



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -  
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>



Université Claude Bernard  Lyon 1



ANNÉE 2021

N° 14

**PREUVE DE BENEFICE ET DECISION THERAPEUTIQUE :  
ENQUETE CHEZ LES MEDECINS GENERALISTES SUR LA  
PRESCRIPTION D'HYDROXYCHLOROQUINE DANS LE  
TRAITEMENT DE LA COVID-19**

**THESE D'EXERCICE EN MEDECINE**

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1

Et soutenue publiquement le 19 janvier 2021

En vue d'obtenir le titre de Docteur en Médecine

Par

**Michelle JOHNSON**

**Née le 12 février 1990 à Strasbourg (67)**

**Sous la direction de Monsieur le Professeur Rémy BOUSSAGEON**





Université Claude Bernard  Lyon 1



ANNÉE 2021

N° 14

**PREUVE DE BENEFICE ET DECISION THERAPEUTIQUE :  
ENQUETE CHEZ LES MEDECINS GENERALISTES SUR LA  
PRESCRIPTION D’HYDROXYCHLOROQUINE DANS LE  
TRAITEMENT DE LA COVID-19**

**THESE D’EXERCICE EN MEDECINE**

Présentée à l’Université Claude Bernard Lyon 1

Et soutenue publiquement le 19 janvier 2021

En vue d’obtenir le titre de Docteur en Médecine

Par

**Michelle JOHNSON**

**Née le 12 février 1990 à Strasbourg (67)**

**Sous la direction de Monsieur le Professeur Rémy BOUSSAGEON**

## COMPOSITION DU JURY

### **Président du jury :**

Monsieur le Professeur François GUEYFFIER

### **Membres du jury :**

Monsieur le Professeur Laurent LETRILLIART

Monsieur le Professeur Rémy BOUSSAGEON

Monsieur Nicolas LECHOPIER Maître de Conférences en Philosophie

Madame le Docteur Marie-Victoire HUBERT

# UNIVERSITE CLAUDE BERNARD – LYON 1

---

2020-2021

Président de l'Université	Frédéric FLEURY
Président du Comité de Coordination des Etudes Médicales	Pierre COCHAT
Directeur Général des Services	Damien VERHAEGUE

## **SECTEUR SANTE**

UFR DE MEDECINE LYON EST	Doyen : Gilles RODE
UFR DE MEDECINE ET DE MAIEUTIQUE LYON SUD - CHARLES MERIEUX	Doyen : Carole BURILLON
INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES (ISPB)	Directeur : Christine VINCIGUERRA
UFR D'ODONTOLOGIE	Doyen : Dominique SEUX
INSTITUT DES SCIENCES ET TECHNIQUES DE READAPTATION (ISTR)	Directeur : Xavier PERROT
DEPARTEMENT DE FORMATION ET CENTRE DE RECHERCHE EN BIOLOGIE HUMAINE	Directeur : Anne-Marie SCHOTT

## **SECTEUR SCIENCES ET TECHNOLOGIE**

UFR DE SCIENCES ET TECHNOLOGIES	Directeur : Fabien DE MARCHI
UFR DE SCIENCES ET TECHNIQUES DES ACTIVITES PHYSIQUES ET SPORTIVES (STAPS)	Directeur : Yannick VANPOULLE
POLYTECH LYON	Directeur : Emmanuel PERRIN
I.U.T. LYON 1	Directeur : Christophe VITON
INSTITUT DES SCIENCES FINANCIERES ET ASSURANCES (ISFA)	Directeur : Nicolas LEBOISNE
OBSERVATOIRE DE LYON	Directeur : Isabelle DANIEL
ECOLE SUPERIEUR DU PROFESSORAT ET DE L'EDUCATION (ESPE)	Directeur Alain MOUGNIOTTE

**U.F.R. FACULTE DE MEDECINE ET DE MAIEUTIQUE LYON SUD-CHARLES MERIEUX**

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (Classe exceptionnelle)**

ADHAM Mustapha	Chirurgie Digestive,
BONNEFOY Marc	Médecine Interne, option Gériatrie,
BURILLON-LEYNAUD Carole	Ophthalmologie,
CHIDIAC Christian	Maladies infectieuses ; Tropicales,
FLOURIE Bernard	Gastroentérologie ; Hépatologie,
FOUQUE Denis	Néphrologie,
GEORGIEFF Nicolas	Pédopsychiatrie,
GILLY François-Noël	Chirurgie générale,
GLEHEN Olivier	Chirurgie Générale,
GOLFIER François	Gynécologie Obstétrique ; gynécologie médicale,
GUEUGNIAUD Pierre-Yves	Anesthésiologie et Réanimation urgence,
LAFRASSE RODRIGUEZ- Claire	Biochimie et Biologie moléculaire,
LAVILLE Martine	Nutrition – Endocrinologie,
LINA Gérard	Bactériologie,
MION François	Physiologie,
MORNEX Françoise	Cancérologie ; Radiothérapie,
MOURIQUAND Pierre	Chirurgie infantile,
NICOLAS Jean-François	Immunologie,
PIRIOU Vincent	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale,
SALLES Gilles	Hématologie ; Transfusion,
SIMON Chantal	Nutrition,
THIVOLET Charles	Endocrinologie et Maladies métaboliques,
THOMAS Luc	Dermato –Vénérologie,
TRILLET-LENOIR Véronique	Cancérologie ; Radiothérapie,
VALETTE Pierre Jean	Radiologie et imagerie médicale,

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (1ère Classe)**

ALLAOUCHICHE Bernard	Anesthésie-Réanimation Urgence,
BERARD Frédéric	Immunologie,
BONNEFOY- CUDRAZ Eric	Cardiologie,
BOULETREAU Pierre	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie,
CERUSE Philippe	O.R.L.,
CHAPET Olivier	Cancérologie, radiothérapie,
DES PORTES DE LA FOSSE Vincent	Pédiatrie,

DORET Muriel	Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale,
FARHAT Fadi	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire,
FESSY Michel-Henri	Anatomie – Chirurgie Ortho,
FEUGIER Patrick	Chirurgie Vasculaire,
FRANCO Patricia	Physiologie – Pédiatrie,
FRANCK Nicolas	Psychiatrie Adultes,
FREYER Gilles	Cancérologie ; Radiothérapie,
JOUANNEAU Emmanuel	Neurochirurgie,
KASSAI KOUPAI Behrouz	Pharmacologie Fondamentale, Clinique,
LANTELME Pierre	Cardiologie,
LEBECQUE Serge	Biologie Cellulaire,
LIFANTE Jean-Christophe	Chirurgie Générale,
LONG Anne	Médecine vasculaire,
LUAUTE Jacques	Médecine physique et Réadaptation,
MOJALLAL Alain-Ali	Chirurgie. Plastique,
PAPAREL Philippe	Urologie,
PEYRON François	Parasitologie et Mycologie,
PICAUD Jean-Charles	Pédiatrie,
POUTEIL-NOBLE Claire	Néphrologie,
REIX Philippe	Pédiatrie,
RIOUFFOL Gilles	Cardiologie,
RUFFION Alain	Urologie,
SALLE Bruno	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction,
SANLAVILLE Damien	Génétique,
SAURIN Jean-Christophe	Hépatogastroentérologie,
SERVIEN Elvire	Chirurgie Orthopédique,
SEVE Pascal	Médecine Interne, Gériatrie,
THOBOIS Stéphane	Neurologie,
TRONC François	Chirurgie thoracique et cardio,
WALLON Martine	Parasitologie mycologie,

### **PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (2ème Classe)**

BACHY Emmanuel	Hématologie,
BARREY Cédric	Neurochirurgie,
BELOT Alexandre	Pédiatrie,
BOHE Julien	Réanimation urgence,

BOSCHETTI Gilles	Gastro-entérologie Hépat.
BREVET-QUINZIN Marie	Anatomie et cytologie pathologiques,
CHO Tae-hee	Neurologie,
CHOTEL Franck	Chirurgie Infantile,
COTTE Eddy	Chirurgie générale,
COURAND Pierre-Yves	Cardiologie,
COURAUD Sébastien	Pneumologie,
DALLE Stéphane	Dermatologie,
DEMILY Caroline	Psy-Adultes,
DESESTRET Virginie	Histo.Embryo.Cytogénétique,
DEVOUASSOUX Gilles	Pneumologie,
DISSE Emmanuel	Endocrinologie diabète et maladies métaboliques,
DUPUIS Olivier	Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale,
GHESQUIERES Hervé	Hématologie,
GILLET Pierre-Germain	Biologie Cellulaire,
HAUMONT Thierry	Chirurgie Infantile,
LASSET Christine	Epidémiologie., éco. Santé,
LEGA Jean-Christophe	Thérapeutique – Médecine Interne,
LEGER FALANDRY Claire	Médecine interne, gériatrie,
LUSTIG Sébastien	Chirurgie. Orthopédique,
MARIGNIER Romain	Neurologie,
NANCEY Stéphane	Gastro Entérologie,
PASSOT Guillaume	Chirurgie Générale,
PIALAT Jean-Baptiste	Radiologie et Imagerie médicale,
ROUSSET Pascal	Radiologie imagerie médicale,
TAZAROURTE Karim	Médecine Urgence,
THAI-VAN Hung	Physiologies – ORL,
TRAVERSE-GLEHEN Alexandra	Anatomie et cytologie pathologiques,
TRINGALI Stéphane	O.R.L.
VOLA Marco	Chirurgie thoracique cardiologie vasculaire,
WALTER Thomas	Gastroentérologie – Hépatologie,
YOU Benoît	Cancérologie,

**PROFESSEUR ASSOCIE sur Contingent National**

PIERRE Bernard	Cardiologie,
----------------	--------------

**PROFESSEUR ASSOCIE – Autre Discipline**

Pr PERCEAU-CHAMBARD,

**PROFESSEURS - MEDECINE GENERALE (2<sup>ème</sup> Classe)**

BOUSSAGEON Rémy,  
ERPELDINGER Sylvie,

**PROFESSEUR ASSOCIE - MEDECINE GENERALE**

DUPRAZ Christian,  
PERDRIX Corinne,

**PROFESSEUR AUMG Assistants Universitaires de médecine générale**

DE CASTRO Remy,

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (Hors Classe)**

ARDAIL Dominique	Biochimie et Biologie moléculaire,
CALLET-BAUCHU Evelyne	Hématologie ; Transfusion,
DIJOURD Frédérique	Anatomie et Cytologie pathologiques,
LORNAGE-SANTAMARIA Jacqueline	Biologie et Médecine du développement et de reproduction,
RABODONIRINA Meja	Parasitologie et Mycologie,
VAN GANSE Eric	Pharmacologie Fondamentale, Clinique,

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS (1<sup>ère</sup> Classe)**

BRUNEL SCHOLTES Caroline	Bactériologie virologie ; Hygiène .hospitalière,
COURY LUCAS Fabienne	Rhumatologie,
DECAUSSIN-PETRUCCI Myriam	Anatomie et cytologie pathologiques,
FRIGGERI Arnaud	Anesthésiologie,
DUMITRESCU BORNE Oana	Bactériologie Virologie,

GISCARD D'ESTAING Sandrine	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction,
HAFLON DOMENECH Pierre-Yves	Pédiatrie,
LOPEZ Jonathan	Biochimie Biologie Moléculaire,
MAUDUIT Claire	Cytologie – Histologie,
MILLAT Gilles	Biochimie et Biologie moléculaire,
PERROT Xavier	Physiologie – Neurologie,
PETER DEREK Laure	Physiologie,
PONCET Delphine	Biochimie, Biologie cellulaire,
RASIGADE Jean-Philippe	Bactériologie – Virologie ; Hygiène hospitalière,
ROSSIGNOL Audrey	Immunologie,
SKANJETI Andréa	Biophysique. Médecine nucléaire.
SUJOBERT Pierre	Hématologie – Transfusion,
VALOUR Florent	Mal infect.
VUILLEROT Carole	Médecine Physique Réadaptation,

#### **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (2ème Classe)**

AUFFRET Marine	Pharm.fond.pharm clinique,
BERHOUMA Moncef	Neurochirurgie,
BOLZE Pierre-Adrien	Gynécologie Obstétrique,
CHATRON Nicolas	Génétique,
DANANCHE Cédric	Epid.éco.santé,
JAMILLOUX Yvan	Médecine Interne – Gériatrie,
KOPPE Laetitia	Néphrologie,
LE QUELLEC Sandra	Hémato.transfusion,
PERON Julien	Cancérologie ; radiothérapie,
PETER DEREK	Physiologie – Neurologie,
PUTOUX DETRE Audrey	Génétique,
RAMIERE Christophe	Bactériologie-virologie,
SUBTIL Fabien	Bio statistiques,
VISTE Anthony	Anatomie,

#### **MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES – MEDECINE GENERALE**

BENEDINI Elise,  
DEPLACE Sylvie,

## **PROFESSEURS EMERITES**

*Les Professeurs émérites peuvent participer à des jurys de thèse ou d'habilitation. Ils ne peuvent pas être président du jury.*

ANDRE Patrice	Bactériologie – Virologie,
ANNAT Guy	Physiologie,
CAILLOT Jean Louis	Chirurgie générale,
ECOCHARD René	Bio-statistiques,
FLANDROIS Jean-Pierre	Bactériologie – Virologie; Hygiène hospitalière,
LAVILLE Maurice	Thérapeutique – Néphrologie,
LLORCA Guy	Thérapeutique,
MALICIER Daniel	Médecine Légale et Droit de la santé,
MATILLON Yves	Epidémiologie, Economie Santé et Prévention,
MOYEN Bernard	Orthopédiste,
PACHECO Yves	Pneumologie,
PRACROS Jean-Louis	
SAMARUT Jacques	Biochimie et Biologie moléculaire,
TEBIB Jacques	Rhumatologie

# SERMENT D'HIPPOCRATE

*Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.*

*Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans discrimination.*

*J'interviendrai pour les protéger si elles sont vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.*

*J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance.*

*Je donnerai mes soins à l'indigent et je n'exigerai pas un salaire au dessus de mon travail.*

*Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.*

*Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement la vie ni ne provoquerai délibérément la mort.*

*Je préserverai l'indépendance nécessaire et je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je perfectionnerai mes connaissances pour assurer au mieux ma mission.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé si j'y manque.*

# REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur François Gueyffier,

Merci de m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider ce jury. Merci pour votre disponibilité et pour votre bienveillance, je vous en suis reconnaissante.

