



HAL
open science

CONSTRUCTION DE SYSTÈMES DE CROYANCES ET ÉTHIQUE MÉDICALE: LES CONTROVERSES AUTOUR DU COVID-19

Gérard Mondello

► **To cite this version:**

Gérard Mondello. CONSTRUCTION DE SYSTÈMES DE CROYANCES ET ÉTHIQUE MÉDICALE: LES CONTROVERSES AUTOUR DU COVID-19. 2021. halshs-03502610

HAL Id: halshs-03502610

<https://shs.hal.science/halshs-03502610>

Preprint submitted on 26 Dec 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

CONSTRUCTION DE SYSTÈMES DE CROYANCES ET ÉTHIQUE MÉDICALE: LES CONTROVERSES AUTOUR DU COVID-19

***Documents de travail GREDEG
GREDEG Working Papers Series***

GÉRARD MONDELLO

GREDEG WP No. 2020-19

<https://ideas.repec.org/s/gre/wpaper.html>

Les opinions exprimées dans la série des **Documents de travail GREDEG** sont celles des auteurs et ne reflètent pas nécessairement celles de l'institution. Les documents n'ont pas été soumis à un rapport formel et sont donc inclus dans cette série pour obtenir des commentaires et encourager la discussion. Les droits sur les documents appartiennent aux auteurs.

The views expressed in the GREDEG Working Paper Series are those of the author(s) and do not necessarily reflect those of the institution. The Working Papers have not undergone formal review and approval. Such papers are included in this series to elicit feedback and to encourage debate. Copyright belongs to the author(s).

Construction de Systèmes de Croyances et Ethique Médicale : les controverses autour du Covid-19

Gérard Mondello*

GREDEG Working Paper No. 2020-19

24/07/2020

Résumé : *La pandémie de Covid-19 a bouleversé non seulement l'économie de la plupart des pays, mais aussi le domaine scientifique médical. Les opinions publiques se sont immiscées dans les choix des essais thérapeutiques comme le montrent les controverses autour des protocoles utilisant l'hydroxychloroquine. Le choix du public pour ces traitements est expliqué comme l'application d'un "pari de Pascal". Cet article analyse la formation du système de croyance des individus en appliquant la théorie de l'ambiguïté et la théorie de l'entropie d'information. Il montre que les choix du public sont le fruit de stratégies de communication choisies par les promoteurs de tel ou tel traitement.*

Mots clés : Théorie de l'incertitude, ambiguïté, Pharmacie, médicament

JEL : I1, I18, I19, D81 , L65

L'auteur tient à remercier les Dr Nathalie Demolliens et Christian Nigoux, Nathalie Legay-Mondello, M. Reda Benjelloun, M. Evens Salies (OFCE) pour leur aide précieuse et leurs conseils. La responsabilité des erreurs, omissions de ce papier m'incombe totalement.

* Université Côte d'Azur, GREDEG, UMR 7321, CNRS.
250, rue Albert Einstein
06560 Valbonne, Sophia Antipolis. France
Tel.: + 33-4-93954327-fax:+ 33-4-93653798,
gerard.mondello@gredeg.cnrs.fr

0. Introduction

En décembre 2019, à Wuhan, en Chine, plusieurs cas de pneumonie sont apparus, tous causés par un nouveau coronavirus (SARS-CoV-2) (Lai et ali, 2020)¹. Plus de sept mois plus tard, l'épidémie est devenue pandémique et en juillet 2020, la Covid-19 (nom de cette maladie) a atteint plus de 13 millions de personnes dans le Monde pour 500 000 décès. À ce jour (15 juillet 2020), il n'existe ni traitement pharmacologique ni vaccin.

La Covid-19 a bouleversé l'économie mondiale. En effet, de nombreux pays ont décidé de confiner leur population, ce qui a entraîné une contraction généralisée de leur PIB entraînant l'arrêt du transport de passagers, la précarisation de secteurs essentiels tels que le tourisme, la restauration et de nombreuses industries (automobile, aéronautique, etc.). Au-delà de ces facteurs matériels, la pandémie a également fragilisé le domaine de la recherche scientifique en jetant un doute durable dans l'esprit du public sur les méthodologies d'évaluation des médicaments et des protocoles de traitement. Ce doute a été alimenté par deux événements majeurs:

- Le premier est l'affirmation par un biologiste de grand prestige, le professeur Didier Raoult, de l'efficacité du protocole appliqué dans son institut à Marseille. Celui-ci associe un antiviral utilisé contre la malaria, l'hydroxychloroquine, et un antibiotique macrolide, l'azithromycine, (protocole CHQ+AZI (ou encore Protocole E pour les développements théoriques))². En raison de l'absence de traitements éprouvés et de la progression rapide de la maladie, il dit privilégier une médecine de l'urgence, une médecine dite du de "champ de bataille" qui s'affranchit des méthodologies standard préconisées par les académies de médecine et de pharmacie. Cela concerne les essais de phases II puis III (études en double-aveugle ou études randomisées) jugés trop lourds voire contraires à l'éthique dès lors que le risque vital du malade est engagé (certains d'entre eux bénéficieraient du traitement et, ceux du groupe-test, sous placebo, non). Pour d'autres cliniciens et pharmacologues et pour de nombreux États, quelle que soit l'urgence, la sécurité des malades à long terme doit prévaloir et impose de ne pas s'écarter des procédures usuelles d'élaboration des médicaments.

- Le deuxième provient de la faillite d'une publication dans l'une des revues les plus prestigieuses en médecine, le « Lancet » (Merah et ali (2020 a, b). Cette étude

¹ Ce dernier a été désigné par le terme de Coronavirus 2 (Syndrome Respiratoire Aigu Sévère (SRAS-CoV-2) par le Comité international de la taxonomie des virus (ICTV), et la maladie a été officiellement nommée Coronavirus Disease-2019 (COVID-19) par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) qui, le 12 mars 2020, l'a déclaré pandémie et est devenue une urgence de santé publique de portée internationale (WHO. (2020)).

² Plus précisément, initialement en Chine, certains essais ont montré que le HCQ in vivo pouvait être efficace et le Pr. Raoult a ajouté un macrolide: l'azithromycine.

observationnelle analysait les dossiers de patients hospitalisés de manière rétrospective (plus de 96000 et plus de 650 hôpitaux sur plusieurs continents). Elle concluait que l'hydroxychloroquine n'avait aucun effet curatif et que, de plus, le taux de mortalité était plus élevé pour le groupe ayant reçu la molécule que le groupe sans. De nombreuses inconnues sur l'origine des données et incohérences dans l'étude ont conduit au retrait de l'article par le Lancet. Le prestige de cette revue est tel que l'OMS, dans un premier temps, a arrêté les essais utilisant l'hydroxychloroquine et, dans un deuxième temps, après la rétractation de l'article, à les reprendre (pour enfin les abandonner définitivement à la mi-juin à la suite de résultats d'essais randomisés).

Ces deux facteurs se sont conjugués pour inciter une partie des opinions publiques à douter des méthodologies d'évaluation des médicaments et des avis des gouvernements. Celles-ci considèrent que les malades doivent conserver leur libre-arbitre et doivent pouvoir choisir le protocole CHQ+AZI s'ils le désirent par opposition au protocole standard (S). Ce dernier est appliqué en attente de la découverte d'un traitement plus efficace dont l'élaboration suit le processus usuel des médicaments.

Dans certains Etats (notamment la France, les Etats-Unis, le Brésil, pays d'Afrique et d'Afrique du Nord), le protocole (E) bénéficie d'un fort soutien dans l'opinion publique qui s'exprime par voie de presse, sur les réseaux sociaux, voire des pétitions³. A cela s'ajoute une stratégie de communication pro-active et agressive de la part des promoteurs du protocole contesté. Il s'ensuit une tension persistante entre les décisions du gouvernement et une partie de l'opinion publique, soutenue par de nombreux médecins favorables au protocole. Ces différents vecteurs de contestation font valoir que les malades doivent pouvoir accéder au protocole HCQ+AZI qui n'engage que leur propre responsabilité sur la base d'un pari qu'ils assimilent au pari théologique de Pascal.

Cette pression constante des opinions n'est pas sans coût. Elle contribue notamment à favoriser la multiplication d'essais thérapeutiques à base de HCQ au détriment d'autres essais et à désorganiser le système de recherche et d'évaluation des thérapies. Par exemple, au 30 juin 2020, environ 232 essais cliniques actifs ou prévus testent la capacité de l'hydroxychloroquine

³ Par exemple, sur le réseau social Facebook on peut compter près de 90 sites de soutiens directs au professeur Raoult : https://www.facebook.com/search/groups/?q=didier%20raoult&epa=SERP_TAB, voir aussi le Monde du 03/07/20 William Audureau et Assma Maad Une exploration de la « Raoultosphère » sur Facebook », https://www.lemonde.fr/les-decodeurs/article/2020/07/03/une-exploration-de-la-raoultosphere-sur-facebook_6045017_4355770.html

ou de la chloroquine à traiter ou à prévenir la COVID-19⁴. Cette prolifération perturbe les essais d'autres traitements prometteurs.

Le poids des opinions publiques s'avère considérable puisqu'il va jusqu'à influencer la nature et la quantité des essais cliniques, voire les médicaments à administrer. L'objectif de cet article est alors d'essayer de comprendre comment l'opinion publique réagit face à une situation inconnue. En effet, par cette pandémie, les individus évoluent dans un univers d'incertitude radicale qui les rend psychologiquement vulnérables. Cet incertain est non probabilisable au sens de Knight (1921). Construire un système de croyance à partir des informations disponibles constitue alors un moyen de réduire les conséquences négatives de cet incertain pouvant conduire à des dissonances cognitives qui mettent en doute la portée des études scientifiques. L'étude des motivations appartient au domaine de la sociologie : le degré de défiance dans le gouvernement, les conditions économiques, le niveau d'éducation, etc. Pour l'analyse économique, nous nous attacherons à l'étude des mécanismes de formation des systèmes de croyance des individus. Ainsi, l'article analysera-t-il le comportement des agents qui préfèrent le traitement empirique E à tout autre proposé par les Autorités.

Cette approche sera étayée par une application de la théorie de l'ambiguïté dérivée du paradoxe d'Ellsberg. Ce dernier a donné lieu à des expériences visant à tester les attitudes vis-à-vis de l'ambiguïté (Camerer (1995)) et a inspiré diverses généralisations de la théorie de l'utilité espérée intégrant l'incertitude (Camerer et Weber (1992), voir également Baillon et Larridon (2016)). Schmeidler (1989) a ouvert une voie fructueuse en introduisant les capacités de Choquet au sein de la théorie de l'utilité espérée, c'est-à-dire la possibilité pour les probabilités subjectives de ne pas sommer à 1. Cette propriété de non-additivité permet des attitudes différentes face à l'ambiguïté. En particulier, une capacité concave (superadditive) reflète l'optimisme, tandis qu'une capacité convexe (subadditive) reflète le pessimisme (voir Schmeidler (1989), Wakker (2001)).

