

UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2021

THESE POUR LE DIPLÔME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Effet d'annonces médiatiques sur les prescriptions de médecins
généralistes : analyse dans la base OpenMedic de
l'hydroxychloroquine, la chloroquine, l'azithromycine et l'ivermectine
pendant la pandémie à COVID-19**

Présentée et soutenue publiquement le 15 décembre 2021 à 16 heures
Au Pôle Formation
Par Alice VANDROMME

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Christophe BERKHOUT

Assesseurs :

Monsieur le Docteur Matthieu CALAFIORE

Directeur de Thèse :

Monsieur le Docteur Michaël ROCHOY

AVERTISSEMENT

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

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ANSM		Agence National de Santé et du Médicament et des produits de santé
AMM		Autorisation de Mise sur le Marché
FDA		Food and Drug Administration
HAS		Haute Autorité de Santé
HCQ		Hydroxychloroquine
HCSP		Haut Conseil de la Santé Publique
INA		Institut National de l'Audiovisuel
OMS		Organisation Mondiale de la Santé
MG		Médecin généraliste
NHS		Service National de Santé
RTU		Recommandation Temporaire d'Utilisation
SRAS	ou	Syndrome Respiratoire Aigu Sévère ou Sévère Acute Respiratory
SARS		Syndrome
USA		United States of America

TABLE DES MATIÈRES

Résumé	1
Introduction	2
Un nouveau virus	2
Les médias pendant la pandémie	2
Effets d'annonce médicamenteux	3
Les thérapeutiques médiatisées pendant la pandémie	4
La pandémie et l'infodémie	5
Objectif	5
Matériels et méthodes	6
Médicaments étudiés et conditionnement	6
Éthique et réglementaire	7
Dates clés	7
Analyses statistiques	8
Résultats	9
Discussion	15
Résultats principaux	15
Comparaison à la littérature	16
Surprescription d'hydroxychloroquine pendant la pandémie	16
Surprescription d'azithromycine pendant la pandémie	17
Facteurs d'influence des prescriptions des généralistes en pandémie	17
Forces et limites	19
Perspectives	20
Conclusion	21
Références bibliographiques	22
Annexes	30
Annexe 1 : Bref historique des thérapeutiques médiatisées pendant la pandémie	30
Description des 4 médicaments étudiés	30
Pourquoi ces molécules ? Physiopathologie d'une infection au SARS-CoV-2	31
Dates-clés : émergence de la COVID-19	32
Dates-clés de la médiatisation des traitements étudiés	33
Recommandations officielles françaises	34
A propos de l'intégration de l'hydroxychloroquine dans les essais	37
A propos de l'ivermectine en 2020	38
Publications rapides, pre-prints et revues prédatrices	39
Annexe 2 : Descriptif des données de la base OpenMedic	40

RÉSUMÉ

Introduction : Pendant la pandémie de COVID-19, des effets d'annonces médiatiques quant à des traitements non éprouvés ont conduit à un désordre politico-scientifique. Notre objectif était de déterminer l'influence de la médiatisation des thérapeutiques pendant la pandémie du Covid-19 sur les prescriptions de médecine de ville en 2020, sur tout le territoire français.

Matériel et méthode : Etude épidémiologique et descriptive entre le 1er janvier 2017 et le 31 décembre 2020 à partir d'un recueil rétrospectif des données d'OpenMEDIC/Medic'AM (dépenses des délivrances de médicaments en ville) concernant l'hydroxychloroquine, la chloroquine, l'azithromycine et l'ivermectine. Nous avons utilisé des témoins négatifs pour les 2 derniers : respectivement l'amoxicilline et le perméthrine topique (TOPISCAB®). Les prescriptions ont été comparées aux 3 années précédentes.

Résultats : En mars 2020, le nombre de boîtes prescrites d'hydroxychloroquine (HC) a augmenté de 36,8 % par rapport à la moyenne 2017-2019 puis progressivement diminué en avril et mai suite au scandale médiatique. Le taux moyen de prescription d'hydroxychloroquine lors du second confinement est resté élevé à + 12 % en moyenne. Le nombre de boîtes de chloroquine a augmenté de 48 % en mars 2020 puis diminué sur l'année. Le nombre de boîtes d'azithromycine a augmenté de 31 % en mars-avril 2020 et de 28 % en moyenne sur octobre et novembre. En parallèle, l'amoxicilline a été moins prescrite (- 124 % en avril 2020, - 70 % en octobre-novembre 2020). L'ivermectine et le TOPISCAB® ont été moins prescrit l'année 2020 par rapport aux moyennes 2017-2019.

Conclusion : L'effet d'annonce est particulièrement parlant concernant l'hydroxychloroquine, la chloroquine et l'azithromycine. L'ivermectine n'a pas subi un essor important, probablement par le fait d'un temps médiatique moindre avant 2021.

INTRODUCTION

Un nouveau virus

En décembre 2019, une épidémie de pneumonie atypique a émergé dans la ville de Wuhan, province chinoise de Hubei (1). Le coronavirus responsable d'un syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS) a été nommé nCoV-2019, puis SARS-CoV-2 par le comité international de taxonomie des virus (2) et en février 2020, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a nommé la maladie COVID-19 (3).

Le SARS-CoV-2 est un nouveau coronavirus zoonotique qui appartient au genre des betacoronavirus regroupant le SARS-CoV-1 (responsable d'une épidémie de SRAS en 2003) et le MERS-CoV (responsable du syndrome respiratoire du Moyen Orient en 2012) (4).

Devant la propagation et la gravité des cas et l'insuffisance des mesures prises, l'OMS a déclaré le 11 mars 2020 que l'épidémie de COVID-19 pouvait être qualifiée de pandémie.

Les médias pendant la pandémie

Les médias (réseaux sociaux, presse écrite, radiophonique ou télévisée, émissions médiatiques, etc.) ont un intérêt pédagogique et doivent être de qualité pour assurer une juste compréhension de la crise sanitaire (5).

D'après l'INA (Institut National de l'Audiovisuel), entre le 18 janvier et le 3 juillet 2020, les sujets Covid-19 ont étouffé les autres sujets d'actualité avec présence du sujet 80,5 % du temps du journal télévisé et 51 % du temps d'antenne de télévision. Le premier JT annonçant la Covid-19 a été le 19/45 de Nathalie Renoux sur M6 le 18 janvier 2020. Les radios ont adapté leur temps d'antenne et ont créé de nouveaux créneaux aux auditeurs. Les réseaux sociaux n'ont pas été les

derniers à faire parler du Covid-19 avec 149 hashtags dénombrés par l'INA liés à l'émergence de l'épidémie de Covid sur Twitter sur les 6 premiers mois de 2020 (6).

En novembre 2021, environ 2914 essais thérapeutiques ont été lancés dans le cadre de la pandémie à COVID-19 dont 191 en France (7). Tous les essais n'ont toutefois pas eu le même retentissement médiatique, et la sélection des études relayées médiatiquement ne s'est pas faite sur la qualité méthodologique.

Effets d'annonce médicamenteux

Par le passé, les médias généraux ont pu avoir un effet bénéfique dans l'aide à la limitation des prescriptions chez les médecins généralistes, tels que la campagne publicitaire de l'Assurance Maladie nommée "Les antibiotiques, c'est pas automatique" (8).

La sensibilité des médecins aux annonces médiatiques est également bien décrite en pharmacologie : un effet indésirable sera davantage déclaré auprès des centres de pharmacovigilance s'il est médiatisé (biais de notoriété), comme cela a été vu récemment avec l'affaire du Levothyrox (9).

Par le passé, les conséquences des effets d'annonce ont déjà été étudiés. En 2015, sur la base d'études évoquant un lien entre dompéridone et effets cardiaques liés à l'allongement de l'intervalle QT, l'effet a été médiatisé dans des journaux grand public (10)(11). Comme attendu, ce "scandale" médiatique a modifié les comportements de prescription des médecins généralistes, les incitant à prescrire moins de dompéridone et davantage de métopimazine, en dépit d'une faible littérature sur ce dernier médicament, peu utilisé à l'international (12)(13).

Enfin, le scandale médiatique médicamenteux le plus récent concerne le LEVOTHYROX : l'ANSM avait demandé en 2012 une bioéquivalence de la molécule, qui a finalement conduit à un changement d'excipient en 2017, entraînant des fluctuations de posologie de 10 à 5 %, provoquant entre autre des symptômes de dysthyroïdie chez les utilisateurs (14).

Les thérapeutiques médiatisées pendant la pandémie

Pendant la pandémie à COVID-19, plusieurs médicaments ont connu une exposition médiatique importante, tels que l'hydroxychloroquine et la chloroquine, l'azithromycine ou l'ivermectine.

Les deux premiers ont été utilisés *in vitro* contre le SRAS-CoV en 2003 (15) et le MERS-CoV en 2012 (16) et ont été largement médiatisés via des prises de parole sur YouTube, médiatiquement relayées, du directeur de l'Institut Hospitalo-Universitaire (IHU) de Marseille, Didier Raoult, à partir de février 2020 (assurant alors que la COVID-19 était "l'infection respiratoire la plus facile à traiter de toutes") (17). En mars 2020, ce dernier a été co-auteur d'une étude associant l'hydroxychloroquine et l'azithromycine (18) — l'étude a ensuite été très largement critiquée, en particulier pour son acceptation en moins de 24 heures (19) et en novembre 2021, des accusations de falsification ont été prononcées par les équipes de l'IHU (20). Le 23 mars 2020, Karine Lacombe interrogée sur France 2 répond "Primum non nocere", incitant à la prudence en attendant des résultats fiables (21).

Fin mars 2020, il est clairement signifié que les médecins de ville ne sont pas encouragés à prescrire l'hydroxychloroquine (22), notamment en France par le Conseil National des Généralistes Enseignants (23).

Néanmoins, malgré les réactions scientifiques et officielles, l'association de traitement a été rapidement relayée par le Président des USA, Donald Trump, qui tweetait le 21 mars 2020 que "l'hydroxychloroquine et l'azithromycine, pris ensemble, ont une réelle chance d'être l'un des plus grands tournants de l'histoire de la médecine". Le Président Brésilien, Jair Bolsonaro, a également défendu l'utilisation de ce traitement (24). En France, le Président Emmanuel Macron a rencontré le Professeur Didier Raoult à l'IHU pendant le premier confinement, le 9 avril 2020. Ces relais politiques et médiatiques ont permis à la "saga de l'hydroxychloroquine" de connaître de multiples rebondissements, avec des collectifs en faveur de la libre prescription de médicaments non éprouvés par les médecins, des soutiens de personnalités politiques ou médiatiques (25), davantage détaillé en **Annexe 1**.

Concernant l'ivermectine, l'étude de Caly et al. en juin 2020 notait un effet inhibiteur du Covid-19 *in vitro* justifiant d'autres études chez l'Homme (26) ; néanmoins, l'ANSM a refusé le RTU pour prise en charge de la COVID-19 en juillet 2020 (27) et le HCSP a rapporté le même mois que "les données disponibles de la

littérature ne permettent pas à l'heure actuelle de proposer cette molécule en dehors d'essais cliniques" (28).

La pandémie et l'infodémie

Les médias ont toujours joué un rôle dans la gestion de l'information de la santé (29), ayant mené à l'appellation d'infodémie. De nombreux médias proposent des débats d'opposition, confrontant — avec quelques néologismes — des "pro-masques" et des "anti-masques", des "alarmistes" et des "rassuristes", des "enfermistes" et des "pro-libertés", des "anti-vaccins" et des "pro-vaccins", des "anti-pass" et des "pro-pass", etc. (29).

Les fausses nouvelles (ou "fake news") répandues par les médias sociaux ou les médias traditionnels ainsi que les informations contradictoires du gouvernement (notamment concernant l'utilisation des masques initialement) ont contribué à diminuer la confiance de la population envers les avertissements des services de santé nationaux.

La pandémie a eu une influence majeure sur les soins de santé primaire avec une réorganisation totale pendant la pandémie entre les flux COVID / non-COVID dans les cabinets, la mise au second plan des consultations chroniques pendant le confinement de mars 2020, l'expansion rapide de la téléconsultation, etc. (30)

Le 23 mars, le gouvernement annonçait que les patients ne pourraient sortir que pour des soins urgents ou suite à une convocation médicale (31). En Angleterre, le Service National de Santé (NHS) a demandé aux médecins généralistes de ne plus prescrire de bilans de santé aux personnes âgées (> 75 ans) (32) et de ne plus prévoir de consultation de suivi. Par la suite, une diminution notable des consultations chez les généralistes est révélée et une sous utilisation du système de soins de santé primaire avec des conséquences pouvant être fatales (33).

Objectif

Dans ce contexte, nous avons voulu étudier l'effet des annonces médiatiques sur les prescriptions des médecins généralistes concernant les quatre médicaments médiatisés sus-évoqués pendant l'année 2020 : quel a été le retentissement des annonces sur la prescription en ville de ces médicaments non éprouvés ?

MATÉRIELS ET MÉTHODES

Nous avons réalisé une étude épidémiologique descriptive entre le 1er janvier 2017 et le 31 décembre 2020 à partir d'un recueil rétrospectif des données de la base Médic'AM ou Open Medic (base de données de l'assurance maladie sur les dépenses de médicaments interrégimes).