A Monsieur le Professeur Laurent Letrilliart,

Merci de l'intérêt porté à mon travail et d'avoir accepté de l'évaluer, soyez assuré de ma plus grande considération.

A Monsieur le Professeur Rémy Boussageon,

Merci pour cette opportunité de travail, pour votre encadrement et vos encouragements. Nos échanges et discussions ont été très enrichissants pour moi, je vous remercie chaleureusement pour votre accompagnement tout au long de ce travail.

A Monsieur Nicolas Lechopier,

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury, et d'apporter votre regard et expérience dans cette discussion.

A Madame le Docteur Marie-Victoire Hubert,

Merci pour ton accord de participer à ce jury, pour ton accompagnement et soutien sans faille depuis le début de cette période de formation lyonnaise.

Aux médecins MSU de Lyon,

Qui ont montré leur intérêt en acceptant de participer à cette étude.

Aux chefs,

Qui m'ont formée et encouragée lors des stages hospitaliers.

A mes maîtres de stage en cabinet,

Qui en plus de me former, m'ont fait découvrir la richesse et la beauté de la médecine générale, me confortant ainsi dans mon choix de métier : Dr Vincent De La Salle, Dr Nadège Toussaint, Dr Gilles Martin, Dr Geneviève Berschandy, Dr Georges Rivier. Merci pour vos précieux conseils, et pour l'accompagnement lors de mes premiers pas en médecine générale.

A mes co-internes de Bourg-en-Bresse, Annonay, Villefranche-sur-Saône, Francheville,  
Mes « compagnons de galère ».

A mes amis,

Qui se reconnaîtront, qu'ils soient strasbourgeois, lyonnais, clermontois, furdenheimois, messins, britanico-suisse, bulgare-alsacien, polono-lorrain, bischwihero-parisien, guadeloupéno-russe, srilankois-breton, haïtien-par-alliance, ohnenheim/momenheim-crapahuteurs, blaesheim-fermier... Merci de toujours être là, peu importe le lieu et le fuseau horaire ! (et pensée pour les sudistes, parmi lesquels je me retrouverai (peut-être !) un jour !)

A ma famille,

M&D, thank you for your constant support during my studies (during the difficult years and also during the less difficult but numerous ones), and for your support well beyond the area of studies. I O U a lot. C, A, L, all very different Johnsons, and yet people keep saying we are very alike?... Thank you for that diverse, and yet special sense of family. Special thanks to Anna, for your reading and advice.

A Rémy,

Merci d'avoir ouvert mes pistaches, d'avoir (si bien) cuisiné et bien plus encore pour me permettre de travailler dans de bonnes conditions, mais surtout merci pour cet amour qu'on peut maintenant dire intercontinental ! Bouge pas (!), j'arrive... Parée au décollage... 5...4...3...2...1...

A tous ceux que je n'ai pas cités, mais qui m'ont accompagnée un petit ou un grand bout de chemin.

# TABLE DES MATIERES

TABLE DES ILLUSTRATIONS .....	16
ABREVIATIONS .....	17
1. INTRODUCTION.....	18
2. METHODES .....	20
2.1 TYPE D'ETUDE ET POPULATION ETUDIEE .....	20
2.2 QUESTION DE RECHERCHE .....	20
2.3 OBJECTIFS DE L'ETUDE .....	20
2.4 HYPOTHESES .....	20
2.5 RECRUTEMENT .....	21
2.6 QUESTIONNAIRE.....	21
2.7 CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL .....	21
2.8 RECUEIL DE DONNEES ET ANALYSE DES RESULTATS.....	22
2.9 CADRE JURIDIQUE ET ETHIQUE .....	22
3. RESULTATS .....	23
3.1 TAUX DE REPONSES.....	23
3.2 CARACTERISTIQUES DES MEDECINS PARTICIPANTS.....	24
3.3 OPINION SUR L'AVIS DU CNGE .....	24
3.4 TAUX DE PRESCRIPTION DANS LE CONTEXTE CONTEMPORAIN DE L'ENQUETE.	25
3.5 DETAIL DES TAUX DE PRESCRIPTION EN AMBULATOIRE .....	26
3.6 TAUX DE PRESCRIPTION APRES MODULATION DU TAUX DE LETALITE .....	27
3.7 TAUX DE PRESCRIPTION APRES LA PUBLICATION DES RESULTATS DE DISCOVERY .....	29
3.8 PARAMETRES ASSOCIES A LA PRESCRIPTION.....	31
4. DISCUSSION .....	33
4.1 RESULTAT PRINCIPAL : TAUX DE PRESCRIPTION A UN PATIENT EN AMBULATOIRE .....	33
4.1.1 COMPARAISON AVEC LA LITTERATURE.....	33

4.1.2 DEUX ATTITUDES THERAPEUTIQUES POSSIBLES .....	34
4.2 RESULTATS SECONDAIRES .....	38
4.2.1 PRESCRIPTION EN CAS DE DEMANDE INSISTANTE DU PATIENT .....	38
4.2.2 PRESCRIPTION SELON LA GRAVITE DE LA SITUATION CLINIQUE.....	39
4.2.3 PRESCRIPTION SELON LA GRAVITE INTRINSEQUE DE LA MALADIE .....	40
4.2.4 PRESCRIPTION SELON LE BENEFICIAIRE DE LA PRESCRIPTION.....	43
4.2.5 PRESCRIPTION APRES LES RESULTATS DE L'ETUDE.....	44
4.2.6 FACTEURS ASSOCIES A LA PRESCRIPTION.....	46
4.3 LIMITES DE L'ETUDE .....	47
4.4 FORCES DE L'ETUDE.....	48
4.5 IMPLICATION POUR LA RECHERCHE .....	49
4.6 IMPLICATION POUR LA PRATIQUE .....	49
4.6.1 RECHERCHE EN TEMPS DE CRISE SANITAIRE .....	49
4.6.2 SOIN EN TEMPS DE CRISE SANITAIRE.....	52
5. CONCLUSION .....	54
BIBLIOGRAPHIE .....	56
ANNEXES .....	62

# TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 : Diagramme de flux .....	23
Figure 2 : Répartition des médecins par classes d'âge .....	24
Figure 3 : Taux de prescription d'HCQ dans le contexte contemporain de l'enquête à un patient, à soi-même médecin, ou à un proche, selon la situation ambulatoire ou hospitalière (total = 171 médecins participants).....	25
Figure 4 : Taux de prescription d'HCQ dans le contexte contemporain de l'enquête, à un patient, à soi-même médecin, ou à un proche, selon la situation clinique ambulatoire détaillée (total = 171 médecins participants).....	27
Figure 5 : Taux de prescription cumulés d'HCQ à un patient, à soi-même médecin, ou à un proche après modulation du taux de létalité de la COVID-19 (total = 171 médecins participants).....	28
Figure 6 : Taux de prescription cumulés d'HCQ à un patient après modulation du taux de létalité de la COVID-19, dans le sous-ensemble des médecins prescripteurs après modulation du taux de létalité (total = 75 médecins prescripteurs après modulation du taux de létalité) et dans le sous-ensemble des médecins prescripteurs initiaux (total = 26 médecins prescripteurs dans le contexte contemporain de l'enquête).....	29
Figure 7 : Taux de prescription d'HCQ à un patient en ambulatoire, avant et après la publication des résultats de Discovery, et en fonction de ces résultats, selon la situation clinique (total = 171 médecins participants).....	30
Figure 8 : Taux de prescription d'HCQ à un patient en ambulatoire, avant et après la publication des résultats de Discovery, et en fonction de ces résultats, dans le sous-ensemble des médecins prescripteurs initiaux, selon la situation clinique ambulatoire (total = 26 médecins prescripteurs initiaux dans le contexte contemporain de l'enquête) .....	31

# ABBREVIATIONS

OMS	Organisation Mondiale de la Santé
COVID-19	Coronavirus Disease 2019
SARS-CoV-2	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2
HCQ	Hydroxychloroquine
ECR	Essai Contrôlé Randomisé
CNGE	Collège National des Généralistes Enseignants
MSU	Maître de Stage des Universités
EBM	Evidence Based Medicine
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation System
DMP	Décision Médicale Partagée

# 1. INTRODUCTION

Mi-décembre 2019, un cluster de pneumonies virales a été signalé en Chine à Wuhan, et les premiers cas ont été détectés en Europe en janvier 2020. Le 30 janvier 2020, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a prononcé l'état d'urgence de santé publique de portée internationale. En mars 2020 plusieurs milliards de personnes ont été confinées à travers le monde pour essayer de freiner la nouvelle pandémie. La maladie émergente a été nommée Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Elle est causée par le virus Severe Acute Respiratory Syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) (détails en Annexe1).

Les tableaux cliniques de la COVID-19 et leur sévérité sont variables, allant de la forme asymptomatique à la forme commune respiratoire (toux fébrile, dyspnée), jusqu'à la forme sévère avec détresse respiratoire, complications thrombo-emboliques, ou défaillance multi-viscérale (1). Les formes légères représentent environ 80% des cas (2).

Le taux de létalité a été estimé début 2020 entre 2.3% et 4.3% (2,3), l'OMS évoquant un taux de 3.4% en mars 2020 (4).

Au premier semestre 2020, la prise en charge thérapeutique reposait sur les soins standards préconisés dans les infections respiratoires, notamment les soins à visée respiratoire (oxygénothérapie, assistance ventilatoire si besoin).

Il n'existait pas de traitement spécifique validé.

Cet enjeu thérapeutique a motivé un grand effort de recherche, les premières études proposant rapidement certaines molécules candidates au traitement de la COVID-19.

L'une d'entre elles, la chloroquine, a fait l'objet d'une attention particulière de la part de certains scientifiques, qui se sont ensuite intéressés à sa molécule dérivée, l'hydroxychloroquine (HCQ). Il s'agit d'un médicament ancien bien connu, utilisé dans certaines maladies auto-immunes, à la toxicité considérée comme acceptable, bien qu'à la marge thérapeutique étroite (5).

L'efficacité de l'HCQ a notamment été promue par le Professeur Didier Raoult, médecin infectiologue, dans une vidéo intitulée « coronavirus : fin de partie ! » (renommée depuis « coronavirus : vers une sortie de crise ? ») (6), puis dans deux études observationnelles menées par son institut (7,8). Il a préconisé l'utilisation immédiate de l'HCQ dans le traitement de la COVID-19, et ce dès les formes précoces de l'infection.

Cet enthousiasme a trouvé un écho médiatique considérable dans ce contexte de crise sanitaire mondiale, et un engouement majeur pour l'HCQ s'en est suivi : le Président des Etats-Unis Donald Trump a déclaré

que l'HCQ avait une véritable chance d'être l'un des plus grands « game changers » (point tournant) dans l'histoire de la médecine (9). Les moteurs de recherche sur internet ont enregistré en mars aux Etats-Unis une augmentation notable des demandes sur comment se procurer de l'HCQ (10). En France, un sondage réalisé début avril rapportait que « 59% des français croient à l'efficacité de la chloroquine » (11).

Ces résultats préliminaires concernant l'efficacité de l'HCQ dans la COVID-19 étant de faible niveau de preuve, ils n'étaient pas suffisants pour générer un consensus dans l'ensemble de la communauté médicale concernant l'utilisation immédiate et large de l'HCQ.

La réalisation d'essais thérapeutiques de plus grande ampleur, essais contrôlés randomisés (ECR), était donc justifiée, afin de générer des données du plus haut niveau de preuve.

Plusieurs grands essais thérapeutiques ont été lancés, dont l'essai européen Discovery (12), lancé en France en mars 2020. Il s'agit d'un essai de grande ampleur, multicentrique, randomisé, contrôlé, ouvert et adaptatif, destiné à évaluer 4 traitements expérimentaux, parmi lesquels l'HCQ, par rapport à des soins standards chez des patients hospitalisés atteints de formes modérées et sévères de la COVID-19 (12).

Les premiers résultats étaient attendus quelques semaines à quelques mois plus tard.

Dans l'attente de ces résultats, les médecins étaient divisés quant à la question de l'utilisation immédiate de l'HCQ. Certains préconisaient son utilisation immédiate, compte-tenu des arguments disponibles, tandis que d'autres préconisaient l'abstention dans l'attente de données de plus haut niveau de preuve. Une vive polémique est née à ce sujet au sein des sphères scientifiques, mais aussi politiques et populaires, et a été largement relayée et amplifiée par les médias au niveau mondial (13).

Les médecins généralistes ont tout particulièrement été confrontés à cette prise de décision thérapeutique dans la prise en charge des malades en ambulatoire.