Nous utilisons un type spécial de capacités de Choquet appelées capacités néoadditives, telle que Chateauneuf, Eichberger et Grant (2007) l'ont conceptualisée. Celles-ci s'appliquent bien à notre problème où les individus peuvent se sentir optimistes ou pessimistes face à l'ambiguïté. Ainsi, les agents réalisent leur choix dans l'incertitude concernant la distribution de probabilité spécifiée. Ils sélectionnent un acte (parmi l'ensemble des actes disponibles, ici des traitements) qui maximise une somme pondérée comprenant l'utilité minimale, l'utilité maximale et l'utilité attendue par rapport à cette distribution de probabilité. Le degré

⁴ In ClinicalTrials.gov, <https://clinicaltrials.gov/> (July 1, 2020)

d'ambiguïté des agents peut être mesuré par les paramètres du modèle. Ce degré est le complément du degré de confiance et des degrés d'optimisme et de pessimisme, qui déterminent les poids attribués à l'utilité maximale et à l'utilité minimale.

Cet article confrontera constamment l'actualité institutionnelle et scientifique et ses conséquences en termes de choix pour les agents. Son objet est alors de comprendre comment se forme le système de croyances des agents opposés aux discours qui émanent des autorités publiques et aux découvertes publiées qui remettent en cause tout ou partie du protocole E. Pour analyser cette question nous nous réfèrerons outre la théorie de l'ambiguïté à la notion d'entropie informationnelle. Nous mettons en évidence que, comme les promoteurs du protocole E développent un doute permanent sur les décisions institutionnelles, cela conduit à renforcer les convictions des patients opposés aux décisions gouvernementales indépendamment de toute communication scientifique contraire. Nous mettons en évidence qu'elles fortifient la préférence pour l'ambiguïté des patients favorables au protocole empirique.

Dans la première section, nous établissons la nature de l'incertitude sous laquelle les agents réalisent leurs croyances, dans une deuxième, nous montrons comment un système de croyances peut être construit sous l'effet d'une incertitude radicale tandis que la troisième section analyse comment les canaux d'information concurrents se font concurrence pour imposer un protocole. La dernière section conclut.

1. Incertitude, ambiguïté et libre choix des patients

Certains patients considèrent que, face à l'incertitude radicale provoquée par la pandémie, ils se trouvent placés dans la situation du pari de Pascal. Autrement dit, refusant le traitement standard prodigué par les autorités, ils demandent de pouvoir accéder au protocole E (ou HCQ+AZI), en arguant que la probabilité de ce dernier de les guérir serait supérieure au protocole standard. Cependant, selon eux, s'il arrivait que E échouât, leurs chances de guérir seraient identiques à celles du protocole standard. Ce paragraphe étudiera cette proposition en distinguant les termes du pari pascalien et sa transposition au choix d'un protocole thérapeutique.

1.1 Faits stylisés sur les raisons du choix du protocole HCQ+AZI

Herper et Riglin (2020) montrent à partir de rapports de STAT et Applied XL que, depuis janvier 2020, les centres de recherche et les hôpitaux ont mené 1 200 essais cliniques pour tester les stratégies de traitement et de prévention contre le Covid-19. Ces travaux ont été

menés en désordre occasionnant un énorme gaspillage de ressources financières et humaines⁵. Ainsi, un essai sur six a été conçu pour étudier l'hydroxychloroquine ou la chloroquine, dont il a été démontré qu'elle n'avait aucun effet bénéfique sur les patients hospitalisés. Ce battage médiatique pour la CHQ provient, outre ses promoteurs, du fort soutien de présidents d'États comme Trump (États-Unis) ou Bolsonaro (Brésil). Ainsi, aux États-Unis, Shehab et al. (2020) montrent qu'après le soutien de Donald Trump aux traitements de la CHQ, leurs ventes ont considérablement augmenté : « *From February 2020 to March 2020, the estimated number of patients receiving dispensed hydroxychloroquine prescriptions increased 86.2% (from 367 346 to 683 999) and the number receiving dispensed chloroquine prescriptions increased 158.6%(from 2346 to 6066). Of the patients receiving dispensed hydroxychloroquine prescriptions, the estimated number receiving both hydroxychloroquine and azithromycin increased 1044% (from 8885 to 101 681)* ». Ces éléments pèsent dans la décision publique et dans les choix des patients. Cet engouement a été particulièrement important en France où de nombreuses polémiques sur la dispensation du protocole HCQ+AZI ont alimenté le débat public. Ces précisions expliquent l'exigence d'un libre choix de l'accès à ce traitement dans les termes d'un pari pascalien.

1.2 Pari de Pascal et choix des patients

Le "pari de Pascal" correspond au "Pari sur le problème de l'éternité" de Blaise Pascal : que Dieu existe ou qu'il n'existe pas, autant croire en lui pour être sûr de gagner sa place au paradis, si le paradis existe⁶. Le pari de Pascal a fait l'objet d'une large littérature dans le domaine de la décision économique⁷. Nous nous limiterons ici à traduire celui-ci en termes probabilistes. Pour ce faire nous distinguons les événements élémentaires suivants qui décrivent les possibilités d'accès ou non à la béatitude et la croyance en Dieu :

B : « L'accès à la Béatitude », C : « La croyance en Dieu », D : « L'existence de Dieu ». Nous distinguons les conjonctions d'événements suivantes. Pour le croyant, si $pr(D)$ représente la probabilité de l'existence de Dieu alors, $pr(D) = 1$. Pascal demande au non-croyant de croire dans les termes d'un jeu et, au terme de sa vie, le joueur connaîtra alors s'il a gagné ou perdu. Ainsi, pour le parieur de Pascal, la révélation de Dieu sera ou ne sera pas, il attribue de ce fait

⁵ Les essais sont coûteux. Moore et al. (2020) à partir d'un échantillon de 138 essais cliniques pivots pour la FDA correspondant à 59 nouveaux agents thérapeutiques de 2015 à 2016, ont estimé le coût unitaire médian à 19,0 millions de dollars (fourchette interquartile, 12,2 millions à 33,1 millions de dollars). Cependant, les coûts diffèrent selon le nombre de patients, la nature des médicaments, etc. Les essais comparatifs avec placebo atteignent le coût le plus élevé (35,1 millions de dollars (IC 95%, 25,4 millions-44,8 millions de dollars).

⁶ Blaise Pascal, Pensées, *fragment 397*.

⁷ Voir Hájek (2018) pour une revue exhaustive.

une certaine probabilité à l'existence de Dieu, soit $1 \geq pr(D) > 0$. Quelle est la probabilité d'accéder à la béatitude associée à la croyance en Dieu ? Il s'agit d'une probabilité conditionnelle qui peut s'exprimer ainsi :

$$pr(B|C) = \frac{pr(B \cap C)}{pr(C)}$$

Cette probabilité peut-elle être inférieure à 1 ? Cela voudrait dire que croire n'implique pas l'accès à la béatitude, or, cela va à l'encontre du pari de Pascal : « *Pesons le gain et la perte, en prenant croix que Dieu est. Estimons ces deux cas : si vous gagnez, vous gagnez tout ; si vous perdez, vous ne perdez rien. Gagez donc qu'il est, sans hésiter* ». Cette proposition lie la béatitude à la croyance de telle sorte que $pr(B|C) = 1$, il s'ensuit que $pr(B \cap C) = pr(C)$. Poussons plus loin en nous demandant si $pr(B \cap C)$ peut-être inférieur à 1 ? Cela signifierait que « croire et accéder à la béatitude » ne serait pas garantie ce qui relève de la même contradiction que précédemment car $pr(B|C) = 1$ dépendrait alors du fait que $pr(C)$ serait égal à $pr(B \cap C) < 1$, or il n'y a aucune raison de croire que cette égalité soit vérifiée pour une autre valeur que 1, ainsi, $pr(B \cap C) = pr(C) = 1$. Ces événements sont indépendants de l'existence de Dieu caractérisée par $1 \geq pr(D) > 0$. En effet, c'est à l'issue du voyage (notre décès) qu'on saura ou non si Dieu existe. Cela est indépendant du fait de croire. La question est alors de savoir quelle est la probabilité conditionnelle d'accéder à la béatitude lorsqu'on croit (c'est-à-dire la liaison croyance et béatitude), cela conditionnellement à l'existence de Dieu :

$$pr(B \cap C|D)$$

En fait ces deux événements sont indépendants de telle sorte⁸ :

$$pr(B \cap C|D) = pr(B \cap C)P(D) = 1 \cdot pr(D) = p > 0$$

Ce résultat signifie que l'accès à la béatitude est d'autant plus plausible qu'on attache une certaine probabilité à l'existence de Dieu. Si celui-ci existe et que je crois (je me conforme à sa loi dans les actes et le cœur au sens de Pascal) alors je suis assuré de mon Salut avec une probabilité de p . En revanche, si Dieu existe, et que je ne crois pas, l'accès à la béatitude m'est interdite avec certitude. Dire que l'existence de Dieu est probable ne s'appuie sur aucune expérimentation ou données statistiques préalables, les probabilités sont subjectives. Pour le croyant $p = 1$, cependant, ce n'est pas à lui que Pascal s'adresse mais au libre-penseur et il lui fait admettre, qu'en homme rationnel, il ne peut considérer que $p = 0$. Ainsi, ce dernier ne peut estimer l'existence de Dieu que probable : $0 < p \leq 1$. De ce fait, s'il croît, le salut lui est assuré.

⁸ Démonstration en annexe 1.

1.2 Modalités de la transposition du pari pascalien

Le pari de Pascal se transpose-t-il au choix thérapeutique qui consiste à choisir le traitement empirique E plutôt que le traitement standard, étant entendu que le malade qui choisit E, est aussi soumis au traitement standard S ?

Le malade, instruit du pari de Pascal, peut déclarer : « *Je me mets dans les conditions de l'homme rationnel de Pascal qui admet que le protocole E peut guérir avec une probabilité de $pr(E) = e > 0, e \leq 1$. Cependant, croyant éperdument dans ce protocole E, sachant que le protocole expérimental ne m'est pas accessible, je demande qu'il me soit administré* ».