Cette base de données comprend trois types de données selon la délivrance hospitalière, de ville ou le total des deux (**Annexe 2**) :

- Le dénombrement : nombre de boîtes remboursées dont le champ ne couvre pas les automédications ;
- La base de remboursement : montant de référence de base défalqué du taux de remboursement, hors automédication ;
- Le montant remboursé par l'Assurance Maladie.

Nous avons utilisé uniquement les données du dénombrement, soit le nombre de boîtes ayant fait l'objet d'une demande de remboursement partiel par l'Assurance Maladie, concernant la base "ville".

Médicaments étudiés et conditionnement

Nous avons décrit les remboursements de médicaments selon la classification ATC 4 (Anatomie, Thérapeutique, Chimique de niveau 4) (34).

Nous avons étudié quatre médicaments d'intérêt et deux témoins négatifs :

- hydroxychloroquine,
- chloroquine,
- azithromycine et amoxicilline (antibiotique témoin)
- ivermectine et perméthrine topique / Topiscab® (anti-gale témoin)

Concernant les conditionnements :

- L'hydroxychloroquine comprenait uniquement des boîtes de 30 comprimés (Plaquenil®).
- La Chloroquine comprenait des boîtes de 20 ou 100 comprimés de 100mg ou en sirop 25mg/5mL sirop 1/150mL (Nivaquine®).
- L'azithromycine comprenait des boîtes de 6 comprimés de 250 mg ou pour l'azithromycine monodose 4 comprimés de 250 mg.
- L'ivermectine comprenait des boîtes de 4 comprimés de 3 mg (adulte).
- L'amoxicilline comprenait des boîtes de 3, 6 ou 14 comprimés de 1 gramme, 12 comprimés de 250 mg ou 500 mg.
- Le perméthrine topique (TOPISCAB®) comprenait des crèmes à 5 %.

Éthique et réglementaire

Notre étude est basée sur l'exploitation des données de l'Assurance maladie. Cette dernière met à disposition en données ouvertes (*open data*) la base Médic'AM sur les dépenses et prescriptions de médicaments. Ces données sont hébergées sur une plateforme dédiée et référencées sur la plateforme nationale data.gouv.fr.

Le traitement des données a été opéré par l'assurance maladie de manière à garantir la confidentialité des informations sur les bénéficiaires ainsi que sur les professionnels de santé (en pratique, lorsque le seuil de 10 bénéficiaires d'un médicament n'était pas respecté, les données étaient masquées par la valeur « inconnu » — dans notre étude, sur des médicaments couramment utilisés, cela ne s'est pas produit sur la période d'étude).

Dates clés

Le premier confinement a eu lieu du 17 mars 2020 au 10 mai 2020.

Une deuxième période de restrictions (couvre-feu, fermeture de commerces dits non essentiels, incitation au télétravail), parfois nommée "deuxième confinement" a eu lieu du 29 octobre au 15 décembre 2020.

Analyses statistiques

Pour les médicaments étudiés, nous avons d'abord déterminé le nombre de boîtes mensuelles remboursées par l'Assurance Maladie en moyenne, en valeur absolue par année et par mois.

Nous avons ensuite déterminé le nombre de boîtes mensuelles remboursées pour la période de référence en moyenne (2017-2019) et pour l'année de pandémie étudiée (2020), ainsi que pour les deux périodes de confinement sus-décrites.

Nous avons également déterminé le nombre de boîtes mensuelles remboursées chaque mois en valeur absolue et en valeur relative par rapport à la moyenne 2017-2019 sur le même mois (par exemple, janvier 2020 versus la moyenne de 3 mois de janvier précédents, soit $[\text{janvier 2017} + \text{janvier 2018} + \text{janvier 2019}]/3$). Nous avons considéré que la population des 4 années était équivalente.

Nous avons présenté les résultats sous forme de graphiques en bâtons.

Nous avons calculé le coefficient de corrélation de Pearson entre remboursement mensuel d'azithromycine et d'amoxicilline, afin de déterminer si la modification de prescription de l'un expliquait fortement la modification de prescription de l'autre.

Les analyses statistiques ont été réalisées sous Microsoft® Excel version 2019.

RÉSULTATS

Par rapport à la moyenne de 2017 à 2019, l'Assurance Maladie a remboursé pour les prescriptions de ville 6 715 boîtes d'hydroxychloroquine (+ 11,6 %) et 39 678 boîtes d'azithromycine (+ 20,5 %) supplémentaires. En parallèle, elle a moins remboursé les autres médicaments étudiés : 361 boîtes de chloroquine (- 16,3 %), 1 020 487 boîtes d'amoxicilline (- 29,8 %), 16 087 boîtes d'ivermectine (- 21 %) et 4 493 boîtes de perméthrine topique (- 30,5 %) en moins par rapport aux moyennes 2017-2019 (**Tableau 1**).

Tableau 1 : Nombre de boîtes mensuelles vendues en moyenne en officine de ville en 2020 par rapport à la moyenne des trois années précédentes

Médicament	Moyenne de 2017 à 2019	Année 2020
Hydroxychloroquine	57 686	64 401
Chloroquine	2 210	1 849
Azithromycine	193 256	232 934
Amoxicilline	3 428 162	2 407 675
Ivermectine	76 738	60 651
Perméthrine	14 734	10 241

En pratique, la surprescription a été plus marquée pour les traitements préconisés par l'IHU lors du confinement de mars à mai 2020 que sur la période octobre-décembre 2020 avec respectivement + 22,3 % vs + 14,3 % pour l'hydroxychloroquine (par rapport à mars-mai 2017 à 2019 et octobre-décembre 2017 à 2019), + 3,2 % vs - 7,5 % pour la chloroquine, + 33,8 % vs + 27,2 % pour l'azithromycine. Par contre, la sous-prescription a été plus marquée lors du deuxième confinement pour les autres : - 34,2 % vs - 46 % pour l'amoxicilline, - 26 % vs - 32,3 % pour l'ivermectine, - 27,1 % vs - 40,1 % pour la perméthrine (**Tableau 2**).

Tableau 2 : Nombre de boîtes mensuelles remboursées en officine sur prescription de ville lors des deux périodes de confinement en 2020

Médicament	Mars à mai 2017-2019	Mars à mai 2020	Octobre à décembre 2017-2019	Octobre à décembre 2020
Hydroxy- chloroquine	58 630	71 711	55 650	63 634
Chloroquine	2 160	2 230	1 990	1 841
Azithromycine	190 246	254 485	211 539	268 994
Amoxicilline	3 198 723	2 104 311	3 977 940	2 149 323
Ivermectine	75 289	55 738	83 371	57 300
Perméthrine	14 633	10 667	16 638	9 973

La surprescription d'hydroxychloroquine, de chloroquine et d'azithromycine a débuté en mars 2020 (respectivement + 38 %, + 48 % et + 32 % par rapport à mars 2017-2019). Elle a rapidement diminué pour la chloroquine, et a suivi les vagues épidémiques pour les deux autres médicaments (respectivement + 17 % et + 36 % pour hydroxychloroquine et azithromycine en septembre 2020). La diminution des prescriptions d'amoxicilline n'était pas corrélée à la surprescription d'azithromycine ($r = - 0,05$) (**Figures 1 à 6, Tableau 3**).

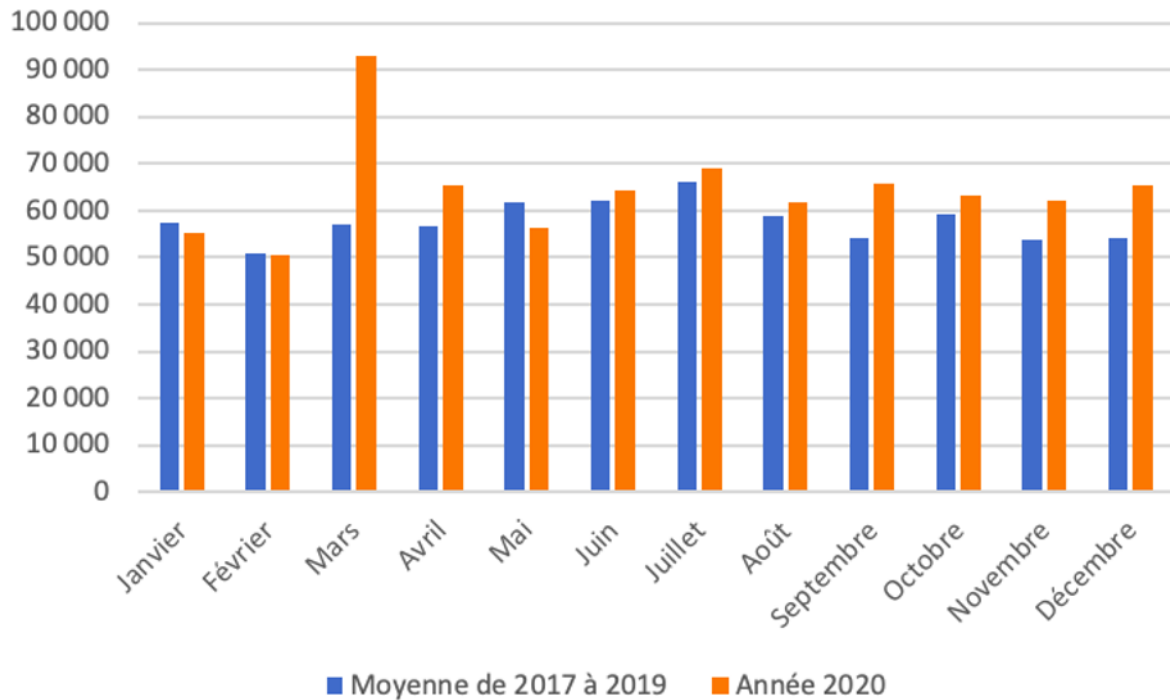


Figure 1 : Nombre mensuel de boîtes d'**hydroxychloroquine** remboursées sur prescription de ville en fonction du temps en 2020 versus la moyenne 2017-2019

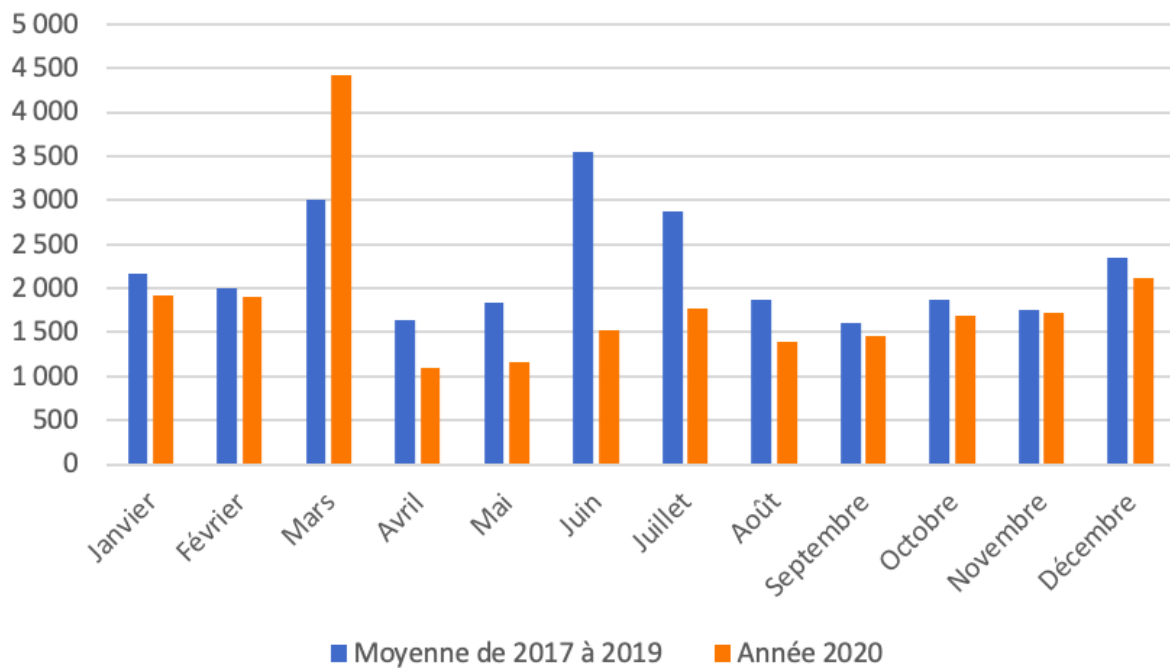


Figure 2 : Nombre mensuel de boîtes de **chloroquine** remboursées sur prescription de ville en fonction du temps en 2020 versus la moyenne 2017-2019