Le Collège National des Généralistes Enseignants (CNGE) a émis un avis le 27 mars 2020 recommandant aux médecins généralistes de ne pas prescrire d'HCQ en ambulatoire dans le traitement de la COVID-19 (14).

Dans cette étude, nous avons exploré les choix ou les intentions de prescription de l'HCQ par les médecins généralistes, dans ce contexte de crise sanitaire, en l'absence de données de haut niveau de preuve.

Nous avons également exploré l'évolution de ces choix de prescription après la publication des résultats de l'essai Discovery (12), ainsi que leur variation en fonction d'autres paramètres liés à la maladie, au prescripteur, ou à la situation de prescription.

## **2. METHODES**

### **2.1 TYPE D'ETUDE ET POPULATION ETUDIEE**

Nous avons réalisé une enquête de pratiques, par étude observationnelle transversale quantitative. L'enquête a été menée par auto-questionnaire en ligne, du 7 au 21 avril 2020, auprès des médecins généralistes libéraux Maître de Stage des Universités (MSU) en activité dans la région Auvergne – Rhône Alpes et rattachés à la faculté de médecine Lyon 1.

### **2.2 QUESTION DE RECHERCHE**

Quels sont les choix ou les intentions de prescription de l'HCQ par les médecins généralistes dans le traitement de la COVID-19 et quels en sont les déterminants ?

### **2.3 OBJECTIFS DE L'ETUDE**

L'objectif principal de notre étude était d'évaluer l'intention de prescription d'HCQ à des patients malades de la COVID-19 en situation de prescription ambulatoire, par les médecins généralistes MSU rattachés à la faculté de Lyon, en avril 2020.

L'objectif secondaire était d'évaluer les variations de ce taux de prescription après la publication des résultats de l'essai Discovery, en fonction des résultats possibles, et en fonction de différents paramètres liés à la maladie, à la situation de prescription, ou au prescripteur.

### **2.4 HYPOTHESES**

- Les médecins généralistes prescrivent de l'HCQ en l'absence de preuve validée de bénéfice
- Le taux de prescription d'HCQ après la sortie des résultats de Discovery augmente en présence d'une preuve de bénéfice, et diminue en l'absence de celle-ci
- Le taux de prescription d'HCQ augmente avec la gravité de la situation de prescription et la gravité intrinsèque de la maladie
- Le taux de prescription d'HCQ varie avec le bénéficiaire de la prescription (patient, médecin lui-même, proche du médecin)

- Le taux de prescription d'HCQ varie avec certaines caractéristiques des médecins prescripteurs

## **2.5 RECRUTEMENT**

Les médecins ont été contactés par courriel via la liste de diffusion des MSU de l'université Lyon 1. Ils ont été informés des objectifs de l'étude, et invités à répondre au questionnaire anonyme hébergé sur un serveur sécurisé (ClarolineConnect), accessible via un lien contenu dans le courriel.

La première invitation à participer à l'étude a été envoyée le 7 avril 2020, et une relance a été envoyée le 14 avril 2020. L'enquête a été clôturée le 21 avril 2020 après une durée de 15 jours.

## **2.6 QUESTIONNAIRE**

Le questionnaire a été élaboré puis testé sur 6 médecins. Il se composait de questions fermées qui exploraient les champs suivants (Annexe 2) :

- Les choix de prescription de l'HCQ dans le contexte contemporain de l'enquête, avec déclinaison de différentes situations (variables par la situation clinique et par la nature du bénéficiaire de la prescription) (questions 1, 2, 3)
- L'influence sur la décision de prescription de la modulation du taux de létalité de la COVID-19 (questions 4, 5, 6)
- Les choix futurs envisagés de prescription après la publication des résultats de l'étude Discovery, selon l'existence ou non d'un bénéfice clinique démontré sur la morbi-mortalité (questions 7, 8)
- La perception par le médecin des risques liés à l'HCQ (question 10)
- L'adhésion à l'avis émis par le CNGE concernant la prescription de l'HCQ en ambulatoire (question 11)
- Le profil du médecin participant (âge, sexe, existence ou non d'un antécédent de traitement personnel par l'HCQ) (questions 9, 12, 13)

## **2.7 CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL**

Le critère de jugement principal était le taux de prescription d'HCQ.

## **2.8 RECUEIL DE DONNEES ET ANALYSE DES RESULTATS**

La saisie et l'organisation des données, ainsi que leur analyse descriptive, ont été réalisées avec le logiciel Excel ®.

Les intervalles de confiance à 95% ont été calculés avec la méthode exacte binomiale (Clopper-Pearson), à l'aide du site EpitoolAusvet.

Les tests statistiques ont été réalisés à l'aide du site biostaTGV. Les test de McNemar, test de Chi<sup>2</sup>, test exact de Fischer, et test t de Student ont été utilisés. Des tests globaux ont été réalisés lorsque les variables avaient 3 ou 4 modalités. Le seuil de significativité statistique a été fixé à  $p < 0.05$ .

La méthode d'analyse statistique a été présentée à fin de validation à l'équipe de biostatisticiens de la Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation du Centre Hospitalier Universitaire de Clermont-Ferrand.

Pour l'analyse des réponses à la question 1, les médecins ayant répondu « non je n'en prescrirais pas, sauf si le patient me le demande avec insistance, et après information éclairée » ont été inclus dans le groupe des non-prescripteurs.

Pour l'analyse des réponses aux questions 1, 2, 3, 7 et 8, les six premiers items de la réponse ont été regroupés, afin de générer l'entité « prescription en ambulatoire » (toutes situations ambulatoires confondues).

Le regroupement de l'ensemble des items a généré l'entité « prescription en général ».

Pour l'analyse des réponses aux questions 4, 5 et 6, nous avons travaillé avec les taux cumulés de prescription.

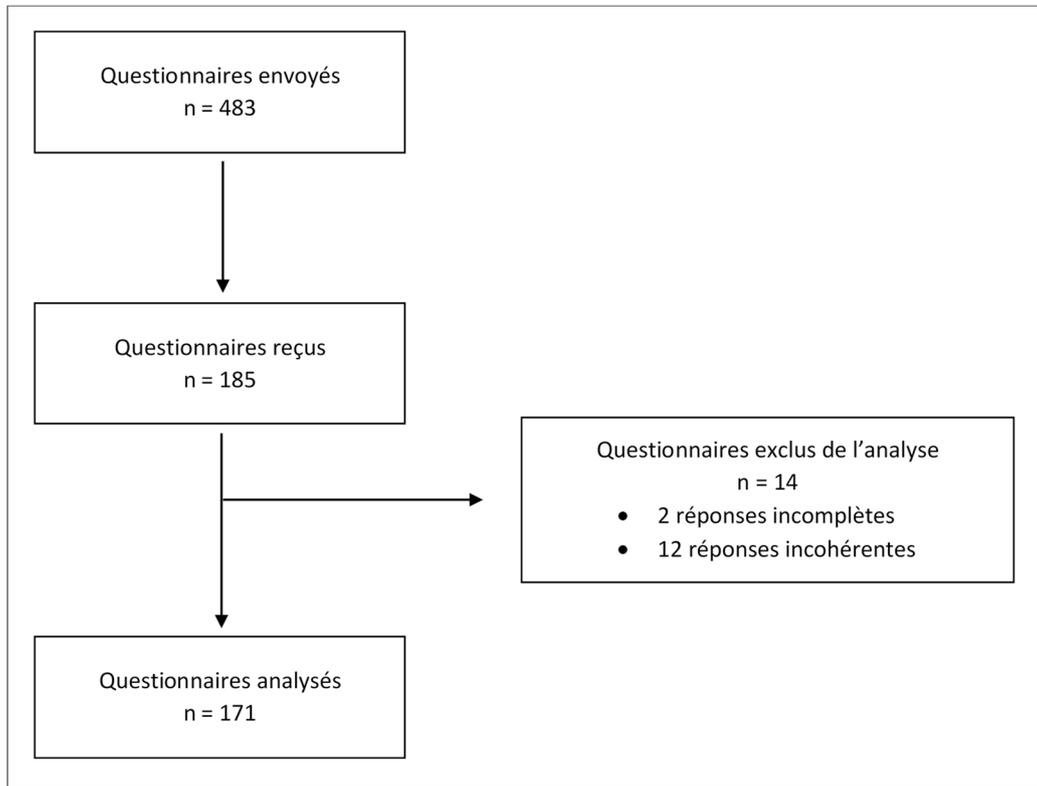
## **2.9 CADRE JURIDIQUE ET ETHIQUE**

La déclaration simplifiée à titre individuel à la Commission Nationale de l'Informatique et des libertés selon la méthodologie MR-004 a été effectuée le 6 avril 2020 (sous le numéro 2217489).

Le protocole de recherche a été présenté au comité d'éthique du Collège Universitaire de la Médecine Générale de Lyon le 7 avril 2020, qui a émis un avis favorable (numéro IRB 2020040702).

# 3. RESULTATS

## 3.1 TAUX DE REPONSES



**Figure 1 : Diagramme de flux**

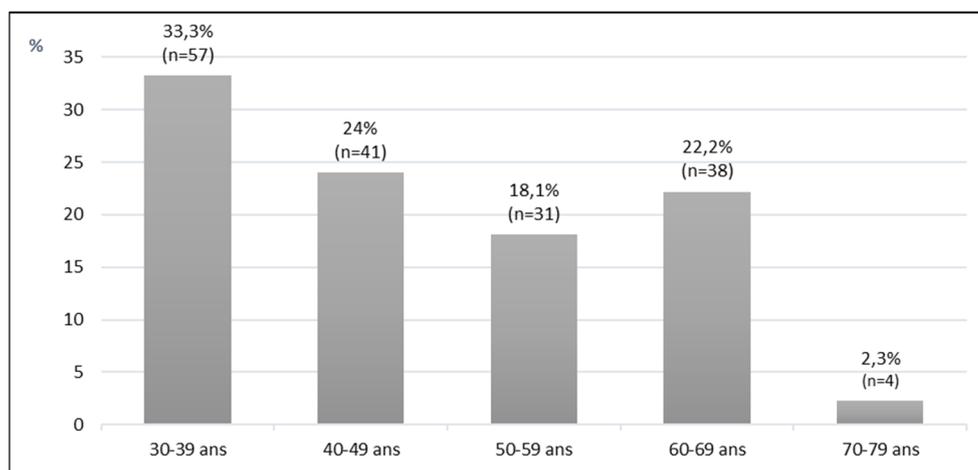
Nous avons considéré comme incohérentes les réponses contradictoires concernant les choix de prescription (réponse avec à la fois « je n'en prescrirais pas » et un item de prescription), aux questions à choix multiples 1, 2, 3, 7, et 8.

171 réponses ont été analysées sur les 483 questionnaires envoyés, le taux de réponse a donc été de 35.4%.

### 3.2 CARACTERISTIQUES DES MEDECINS PARTICIPANTS

Les médecins participants étaient à 49.1% des femmes (n=84) et 50.9% des hommes (n=87).

L'âge moyen était de 47.7 ans  $\pm$  11.7, avec un âge minimal de 30 ans et un âge maximal de 71 ans.



**Figure 2 : Répartition des médecins par classes d'âge**

4.1% (n=7) des médecins avaient déjà été traités par de l'HCQ par le passé, dont 42.9% de femmes (n=3) et 57.1% d'hommes (n=4), d'âge moyen 51 ans  $\pm$  13.6.

Concernant la perception personnelle des médecins des risques de l'HCQ, 87.1% d'entre eux (n=149) les ont jugé globalement « rares et parfois graves ».

11.1% (n=19) des médecins ont jugé les risques plutôt « fréquents et parfois graves », et 1.8% (n=3) « rares et peu graves ».

Aucun médecin interrogé n'a jugé les risques « fréquents et peu graves ».

### 3.3 OPINION SUR L'AVIS DU CNGE

Concernant l'avis du CNGE du 27/03/2020 recommandant de ne pas prescrire d'HCQ dans la COVID-19 en ambulatoire, 84.2% des médecins (n=144) ont répondu être d'accord avec cet avis, 10.0% (n=17) ont dit ne pas être d'accord, 5.2% (n=9) ne savaient pas, et 0.6% (n=1) n'avaient pas lu le communiqué.

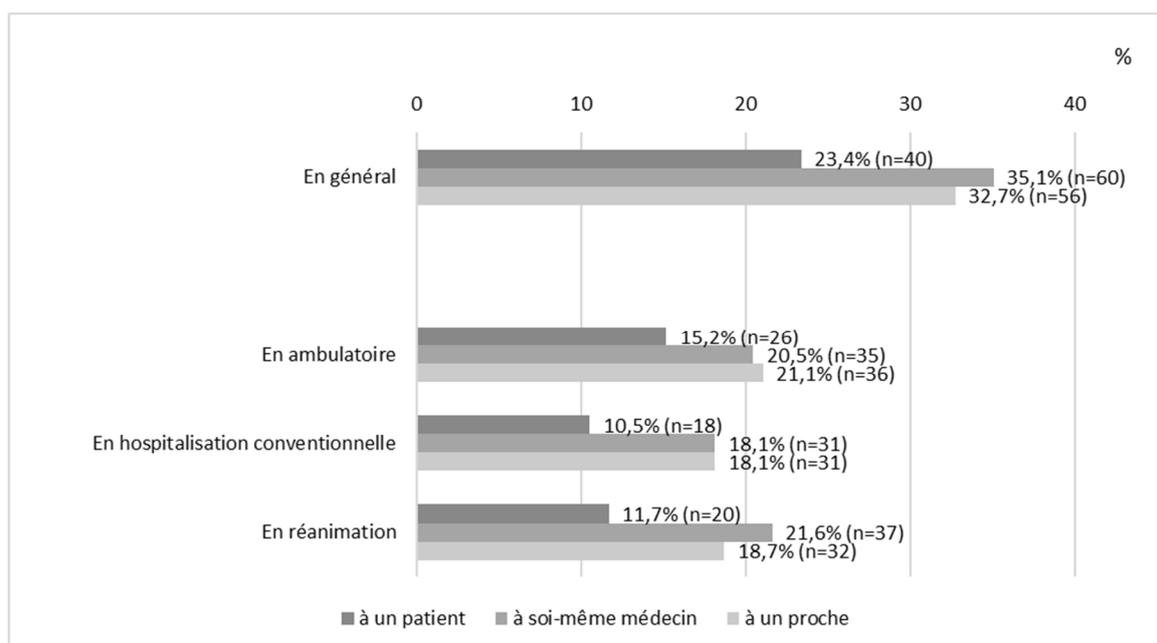
### 3.4 TAUX DE PRESCRIPTION DANS LE CONTEXTE CONTEMPORAIN DE L'ENQUETE

En avril 2020, 23.4% (n=40) des médecins interrogés ont déclaré qu'ils prescriraient de l'HCQ à un patient en général (en considérant l'ensemble des situations, ambulatoires ou hospitalières).

