

UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2021

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**COVID-19 en Hauts de France : Quel impact sur les prescriptions et le
ressenti des médecins généralistes ?**

Présentée et soutenue publiquement le 14 octobre 2021 à 18h00
au Pôle Formation
par **Louis RIGOLLE**

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Marc LAMBERT

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Denis DELEPLANQUE

Madame le Docteur Ilka ENGELMANN

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Guy-Serge KESSY

I. Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs

II. Listes des abréviations

ARA2 : Antagonistes des Récepteurs de l'Angiotensine 2

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicaments et des produits de santé

ARN : Acide Ribonucléique

DREES : Direction de la Recherche, des Études, de l'Évaluation et des Statistiques

IEC : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion

IHU : Institut Hospitalo-Universitaire

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

SFMU : Société Française de Médecine d'Urgence

SPILF : Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française

III. Tables des matières

I.	Avertissement	1
II.	Listes des abréviations	2
III.	Tables des matières	3
IV.	Résumé	4
V.	Introduction	5
	A. Épidémiologie	5
	B. Virologie	6
	1. Origines.....	6
	2. Transmission et stabilité	6
	3. Variants.....	7
	C. Clinique	7
	1. Physiopathologie	7
	2. Présentation clinique et atteintes d'organes	10
	D. Thérapeutique	12
	1. Perspectives thérapeutiques.....	12
	2. Hydroxychloroquine et azithromycine.....	12
	3. Recommandations thérapeutiques en médecine de ville.	13
	4. Vaccins	14
VI.	Méthodes	15
VII.	Résultats	16
	A. Caractéristiques de l'échantillon	16
	1. Participation des médecins généralistes	16
	2. Caractéristiques des médecins répondeurs.....	16
	3. Habitudes de prescription avant la crise sanitaire.....	20
	B. Changements dus à la crise sanitaire	20
	1. Changement d'organisation.	20
	2. Modification des prescriptions entre mars et mai 2020	22
	3. Ressenti des médecins généralistes.	24
VIII.	Discussion	25
	A. Baisse de l'activité et des prescriptions	25
	B. Modification des prescriptions.	26
	1. Azythromycine.....	26
	2. Hydroxychloroquine	27
	3. Autres traitements	28
	C. Impact de la crise sanitaire sur les médecins généralistes	29
	1. Difficultés organisationnelles.....	30
	2. Difficultés au niveau diagnostic.....	30
	3. Difficulté de la prise en charge thérapeutique.....	31
	D. Limites et forces de l'étude	32
	1. Limites.....	32
	2. Forces.....	32
IX.	Conclusion	33
X.	Références	34
XI.	Annexes	40

IV. Résumé

Le 31 Décembre 2019, la commission sanitaire municipale de Wuhan (Chine), signale un groupe de pneumonie, par la suite un nouveau coronavirus est identifié : le SARS-CoV-2. L'Organisation mondiale de la Santé (OMS) déclare que la COVID-19 peut être qualifiée de pandémie devant les niveaux alarmants de propagation et de sévérité de la maladie le 11 mars 2020. L'objectif de cette étude était d'étudier et d'analyser l'impact de la crise sanitaire sur les prescriptions et sur le ressenti des médecins généralistes installés en Hauts-de-France.

Il s'agissait d'une étude rétrospective, quantitative, descriptive par questionnaire. L'étude était destinée aux médecins généralistes installés dans la région Hauts-de-France.

Le nombre initial de réponses au questionnaire était de 47. Après analyse, deux réponses ont été exclues portant le nombre de réponses finales à 45. Entre Mars et Mai 2020, 9 médecins ont prescrit davantage d'Azithromycine, 6 médecins davantage d'Uvedose 100 000 UI, 5 de Lovenox 0,4 mL, 4 d'Amoxicilline – Acide clavulanique, 3 d'Amoxicilline, 3 de Rubozinc, et 1 de Montelukast. 13 médecins ont modifié leurs habitudes de prescription, tandis 32 médecins n'ont pas vu de changement dans leurs prescriptions. 17 médecins ont reçu des demandes de prescription d'hydroxychloroquine de la part des patients et 1 médecin parmi eux l'ont prescrite devant cette demande, étant un potentiel traitement de la COVID-19. 4 médecins estiment avoir été influencés dans leur manière de prescrire par les médias. De façon générale un tiers des réponders estiment avoir été influencé par des facteurs extérieurs dans leur manière de prescrire, ces facteurs étant les médias, les confrères, les recommandations et les patients. 30 médecins réponders estiment avoir rencontrés des difficultés dans l'exercice de la médecine et 29 médecins estiment ne pas avoir été suffisamment accompagné durant le premier confinement.

L'apparition d'une nouvelle maladie a obligé les médecins généralistes à s'adapter. Malgré une baisse d'activité durant la première vague, ceux-ci ont rencontrés des difficultés d'un point de vue organisationnel avec la mise en place d'adaptations structurelles et dans leur façon de consulter avec l'avènement de la téléconsultation, mais aussi dans leur exercice de la médecine avec des difficultés liés à la prise en charge diagnostique mais également thérapeutique entraînant un changement de rapport dans la relation médecin-malade.

V. Introduction

Le 31 Décembre 2019, la commission sanitaire municipale de Wuhan (Chine), signale un groupe de pneumonie, par la suite un nouveau coronavirus est identifié : le SARS-CoV-2 (1). L'Organisation mondiale de la Santé (OMS) déclare que la COVID-19 peut être qualifiée de pandémie devant les niveaux alarmants de propagation et de sévérité de la maladie le 11 mars 2020 (1).

Le SARS-CoV-2 appartient à la famille des coronavirus, virus à ARN qui sont entourés d'une capsule de protéine en forme de couronne. Ces virus sont très répandus et sont associés à des rhino-pharyngites et des symptômes grippaux bénins (2).

La transmission du SARS-CoV-2 se fait par deux voies, soit par contact direct avec la personne infectée ou une surface qu'elle a contaminée, soit par transmission aérienne du virus via gouttelettes suite à éternuement ou toux, le virus se situe au niveau des voies aériennes supérieures et potentiellement inférieures, la transmission est possible par les personnes asymptomatique (3,4).

A. Épidémiologie

En France, au 5 Juillet 2021, 5 786 999 cas confirmés de COVID-19 ont été retrouvés, pour 111 226 décès dont 84 743 à l'hôpital.

Dans le monde, le bilan s'élève à 181 715 917 cas confirmés dont 33 119 770 pour les pays de l'union européenne, pour 3 933 152 décès dont 738 958 pour les pays de l'union européenne (5).

B. Virologie

1. Origines

Les coronavirus (CoVs) sont divisés en quatre genres (*AlphaCoVs*, *BetaCoVs*, *GammaCoVs* et *DeltaCoVs*) (6). Sept coronavirus sont connus comme étant responsables d'infections humaines, deux *alphacoronavirus* (HCoV-NL63, HCoV-229E) et cinq *betacoronavirus* (HCoV-OC43, HCoV-HKU1, SARS-CoV-1, SARS-CoV-2, MERS-CoV) (7).

Le SARS-CoV-2 appartient aux virus apparentés aux SARS-CoV dont le réservoir est la chauve-souris, le génome du SARS-CoV-2 présente 96% d'homologie avec le RaTG13-CoV qui est un coronavirus de la chauve-souris (8).

Le SARS-CoV-2 est une anthroozoonose, les lieux de vie des chauve-souris étant éloignés des communautés humaines, le passage inter-espèce a probablement nécessité un hôte intermédiaire, comme cela a pu être le cas pour le SARS-CoV1 et le MERS-CoV. Ayant retrouvé une souche du coronavirus très proche phylogénétiquement chez le pangolin (92% d'homologie) (9), ce mammifère pourrait être l'hôte intermédiaire.

2. Transmission et stabilité

La transmission du virus est favorisée par sa survie qui peut atteindre plusieurs jours sur des surfaces inertes, et celui-ci persiste également pendant au moins trois heures après aérosolisation expérimentale (3).

L'ARN viral a également été détecté dans les selles (10) et sang de patients hospitalisés (11). Cependant, il n'existe pas de preuve de transmission oro-fécale significative, de même que la transmission intra utérine bien que décrite dans quelques cas (12). Par ailleurs, l'isolement de l'ARN viral dans les urines reste peu décrite (13).

3. Variants

Le SARS-CoV-2 a connu plusieurs variants. La première mutation D614G émergente en Février 2020 a contribué à rendre le variant G614, le variant majoritaire en France en quelques semaines. La charge virale associée à ce variant, qui était détectée dans les voies respiratoires était alors plus élevée mais sans détecter une sévérité plus importante (14).

La nouvelle mutation N501Y découverte en novembre 2020 en Angleterre dit variant Alpha, lié à une modification concernant la protéine SPIKE est associée à une transmissibilité plus importante (75%) sans sévérité plus importante (15).

Le variant B.1.617.2, dit le variant Delta a été détecté pour la première fois en Inde en Décembre 2020 et a représenté le variant majoritaire en Inde mi-avril 2021. Ce variant est lui aussi associé à des modifications concernant la protéine Spike (16). Fin-Juillet ce variant représente 87% des séquences disposées dans GISEAD à l'échelle internationale, ce variant est associé avec R effectif supérieur à celui des souches virales de références (97%) et du variant alpha (55%) et s'associerait avec une charge virale détectable plus élevés chez les patients atteints du variant delta.

C. Clinique

1. Physiopathologie

Le virus pénètre la cellule hôte via sa protéine Spike (S) qui utilise le récepteur ACE2 (dont sa fonction première est de dégrader l'angiotensine II). Cette liaison entraîne une modification conformationnelle de la protéine S qui suite à l'intervention de la protéase membranaire TMPRSS2, permet l'endocytose puis la fusion membranaire (17).

Suite à cette fusion, le virus largue sa nucléocapside dans le cytosol de la cellule hôte, puis le gène de la réplicase est traduit en deux polyprotéines clivées par la suite en de nombreuses protéines, et celle-ci vont former un complexe de réplication et de transcription. Ce complexe va permettre de répliquer l'ARN viral, et va également assurer la production des protéines de structure. Puis cet ARN sera combiné avec la protéine N pour former la nucléocapside et l'assemblage avec les glycoprotéines d'enveloppe permet le bourgeonnement de nouvelles particules virales (17).