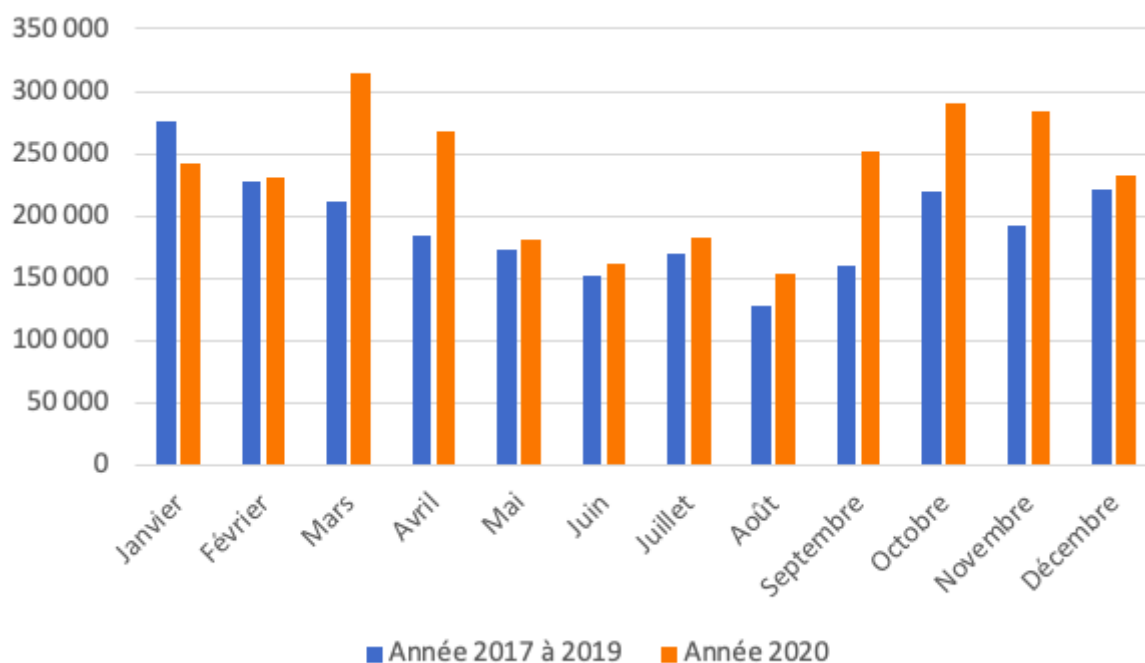


Figure 3 : Nombre mensuel de boîtes d'**azithromycine** remboursées sur prescription de ville en fonction du temps en 2020 versus la moyenne 2017-2019

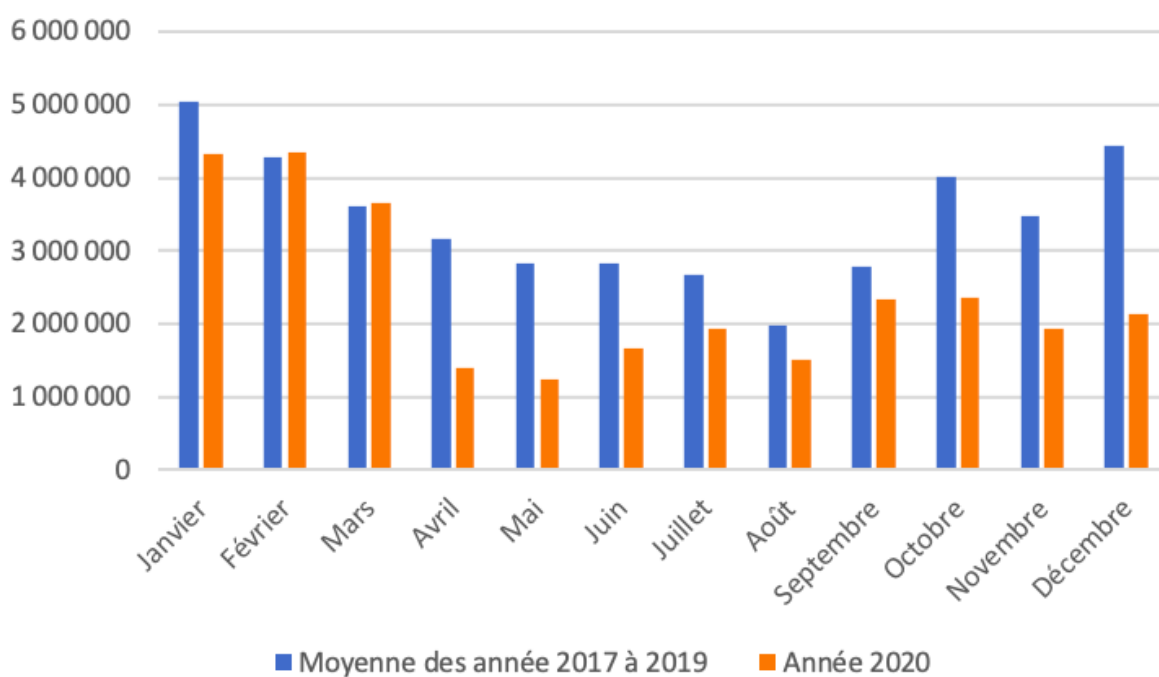


Figure 4 : Nombre mensuel de boîtes d'**amoxicilline** remboursées sur prescription de ville en fonction du temps en 2020 versus la moyenne 2017-2019

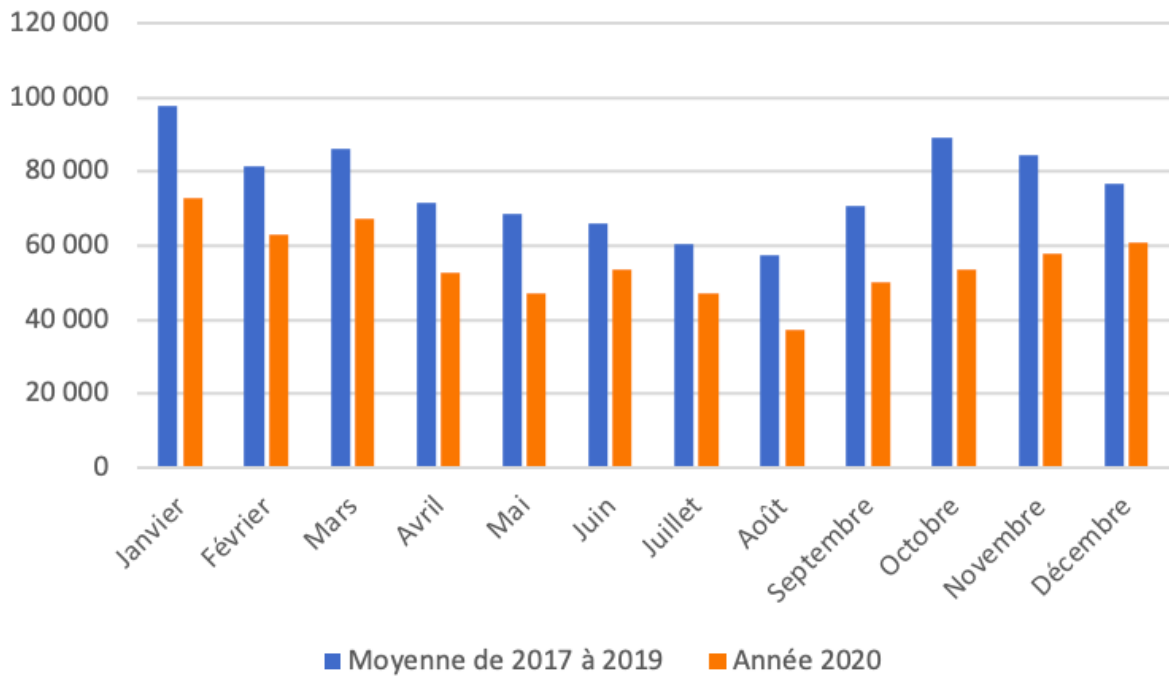


Figure 5 : Nombre mensuel de boîtes d'**ivermectine** remboursées sur prescription de ville en fonction du temps en 2020 versus la moyenne 2017-2019

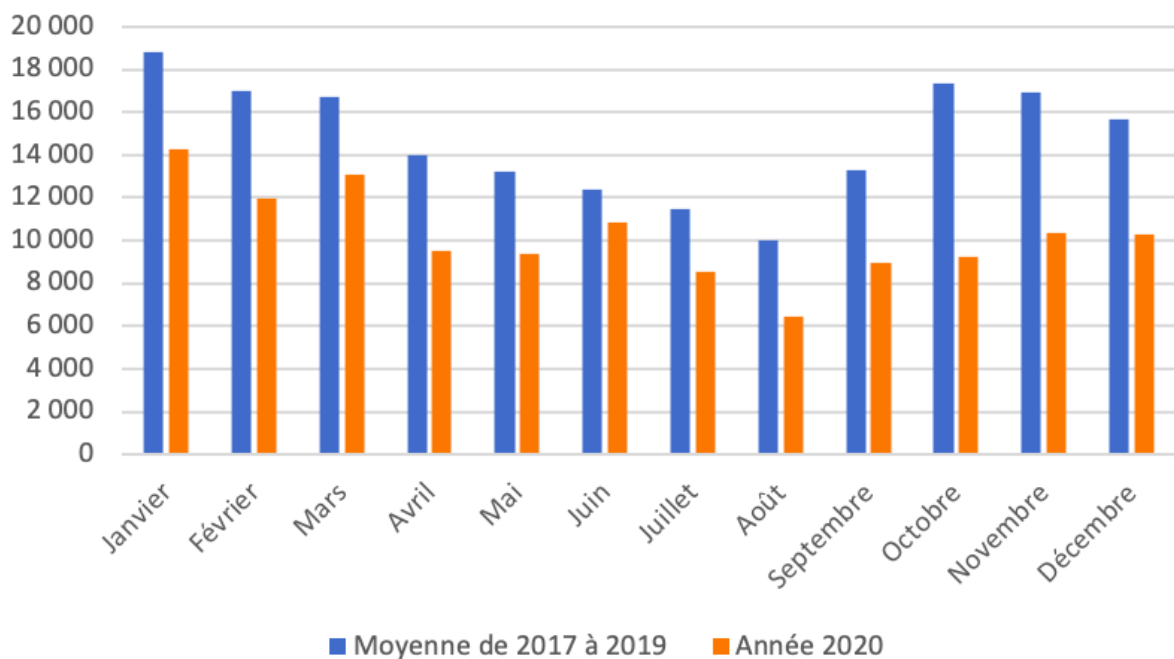


Figure 6 : Nombre mensuel de boîtes de **perméthrine** topique remboursées sur prescription de ville en fonction du temps en 2020 versus la moyenne 2017-2019

Tableau 3 : Evolution du remboursement mensuel des boîtes de médicaments étudiés : détail par mois en 2020, par rapport à la moyenne mensuelle sur 2017-2019 (en pourcentage).

Classe thérapeutique	Janvier	Fév	Mars	Avril	Mai	Juin	Juillet	Août	Sept	Oct	Nov	Déc
Hydroxychloroquine	- 4 %	-1%	+38%	+13%	-9%	+3%	+ 4 %	+4%	+17%	+6%	+13%	+17%
Chloroquine	-26 %	- 11%	+48%	-100%	-113%	-185%	-192%	-67%	-19%	-22%	-3%	-21%
Azithromycine	-13 %	+ 1%	+32%	+31%	+3%	+6%	+6 %	+16%	+36%	+24%	+32%	+4%
Amoxicilline	-16%	+1%	+1%	-124%	-126%	-70%	-37%	-31%	-18%	-70%	-79%	-106%
Ivermectine	-34%	-28%	-27%	-35%	-45%	-23%	-28%	-54%	-40%	-66%	-46%	-26%
Perméthrine	-31%	-42%	-27%	-46%	-41%	-14%	-34%	-55%	-48%	-86%	-63%	-52%

En gras, le mois avec la différence la plus marquée dans un sens de surprescription (ou moindre sous-prescription) et le mois avec la différence la plus marquée dans un sens de sous-prescription

DISCUSSION

Résultats principaux

Sur l'année 2020, par rapport à 2017-2019, il y a eu un nombre de boîtes remboursées plus important de 11,6 % pour l'hydroxychloroquine et de 20,5 % pour l'azithromycine. A l'inverse, le nombre de boîtes remboursées a chuté de 16,3 % pour la chloroquine, de 29,8 % pour l'amoxicilline, de 21 % pour l'ivermectine et de 30,5 % pour le perméthrine topique.

Les remboursements d'hydroxychloroquine et d'azithromycine ont augmenté à partir de mars 2020.

Cet effet a surtout été marqué en mars 2020 pour l'hydroxychloroquine. Cela peut s'expliquer au moins en partie par l'effet d'annonce médiatique de Didier Raoult, et sa reprise par différentes personnalités, politiques ou "*people*", lors de la "saga de l'hydroxychloroquine". Dans un contexte de pandémie liée à une nouvelle maladie, potentiellement mortelle, avec absence de tests et de traitement efficace, l'argument d'autorité de Didier Raoult a pu suffire à céder à ce qu'on pourrait appeler le "syndrome de l'armoire à pharmacie", d'autant que — comme souvent mis en avant par les partisans de l'hydroxychloroquine — il s'agissait d'un traitement ancien, connu et globalement bien toléré. Toutefois, devant les débats sur la faible efficacité, les faiblesses méthodologiques de l'étude diffusée, les messages des centres de pharmacovigilance, de l'ANSM et du ministre de la Santé (27 mars) n'encourageant pas à prescrire de l'hydroxychloroquine en médecine de ville, la surprescription de mars 2020 a rapidement diminué dès avril (potentiellement mêlé à des patients sous hydroxychloroquine au long cours ou en prenant habituellement au printemps pour lucite (35), prévoyant un stock en cas d'éventuelle pénurie). Au total, l'emballement médiatique prolongé ne s'est finalement pas traduit par une large surprescription durable de ce médicament en prévention.

