celui de Xavier De Lamballerie et le mien, dans un travail dirigé par Bernard La Scola.

En pratique, dans les Maladies Infectieuses, le premier élément que nous utilisons depuis les années 50, est la sensibilité des microorganismes, que nous voulons traiter, aux antimicrobiens que nous voulons utiliser, qu'il s'agisse de bactéries, de virus ou de parasites. En parallèle, avec l'Hydroxychloroquine, le Remdesivir a été testé et semblait aussi efficace, mais il n'y avait pas de communication sur son utilisation dans le COVID-19. Ce médicament avait été utilisé dans les infections à Ebola, et présentait un certain degré de toxicité, en particulier, il déterminait des insuffisances rénales. Au début de l'épidémie, il n'existait donc que deux médicaments qui avaient été testés pour le COVID-19 en laboratoire, le Remdesivir et l'Hydroxychloroquine, et un seul sur lequel nous avons des communications sur la thérapeutique, qui était l'Hydroxychloroquine. Dans ces conditions, nous avons demandé un CPP pour utiliser l'Hydroxychloroquine en monobras pour évaluer son effet dans une étude comparative sur le portage viral, et sa durée, qui était considérée comme étant de 28 jours.

Par ailleurs, il est de bonne pratique médicale de traiter les infections respiratoires documentées ou non, virales ou non, par un antibiotique concomitant, et l'Azithromycine est le plus prescrit. Une étude publiée par le JAMA rapportait une amélioration significative de l'hospitalisation et de la clinique, par la prescription d'Azithromycine chez les pneumopathies, quel qu'en soit leur origine. Ce médicament est le plus prescrit pour les pneumopathies aux Etats-Unis, pour lequel les chiffres sont disponibles, et 1 américain sur 8 en prend chaque année. Il s'agit, là aussi, d'un médicament générique dont la prescription est considérable, puisqu'il a été utilisé dans les pneumopathies et les ulcères de l'estomac, et de nombreuses maladies tropicales, ainsi que pour la gonorrhée. Le problème étant d'ailleurs que son utilisation était si intensive qu'il existe un niveau de résistance à cet antibiotique, qui est le témoin de son degré d'utilisation.

La question de la toxicité de l'Azithromycine s'est posée dans le traitement des infections respiratoires, car un certain nombre de troubles du rythme cardiaque et de morts subites ont été rapportés dans les programmes de pharmaco-surveillance. L'analyse des données aux Etats-Unis a aboutit à la conclusion que l'Azithromycine entraînait un risque, à des taux extrêmement faibles, d'arrêt cardiaque. Une étude ultérieure réalisée au Danemark, en comparant l'Azithromycine au Quinolone, a montré qu'il n'existait pas de différence significative, et la différence entre l'Azithromycine et d'autres antibiotiques, est probablement liée à son spectre d'utilisation. En effet, l'Azithromycine est très utilisée dans les pneumopathies, dans les maladies dans lesquelles on trouve des myocardites associées, en particulier des myocardites virales. Une autre étude publiée dans le Lancet, rapportant l'innocuité de l'Hydroxychloroquine, a évalué 1 sur 10 000 à peu près le risque de mort subite chez les gens qui prenaient en même temps de l'Azithromycine, toutefois sans neutraliser la prédisposition liée à l'indication, en comparant l'Azithromycine contre l'Ampicilline. L'Azithromycine est beaucoup plus fréquemment prescrite dans les pneumopathies tandis que l'Ampicilline l'est dans les infections urinaires qui ne donnent pas de myocardites.

Au début de notre travail, nous avons commencé, après avoir déposé un dossier de recherche au Comité de Protection des Personnes, à traiter des patients par Hydroxychloroquine et Azithromycine, et noté que les charges virales diminuaient extrêmement rapidement et encore plus rapidement avec l'association Azithromycine avec l'Hydroxychloroquine.

Par ailleurs, ceci n'était pas l'objectif de ce travail, mais une donnée observationnelle et plus subjective d'amélioration spectaculaire des patients traités, était notable par les praticiens en charge. Par chance, nous avons un groupe témoin réalisé chez des gens dont nous avons fait le diagnostic, mais qui faisaient partie de villes qui n'étaient pas intégrées au CPP, en particulier à Nice, et nous avons pu comparer la durée du portage, en montrant qu'elle était significative. Nous avons publié cet article, et considéré qu'en l'absence de tout traitement efficace, comme d'ailleurs le montra l'expérience, ceci était légitime (le Remdesivir, ni le Lopinavir, qui étaient proposés dans les essais français n'ayant jamais montré leur efficacité). La prescription d'Azithromycine, proposée sur la pratique des soins courants des pneumopathies avec l'Hydroxychloroquine, présentait la seule alternative utilisable, efficace sur le virus, avec des données préliminaires rapportées chez les chinois pour cette utilisation. De ce fait, après une réunion des praticiens de l'Institut Hospitalo-Universitaire, nous avons considéré que ceci répondait à la prescription hors AMM, d'absence d'alternative thérapeutique et de médicament, l'un utilisé dans les soins courants pour les pneumopathies, et l'autre particulièrement sur dans les traitements courants.

Par ailleurs, l'Hydroxychloroquine a bénéficié d'une recommandation sur le syndrome des anticorps antiphospholipides, dont rapidement on s'est rendu compte au cours du COVID 19, qu'il était un élément majeur, associé à la gravité, et qu'un problème majeur observé dans cette maladie était les thromboses et les embolies pulmonaires, qui paraissent avoir un lien avec les anticorps antiphospholipides. Le traitement dans les différentes formes connues de sécrétion des anticorps antiphospholipides étant l'Hydroxychloroquine. Il est notable, d'ailleurs chez les patients prenant de l'Hydroxychloroquine pour une maladie inflammatoire dont plusieurs études font maintenant état,

qu'ils sont protégés contre le COVID 19 mieux que les gens qui prennent des corticoïdes ou des anticorps monoclonaux.