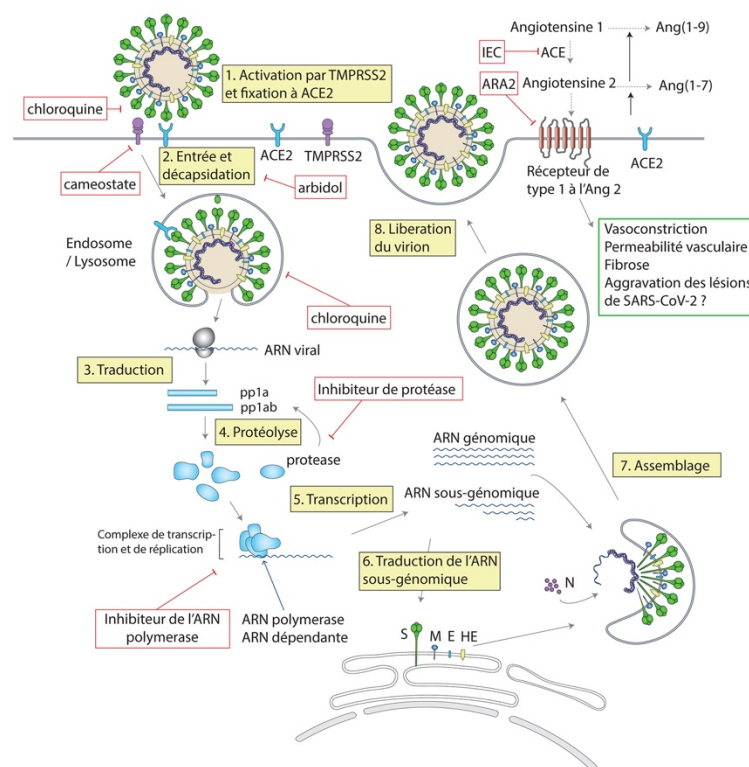


Figure 1 : Représentation de l'entrée du SARS-CoV-2 dans la cellule, et sa réplication (17)

La réponse immunitaire immédiate au SARS-CoV-2 est encore peu connue. L'infection des cellules hôtes entraînerait la sécrétion de cytokines (TNF- α , IL-1, IL-6) qui induirait une hyperperméabilité capillaire et une attraction des cellules inflammatoires, et la sécrétion d'interféron de type 1 (IFN-1) qui en promouvant l'expression de gènes cibles

permettrait d'inhiber la réplication virale, de protéger les cellules non-infectées et de stimuler l'immunité lymphocytaire antivirale conduisant la lyse des cellules infectées.

L'inefficacité de la réponse immunitaire immédiate entraîne une amplification de celle-ci, responsable d'une aggravation clinique chez certains patients huit jours après l'apparition des symptômes, où l'on peut retrouver une hypersécrétion cytokinique (18), une lymphopénie CD4 et CD8 (19), et une réponse humorale (10).

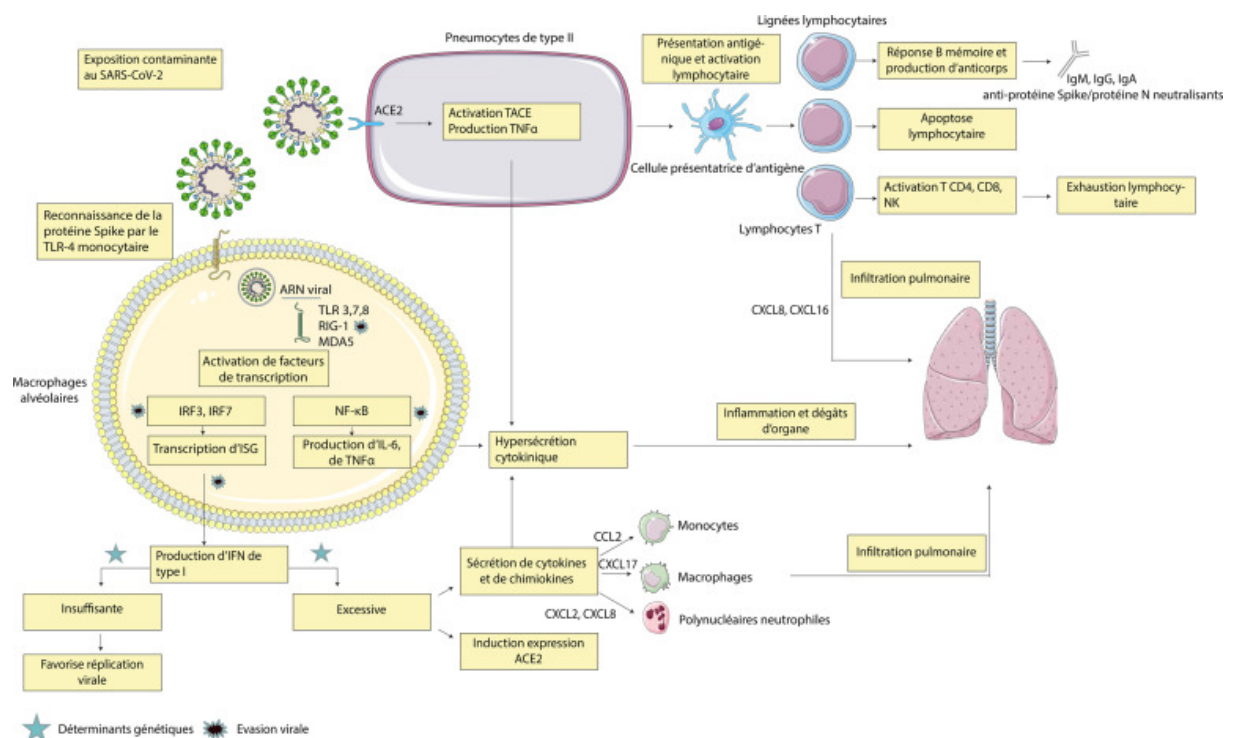


Figure 2 : Mécanisme suspectés de la réaction immunitaire dans l'infection par le SARS-CoV-2 (17)

Et suite à cette hypersécrétion cytokinique, il en résulte une activation de la coagulation par le biais de certaines d'entre elles (notamment IL-1, IL-6, TNF α) entraînant une hypercoagulabilité (20).

2. Présentation clinique et atteintes d'organes

a) Présentation clinique.

Les manifestations cliniques de la maladie sont comparables à celle d'une virose respiratoire, pouvant aller d'une atteinte respiratoire haute bénigne à la pneumopathie sévère, les symptômes retrouvés sont la toux, la fièvre et la dyspnée. Des signes digestifs et des céphalées peuvent les accompagner.

La survenue de troubles du goût (dysgueusie) et de l'odorat (hyposmie, anosmie) sont des signes très évocateurs (21).

b) Tropisme respiratoire

Le SARS-CoV-2 peut infecter les pneumocytes qui expriment l'ACE2 et peut provoquer une réaction inflammatoire se traduisant par une détresse respiratoire pouvant aboutir dans sa forme la plus grave à un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) (22).

L'analyse histologique des poumons infectés montraient des inclusions virales, des infiltrats interstitiels, des lésions d'œdème pulmonaire ainsi que des thromboses s'apparentant le plus souvent à une microangiopathie thrombotique (23).

c) Tropisme et lésions du tube digestif

Le SARS-CoV-2 est capable d'infecter les entérocytes humains, il est retrouvé dans les selles, il peut donner des tableaux compatibles avec une gastro entérite aigue (24)

d) Invasion hépatocytaire et lésion hépatique

Les données histologiques retrouvent des foies œdématiés, et infiltrés par des cellules inflammatoires mais aucune inclusion virale n'a été rapportée (25). Certains auteurs

évoque davantage une cause multifactorielle des atteintes hépatiques plutôt qu'une invasion virale hépatocytaire (26).

e) Neuro-invasion et lésions neurologiques

Aujourd'hui il n'existe pas de preuve d'un tropisme neurologique du SARS-CoV-2, de rares cas d'encéphalite à SARS-CoV-2 retrouvés dans le LCR ont été décrites (27).

f) Tropisme rénal et néphropathie

Une insuffisance rénale aigue est fréquemment rapportée. Une protéinurie ou une hématurie sont aussi fréquente (28).

Au niveau histologique, des lésions de nécrose tubulaire aigues, quelques dépôts tubulaires d'hémosidérine et parfois la présence de myoglobine ont été décrites dans les tubules. Et des lésions de hyalinose segmentaire et focale ont été décrites (29).

g) Tropisme cardiaque.

Plusieurs cas de myocardites ont été rapportées, des insuffisances cardiaques et des atteintes myocardique ont été décrites (30,31).

Cependant aucune trace d'ARN viral n'a pu être isolé dans les cellules cardiaques jusqu'à présent (23).

h) Atteintes endothéliales

Les cellules endothéliales expriment l'ACE2, des inclusions virales ont été retrouvées dans ces cellules (32).

i) Atteinte dermatologique.

Les atteintes cutanées décrites sont inflammatoires (érythèmes, vésicules) mais aussi vasculaires (purpuras), qui peuvent être secondaire à la réponse inflammatoire dérégulée comme à l'état d'hypercoagulabilité (33).

D. Thérapeutique

1. Perspectives thérapeutiques

Certains traitements en cours d'évaluation sont des traitements immunomodulateurs :

- Hydroxychloroquine : son activité immunomodulatrice est déjà utilisée dans des cas de maladies auto immunes. Celle-ci conduit à la diminution de la sécrétion d'IFN-I et des cytokines inflammatoire, mais également à la régulation de l'activation lymphocytaire T (34,35)
- Corticothérapie : par ses effet immunosuppresseurs étendus, même si pas bénéfique dans d'autres pneumopathies virales compliquées de SDRA (36)
- Perfusions d'immunoglobulines humaines
- Biothérapies : antagonistes du récepteur d'IL-6
- Colchicine
- Ivermectine

D'autres traitements visent à empêcher le virus à entrer dans la cellule hôte comme l'hydroxychloroquine, umifenovir.

2. Hydroxychloroquine et azithromycine.

En Avril 2020, une étude réalisé par l'IHU de Marseille montrait que l'administration d'une association d'hydroxychloroquine et azithromycine entraînait une baisse

significative de la mortalité (37), cette étude fut appuyé par l'effet in vitro démontré par ces deux médicaments (38,39).