Comme précédemment, nous distinguerons trois événements élémentaires et les comparerons, qualitativement au pari de Pascal, soient les trois propositions événements, G : « La guérison » ; K : « La croyance que le traitement E guérit » et E : « Le traitement E guérit effectivement ». Ainsi, pour placer le patient dans les conditions du pari les relations entre G, K et E, doivent se calquer sur les relations entre B, C, D. Considérons tout d'abord la probabilité de guérison $pr(E)$ qui pourrait être assimilée à la probabilité de l'existence de Dieu $pr(D)$. Ici, le patient est en quelque sorte « à convaincre » et il suppose que, $1 \geq pr(E) > 0$, comme pour le « libertin » de Pascal. En général toutefois, le patient est déjà convaincu de telle sorte qu'il est LE croyant avec $pr(E) = 1$. Pour se caler sur le pari on écarte cette conception pour supposer que $1 \geq pr(E) = e > 0$. Cette valeur peut être à la fois subjective (ce que croit le patient) mais aussi objective, ce que révèlent les essais au jour où le patient prend sa décision.

Ainsi, quelle est la probabilité d'accéder à la guérison si on croit au traitement E ? Soit, en termes de probabilités conditionnelles :

$$pr(G|K) = \frac{pr(G \cap K)}{pr(K)}$$

Dans le pari de Pascal, la promesse du paradis est liée à la croyance : « C'est parce que je crois que je gagne la béatitude ». Elle correspond à l'attitude active de la personne qui se met à croire et cela dépend de sa seule volonté ou de sa foi. Ici, peut-on poursuivre l'analogie ? Il est évident que l'action du patient se limite à croire mais que cette croyance n'est en rien constitutive de sa guérison qui dépend de l'efficacité du traitement.

Peut-on alors poser $pr(G|K) = 1$ ou, « *la probabilité de guérir conditionnellement à la ma croyance aux vertus du traitement K est certaine* » ? En fait, la guérison n'est pas liée à la croyance, il s'agit en fait de deux événements indépendants.

$$pr(G|K) = pr(G) \text{ et } pr(K|G) = pr(K),$$

Et, par conséquent, $pr(G|K) = pr(G).pr(K)$). Je puis poser, certain de la guérison, que $pr(K) = 1$ et ainsi : $pr(G|K) = pr(G).1 = pr(G)$.

Le premier accroc au pari de Pascal tient en l'impossibilité de croire que la croyance au traitement garantit au patient la guérison, alors que la croyance du libertin en Dieu, lui garantit la vie éternelle. Alors que pour le premier $pr(B|C) = 1$, pour le second, $pr(G|K) = pr(G) < 1$. Cette écriture pose l'indépendance de la croyance dans l'efficacité du traitement et de la guérison. Autrement dit, nous étudions à présent :

$$pr(G|E) = \frac{pr(G \cap E)}{pr(E)}$$

Les deux évènements ne sont pas indépendants. Si on applique le protocole E demandé par le patient, la guérison de celui-ci est liée à la probabilité de réussite du protocole E. Objectivement aucun protocole ne peut garantir que $pr(G \cap E) = 1$, autrement, dit, aucun protocole ne guérit à 100% les malades qui y sont soumis. Des effets secondaires négatifs peuvent ne pas guérir un malade (qui peut même décéder), de telle sorte que non seulement, $pr(G \cap E) < 1$, mais aussi, $pr(G \cap E) < pr(E)$. En effet, dans le cas absurde inverse ($pr(G \cap E) > pr(E)$) et par conséquent $pr(G|E)$ pourrait être supérieur à 1. La condition pour que $pr(G|E) = 1$ serait bien évidemment soit que $pr(G \cap E) = pr(E)$ ce qui serait une contradiction dans les termes car si $pr(G \cap E) < 1$ et $pr(E) < 1$ (avec $pr(G \cap E) < pr(E) < 1$) alors, $pr(G|E)$ ne saurait être supérieur à ces deux valeurs en étant égal à 1. Il s'ensuit que la seule possibilité serait que $pr(G \cap E) = pr(E) = 1$, proposition que nous avons rejetée. Il s'ensuit alors que si $pr(G \cap E) = f < e$:

$$pr(G|E) = \frac{pr(G \cap E)}{pr(E)} = \frac{f}{e} = e'$$

$$\text{Avec } e' < e$$

Parvenu à ce stade, on pourrait dire que finalement, malgré les différences, ce calcul pourrait être assimilé au pari de Pascal dans la mesure où la probabilité de guérison est e' et que l'accès à la béatitude dépend de la probabilité que l'on place en l'existence de Dieu soit p . C'est ce point que nous discutons à présent.

1.3 Discussion

En fait, les apparences sont trompeuses, car la probabilité conditionnelle de guérir si on croit, $pr(G|E)$, dépend de facteurs qui sont essentiellement objectifs et non subjectifs. En effet, dans ce pari, il suffit de poser une probabilité positive, si faible soit-elle, pour rendre attractive la croyance. L'action ne dépend que de soi et de son libre-arbitre de bien vouloir accepter les propositions de Pascal. Concernant le protocole E, il en va autrement. En effet, $pr(E)$ et $pr(G \cap E)$ ne peuvent influencer le malade que si ces probabilités sont connues et acceptées par le patient. Ainsi si la communauté scientifique s'accorde pour donner une valeur à

$pr(G \cap E) = \hat{f}$ et à $pr(E) = \hat{e}$, de telle sorte que $pr(G|E)$ correspond à la probabilité conditionnelle objective de guérir si le protocole E est adopté, alors cette probabilité s'exprime comme :

$$pr(G|E) = \frac{\hat{f}}{\hat{e}} = \hat{e}'$$

Si le protocole standard S, est tel que sa probabilité conditionnelle de réussite est : $pr(G|S) = \hat{s}'$ et que $\hat{s}' < \hat{e}'$ alors, de façon très objective, le patient est fondé à requérir le protocole E. Or, s'il n'existe pas une telle évaluation objective de \hat{e}' , cela signifie que $pr(G \cap E)$ et $pr(E)$ reposent sur les suppositions subjectives du patient. Ce dernier en demandant l'application du protocole E évalue implicitement deux fonctions ou deux probabilités. La première est la probabilité de réussite du protocole E, et la seconde la probabilité conditionnelle de guérir en utilisant E.

Nous nous trouvons dans l'une des configurations (les plus simples) du paradoxe d'Ellsberg. En effet, les partisans du "Protocole E" considèrent que la parole des autorités n'est pas crédible. Ce faisant, ils manifestent ainsi une préférence pour l'ambiguïté car leur démarche est similaire à une situation en incertitude radicale décrite dans le paradoxe dit d'Ellsberg, (Ellsberg (1961)). Le paradoxe de Ellsberg montre qu'en incertitude, le décideur détermine son choix par les probabilités et les conséquences associées à ces probabilités mais aussi dans le degré de confiance qu'il attribue à son propre jugement concernant les probabilités. Ce dernier terme désigne l'ambiguïté au sens de Ellsberg et traduit son attitude vis-à-vis de l'incertitude⁹.

Les raisons du choix d'un protocole tiennent aux informations reçues de sources contradictoires. Malgré la multiplicité des moyens (radios, télévision, informations de journaux internet, réseaux sociaux), on peut distinguer deux canaux principaux. Ainsi, un patient i , de façon implicite (ou explicite) lorsqu'il reçoit une information peut estimer sa probabilité d'être guéri conditionnellement à un protocole $v \in \{E, S\}$ suivant la probabilité conditionnelle :

$$pr(G_i|v) = pr(G_i \cap v)/pr(v) = \frac{pr(v_i)}{pr(v)} = pr(v_i')$$

⁹ La mise en évidence de ce paradoxe suppose qu'un individu doit choisir une urne parmi deux dans lesquelles se trouvent des boules noires et rouges en nombre égal dans les deux. Le fait de tirer une boule noire lui procurera un gain de 100 \$. Dans l'urne 1 les proportions des boules lui sont connues, dans l'urne 2, les proportions lui sont inconnues (incertitude). A la suite de différents choix possibles, s'il s'avère que l'individu choisit des combinaisons qui favorisent l'urne 2, cela signifie qu'il considère que la probabilité de tirer une boule noire (et donc de gagner) est supérieure à celle de l'urne 1. Il manifeste ainsi une préférence pour l'ambiguïté (la situation incertaine). D'autres individus peuvent manifester une aversion pour l'ambiguïté en choisissant l'urne 1. En général, les individus dirigent leurs choix vers l'urne dont les probabilités sont connues.

Mais cette information est à la fois globale et porte sur l'efficacité du protocole v , soit $pr(v)$, mais aussi individualisée $pr(G_i \cap v)$. Ainsi, agissant sur deux paramètres, on en déduit le troisième. L'information transmise peut être « personnalisée » et conduire le patient à estimer son propre niveau de survie dès lors qu'il dispose de l'information sur la probabilité de réussite du protocole. Cette information personnalisée peut prendre la forme de $pr(G_i \cap v)$ ou $pr(v_i')$. La question du choix des protocoles par les patients revient à l'élaboration de stratégies de communication entre les partisans du protocole E et les pouvoirs publics qui appliquent le protocole S.

2. Construction d'un système de croyance : science vs persuasion

Nous modéliserons l'attitude face à l'incertain par la notion de préférences néo-additives de Chateauneuf, Eichberger, et Grant (2007). Il s'agit d'un cas particulier de l'utilité attendue de Choquet (CEU) développée par Schmeidler (1989). Suivant cette approche, l'ambiguïté a pour effet de surpondérer les meilleurs et les pires résultats d'une action donnée comparé à la théorie de l'Utilité Espérée standard. Ce modèle convient particulièrement à l'étude du comportement des patients, car dans une maladie, il existe des résultats focaux correspondant à la meilleure des situation (la guérison) et la pire (demeurer malade, voire mourir). Plus précisément, nous analyserons le comportement d'un patient représentatif qui se défie de la médecine officielle et préfère être traité par le protocole expérimental.

On supposera que ce patient peut éprouver une préférence ou une aversion pour l'ambiguïté quant à l'efficacité du protocole suivant le niveau et la source d'information reçue.

2.1 Néo-capacité et choix en univers controversé

Dans le modèle de Chateauneuf et alii (2007) les préférences dites néo-additives permettent de formaliser à la fois les préférences pour l'ambiguïté et l'aversion pour cette dernière. L'ensemble de tous les états de la nature est représenté par $\sigma \in \Omega$ et l'ensemble des résultats par X . Un acte est une fonction $b: \Omega \rightarrow X$ qui assigne un résultat à l'ensemble de l'espace des actes. Les préférences néo-additives peuvent être représentées par la fonction suivantes définie sur l'espace des actes (ici des traitements) :

$$V(b) = \delta\alpha A + \delta(1 - \alpha)B + (1 - \delta)\mathbb{E}_\pi u(b(s)) \quad (1)$$

Où : $\mathbb{E}_\pi u(b(s))$ représente l'utilité espérée des gains associés aux événements (où $u(\cdot)$ Est l'indice d'utilité associé au gain $b(s)$ pour l'état s , cela par rapport à la distribution de probabilité conventionnelle π sur l'ensemble des états de la nature.