La chloroquine a bénéficié du même effet d'annonce que l'hydroxychloroquine en mars 2020 (+ 48 %), seul mois de l'année avec une surprescription ; cela peut

aussi s'expliquer par le fait que sa prescription habituelle concerne la prophylaxie anti-palustre, et que les voyages ayant été fortement limités en 2020, sa délivrance en pharmacie a logiquement été moindre. Par ailleurs, la notion que la chloroquine est plus toxique que l'hydroxychloroquine à dose égale a aussi pu diminuer son utilisation.

L'azithromycine a été surprescrite en 2020 sur les périodes de confinement et de vague épidémique, malgré un renforcement inédit des gestes barrières (port de masque progressivement généralisé, lavage de mains, confinement, etc.) et une diminution importante des infections et du recours à l'amoxicilline — médicament de choix pour les surinfections bactériennes à une pneumonie du SARS CoV-2 chez les sujets sains dans les recommandations officielles publiées le 18 mai 2020 (36). Toutefois, l'azithromycine n'a pas été prescrit uniquement en relais de l'amoxicilline : il n'y a en effet pas de corrélation mensuelle entre les prescriptions des deux antibiotiques.

Le maintien d'une large surprescription d'azithromycine au dernier trimestre 2020 (par rapport aux 3 années précédentes) face à une plus faible surprescription d'hydroxychloroquine peut interroger. Cela peut être le reflet d'un choix préférentiel de cet antibiotique en cas d'infection justifiant pour le praticien d'une antibiothérapie ; cela reviendrait à une croyance *a minima* en l'efficacité de ce traitement, tout en ne souhaitant pas être prescripteur d'hydroxychloroquine dans un contexte de débats houleux — autrement dit, croire discrètement.

Enfin, l'ivermectine et la perméthrine topique ont été moins prescrits pendant toute l'année 2020 ; cela peut s'expliquer par une moindre médiatisation de l'effet thérapeutique supposé de l'ivermectine en 2020, par les gestes barrières (diminution du brassage inter-humain, augmentation des mesures d'hygiène des mains notamment) et potentiellement par les diminutions de consultations ayant diminué les cas de gale diagnostiqués en 2020.

Comparaison à la littérature

Surprescription d'hydroxychloroquine pendant la pandémie

Nos résultats sont concordants par rapport à la thèse de Marchal (37) chez 142 médecins généralistes alsaciens interrogés sur l'année 2020, avec la mise en évidence d'une diminution globale des intentions de prescriptions de traitement à

visée anti-infectieuse de la première à la deuxième vague de Covid-19. Il rapporte que les données du Pr Raoult ont été peu influentes sur les prescriptions des médecins généralistes alsaciens.

Selon Diamantis et al., l'hydroxychloroquine a été prescrit 26 fois par 16 médecins sur 1334 généralistes (38).

EPI-PHARE a étudié le suivi des délivrances de médicaments remboursés sur ordonnance en pharmacie de ville depuis le début de l'épidémie sur l'ensemble de la population française (39). Ils mettent en évidence la même cinétique que notre étude en plus grande ampleur avec + 105 % la semaine du 16 au 29 mars puis + 24 % le mois suivant pour atteindre + 8,8 % à la fin du premier confinement. Concernant la seconde vague, on retrouve la persistance de la prescription de ce médicament avec + 30 % les deux premières semaines du confinement d'octobre (39).

Surprescription d'azithromycine pendant la pandémie

Selon Marchal (37), 64 % des médecins généralistes d'Alsace utilisaient l'azithromycine (représentant 70 % des antibiotiques prescrits pendant la pandémie).

Selon Diamantis et al. qui utilise un logiciel de prescription de médecins généralistes pour analyser les prescriptions d'antibiotiques, 71 % des antibiotiques prescrits étaient l'azithromycine, 12 % l'amoxicilline et 11 % l'amoxicilline-acide clavulanique (38).

Dans l'étude d'EPI-PHARE, les auteurs notent + 47,5 % la semaine 16 au 29 mars puis une diminution à 20 % le mois suivant et + 13,4 % en fin de premier confinement. La deuxième vague est marquée de la même manière avec + 44 % de délivrances d'azithromycine au début du second confinement, puis 18,8 % à une semaine et -12 % à partir du 26 novembre. Notre moyenne est concordante à leurs données.

Facteurs d'influence des prescriptions des généralistes en pandémie

Selon une thèse réalisée par Marchal (37) à Strasbourg sur les pratiques de prescription en médecine générale lors des deux vagues successives de Covid-19 en 2020. 142 médecins généralistes d'Alsace ont été interrogés sur les influences

extérieures qui les auraient poussé à entreprendre une prescription d'anti-infectieux devant un patient infecté au coronavirus. Les résultats indiquent que les recommandations officielles, les échanges avec les pairs et la particularité de l'épidémie concernant le flou thérapeutique sont des modulateurs de prescription.

Par rapport à nos résultats, nous pouvons constater que l'engouement pour l'hydroxychloroquine proviendrait plutôt des annonces médiatiques du grand public avec un rappel à l'ordre certain des recommandations officielles fin mars 2020 (22)(40)(41)(23).

Dans une autre étude (33), Diabo Dina et al. met en évidence l'émergence de nouveaux canaux d'information pour les médecins généralistes pendant la première vague via des réseaux locaux par l'utilisation d'applications, des syndicats nationaux, la Direction Générale de l'offre de soins (DGOS), la DGS ou l'Assurance Maladie.

L'étude Feron et al. met en évidence la demande du patient sur la prescription d'antibiotiques. L'influence provient parfois des patients avec une seconde consultation, une mauvaise tolérance clinique et une demande directe du patient (42).

Quelques recherches ont été lancées en médecine générale pendant la pandémie. Le projet SOPRAC (SOins PRimaireS en AURA pour la COVID-19) repose sur la formation d'un système de surveillance épidémiologique du SARS CoV 2, en se basant sur les structures de soins primaires sur le territoire Auvergne-Rhône-Alpes pour ainsi déterminer l'incidence des cas COVID-19 et leurs signes cliniques (43). Un autre exemple de recherche tenu par le collège des enseignants de médecine générale et le CHU de Bordeaux est l'essai COVERAGE débuté le 15 avril 2020, permettant la comparaison de 4 traitements différents, concernant des personnes traitées en ambulatoire de plus de 65 ans (44)(45).

La connaissance des médecins généralistes est avant tout personnelle tout au long de la formation interne et de la carrière professionnelle. Lors d'une pandémie comme celle du Covid-19, le manque de données médicales met en avant les limites de la médecine et peut laisser dépourvu des médecins. Dans un contexte de faible temps pour compulsurer une littérature abondante et complexe, les médecins occupés à soigner peuvent alors s'en remettre aux arguments d'autorité, même s'ils propagent de fausses nouvelles à propos d'un traitement illusoire.

Forces et limites

La principale force de notre travail est d'étudier l'exhaustivité des délivrances de nos traitements d'intérêt via la base de données de l'assurance maladie. Le contexte de pandémie et d'infodémie récentes permet aussi de poser très clairement l'hypothèse que les effets d'annonces médiatiques ont un retentissement sur les prescriptions des médecins généralistes, et l'étudier.

Toutefois, notre étude présente plusieurs biais puisque nous étudions l'évolution des remboursements de boîtes de médicaments prescrits par un médecin de ville et délivrés en pharmacie de ville.

Nous étudions le remboursement de boîtes prescrites ; cela n'indique pas si le médicament est réellement consommé ensuite, à quelle posologie, fréquence et durée. A l'inverse, un patient ayant reçu une boîte de 30 comprimés d'hydroxychloroquine en mars 2020 a pu l'utiliser sur plusieurs cycles de traitement, voire en distribuer à un proche.

Nous ne connaissons pas l'indication de la prescription : l'emballage médiatique de mars 2020 a ainsi incité certains patients sous hydroxychloroquine (au long cours pour une maladie auto-immune, ou ponctuellement pour une lucite) à précipiter leur prescription et la délivrance du traitement, en crainte d'une éventuelle pénurie.

Nous étudions les boîtes de médicaments et non le nombre de comprimés délivrés, ce qui entraîne une perte d'informations. Nous aurions pu limiter cela en détaillant les différents conditionnements (en utilisant le niveau CIP13 et non le niveau ATC4) ; toutefois, l'hydroxychloroquine n'a qu'un seul conditionnement en France, l'azithromycine est vendue par 4 (monodose) ou 6, et comme il n'existait pas un seul protocole d'utilisation d'azithromycine mais plusieurs différents, il semblait finalement préférable de garder la notion de "délivrance de boîtes". L'intérêt principal aurait été pour l'amoxicilline, existant en plusieurs conditionnements, mais il s'agissait d'un témoin des infections pour lesquelles une antibiothérapie était jugée utile.

Nous mélangeons *de facto* les prescriptions des médecins généralistes à celles d'autres spécialistes ambulatoires (notamment pneumologues, ORL, etc. ayant pu contribuer à la surprescription d'azithromycine et d'hydroxychloroquine). La base de donnée nous indique que la molécule a été prescrite par un praticien libéral

mais ne nous indique pas la spécialité du prescripteur. Toutefois, les médecins généralistes sont évidemment les plus nombreux en ville.

Le choix des molécules étudiées provient d'une discussion collégiale entre l'auteur de la thèse et le directeur de thèse et d'autres auraient pu être ajoutées (vitamine D, zinc, remdesivir, dexaméthasone, anticoagulants, clonazépam, etc.). Toutefois, cette décision nous semble cohérente au vu de leur médiatisation. D'après l'INA, la semaine du 23 au 29 mars 2020, les chaînes d'informations continues auraient prononcé les mots "chloroquine" jusqu'à 35 fois par heure et "Didier Raoult" jusqu'à 15 fois par heure en moyenne.

Perspectives

L'effet des annonces médiatiques pourrait être étudié également dans d'autres contextes hors pandémie. Par exemple, l'hydrochlorothiazide avait fait parler d'elle en novembre 2018 (risque de carcinomes non mélanodermiques) (46) ainsi que les médicaments à base d'argile provenant des sols comme le Diosmectite en novembre 2019 (contre-indication avant l'âge de deux ans en raison de la potentielle présence d'infimes particules de plomb) (47) ; nous pourrions étudier l'effet des annonces de l'ANSM sur les prescriptions des médecins généralistes.

Les influences de la prescription ne peuvent évidemment pas se limiter aux médias. Les firmes pharmaceutiques représentent un facteur d'influence bien connu, marquant les mémoires des étudiants en médecine jusqu'à ceux en fin de carrière (48). Suite à l'affaire MEDIATOR, de nouvelles dispositions sur la transparence de la santé ont vu le jour (49). Depuis 2011 se pose l'interdiction des avantages consentis entre professionnels de santé et laboratoires pharmaceutiques. Cette loi a été revisitée ; "Ma santé 2022" la restreint en interdisant les firmes pharmaceutiques de financer directement ou indirectement les étudiants en médecine (50).

CONCLUSION

Nous avons cherché à montrer l'influence des médias sur la prescription des médecins généralistes. L'exemple du Covid-19 nous a permis de montrer que le médecin de soins primaires n'est pas insensible à ce qu'il entend principalement en situation de crise.

L'hydroxychloroquine et la chloroquine plus ou moins associées à l'azithromycine en sont un exemple flagrant. Ces médicaments ont été largement prescrits suite aux effets d'annonces médiatiques.