Alors que la communauté scientifique se posait la question de la validité interne et externe de cette étude, l'espace médiatique s'est emparé de ce travail et s'est empressé à le commenter entraînant de nombreuses polémiques, encore vivaces plusieurs mois après, concernant ce traitement. L'ANSM suspend par précaution en mai 2020 les essais cliniques évaluant l'hydroxychloroquine (40).

En Janvier 2021, un article publié par l'équipe de l'IHU de Marseille remettait en question l'efficacité de cette association (41), pour se rétracter quelques semaines plus tard.

3. Recommandations thérapeutiques en médecine de ville.

Le traitement de support standard (symptomatique) était la règle quelle que soit la gravité hors présentation particulière en médecine de ville et ce dès le début de la crise sanitaire (42).

Dès Avril 2020, plusieurs recommandations ont été faites, notamment sur l'utilisation recommandée des héparines de bas poids moléculaire à dose préventive chez les patients alités symptomatiques (43), et sur les antibiothérapies. En mars 2020, la SFMU, associée à la SPILF recommandait l'usage de l'amoxicilline-acide clavulanique ou de l'azithromycine si dyspnée en premier plan devant une suspicion de pneumopathie communautaire surinfectant une atteinte virale en ville (44).

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens ont été proscrit dès mars 2020 devant des effets indésirables graves signalés (45). Il n'y avait pas d'indications à suspendre les traitements par ARA2, IEC et corticoïdes (46,47).

En Mai 2020, devant une absence de preuve de l'efficacité clinique et de l'innocuité de l'hydroxychloroquine et de la chloroquine chez des patients atteints de COVID-19 retrouvés dans certaines études (48), le haut conseil de santé publique recommande de ne pas utiliser l'hydroxychloroquine (seule ou associée à un macrolide) dans le traitement du COVID-19 (49).

4. Vaccins

Plusieurs vaccins ont été mis sur le marché, ils sont évalués par leur efficacité à réduire la survenue de forme grave. Le vaccin Pfizer (BNT162b2) et le vaccin Moderna (mRNA-1273) sont des vaccins à ARN messenger, les résultats des données préliminaires sont probants avec plus de 95% d'efficacité pour le premier et 94,5% d'efficacité pour le second, le vaccin Pfizer est le premier à arriver en France en janvier 2021 (50)(51).

Le vaccin Oxford / AstraZeneca et le vaccin SputnikV utilisent un vecteur viral, un adénovirus modifié pour présenter la protéine Spike du Covid-19 et ainsi induire une réponse immunitaire, l'efficacité serait de 70% pour le premier et 90% pour le second (52,53). Le vaccin Janssen fonctionne lui aussi de la même manière.

L'objectif de cette étude était d'étudier et d'analyser l'impact de la crise sanitaire sur les prescriptions et sur le ressenti des médecins généralistes installés en Hauts-de-France.

VI. Méthodes

Il s'agissait d'une étude rétrospective, quantitative, descriptive par questionnaire. L'étude était destinée aux médecins généralistes installés dans la région Hauts-de-France.

Le questionnaire était anonyme et comprenait 15 questions fermées à choix uniques, 3 questions fermées à choix multiples, et 13 questions ouvertes.

Le questionnaire a été créé via Google Forms® et partagé par l'intermédiaire de la plateforme Facebook®, par mail, ainsi que par format papier suite à quelques demandes le 1^{er} Mars 2021. Une demande de diffusion a été effectuée auprès du Collège des enseignants de médecine générale de Lille, restée sans suite.

Plusieurs relances ont été effectuées, le questionnaire a été clôturé le 1^{er} juin 2021

L'ensemble des données ont été recueillies sur un tableau Excel®, un codage manuel a été réalisé.

VII. Résultats

A. Caractéristiques de l'échantillon

1. Participation des médecins généralistes

Le nombre initial de réponses au questionnaire était de 47. Après analyse, deux réponses ont été exclues portant le nombre de réponses finales à 45.

Le nombre de médecins généralistes installés dans les hauts de France s'élève à 5388 en mai 2021 (54).

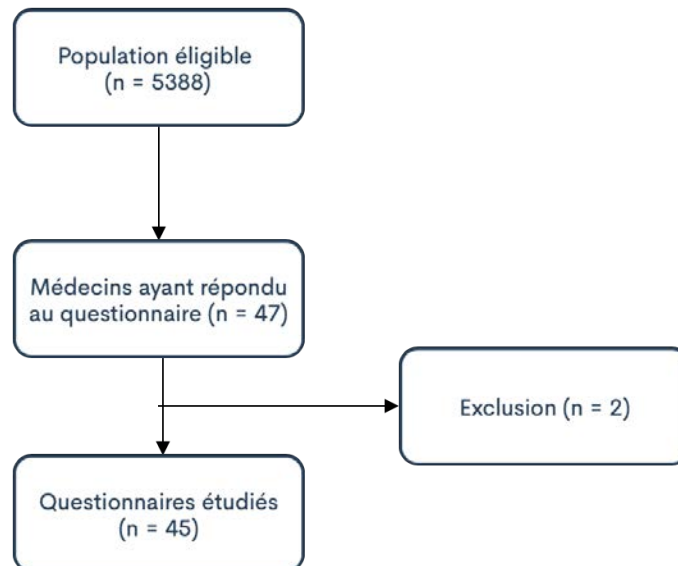


Figure 3 : Diagramme de flux

2. Caractéristiques des médecins répondants.

67% des médecins répondants sont des hommes, les âges des répondants sont équilibrés.

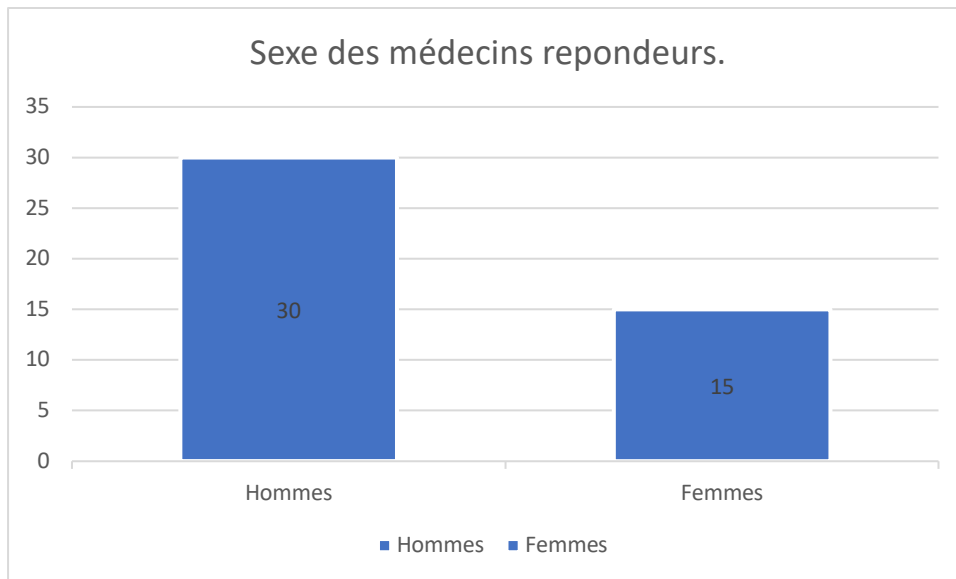


Figure 4 : Sexe des médecins répondeurs

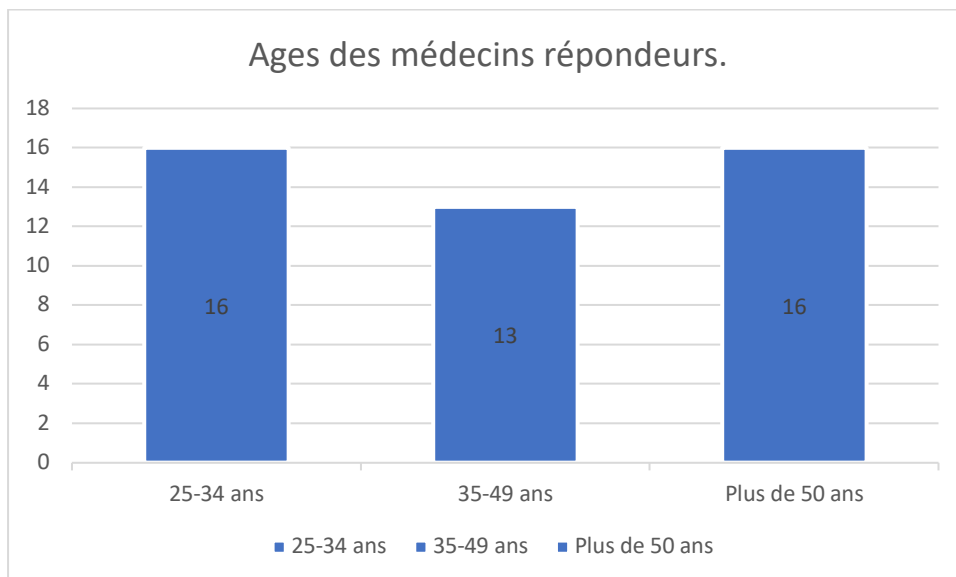


Figure 5 : Âges de médecins répondeurs

28 personnes exerçaient dans le Pas de calais, 13 dans le Nord, et 1 personne dans l'Aisne.

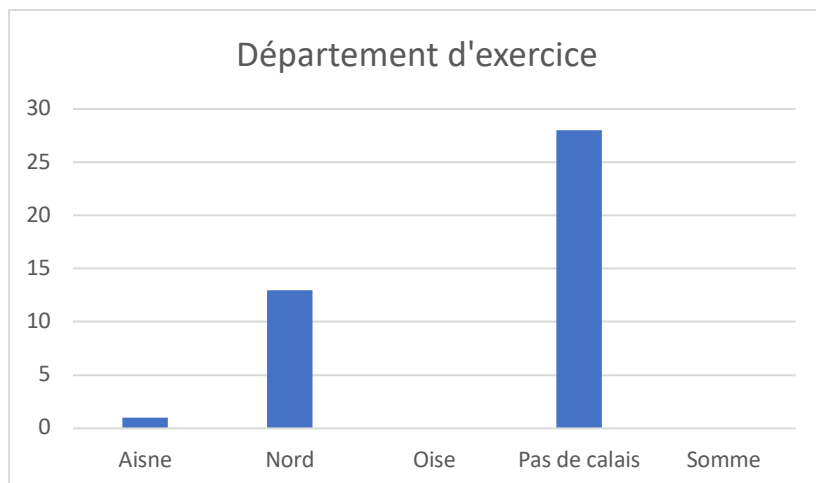


Figure 6 : Département d'exercice.