67.3% (n=115) des médecins ont déclaré qu'ils n'en prescriraient pas.

9.4% (n=16) des médecins ont déclaré qu'ils en prescriraient uniquement si le patient le demande avec insistance, et après information éclairée de ce dernier.

En situation de prescription ambulatoire, 15.2% des médecins (IC95% [10.2 – 21.5]) (n=26) ont répondu qu'ils prescriraient de l'HCQ à un patient, tandis que 84.8% (IC95% [78.5 – 89.8]) (n=145) ont dit qu'ils n'en prescriraient pas.



**Figure 3 : Taux de prescription d'HCQ dans le contexte contemporain de l'enquête à un patient, à soi-même médecin, ou à un proche, selon la situation ambulatoire ou hospitalière (total = 171 médecins participants)**

L'ensemble des intervalles de confiance des pourcentages est disponible en annexe (Annexe 3)

L'auto-prescription d'HCQ en ambulatoire a été 1.3 fois plus fréquente que celle destinée à un patient : 20.5% (n=35) contre 15.2% (n=26), p=0.016.

La prescription d'HCQ en ambulatoire à un proche a été 1.4 fois plus fréquente que celle destinée à un patient : 21.1% (n=36) contre 15.2% (n=26), p=0.009.

Les prescriptions en situations hospitalières (service conventionnel et service de réanimation) ont également été statistiquement plus fréquentes lorsque destinées à soi-même médecin ( $p=0.004$  et  $p<0.001$ ) ou à un proche ( $p<0.001$  et  $p=0.001$ ) par rapport à celles destinées aux patients.

Il n'a par contre pas été constaté de différence statistiquement significative entre les taux de prescription à soi-même médecin et à un proche, que ce soit en ambulatoire ( $p=1$ ) ou en situation hospitalière ( $p=1$  et  $p=0.13$ ).

Les différences des taux de prescription à un patient entre les situation ambulatoire et hospitalières (service conventionnel et service de réanimation) n'étaient pas significatives ( $p=0.08$  et  $p=0.36$ ).

L'ensemble des résultats des tests statistiques est disponible en annexe. (Annexe 4)

### **3.5 DETAIL DES TAUX DE PRESCRIPTION EN AMBULATOIRE**

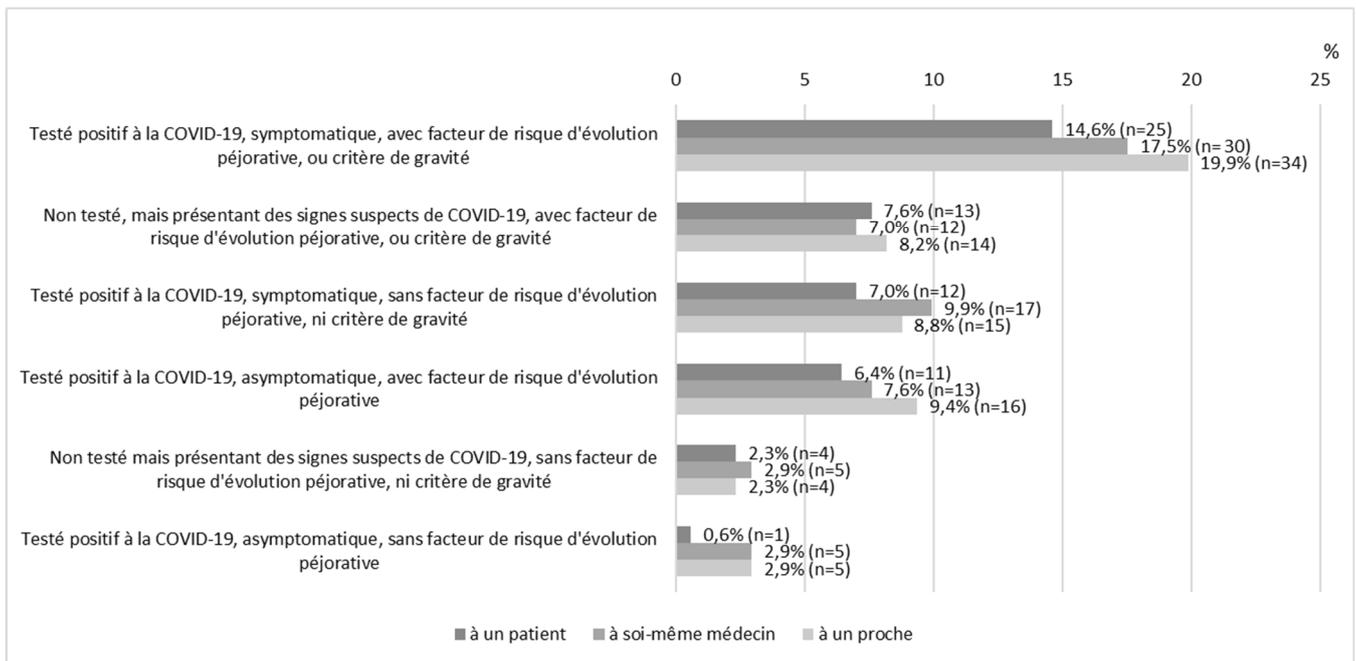
Quel que soit le bénéficiaire de la prescription (pour un patient, pour soi-même, ou pour un proche) la situation clinique ambulatoire entraînant le plus de prescriptions était celle concernant un patient « testé positif à la COVID-19, symptomatique, avec des facteurs de risque d'évolution péjorative, ou présentant des signes de gravité » (14.6% (n=25), 17.5% (n=30) et 19.9% (n=34) ).

Les situations associant certains des aspects « diagnostic confirmé », « symptomatique » et « signes de gravité ou facteurs de risque d'évolution péjorative » ont entraîné plus de prescriptions que les situations de confirmation seule du diagnostic ou d'aspect symptomatique seul (7.6% (n=13), 7.0% (n=12), et 6.4% (n=11) contre 2.3% (n=4) et 0.6% (n=1), lors de la prescription à un patient).

La prescription dans la situation « testé positif au COVID, symptomatique, avec des facteurs de risque d'évolution péjorative, ou présentant des signes de gravité » a été 1.4 fois plus fréquente lorsqu'elle concernait un proche que lorsqu'elle concernait un patient : 19.9% (n=34) contre 14.6% (n=25),  $p=0.027$ .

Les autres différences entre les taux de prescription détaillés en situation ambulatoire lorsque l'on les compare selon le bénéficiaire de la prescription ne sont pas significatives.

L'ensemble des résultats des tests statistiques est disponible en annexe (Annexe 5).



**Figure 4 : Taux de prescription d’HCQ dans le contexte contemporain de l’enquête, à un patient, à soi-même médecin, ou à un proche, selon la situation clinique ambulatoire détaillée (total = 171 médecins participants)**

Parmi les 26 médecins prescripteurs à un patient en ambulatoire, 96.2% (n=25) d’entre eux ont choisi de prescrire de l’HCQ à un patient « testé positif à la COVID-19, symptomatique, avec des facteurs de risque d’évolution péjorative, ou présentant des signes de gravité. Ils ont été entre 50.0% (n=13) et 3.8% (n=1) parmi ces 26 médecins prescripteurs à prescrire de l’HCQ dans les autres situations.

Le détail de ces taux de prescription selon les situations ambulatoires dans le sous-ensemble des 26 médecins prescripteurs est disponible en annexe (Annexe 6).

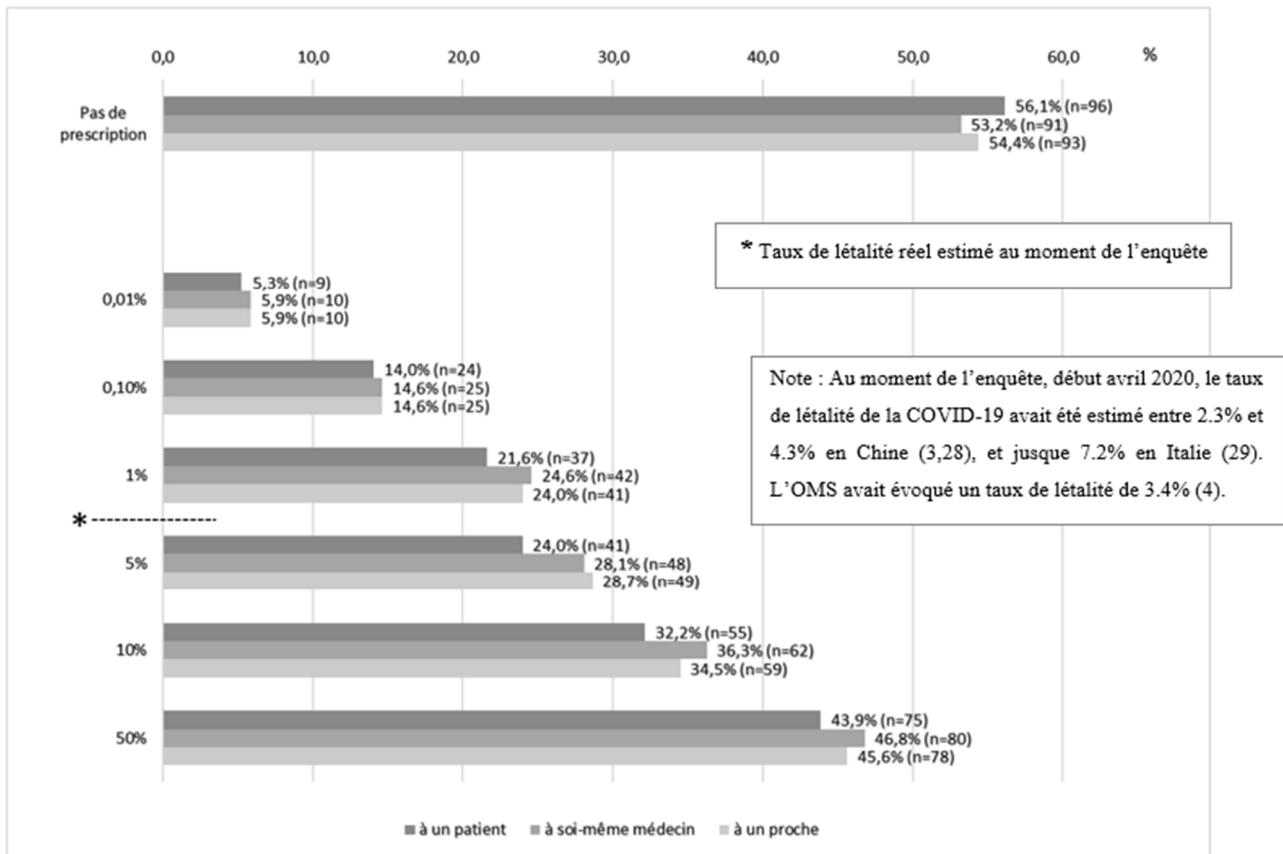
Le détail dans les sous-ensembles des médecins prescripteurs à eux-mêmes et à un proche est également disponible en annexe (Annexe 6).

### **3.6 TAUX DE PRESCRIPTION APRES MODULATION DU TAUX DE LETALITE**

Après modulation fictive du taux de létalité de la COVID-19, 56.1% des médecins (n=96) ont répondu qu’ils ne prescriraient pas d’HCQ à un patient, quel que soit le taux de létalité compris entre 0.01% et 50%.

43.9% des médecins (n=75) se sont déclarés potentiellement prescripteurs à un patient, avec des seuils de prescription variables.