La publication de ce papier a soulevé une tempête qui nous a réellement surpris, compte tenu du fait que ceci nous apparaissait d'une simplicité extrême. Ces médicaments efficaces étaient déjà prescrits par nos collègues chinois dans une situation sans alternative. Ceci nous apparaissait être la meilleure stratégie thérapeutique, et ceci répond parfaitement aux obligations médicales. Le déluge antagonique s'est fait, y compris à travers le journal dans lequel nous avons publié cela, qui nous a d'abord reproché d'avoir des liens d'intérêts avec Sanofi qui n'est qu'un des distributeurs d'un médicament générique avec lequel nous n'avons pas de lien, puis de ne pas avoir eu d'autorisation de traiter à travers une autorisation officielle, ce qui est faux, puisque nous avons cette autorisation pour cette étude spécifique, et enfin contesté nos analyses statistiques. Nous avons répondu très sereinement à ces questions avec notre conseil, et actuellement nous avons envoyé une réponse, point par point, aux points qui ont encore été soulevés. Les critiques de Pubpeer sont étonnantes car elle a approuvé bruyamment la publication des farceurs américains sur la toxicité de l'Hydroxychloroquine, qui s'est révélée être un faux grossier, qui a dû être rétracté. Le papier que j'ai dans l'IJAA n'a jamais été rétracté, et il est toujours sur la même place. C'est le papier le plus cité au monde sur le traitement du COVID 19.

Depuis, les travaux se sont accumulés, les méta-analyses récentes, quand elles ne sont pas polluées par la passion, montrent une efficacité consistante de l'Hydroxychloroquine dans le traitement du COVID 19, mais aussi dans sa prophylaxie. La moitié des pays du monde utilisent l'Hydroxychloroquine pour le traitement du COVID 19, et la moitié des états américains le recommandent ou le rendent disponible dans le traitement du COVID 19.

Dans ces conditions, la position extrême de la France est un peu incompréhensible. Quant à notre expérience, qui est vérifiable et vérifiée par le Ministère de la Santé, par l'ARS, elle montre chez les patients traités une mortalité de 0,4 %, ce qui est une des plus basses jamais vue au monde

dans le traitement de cette maladie, et nous avons pu nous mettre en rapport avec les services d'hospitalisation à domicile dans les EHPAD, et mettre en évidence que le traitement épargnait la moitié des morts dans cette situation.

Je n'ai ni le temps, ni l'envie de détailler le nombre de collègues qui sont passés sur les plateaux de télévision pour m'insulter, ou tenter de me ridiculiser.

En réalité, je pense qu'il y a eu un véritable problème avec l'ANSM, et peut-être le Ministère de la Santé. Une RTU ou une ATU aurait-due être mise en place très rapidement, de manière à éviter cette situation qui est devenue invraisemblable. Ces dispositions sont destinées à être mises en place quand il n'existe pas de traitement disponible, pour tester sous surveillance, les médicaments qui répondent à une validité scientifique et toxique raisonnable.

Je joins l'ensemble des publications, publiées ou en pré-prints sur ce sujet que nous avons réalisé et y joins une méta-analyse.

VI) *La vaccination contre le COVID-19*

Je n'ai pas d'opinion sur les vaccins en général pour le COVID-19. Ce que je pense, c'est qu'il est illusoire pour une maladie dont la létalité est faible, de penser que l'on pourra se dispenser de tests de sécurité extrêmement importants, incluant plusieurs centaines de milliers de personnes, et que ceci ne se fera pas en quelques semaines. L'efficacité sera extrêmement difficile à évaluer, sauf dans les groupes à haut risque, qu'il faudra identifier. Enfin, la cible des patients à risque est celle des sujets âgés. Rappelons qu'en Europe, seulement 10 % des morts avaient moins de 60 ans, et que les 50 % avaient plus de 85 ans. Cette tranche d'âge est la population pour laquelle le vaccin contre la grippe est très peu efficace et dont l'efficacité de la vaccination sur cette cible a une chance raisonnable d'être très peu efficace. Concernant la vaccination générale des enfants, telle qu'elle existe pour la grippe en Angleterre et aux Etats-Unis, et qui correspond pour cette maladie à une

véritable stratégie fonctionnelle, elle sera difficile à proposer du fait de l'absence de cas sévères chez les enfants (à la différence de la grippe).

VII) *Le dépistage du COVID-19*

Pour les tests de dépistage, je pense qu'il existe une très grande confusion concernant ces tests et le rôle de l'institut Pasteur. A notre connaissance, le test proposé par l'Institut Pasteur date de début mars, nous avons commencé à commander des réactifs PCR à partir du 13 janvier. Le 10 janvier la première séquence du génome du virus avait été rendue disponible par les chinois, et nous avons choisi des amorces sur ce génome, sur deux gènes, notamment spike, qui est une protéine qui est très spécifique des différentes espèces de coronavirus et sur l'ARN polymérase, qui est un gène commun à ce groupe de virus. Le 17 janvier, l'Hôpital de la Charité à Berlin a relargué un système comportant deux qPCR en Allemagne, et nous avons commandé ces amorces parallèlement aux nôtres. Le 24 janvier le premier cas a été diagnostiqué en France. Le 25 janvier nous avons fait notre premier essai de PCR avec un témoin positif synthétique. Notre demande de virus, pour réaliser un témoin positif au CNR de Lyon, n'a jamais fait l'objet de réponse. Le 31 janvier, une autre qPCR a été publiée par un groupe de Hong-Kong. Le 2 février, nous avons reçu les réactifs, mis au point en Allemagne, que nous avons commencé à utiliser rapidement. Le 2 mars, a été diffusé par l'OMS le protocole établi par l'Institut Pasteur. Au total, nous avons 8 systèmes de QPCR avec sondes, dont deux faits à l'IHU, le système E de Berlin, deux systèmes de l'Institut Pasteur, un système chinois, un système japonais, et un système CDC, qui peuvent être testés à l'IHU, en particulier pour confirmer les formes douteuses.