- $A = \max_{b(s) \in X} u(b(s))$ La valeur maximale des gains attendus et $B = \min_{b(s) \in X} u(b(s))$ δ , leur valeur minimale.
- Les préférences du décideur peuvent être influencées par la pondération qu'il attribue aux valeurs extrêmes A et B . Cette pondération modifie la distribution de probabilité qui peut être objective ou propre au décideur. Le poids δ représente la mesure de l'ambiguïté c'est-à-dire la sur ou la sous-évaluation apportée aux valeurs extrêmes avec $1 \geq \delta \geq 0$. On notera que δ s'applique à ces valeurs et à l'espérance $\mathbb{E}_\pi u(\cdot)$, cela signifie que l'individu compare cette dernière (l'occurrence de valeurs moyennes par rapport aux extrêmes). Plus il se défie de la valeur moyenne, plus il accorde un poids important à A et B avec δ élevé est $1 - \delta$ faible. A ces valeurs, les auteurs ajoutent, en suivant Wakker (2001) le comportement optimiste ou pessimiste du décideur. Ainsi, celui-ci peut considérer qu'il a plus de chance d'obtenir une grande valeur (A) que la plus petite (B). Dans ce cas il est optimiste α est proche de 1, alors que s'il est pessimiste, $1 - \alpha$ sera proche de 1 avec, $1 \geq \alpha \geq 0$.

Ainsi, le décideur maximise une combinaison convexe $V(b)$ représentant le gain maximum, le gain minimum et le gain moyen pondérés par sa nature optimiste ou pessimiste et son niveau d'aversion pour l'ambiguïté. Il s'agit d'un cas particulier des préférences de l'utilité attendue dite (ou Choquet Expected Utility (CEU), axiomatisées par Schmeidler (1989).

2.2 Privilégier le protocole E

Nous considérons à présent un patient i malade qui a le choix entre le protocole E et le protocole S. Il estime ses chances de guérison en fonction du protocole considéré $v \in \{E, S\}$ suivant la probabilité conditionnelle :

$$pr(G_i|v) = pr(G_i \cap v)/pr(v) = \frac{pr(v_i)}{pr(v)} = pr(v_i') \quad (2)$$

(Avec $e_i' = \{e_i', s_i'\}$)

S'il estime à A le gain d'être guéri et à $(-B)$ celui de ne pas l'être, (avec $A > -B$), le nombre d'évènements liés aux états de la nature n'est que de deux : (Guérir, ne pas guérir). Ainsi, si $u((G_i|v))$ est le gain de guérir en suivant le protocole v alors $Max\{u((G_i|v))\} = A$ et celui de ne pas guérir est $Min\{u((\bar{G}_i|v))\} = -B < 0$, il s'ensuit que le gain espéré avec le traitement v , $v \in \{E, S\}$ est :

$$\mathbb{E}_\pi u((\check{G}_i|v)) = pr(v_i')A - (1 - pr(v_i'))B \quad (3)$$

Soit pour le traitement E :

$$\mathbb{E}_\pi u\left(\left(\check{G}_i|E\right)\right) = e'_i A - (1 - e'_i) B \quad (4)$$

Et pour le traitement S :

$$\mathbb{E}_{\pi'} u\left(\left(\check{G}_i|S\right)\right) = s'_i A - (1 - s'_i) B \quad (5)$$

On notera que π et π' renvoient à des distributions de probabilité différentes.

Ainsi, dans le cas où le patient ne reçoit aucune information contradictoire concernant le traitement E et qu'il est disposé à croire à son efficacité, alors il adhérera à celui-ci. Ainsi, si on considère sa fonction d'utilité espérée de Choquet, celle-ci s'exprimera comme :

$$V(E) = \mu \alpha A - \mu(1 - \alpha) B + (1 - \mu) \mathbb{E}_\pi u\left(\left(\check{G}_i|E\right)\right) \quad (6)$$

Où ici μ représente l'aversion pour l'ambiguïté et comme précédemment, α correspond à son degré d'optimisme concernant sa guérison ($1 \geq \mu \geq 0$, $1 \geq \alpha \geq 0$). Dans cette situation on suppose que, pour lui, $\mathbb{E}_\pi u\left(\left(\check{G}_i|E\right)\right) > \mathbb{E}_{\pi'} u\left(\left(\check{G}_i|S\right)\right)$ avec $e'_i > s'_i$. On considèrera trois cas dont le détail de l'analyse est fourni dans l'annexe 2.

a) Dans la première situation (annexe 2 Confiance absolue dans la distribution de probabilité π), le patient ne dispose d'aucune information concernant la probabilité de guérison du protocole E en provenance des autorités, si ce n'est que celles-ci l'ignorent. La seule information disponible provient des promoteurs du protocole E qui, sur la seule foi de leurs affirmations, lui assurent un taux de guérison plus important qu'avec un traitement standard. Dans ces conditions, un individu a théoriquement deux choix. Le premier est de s'informer sur la littérature scientifique parue sur le traitement, soit de ne pas le faire. Les raisons de ne pas s'informer sont multiples. L'individu peut ne pas avoir la formation scientifique nécessaire, ou il peut être déjà atteint par la maladie et ne dispose pas du temps nécessaire. Dans tous les cas, s'il décide de se voir appliquer le traitement E cela signifie qu'il considère que la probabilité conditionnelle de guérison correspondant à sa situation avancée par les promoteurs de E sont acceptables. En suivant le paradoxe de Ellsberg, l'individu, disposant d'une probabilité de guérison qu'il considère comme fiable ($e'_i = pr(G_i|E)$), éprouvera une aversion pour l'ambiguïté. Il choisira alors ce traitement.

b) On suppose à présent que les autorités se prononcent sur la validité du protocole E (cas b) et c) dans l'annexe 2). Dans le premier cas (b)), elle déclare que le protocole n'est pas probant et ne guérit pas mieux que le protocole standard, dans le second (cas c)), elles considèrent que les effets secondaires négatifs en réduisent le bénéfice sans pour autant mieux guérir que le protocole standard. On met alors en évidence que les conditions pour que le patient continue de

choisir E en dépit de ses insuffisances énoncées et vérifiées tiennent au fait qu'il éprouve des doutes sur le rapport de probabilités entre les deux traitements : $\mathbb{E}_\pi u((\tilde{G}_i|E)) = \mathbb{E}_\pi u((\tilde{G}_i|S))$ avec $e'_i = s'_i$. Il s'ensuit qu'il éprouve une préférence pour l'ambiguïté $\mu > 0$, mais cette condition n'est pas suffisante, il faut aussi que son degré d'optimisme soit plus important que la probabilité de guérison avec le traitement S, soit $\alpha > s'_i$.

Les résultats sont plus sévères lorsque les autorités soulignent que les avantages espérés du protocole E sont plus faibles que ceux du protocole standard lorsque le premier engendre des effets secondaires graves et indésirables. Cela signifie que la condition pour ne pas se rendre aux arguments des autorités est un degré de préférence pour l'ambiguïté μ supérieur à :

$$1 \geq \mu > \frac{(s'_i - e'_i)}{(\alpha - e'_i)}$$

Cela avec toujours comme condition que $\alpha > s'_i$ (un degré d'optimisme de guérison avec traitement E supérieur probabilité de guérison avec le traitement S, tel que $\alpha > s'_i$).

Il s'ensuit que la question qui se pose est de savoir comment la parole des promoteurs de E trouve un plus grand écho chez certains patients. Ainsi, quels sont les motifs qui conduisent certains patients à mettre en doute les résultats scientifiques et le discours des autorités publiques ?

3. Système de croyances et protocole hydroxychloroquine-azithromycine

Confiance et défiance se conjuguent par rapport au panel de traitements disponibles (même si ce dernier est restreint). Les patients « construisent » leur système de croyances qui leur feront accepter en confiance tel ou tel protocole. De ce point de vue, il serait faux de croire qu'ils sont irrationnels, leurs choix se fondent sur le degré de confiance qu'ils accordent aux informations reçues. Ces dernières contribuent à la construction de systèmes de croyance à partir desquels les patients vont estimer leurs probabilités de guérison.

3.1 Une approche par la notion d'entropie d'information.

Dans ce sous-paragraphe nous étudierons les éléments factuels relatifs à l'attitude des autorités vis-à-vis des deux protocoles, puis nous analyserons le processus par lequel les agents réduisent le niveau d'incertitude pour choisir un protocole, cela en dépit des informations et des décisions du gouvernement.

3.1.1 Informations et décision institutionnelles

Les patients et les médecins favorables au protocole HCQ-AZI demandent au gouvernement sa généralisation et son accessibilité immédiate au nom de leur liberté de choix

pour les premiers et leur liberté légale de prescrire pour les seconds¹⁰. Pour simplifier, avant mars 2020, la prescription d'une spécialité pharmaceutique devait être conforme à son Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) ou son Autorisation Temporaire d'Utilisation. A la suite de l'avancée de la pandémie en France, le parlement a ajouté au code de la santé publique un chapitre « Etat d'urgence sanitaire ». L'administration du protocole HCQ+AZI dans les hôpitaux de Marseille, a conduit des modifications dans les conditions d'administration des médicaments hors AMM. Le Haut Conseil de la Santé Publique a interdit sa dispensation en pharmacie en dehors des indications de son autorisation de mise sur le marché¹¹ étant donné le défaut de « données acquises de la science » au jour d'édiction du décret.

En soulevant les faiblesses méthodologiques des études liées au protocole CHQ+AZI, les Pouvoirs Publics considèrent que la probabilité de guérison n'est pas probante en l'état des connaissances scientifiques et demandent que ce protocole ne bénéficie pas d'une application hors évaluation standard. En outre, son utilisation massive et incontrôlée pourrait produire ou majorer des effets secondaires indésirables sur les patients. Ce faisant les autorités appliquent à la lettre le principe de précaution qui s'étend facilement de l'environnement à la Santé Publique, ainsi que le « *Primum non (ou nil) nocere* » propre au milieu médical.

A la suite des rapports de l'OMS¹², de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) (ANSM(2020 a et b), de rapports des centres régionaux de pharmacovigilance rapportant des effets secondaires de la prescription de l'hydroxychloroquine dans le Covid-19, et à partir de ses propres estimations, le 26 mai 2020, le Haut conseil de santé publique a conclu de manière collégiale à l'absence d'étude clinique suffisamment robuste démontrant l'efficacité de l'hydroxychloroquine dans le Covid-19 quelle que soit la gravité de l'infection¹³.

3.1.2 Information publique et réduction de l'entropie d'information

Les autorités publiques, tenues par la nécessité de faire respecter le principe de précaution, sont dans l'obligation, en l'absence de certitude sur l'efficacité et l'innocuité des traitements, soit de contrôler étroitement les conditions d'administration du protocole qu'elle

¹⁰ Article R.4127- 8 du code de la Santé Publique.

¹¹ Article L. 3131-5 du code de la santé publique et préconisations du Haut Conseil de Santé Publique.