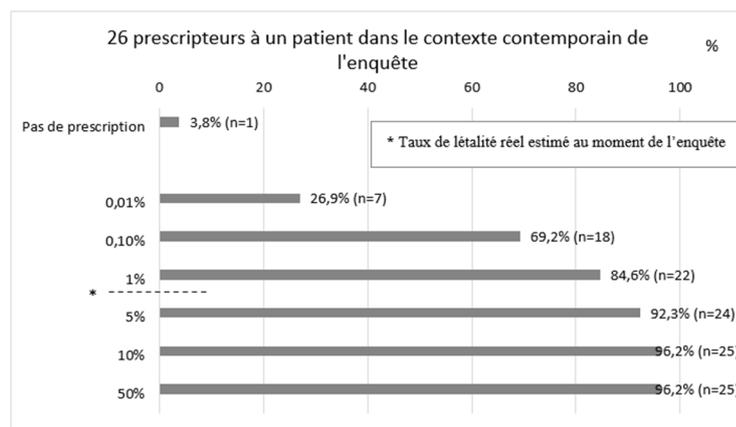
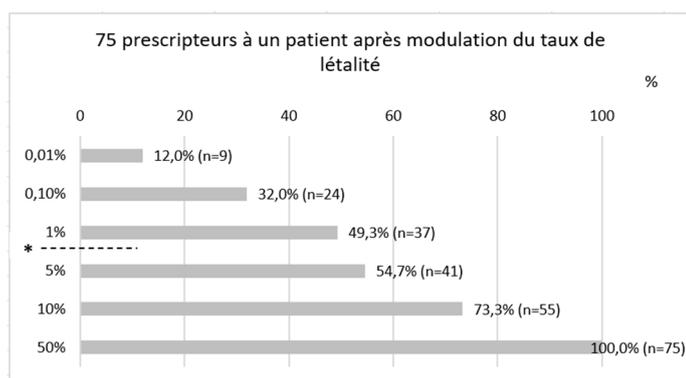
Les répartitions des seuils de prescription étaient similaires pour des prescriptions à soi-même médecin et à un proche.



**Figure 5 : Taux de prescription cumulés d'HCQ à un patient, à soi-même médecin, ou à un proche après modulation du taux de létalité de la COVID-19 (total = 171 médecins participants)**

Dans le sous-ensemble des 43.9% des médecins (n=75) qui se sont dit potentiellement prescripteurs d'HCQ après modulation du taux de létalité, 12.0% d'entre eux, (n=9), ont déclaré qu'ils en prescriraient dès un taux de létalité de 0.01%.

Dans le sous-ensemble des 26 médecins prescripteurs initiaux d'HCQ à un patient dans le contexte contemporain de l'enquête, 26.9% (n=7) ont déclaré qu'ils en prescriraient dès un taux de létalité de 0.01%.



**Figure 6 : Taux de prescription cumulés d’HCQ à un patient après modulation du taux de létalité de la COVID-19, dans le sous-ensemble des médecins prescripteurs après modulation du taux de létalité (total = 75 médecins prescripteurs après modulation du taux de létalité) et dans le sous-ensemble des médecins prescripteurs initiaux (total = 26 médecins prescripteurs dans le contexte contemporain de l’enquête)**

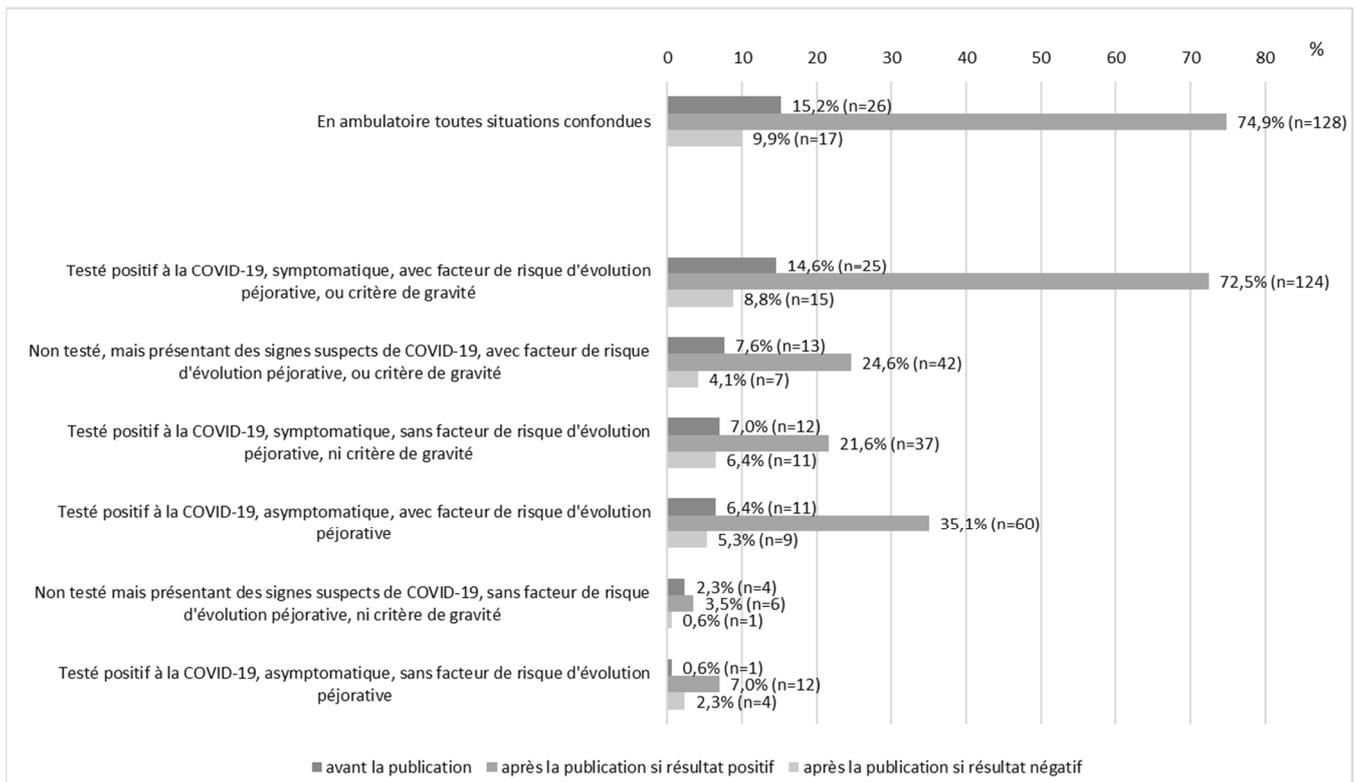
Ces différences de répartition des seuils de prescription entre les sous-ensembles de médecins prescripteurs ont également été notées pour les prescriptions à soi-même médecin et à un proche, et sont visibles en annexe (Annexe 7).

### 3.7 TAUX DE PRESCRIPTION APRES LA PUBLICATION DES RESULTATS DE DISCOVERY

Dans l’éventualité de résultats positifs de l’étude Discovery concernant la preuve d’un bénéfice sur la morbi-mortalité, le taux de prescription d’HCQ à un patient en ambulatoire est passé à 74.9% (IC95% [67.7 – 81.2]) (n=128), soit 4.9 fois plus que le taux précédent de 15.2% (p<0.001).

25.1% des médecins (IC95% [18.8 – 32.3]) (n=43) ont dit qu’ils n’en prescriraient pas malgré ce résultat.

Dans l’éventualité de résultats négatifs, c’est-à-dire n’apportant pas de preuve de bénéfice, le taux de prescription à un patient en ambulatoire est passé de 15.2% à 9.9% (IC95% [5.9 – 15.4]) (n=17), la différence n’étant pas statistiquement significative (p=0.081).



**Figure 7 : Taux de prescription d’HCQ à un patient en ambulatoire, avant et après la publication des résultats de Discovery, et en fonction de ces résultats, selon la situation clinique (total = 171 médecins participants)**

Dans l’éventualité de résultats positifs de l’étude, les taux de prescription d’HCQ ont augmenté de manière significative dans toutes les situations ambulatoires détaillées, sauf la situation « patient non testé mais présentant des signes suspects de COVID-19, sans facteur de risque d’évolution péjorative, ni critère de gravité » ( $p=0.48$ ).

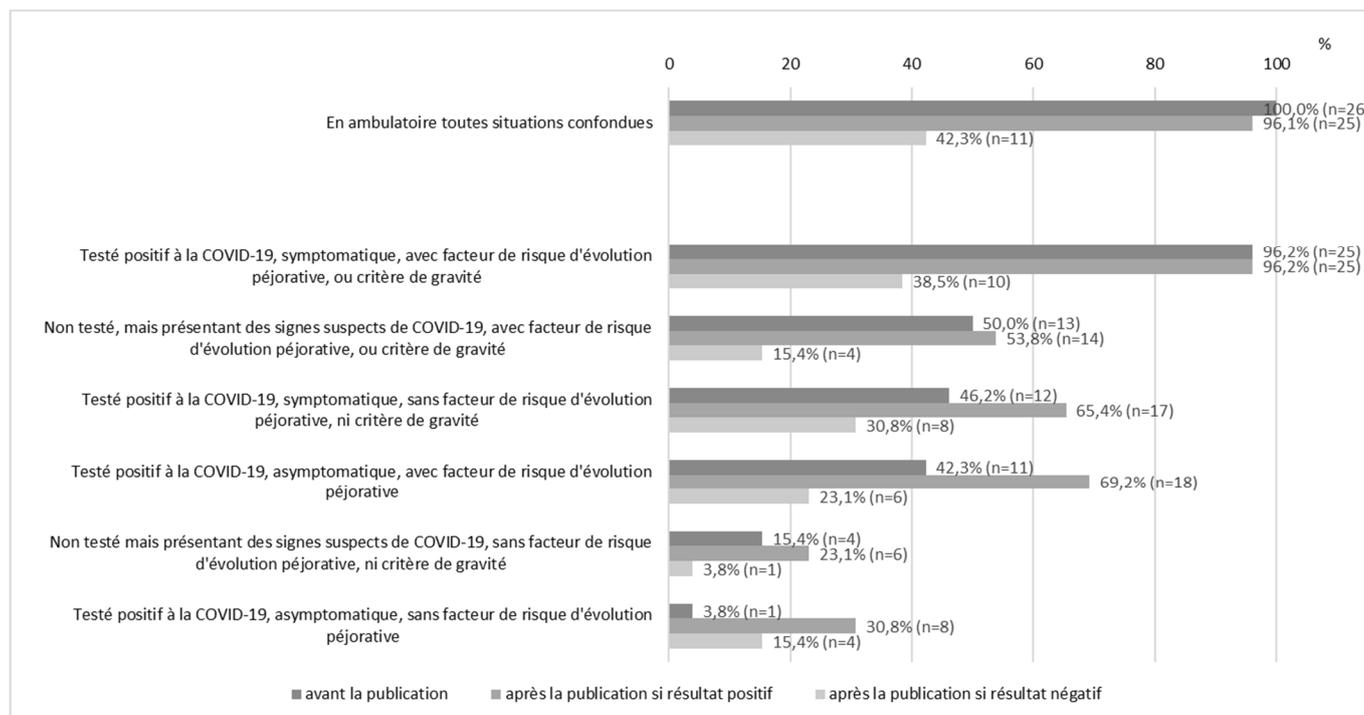
Dans l’éventualité de résultats négatifs de l’étude, la situation « patient testé positif à la COVID-19, symptomatique, avec facteur de risque d’évolution péjorative, ou critère de gravité », a connu une diminution significative d’un facteur 0.6 ( $p=0.044$ ).

Les différences dans les autres situations ambulatoires n’étaient pas significatives.

L’ensemble des résultats des tests statistiques est disponible en annexe (Annexe 8).

Sont également visibles en annexe les répartitions des taux de prescription selon la situation clinique ambulatoire détaillée, dans le sous-ensemble des 128 médecins prescripteurs après la publication de résultats positifs de Discovery, et dans le sous-ensemble des 17 médecins prescripteurs après la publication de résultats négatifs (Annexe 9).

Dans le sous-ensemble des 26 médecins prescripteurs initiaux dans le contexte contemporain de l'enquête, 42,3% d'entre eux (n=11) ont déclaré qu'ils prescriraient de l'HCQ à un patient en ambulatoire malgré la publication de résultats ne démontrant pas de bénéfice du traitement sur la morbi-mortalité.



**Figure 8 : Taux de prescription d'HCQ à un patient en ambulatoire, avant et après la publication des résultats de Discovery, et en fonction de ces résultats, dans le sous-ensemble des médecins prescripteurs initiaux, selon la situation clinique ambulatoire (total = 26 médecins prescripteurs initiaux dans le contexte contemporain de l'enquête)**

### 3.8 PARAMETRES ASSOCIES A LA PRESCRIPTION

Les prescripteurs d'HCQ à un patient en ambulatoire étaient significativement plus âgés : 54 ans  $\pm$  10.1 en moyenne, contre 46.6 ans  $\pm$  11.6 pour les non prescripteurs (p=0.002).

Cette différence significative d'âge était aussi présente dans les cas de prescription à soi-même médecin et dans les cas de prescription à un proche, en ambulatoire.

Elle était également présente dans les cas de prescription en service d'hospitalisation conventionnelle, peu importe le bénéficiaire de la prescription.

En revanche, en situation de prescription en service de réanimation, il n'y avait plus de différence significative d'âge.

L'opinion sur l'avis du CNGE du 27 mars 2020 était également significativement associée à la prescription d'HCQ dans toutes les situations de prescription, sauf celles en hospitalisation en réanimation. Les prescripteurs étaient globalement en désaccord avec l'avis.

Il n'a pas été retrouvé d'association significative entre la prescription d'HCQ et le sexe du médecin participant, l'existence d'un traitement antérieur par HCQ, ou la perception des risques de l'HCQ par le médecin.

L'ensemble des résultats des tests statistiques est présenté en annexe (Annexe 10).

## 4. DISCUSSION

### 4.1 RESULTAT PRINCIPAL : TAUX DE PRESCRIPTION A UN PATIENT EN AMBULATOIRE

Dans notre échantillon, le taux de prescription d'HCQ à un patient atteint de la COVID-19 en ambulatoire est estimé à 15.2%.

Les médecins ont donc majoritairement choisi de ne pas prescrire d'HCQ.