Le retard de diffusion dans la population générale a été occasionné par différents éléments. Le premier était, que petit à petit s'est propagée l'idée dans ce pays pour des gens qui ne savent pas comment marche cet examen, que la PCR était quelque chose de très sophistiquée, et qu'il fallait la réserver aux laboratoires de références qui travaillaient sur le microbe en question. En réalité, la PCR se fait sur des gènes d'acides nucléiques, et pas spécifiquement sur un microbe, donc dès que la séquence génétique est disponible, on peut commencer à préparer de quoi faire une PCR, c'est ce que nous avons fait exactement 3 jours après avoir le relargage de la séquence après les chinois.

L'entretien de cette idée, d'une très grande spécificité, nous avait frappés lors du rapatriement des français de Chine. Jusqu'à ce moment là, on nous avait dit que les seuls qui pouvaient faire le diagnostic était les deux centres nationaux de références, l'Institut Pasteur et de celui de Lyon. Dans mon laboratoire, on fait entre 150 000 et 200 000 PCR par an, donc j'ai eu des difficultés à comprendre ce que cette PCR avait de spécifique, d'autant que beaucoup des PCR que nous réalisons sont des PCR « maisons ». Il est à noter d'ailleurs, que pendant toute cette période, et pour ces PCR, nous avons préparé 462 000 échantillons destinés à réaliser les PCR (produits et lyophilisés à l'intérieur du laboratoire). L'entretien d'un mystère autour de la PCR a été le premier frein à la généralisation de la PCR. Rapidement nous avons été débloqué, en particulier du fait du transit par Marseille des français rapatriés, mais lors de la réunion à l'Élysée, j'étais le premier à dire au Président de la République, que la PCR était à la portée de tout le monde, et que c'est un examen banal. Ce qu'il n'avait jamais entendu. Il me le confirma lorsqu'il est venu à Marseille. Il m'a dit qu'il avait été surpris, mais qu'il s'était renseigné, et il s'était rendu compte que j'avais raison. Ce mystère autour de la PCR est un phénomène structurel qui est lié à l'existence de centres nationaux de références qui défendent leur territoire et finissent par être convaincu qu'eux seul sont capables de faire un examen qui est aussi banal, et qui est réalisé dans la plupart des laboratoires. Toutefois, la validation des seuils n'a été publiée que par notre laboratoire par comparaison avec la culture. Deuxièmement, lorsque la question s'est posée, et que nous avons proposé de réaliser massivement les tests, l'idée a circulé, qui m'a été répétée par mon collègue, Jean-François Delfraissy, que nous n'avions pas la possibilité de faire les tests en France. Là aussi, ceci était basée sur une absence de vérification des sources possibles, car l'association des vétérinaires avait proposé au conseil scientifique et à différents laboratoires, de mettre à disposition de quoi faire 500 000 PCR, et nous sommes les seul à avoir répondu, en disant que nous étions preneurs de leurs réactifs. Ceci nous a bien aidés. Une mauvaise compréhension par les autorités de ce qui était la PCR, une mauvaise information sur les possibilités du pays, a amené à faire un choix défaitiste de ne pas faire d'examen. Ce qui a entraîné en cascade, toutes les erreurs que nous avons pu voir se mettre en

place en suite pour cette maladie. L'absence de test a amené à restreindre les tests à une portion extrêmement faible, au début seulement les chinois venant de Wuhan, fébriles et toussant. Or les patients n'ont souvent pas de fièvre et ne toussent pas jusqu'à un stade très grave, et les deux premiers malades hospitalisés en France, ont eu un retard de diagnostic considérable de ce fait. Par ailleurs, puisqu'on ne pouvait pas tester les gens peu symptomatiques, la position officiellement a été celle de dire que tant que vous ne présentez pas de signes compatibles avec une détresse respiratoire, ne venez pas à l'hôpital vous faire tester, restez à la maison avec du Doliprane. Ce qui était une erreur très importante liée au fait qu'on ignorait la présentation de la maladie, en particulier, l'épisode « d'hypoxie heureuse », c'est-à-dire, que l'essoufflement arrive parfois très tard, juste avant la détresse respiratoire, et qu'à ce stade, la mortalité devient considérable, 60% des entrées en réanimation même à Marseille sont directes, sans soins antérieurs. Ces choix ont été faits sans connaître la maladie, et c'est une erreur. Une erreur qui a mis du temps à être rattrapée parce que certains sont plus au moins disposés à reconnaître des erreurs stratégiques. En pratique, l'idée de laisser les gens sans consultation, à la maison, en prenant du Doliprane, de mon point de vue est une erreur, et c'est une erreur que je n'aurais pas commise ! Je continue à penser que la stratégie que nous avons mise en place, et qui se traduit par des différences de mortalité très notables, était la meilleure, c'est-à-dire, un de tester les malades, deuxièmement de les prendre en charge, parfois en dehors même du traitement spécifique qui a été donné, le fait de les oxygéner, de surveiller leur oxygénation, rapidement de se rendre compte qu'ils avaient des troubles de la coagulation et les anticoaguler, permettaient une prise en charge qui sauve les gens ! Une étude massive réalisée par le Pr Jarlier à l'Assistance Publique de Paris, montre dans les tentatives de corrélations entre les différentes politiques publiques, que celle qui apparaît être liée le plus à la mortalité dans les pays européens, est le retard à la mise en place des tests de diagnostics. Je suis content que sur ce point le Ministère de la Santé m'ait rejoint, et qu'actuellement il y ait une diffusion massive des tests diagnostics.