¹² OMS, tweet le 25/05/2020: "The Executive Group has implemented a temporary pause of the hydroxychloroquine arm within the Solidarity Trial while the data is reviewed by the Data Safety Monitoring Board"-

¹³ Ainsi, Le HCSP recommande :

- De ne pas utiliser l'hydroxychloroquine (seule ou associée à un macrolide) dans le traitement du Covid-19
- D'évaluer le bénéfice/risque de l'utilisation de l'hydroxychloroquine dans les essais thérapeutiques
- De renforcer la régulation nationale et internationale des différents essais évaluant l'hydroxychloroquine dans le Covid-19.

considère comme risqué, soit d'interdire un protocole en fonction des informations reçues. Avec toutes les précautions possibles, l'attitude des autorités ne contribue pas à faire baisser l'incertitude à laquelle se trouvent confrontés les agents. Cette dernière pourrait être mesurée par la notion d'entropie d'information. Cette représentation sera analogique et illustrative. On sait depuis les travaux de Shannon (1948) que l'entropie d'information mesure l'absence d'information, autrement dit, l'incertitude. Plus celle-ci est élevée, plus l'entropie informationnelle sera élevée. Considérons pour simplifier les distributions de probabilité conditionnelles de réussite et d'échec suivantes pour les protocoles S et E :

$pr(G_i|s) = pr(G_i \cap s)/pr(s) = \frac{pr(s_i)}{pr(s)} = pr(s'_i) = s'_i$ Pour la réussite du protocole standard et \bar{s}'_i la probabilité conditionnelle d'échec, soit $S'_i = \{s'_i, \bar{s}'_i\}$ et soit la distribution symétrique $E'_i = \{e'_i, \bar{e}'_i\}$ pour le protocole E. En l'absence d'information sur l'efficacité des deux protocoles, le niveau d'entropie pour chaque protocole est maximal. En effet, on peut considérer que : $s'_i = \bar{s}'_i = e'_i = \bar{e}'_i = \frac{1}{2}$. On appelle entropie d'un système d'information la somme des produits des probabilités des différents états par les logarithmes de ces probabilités pris avec le signe inverse. Il s'ensuit que si $H_i^S(S)$ et $H_i^E(E)$ mesurent l'entropie espérée respective des deux protocoles alors :

$$H_i^S(S) = -\left(s'_i \text{Log}_2(s'_i) + \bar{s}'_i \text{Log}_2(\bar{s}'_i)\right) = \frac{1}{2} \left(-\text{Log}_2\left(\frac{1}{2}\right)\right) = 1$$

Et $H_i^S(S) = H_i^E(E) =$ qui est la valeur maximale d'entropie. Ainsi, en l'absence d'information l'entropie est-elle maximale. Supposons qu'avec un surcroît d'information X , sur le protocole X , soit $H_i^S(S)$ et $H_i^E(E|X)$, où par exemple $s'_i = 3/4$ et $e'_i = 7/8$, il apparaît alors que $I_i^S(S) = H_i^S(S) - H_i^{S'}(S)$ et $I_i^E(E) = H_i^E(E) - H_i^E(E|X)$ exprime le montant d'entropie détruite par l'arrivée de nouvelles informations.

$$I_i^S(S) = 1 - \left(\frac{3}{4} \text{Log}_2\left(\frac{3}{4}\right) + \frac{1}{4} \text{Log}_2\left(\frac{1}{4}\right)\right) = 1 - 0.8113 = 0,1887$$

Ces expressions permettent d'évaluer l'influence des communications sur le niveau d'efficacité des produits. Ainsi, quel peut être l'impact d'une information sur l'efficacité d'un protocole (ici le protocole E) qui aboutit à son interdiction ? Par cette décision, les autorités signifient ce protocole est inefficace (\bar{E}). Ainsi, théoriquement : $e'_i = 0$ et $\bar{e}'_i = 1$, à ce niveau, où $H(E/\bar{E})$ désigne l'entropie du protocole E pour les autorités, où l'entropie $H(E/\bar{E}) = -(0 + 1 \text{Log}_2 1) = 0$, une entropie nulle signifie que l'information décrit un fait certain.

La croyance a priori en l'efficacité du protocole E par l'agent i implique que $H_i^E(E) < H_i^S(S)$, autrement dit, $e'_i > s'_i = 1/2$ par hypothèse. On notera que les deux protocoles étant indépendants, le fait d'avoir une information sur le protocole E n'implique pas la diminution des incertitudes sur le protocole S. Malgré l'intervention du gouvernement sur le protocole E (ou plus concrètement le protocole CHQ+AZI), une large partie du public n'est pas convaincue de son inefficacité. C'est ce point que nous allons étudier à présent.

3.2 Stratégie de communication des promoteurs du protocole CHQ+AZI

La préférence pour le protocole CHQ+AZI s'explique par une forte stratégie d'auto-promotion qui alterne les recours à la presse écrite et audiovisuelle qui entretient le phénomène d'ambiguïté. Elle repose sur deux piliers principaux :

- Le premier est la remise en cause des essais de l'industrie pharmaceutique standard basés sur la codification de la « Evidence Based Medicine » (EBM).
- Le deuxième est une stratégie agressive de communication (presse, réseaux sociaux, rapports officiels).

3.2.1 Remise en cause de la phase III des essais cliniques

Le professeur Rouault a fortement critiqué la méthodologie de la "médecine basée sur les preuves" (EBM) dont le but était de rationaliser le diagnostic et le traitement des patients en donnant aux cliniciens l'accès aux connaissances les plus efficaces.

“Inexpensive electronic data bases and widespread computer literacy now give doctors access to enormous amounts of data. Evidence based medicine is about asking questions, finding and appraising there levant data, and harnessing that information for every day clinical practice”. Rosenberg W, Donald, A., (1995). P.1122

En théorie, le praticien devrait avoir accès à toute source d'information et cette méthodologie s'est développée en symbiose avec l'évolution d'internet qui a permis l'accès à d'énormes bases de données. Ainsi, pour l'un de ses principaux promoteurs, David Sackett (1997, p.4): *“Finally, in terms of study designs, evidence- based medicine is not restricted to randomized trials and meta-analyses. It involves tracking down the best external evidence with which to answer our clinical questions.”*

Dans sa version idéale, la « EBM » devait permettre d'offrir un outil incomparable de décision thérapeutique. Cette vision idyllique est de plus en plus remise en cause par des praticiens et des chercheurs qui dénoncent la mainmise des grands laboratoires pharmaceutiques sur la systématisation d'une EBM de plus en plus soumise aux intérêts financiers. Ainsi, depuis les années quatre-vingt du siècle passé, une série de contributions

académiques montre comment l'industrie pharmaceutique a investi le champ de la thérapie en focalisant la validation des protocoles sur une vision réduite de l'EBM : les essais cliniques randomisés. Ces derniers, en effet, sont fondamentaux pour mettre sur le marché des médicaments les produits testés.

Ainsi, le financement des essais cliniques par l'industrie pharmaceutique est fortement associé à des résultats favorables à celle-ci. La littérature met en évidence plusieurs biais qui vont de la conception des essais, aux publications, à l'accès aux bases de données (efficacité clinique, toxicité, coût des médicaments, etc.). Les auteurs soulignent une association statistiquement significative entre les sources de financement et le résultat de l'étude. Ainsi, ils montrent que l'industrie sélectionne les médicaments susceptibles de s'avérer efficaces malgré des résultats défectueux en raison d'un échantillon trop restreint. En outre, les chercheurs craignent l'interruption du financement si les études ne donnent pas de résultats favorables (voir Sismondo (2008), Bero et Rennie (1996), Davidson (1986), Chren et Landefeld (1992), Bowman M.A., (1986), Bowman, Pearle (1988)).

Les promoteurs du protocole hydroxychloroquine-azithromycine s'appuient sur les critiques récurrentes de domination de l'EBM par les groupes pharmaceutiques pour justifier leur choix thérapeutique. A cela ils assortissent cette critique de deux considérations thérapeutiques et éthiques.

- La première concerne la non-pertinence supposée des essais randomisés : Il rejette le fondement de la EBM constitué par la phase III des essais thérapeutiques. Cette étude comparative teste l'efficacité d'un nouveau traitement par rapport au meilleur traitement de référence. Elle est le préalable à une autorisation de mise sur le marché (AMM). Le refus de constituer un groupe témoin qui ne reçoit pas de traitement est pleinement assumé par le professeur Didier Raoult pour des raisons éthiques¹⁴: « *On ne peut pas dire que pour pouvoir sauver les malades, il faut des essais randomisés, car ceux-ci sont pratiqués d'une façon bien récente pour des domaines extrêmement précis pour lequel leur contribution à la santé globale du monde reste pour l'instant à démontrer* » Raoult (2020)¹⁵ ou dans « Les Echos » du 08 avril 2020,: « *Ce que nous montre l'histoire des maladies infectieuses, c'est que, dans l'immense majorité des cas (peut-être 99 % des*

¹⁴ Quotidien du Médecin, 2 avril 2020.

¹⁵ Ce point de vue est encore explicité dans les Echos du 08 avril 2020, Didier Raoult : « *Ce que nous montre l'histoire des maladies infectieuses, c'est que, dans l'immense majorité des cas (peut-être 99 % des maladies connues), il n'y a jamais eu d'études multicentriques, randomisées, en double aveugle, pour répondre à une situation de cette nature* », ou encore in Raoult (2020 a, p.42).

maladies connues), il n'y a jamais eu d'études multicentriques, randomisées, en double aveugle, pour répondre à une situation de cette nature ».

- La deuxième concerne le choix de guérir plutôt que d'expérimenter. Ainsi, dans le cadre d'un essai randomisé, les malades recevant un placebo ne pourraient pas bénéficier de traitements qui garantiraient leur guérison compte tenu de l'évolution rapide de la maladie. Le « *primum non nocere* » ne pourrait pas s'appliquer dans cette configuration. Ce choix du soin sur l'expérimentation prend le nom d'« *equipoise* » où, lorsqu'il existe une véritable incertitude au sein de la communauté médicale quant à l'utilité d'un traitement et qu'un essai randomisé est instauré, s'il s'avère qu'avant la fin de l'étude le nouveau traitement est bénéfique et que l'étude fait courir un risque à ceux alors tous les participants doivent bénéficier de celui-ci.