#### 4.1.1 COMPARAISON AVEC LA LITTERATURE

La plupart des données disponibles concernent les prescriptions plutôt que les prescripteurs, et sont issues des bases de données des pharmacies ou des structures de remboursement. L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé a rapporté une très forte augmentation des prescriptions d'HCQ au printemps 2020 (jusqu'à 150% de plus qu'attendu), et a estimé à 41 000 le nombre de nouvelles personnes ayant acquis de l'HCQ sur ordonnance en France de mi-mars à mi-avril 2020 (15). Aux Etats-Unis, il a été estimé que les personnes bénéficiant d'une nouvelle prescription d'HCQ étaient 7.2 fois plus nombreuses en mars 2020, et 3.3 fois plus nombreuses en avril 2020, que l'année précédente (16).

L'institut de sondage international SERMO a rapporté que 40% des médecins au niveau mondial, et 30% des médecins français, interrogés en avril 2020, ont dit prescrire de l'HCQ en situation ambulatoire à des patients présentant des signes modérés de COVID-19 (17). Ces résultats sont peu fiables en raison de nombreux biais liés à la méthodologie de l'enquête qui s'est faite en ligne via les réseaux sociaux. Les spécialités et caractéristiques des médecins ne sont pas connues, et il existait probablement un fort biais de sélection, qui pourrait expliquer le chiffre plus important que celui observé dans notre échantillon.

Un autre sondage international réalisé en ligne en avril 2020 a rapporté que 12% des rhumatologues au niveau mondial ont dit prescrire de l'HCQ dans le traitement de la COVID-19 chez des patients qui n'en prenaient pas précédemment (18). Ce sondage connaît aussi de fortes limitations liées à sa méthodologie : le taux de réponse n'était pas connu, les répondants étaient essentiellement aux Etats-Unis, et il y avait probablement un fort biais de sélection. Le résultat plus faible que le précédent pourrait néanmoins être expliqué par le fait que les rhumatologues sont moins amenés à traiter des pathologies infectieuses aiguës que les médecins généralistes. D'autres part, ils ont peut-être une connaissance plus

directe des potentiels effets néfastes de l'interruption d'un traitement de fond par HCQ en cas de difficultés d'accès au traitement par leurs patients, ce qui a pu freiner la prescription (18).

#### 4.1.2 DEUX ATTITUDES THERAPEUTIQUES POSSIBLES

Ce faible taux de prescription de 15.2% est à interpréter dans le contexte contemporain de l'enquête, dont les particularités étaient une crise sanitaire, un climat d'urgence entraînant une nécessité décisionnelle thérapeutique, une maladie sans traitement spécifique, et un traitement candidat disponible, à la toxicité connue, en présence de données préliminaires sur son efficacité mais sans preuve de haute qualité dans cette indication, en cours d'évaluation dans des essais thérapeutiques.

Notre étude a permis d'observer les résultats de ce choix à faire entre deux attitudes thérapeutiques possibles : prescrire ou ne pas prescrire le traitement, en fonction du contexte.

Il a donc été étudié au travers de ces deux attitudes si les médecins considéraient comme nécessaire le fait d'avoir des données d'efficacité de haute qualité pour décider de prescrire un traitement, ou si les données disponibles pouvaient être considérées comme suffisamment probantes pour une décision de prescription (19).

Cette prise de décision thérapeutique soulève des questionnements éthiques et scientifiques.

##### 4.1.2.1 A PROPOS DES PREUVES

Au moment de l'enquête, il existait bien des éléments de preuve (ou « données probantes ») d'efficacité potentielle de l'HCQ dans le traitement de la COVID-19 (« preuve » au sens de « evidence » en anglais, c'est-à-dire des données plus ou moins probantes servant à fonder un jugement ou une décision).

Ces « faits probants » étaient essentiellement issus d'études *in vitro* (20,21) et d'études observationnelles (7,8). Ces dernières ont néanmoins été très critiquées en raison de biais méthodologiques considérés comme majeurs (22,23). L'une d'entre elles a d'ailleurs depuis fait l'objet d'un communiqué de la part de la société éditrice de la revue qui l'a publiée, stipulant que l'étude ne répondait pas aux exigences de la société (24).

Nous étions également en présence d'un autre type de « données probantes » : des arguments d'autorité. Les titres et l'expérience du Pr Didier Raoult, premier défenseur de l'utilisation immédiate de l'HCQ, ont effectivement régulièrement été avancés comme éléments supplémentaires en faveur de la pertinence de l'utilisation de la molécule.

Une hiérarchisation des différents types de preuves a été proposée dès 1992 par les fondateurs de l'Evidence Based Medicine (EBM), dans le but de fonder la pratique médicale sur une base solide de savoirs. Ils ont proposé un changement de paradigme : dans la production des connaissances, limiter la valeur accordée à la physiopathologie, à l'expérience clinique non systématisée, et à l'autorité scientifique traditionnelle (les experts), et s'appuyer d'avantage sur des preuves de la meilleure qualité possible (25,26).

La hiérarchie des preuves a donc été instaurée, avec à son sommet les ECR, devançant les études observationnelles. Cette hiérarchie a ensuite été peaufinée avec le système GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation system) (27) qui a proposé de prendre en compte, en plus du type d'étude, les facteurs internes de celles-ci, susceptibles de jouer sur leur qualité. Le système GRADE reconnaît donc le potentiel des études observationnelles bien menées sur le plan méthodologique, et met en garde contre les ECR de mauvaise qualité.

Ainsi, en appliquant les principes de l'EBM et de GRADE qui sont actuellement consensuellement admis, on peut dire qu'au moment de notre enquête, les « preuves » de bénéfice de l'HCQ dans la COVID-19 existaient, mais elles étaient de faible qualité, et constituaient les seules données disponibles pour fonder la décision.

En revanche, il n'existait pas de preuve de haut niveau (issue des ECR) de bénéfice de l'HCQ dans le traitement de la COVID-19.

#### 4.1.2.2 FONDEMENTS DE L'ATTITUDE DE PRESCRIPTION

Les données disponibles au moment de l'enquête, bien que de faible qualité, ont été considérées comme suffisamment probantes pour entraîner une décision de prescription chez 15.2% des médecins.

Elles n'étaient certes pas les meilleures preuves *possibles* selon les standards actuels de la recherche, mais elles étaient les meilleurs preuves *disponibles*. Elles constituaient donc les données actuelles de la science, sur lesquelles l'EBM préconise de fonder la pratique médicale (26).

Le traitement considéré étant connu, sa toxicité étant globalement acceptable puisqu'il est largement utilisé dans d'autres indications, pourquoi ne pas le prescrire, compte tenu de cette efficacité potentielle ?

Si l'action est considérée comme moins risquée que l'évolution de la maladie, alors elle pourrait être considérée comme préférable à l'abstention thérapeutique, qui serait elle potentiellement synonyme d'une perte de temps et d'une perte de chance pour le patient.

Le principe de bienfaisance, l'un des fondements éthiques du soin (28,29), peut également être avancé pour appuyer cette attitude de prescription, surtout dans une situation de crise, où l'urgence et la souffrance sont encore plus prégnantes. Ce principe peut être défini comme toute action dont l'intention est de promouvoir le bien pour autrui (29), il prend dans le soin la forme d'une obligation morale (28), et donne à la médecine sa légitimité soignante. Le code de déontologie rappelle d'ailleurs le devoir d'assistance morale de tout médecin (30).

Il existerait également une propension à l'action devant une demande d'aide d'un patient : tout comme les gardiens de but au football qui plongent presque systématiquement d'un côté ou de l'autre lors de tirs au but alors que l'attitude optimale serait plutôt de rester au milieu, les médecins auraient naturellement tendance à préférer l'action à l'inaction (31).

On pourrait même évoquer la « rule of rescue » (règle de sauvetage), cet impératif psychologique naturel de sauver un individu en détresse. Cette règle de conduite, qui serait en fait une tendance humaine, prône toujours l'action plutôt que l'inaction, quels que soient les coûts en ressources pour l'ensemble de la société. Le bien individuel de la personne identifiable serait instinctivement priorisé par rapport au bien commun des « personnes des statistiques » (32,33).

Un médecin pourrait ainsi prêter plus de poids à la possibilité de bénéfices immédiats et concrets pour son patient (bien identifiable) grâce à la prescription du traitement, qu'il n'en accorderait à la possibilité de conséquences néfastes, abstraites et difficiles à estimer, concernant indirectement d'autres individus de la société (non identifiables) (34).

#### 4.1.2.3 FONDEMENTS DE L'ATTITUDE DE NON-PRESCRIPTION

Les données disponibles concernant l'efficacité du traitement n'ont pas été considérées comme suffisamment probantes par 84.8% des médecins pour entraîner une décision de prescription.

Cette majoration des exigences concernant le niveau de preuve des données d'efficacité en amont de l'utilisation d'un traitement, et la limitation de sa prescription dans l'attente de ces preuves de haute qualité (issues des ECR), semblent étroitement liées aux principes de l'EBM.

En effet, lorsque des interventions thérapeutiques sont implémentées sur des bases considérées comme peu solides selon l'EBM (études basées sur des critères de jugement intermédiaires, ou sur un rationnel physiopathologique, ou études observationnelles), il n'est ensuite pas rare que ces interventions soient finalement révélées inefficaces lorsque testées plus tard dans des études randomisées (31). C'est le phénomène de « medical reversal » (volte-face médical) qui n'est pas sans conséquences : les patients ont subi les risques ou au minimum l'inefficacité de l'intervention, il peut être long et difficile de changer

les pratiques médicales si celles-ci sont ancrées, et la confiance de la population dans le système médical peut être éprouvée (31).

Le fait de s'imposer cette rigueur, en accord avec les principes de l'EBM, en amont de l'utilisation élargie des traitements permet de limiter ces phénomènes de « medical reversal ». Cela revient à exiger la meilleure preuve *possible* plutôt que la meilleure preuve *disponible* avant la prescription d'un traitement (35,36).

L'abstention thérapeutique en l'absence de preuve d'efficacité de haut niveau paraît aussi conforter la légitimité scientifique de la médecine, qui, en tant que discipline de la science, ne devrait idéalement user que de thérapeutiques à l'efficacité rigoureusement prouvée (où la « preuve » serait théoriquement absolue et génératrice d'un consensus, sans réfutation possible).

Cette attitude thérapeutique s'appuie aussi tout particulièrement sur le principe de non-malfaisance (« primum non nocere »), un autre principe éthique du soin (28). Ce principe est en fait indissociable du principe de bienfaisance, puisqu'on doit considérer les deux concepts ensemble dans le cadre de l'évaluation de la balance bénéfice-risque d'un traitement, l'objectif étant la production d'un bénéfice net (28). Ce bénéfice doit en outre être de quantité suffisante, et cliniquement pertinent, afin de justifier éthiquement la prise de risque liée à la toxicité du traitement, celle-ci étant rarement nulle.

Une preuve suffisamment fiable de bénéfice net est donc indispensable à la validation du principe de non-malfaisance.

Dans le cas d'une molécule ancienne bien connue, on pourrait être faussement rassuré quant aux risques du traitement. En réalité, la quantité de risques peut différer dans une nouvelle indication, notamment si les caractéristiques des patients (comorbidités, autres traitements) et de la situation clinique (pathologie aiguë plutôt que chronique par exemple) varient par rapport au contexte habituel d'utilisation de cette molécule (37). L'exemple de l'étude Cast nous rappelle d'ailleurs qu'un traitement peut se révéler toxique dans une maladie alors qu'il était considéré sûr dans une autre (38,39).

La prise en compte du principe de non-malfaisance devrait en outre largement dépasser la seule considération des risques du traitement pour le patient, et devrait être considérée à l'échelle de la société. Cela est d'autant plus important en contexte de crise sanitaire, génératrice de tensions en matière de ressources et d'accès aux soins.

Dans leur communiqué commun du 25 mars 2020 justement intitulé « Primum non nocere », l'Académie Nationale de Médecine et l'Académie des Sciences ont rappelé ces potentielles conséquences néfastes générales d'une prescription précoce d'un traitement non validé (40), d'autant plus importantes que ce traitement est utilisé à large échelle, et ce quelles que soient sa réelle efficacité et toxicité.

En cas de pénurie du médicament, les patients traités au long cours pour une autre pathologie risquent de voir leur santé se dégrader, et devront peut-être recourir au système de soins hospitalier, déjà tendu en contexte de crise sanitaire (41).

Dans le cas où l'efficacité du médicament serait secondairement avérée de manière certaine dans cette nouvelle indication, il se poserait également en cas de pénurie le problème d'accès au traitement pour les malades.

La prescription hors cadre de recherche d'un traitement en cours d'évaluation ne permet pas de générer des données exploitables, et risque même de ralentir les efforts de recherche en privant les études, notamment les ECR, de patients à inclure : ceux-ci peuvent refuser d'intégrer les essais randomisés ou les essais évaluant d'autres molécules, préférant bénéficier directement du traitement souhaité. D'autres patients s'étant déjà vu prescrire le traitement pourraient être exclus des essais (37,42).

Les patients, médecins et chercheurs sont aussi susceptibles d'être influencés par des impressions subjectives positives ou négatives issues de la prescription hors protocole, ce qui peut se répercuter sur la recherche (43). L'accès précoce au traitement pourrait aussi faussement diminuer la perception de l'urgence ressentie et donc du besoin immédiat de faire de la recherche.