26 médecins étaient installés depuis moins de 10 ans, 7 médecins étaient installés depuis plus de 10 ans, et 12 étaient installés depuis plus de 20 ans. Un seul médecin exerçait une activité salariale, les autres médecins exerçaient une activité exclusivement libérale. 28 médecins exerçaient en cabinet de groupe, 9 en maison de santé pluridisciplinaires, 6 en cabinet seul, et 2 en clinique.

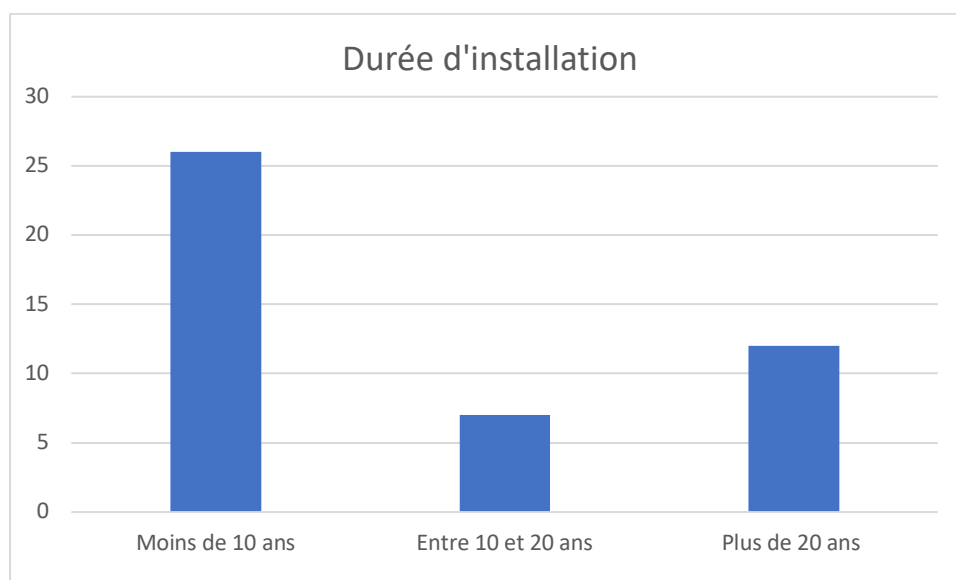


Figure 7 : Durée d'installation

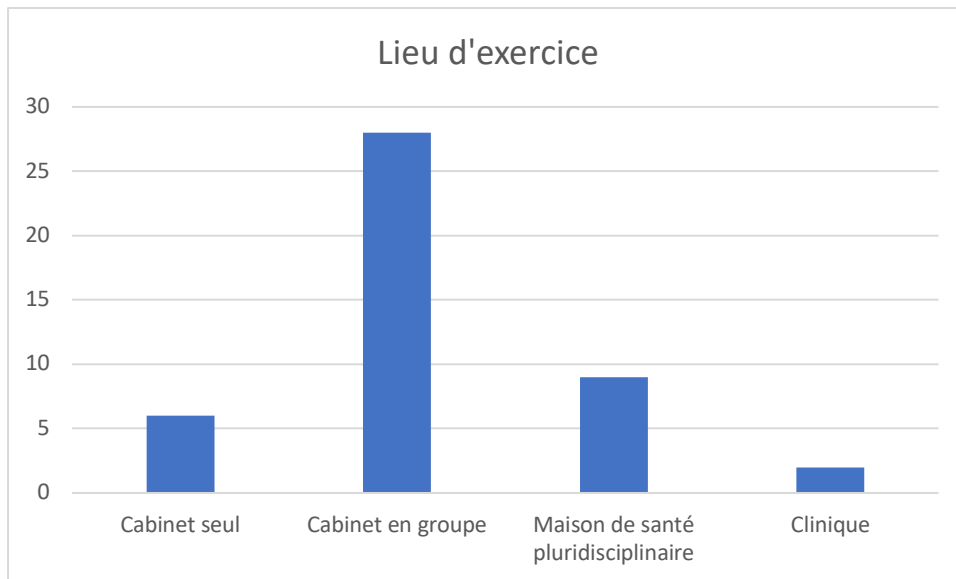


Figure 8 : Lieu d'exercice

Avant la crise sanitaire, 31 médecins exerçaient uniquement sur rendez-vous, 13 avec et sans rendez-vous, et un seul médecin exerçait que sur rendez-vous. 5 médecins étaient équipés en matériel pour téléconsultation.

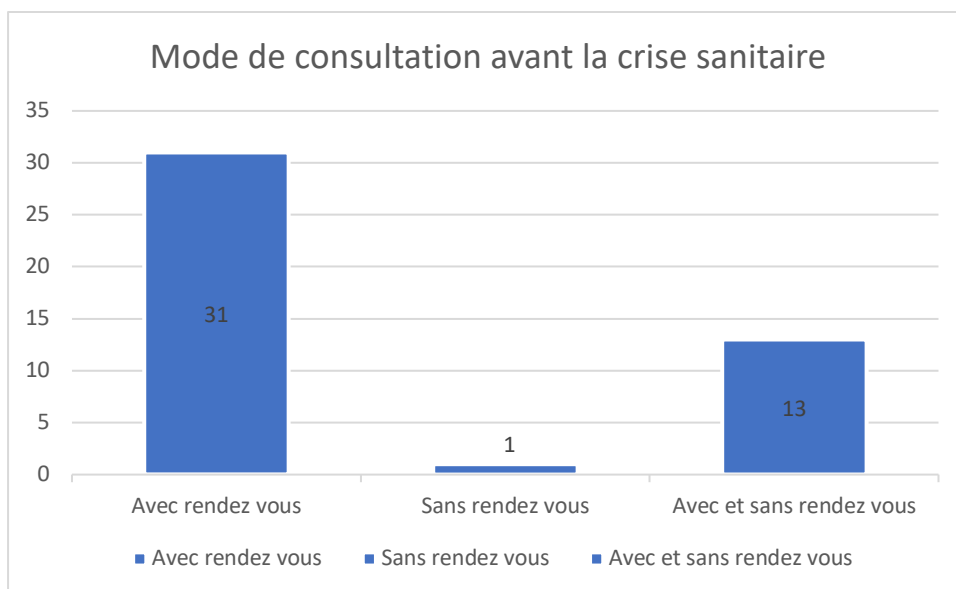


Figure 9 : Mode de consultation avant la crise sanitaire

3. Habitudes de prescription avant la crise sanitaire

L'amoxicilline, l'amoxicilline – acide clavulanique et l'uvédose 100 000 UI étaient les médicaments les plus régulièrement prescrits par les médecins interrogés. Concernant l'azithromycine, 42% des médecins interrogés prescrivaient cet antibiotique de façon régulière. 44% des médecins interrogés prescrivaient de façon régulière du Lovenox 0,4mL.

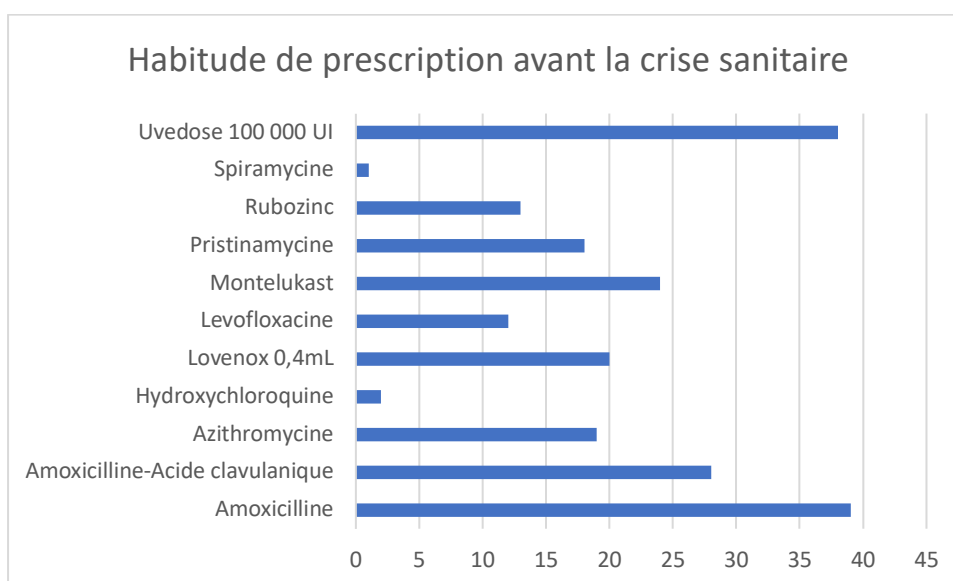


Figure 10 : Habitude de prescription avant la crise sanitaire

Concernant l'hydroxychloroquine, 22 médecins répondants l'avait déjà prescrite, dans des cas de renouvellement de traitement dans le cadre de lupus ou de polyarthrite rhumatoïde.

B. Changements dus à la crise sanitaire

1. Changement d'organisation.

Durant la crise sanitaire, 41 médecins interrogés exerçaient sur rendez-vous, 1 sans rendez-vous et 3 avec et sans rendez-vous.