3.2.2 Critique systématique et orchestrée des études contraire au protocole et des avis gouvernementaux.

a) Critiques scientifiques du protocole CHQ-AZI

Sur le fondement de ces deux facteurs, les promoteurs du protocole CHQ-AZI ont appliqué ce dernier à des fins thérapeutiques tout en tentant de légitimer scientifiquement leur démarche en procédant à des essais non randomisés. Ainsi, l'IHU Méditerranée Infection a produit trois études correspondant à des essais thérapeutiques (Gautret 2020 a et b) Million et ali (2020). (Machiels, et ali(2020), Dahly, Gate et Morris (2020), Bik (2020)) ont souligné le manque de rigueur de ces travaux (absence de randomisation, co-variables (âge, sexe, état d'avancement, de la maladie...), faible échantillon). Pour la première, les critiques soulignent l'absence de randomisation, la prise en compte des co-variables le faible nombre des échantillons (26 pour la première et 80 pour la seconde), l'inclusion de malades qui ne voulaient pas du traitement, les exclusions de malades qui ont permis d'améliorer considérablement les résultats des études. La réintégration conduit à des résultats similaires qui auraient été obtenus en l'absence de traitement, l'absence d'informations concernant les choix qui ont conduit à choisir l'antibiotique azithromycine. La deuxième étude (Gautret et ali (2020 b)) compare un échantillon français et un groupe témoin chinois plus âgés et plus gravement atteints que le groupe français (Zhou et al. (2020)). Une troisième étude non-randomisée (Million M, 2020) a suivi 1061 patients traités par la même combinaison durant au moins 3 jours. Comme le soulignent Samer, Curtin, Ing-Lorenzini, Vetter, (2020) « *cette étude est de faible apport car les patients sont jeunes faiblement atteints c'est-à-dire que leur « national early warning score » (NEWS) compris de 0 à 4 (sur une échelle de 7 et au-delà) représente 97,4% de l'effectif. Il*

faut noter une issue défavorable chez 50% des patients avec score NEWS>5 ». On notera que les bons résultats concernent une population encore plus jeune (42,4 ans et 17,4 d'écart-type).

La base ClinicalTrials.gov répertorie plus de 250 essais cliniques éprouvant la chloroquine ou l'hydroxychloroquine soit en vue d'un traitement de l'infection par le virus SARS-CoV-2 (patients hospitalisés et ambulatoire) soit pour sa prévention. A ce jour, (juillet 2020), la plupart des récents essais cliniques publiés n'ont pas mis en évidence l'efficacité de l'HCQ (avec ou sans azithromycine) respectivement sur la mortalité hospitalière sur la base d'essais randomisés.

De façon plus générale, les critiques du protocole HQC+AZI montrent, au mieux, que ses résultats ne s'éloignent pas significativement des traitements standards et même, compte tenu des effets secondaires, parfois lourds de la prise d'hydroxychloroquine, les patients peuvent voir leur situation se dégrader jusqu'au décès (du fait du constat de nombreux phénomènes d'allongement du Q-T (arythmies cardiaques)). Concernant les études et recensions indiquant l'impossibilité de déboucher sur des résultats significatifs, nous pouvons citer l'étude randomisée Recovery (Recovery (2020) (sous la direction de Peter Horby et Martin Landra). L'étude ne montre ni de différence significative dans le critère d'évaluation principal de la mortalité à 28 jours (25,7% pour les patients soignés avec de l'hydroxychloroquine contre 23,5% pour les soins habituels) ni de preuve d'effets bénéfiques sur la durée du séjour à l'hôpital des patients (voir aussi Rosenberg, Dufort, Udo et al. (2020), Geleris et ali. (2020), Tang et ali. (2020). Divya, Dulal, (2020), Jing, Yu, and Li, (2020), Rawaf, Al-Saffar et ali. (2020), Osborne et ali. (2020). Pour les effets secondaires négatifs Lu Ren, et ali. (2020), et une étude publiée, Mahévas et ali, (2020), Mercurio, Yen, Shim, (2020), Silva Borba et al., (2020), Cipriani et ali., (2020).

b) *Discrédit de toute contestation scientifique du protocole CHQ-AZI*

Malgré les limites désormais connues du protocole, certains praticiens demandent continuellement à l'administrer sans limites légales. De plus, les réseaux sociaux ouvertement favorables au traitement CHQ-AZI réaffirment également leur soutien jusqu'à la contestation des décisions du gouvernement devant les tribunaux¹⁶. Par ailleurs, les promoteurs du protocole tentent constamment, par le biais de reportages ou d'interviews, de désavouer des études contradictoires (rapport du Sénat (Raoult (2020 c), interviews devant les principales chaînes d'information, tweets, etc.)

¹⁶ Par exemple le collectif « Laissons les médecins prescrire » (in French) : <https://stopcovid19.today/>

Cet ensemble d'informations conduit une partie du public à ne pas douter de l'efficacité de ce protocole. Cela, d'autant que la méthodologie scientifique standard avec la publication et le retrait d'une étude considérée comme majeure par le Lancet (Mehra, Desai, Ruschitzka, Patel (2020a,b) s'est trouvée largement remise en cause. Les scientifiques ont apprécié à sa juste dimension cet échec qui correspond à une fraude massive sur la nature des données collectées par une firme créée par l'un des contributeurs de l'étude. Cependant, le public favorable au protocole HCQ+AZI l'a interprété comme une victoire de l'approche empirique.

3.2.3 *Interprétation analytique de ces controverses*

L'interdiction du protocole HCQ+AZI par le gouvernement n'a pas réduit la confiance du public dans son efficacité. Les autorités publiques n'ont pas réussi à démontrer que la probabilité de guérison est nulle, i.e. $e'_i = 0$ et $\bar{e}'_i = 1$ ($i = 1, \dots, I$, où I représente le nombre de personnes favorables au protocole). Ainsi, si pour le gouvernement $H(E/\bar{E}) = 0$, (\bar{E} information du gouvernement sur E) pour ce public $H_i^E(E) \rightarrow 0$, ($H_i^E(E)$ l'entropie du protocole E pour l'agent i), cette valeur est obtenue pour $e'_i \rightarrow 1$ et $\bar{e}'_i \rightarrow 0$. Quelles sont les raisons de cet échec gouvernemental ?

On peut considérer qu'un agent i perçoit deux catégories d'informations contradictoires. Les premières émanent des autorités officielles (Etat, OMS, académie), on notera celles-ci T , et celles des promoteurs du protocole E, totalement contradictoires avec celles du gouvernement notées V . Toutes deux sont censés diminuer son incertitude. Soit $A \cap B$ les informations totales perçues par un agent i , celles-ci restreignent son ensemble informationnel lié au protocole E. Soit $Pr_i(E|T \cap V)$ la probabilité de guérir avec le protocole E suite aux informations T et V . S'il s'avère que : $Pr_i(E|T \cap V) = Pr_i(E|V)$, alors T et V sont indépendantes conditionnellement à E. Cela signifie que l'information A en provenance des autorités n'influe pas sur les croyances de l'agent i . En termes d'entropie informationnelle, cela se traduit par :

$$H_i^E(E|B) = H_i^E(E|T \cap V) < H_i^E(E)^{17}$$

Avec : $H_i^E(E|V) = H_i^E(E)$ (avec pour rappel $H_i^E(E) < H_i^S(S)$)

Autrement pour ($i = 1, \dots, I$), les informations transmises par le canal des autorités ne changent pas les croyances en la guérison par le protocole E qui se trouvent renforcées par toute nouvelle communication.

¹⁷ La démonstration est classique pour l'indépendance conditionnelle et ne sera pas rapportée ici.

4. Conclusion

L'incertitude radicale dans laquelle le covid-19 a plongé l'Humanité est source de dissonances cognitives en matière de choix de traitements et de vaccins. Le choix pour un protocole controversé relève de la théorie de l'ambiguïté. Ce choix relève d'une croyance et d'une défiance et peut correspondre à une préférence pour l'ambiguïté telle qu'elle se trouve exposée dans le paradoxe d'Ellsberg. La défiance porte sur les annonces et propositions du gouvernement d'un Etat dans la préconisation des médications face à la pandémie. La croyance s'applique aux effets supposés positifs d'un traitement thérapeutique que ni les autorités académiques, ni l'autorité publique ne valident hormis les promoteurs du traitement. Plus profondément, ce hiatus entre une partie de l'opinion publique et les diverses autorités scientifiques et médicales témoigne d'un soupçon croissant de la première face aux Autorités .

Cette méfiance peut avoir des conséquences particulièrement néfastes. Elle exerce une pression sur les pouvoirs publics « sommés » de trouver des remèdes à une situation qui leur échappe partiellement. La médiatisation à outrance de résultats incertains contribue à accroître des comportements irrationnels. Irrationnels ici doit être pris dans le sens d'un refus ou de l'incapacité de comprendre le discours scientifique. Bien évidemment, il ne s'agit pas pour chaque individu de devenir spécialiste en sciences qui demandent des décennies d'apprentissage, mais d'être en mesure de discerner, entre plusieurs sources d'informations disponibles, la plus cohérente. En bref, dans le contexte des incertitudes scientifiques qui entourent l'épidémie de Covid-19, cette méfiance conduit à accorder à la probabilité de guérison d'un protocole controversé une probabilité plus importante qu'elle ne devrait recevoir. Sous la pression des opinions publiques la préférence pour ce dernier conduit à distraire des moyens financiers et humains importants qui auraient pu être utilisés pour d'autres essais. Les essais randomisés en effet, ont non seulement besoin de financement mais aussi de malades. Certains ont dû être arrêtés à la suite du refus de malades d'être traités par d'autres protocoles que les protocoles « vedettes ». L'objet de cet article a été de montrer par quels mécanismes informationnels ces croyances naissent. Nous avons insisté sur les stratégies informationnelles pro-actives des promoteurs de ces protocoles. Ces derniers créent leurs propres canaux informationnels qui réduisent l'entropie informationnelle à leur profit. Les patients confrontés à de nouvelles informations contradictoires ne restent pas dans l'incertitude dès lors qu'ils choisissent la source d'information qui favorise au mieux leurs attentes. Une formation des populations à la méthodologie scientifique et une révision des procédures scientifiques d'évaluation des médicaments semblent des nécessités de premier ordre.

5. Bibliographie

Agence Nationale de Sécurité du Médicament (2020 a). « Conséquences cardiaques associées aux médicaments prescrits dans le cadre du Covid-19 et susceptibles de prolonger l'intervalle QTc (hydroxychloroquine, azithromycine, lopinavir/ritonavir) : Prolongation de la durée de l'intervalle QTc, et troubles du rythme et de la conduction cardiaques », 28/05/2020. https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/61a704d8c570e5fc43543549bccbbc26.pdf

Agence Nationale de Sécurité du Médicament (2020 b). « Bilan des effets indésirables transmis par les centres régionaux de pharmacovigilance chez les patients pris en charge dans le contexte d'une infection a sars-cov2 et des cas de mes-usages en ambulatoire » Rapport n°9

https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/d41b238e38ad635afc155f9327915bc5.pdf

Baillon A., L'Haridon, O., (2016). « La décision en ambiguïté : modèles et évaluations expérimentales », *L'Actualité économique*, Volume 92, Numéro 1–2, Mars–Juin 2016, p. 81–111.