Les processus d'évaluations par les centres nationaux de références sont obsolètes. L'idée qu'il existe une politique sanitaire et des tests diagnostics franco-français, est d'un autre temps. Par exemple, l'idée de refaire valider les tests sérologiques par les centres nationaux de référence n'a pas un grand sens, d'autant que ceci peut porter à des conflits d'intérêts, lorsqu'on développe soit même des tests sérologiques. Par ailleurs, il n'existe pas de centre national de référence pour une maladie nouvelle ! Personne n'était plus compétent pour le COVID19, puisque c'est une maladie qui n'existait pas, et donc on ne peut pas avoir un centre national de référence sur une maladie qui n'existe pas. C'est un contre sens. Il y a donc un archaïsme associé à un contre sens dans cette stratégie. Je l'ai écrit il y a 20 ans, je persiste, et je signe. Il faut créer des centres polyvalents comme l'IHU en France, et il faut en faire 6 ou 7, et ceci aurait emmené probablement une prise en charge bien meilleure, du fait de la multiplication des tests et de la prise en charge plus directe des patients.

Je n'ai pas eu, moi à titre personnel de problème de collaboration du tout, ni avec les laboratoires hospitaliers, ni avec les laboratoires privés, ni avec les laboratoires départementaux. Nous avons fourni des réactifs à tous les gens qui nous le demandaient. Nous avons contrôlé les résultats positifs des gens qui nous le demandaient. La notion de concurrence au milieu d'une épidémie est une idée folle, qui n'a jamais sévit de mon point de vue à Marseille. A posteriori, je pense que tout le monde est accord ou devrait être d'accord, sur le fait que le diagnostic des maladies infectieuses repose actuellement sur des tests diagnostic biologique. Il se trouve que pour les infections virales dans la période aigue, c'est la PCR qui est le diagnostic le plus simple, le plus généralisé, il existe un débat actuel au CDC, aux Etats-Unis, pour savoir s'il faut tester les patients asymptomatiques ou non, nous le faisons, et bien sur, aussi les formes peu symptomatiques. Nous pensons que cette stratégie est la meilleure, d'ailleurs nous le pensons depuis le depuis, et je n'ai pas changé d'avis. Je n'ai trouvé dans la littérature aucun élément qui me permette de changer d'avis. Simplement, ceci demande une véritable organisation, des capacités managériales, et des instituts susceptibles de faire une chose pareille. Je pense que le modèle de l'IHU (ou de ce que j'appelais il y a 20 ans, les infectiopôles), dans cette épisode à fait la preuve de sa validité et qu'il devrait se

diffuser au-delà de ce qui est fait à Marseille, et bien au-delà de ma propre personne. Ceci doit être mis en place, comme ont été mis en place les centres anticancéreux.

Concernant les tests sérologiques, je n'ai pas une opinion très établie, je pense que ceci a un intérêt épidémiologique. Les tests sérologiques à la différence des tests par PCR (qui présente un problème d'interprétation et de rigueur technique) présentent le problème de détecter ou de ne pas détecter les réactions croisées en particulier avec les autres coronavirus. Un test sérologique peut ne reconnaître que le COVID circulant actuellement, avec le danger que les mutations dans la protéine reconnue, qui est souvent la protéine Spike, empêchent de le reconnaître ou reconnaître plus généralement le virus, pour dans ce cas donner des réactions croisées avec les protéines de nucléocapsides avec les autres coronavirus. C'est ce que nous observons nous avec nos techniques de Western Blot et qui explique peut être l'absence de réceptivité des enfants au coronavirus. J'espère avoir répondu à vos questions, je suis à votre disposition pour approfondir ces éléments.

BIBLIOGRAPHIE

Bibliographie IHU COVID (Pubmed + Preprint)