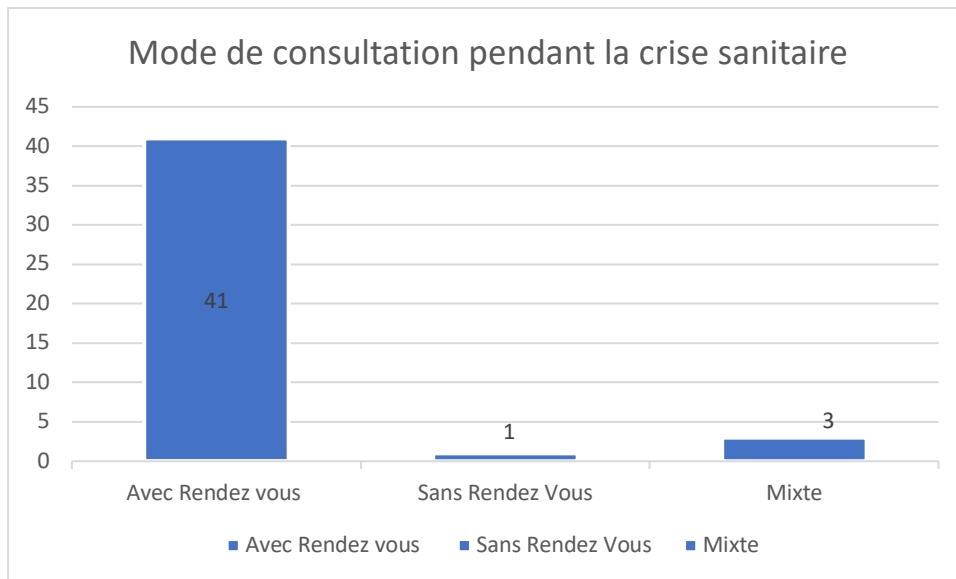


Figure 11 : Mode de consultation pendant la crise sanitaire

22 médecins répondants avaient investi dans du matériel de téléconsultation, 8 médecins étaient déjà équipés. 7 médecins ont reçu de l'aide financière pour cette installation. 34 (75%) personnes ont pratiqué de la téléconsultation durant cette période. 14 médecins ont participé à des gardes COVID en ville, 3 en hôpital et 28 n'y ont pas participé.

Les interlocuteurs des médecins répondants étaient représentés par les confrères, l'Agence régionale de santé, les syndicats, les unions régionales de professionnels de santé, l'ordre des médecins et la presse.

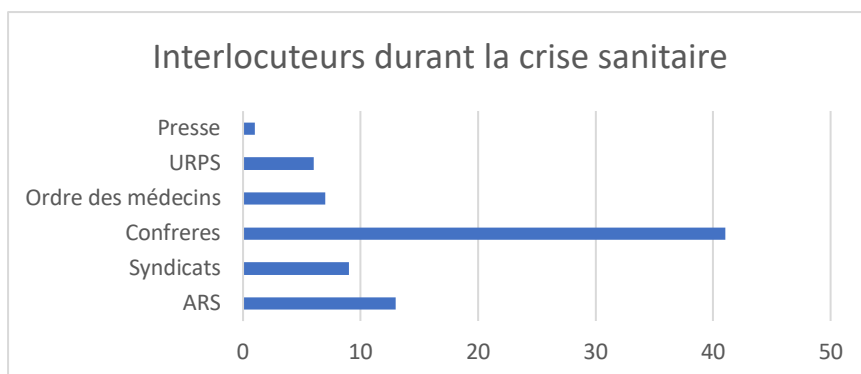


Figure 12 : Interlocuteurs durant la crise sanitaire

La nature des échanges concernait l'organisation du cabinet, de la prise en charge thérapeutique du COVID-19 avec discussion de la place des macrolides et de l'hydroxychloroquine, et du maintien de certains traitements (comme les IEC/ARA 2 et AINS).

2. Modification des prescriptions entre mars et mai 2020

Durant cette période, 9 médecins ont prescrit davantage d'Azithromycine, 6 médecins davantage d'Uvedose 100 000 UI, 5 de Lovenox 0,4 mL, 4 d'Amoxicilline – Acide clavulanique, 3 d'Amoxicilline, 3 de Rubozinc, et 1 de Montelukast.

13 médecins ont modifié leurs habitudes de prescription, tandis 32 médecins n'ont pas vu de changement dans leurs prescriptions.

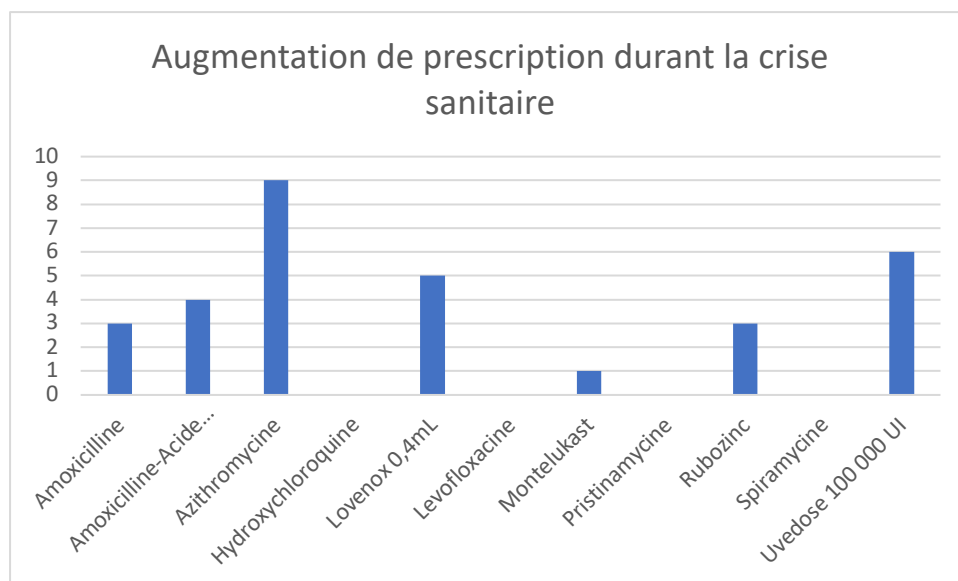


Figure 13 : Augmentation de prescription durant la crise sanitaire

L'azithomycine et l'amoxicilline – acide clavulanique était davantage prescrite devant les recommandations publiées concernant des surinfections d'états grippaux, ainsi que sur des retours d'expériences de confrères.

L'uvédose 100 000 UI aurait eu un potentiel effet favorable sur le COVID-19 motivant cette prescription, cette supplémentation vitaminique aurait été également réclamée par des patients tout comme le Rubozinc.

17 médecins ont reçu des demandes de prescription d'hydroxychloroquine de la part des patients et 1 médecin parmi eux l'ont prescrite devant cette demande, étant un potentiel traitement de la COVID-19.

2 médecins ont reçu des demandes d'arrêt de travail inhabituelles, 3 médecins se sont vu réclamer des prescriptions non justifiées d'antibiotique (Azithromycine). Des demandes d'anxiolytiques, de masques, de prescriptions de sport, de vitamines, et d'homéopathie ont également été formulées.

4 médecins estiment avoir été influencés dans leur manière de prescrire par les médias. De façon générale un tiers des répondeurs estiment avoir été influencé par des facteurs extérieurs dans leur manière de prescrire, ces facteurs étant les médias, les confrères, les recommandations et les patients.

30 médecins répondeurs estiment avoir rencontrés des difficultés dans l'exercice de la médecine. Les difficultés rencontrées étaient :

- Passage à la téléconsultation, et gestion du téléphone
- Organisation du cabinet et de son activité
- Prise en charge des patients, changement de recommandation fréquents, difficulté au diagnostic
- Accessibilité des examens paracliniques et des spécialistes
- Arrêt du suivi de certains patients avec perte de chance

3. Ressenti des médecins généralistes.

Après le premier confinement, 26 médecins ont repris une activité comparable à celle qu'ils ont connu avant, 16 médecins ont vu leur activité baisser, et 3 médecins ont vu leur activité augmenter.

29 médecins estiment ne pas avoir été suffisamment accompagné durant le premier confinement. Ceux-ci regrettent l'absence de directives claires, avec un manque global de communication de la part du gouvernement et des autorités sanitaires pouvant conduire à être davantage informé via les médias que par ces structures. Ce manque d'information fait évoquer à un médecin répondeur une perte de crédibilité ressenti vis-à-vis de ses patients.

VIII. Discussion

A. Baisse de l'activité et des prescriptions.

Sur l'échantillon examiné, une majorité d'entre eux n'ont pas modifié leurs habitudes de prescription, et 18 d'entre eux soulignent une baisse d'activité. En France, on estime que l'activité en médecine générale a diminué de 30% sur cette période (55). Cette diminution d'activité associée à un confinement général de la population conduisant une baisse de la circulation des virus saisonniers « classiques », a entraîné de facto une baisse des prescriptions.

En France, une forte baisse de consommation médicamenteuse pouvant être prescrit en aigu comme en chronique a été observée, avec une baisse de 64% de la corticothérapie orale, une baisse de 70% des anti inflammatoires non stéroïdiens, une baisse de 37% des antibiotiques systémiques, et une baisse de 13% des inhibiteurs de la pompe à protons (56). Une baisse a aussi été observée pour les traitements nécessitant un recours physique d'un professionnel de santé comme les vaccins (-35% à 75%), les dispositifs intra utérins avec progestatif (-68%), ou le traitement ophtalmologique de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (-40%).

Dans l'échantillon étudié, certains médecins regrettaient l'accès aux spécialistes et aux examens para cliniques difficile durant le premier confinement, en France on observe une baisse de la consommation des produits iodés pour scanner (-66%), des produits de contrastes pour IRM (-67%), et des préparations pour coloscopies (-82%) sur cette période. Ces examens et consultations non pratiquées ont pu entraîner des retards de prise en charge et une perte de chance pour les patients (56).

Confirmant cette baisse de prescription, on a retrouvé une baisse de l'incidence de plusieurs maladies infectieuses (diarrhées aiguë, varicelle, bronchiolite) sur cette période (57) qui serait liée à la mise en application des mesures barrières. Une étude du DREES confirme bien une baisse du temps de travail moyen estimée entre 13% et 24%, et malgré cette baisse la moitié des médecins interrogés sur cette étude ont retrouvé une augmentation de demande de soins liés à la santé mentale (58).

B. Modification des prescriptions.

1. Azythromycine

Sur l'échantillon examiné, 9 médecins ont déclaré avoir davantage prescrit de l'azithromycine durant le premier confinement. Ceux-ci sont majoritairement des hommes (6 d'entre eux), âgés de plus de 50 ans (5 d'entre eux). 7 médecins parmi eux estiment avoir été en difficulté dans leur exercice de la médecine, et 8 estiment ne pas avoir été suffisamment accompagnés.