Ainsi, sur une période donnée, sur un médicament donné, une annonce médiatique peut faire changer les cibles de prescription. La surprescription injustifiée d'hydroxychloroquine et d'azithromycine incite à rappeler respectivement aux scientifiques médiatisés et aux autorités que leur titre et leurs pouvoirs impliquent de grandes responsabilités.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. China. Pneumonia of unknown cause [Internet]. [cité 24 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2020-DON229>
2. Bonny V, Maillard A, Mousseaux C, Plaçais L, Richier Q. COVID-19 : physiopathologie d'une maladie à plusieurs visages. *Rev Med Interne*. juin 2020;41(6):375-89.
3. WHO. Coronavirus Disease (COVID-19) Situation Reports [Internet]. [cité 24 sept 2021]. Disponible sur: [https://www.who.int/fr/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/fr/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it)
4. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, de Groot RJ, Drosten C, Gulyaeva AA, et al. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus : classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol*. avr 2020;5(4):536-44.
5. Boëtsch G, Lepout C, Bergeron H, Guégan JF, Keck F, Raude J, Sargueil S. Contribution multidisciplinaire à l'analyse et à la prospective sur la crise COVID-19. *Mal Inf Emerg*. Disponible sur: http://www.malinfemerg.org/documents_public/CRSyntheseMIECOVIDvf4juin20.pdf
6. INA. Covid-19 dans les JT : un niveau de médiatisation inédit pour une pandémie | la revue des médias [Internet]. [cité 15 nov 2021]. Disponible sur: <https://larevuedesmedias.ina.fr/pandemie-covid-19-coronavirus-journal-telivise>
7. Cytel. Global COVID-19 Clinical Trial Tracker Launched [Internet]. [cité 15 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.cytel.com/news/global-covid-19-clinical-trial-tracker-launched-by-cytel>
8. Duffaud S, Liébart S. Comment les médecins généralistes limitent-ils leurs prescriptions ? Étude qualitative par entretiens collectifs. *Santé Publique* 2014;26(3):323-330.
9. de Boissieu P, Kanagaratnam L, Abou Taam M, Roux M-P, Dramé M, Trenque T. Notoriety bias in a database of spontaneous reports: the example of osteonecrosis of the jaw under bisphosphonate therapy in the French national pharmacovigilance database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. sept 2014;23(9):989-92.
10. Van Noord C, Dieleman JP, van Herpen G, Verhamme K, Sturkenboom iriam CJM. Domperidone and Ventricular Arrhythmia or Sudden Cardiac Death | SpringerLink [Internet]. [cité 15 nov 2021]. Disponible sur: <https://link.springer.com/article/10.2165/11536840-000000000-00000>
11. Prescrire. Dompéridone (Motilium^o ou autre) - un médicament à écarter des soins [Internet]. [cité 15 nov 2021]. Disponible sur: <https://prescrire.org/Fr/202/1838/55970/0/PositionDetails.aspx>
12. Rochoy M, Potey C, Gautier S, Béné J. From domperidone to metopimazine: Anticipating the media impact of pharmacovigilance announcements - PubMed [Internet]. [cité 19 nov 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33190851/>
13. Rochoy M, Auffret M, Béné J, Gautier S, Réseau français des centres régionaux de pharmacovigilance. [Antiemetics and cardiac effects potentially linked to prolongation of the QT interval: Case/non-case analysis in the national pharmacovigilance database]. *Rev Epidemiol Sante Publique*. févr 2017;65(1):1-8.
14. Mouly S, Roustit M, Bagheri H, Perault-Pochat M-C, Molimard M, Bordet R. The French Levothyrox[®] crisis: We did the best we could but.... *Therapie*. juin 2019;74(3):431-5.
15. Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, Erickson BR, Rollin PE, Ksiazek TG, et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virology*. 2005;2:69

16. Institut Pasteur. MERS-CoV [Internet]. Institut Pasteur. 2015 [cité 15 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/mers-cov>
17. Raoult D. Coronavirus : vers une sortie de crise ? [Internet]. [cité 15 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.mediterranee-infection.com/coronavirus-vers-une-sortie-de-crise/>
18. Gautret P, Lagier J-C, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 1 juill 2020;56(1):105949.
19. Else H. Scientific image sleuth faces legal action for criticizing research papers. *Nature*. juin 2021;594(7861):17-8.
20. Pascariello P. Les équipes de Didier Raoult dénoncent les falsifications de leur patron sur l'hydroxychloroquine [Internet]. Mediapart. 2021 [cité 21 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.mediapart.fr/journal/france/191121/les-equipes-de-didier-raoult-denoncent-les-falsifications-de-leur-patron-sur-l-hydroxychloroquine>
21. Sauvayre R. Retour sur le débat médiatique et éthique concernant le traitement contre la Covid-19 à base de chloroquine. *Cah Espace Ethique*. oct 2020;(2):91-2.
22. Assemblée Nationale. Compte-rendu de la séance du mardi 24 mars 2020 [Internet]. [cité 15 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.assemblee-nationale.fr/dyn/15/comptes-rendus/seance/session-ordinaire-de-2019-2020/seance-du-mardi-24-mars-2020>
23. CNGE. Avis du conseil scientifique du CNGE. Covid-19 : y a-t-il une place pour l'hydroxychloroquine (Plaquénil®) en médecine générale ? [Internet]. [cité 16 nov 2021]. Disponible sur: https://www.cnge.fr/media/docs/cnge_site/cnge/200327_avis_CS_CNGE_Hydrochloroquine_vsite.pdf
24. Berlivet L, Löwy I. Hydroxychloroquine Controversies: Clinical Trials, Epistemology, and the Democratization of Science. *Med Anthropol Q*. déc 2020;34(4):525-41.
25. Gocko X, Tudrej B, Fintz A, Plotton C, Boussageon R, Pouchain D. La saga de l'hydroxychloroquine et de la Covid-19. *exercer* 2021;173:224-9. [Internet]. [cité 21 nov 2021]. Disponible sur: https://www.exercer.fr/full_article/1711
26. Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Res*. 1 juin 2020;178:104787.
27. ANSM. Actualité - L'ANSM publie sa décision sur la demande de RTU pour l'ivermectine dans la prise en charge de la maladie COVID-19 [Internet]. [cité 16 nov 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/lansm-publie-sa-decision-sur-la-demande-de-rtu-pour-livermectine-dans-la-prise-en-charge-de-la-maladie-covid-19>
28. HAS, Veille des études cliniques pour certains médicaments, https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-09/veille_des_etudes_cliniques_publicees_pour_certains_medicaments_du_covid19_23092020.pdf [Internet]. [cité 16 nov 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-09/veille_des_etudes_cliniques_publicees_pour_certains_medicaments_du_covid19_23092020.pdf
29. Tagliabue F, Galassi L, Mariani P. The "Pandemic" of Disinformation in COVID-19. *SN Compr Clin Med*. 1 sept 2020;2(9):1287-9.
30. Verhoeven V, Tsakitzidis G, Philips H, Royen PV. Impact of the COVID-19 pandemic on the core functions of primary care: will the cure be worse than the disease? A qualitative interview study in Flemish GPs. *BMJ Open*. 1 juin 2020;10(6):e039674.
31. Ministère des Solidarités et de la Santé. En ambulatoire : recommandations Covid-19 et prise en charge [Internet]. 2021 [cité 16 nov 2021]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-infectieuses/coronavirus/professionnels-de-sante/article/en-ambulatoire-recommandations-covid-19-et-prise-en-charge>
32. Rimmer A. Covid-19: GPs can stop health checks for over 75s and routine medicine reviews. *BMJ*. 20 mars 2020;m1157.

33. Dibao-Dina C, Frappé P, Saint-Lary O, Pouchain D. Comment les médecins généralistes ont-ils pris la première vague ? Presse Médicale Form. 1 août 2021;2(3):255-8.
34. Norwegian Institute of Public Health. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology - index de la classification ATC/DDD [Internet]. 2013 [cité 19 oct 2013]. Disponible sur: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/
35. Haute autorité de santé. Avis du CT sur le PLAQUENIL. [Internet]. [cité 17 nov 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13078_PLAQUENILRI_Avis%20CT13078.pdf
36. 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 17 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=849>
37. Marchal A. Anti-infectieux et SARS-CoV-2 : étude comparative des pratiques de prescription en médecine générale lors des deux vagues successives de Covid-19 en 2020 en Alsace. [Thèse]. [cité 22 nov 2021].
38. Diamantis S, Rouyer M, Strazulla A, Monnet F, Lekens B. Analyse des prescriptions d'antibiotiques des médecins généralistes en France durant la pandémie de COVID-19, à partir d'un logiciel de prescription. Med Mal Infect. sept 2020;50(6):S94.
39. EPI-PHARE. Covid-19 : usage des médicaments de ville en France [Internet]. EPI-PHARE. 2020 [cité 17 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.epi-phare.fr/rapports-detudes-et-publications/covid-19-usage-des-medicaments-d-e-ville-en-france-rapport4/>
40. Le Quotidien du Pharmacien. De nouveaux essais avec l'hydroxychloroquine [Internet]. Le Quotidien du Pharmacien. [cité 24 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.lequotidiendupharmacien.fr/archives/de-nouveaux-essais-avec-lhydroxychloroquine>
41. HCSP. Covid-19 : prise en charge des cas confirmés [Internet]. Rapport de l'HCSP. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2020 mars [cité 15 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=771>
42. Feron JM, Legrand D, Pestiaux D, Tulkens P. [Antibiotic use in general practice in Belgium and France: between collective factors and individual responsibility]. Pathol Biol (Paris). févr 2009;57(1):61-4.
43. SOPRAC. Soins Primaires Auvergne-Rhône-Alpes pour la Covid-19 , Mieux connaître la Covid-19 en médecine générale [Internet]. [cité 16 nov 2021]. Disponible sur: https://www.soprac.fr/icap_website/view/2551
44. Collège de Médecine Générale. Essai COVERAGE : les patients Covid+ bientôt contactés par l'Assurance maladie [Internet]. CMG. 2021 [cité 18 nov 2021]. Disponible sur: <https://lecmg.fr/essai-coverage/>
45. CHU de Bordeaux. Le CHU de Bordeaux et l'Université de Bordeaux lancent COVERAGE, un essai clinique innovant pour le traitement précoce du Covid-19 [Internet]. Le CHU de Bordeaux et l'Université de Bordeaux lancent COVERAGE, un essai clinique innovant pour le traitement précoce du Covid-19. [cité 18 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.chu-bordeaux.fr/>
46. ANSM. Actualité - Risque de cancers de la peau associés aux médicaments contenant de l'hydrochlorothiazide [Internet]. [cité 15 nov 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/risque-de-cancers-de-la-peau-associes-aux-medicaments-contenant-de-lhydrochlorothiazide>
47. ANSM. Actualité - Médicaments à base d'argile dans le traitement symptomatique de la diarrhée aiguë chez l'enfant [Internet]. [cité 15 nov 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/medicaments-a-base-dargile-dans-le-traitement-symptomatique-de-la-diarrhee-aigue-chez-lenfant>
48. Formindep. Les surprescriptions de médicaments en France: le vrai méchant loup de l'industrie pharmaceutique [Internet]. Formindep. 2011 [cité 21 nov 2021]. Disponible sur:

- <https://formindep.fr/les-surprescriptions-de-medicaments-en-france-le-vrai-mechant-loup-de-l-industrie-pharmaceutique/>
49. Hauray B. Transparency mechanisms and the regulation of conflicts of interests in the field of medicine. *Rev Française Adm Publique*. 30 juill 2018;165(1):49-61.
 50. Avocats.com. Loi « Ma Santé 2022 » : Fin des hospitalités aux étudiants | Cabinet d'avocats d'affaires parisien indépendant | Lmt Avocats [Internet]. [cité 21 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.lmtavocats.com/loi-%26%2334%3Bma-sante-2022%26%2334%3B-fin-des-hospitalites-aux-etudiants-655>
 51. VIDAL. NIVAQUINE [Internet]. VIDAL. [cité 15 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/nivaquine-6674.html>
 52. Société Française d'Ophtalmologie. La chloroquine dans le Covid : quelques réponses scientifiques, quelques questions en suspens, mais surtout des certitudes inattendues, qui marquent un tournant. [Internet]. SFO-online - Société Française d'Ophtalmologie. [cité 15 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.sfo-online.fr/revue-presse/la-chloroquine-dans-le-covid-quelques-reponses-scientifiques-quelques-questions-en>
 53. Touret F, de Lamballerie X. Of chloroquine and COVID-19. *Antiviral Res*. 1 mai 2020;177:104762.
 54. de Wilde AH, Jochmans D, Posthuma CC, Zevenhoven-Dobbe JC, van Nieuwkoop S, Bestebroer TM, et al. Screening of an FDA-Approved Compound Library Identifies Four Small-Molecule Inhibitors of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Replication in Cell Culture. *Antimicrob Agents Chemother*. 1 août 2014;58(8):4875-84.
 55. VIDAL. Recommandations Pneumonie aiguë communautaire de l'adulte [Internet]. VIDAL. [cité 19 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/pneumonie-aigue-communautaire-de-l-adulte-1506.html>
 56. Ray WA, Murray KT, Hall K, Arbogast PG, Stein CM. Azithromycin and the Risk of Cardiovascular Death. *N Engl J Med*. 17 mai 2012;366(20):1881-90.
 57. Labro M. Immunomodulation médiée par les agents antibactériens. *Réanimation*. août 2006;15(4):259-64.
 58. Horby PW, Roddick A, Spata E, Staplin N, Emberson JR, Pessoa-Amorim G, et al. Azithromycin in Hospitalised Patients with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial [Internet]. 2020 déc [cité 19 nov 2021] p. 2020.12.10.20245944. Disponible sur: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.12.10.20245944v1>
 59. WHO. L'OMS déconseille d'utiliser l'ivermectine pour traiter la COVID-19 en dehors des essais cliniques [Internet]. [cité 19 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/feature-stories/detail/who-advises-that-ivermectin-only-be-used-to-treat-covid-19-within-clinical-trials>
 60. VIDAL. IVERMECTINE MYLAN [Internet]. VIDAL. [cité 19 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/ivermectine-mylan-87531.html>
 61. SFAR - Société Française d'Anesthésie et de Réanimation. Intervention du Pr Karine LACOMBE - covid-19 de physiopathologie à la maladie [Internet]. 2020 [cité 19 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.youtube.com/watch?v=xFssbQ6lJM8>
 62. Bonny V, Maillard A, Mousseaux C, Plaçais L, Richier Q. COVID-19 : physiopathologie d'une maladie à plusieurs visages. *Rev Med Interne*. juin 2020;41(6):375-89.
 63. Rolain J-M, Colson P, Raoult D. Recycling of chloroquine and its hydroxyl analogue to face bacterial, fungal and viral infections in the 21st century. *Int J Antimicrob Agents*. oct 2007;30(4):297-308.
 64. HCSP. Coronavirus SARS-CoV-2 : recommandations thérapeutiques (25/11/2020) [Internet]. Rapport de l'HCSP. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2020 nov [cité 17 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=954>
 65. Hamming I, Timens W, Bulthuis M, Lely A, Navis G, Van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS

- pathogenesis - PubMed [Internet]. [cité 15 nov 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15141377/>
66. WHO. COVID-19 – Chronologie de l'action de l'OMS [Internet]. [cité 15 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news/item/27-04-2020-who-timeline---covid-19>
 67. WHO. Déclaration sur la deuxième réunion du Comité d'urgence du Règlement sanitaire international (2005) concernant la flambée de nouveau coronavirus 2019 (2019-nCoV) [Internet]. [cité 23 nov 2021]. Disponible sur: [https://www.who.int/fr/news/item/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/fr/news/item/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-(2019-ncov))
 68. Wang M, Cao R, Xiao G. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro | Cell Research [Internet]. [cité 15 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/s41422-020-0282-0>
 69. Colson P, Rolain J-M, Raoult D. Chloroquine for the 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2. *Int J Antimicrob Agents*. 1 mars 2020;55(3):105923.
 70. Rajter JC, Sherman MS, Fattah N, Vogel F, Sacks J, Rajter J-J. 硫酸羟氯喹治疗2019冠状病毒病 (COVID-19)普通型患者的初步研究 / L'utilisation de l'ivermectine est associée à une mortalité plus faible chez les patients hospitalisés atteints d'une maladie à coronavirus 2019 : L'ivermectine dans l'étude COVID dix-neuf [Internet]. [cité 15 nov 2021]. Disponible sur: <http://www.zjujournals.com/med/CN/10.3785/j.issn.1008-9292.2020.03.03>
 71. Gautret P, Lagier J-C, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Sevestre J, et al. Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: A pilot observational study. *Travel Med Infect Dis*. avr 2020;34:101663.
 72. Bousageon R, Pouchain D, Le Roux G. Analyse : Hydroxychloroquine et azithromycine pour traiter le Covid-19. Résultats d'un essai comparatif non randomisé en ouvert. *Exercer*. 2020;162:69-70.
 73. Malmartel A, Jouannin A, Pouchain D. Analyse : Association hydroxychloroquine/azithromycine pour traiter le Covid-19. Résultat d'une étude observationnelle sur 80 patients. *Exercer*. 2020;163:221-223.
 74. « L'éthique du traitement contre l'éthique de la recherche », le Pr Didier Raoult critique les « dérives » de la méthodologie [Internet]. *Le Quotidien du Médecin*. [cité 22 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.lequotidiendumedecin.fr/specialites/infectiologie/lethique-du-traitement-contre-l-ethique-de-la-recherche-le-pr-didier-raoult-critique-les-derives-de>
 75. IHU Méditerranée-Infection. Les essais randomisés sont-ils la panacée ? [Internet]. 2020 [cité 22 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.youtube.com/watch?v=yZb7U4fAZn0>
 76. Maisonnasse P, Guedj J, Contreras V, Behillil S, Solas C, Marlin R, et al. Hydroxychloroquine use against SARS-CoV-2 infection in non-human primates. *Nature*. sept 2020;585(7826):584-7.
 77. Solender A. All The Times Trump Has Promoted Hydroxychloroquine [Internet]. *Forbes*. [cité 15 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.forbes.com/sites/andrewsolender/2020/05/22/all-the-times-trump-promoted-hydroxychloroquine/>
 78. Cochrane. Effets contestés et politiques chaotiques : l'histoire de la chloroquine et de l'hydroxychloroquine dans le traitement de la COVID-19 pendant l'année 2020 [Internet]. [cité 15 nov 2021]. Disponible sur: <https://france.cochrane.org/news/effets-contest%C3%A9s-et-politiques-chaotiques-lhistoire-de-la-chloroquine-et-de-lhydroxychloroquine>
 79. FDA - Autorisation urgente de prescription de chloroquine et d'hydroxychloroquine - <https://www.fda.gov/media/136534/download> [Internet]. [cité 18 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/media/136534/download>
 80. FDA. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Revokes Emergency Use Authorization for Chloroquine and Hydroxychloroquine [Internet]. FDA. FDA; 2020 [cité 18 nov 2021]. Disponible

- sur:
<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-revokes-emergency-use-authorization-chloroquine-and>
81. Bernigaud C, Guillemot D, Ahmed-Belkacem A, Grimaldi-Bensouda L, Lespine A, Berry F, et al. Bénéfice de l'ivermectine : de la gale à la COVID-19, un exemple de sérendipité. *Ann Dermatol Venereol.* déc 2020;147(12):A194.
 82. HCSP. Coronavirus SARS-CoV-2 : recommandations thérapeutiques du 23 mars 2020 [Internet]. [cité 19 nov 2021]. Disponible sur:
<https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/AvisRapportsDomaine?clefr=785>
 83. HCSP. Coronavirus SARS-CoV-2 : recommandations thérapeutiques [Internet]. Rapport de l'HCSP. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2020 mars [cité 18 nov 2021]. Disponible sur:
<https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=785>
 84. APMnews. Covid-19: une étude du Pr Raoult étrillée par la société savante éditant la revue qui l'a publiée [Internet]. [cité 16 nov 2021]. Disponible sur:
<https://www.apmnews.com/freestory/10/349575/covid-19-une-etude-du-pr-raoult-etrillee-par-la-societe-savante-editant-la-revue-qui-la-publiee>
 85. HCSP. Recommandations thérapeutiques du 8 avril 2020 - Coronavirus SARS-CoV-2 : prise en charge à domicile ou en structure de soins [Internet]. Rapport de l'HCSP. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2020 avr [cité 19 nov 2021]. Disponible sur:
<https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=793>
 86. HCSP. Coronavirus SARS-CoV-2 : recommandations thérapeutiques (20/05/2020) [Internet]. Rapport de l'HCSP. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2020 mai [cité 17 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=847>
 87. The Lancet. RETRACTED: Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis [Internet]. [cité 15 nov 2021]. Disponible sur:
[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)31180-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)31180-6/fulltext)
 88. HCSP. Covid-19 : utilisation de l'hydroxychloroquine [Internet]. Rapport de l'HCSP. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2020 mai [cité 15 nov 2021]. Disponible sur:
<https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=837>
 89. Le Monde. « The Lancet » annonce le retrait de son étude sur l'hydroxychloroquine. *Le Monde.fr* [Internet]. 4 juin 2020 [cité 16 nov 2021]; Disponible sur:
https://www.lemonde.fr/sciences/article/2020/06/04/hydroxychloroquine-trois-auteurs-de-l-etude-du-lancet-se-retractent_6041803_1650684.html
 90. Le Quotidien du Médecin. Covid-19 : les essais Solidarity et Discovery devraient reprendre les inclusions de patients dans le bras hydroxychloroquine [Internet]. *Le Quotidien du Médecin.* [cité 18 nov 2021]. Disponible sur:
<https://www.lequotidiendumedecin.fr/actus-medicales/sante-publique/covid-19-les-essais-solidarity-et-discovery-devraient-reprendre-les-inclusions-de-patients-dans-le>
 91. WHO. Solidarity Therapeutics Trial produces conclusive evidence on the effectiveness of repurposed drugs for COVID-19 in record time [Internet]. [cité 16 nov 2021]. Disponible sur:
<https://www.who.int/news/item/15-10-2020-solidarity-therapeutics-trial-produces-conclusive-evidence-on-the-effectiveness-of-repurposed-drugs-for-covid-19-in-record-time>
 92. 20201024-courrier-utilisation-hydroxychloroquine.pdf [Internet]. [cité 16 nov 2021]. Disponible sur:
<https://ansm.sante.fr/uploads/2021/01/18/20201024-courrier-utilisation-hydroxychloroquine.pdf>
 93. WHO. Timeline: WHO's COVID-19 response - Chronologie de l'OMS [Internet]. [cité 19 nov 2021]. Disponible sur:
<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/interactive-timeline>
 94. HCSP. Coronavirus SARS-CoV-2 : recommandations thérapeutiques (25/11/2020) [Internet]. Rapport de l'HCSP. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2020 nov [cité 23 nov 2021].

- Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=954>
95. ANSM. Actualité - Chloroquine, hydroxychloroquine et troubles neuropsychiatriques (mise à jour du RCP et de la notice patients) - Retour d'information sur le PRAC de décembre 2020 [Internet]. [cité 15 nov 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/chloroquine-hydroxychloroquine-et-troubles-neuropsychiatriques-mise-a-jour-du-rcp-et-de-la-notice-patients-retour-dinformation-sur-le-prac-de-decembre-2020>
 96. Inserm. Discovery arrête de tester le Remdesivir contre la Covid-19, faute de preuves de son efficacité [Internet]. Salle de presse | Inserm. 2021 [cité 16 nov 2021]. Disponible sur: <https://presse.inserm.fr/discovery-arrete-de-tester-le-remdesivir-contre-la-covid-19-faute-de-preuves-de-son-efficacite/42034/>
 97. Le Quotidien du Médecin. Covid-19 : l'hydroxychloroquine s'invite dans l'essai clinique européen Discovery [Internet]. Le Quotidien du Médecin. [cité 16 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.lequotidiendumedecin.fr/actus-medicales/recherche-science/covid-19-lhydroxychloroquine-sinvite-dans-lessai-clinique-europeen-discovery>
 98. Inserm. Discovery : Arrêt des inclusions dans deux groupes de traitements [Internet]. Salle de presse | Inserm. 2020 [cité 18 nov 2021]. Disponible sur: <https://presse.inserm.fr/discovery-arret-des-inclusions-dans-deux-groupes-de-traitements/40087/>
 99. Recovery. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 19 nov 2020;383(21):2030-40.
 100. WHO Solidarity Trial Consortium. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 — Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med*. 11 févr 2021;384(6):497-511.
 101. MidiLibre. Professeur Reynes : « On n'aura pas de réponse sur l'hydroxychloroquine », estime le Montpelliérain [Internet]. [midilibre.fr](https://www.midilibre.fr/2020/05/27/professeur-jacques-reynes-on-naura-pas-de-reponse-sur-linteret-de-lhydroxychloroquine,8905173.php). [cité 8 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.midilibre.fr/2020/05/27/professeur-jacques-reynes-on-naura-pas-de-reponse-sur-linteret-de-lhydroxychloroquine,8905173.php>
 102. CHU Angers. CHU-ANGERS - Hycovid conclut à l'inefficacité de l'hydroxychloroquine dans le traitement de la Covid-19 [Internet]. CHU-ANGERS. [cité 19 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.chu-angers.fr/recherche-et-innovation-en-sante/hycovid/resultats/hycovid-conclut-a-l-inefficacite-de-l-hydroxychloroquine-dans-le-traitement-de-la-covid-19-100705.kjsp?RH=1586523409926>
 103. HCSP. Coronavirus SARS-CoV-2 : recommandations thérapeutiques (17/06/2020) [Internet]. Rapport de l'HCSP. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2020 juin [cité 17 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=866>
 104. HCSP. Coronavirus SARS-CoV-2 : actualisation de la prise en charge [Internet]. [cité 17 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/AvisRapportsDomaine?clefr=899>
 105. Retraction Watch. Elsevier investigating hydroxychloroquine-COVID-19 paper [Internet]. Retraction Watch. 2020 [cité 22 nov 2021]. Disponible sur: <https://retractionwatch.com/2020/04/12/elsevier-investigating-hydroxychloroquine-covid-19-paper/>
 106. Retraction Watch. Hydroxychloroquine-COVID-19 study did not meet publishing society's "expected standard" [Internet]. Retraction Watch. 2020 [cité 22 nov 2021]. Disponible sur: <https://retractionwatch.com/2020/04/06/hydroxychlorine-covid-19-study-did-not-meet-publishing-societys-expected-standard/>
 107. Rebeaud M, Rochoy M, Ruggeri V, Cova F, Lembrouille D, Trottinetta S, et al. SARS-CoV-2 was Unexpectedly Deadlier than Push-scooters: Could Hydroxychloroquine be the Unique Solution? *Asian J Med Health*. 15 août 2020;18:14-21.
 108. Rebeaud M, Cova F, Ruggeri V, Rochoy M. Raising public awareness about the misuse of predatory journals: One year after the "hydroxychloroquine and push-scooters accidents" hoax. *Thérapie*. 2021. (In press)

ANNEXES

Annexe 1 : Bref historique des thérapeutiques médiatisées pendant la pandémie

Pendant la pandémie à COVID-19, plusieurs médicaments ont connu une exposition médiatique importante, tels que l'hydroxychloroquine, la chloroquine, l'azithromycine ou l'ivermectine.

Description des 4 médicaments étudiés

L'hydroxychloroquine, tout comme la chloroquine, sont deux antipaludéens de synthèse dont l'indication a été élargie avec un profil anti-inflammatoire et antiviral. Ils sont respectivement disponibles en France sous les noms de Plaquenil® et Nivaquine® (51). Les principales indications de l'hydroxychloroquine sont le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, du lupus systémique et cutané, du syndrome de Sjögren (52) ainsi que des lécithes. La chloroquine est quant à elle plus largement décrite dans le traitement préventif et curatif du paludisme. La chloroquine et l'hydroxychloroquine sont considérés comme des médicaments avec des effets indésirables légers et transitoires. Cependant, la marge entre les doses thérapeutique et toxique est étroite, l'auto-prescription est à bannir (53).