A. Cohortes HCQ + AZ

1. Gautret, P., Lagier, J. C., Parola, P., Hoang, V. T., Meddeb, L., Mailhe, M., Doudier, B., Courjon, J., Giordanengo, V., Vieira, V. E., Tissot Dupont, H., Honoré, S., Colson, P., Chabrière, E., La Scola, B., Rolain, J. M., Brouqui, P., & Raoult, D. (2020). Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *International journal of antimicrobial agents*, 56(1), 105949. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949>
2. Didier Raoult, Matthieu Million, Philippe Gautret, Jean-Christophe Lagier, Philippe Colson, Philippe Parola, and Jean-Marc Rolain. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial : Response to David Spencer (Elsevier). Published online 08/07/2020: <https://doi.org/10.35088/bjrr-cy47>
3. Gautret, P., Lagier, J. C., Parola, P., Hoang, V. T., Meddeb, L., Sevestre, J., Mailhe, M., Doudier, B., Aubry, C., Amrane, S., Seng, P., Hocquart, M., Eldin, C., Finance, J., Vieira, V. E., Tissot-Dupont, H. T., Honoré, S., Stein, A., Million, M., Colson, P., ... Raoult, D. (2020). Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: A pilot observational study. *Travel medicine and infectious disease*, 34, 101663. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101663>
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32289548/>
4. Million, M., Lagier, J. C., Gautret, P., Colson, P., Fournier, P. E., Amrane, S., Hocquart, M., Mailhe, M., Esteves-Vieira, V., Doudier, B., Aubry, C., Correard, F., Giraud-Gatineau, A., Roussel, Y., Berenger, C., Cassir, N., Seng, P., Zandotti, C., Dhiver, C., Ravaux, I., ... Raoult, D. (2020). Early treatment of COVID-19 patients with hydroxychloroquine and azithromycin: A retrospective analysis of 1061 cases in Marseille, France. *Travel medicine and infectious disease*, 35, 101738. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101738>
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32387409/>
5. Lagier, J. C., Million, M., Gautret, P., Colson, P., Cortaredona, S., Giraud-Gatineau, A., Honoré, S., Gaubert, J. Y., Fournier, P. E., Tissot-Dupont, H., Chabrière, E., Stein, A., Deharo, J. C., Fenollar, F., Rolain, J. M., Obadia, Y., Jacquier, A., La Scola, B., Brouqui, P., Drancourt, M., ... IHU COVID-19 Task force (2020). Outcomes of 3,737 COVID-19 patients treated with hydroxychloroquine/azithromycin and other regimens in Marseille, France: A retrospective analysis. *Travel medicine and infectious disease*, 36, 101791. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101791>
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32593867/>
6. Guillaume Hache, Jean Marc Rolain, Philippe Gautret, JeanClaude Deharo, Philippe Brouqui, Didier Raoult, Stéphane Honoré. Combination of hydroxychloroquine plus azithromycin as

potential treatment for COVID 19 patients: pharmacology, safety profile, drug interactions and management of toxicity. Published online 22/04/2020. IHU Méditerranée Infection #9.
<https://www.mediterranee-infection.com/hydroxychloroquine-azithromycin-and-covid-19response-to-magagnoli-medrxiv-2020-2/>

B. Case-reports, autres cohortes

7. Morand, A., Roquelaure, B., Colson, P., Amrane, S., Bosdure, E., Raoult, D., Lagier, J. C., & Fabre, A. (2020). Child with liver transplant recovers from COVID-19 infection. A case report. *Archives de pediatrie : organe officiel de la Societe francaise de pediatrie*, 27(5), 275–276. <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2020.05.004> <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32402433/>
8. Amatore, F., Macagno, N., Mailhe, M., Demarez, B., Gaudy-Marqueste, C., Grob, J. J., Raoult, D., Brouqui, P., & Richard, M. A. (2020). SARS-CoV-2 infection presenting as a febrile rash. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*, 34(7), e304–e306. <https://doi.org/10.1111/jdv.16528> <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32330336/>
9. Aherfi S, Gautret P, Chaudet H, Raoult D, La Scola B. Clusters of COVID-19 associated with Purim celebration in the Jewish community in Marseille, France, March 2020 [published online ahead of print, 2020 Aug 20]. *Int J Infect Dis*. 2020;S1201-9712(20)30679-2. doi:10.1016/j.ijid.2020.08.049 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32829043/>
10. Guedj, E., Million, M., Dudouet, P., Tissot-Dupont, H., Bregeon, F., Cammilleri, S., & Raoult, D. (2020). 18F-FDG brain PET hypometabolism in post-SARS-CoV-2 infection: substrate for persistent/delayed disorders?. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 1–4. Advance online publication. <https://doi.org/10.1007/s00259-020-04973-x> <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32728799/>
11. Tran Duc Anh Ly, Didier Zanini, Vincent Laforge, Sylvie Arlotto, Stephanie Gentile, Helene Mendizabal, Michaël Finaud, David Morel, Olivier Quenette, Priscilla Malfuson-Clot-Faybesse, Alain Midejean, Phuc Le-Dinh, Gérard Daher, Berengere Labarriere, Anne-Marie Morel-Roux, Alain Coquet, Patrick Augier, Philippe Parola, Eric Chabriere, Didier Raoult, Philippe Gautret. Pattern of SARS-CoV-2 infection among dependant elderly residents living in retirement homes in Marseille, France, March-June 2020. Published online 21/08/2020. *IHU Méditerranée Infection* #27.
12. <https://www.mediterranee-infection.com/wp-content/uploads/2020/08/EHPAD-Covid-19-Marseille-v20200821.pdf>
13. Tran Duc Anh Ly, Van Thuan Hoang, Ndiaw Goumballa, Meriem Louni, Naomie Canard, Thi Loi Dao, Hacene Medkour, Audrey Borg, Kevin Bardy, Véra EstevesVieira, Véronique Filosa, Bernard Davoust, Oleg Mediannikov, Pierre-Edouard Fournier, Didier Raoult, Philippe Gautret. Screening of SARS-CoV-2 among homeless people, asylum-seekers and other people living in precarious conditions in Marseille, France, March–April 2020. Published online 13/05/2020. *IHU Méditerranée Infection* #12. <https://www.mediterranee-infection.com/wp-content/uploads/2020/05/2020.05.05.20091934v1.full.pdf>