Les raisons évoquées étaient les suivantes :

- Cet antibiotique était indiqué de façon probabiliste chez les surinfections d'états grippaux
- Un « effet de mode »
- Sur la base de recommandations et de retours de confrères
- Une habitude antérieure à la crise sanitaire à l'utilisation de cet antibiotique sur des tableaux de trachéite

En mars 2020, la SFMU et la SPILF ont publié une recommandation concernant la prise en charge des tableaux de suspicion de pneumopathie aiguë communautaire

durant le premier confinement, il était alors recommandé de débiter une antibiothérapie probabiliste par azithromycine lorsque la dyspnée est au premier plan. Le haut conseil de santé publique publiera en juin 2020, une recommandation de ne pas prescrire d'azithromycine en première intention devant une suspicion d'infection respiratoire basse (59).

Devant la seule recommandation disponible en début de confinement, les médecins prescripteurs, qui la majorité d'entre eux estiment avoir été en difficulté, se sont tournés vers les seuls antibiotiques recommandés qui étaient l'amoxicilline – acide clavulanique et l'azithromycine.

Cette augmentation de prescription retrouvée dans l'échantillon étudiée se retrouve également sur un point de vue national. La prescription d'azithromycine a ainsi connu une augmentation de plus de 70% par rapport aux années précédentes en semaine 13 et 14 (56).

2. Hydroxychloroquine

Un médecin parmi l'échantillon a prescrit de l'hydroxychloroquine suite à la demande de patients durant la crise sanitaire. Celui-ci estime avoir été en difficulté dans son exercice de la médecine devant l'absence d'interlocuteurs et d'accompagnement et devant la pression de certains patients et les polémiques relayées dans les médias.

Accompagnant un « flou » général concernant la question de la prescription d'hydroxychloroquine, la HCSP avait autorisé à titre dérogatoire et temporaire les 5 et 23 mars 2020 la prescription d'hydroxychloroquine dans le cadre des formes sévères

à COVID-19 uniquement en milieu hospitalier, autorisation révoquée le 26 mai 2020 (60).

D'un point de vu national, on estime à environ 41000 le nombre de personnes supplémentaire ayant acquis sur ordonnance un traitement par hydroxychloroquine (ou chloroquine) sur les semaines 12 à 16 par rapport à attendu. Et les personnes ayant bénéficié de ce traitement (sans l'avoir reçu au préalable) était socialement plus favorisée et plus jeune que la population hospitalisée pour COVID-19 (56).

On note également une hausse de 7000% de la prescription de l'association hydroxychloroquine – azythromycine en semaine 13, pour la France entière cette prescription a concerné environ 10000 personnes durant le confinement.

Cette augmentation relative de la prescription d'hydroxychloroquine pourrait s'expliquer par un manque d'une certaine clarté dans les recommandations du moment (traitement non autorisé en ambulatoire mais possible en hôpital), et un corps médical dans la difficulté associé à une médiatisation forte de ce médicament au début du confinement.

3. Autres traitements

Concernant l'amoxicilline et l'amoxicilline – acide clavulanique, on retrouve une augmentation de ces prescriptions (respectivement 3 et 4 médecins), ceux-ci ont été prescrit dans le cadre de suspicion de surinfection des voies aériennes inférieures.

Cinq médecins ont davantage prescrit d'énoxaparine sodique, dans le cadre de patients avec facteur de risques, positif au COVID-19.

L'augmentation de la prescription de vitamine D chez l'échantillon étudié était associée dans certaines études qui montraient que cette administration avait potentiellement un effet favorable sur la survenue de cas grave de COVID-19 (61). De la même manière pour le rubozinc, celui-ci aurait été associé avec un effet potentiellement favorable sur la survenue de cas grave (62).

L'apparition d'une nouvelle maladie non connue, potentiellement dangereuse quel que soit le profil du patient, le contexte inédit qu'est celui d'un confinement national et l'absence de traitement curatif, a pu entraîner les médecins répondants à se tourner vers des médicaments bien connus en médecine de ville et habituellement bien tolérés, dans la prise en charge du COVID-19 dans le but d'éviter les formes graves. L'hydroxychloroquine étant l'un des traitements potentiellement curatifs le plus médiatisé et le plus simple à prescrire en médecine de ville, il aurait été intéressant de préciser le contexte de cette prescription auprès du médecin répondant, car au-delà de l'accès à l'hôpital difficile chez une certaine population, le contexte de vague épidémique de l'époque avec des centres hospitaliers sous tension aurait pu freiner l'ensemble des acteurs à solliciter une hospitalisation et de se tourner alors vers un potentiel traitement ambulatoire.

C. Impact de la crise sanitaire sur les médecins généralistes

Les caractéristiques des médecins ayant déclaré avoir éprouvé des difficultés dans leur exercice de la médecine sont superposables à celles de l'échantillon général, 20

médecins exerçaient en cabinet de groupe (66,6%), 7 en maison de santé pluri disciplinaire (23,4%), 3 en cabinet seul (10%)

Parmi les difficultés évoquées on retrouve trois catégories évoquées par les médecins répondeurs.

1. Difficultés organisationnelles

Parmi ces difficultés on retrouve l'organisation du cabinet, avec adaptation de la salle d'attente, un arrêt des consultations sans rendez-vous pour certains, un manque de masques et de blouse, et un lavage accru des tables d'examen.

Certains évoquent également la difficulté à faire respecter aux patients les gestes barrières durant cette période avec notamment le port du masque.

La mise en place de la téléconsultation en urgence a été vécu comme un obstacle de la part des médecins répondeurs (5 médecins seulement pratiquaient la téléconsultation avant le premier confinement, et ils sont 34 à l'avoir pratiqué durant ce confinement). Les difficultés évoquées sont :

- Adhésion des patients, avec parfois téléconsultation pour motifs inappropriés
- Difficultés d'évaluer la difficulté à distance
- Temps d'adaptation de la part des médecins

Au-delà de cette téléconsultation, il est évoqué la place grandissante des échanges par mail et téléphone auprès des patients et pharmaciens.

2. Difficultés au niveau diagnostic

La présentation clinique du COVID-19 a mis les médecins répondeurs en difficulté, car un syndrome viral classique pouvait se révéler être une infection par le COVID-19, il a

fallu alors ne plus sous-estimer ces tableaux cliniques et surtout expliquer aux patients que leurs symptômes pouvaient provenir d'une infection au COVID-19.

Difficulté aggravée par le manque de test PCR disponible en ambulatoire lors du premier confinement pour confirmer une suspicion d'infection au COVID-19.

3. Difficulté de la prise en charge thérapeutique

Comme évoqué sur la précédente partie, le peu de recommandation et leur caractère changeant ont mis les médecins répondeurs dans la difficulté.

Certains médecins évoquent une perte de crédibilité envers les patients dû à ce manque d'information et le flou concernant les éventuels traitements thérapeutiques.

Le manque d'information de la part du gouvernement envers les médecins généralistes est également reproché par les médecins répondeurs.

Des demandes inhabituelles de la part des patients a été également évoqués par les répondeurs, notamment des demandes d'arrêt de travail, d'anxiolytiques, d'homéopathie, de prescription de sport, et d'ivermectine.

Nous observons que devant cette situation exceptionnelle que l'ensemble des médecins répondeurs ont cherché à s'adapter. Cette adaptation a été difficile car les médecins habitués à avoir un rôle d'expert auprès des patients ont perdu au début de cette épidémie cette expertise auprès des patients. Ce qui a entraîné une modification de la relation médecin-malade avec d'un côté, le médecin recherchant de nouveaux savoirs et d'un autre coté les patients aussi à la recherche d'informations, et le tout dans un contexte difficile.

D. Limites et forces de l'étude

1. Limites

Parmi les limites nous pouvons évoquer la durée du questionnaire avec la présence de question ouvertes qui peut expliquer la principale limite de l'étude qui est le faible échantillonnage.

Par ailleurs nous n'avons pas eu de réponse de la part de médecins installé dans l'Oise et la Somme.

2. Forces

La force de cette étude est marquée par les réponses ouvertes des médecins répondeurs, ceux-ci ont particulièrement développé leurs réponses.

Par ailleurs dans l'échantillon nous retrouvons toutes les classes d'âges et toutes les classes de durée d'installation dans des proportions plus ou moins équivalente.

IX. Conclusion

L'apparition d'une nouvelle maladie a obligé les médecins généralistes à s'adapter. Malgré une baisse d'activité durant la première vague, ceux-ci ont rencontrés des difficultés d'un point de vue organisationnel avec la mise en place d'adaptations structurelles et dans leur façon de consulter avec l'avènement de la téléconsultation, mais aussi dans leur exercice de la médecine avec des difficultés liés à la prise en charge diagnostique mais également thérapeutique entraînant un changement de rapport dans la relation médecin-malade.

Cette relation a également souffert par un manque de recommandations claires proposée par les instances sanitaires gouvernementales et par une médiatisation extrême de cette pandémie.

Avec l'avènement de la vaccination dans la prise en charge de l'infection du COVID-19 et l'émergence de nouveaux variants de plus en plus contagieux, il pourrait être intéressant de recueillir le témoignage des médecins généralistes concernant l'organisation et la mise en place de la vaccination dans leurs cabinets ainsi que leur ressenti concernant l'évolution de l'information délivrée aux patients et à l'ensemble du corps médical de la part des pouvoirs publics.

X. Références

1. COVID-19 – Chronologie de l'action de l'OMS [Internet]. [cité 16 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/detail/27-04-2020-who-timeline---covid-19>
2. Coronavirus et Covid-19 [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 16 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/coronavirus-sars-cov-et-mers-cov>
3. Doremalen N van, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1 [Internet]. *New England Journal of Medicine*. Massachusetts Medical Society; 2020 [cité 16 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.nejm-org.ressources-electroniques.univ-lille.fr/doi/10.1056/NEJMc2004973>
4. Covid-19 : le risque de transmission par des porteurs sains se confirme [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 16 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/actualites-et-evenements/actualites/covid-19-risque-transmission-par-porteurs-sains-confirme>
5. Coronavirus : chiffres clés et évolution de la COVID-19 en France et dans le Monde [Internet]. [cité 18 janv 2021]. Disponible sur: </dossiers/coronavirus-covid-19/coronavirus-chiffres-cles-et-evolution-de-la-covid-19-en-france-et-dans-le-monde>
6. Cui J, Li F, Shi Z-L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*. mars 2019;17(3):181-92.
7. Boni MF, Lemey P, Jiang X, Lam TT-Y, Perry BW, Castoe TA, et al. Evolutionary origins of the SARS-CoV-2 sarbecovirus lineage responsible for the COVID-19 pandemic. *Nat Microbiol*. nov 2020;5(11):1408-17.
8. Zhou P, Yang X-L, Wang X-G, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. mars 2020;579(7798):270-3.
9. Zhang T, Wu Q, Zhang Z. Probable Pangolin Origin of SARS-CoV-2 Associated with the COVID-19 Outbreak. *Curr Biol*. 6 avr 2020;30(7):1346-1351.e2.
10. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*. mai 2020;581(7809):465-9.
11. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA*. 12 mai 2020;323(18):1843-4.
12. Dong L, Tian J, He S, Zhu C, Wang J, Liu C, et al. Possible Vertical Transmission of SARS-CoV-2 From an Infected Mother to Her Newborn. *JAMA*. 12 mai 2020;323(18):1846-8.