Ainsi, dans ce contexte d'absence de preuve d'efficacité de haute qualité, l'attitude prédominante des médecins de notre enquête a été celle d'une abstention thérapeutique, la présence d'une preuve validée de bénéfice paraissant fondamentale à leur décision thérapeutique. Cette attitude nous semble être en accord avec l'adhésion aux principes de l'EBM, la volonté d'une légitimité scientifique de la médecine, et le respect du principe de non-malfaisance.

## **4.2 RESULTATS SECONDAIRES**

### **4.2.1 PRESCRIPTION EN CAS DE DEMANDE INSISTANTE DU PATIENT**

9.4% des médecins interrogés ont déclaré qu'ils prescriraient de l'HCQ à un patient si celui-ci le demandait avec insistance, après information éclairée, malgré leur décision initiale de ne pas prescrire.

Ce résultat reflète le contexte de surmédiation de l'HCQ, et le glissement du débat depuis la sphère scientifique vers la sphère populaire, où chacun est devenu expert, comme le montre ce sondage rapportant que « 59% des français croient à l'efficacité de la chloroquine » (11).

Il peut être difficile de gérer les demandes des patients si on les juge inappropriées, ces situations sont sources d'inconfort et la décision thérapeutique en est impactée. Les médecins cèdent parfois rapidement

à la demande pour diverses raisons : pour éviter une confrontation qui serait néfaste à la relation soignant-soigné, pour ne pas transmettre un message de rejet, ou pour une question de temps (44,45).

Idéalement, il faudrait essayer de pratiquer au mieux la démarche de Décision Médicale Partagée (DMP), où médecin et patient forment un partenariat, échangent sur les aires d'incertitude du savoir médical, sur les valeurs et préférences du patient, et sur les différentes alternatives, pour ensuite délibérer et arriver à un consensus (46). La DMP et l'EBM sont indissociables, puisque l'EBM reconnaît le rôle central joué par les valeurs et préférences du patient dans la décision médicale, et invite à les intégrer à l'évaluation des meilleures données de la science dans un processus de décision partagée (26).

Cette démarche permet également de respecter au mieux l'autonomie du patient, autre principe éthique du soin, en encourageant une délibération afin que celui-ci soit en capacité de comprendre et d'appliquer l'information appropriée dans la prise de décision partagée (28,45).

#### 4.2.2 PRESCRIPTION SELON LA GRAVITE DE LA SITUATION CLINIQUE

##### 4.2.2.1 ENTRE LES SITUATIONS EN AMBULATOIRE

Conformément à notre hypothèse, le taux de prescription d'HCQ a augmenté avec la gravité (réelle ou potentielle, par la présence de facteurs de risque) de la situation clinique en ambulatoire.

La nécessité de données de haute qualité, et le caractère probant des données disponibles (probant « en vue de la décision »), semblent donc variables, y compris au niveau individuel, et influencés par la situation de prescription.

Cela diffère du concept théorique de la « preuve », en science, celle-ci ayant un caractère absolu et invariable, indépendamment de la situation.

Cette variabilité de la considération de la nature probante d'un fait entraîne une variabilité de la décision thérapeutique.

L'influence de la gravité de la situation sur cette décision peut sûrement être expliquée par l'un des déterminants majeurs de la prise de décision thérapeutique : la balance bénéfices / risques d'un traitement. Lors d'une situation clinique plus grave, le risque lié à la maladie est augmenté, et la quantité potentielle de bénéfice (bien qu'hypothétique, en l'absence de preuve validée d'efficacité) est alors logiquement plus élevée que lors d'une situation moins grave, pour une quantité de risques liés au traitement théoriquement similaire, d'où une augmentation du bénéfice net.

Une autre explication possible est l'augmentation de la composante émotionnelle liée à la demande de soin du patient : dans une situation clinique plus sévère, sa détresse ou souffrance pourrait être plus palpable, et ainsi influencer d'avantage le médecin vers une prescription.

#### 4.2.2.2 ENTRE L'AMBULATOIRE ET L'HOSPITALIER

Contrairement à notre hypothèse, le taux de prescription d'HCQ n'a pas augmenté dans les situations hospitalières (service conventionnel et service de réanimation) par rapport aux situations ambulatoires. Pourtant, il a été montré que le taux de létalité lié à la COVID-19 est plus élevé chez les patients hospitalisés, de l'ordre de 18.1% (47). Cela entraîne théoriquement comme précédemment une modification de la balance bénéfices / risques du traitement, rationnel de notre hypothèse.

Le sondage mené par SERMO auprès de médecins (toutes spécialités confondues) a lui retrouvé une augmentation de la prescription d'HCQ en hospitalisation par rapport à en ambulatoire, à la fois au niveau mondial et au niveau français (17).

L'absence d'augmentation dans notre étude pourrait être expliquée par la population étudiée, les médecins généralistes. Ces derniers ne se sont peut-être pas sentis légitimes dans cette décision de prescription hospitalière. Le métier de médecin réanimateur est effectivement très différent du métier de médecin généraliste, autant dans la prise en charge médicale pure que dans la relation médecin-patient. Ou peut-être les médecins ont-ils choisis de faire preuve de plus de prudence au vu des possibles contre-indications ou interactions médicamenteuses, plus nombreuses en situation d'hospitalisation ?

#### 4.2.3 PRESCRIPTION SELON LA GRAVITE INTRINSEQUE DE LA MALADIE

Conformément à notre hypothèse, en modulant le taux de létalité de la COVID-19 entre 0.01% et 50%, nous avons constaté une augmentation du taux de prescription d'HCQ avec le taux de létalité.

Cela montre à nouveau la variabilité du caractère probant des données d'efficacité en fonction de la situation, ce qui entraîne une variabilité de la décision thérapeutique.

#### 4.2.3.1 VARIABILITE DE LA DECISION THERAPEUTIQUE

5.3% des médecins ont dit qu'ils prescriraient de l'HCQ dès un taux de mortalité « faible » de 0.01%. On peut se demander s'ils en prescriraient quel que soit le taux de létalité de la maladie, même plus bas, dans ce contexte d'absence de preuve de haute qualité de bénéfice.

A l'opposé, 56.1% des médecins ont dit qu'ils n'en prescriraient pas, peu importe le taux de létalité (ou du moins jusqu'au taux de létalité maximal proposé dans notre étude, 50%).

Il semblerait donc que pour ces médecins, la preuve solide d'efficacité reste fondamentale à la décision, même en présence d'un « fort » taux de mortalité.

Entre ces deux attitudes, 38.6% des médecins ont dit qu'ils n'en prescriraient pas pour un taux de létalité « faible », mais leur décision thérapeutique a été influencée par l'augmentation du taux de létalité de la maladie, qui a finalement entraîné une décision de prescription. Le seuil à partir duquel la prescription est devenue légitime à leurs yeux, avec un potentiel bénéfice net pour le patient, et donc le seuil à partir duquel ils considèrent les éléments en faveur de la prescription comme probants, varie d'un médecin à l'autre.

Cette variabilité de la décision peut également rappeler la variabilité inter-individuelle des patients parfois constatée dans d'autres contextes : dans la mise en route d'un traitement par statine en prévention primaire, par exemple, le seuil de risque cardio-vasculaire à partir duquel le traitement est envisagé (et donc à partir duquel il y a potentiellement un bénéfice net à leurs yeux) varie fortement en fonction des valeurs et préférences individuelles (48).

#### 4.2.3.2 CONSIDERATION DU TAUX DE LETALITE REEL CONNU DE L'EPOQUE

Le taux de létalité « réel » de la COVID-19 est actuellement estimé à 0.5% en France (47). Mais à l'époque de l'enquête, en avril 2020, il avait été estimé entre 2.3% et 4.3% en Chine (2,3), et jusque 7.2% en Italie (49). L'OMS avait évoqué un taux de létalité de 3.4% en mars (4). Les chiffres étaient initialement surestimés du fait des nombreuses infections asymptomatiques et légères initialement non détectées.

Si l'on considère que le taux de létalité « réel connu » au moment de l'enquête était entre 1 et 5%, alors d'après les réponses à cet item, on aurait dû avoir entre 21.6% et 24% de prescripteurs d'HCQ à un patient dans le contexte contemporain de l'enquête, soit d'avantage que les 15.2% effectivement retrouvés.

Ce manque de superposition est-il lié à une sous-estimation du taux de létalité par certains médecins ?

Les résultats de l'analyse de la sous-population des 15.2% des médecins prescripteurs initiaux dans le contexte « réel » (avant modulation du taux de létalité) semblent par contre globalement cohérents, puisque la majorité d'entre eux (92.3%) ont répondu qu'ils seraient prescripteurs à partir d'un taux de mortalité de 5%, ce qui confirme leur attitude initiale.

Cette sous-analyse montre par ailleurs que la décision de prescription initiale de ces 15.2% de médecins a probablement pris en considération la gravité intrinsèque de la maladie, puisque leur décision variait aussi en fonction du taux de létalité dans cet item.

#### 4.2.3.3 ET LA SITUATION DU PARACHUTE ?

Nous n'avons pas fait varier le taux de létalité jusqu'à 100%, et n'avons donc pas testé la « situation du parachute », où le taux de létalité de la maladie (la chute) avoisine les 100%. Combien de médecins auraient prescrit de l'HCQ en l'absence de preuve validée, dans cette éventualité ?

On pourrait penser qu'il serait légitime (du moins du point de vue de la balance bénéfico-risque) de prescrire un traitement si le taux de létalité était de 100%, de la même manière que l'on n'hésiterait sûrement pas à prendre un parachute avant de sauter d'un avion, même si celui-ci n'a pas été évalué dans des études de la manière la plus rigoureuse possible.

Le parallèle a d'ailleurs été fait entre la prescription d'HCQ dans la COVID-19, y compris en ambulatoire, et la situation du parachute, pour justifier la prescription précoce malgré l'absence de preuve établie par des études randomisées (50).

Le taux de létalité de la COVID-19 en ambulatoire est pourtant loin du taux de létalité de la situation du parachute : il a été estimé dans les tranches de population les plus à risques, et selon les évaluations les plus pessimistes, à 35% (51). Par ailleurs, 80% des formes de COVID-19 sont légères, et suivies d'une guérison spontanée (2).

La pertinence de la comparaison est en réalité discutable vis-à-vis des interventions thérapeutiques en général, indépendamment du taux de létalité. En effet, la mortalité causée par la chute d'un avion est expliquée par une théorie physique bien étayée, et le mécanisme menant au décès est unique (la puissance de l'impact). Le parachute, s'il est conçu selon les règles physiques, aura un effet prédictible et invariable sur tous les chuteurs, et diminuera la mortalité de presque 100% à presque 0%. Faire un ECR semble donc effectivement discutable (52).

Dans le cas d'une maladie, les mécanismes biologiques menant au décès sont souvent multiples et intriqués. Le traitement « miracle » invariablement efficace sur toutes les formes possibles de la maladie

et sur tous les malades est donc peu probable, et la réduction absolue du risque d'un traitement n'est jamais proche de 100%, mais plutôt de l'ordre de 30% dans les meilleurs cas (53). L'inutilité des ECR ne semble donc pas aussi évidente que dans le cas du parachute.

#### 4.2.4 PRESCRIPTION SELON LE BENEFICIAIRE DE LA PRESCRIPTION

Les taux de prescription en ambulatoire ont été significativement plus élevés lorsque la prescription était destinée à soi-même médecin (20.5%) ou à l'un de ses proches (21.1%), par rapport à celle destinée à un patient (15.2%).

Nous n'avons par contre pas relevé de différence entre les taux de prescription à soi-même et à un proche.

Il existe divers témoignages de médecins malades de la COVID-19 qui ont décidé de s'auto-traiter avec de l'HCQ (54). Le collectif « Laissons les Médecins Prescrire » a réalisé une étude rétrospective en recueillant les informations de prescription d'HCQ (plus ou moins associée à l'azithromycine) chez 88 sujets infectés, « essentiellement des soignants ou des membres de leur famille » (55).

Un sondage mené par le Quotidien du Médecin en avril 2020 a recueilli 79% de « oui » à la question « êtes-vous prêt à tester l'HCQ sur vous-même ? » (56), formulation différente de la question de notre étude par cette notion de « tester », qui peut peut-être expliquer la différence par rapport à notre taux de 20.5%.

Cette augmentation de l'auto-prescription pourrait être expliquée par une disparition des freins liés au cadre juridique ou aux recommandations des sociétés savantes, ainsi elle pourrait représenter la « vraie » attitude de prescription, désinhibée.

De plus, peut-être la perception des risques du traitement est-elle différente pour l'auto-prescription, avec une minimisation de ceux-ci. A l'extrême, cela pourrait amener les médecins à se percevoir en potentiels sujets de recherche, d'où peut-être cette initiative de recherche peu conventionnelle du collectif.

Concernant la prescription à un proche, notre hypothèse était que la prescription se ferait également de manière « vraie », mais que les médecins seraient cependant plus vigilants aux risques pour leurs proches que pour eux-mêmes.

En l'absence de différence significative retrouvée entre les prescriptions pour soi-même et celles pour ses proches, cette hypothèse n'a pas été vérifiée.

Par ailleurs, il y a peut-être une composante émotionnelle supplémentaire lors de la prise en charge d'un proche, qui pourrait expliquer l'augmentation du taux de prescription par rapport à un patient.

Ces différences de prescription posent cependant un problème éthique : cela correspond-il à une perte de chance pour le patient, ou au contraire à une prise de risque injustifiée pour le proche ?

Le principe éthique de justice préconiserait plutôt une prise en charge équitable pour tous (28).