Bero L.A, Rennie D.(1996). « Influences on the quality of published drug studies”, *International Journal of Technological Assessment of Health Care*; 12, (Spring (2)):209–237.

Bik E., (2020). “Thoughts on the Gautret et al. paper about Hydroxychloroquine and Azithromycin treatment of COVID-19 infections”, *Science Integrity Digest*, in

<https://scienceintegritydigest.com/2020/03/24/thoughts-on-the-gautret-et-al-paper-about-hydroxychloroquine-and-azithromycin-treatment-of-covid-19-infections/>

Bogaert P. ,(2005). « Probabilités pour scientifiques et ingénieurs Introduction au calcul des probabilités », De Boeck Supérieur, Louvain-La-Neuve.

Bowman M.A., (1986). “The impact of drug company funding on the content of continuing medical education”, *Mobius*;6:66–69.

Bowman M.A, Pearle DL. (1988). “Changes in drug prescribing patterns related to commercial company funding of continuing medical education”, *Journal Continental Educational Health*: 8:13–20.

Camerer C. et M. Weber (1992), « Recent Developments in Modeling Preferences: Uncertainty and Ambiguity », *Journal of Risk and Uncertainty*, 5(4) : 325-370.

Chren M.M, Landefeld C.S. (1992). “Does a doctor’s interaction with a drug company influence that doctor’s behavior? Evidence of company-specific behavior”. *Clinical Resources*;40:302A.

Cipriani, A., Zorzi A., Ceccato D. et ali., (2020). « Arrhythmic profile and 24-hour QT interval variability in COVID-19 patients treated with hydroxychloroquine and azithromycin”, *International Journal of Cardiology*,

May 18, 2020DOI:<https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.05.036>

Chateauneuf, A., Jürgen Eichberger and Simon Grant, (2007). “Choice under Uncertainty with the Best and Worst in Mind: Neo-additive Capacities”. *Journal of Economic Theory*. 137. 1: 538-567.

Davidson R.A., (1986). “Source of funding and outcome of clinical trials”. *Journal of Genetical Internal Medicine*; 1:155–158.

Divya RSJB Rana, Santosh Dulal, (2020), “Therapeutic Application of Chloroquine and Hydroxychloroquine in Clinical Trials for COVID-19: A systematic review”

medRxiv 2020.03.22.20040964; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.22.20040964>

Gautret, P. et al. (2020a). « Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial”. *Int. J. Antimicrob. Agents* (2020) doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.

Gautret, P. et al. (2020b). “Hydroxychloroquine and Azithromycin as a treatment of COVID-19: preliminary results of an open-label non-randomized clinical trial” .<http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.03.16.20037135> (2020)

Dahly, D., S. Gate, T. Morris, (2020). “Statistical review of Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial” . March 23. <https://zenodo.org/record/3724167#.Xnkgk3J7mUn>

Ellsberg, D.,(1961). « Risk, Ambiguity, and the Savage Axioms », *Quarterly Journal of Economics*, vol. 75, 1961, p. 643-669.

Fei Zhou et a. (2020). “Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study”, *The Lancet*, 395: 1054–62.

[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30566-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30566-3/fulltext)

Geleris J., et ali., (2020). “Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19”, *The New England Journal of Medicine*, DOI: 10.1056/NEJMoa2012410

Gupta, V.K., (2016). “Is evidence-based medicine a gold standard or can it be influenced?”, *Indian Heart J.* 2016 Sep-Oct; 68(5): 747–748. doi: 10.1016/j.ihj.2016.05.015

<https://pdfs.semanticscholar.org/7279/245b6b2eab07bcfc6c165dfad3c6b41e5424.pdf>

Haut Conseil de la Santé Publique, (2020). « Coronavirus SARS-CoV-2 : recommandations thérapeutiques », <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=785>

Hájek, Alan, "Pascal's Wager", *The Stanford Encyclopedia of Philosophy* (Summer 2018 Edition), Edward N. Zalta (ed.), <https://plato.stanford.edu/archives/sum2018/entries/pascal-wager/>.

Herper M. and Riglin E. (2020): “Data show panic and disorganization dominate the study of Covid-19 drugs”, July 6, 2020, State News.

<https://www.statnews.com/2020/07/06/data-show-panic-and-disorganization-dominate-the-study-of-covid-19-drugs/>

Jing Wang, Li Yu, Kefeng Li, (2020). “Benefits and Risks of Chloroquine and Hydroxychloroquine in The Treatment of Viral Diseases: A Meta-Analysis of Placebo Randomized Controlled Trials”, medrxiv, April 18, 2020.

doi:<https://doi.org/10.1101/2020.04.13.20064295>

<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.13.20064295v1>

Knight, F. H. (1921), *Risk, Uncertainty and Profit*, New York : Hart, Schaffner and Marx.

Køber L. et ali. (2008). “Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure“ *New English Journal of Medicine*, 2008 ; 358 (25) : 2678-2687.

Kushner, H., (2007). “The Other War on Drugs: The Pharmaceutical Industry, Evidence-Based Medicine, and Clinical Practice”, *Journal of Policy History*, Volume 19, Number 1, 2007, pp. 49-70.

Lai CC, Shih TP, Ko WC, Tang HJ, Hsueh PR (2020). « Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2(SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges”. *International journal of antimicrobial agents*, 55 (3):105924. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105924

Lu Ren, Wilson Xu, James L Overton, Shandong Yu, Chiamvimonvat, Phung N Thai, (2020).” Assessment of Hydroxychloroquine and Chloroquine Safety Profiles: A Systematic Review and Meta-Analysis”, *medrxiv*, 08, May; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.05.02.20088872> <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.02.20088872v1.full.pdf>

Lucas-Baloup, I. (2020). « Covid-19, hydroxychloroquine et prescription hors AMM”, in *Gyneco-Online*.

<https://www.gyneco-online.com/covid-19/covid-19-hydroxychloroquine-et-prescription-hors-amm>

Machiels,J.D., C.P. Bleeker-Rovers and R. ter Heine et al.,(2020). “Reply to Gautret et al: hydroxychloroquine sulfate and azithromycin for COVID-19: what is the evidence and what are the risks?”, *International Journal of Antimicrobial Agents*,

<https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106056>

Mahévas M., et al, (2020). “Clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients with covid-19 pneumonia who require oxygen: observational comparative study using routine care data” *BMJ* 2020;369:m1844; <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m1844>

Mehra, MR, Desai S.S., Ruschitzka, F.,Patel A.N., (2020). “Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis”,*Lancet*. 2020; (published online May 22.) [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31180-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31180-6)

Mehra, M.R., Ruschitzka F., Patel, A.N. (2020); "Retraction—Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis”, *Volume 395, ISSUE 10240, P1820, June 13.*

[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)31324-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)31324-6/fulltext)

Mercuro,N.J., Yen C.F., Shim, D.J., (2020). “Risk of QT Interval Prolongation Associated With Use of Hydroxychloroquine With or Without Concomitant Azithromycin Among Hospitalized Patients Testing Positive for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)”, *JAMA Cardiol*. Published online May 1, 2020. doi:10.1001/jamacardio.2020.1834

Million M, et al, (2020). « Early treatment of 1061 COVID-19 patients with hydroxychloroquine and azithromycin, Marseille, France”. *Travel Medicine and Infectious Disease*

<https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S1477893920302179?token=F337B912BDD1A549D76409677ADC6FDAE25201330E8BA4B817B946F50944F500A52C1545BC5CB6EA760C4C7167ACDF14>

Moore, T.J., Zhang, H., Anderson, G., & Alexander, G. C. (2018). “Estimated costs of pivotal trials for novel therapeutic agents approved by the US food and drug administration, 2015-2016”, *JAMA Internal Medicine*, 178: 1451-1457

Osborne, V., Davies, M., Dhanda, S., Roy D., Lane, S.; Evans, A., Shakir, S. (2020). "Systematic benefit-risk assessment for the use of chloroquine or hydroxychloroquine as a treatment for COVID-19: Establishing a framework for rapid decision-making", 12, May, medrxiv; doi:<https://doi.org/10.1101/2020.05.07.20093989><https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.07.20093989v1>

Raoult, D. (2020a), « L'éthique du traitement contre l'éthique de la recherche », le Pr Didier Raoult critique les « dérives » de la méthodologie », *Quotidien du Médecin*, 02/04/2020.

Raoult, D. (2020b). « Nous nous trompons de méthode sur le coronavirus », *Les Echos*, 08/04/2020.

<https://www.lesechos.fr/idees-debats/cercle/opinion-didier-raoult-nous-nous-trompons-de-methode-sur-le-coronavirus-1193236?xtor=CS1-25>.

Raoult, D. (2020c). « Suivi De La Mise En Œuvre de la Stratégie de Lutte Contre l'Epidemie De Covid-19 », RAPPORT - 8 MAI 2020, Réponses au questionnaire, Commission des Affaires Sociales. Sénat, République Française.

Rawaf, S., Al-Saffar M., Quezada-Yamamoto, H., Alshaikh, M. Pelly, M., Rawaf, D., Dubois, E., Majeed, A., (2020). "Chloroquine and hydroxychloroquine effectiveness in human subjects during coronavirus: a systematic review", doi: <https://doi.org/10.1101/2020.05.07.20094326>; <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.07.20094326v1>

Recovery, (2020). "Statement from the chief investigators of the randomized evaluation of covid-19 therapy recovery trial on hydroxychloroquine 5 june 2020 no clinical benefit from use of hydroxychloroquine in hospitalized patients with covid 19".

<https://www.recoverytrial.net/news/statement-from-the-chief-investigators-of-the-randomised-evaluation-of-covid-19-therapy-recovery-trial-on-hydroxychloroquine-5-june-2020-no-clinical-benefit-from-use-of-hydroxychloroquine-in-hospitalised-patients-with-covid-19>.

Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, et al. (2020). Association of Treatment With Hydroxychloroquine or Azithromycin With In-Hospital Mortality in Patients With COVID-19 in New York State. *JAMA*. Published online May 11, 2020. doi:10.1001/jama.2020.8630

Rosenberg W, Donald, A., (1995). "Evidence based medicine: an approach to clinical problem solving", *British Medical Journal*, 310:1122-6

Sackett, D.L. (1997). "Evidence Based Medicine", *Seminars in Perinatology*, Vol 21, No 1 (February), 1997: pp 3-5

Samer, C., F. Curtin, KR Ing-Lorenzini, P. Vetter, (2020). "Chloroquine, hydroxychloroquine et COVID-19: Évaluation pharmacologique », *Hopitaux Universitaire de Genève*, V.2.5.

Schmeidler, D. (1989). "Subjective Probability and Expected utility without Additivity". *Econometrica* 57, 571-587.