C. Thérapeutique

14. Colson P, Rolain JM, Raoult D. Chloroquine for the 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;55(3):105923. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105923
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32070753/>
15. Colson P, Rolain JM, Lagier JC, Brouqui P, Raoult D. Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;55(4):105932. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105932
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32145363/>
16. Raoult D, Hsueh PR, Stefani S, Rolain JM. COVID-19 Therapeutic and Prevention. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;55(4):105937. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105937
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32151714/>
17. Brouqui P, Giraud-Gatineau A, Raoult D. Remdesivir investigational trials in COVID-19: a critical reappraisal [published online ahead of print, 2020 Jun 7]. *New Microbes New Infect*. 2020;100707. doi:10.1016/j.nmni.2020.100707
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32837727/>
18. Audrey GIRAUD-GATINEAU, Jean-Christophe LAGIER, Yolande OBADIA, Hervé CHAUDET, Didier RAOULT. Adjusting series of patients for trial comparisons for COVID-19 treatments. Published online 08/06/2020. *IHU Méditerranée Infection* #17.
<https://doi.org/10.35088/fk6j-n864>
19. Matthieu MILLION, Yanis ROUSSEL, Jean-Christophe LAGIER, Didier RAOULT, Re: Effect of hydroxychloroquine with or without azithromycin on the mortality of COVID-19 patients : a systematic review and meta-analysis. Published on-line 01/09/2020. *IHU Méditerranée Infection* #30. Accepted in *Clinical Microbiology and Infection*
<https://www.mediterranee-infection.com/wp-content/uploads/2020/04/Response-to-Fiolet-et-al-Manuscript.pdf>
20. Matthieu MILLION, Yanis ROUSSEL, Didier RAOULT. Response to Magagnoli, *MedRxiv*, 2020. Published online 22/04/2020. *IHU Méditerranée Infection* #8.
<https://www.mediterranee-infection.com/response-to-magagnoli-medrxiv-2020/>

D. Diagnostic

21. S. Edouard, P. Colson, C. Melenotte, F. De Pinto, L. Thomas, B. La Scola, M. Million, H. Tissot-Dupont, P. Gautret, A. Stein, P. Brouqui, P. Parola, J-C Lagier, D. Raoult, M. Drancourt. Evaluating the serological status of COVID-19 patients using an indirect immunofluorescent assay, France. Published online 04/05/2020. IHU Méditerranée Infection #11
<https://www.mediterranee-infection.com/evaluating-the-serological-status-of-covid-19-patients-using-an-indirect-immunofluorescent-assay-france/>
22. Amrane, S., Tissot-Dupont, H., Doudier, B., Eldin, C., Hocquart, M., Mailhe, M., Dudouet, P., Ormières, E., Ailhaud, L., Parola, P., Lagier, J. C., Brouqui, P., Zandotti, C., Ninove, L., Luciani, L., Boschi, C., La Scola, B., Raoult, D., Million, M., Colson, P., ... Gautret, P. (2020). Rapid viral diagnosis and ambulatory management of suspected COVID-19 cases presenting at the infectious diseases referral hospital in Marseille, France, - January 31st to March 1st, 2020: A respiratory virus snapshot. *Travel medicine and infectious disease*, 101632. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101632>
23. Sophia Boudjema, Julie Finance, Fatoumata Coulibaly, Line Meddeb, Hervé Tissot-Dupont, Moïse Michel, Jean Christophe Lagier, Matthieu Million, Thomas Radulesco, Justin Michel, Philippe Brouqui, Didier Raoult, Florence Fenollar, Philippe Parola. Predictive values of olfactory and gustative disorders for the diagnosis of COVID-19: a cohort of 3,497 patients and 432 healthcare workers. Published online 04/06/2020. IHU Méditerranée Infection #16.
<https://www.mediterranee-infection.com/predictive-values-of-olfactory-and-gustative-disorders-for-the-diagnosis-of-covid-19-a-cohort-of-3497-patients-and-432-healthcare-workers/>

E. In-vitro

24. Colson P, Lagier JC, Baudoin JP, Bou Khalil J, La Scola B, Raoult D. Ultrarapid diagnosis, microscope imaging, genome sequencing, and culture isolation of SARS-CoV-2. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020;39(8):1601-1603. doi:10.1007/s10096-020-03869-w
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32270412/>
25. Devaux CA, Rolain JM, Colson P, Raoult D. New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19?. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;55(5):105938. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105938 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32171740/>
26. Andreani, J., Le Bideau, M., Dufлот, I., Jardot, P., Rolland, C., Boxberger, M., Wurtz, N., Rolain, J. M., Colson, P., La Scola, B., & Raoult, D. (2020). In vitro testing of combined hydroxychloroquine and azithromycin on SARS-CoV-2 shows synergistic effect. *Microbial pathogenesis*, 145, 104228. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2020.104228>
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32344177/>
27. Rania Francis, Marion Le Bideau, Priscilla Jardot, Clio Grimaldier, Didier Raoult, Jacques Yaacoub Bou Khalil, Bernard La Scola. High speed large scale automated isolation of SARS-CoV-2 from clinical samples using miniaturized co-culture coupled with high content screening. Published online 14/05/2020. *IHU Méditerranée Infection* #14.
<https://www.mediterranee-infection.com/wp-content/uploads/2020/05/Francis-et-al-def-pre%CC%81-print.pdf>
28. La Scola, B., Le Bideau, M., Andreani, J., Hoang, V. T., Grimaldier, C., Colson, P., Gautret, P., & Raoult, D. (2020). Viral RNA load as determined by cell culture as a management tool for discharge of SARS-CoV-2 patients from infectious disease wards. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology*, 39(6), 1059–1061. <https://doi.org/10.1007/s10096-020-03913-9> <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32342252/>
29. Baron SA, Devaux C, Colson P, Raoult D, Rolain JM. Teicoplanin: an alternative drug for the treatment of COVID-19?. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;55(4):105944. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105944
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32179150/>
30. Nathalie Wurtz, Gwilherm Penant, Priscilla Jardot, Nathalie Duclos and Bernard La Scola. Culture of SARS-CoV-2 in a panel of laboratory cell lines, pre-print online 29/06/2020, *IHU Méditerranée Infection* #20
<https://www.mediterranee-infection.com/culture-of-sars-cov-2-in-a-panel-of-laboratory-cell-lines/>
31. Djamal Brahim Belhaouari, Anthony Fontanini, Jean-Pierre Baudoin, Gabriel Haddad, Marion Le Bideau, Jacques Yaacoub Bou Khalil, Didier Raoult and Bernard La Scola. The strengths of scanning electron microscopy in deciphering SARS-CoV-2 infectious cycle. *Frontiers in Microbiology* VOLUME=11 YEAR=2020 PAGES=2014 10.3389/fmicb.2020.02014
<https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fmicb.2020.02014>
32. Matthieu Gendrot, Julien Andreani, Priscilla Jardot, Sébastien Hutter, Manon Boxberger, Joel Mosnier, Marion Le Bideau, Isabelle Dufлот, Isabelle Fonta, Clara Rolland, Hervé Bogreau, Bernard La Scola, Bruno Pradines. In vitro antiviral activity of doxycycline against SARS-CoV-2. Published online 14/04/2020. *IHU Méditerranée Infection* #7.