Dans l'histoire du coronavirus, la chloroquine a déjà été étudiée contre les détresses respiratoires en 2005 devant l'infection du SRAS en Asie, car elle permet de réduire la propagation du virus en culture cellulaire (15). En 2014, la chloroquine montre à de faibles concentrations des effets *in vitro* pour l'inhibition du MERS-CoV (Coronavirus du Syndrome Respiratoire du Moyen-Orient), identifié pour la première fois en Arabie-Saoudite, en 2012 (54).

L'azithromycine, antibiotique de la famille des macrolides, est efficace contre les bactéries "atypiques" telles que les *Chlamydiae*, les légionelles, les mycoplasmes et les mycobactéries. De plus, elle est généralement efficace dans les infections à *Streptococcus*

pneumoniae, *Haemophilus influenzae* et *Moxarella Catarrhalis*, en faisant un traitement de la pneumonie communautaire (55).

Son risque cardiovasculaire est bien décrit, avec allongement de l'intervalle QT (56). La particularité de l'azithromycine sur le SARS-CoV-2 est que l'on décrit une activité immunomodulatrice *in vitro* par accumulation intracellulaire (57) et une activité anti-microbienne pour laquelle elle est principalement indiquée (58).

Selon l'OMS, l'ivermectine est un antiparasitaire à spectre large, essentiel pour le traitement de plusieurs pathologies parasitaires, indiqué notamment dans l'onchocercose (cécité des rivières), l'anguillulose strongyloïdose, les pathologies des helminthiases (59). En médecine générale en France, elle est surtout indiquée dans le traitement de la gale sous forme de STROMEKTOL® (60).

Pourquoi ces molécules ? Physiopathologie d'une infection au SARS-CoV-2

Le SARS CoV-2 est composé de 4 gènes dont la protéine S (Spike), la protéine M de membrane, la Protéine d'enveloppe E, et la protéine N nucleocapsid, seule protéine à l'intérieur de la particule virale (61). Pour pénétrer dans la cellule, le SARS-CoV-2 utilise via sa protéine S (Spike) l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) pour pénétrer dans la cellule. Après fixation de la protéine S au récepteur ACE2, c'est la phase de pénétration, le complexe viral est endocyté. Par la suite, la libération du nucléocapside N dans le cytosol de la cellule infectée permet la traduction du gène réplicase en polyprotéines. La protéolyse des polyprotéines cellulaires par la protéase donne des protéines formant un complexe de transcription et de réplication de l'ARN génomique et ainsi former de nouvelles particules virales qui seront par la suite assemblées aux protéines d'enveloppe.

La diminution d'ACE2 suite à l'endocytose activerait localement le système rénine-angiotensine-aldostérone et aggraverait les lésions pulmonaires (62). Les récepteurs ACE2 sont présents sur les cellules du nasopharynx, pulmonaires, les cellules endothéliales vasculaires et des macrophages (61).

L'hydroxychloroquine et la chloroquine inhiberaient la réplication de nombreux virus *in vitro* dont le SARS-CoV-2. Deux procédés sont décrits : l'altération des modification post-traductionnelles des protéines synthétisées via l'inhibition de la glycosylation inhiberait

ainsi la fixation du SARS-CoV-1 (63), l'augmentation du pH endosomal requis pour la fusion virus/cellule (64).

L'ACE2 est présente chez l'homme dans l'épithélium du poumon et les entérocytes de l'intestin grêle, au niveau de l'endothélium vasculaire, cela expliquerait les voies d'entrées possibles pour le SARS-CoV-2 et la variété des symptômes (65). En fin de la phase d'invasion virale, avec une incubation de 5 jours, 70% des patients infectés développent une toux, de la fièvre et une dyspnée, mais également parfois des signes digestifs, une anosmie/agueusie, etc.

Par la suite, arrive la réaction immunitaire inadaptée avec aggravation des symptômes respiratoires et du syndrome inflammatoire. Cette phase dure 8-10 jours environ après l'apparition des premiers symptômes. Cette phase dysimmunitaire ou orage cytokinique est associée à une coagulopathie, l'ensemble correspond au sepsis viral (62).

Dates-clés : émergence de la COVID-19

Le 31 décembre 2019, la commission sanitaire de Wuhan, dans la province de Hubei (Chine), annonce des pneumonies à un nouveau coronavirus tout juste identifié (66).

Le 4 janvier 2020, l'infection au virus est apparue sur les réseaux sociaux, l'OMS annonce l'existence d'un groupe de cas de pneumonies (66).

Le 10 janvier 2020, l'OMS annonce qu'il n'y aurait pas de transmission interhumaine ou alors elle serait limitée, en se basant sur les données des autres coronavirus le SARS-CoV et le MERS-CoV (66).

Le 13 janvier 2020, le premier cas hors Chine, en Thaïlande, est annoncé (66).

Le 14 janvier 2020, l'OMS indique la possibilité d'une transmission interhumaine.

Le 30 janvier le comité d'urgence convoqué par le Directeur Général de l'OMS déclare pour la 6ème fois l'Urgence de Santé Publique Internationale (USPPI) depuis 2005 (66), après avril 2009 pour la pandémie de Grippe A H1N1, mai 2014 concernant l'éradication de la poliomyélite, août 2014 pour l'épidémie de maladie à virus Ebola en Afrique de l'Ouest, février 2016 pour l'épidémie de la maladie à Virus Zika en Amérique et juillet 2019 de nouveau pour une épidémie d'Ebola au Kivu (67).

Le 11 mars 2020, l'OMS déclare la pandémie à Covid-19 (66).

Dates-clés de la médiatisation des traitements étudiés

L'hydroxychloroquine et la chloroquine ont rapidement fait la Une des médias via l'étude chinoise parue le 4 février 2020 sur l'activité antivirale in-vitro de la chloroquine et du remdesivir (68) suivie rapidement de la première prise de parole sur le SARS-Cov-2 par le Professeur Raoult le 25 février 2020 (17). Les premières publications en mars 2020 du Professeur Raoult (69). Les résultats des premiers essais cliniques paraissent le 3 mars 2020 par les chinois (70) ainsi que le 20 mars (18) et le 11 avril (71) par le Professeur Raoult.

Ce dernier a mis en avant le fait que les chinois se sont d'abord intéressés aux pharmaceutiques anti-COVID-19 en faisant du repositionnement, c'est-à-dire en testant d'anciens traitements pour vérifier leur action contre de nouveaux virus. Le Professeur Raoult assure que tous les cas cliniquement positifs d'infection au Coronavirus chinois peuvent se traiter avec de la Chloroquine à posologie de 500 mg par jour pendant 10 jours et qu'elle est "l'infection respiratoire la plus facile à traiter de toutes" ! (17)

L'étude de mars 2020 prétend montrer que le traitement à l'hydroxychloroquine est significativement associé à la réduction/disparition de la charge virale chez les patients COVID-19 et son effet est renforcé par l'azithromycine (18). Celle du 11 avril, prévient qu'il est urgent de statuer sur l'efficacité ou non de cette stratégie thérapeutique pour guérir les patients à un stade précoce (71). Par la suite, ces études ont été critiquées (72)(73), principalement sur leur méthode (25).

Le 2 avril 2020, le Pr. Raoult au nom de l'IHU de Marseille, dit que les essais cliniques randomisés (ECR) n'ont pas une supériorité par rapport aux études observationnelles, qu'il aurait mis en place 10 traitements différents sans réaliser d'ECR (74)(75).

Puis en septembre 2020, l'hydroxychloroquine seule ou en association avec l'azithromycine est étudiée *in vitro* et sur des cellules rénales de macaques. L'hydroxychloroquine montre un effet anti-virale sur les cellules rénales du singe vers (Vero E6), malheureusement cet effet n'est pas retrouvé sur l'épithélium pulmonaire humain reconstitué. Il ne permet pas d'avoir une action antivirale sur les différents tissus analysés ni en pré-prophylaxie (76).

Aux Etats-Unis, c'est le président Trump qui fait la pub de l'hydroxychloroquine, le 19 mars : il annonce que la Food and Drug Administration (FDA) va accélérer l'utilisation les traitements contre le coronavirus, y compris ceux non prouvés comme l'hydroxychloroquine.

Le 21 mars 2020, il tweete que "l'hydroxychloroquine et l'azithromycine, pris ensemble, ont une réelle chance d'être l'un des plus grands changeurs de jeu de l'histoire de la médecine". (77)(78)

Le 28 mars, la FDA donne l'autorisation aux médecins d'utiliser en urgence la chloroquine et l'hydroxychloroquine pour les patients atteints du Covid-19 (79).

Le 7 avril 2020, les reportages soulignent le lien financier que Donald Trump a avec la chloroquine (77). Le 15 juin, les autorités sanitaires américaines font un retour en arrière et retirent l'autorisation d'utiliser en urgence deux traitements, la chloroquine et l'hydroxychloroquine, pour les patients atteints du Covid-19 (80).

Depuis mars 2020, l'ivermectine est dans la presse. Il est un exemple de sérendipité (81). A cette période, 69 résidents et 52 employés d'une Ehpad ont été traités contre la gale par de l'ivermectine : 11 ont présenté une COVID-19 confirmée ou suspectée, il y aurait eu aucune hospitalisation et aucun décès (81). Son efficacité n'a jamais été démontrée, et il a surtout été médiatisé en 2021, après le déclin de la médiatisation de l'hydroxychloroquine.

Recommandations officielles françaises

Le 5 Mars 2020, le Haut Conseil de Santé Publique (HCSP) communique un avis sur la prise en charge des cas infectés au SARS-CoV-2, les conduites thérapeutiques proposées sont essentiellement applicables au milieu hospitalier, avec notamment un protocole d'utilisation du Remdesivir. La chloroquine et l'hydroxychloroquine sont mentionnées dans la rubrique « Thérapeutiques spécifiques. Autres candidats » (41). L'activité anti-virale *in vitro* provient d'une étude chinoise début février 2020 comme sus-mentionné. (68)

De plus, le HCSP publie une recommandation officielle sur l'antibiothérapie en cas de suspicion de pneumonie. Tout d'abord, il est conseillé de réaliser des prélèvements pour documenter l'infection. Concernant les formes non graves, il est préconisé de se référer aux recommandations émises pour le traitement des pneumonies post-grippales, soit en première intention, l'utilisation d'une antibiothérapie probabiliste par amoxicilline-acide clavulanique par voie orale ou par céphalosporine de 3e génération injectable. (41)

Le 20 mars 2020, le centre régional de pharmacovigilance de Nice publie dans sa lettre un avis rappelant que "l'hydroxychloroquine et la chloroquine ne doivent pas être utilisées dans la prise en charge des COVID-19 en dehors d'essais cliniques ou prises en charge spécialisées".

Le 23 mars 2020, le HCSP actualise la recommandation du 5 mars relative à la prise en charge des cas confirmés de COVID-19 suite à l'étude du Pr Raoult. Ainsi tout praticien est encouragé à inclure tous les patients atteints dans les essais cliniques, que l'état des connaissances est limité et que chacun apporte sa responsabilité lors de prescription hors AMM. Le traitement principal recommandé est le traitement symptomatique. En cas de nécessité d'une oxygénothérapie, le recours à l'hospitalisation est nécessaire. En cas de signes de gravité, l'utilisation d'une molécule antivirale peut être envisagée avec association fixe lopinavir ritonavir voire le Remdesivir (dans les cas les plus sévères) ou l'hydroxychloroquine si ces autres molécules ne sont pas disponibles ou contre indiquées (82). Il n'y pas de nouvelles recommandations quant à l'antibiothérapie (82).

Le 27 mars 2020, Olivier Véran, ministre de la santé, indique, en se fondant sur les recommandations du HCSP (83) et la publication récente d'une étude du Pr Raoult (18) qu'à ce stade, il n'y a pas de preuves sur l'efficacité de l'hydroxychloroquine ou de tout autre traitement.

Il laisse en revanche le choix au médecin de décider collégalement la prescription ou non d'hydroxychloroquine à l'hôpital. De plus, il encourage les essais cliniques. En revanche, les médecins de ville ne sont pas encouragés à prescrire la molécule (22)(40). De plus, le Conseil National des Généralistes Enseignants demande aux médecins généralistes de ne pas prescrire l'hydroxychloroquine (23).

Le 3 avril 2020, l'*International Society of Antimicrobial Chemotherapy* déclare que l'article précédent de Didier Raoult ne répond pas aux normes scientifiques (84).

Le 8 avril 2020, le HCSP publie un avis concernant la prise en charge à domicile des patients atteints par la Covid-19. Il rappelle que dans la majorité des cas, le patient est pris en charge par un professionnel libéral en médecine générale. Il rappelle également les signes cliniques et des signes de gravité. Le contact par téléphone ou téléconsultation permet pour le HCSP d'évaluer la situation clinique hors certaines situations. Concernant la prescription médicamenteuse, aucune prescription à effet antiviral n'est recommandée en ambulatoire en dehors d'essais cliniques, de plus en l'absence de pneumonie, seul le traitement symptomatique est recommandé. Si le patient présente une pneumonie, il faut se référer aux recommandations de la SPILF et SFMU : ces dernières conseillent l'usage de l'azithromycine lorsque la dyspnée est au premier plan et l'amoxicilline-acide clavulanique lorsque l'expectoration productive l'est (85).