Shannon, Claude E., (1948). "A mathematical theory of communication", *Bell System Technical Journal*, July-october: 623-656.

Shehab, N., Lovegrove, M. Budnitz, D.S., (2020). "US Hydroxychloroquine, Chloroquine, and Azithromycin Outpatient Prescription Trends, October 2019 Through March 2020", *JAMA Internal Medicine*, Research Letters, 6th July.

Silva-Borba M.G., Fonseca Almeida Val F., Souza Sampaio, V. et al., (2020). « Effect of High vs Low Doses of Chloroquine Diphosphate as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection: A Randomized Clinical Trial ». *JAMA Netw Open*. 2020;3(4):e208857. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.8857

Sismondo S., (2008). “How pharmaceutical industry funding affects trial outcomes: causal structures and responses”. *Social Science Medicine*, 66 (May (9)):1909–1914.

Tang, W. et al. (2020). “Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial”, *BMJ* 2020;369:m1849; <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m1849>

Wakker, P. (2001). “Testing and Characterizing Properties of Nonadditive Measures through Violations of the Sure-Thing Principle”. *Econometrica* 69, 1039-1059.

WHO. (2020) WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 – 11, March 2020.

<https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>.

Yao, X. , Fei Ye, F., et al.,. (2020). “In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)”, *Clinical Infectious Diseases*, 2020 Mar 9;ciaa237. doi: 10.1093/cid/ciaa237.

ANNEXE 1

Etude de : $pr(B \cap C|D) = P(D) = p$

On notera que $B \cap C$ et D sont deux événements indépendants, de telle sorte que le fait de supposer que D est réalisé ne change pas la probabilité de la formation de $B \cap C$. En effet, $(B \cap C)$ « entrer en béatitude et croire » est indépendant de l' « existence de Dieu », et inversement. Comme nous avons montré que $pr(B \cap C) = 1$, il s'ensuit alors que:

$$pr(B \cap C|D) = pr(B \cap C)P(D) = 1 \cdot P(D) = p$$

ANNEXE 2

Nous considérons l'utilité espérée de Choquet du patient :

$$V(E) = \mu \alpha A - \mu(1 - \alpha)B + (1 - \mu)\mathbb{E}_\pi u\left(\left(\check{G}_i|E\right)\right) \quad (6)$$

Où ici μ représente l'aversion pour l'ambiguïté et comme précédemment, α correspond à son degré d'optimisme concernant sa guérison ($1 \geq \mu \geq 0$, $1 \geq \alpha \geq 0$). Dans cette situation on suppose que pour lui $\mathbb{E}_\pi u\left(\left(\check{G}_i|E\right)\right) > \mathbb{E}_{\pi'} u\left(\left(\check{G}_i|S\right)\right)$ avec $e'_i > s'_i$. On considèrera trois cas (détaillés dans l'annexe 2) :

a) Confiance absolue dans la distribution de probabilité π :

Ainsi si le patient i considère que cette probabilité est plausible et effective, alors son aversion pour l'ambiguïté sera forte et il aura tendance à se fier fortement à son estimation de l'espérance de gain. Il n'a en effet pas de raison de douter de $e'_i = pr(G_i|E)$. Ainsi, dans le cas extrême où cette aversion se révèle absolue (c'est-à-dire qu'il éprouve une confiance absolue dans ses chances de guérison avec le protocole E, $\mu = 0$ et, naturellement :

$$V(E) = 0 \alpha A - 0(1 - \alpha)B + \mathbb{E}_\pi u\left(\left(\check{G}_i|E\right)\right) = \mathbb{E}_\pi u\left(\left(\check{G}_i|E\right)\right) = e'_i A - (1 - e'_i)B \quad (7)$$

b) Annonce par les autorités que le traitement E ne procure pas plus de gain que S.

Cette situation signifie que pour les autorités $\mathbb{E}_\pi u\left(\left(\check{G}_i|E\right)\right) = \mathbb{E}_{\pi'} u\left(\left(\check{G}_i|S\right)\right)$. La question est alors de savoir non pas pourquoi l'individu préférera le traitement E à S, mais quelles sont les raisons qui vont le conduire à choisir E.

Il fera ce choix si :

$$V(E) > \mathbb{E}_{\pi'} u\left(\left(\check{G}_i|S\right)\right) = s'_i A - (1 - s'_i)B \quad (8)$$

Autrement dit si :

$$\mu \alpha A - \mu(1 - \alpha)B + (1 - \mu)\mathbb{E}_\pi u\left(\left(\check{G}_i|E\right)\right) > \mathbb{E}_{\pi'} u\left(\left(\check{G}_i|S\right)\right) \quad (9)$$

A présent, l'individu évalue la confiance qu'il peut mettre dans l'estimation officielle de sa guérison avec le protocole E, soit

$$\mathbb{E}_\pi u\left(\left(\check{G}_i|E\right)\right) = \mathbb{E}_{\pi'} u\left(\left(\check{G}_i|S\right)\right) = s'_i A - (1 - s'_i)B \quad (10)$$

En remplaçant cette valeur dans (9), et en développant, nous obtenons que la condition pour que $V(E) > \mathbb{E}_{\pi'} u((\check{G}_i|S))$ est qu'il éprouve une aversion pour l'ambiguïté qui ne soit pas nulle, i.e. $\mu > 0$ et que son degré d'optimisme $\alpha > s'_i$, i.e. à la probabilité conditionnelle de guérir avec le traitement S.

c) Annonce par les autorités que le traitement E procure moins de gain que S.

Cette situation peut apparaître si par exemple les autorités font apparaître que le protocole E peut engendrer de forts effets secondaires susceptibles de mettre en jeu la vie des patients sans que la probabilité de guérison soit plus élevée qu'avec le traitement S. On considèrera alors que : $\mathbb{E}_{\pi} u((\check{G}_i|E)) < \mathbb{E}_{\pi'} u((\check{G}_i|S))$.

Soit comme précédemment que :

$$\mu \alpha A - \mu(1 - \alpha)B + (1 - \mu)\mathbb{E}_{\pi} u((\check{G}_i|E)) > \mathbb{E}_{\pi'} u((\check{G}_i|S))$$

Mais à présent, on ne peut plus substituer les deux espérances et par conséquent :

$$\mu \alpha A - \mu(1 - \alpha)B + (1 - \mu)(e'_i A - (1 - e'_i)B) > s'_i A - (1 - s'_i)B$$

En développant :

$$\mu((\alpha - e'_i)(A + B) > (s'_i - e'_i)(A + B), \text{ soit :}$$

$$\mu((\alpha - e'_i) > (s'_i - e'_i),$$

Ainsi, on dégage deux conditions pour que $V(E) > \mathbb{E}_{\pi'} u((\check{G}_i|S))$ lorsque $\mathbb{E}_{\pi'} u((\check{G}_i|S)) > \mathbb{E}_{\pi} u((\check{G}_i|E))$ et $(s'_i > e'_i$:

i)

$$\mu > \frac{(s'_i - e'_i)}{(\alpha - e'_i)}$$

ii) Pour $\alpha > e'_i$ et on notera que la condition pour que la condition 1 soit respectée comme $\mu < 1$ est que

$$\frac{(s'_i - e'_i)}{(\alpha - e'_i)} < 1 \text{ et } \alpha > s'_i$$

Nous retrouvons la même condition que dans le deuxième cas : il faut que le degré d'optimisme dans la guérison soit supérieur à la probabilité de guérir avec le protocole standard S.

DOCUMENTS DE TRAVAIL GREDEG PARUS EN 2020
GREDEG Working Papers Released in 2020

- 2020-01 SAMIRA DEMARIA & SANDRA RIGOT
Taking on Board the Long-term Horizon in Financial and Accounting Literature
- 2020-02 GÉRARD MONDELLO, ELENA SINELNIKOVA & PAVEL TRUNIN
Macro and Micro Implications of the Introduction of Central Bank Digital Currencies: An Overview
- 2020-03 GÉRARD MONDELLO & NISSAF BEN AYED
Agency Theory and Bank Governance: A Study of the Effectiveness of CEO's Remuneration for Risk Taking
- 2020-04 NICOLAS BRISSET
Capital et idéologie : une critique
- 2020-05 GIUSEPPE ATTANASI, ALESSANDRO BUCCIOL, SIMONA CICOGNANI & NATALIA MONTINARI
The Italian North-South Divide in Perceived Dishonesty: A Matter of Trust?
- 2020-06 GIUSEPPE ATTANASI, KENE BOUN MY, ANDREA GUIDO & MATHIEU LEFEBVRE
Controlling Monopoly Power in a Double-Auction Market Experiment
- 2020-07 VERA BARINOVA, SYLVIE ROCHHIA & STEPAN ZEMTSOV
How to Attract Highly Skilled Migrants into The Russian Regions
- 2020-08 GUILHEM LECOUTEUX
Welfare Economics in Large Worlds: Welfare and Public Policies in an Uncertain Environment
- 2020-09 RAPHAËL CHIAPPINI, SAMIRA DEMARIA, BENJAMIN MONTMARTIN & SOPHIE POMMET
Can Direct Innovation Subsidies Relax SMEs' Credit Constraints?
- 2020-10 GIUSEPPE ATTANASI, SAMUELE CENTORRINO & ELENA MANZONI
Zero-Intelligence vs. Human Agents: An Experimental Analysis of the Efficiency of Double Auctions and Over-the-Counter Markets of Varying Sizes
- 2020-11 JEAN-LUC GAFFARD
Entrepreneuriat et créativité : du détournement à la création de valeur
- 2020-12 MICHAËL ASSOUS, MURIEL DAL PONT LEGRAND & SONIA MANSERI
Samuelson's Neoclassical Synthesis in the Context of Growth Economics, 1956-1967
- 2020-13 FRÉDÉRIC MARTY
Is the Consumer Welfare Obsolete? A European Union Competition Law Perspective
- 2020-14 CHARLES AYOUBI, SANDRA BARBOSU, MICHELE PEZZONI & FABIANA VISENTIN
What Matters in Funding: The Value of Research Coherence and Alignment in Evaluators' Decisions
- 2020-15 GIUSEPPE ATTANASI, CLAIRE RIMBAUD & MARIE-CLAIRE VILLEVAL
Guilt Aversion in (New) Games: the Role of Vulnerability
- 2020-16 FRÉDÉRIC MARTY
L'approche plus économique en matière d'application des règles de concurrence
- 2020-17 MICHAËL ASSOUS, OLIVIER BRUNO, VINCENT CARRET & MURIEL DAL PONT LEGRAND
Expectations and Full Employment: Hansen, Samuelson and Lange
- 2020-18 GÉRARD MONDELLO
Strict Liability vs Negligence: Is Economic Efficiency a Relevant Comparison Criterion?
- 2020-19 GÉRARD MONDELLO
Construction de systèmes de croyances et éthique médicale: les controverses autour du Covid-19