<https://www.mediterranee-infection.com/in-vitro-antiviral-activity-of-doxycycline-against-sars-cov-2/>

F. Epidemiologie

33. Roussel, Y., Giraud-Gatineau, A., Jimeno, M. T., Rolain, J. M., Zandotti, C., Colson, P., & Raoult, D. (2020). SARS-CoV-2: fear versus data. *International journal of antimicrobial agents*, 55(5), 105947. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105947>
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32201354/>
34. Giraud-Gatineau, A., Colson, P., Jimeno, M. T., Zandotti, C., Ninove, L., Boschi, C., Lagier, J. C., La Scola, B., Chaudet, H., & Raoult, D. (2020). Comparison of mortality associated with respiratory viral infections between December 2019 and March 2020 with that of the previous year in Southeastern France. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*, 96, 154–156. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.05.001>.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32389848/>
35. Colson, P., Tissot-Dupont, H., Morand, A., Boschi, C., Ninove, L., Esteves-Vieira, V., Gautret, P., Brouqui, P., Parola, P., Lagier, J. C., Zandotti, C., Million, M., La Scola, B., & Raoult, D. (2020). Children account for a small proportion of diagnoses of SARS-CoV-2 infection and do not exhibit greater viral loads than adults. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology*, 1–5. Advance online publication. <https://doi.org/10.1007/s10096-020-03900-0><https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32845413/>
36. Colson, P., La Scola, B., Esteves-Vieira, V., Ninove, L., Zandotti, C., Jimeno, M. T., Gazin, C., Bedotto, M., Filosa, V., Giraud-Gatineau, A., Chaudet, H., Brouqui, P., Lagier, J. C., & Raoult, D. (2020). Letter to the editor: Plenty of coronaviruses but no SARS-CoV-2. *Euro surveillance : bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*, 25(8), 2000171. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.8.2000171>.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32127122/>
37. Aurélie Morand , Tatiana Matteudi, Alexandre Fabre, Philippe Minodier, Emmanuelle Bosdure, Léa Luciani, Jean-Christophe Dubus, Matthieu Million, Hervé Tissot-Dupont, Bernard La Scola, Philippe Colson,, Didier Raoult, Brigitte Chabrol, Open screening of SARS-CoV-2 infections in the pediatric population in Marseille, Southern France. Pre-print online 10/06/2020. IHU Méditerranée Infection #19
<https://www.mediterranee-infection.com/ropen-screening-of-sars-cov-2-infections-in-the-pediatric-population-in-marseille-southern-france/>
38. Tran Duc Anh Ly, Didier Zanini, Vincent Laforge, Sylvie Arlotto, Stephanie Gentile, Helene Mendizabal, Michaël Finaud, David Morel, Olivier Quenette, Priscilla Malfuson-Clot-Faybesse, Alain Midejean, Phuc Le-Dinh, Gérard Daher, Berengere Labarriere, Anne-Marie Morel-Roux, Alain Coquet, Patrick Augier, Philippe Parola, Eric Chabriere, Didier Raoult, Philippe Gautret. Differences pattern of the second outbreak of COVID-19 in Marseille, France. Published online 01/09/2020. IHU Méditerranée Infection #31.
<https://www.mediterranee-infection.com/wp-content/uploads/2020/08/EHPAD-Covid-19-Marseille-v20200821.pdf>
39. Audrey GIRAUD-GATINEAU, Philippe COLSON, Marie-Thérèse JIMENO, Christine ZANDOTTI, Laetitia NINOVE, Céline BOSCHI, JeanChristophe LAGIER, Bernard LA SCOLA, Hervé CHAUDET, Didier RAOULT.

Decreased mortality associated with respiratory viral infections between December 2019 and March 2020 compared to previous year, Southeast France. Published online 30/03/2020.