Le 18 mai 2020, le HCSP précise que le traitement symptomatique demeure le seul traitement de référence quelle que soit la gravité du Covid-19, hors essais cliniques (86). Il

publie des recommandations qui précisent l'utilisation des antibiotiques en contexte d'infection au SARS-CoV-2. Il tient d'abord à souligner l'absence d'indication de l'antibiothérapie chez un cas confirmé. Néanmoins, l'antibiothérapie en cas de doute sur une pneumonie bactérienne est possible en ambulatoire, en hospitalisation conventionnelle ou en EHPAD. La littérature permet de recenser des co-infections virales à hauteur de 20 % avec le SARS-CoV-2. La co-infection bactérienne est quant à elle mineure, en cours d'hospitalisation, sa prévalence augmente mais semble plus s'intégrer dans un contexte nosocomial. Les co-infections fongiques sont plutôt vues en réanimation. De ce fait, l'augmentation de la prescription de l'azithromycine à +217% ne semble pas appropriée. Deux hypothèses en découlent : l'effet immunomodulateur de l'azithromycine objectivées dans des essais contrôlés sur des pathologies chroniques pulmonaires telles que la broncho-pneumopathie chronique oblitérante (BPCO) et les bronchectasies et un effet antiviral encore à ce jour non démontré en clinique. Ces effets positifs sont contrebalancés par l'émergence de résistance bactérienne et la tolérance à long terme.

Concernant la place de l'antibiothérapie en médecine ambulatoire, toute manifestation infectieuse respiratoire impose la réalisation d'un test PCR à SARS-CoV 2. Aucun cas d'infection ou de surinfection bactérienne documentée concernant la sphère ORL en lien avec le Covid-19 n'a été rapporté. Il est conseillé de traiter ces pathologies selon les recommandations de bonnes pratiques de la SPILF de 2011, soit comme avant le Covid-19. La réalisation du test de diagnostic rapide TDR n'est pas recommandée pendant la pandémie Covid-19. Le médecin utilisera le score de Mac Isaac chez l'adulte.

Concernant les infections respiratoires basses, si les arguments sont plutôt en faveur d'une pneumonie à SARS-CoV-2, il n'y a pas lieu de prescrire un traitement antibiotique probabiliste dans l'attente des résultats. En revanche, en l'absence d'arguments cliniques d'une pneumonie à SARS CoV 2, dans l'attente des résultats virologiques, l'antibiothérapie probabiliste pourra être instaurée avec l'Amoxicilline 1gx3/j chez un sujet sain, et Amoxicilline-Acide Clavulanique 1g x 3 par jour chez un sujet âgé ou avec comorbidités, ou ou pristinamycine si allergie vraie aux pénicillines dans les deux cas, pendant 7 à 10 jours selon la gravité et l'absence des complications secondaires. L'antibiothérapie devra être arrêtée si la PCR revient positive et l'absence d'infection bactérienne associée documentée. Pour rappel, dans l'infection du SARS CoV-2, la littérature n'apporte pas d'argument pour proposer la prescription d'azithromycine (86).

Le 22 mai, le Lancet publie des résultats indiquant que “l’hydroxychloroquine, associée ou non à l’antibiotique azithromycine, augmenterait la mortalité et les arythmies cardiaques chez les patients atteints de Covid-19” (87).

Le 24 mai 2021, le HCSP suspend l’autorisation (hors essai clinique) de prescrire l’hydroxychloroquine seule ou en association avec un macrolide, et recommande d’évaluer le bénéfice-risque de l’utilisation de l’hydroxychloroquine dans les essais cliniques, de renforcer la régulation nationale et internationale de l’hydroxychloroquine dans les essais cliniques (88).

Le 4 juin, le Lancet retire son étude dont les chiffres sont frauduleux (89). L’hydroxychloroquine est de nouveau inclus dans les essais cliniques Discovery (90) et Solidarity (91) pour finalement l’exclure définitivement en juin 2020, pour cause de futilité et de sécurité (92).

Le 15 octobre 2020, l’OMS communique des résultats intermédiaires de Solidarity ne montrant pas de diminution de mortalité à 28 jours pour remdesivir, l’hydroxychloroquine, lopinavir/ritonavir. (93)

Le rapport de l’HCSP du 20 novembre 2020 rappelle de ne pas utiliser l’hydroxychloroquine ; la chloroquine seule ou en association avec l’azithromycine, quelle que soit la situation (94).

Le 7 décembre 2020 : L’ANSM informe les professionnels de santé et les patients sur les risques de troubles neuropsychiatriques et de comportement suicidaire lors d’une utilisation de la chloroquine et de l’hydroxychloroquine. Cette information fait suite aux données disponibles depuis mai 2020 à la demande des autorités espagnoles (95).

A propos de l’intégration de l’hydroxychloroquine dans les essais

L’essai européen DISCOVERY lancé le 22 mars 2020 (96) n’avait pas prévu de tester l’hydroxychloroquine ni la chloroquine. Après réclamation par le Professeur Raoult, l’hydroxychloroquine est introduite (97). Les inclusions dans le bras hydroxychloroquine sont suspendues le 26 mai, suite à la publication du Lancet, reprises le 4 juin (98) puis arrêtées définitivement le 18 juin (98).

L’essai RECOVERY est un essai mené aux Royaume-Uni à partir du 25 mars 2020 afin d’évaluer les traitements contre le Covid-19 chez des malades infectés hospitalisés. Le 5 juin, le bras hydroxychloroquine a été arrêté après avoir montré une absence de preuve d’efficacité lors d’un examen des données après la demande de la Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) (99).

L'essai SOLIDARITY mené par l'OMS dans 30 pays différents du 22 mars au 4 octobre a permis d'évaluer les effets sur la mortalité à l'hôpital. Le 19 juin, le schéma thérapeutique à base d'hydroxychloroquine a été interrompu de façon définitive, après un arrêt temporaire entre mai et juin, pour cause de "futilité" (100).

En juin/juillet 2020, l'Université d'Oxford, l'OMS et l'INSERM informent que l'hydroxychloroquine sera retirée des études RECOVERY, DISCOVERY et SOLIDARITY chez l'adulte ayant un Covid sévère en raison d'une absence de bénéfice prouvé de cette thérapeutique sur le Covid-19. Ils rappellent qu'à ce jour, aucune preuve d'efficacité de l'hydroxychloroquine sur le Covid-19 est montrée en étude de Phase III. Son utilisation est uniquement tolérée dans les essais cliniques (28).

Deux études françaises ont étudié l'efficacité de l'hydroxychloroquine (HCQ), seule ou en association à des antiviraux ou à l'azithromycine, dans le traitement de l'infection par le virus SARS-CoV-2. COVIDOC est promue par le CHU de Montpellier (101) et HYCOVID par le CHU d'Angers : elles ont également interrompu temporairement l'inclusion du bras hydroxychloroquine du 27 mai au 04 juin, pour respectivement suspendre leur étude les 8 juin et 26 mai 2020 (102).

A propos de l'ivermectine en 2020

En Juin 2020, l'étude de Caly et al. notifie que l'ivermectine est approuvée par la FDA pour les infections parasitaires et peut être utilisée pour d'autres infections virales. En effet, elle affirme que l'ivermectine est un inhibiteur du Covid-19 in vitro et justifie une enquête approfondie chez l'homme (26). Le 16 Juillet 2020, l'ANSM refuse la RTU concernant l'ivermectine pour la prise en charge du COVID-19. (27)

Les rapports du 17 juin 2020 (103) et du 23 juillet 2020 (104) préconisent un traitement symptomatique uniquement. Concernant l'ivermectine, le rapport du 23 juillet rappelle que plusieurs publications mettent en évidence l'activité antivirale de l'ivermectine mais peu sont consacrés au SARS CoV-2. De plus, il notifie que le traitement est non utilisable sans étude de Phase I et qu'ainsi, l'ivermectine n'est pas utilisable en dehors d'essais cliniques à cette date-ci.

Publications rapides, pre-prints et revues prédatrices

La précipitation mène à une mauvaise information (25). En 1985, en pleine épidémie du VIH, la ciclosporine promettait une augmentation des lymphocytes CD4+ chez deux patients porteurs du sida. Cette découverte est rentrée dans l'urgence sanitaire, de traiter, de prévenir, d'analyser et de lancer des études, mais également de prescrire. En effet les médecins étaient autorisés à prescrire cette molécule s'ils le jugeaient opportun. L'inefficacité a été prouvée quelques semaines plus tard après plusieurs décès.

Néanmoins, de cette période, la leçon n'a pas été pleinement tirée.

Concernant l'hydroxychloroquine pendant la pandémie, Exercer a décrit les litiges retrouvés dans chaque partie de l'étude du 20 mars en avril 2020 (72) puis celle du 11 avril en mai 2020 (73). L'ISAC a rapidement déclaré que l'article de mars 2020 de Didier Raoult ne répondait pas aux normes scientifiques (84), suivi par Elsevier (105) et Retraction Watch (106). Néanmoins, il s'agit de l'article français le plus cité en 2020 — souvent pour être critiqué.

La pandémie a aussi été l'avènement des preprints (MedrXiv, BiorXiv, voire papiers au format PDF ou DOCX diffusé par les auteurs), voire de la publication dans des revues prédatrices. En juillet 2020, 4 auteurs remettent en question la qualité des revues scientifiques qui publient des articles sans relecture soutenue. Cette fois-là, c'est l'Asian Journal of Medicine qui est visée avec l'étude : "Contrairement aux attentes, SARS-CoV-2 plus létale que les trottinettes, est-ce que l'hydroxychloroquine pourrait être la seule solution ?". Cette étude est restée publiée 30h, révèle au grand jour les failles des revues supposées répandre les bases scientifiques (107,108).

Annexe 2 : Descriptif des données de la base OpenMedic

Médicament	
ATC1	Groupe Principal Anatomique
ATC2	Sous-Groupe Thérapeutique
ATC3	Sous-Groupe Pharmacologique
ATC4	Sous-Groupe Chimique
ACT5	Sous-Groupe Substance Chimique
CIP 13	Pharmaceutique
TOP_GEN	Top Générique
GEN_NUM	Groupe Générique

Indicateurs	
REM	Montant remboursé
BSE	Base de remboursement
BOÎTES	Nombre de boîtes délivrées

AUTEUR : Nom : VANDROMME

Prénom : Alice

Date de soutenance : 15 Décembre 2021

Titre de la thèse : Effet d'annonces médiatiques sur les prescriptions de médecins généralistes : analyse dans la base OpenMedic de l'hydroxychloroquine, la chloroquine, l'azithromycine et l'ivermectine pendant la pandémie à COVID-19

Thèse - Médecine - Lille 2021

Cadre de classement : DES de Médecine Générale

Mots-clés : SRAS-CoV-2, COVID-19, Mass média, Médecin généraliste

Résumé : Introduction : Pendant la pandémie de COVID-19, des effets d'annonces médiatiques quant à des traitements non éprouvés a conduit à un désordre politico-scientifique. Notre objectif était de déterminer l'influence de la médiatisation des thérapeutiques pendant la pandémie du Covid-19 sur les prescriptions de médecine de ville en 2020, sur tout le territoire français.

Matériel et méthode : Etude épidémiologique et descriptive entre le 1er janvier 2017 et le 31 décembre 2020 à partir d'un recueil rétrospectif des données d'OpenMEDIC/Medic'AM (dépenses des délivrances de médicaments en ville) concernant l'hydroxychloroquine, la chloroquine, l'azithromycine et l'ivermectine. Nous avons utilisé des témoins négatifs pour les 2 derniers : respectivement l'amoxicilline et le perméthrine topique (TOPISCAB®). Les prescriptions ont été comparées aux 3 années précédentes.

Résultats : En mars 2020, le nombre de boîtes prescrites d'hydroxychloroquine (HC) a augmenté de 36,8 % par rapport à la moyenne 2017-2019 puis progressivement diminué en avril et mai suite au scandale médiatique. Le taux moyen de prescription d'HC lors du second confinement est resté élevé à + 12 % en moyenne. Le nombre de boîtes de chloroquine a augmenté de 48 % en mars 2020 puis diminué sur l'année. Le nombre de boîtes d'azithromycine a augmenté de 31 % en mars-avril 2020 et de 28 % en moyenne sur octobre et novembre. En parallèle, l'amoxicilline a été moins prescrite (- 124 % en avril 2020, - 70 % en octobre-novembre 2020). L'ivermectine et le TOPISCAB® ont été moins prescrit l'année 2020 par rapport aux moyennes 2017-2019.

Conclusion : L'effet d'annonce est particulièrement parlant concernant l'hydroxychloroquine, la chloroquine et l'azithromycine. L'ivermectine n'a pas subi un essor important, probablement par le fait d'un temps médiatique moindre avant 2021.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Christophe Berkhout

Asseseurs : Monsieur le Docteur Matthieu Calafiore

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Michaël Rochoy