13. Zheng S, Fan J, Yu F, Feng B, Lou B, Zou Q, et al. Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang province, China, January-March 2020: retrospective cohort study. *BMJ*. 21 avr 2020;369:m1443.
14. Grubaugh ND, Hanage WP, Rasmussen AL. Making Sense of Mutation: What D614G Means for the COVID-19 Pandemic Remains Unclear. *Cell*. 20 août 2020;182(4):794-5.
15. Leung K, Shum MH, Leung GM, Lam TT, Wu JT. Early transmissibility assessment of the N501Y mutant strains of SARS-CoV-2 in the United Kingdom, October to November 2020. *Eurosurveillance* [Internet]. 7 janv 2021 [cité 18 janv 2021];26(1). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7791602/>
16. Bernal JL, Andrews N, Gower C, Gallagher E, Simmons R, Thelwall S, et al. Effectiveness of Covid-19 Vaccines against the B.1.617.2 (Delta) Variant. *N Engl J Med* [Internet]. 21 juill 2021 [cité 18 août 2021]; Disponible sur: <https://www-nejm-org.ressources-electroniques.univ-lille.fr/doi/10.1056/NEJMoa2108891>
17. Bonny V, Maillard A, Mousseaux C, Plaçais L, Richier Q. COVID-19 : physiopathologie d'une maladie à plusieurs visages. *Rev Médecine Interne*. 1 juin 2020;41(6):375-89.
18. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 15 févr 2020;395(10223):497-506.
19. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 30 avr 2020;382(18):1708-20.
20. Levi M, ten Cate H. Disseminated Intravascular Coagulation. *N Engl J Med*. 19 août 1999;341(8):586-92.
21. Mahieu R, Dubée V. Caractéristiques cliniques et épidémiologiques de la Covid-19. *Actual Pharm*. 1 oct 2020;59(599):24-6.
22. Jin Y, Yang H, Ji W, Wu W, Chen S, Zhang W, et al. Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. *Viruses*. avr 2020;12(4):372.
23. Fox SE, Akmatbekov A, Harbert JL, Li G, Brown JQ, Heide RSV. Pulmonary and Cardiac Pathology in Covid-19: The First Autopsy Series from New Orleans. *medRxiv*. 10 avr 2020;2020.04.06.20050575.
24. Lamers MM, Beumer J, Vaart J van der, Knoops K, Puschhof J, Breugem TI, et al. SARS-CoV-2 productively infects human gut enterocytes. *Science*. 3 juill 2020;369(6499):50-4.
25. Li H, Liu L, Zhang D, Xu J, Dai H, Tang N, et al. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. *The Lancet*. 9 mai 2020;395(10235):1517-20.

26. Feng G, Zheng KI, Yan Q-Q, Rios RS, Targher G, Byrne CD, et al. COVID-19 and Liver Dysfunction: Current Insights and Emergent Therapeutic Strategies. *J Clin Transl Hepatol*. 28 mars 2020;8(1):18-24.
27. Li Y-C, Bai W-Z, Hashikawa T. Response to Commentary on “The neuroinvasive potential of SARS-CoV-2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients”. *J Med Virol*. 2020;92(7):707-9.
28. Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int*. 1 mai 2020;97(5):829-38.
29. Su H, Yang M, Wan C, Yi L-X, Tang F, Zhu H-Y, et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int*. 1 juill 2020;98(1):219-27.
30. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*. 1 juill 2020;5(7):802-10.
31. Hua A, O’Gallagher K, Sado D, Byrne J. Life-threatening cardiac tamponade complicating myo-pericarditis in COVID-19. *Eur Heart J* [Internet]. 30 mars 2020 [cité 20 janv 2021]; Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7184427/>
32. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *The Lancet*. 2 mai 2020;395(10234):1417-8.
33. Bouaziz JD, Duong TA, Jachiet M, Velter C, Lestang P, Cassius C, et al. Vascular skin symptoms in COVID-19: a French observational study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(9):e451-2.
34. Namiuchi S, Kumagai S, Imura H, Suginoshita T, Hattori T, Hirata F. Quinacrine inhibits the primary but not secondary proliferative response of human cytotoxic T cells to allogeneic non-T cell antigens. *J Immunol*. 1 mars 1984;132(3):1456-61.
35. Sacre K, Criswell LA, McCune JM. Hydroxychloroquine is associated with impaired interferon-alpha and tumor necrosis factor-alpha production by plasmacytoid dendritic cells in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther*. 27 juin 2012;14(3):R155.
36. Ni Y-N, Chen G, Sun J, Liang B-M, Liang Z-A. The effect of corticosteroids on mortality of patients with influenza pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 27 mars 2019;23(1):99.
37. Abstract_Raoult_EarlyTrtCovid19_09042020_vD1v.pdf [Internet]. [cité 21 avr 2020]. Disponible sur: https://www.mediterranee-infection.com/wp-content/uploads/2020/04/Abstract_Raoult_EarlyTrtCovid19_09042020_vD1v.pdf

38. Poschet JF, Perkett EA, Timmins GS, Deretic V. Azithromycin and ciprofloxacin have a chloroquine-like effect on respiratory epithelial cells. *bioRxiv*. 31 mars 2020;2020.03.29.008631.
39. Liu J, Cao R, Xu M, Wang X, Zhang H, Hu H, et al. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discov*. 18 mars 2020;6(1):1-4.
40. Covid-19 : l'ANSM souhaite suspendre par précaution les essais cliniques évaluant l'hydroxychloroquine dans la prise en charge des patients - CRES Paca [Internet]. [cité 20 janv 2021]. Disponible sur: http://www.cres-paca.org/arkotheque/client/crespaca/thematiques/detail_document.php?ref=33178&titre=covid-19-l-an-sm-souhaite-suspendre-par-precaution-les-essais-cliniques-evaluant-l-hydroxychloroquine-dans-la-prise-en-charge-des-patients
41. Gautret P, Lagier J-C, Honoré S, Hoang VT, Raoult D. Clinical efficacy and safety profile of hydroxychloroquine and azithromycin against COVID-19. *Int J Antimicrob Agents*. janv 2021;57(1):106242.
42. Coronavirus SARS-CoV-2 : recommandations thérapeutiques (17/06/2020) [Internet]. [cité 20 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/AvisRapportsDomaine?clefr=866>
43. Avis relatif à la prise en charge à domicile ou en structure de soins des cas de Covid-19 suspectés ou confirmés (complémentaire aux avis des 5 et 23 mars 2020). 2020;20.
44. Claret P-G. Prise en charge des patients Covid-19, ou suspects, en structures d'urgence. :10.
45. [cité 21 janv 2021]. Disponible sur: <https://dgs-urgent.sante.gouv.fr/dgsurgent/inter/detailsMessageBuilder.do?id=30500&cmd=visualiserMessage>
46. HCSP. Utilisation de la dexaméthasone et d'autres corticoïdes dans le Covid-19 [Internet]. Rapport de l'HCSP. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2020 oct [cité 20 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=935>
47. Position Statement of the ESC Council on Hypertension on ACE-Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers [Internet]. [cité 20 janv 2021]. Disponible sur: [https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-\(CHT\)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang](https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang), [https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-\(CHT\)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang](https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang)
48. Mitjà O, Corbacho-Monné M, Ubals M, Alemany A, Suñer C, Tebé C, et al. A Cluster-Randomized Trial of Hydroxychloroquine for Prevention of Covid-19. *N Engl J Med*. 24 nov 2020;0(0):null.

49. HCSP. Covid-19 : utilisation de l'hydroxychloroquine [Internet]. Rapport de l'HCSP. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2020 mai [cité 20 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=837>
50. Pfizer and BioNTech Conclude Phase 3 Study of COVID-19 Vaccine Candidate, Meeting All Primary Efficacy Endpoints | Pfizer [Internet]. [cité 21 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-and-biontech-conclude-phase-3-study-covid-19-vaccine>
51. Moderna's COVID-19 Vaccine Candidate Meets its Primary Efficacy Endpoint in the First Interim Analysis of the Phase 3 COVE Study. :3.
52. With more data on its COVID-19 vaccine, Russian institute offers new evidence of success | Science | AAAS [Internet]. [cité 21 janv 2021]. Disponible sur: https://www.sciencemag.org/news/2020/11/more-data-its-covid-19-vaccine-russia-institute-offers-new-evidence-success?utm_campaign=news_daily_2020-11-24&et rid=60658150&et_cid=3571731
53. CohenNov. 25 J, 2020, Am 11:40. After dosing mix-up, latest COVID-19 vaccine success comes with big question mark [Internet]. Science | AAAS. 2020 [cité 21 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.sciencemag.org/news/2020/11/after-dosing-mix-latest-covid-19-vaccine-success-comes-big-question-mark>
54. Nombre de médecins généralistes libéraux - Cartes - Ordre National des Pharmaciens [Internet]. [cité 4 juill 2021]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Cartes/Cartes-departementales-Officine/Nombre-de-medecins-generalistes-liberaux>
55. Bourgueil Y, Falcoff H, Ramond-Roquin A. La première vague de Covid-19 en France et les soins primaires. Rev MÉDICALE SUISSE. 2020;4.
56. Weill DA, Drouin J, Desplas D, Cuenot F, Dray-Spira DR, Zureik PM. 1. EPIPHARE - Groupement d'intérêt scientifique (GIS) ANSM-CNAM. :218.
57. Bardoulat I, Launay T, Souty C, Vilcu A-M, Turbelin C, Guerrisi C, et al. Baisse de l'incidence de plusieurs maladies infectieuses en médecine générale depuis le début de la pandémie de COVID-19. Rev DÉpidémiologie Santé Publique. 1 juin 2021;69:S87.
58. er1150.pdf [Internet]. [cité 18 août 2021]. Disponible sur: <http://www.epsilon.insee.fr/jspui/bitstream/1/129946/1/er1150.pdf>
59. HCSP. Coronavirus SARS-CoV-2 : recommandations sur l'usage des anti infectieux [Internet]. Rapport de l'HCSP. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2020 mai [cité 19 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=849>
60. Mehra MR, Desai SS, Ruschitzka F, Patel AN. RETRACTED: Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of

COVID-19: a multinational registry analysis. *The Lancet*. mai 2020;S0140673620311806.