<https://www.mediterranee-infection.com/decreased-mortality-associated-with-respiratory-viral-infections-between-december-2019-and-march-2020-compared-to-previous-year-southeast-france/>

G. Commentaire, perspective

40. Lagier, J. C., Colson, P., Tissot Dupont, H., Salomon, J., Doudier, B., Aubry, C., Gouriet, F., Baron, S., Dudouet, P., Flores, R., Ailhaud, L., Gautret, P., Parola, P., La Scola, B., Raoult, D., & Brouqui, P. (2020). Testing the repatriated for SARS-Cov2: Should laboratory-based quarantine replace traditional quarantine?. *Travel medicine and infectious disease*, 34, 101624.
<https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101624><https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32179125/>
41. Gautret P, Raoult D. Nullane salus extra ecclesiam. *New Microbes New Infect.* 2020;37:100714. doi:10.1016/j.nmni.2020.100714
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32834899/>
42. Million M, Roussel Y, Raoult D. Chloroquine and COVID-19: A western medical and scientific drift?. *Eur J Intern Med.* 2020;78:4-5. doi:10.1016/j.ejim.2020.06.020
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32600860/>
43. Javelle E, Raoult D. COVID-19 pandemic more than a century after the Spanish flu [published online ahead of print, 2020 Aug 11]. *Lancet Infect Dis.* 2020;S1473-3099(20)30650-2. doi:10.1016/S1473-3099(20)30650-2
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32795410/>
44. Raoult D, Zumla A, Locatelli F, Ippolito G, Kroemer G. Coronavirus infections: Epidemiological, clinical and immunological features and hypotheses. *Cell Stress.* 2020;4(4):66-75. Published 2020 Mar 2. doi:10.15698/cst2020.04.216
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32292881/>
45. Devaux CA, Rolain JM, Raoult D. ACE2 receptor polymorphism: Susceptibility to SARS-CoV-2, hypertension, multi-organ failure, and COVID-19 disease outcome. *J Microbiol Immunol Infect.* 2020;53(3):425-435. doi:10.1016/j.jmii.2020.04.015
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32414646/>
46. Eric Chabrière. Does IHU Mediterranean Infection influence Gilead stock price ? Published online 30/06/2020. *IHU Méditerranée Infection* #22.
<https://doi.org/10.35088/82z6-3x49>
47. Philippe Brouqui, Didier Raoult. Randomised Controlled Trials during epidemic. Published online 18/06/2020. *IHU Méditerranée Infection* #18. <https://doi.org/10.35088/hedm-be95>
48. Didier Raoult, Jean-Christophe Lagier, Philippe Brouqui, Philippe Parola. Quousque tandem abutere, patientia nostra – Article soumis et rejeté par The New England Journal of Medicine. Published online 21/08/2020. *IHU Méditerranée Infection* #28.
<https://www.mediterranee-infection.com/wp-content/uploads/2020/04/Quousque-tandem-abutere.pdf>

H. H Publiés du 4 septembre au 10 septembre

49. Bertin, D., Brodovitch, A., Beziane, A., Hug, S., Bouamri, A., Mege, J. L., & Bardin, N. (2020). Anti-cardiolipin IgG autoantibodies are an independent risk factor of COVID-19 severity. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.)*, 10.1002/art.41409. Advance online publication. <https://doi.org/10.1002/art.41409>
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32564467/>
50. Laurence Camoin-Jau, Philippe Gautret, Philippe Colson, Jean Christophe Lagier, Hervé Tissot-Dupont, Matthieu Million, Audrey Giraud-Gatineau, Sophia Boudjema, Hervé Chaudet, Didier Raoult. High prevalence of Lupus Anticoagulant in Ambulatory COVID-19 patients: interest of Hydroxychloroquine ? Published online 08/09/2020. *IHU Méditerranée Infection* #35.
<https://www.mediterranee-infection.com/high-prevalence-of-lupus-anticoagulant-in-ambulatory-covid-19-patients-interest-of-hydroxychloroquine/>
51. Philippe COLSON, Anthony LEVASSEUR, Jeremy DELERCE, Hervé CHAUDET, Vincent BOSSI, Mariem BEN KHEDHER, Pierre-Edouard FOURNIER, Jean-Christophe LAGIER, Didier RAOULT. Dramatic increase in the SARS-CoV-2 mutation rate and low mortality rate during the second epidemic in summer in Marseille. Published online 07/09/2020. *IHU Méditerranée Infection* #34.
<https://www.mediterranee-infection.com/dramatic-increase-in-the-sars-cov-2-mutation-rate-and-low-mortality-rate-during-the-second-epidemic-in-summer-in-marseille/>
52. Philippe COLSON, Vera ESTEVES-VIEIRA, Audrey GIRAUD-GATINEAU, Christine ZANDOTTI, Véronique FILOSA, Hervé CHAUDET, Jean-Christophe LAGIER, Didier RAOULT. Temporal and age distributions of SARS-CoV-2 and other coronaviruses, Southeastern France. Published online 07/09/2020. *IHU Méditerranée Infection* #33.
<https://www.mediterranee-infection.com/temporal-and-age-distributions-of-sars-cov-2-and-other-coronaviruses-southeastern-france/>
53. Yanis ROUSSEL, Didier RAOULT. Hydroxychloroquine recommendations toward the world : first evaluations. Accepted in *New Microbes New Infections*. 1st version published online 30/06/2020.
<https://www.mediterranee-infection.com/hydroxychloroquine-recommendations-toward-the-world-first-evaluations/>
54. Million, M., Chaudet, H., & Raoult, D. (2020). Hydroxychloroquine Failure: The End does not justify the Means. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, ciaa1117. Advance online publication. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1117>
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32761148/>

ANNEXE

Anglemyer A, Horwath HT, Bero L. Healthcare outcomes assessed with observational study designs compared with those assessed in randomized trials (review). 2014, p1-38. Cochrane Library, Editions Wiley.