61. Taqarort N, Chadli S. Vitamine D et risque des infections respiratoires aiguës : grippe et COVID-19. *Nutr Clin Métabolisme*. 1 oct 2020;34(3):211-5.

62. Wessels I, Rolles B, Rink L. The Potential Impact of Zinc Supplementation on COVID-19 Pathogenesis. *Front Immunol*. 10 juill 2020;11:1712.

XI. Annexes

Questionnaire : Thèse prescription et médecine générale en Hauts de France

Bonjour, je me présente Louis Rigolle, médecin remplaçant. Dans le cadre de ma thèse concernant l'impact de la pandémie de COVID-19 sur les prescriptions médicamenteuses en médecine de ville, j'aimerais recueillir votre expérience concernant cette crise sanitaire. Ce travail de thèse concerne les médecins généralistes installés dans la région Hauts de France. Je vous remercie d'avance de prendre un peu de votre temps pour répondre à ce questionnaire.

Concernant votre activité antérieure à Mars 2020 (antérieure à la crise sanitaire)

1. Etes-vous un homme ou une femme ? *Une seule réponse possible.*

- Homme
- Femme
- Je ne souhaite pas le préciser

2. Quel âge avez-vous ? *Une seule réponse possible.*

- Entre 25 et 34 ans
- Entre 35 et 49 ans
- Plus de 50 ans

3. Quel type d'activité exercez-vous ? *Une seule réponse possible.*

- Libérale
- Salariale
- Mixte

4. Dans quel type de structure travaillez-vous ? *Une seule réponse possible.*

- Cabinet seul
- Cabinet de groupe
- MSP
- Autre :

5. Depuis combien de temps êtes-vous installé ? *Une seule réponse possible.*

- Moins de 10 ans
- Entre 10 et 20 ans
- Plus de 20 ans
- Autre :

6. Dans quel département travaillez-vous ? *Une seule réponse possible.*

- Aisne
- Nord
- Oise
- Pas de Calais

Somme

7. Avant la crise sanitaire, de quelle façon travaillez-vous ? *Une seule réponse possible.*

- Consultations sur rendez vous
- Consultations sans rendez vous
- Consultations avec et sans rendez vous

8. Avant la crise sanitaire, étiez-vous équipé en matière de télé consultation par visio conférence ? *Une seule réponse possible.*

- Oui
- Non

9. Parmi les médicaments suivants, quels sont ceux que vous prescriviez de façon régulière ? *Plusieurs réponses possibles.*

- Amoxicilline
- Amoxicilline - Acide Clavulanique
- Azithromycine
- Hydroxychloroquine
- Lovenox 0,4 mL
- Levofloxacin
- Montelukast
- Pristinamycine
- Rubozinc (zinc)
- Spiramycine
- Uvedose 100 000 UI

10. Concernant l'hydroxychloroquine, est-ce un médicament que vous prescriviez avant la crise sanitaire ? Si oui pour quelle indication ?

11. Avez-vous des remarques particulières concernant votre activité avant le premier confinement ?

Concernant votre activité de mars à mai 2020 (lors du premier confinement)

12. Avez-vous changé votre mode de consultation ? *Une seule réponse possible.*

- Oui
- Non

13. De quelle façon se déroulaient vos consultations durant le premier confinement ? *Une seule réponse possible.*

- Avec rendez vous
- Sans rendez vous
- Mixte

14. Avez-vous investi durant cette période dans du matériel de télé consultation par visio conférence ? *Une seule réponse possible.*

- Oui
- Non
- Vous étiez déjà équipé

15. Avez-vous réalisé des consultations en Visio conférence ? *Une seule réponse possible.*

- Oui
- Non

16. Avez-vous reçu de l'aide (financière, logistique) pour l'éventuelle mise en place de ces consultations par Visio conférence ?

17. Avez-vous participé à des "gardes COVID" *Une seule réponse possible.*

- Oui, en centre COVID en ville
- Oui, à l'hôpital
- Non
- Autre :

18. Quels ont été vos interlocuteurs durant cette période ? *Plusieurs réponses possibles.*

- ARS
- Syndicats
- Confrères
- Ordre des médecins
- Autre :

19. Quels ont été la nature de ces échanges ?

20. Avez-vous échangé avec des collègues ou autre concernant des conduites à tenir concernant vos prescriptions médicamenteuses ? Sur quoi se portaient ces échanges ?

21. Avez-vous des remarques particulières concernant votre activité durant le confinement ?

Concernant vos prescriptions de mars à mai 2020 (lors du premier confinement)

22. Avez-vous davantage prescrit certains médicaments ? Si oui lesquels ? *Plusieurs réponses possibles.*

- Amoxicilline
- Amoxicilline - Acide Clavulanique
- Azithromycine
- Hydroxychloroquine
- Lovenox 0,4 mL
- Levofloxacin
- Montelukast
- Pristinamycine

- Rubozinc (Zinc)
- Spiramycine
- Uvedose 100 000 UI
- Non, pas de changements
- Autre :

23. Si vous avez répondu oui à la précédente question, pouvez-vous expliquer en quelques mots pour quelle raison ?

24. Avez-vous reçu des demandes explicites ou implicites de prescription d'hydroxychloroquine de la part de vos patients ? (Si oui l'avez-vous prescrite ?)

25. Avez-vous reçu d'autres demandes inhabituelles de prescriptions de la part de vos patients ? Si oui lesquelles ?

26. Estimez-vous, que les différentes polémiques relayées par les médias (entre autres sur l'Hydroxychloroquine) ont exercé une influence dans votre manière de prescrire ?

27. Estimez-vous que d'autres facteurs extérieurs ont pu avoir exercé une influence dans votre manière de prescrire ?

28. Estimez-vous avoir rencontré des difficultés dans votre exercice de la médecine ? Si oui lesquelles ?

Après le premier confinement (de juin à octobre 2020)

29. Avez-vous repris une activité comparable à celle que vous avez connue avant le premier confinement ? *Une seule réponse possible.*

- Oui
- Non, activité en baisse
- Non, activité en hausse

30. De façon générale, estimez-vous avoir été suffisamment accompagné durant cette période de crise sanitaire ? (En ce qui concerne les recommandations, aides matérielles et financières) *Une seule réponse possible.*

- Oui
- Non

31. Auriez-vous des remarques générales à nous partager ?

AUTEUR : Nom : RIGOLLE

Prénom : Louis

Date de soutenance : 14 octobre à 18h00

Titre de la thèse : COVID-19 en Hauts de France : Quel impact sur les prescriptions et le ressenti des médecins généralistes ?

Thèse - Médecine - Lille 2021

Cadre de classement : Thèse d'exercice

DES + spécialité : Médecine générale

Mots-clés : Antibiotique, COVID-19, Azithromycine, Hydroxychloroquine, Ressenti

Résumé : Le 31 Décembre 2019, la commission sanitaire municipale de Wuhan (Chine), signale un groupe de pneumonie, par la suite un nouveau coronavirus est identifié : le SARS-CoV-2. L'Organisation mondiale de la Santé (OMS) déclare que la COVID-19 peut être qualifiée de pandémie devant les niveaux alarmants de propagation et de sévérité de la maladie le 11 mars 2020. L'objectif de cette étude était d'étudier et d'analyser l'impact de la crise sanitaire sur les prescriptions et sur le ressenti des médecins généralistes installés en Hauts-de-France.

Il s'agissait d'une étude rétrospective, quantitative, descriptive par questionnaire. L'étude était destinée aux médecins généralistes installés dans la région Hauts-de-France.

Le nombre initial de réponses au questionnaire était de 47. Après analyse, deux réponses ont été exclues portant le nombre de réponses finales à 45. Entre Mars et Mai 2020, 9 médecins ont prescrit davantage d'Azithromycine, 6 médecins davantage d'Uvedose 100 000 UI, 5 de Lovenox 0,4 mL, 4 d'Amoxicilline – Acide clavulanique, 3 d'Amoxicilline, 3 de Rubozinc, et 1 de Montelukast. 13 médecins ont modifié leurs habitudes de prescription, tandis 32 médecins n'ont pas vu de changement dans leurs prescriptions. 17 médecins ont reçu des demandes de prescription d'hydroxychloroquine de la part des patients et 1 médecin parmi eux l'ont prescrite devant cette demande, étant un potentiel traitement de la COVID-19. 4 médecins estiment avoir été influencés dans leur manière de prescrire par les médias. De façon générale un tiers des répondeurs estiment avoir été influencé par des facteurs extérieurs dans leur manière de prescrire, ces facteurs étant les médias, les confrères, les recommandations et les patients. 30 médecins répondeurs estiment avoir rencontrés des difficultés dans l'exercice de la médecine et 29 médecins estiment ne pas avoir été suffisamment accompagné durant le premier confinement.

L'apparition d'une nouvelle maladie a obligé les médecins généralistes à s'adapter. Malgré une baisse d'activité durant la première vague, ceux-ci ont rencontrés des difficultés d'un point de vue organisationnel avec la mise en place d'adaptations structurelles et dans leur façon de consulter avec l'avènement de la téléconsultation, mais aussi dans leur exercice de la médecine avec des difficultés liés à la prise en charge diagnostique mais également thérapeutique entraînant un changement de rapport dans la relation médecin-malade.

Composition du Jury :

Président :

Monsieur le Professeur Marc LAMBERT

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Denis DELEPLANQUE

Madame le Docteur Ilka ENGELMANN

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Guy-Serge KESSY