D'autre part, la qualité des soins destinés à soi-même et à ses proches reste potentiellement discutable. Ce phénomène d'auto-prescription et de prescription à ses proches est largement connu dans la littérature, mais il n'existe pas de données sur leur qualité, ni de comparaison directe d'attitudes de soins entre celles destinées aux patients et celles destinées à soi-même ou à ses proches (57,58).

On pourrait tout de même émettre des réserves sur le plan théorique quant à la qualité de ces soins, pour des raisons d'objectivité et de professionnalisme (57).

#### 4.2.5 PRESCRIPTION APRES LES RESULTATS DE L'ETUDE

##### 4.2.5.1 EN PRESENCE DE BENEFICE DEMONTRE

Après la sortie hypothétique de résultats de l'étude hospitalière Discovery retrouvant une efficacité de l'HCQ dans les formes modérées et sévères de la COVID-19, le taux de prescription en ambulatoire a été multiplié par 4.9.

Il a persisté une variation des taux de prescription détaillés selon la gravité des situations cliniques, avec une influence apparente dans la décision thérapeutique du diagnostic positif et de la présence de signes de gravité ou de facteurs de risque d'évolution péjorative.

En revanche, un quart des médecins ont dit qu'ils n'en prescriraient pas malgré cette preuve.

La forte augmentation du taux de prescription après l'obtention d'une preuve validée de bénéfice est conforme à notre hypothèse. Elle est cohérente avec l'attitude initiale majoritaire des médecins et leur décision thérapeutique fondée sur la nécessité d'une preuve de haute qualité.

Néanmoins, ces nouvelles données n'ont pas été considérées comme suffisamment probantes en vue d'une prescription en ambulatoire par un quart des médecins, probablement en raison du caractère hospitalier de l'étude Discovery, dont les résultats pourraient être considérés comme difficilement extrapolables à la patientèle ambulatoire. Ces médecins auraient sûrement exigé une preuve issue d'une étude ambulatoire pour modifier leur attitude de prescription.

Parmi les médecins prescripteurs, l'extrapolation des résultats n'a pas été systématique à l'ensemble des situations cliniques, témoignant d'une variabilité de l'extrapolation également à l'échelle individuelle.

Cette situation reflète en fait des circonstances courantes en médecine, où se pose la question de l'extrapolation des résultats malgré une population d'étude non parfaitement représentative, car souvent soigneusement sélectionnée. Les études sont en outre très majoritairement hospitalières (59).

L'extrapolation des résultats à une population cible ambulatoire possiblement polyathologique pose souvent le problème d'une possible majoration de la toxicité du traitement, d'autant plus que les médecins auraient naturellement tendance à surestimer les bénéfices potentiels, et sous-estimer les risques (60).

Le caractère probant de l'extrapolation des résultats d'une étude à des patients individuels semble donc contextuel, et son évaluation par les médecins serait une source majeure d'incertitude clinique, générant ainsi une forte variabilité des pratiques médicales (61).

#### 4.2.5.4 EN L'ABSENCE DE BENEFICE DEMONTRE

Dans le cas où l'étude Discovery ne retrouvait pas de bénéfice de l'HCQ dans la COVID-19, nous n'avons pas constaté d'évolution significative du taux de prescription en ambulatoire, contrairement à notre hypothèse.

Parmi les médecins prescripteurs initiaux, 42.3% ont déclaré qu'ils continueraient à prescrire de l'HCQ en ambulatoire après la publication de résultats négatifs.

L'analyse des situations détaillées a par contre retrouvé une diminution significative du taux de prescription dans la situation « patient testé positif à la COVID, symptomatique, avec facteur de risque d'évolution péjorative, ou critère de gravité ».

En juin 2020, plusieurs résultats préliminaires de grands essais thérapeutiques concernant l'efficacité de l'HCQ dans la COVID-19 ont été diffusés, sous forme de pré-publications. Ces résultats d'ECR ont depuis fait l'objet de publications : les études Recovery (62) et Solidarity (63) (dont Discovery est un « essai-fille », et qui a repris les données de Discovery) n'ont pas retrouvé de diminution significative de la morbi-mortalité chez les patients hospitalisés traités par HCQ.

Ces résultats nous permettent de comparer, bien qu'avec précaution, nos résultats avec d'autres sondages réalisés après juin 2020. Ainsi, l'institut de sondage SERMO qui a continué à enquêter sur les prescriptions de traitement au cours de la crise, a rapporté mi-septembre 2020 un taux de prescription d'HCQ de 22% en ambulatoire dans le monde (contre 40% en avril), et 5% en ambulatoire en France (contre 30% en avril), bien que les chiffres concernant la France aient peu de valeur au vu des faibles

effectifs (17). Il semblait globalement y avoir une diminution des taux de prescription après la sortie des résultats des grands essais.

L'absence de différence statistiquement significative dans nos résultats pourrait être dû au manque de puissance de l'étude.

L'autre explication possible serait l'absence d'incidence des résultats de l'étude Discovery sur l'attitude des médecins généralistes prescripteurs de notre étude. Cela semble d'ailleurs être le cas pour certains des médecins prescripteurs initiaux. Peut-être ceux-ci ont-ils considéré que les résultats négatifs de l'étude hospitalière n'étaient pas extrapolables à la population ambulatoire.

Par ailleurs, absence de preuve d'efficacité ne signifie pas preuve d'absence d'efficacité, alors peut-être ont-ils préféré attendre d'autres résultats de grands essais avant de modifier leur attitude.

#### 4.2.6 FACTEURS ASSOCIES A LA PRESCRIPTION

Nous n'avons pas retrouvé d'association significative entre la prescription d'HCQ et l'antécédent de traitement personnel par HCQ, ou la perception des risques du traitement.

Il est possible que cela soit dû au manque de puissance de notre étude, ou bien que ces paramètres n'influent pas sur la décision thérapeutique.

En revanche, les prescripteurs d'HCQ en ambulatoire étaient significativement plus âgés que les non-prescripteurs, et plutôt en désaccord avec l'avis du CNGE.

Ces deux associations étaient présentes peu importe le bénéficiaire de la prescription (patient, médecin et proche).

L'enquête internationale menée chez les rhumatologues a retrouvé des résultats similaires concernant l'âge, puisque les médecins prescripteurs d'HCQ exerçaient globalement depuis plus longtemps (18).

Une hypothèse explicative serait que ces médecins plus âgés rencontrent d'avantage de cas d'infections sévères liées à la COVID-19, en raison de leur patientèle qui, si elle leur ressemble comme c'est souvent le cas, serait plus à risque de développer une forme grave. D'autre part, ces médecins pourraient avoir tendance à se projeter eux-mêmes (et leurs proches) d'avantage dans une situation d'infection plus sévère. Cela pourrait influencer sur leur perception de la maladie, et favoriser une attitude de prescription.

Une autre hypothèse possible serait liée à des différences de pratique médicale : il a été suggéré que les médecins plus jeunes auraient plus tendance à suivre les recommandations de pratique, et que leurs

décisions seraient plus en accord avec les principes de l'EBM que celles de leurs confrères plus âgés (64). Peut-être les formations initiales de médecine ont-elles joué un rôle dans cette différence de pratique ?

Par ailleurs, peut-être les médecins plus expérimentés sont-ils plus à l'aise dans la prescription de l'HCQ, en raison d'occasions plus fréquentes passées de la manipuler (18) ?

Le fait que les prescripteurs en ambulatoire étaient statistiquement plutôt en désaccord avec l'avis du CNGE valide la cohérence de notre étude.

Ces deux associations étaient aussi présentes lors d'une prescription en situation d'hospitalisation en service conventionnel. Elles étaient en revanche absentes en cas de prescription en situation d'hospitalisation en réanimation.

Ce changement pourrait être expliqué par une levée des freins à la prescription de certains médecins plus jeunes dans cette situation clinique plus sévère, qui serait ainsi considérée comme l'exception à l'attitude thérapeutique habituelle. Cela signerait un élargissement du profil des médecins prescripteurs en réanimation, cohérent avec le fait qu'il n'y ait également plus d'association avec une opinion concernant l'avis du CNGE.

#### **4.3 LIMITES DE L'ETUDE**

##### MAUVAISE REPRESENTATIVITE DE LA POPULATION

Sur des critères purement démographiques, il n'y a pas de différence majeure entre la population étudiée (âge moyen 47.7 ans, 49.1% de femmes) et l'ensemble des médecins généralistes en activité régulière (en 2019, âge moyen 50.6 ans, 48.2% de femmes) (65).

Cependant, nous avons choisi de contacter des médecins MSU, par souci d'accessibilité et de rapidité dans cette enquête menée dans un temps court. Or, il a déjà été constaté que ces derniers seraient particulièrement intéressés par les travaux de recherche, et pourraient exercer une pratique médicale plus critique, et plus en accord avec l'EBM, que l'ensemble des médecins (66,67).

Notre étude est par ailleurs unicentrique.

Ainsi, il serait difficile d'extrapoler les résultats à l'ensemble des médecins généralistes.

##### MANQUE DE PUISSANCE

Les effectifs sont relativement faibles, compte tenu des modalités de notre enquête et notamment de sa durée courte, décidée en raison du contexte scientifique rapidement changeant.

Il y a donc un manque de puissance, qui limite les possibilités d'analyses statistiques concluantes.

## BIAIS D'AUTO SELECTION

La participation à l'enquête étant basée sur le volontariat, il est possible que les médecins répondants aient été plus intéressés par la problématique de la prescription d'HCQ, ou par la recherche en général, que les non-répondants.

## BIAIS DE DECLARATION

Nous avons relevé des choix théoriques de prescription, et non des prescriptions effectives en cabinet (ce qui aurait nécessité une étude prospective plus longue, plus difficilement réalisable au vu du contexte de connaissances rapidement évolutif). Il existe donc peut-être un décalage entre les réponses et l'attitude pratique de prescription des médecins.

## BIAIS DE COMPREHENSION

En l'absence de précision de notre part, il n'est pas exclu que les réponses de certains médecins aient été sous-tendues par le décret du 25 mars 2020 encadrant la prescription et la délivrance d'HCQ (68), entraînant ainsi une sous-estimation des choix de prescription pour des raisons règlementaires plutôt que décisionnelles thérapeutiques pures.

En ce qui concerne l'évaluation des taux de prescription après modulation du taux de létalité de la COVID-19, notre objectif était d'analyser les prescriptions ambulatoires, mais en l'absence de cette précision, certains médecins ont peut-être répondu en considérant également une prescription hospitalière, comme dans les questions précédentes. Cela a pu entraîner une surestimation des choix de prescription.

## LIMITATION DES PARAMETRES ETUDIES

Nous aurions pu étudier la variation d'autres paramètres potentiellement impliqués dans la prise de décision thérapeutique, tels que la quantité de bénéfice, ou la quantité de risque du traitement, afin de faire une analyse plus complète des déterminants de la prise de décision.

## **4.4 FORCES DE L'ETUDE**

Nous avons obtenu un taux de réponse relativement important, de 35.4%.

Notre étude est originale par le fait qu'elle a su tirer parti d'une temporalité unique générée par la crise sanitaire : un rare contexte de nécessité de décision thérapeutique immédiate concernant un traitement disponible, connu, mais en l'absence de preuve validée d'efficacité dans cette indication.

Elle est aussi intéressante par son exploration concrète des différences d'attitude concernant les prescriptions faites pour un patient, pour soi-même, ou pour un proche, ce qui n'avait à notre connaissance pas été fait jusqu'ici.

#### **4.5 IMPLICATION POUR LA RECHERCHE**

Il serait intéressant de faire une étude qualitative pour essayer d'expliquer les raisons et fondements des attitudes de prescription et de non prescription d'un traitement en l'absence de preuve d'efficacité de haute qualité.

Certaines variations de décision thérapeutiques constatées, notamment celles liées à l'âge et à la nature du bénéficiaire de la prescription, seraient également intéressantes à explorer dans ce même type d'étude.

#### **4.6 IMPLICATION POUR LA PRATIQUE**

##### **4.6.1 RECHERCHE EN TEMPS DE CRISE SANITAIRE**

La recherche clinique menée au cours d'une crise sanitaire constitue l'une des priorités dans la réponse à la crise. Elle est indispensable pour faire avancer les connaissances scientifiques. Son apport pour la société, en matière d'amélioration de la prise en charge médicale et de la gestion des ressources, valide sa justification sur le plan éthique (43).

Elle doit s'adapter au contexte spécifique d'une crise sanitaire, afin de générer le plus rapidement possible des données valides, exploitables et utiles pour la pratique, concernant les enjeux prioritaires de la gestion de la crise (69).

Pendant la pandémie de COVID-19, la recherche a su s'accélérer, et a produit beaucoup de savoirs sur la maladie en quelques mois seulement. La durée entre conception et mise en œuvre d'une étude n'avait jamais été aussi courte (42).

Les protocoles des études ont également été adaptés : les études au design adaptatif (telles que l'essai Discovery) ont été encouragées, celles-ci étant capables de rapidement confirmer ou infirmer l'efficacité

d'un traitement, au cours de l'essai, grâce aux analyses intermédiaires des données accumulées, sans perdre en puissance ni en validité (42).

Malheureusement, cet ajustement rapide de la recherche a également connu des inconvénients. Il a été fait beaucoup d'études de petites tailles, non coordonnées entre elles, et à la qualité méthodologique parfois contestable. Il en est ressorti une faible puissance des études, et globalement un certain gaspillage de l'effort de recherche. Une analyse des caractéristiques des études qui étaient en cours au printemps 2020 a révélé que la grande majorité des résultats générés seraient de qualité insuffisante (70).

Il est donc indispensable que la recherche pendant une crise sanitaire soit menée de la manière la plus rigoureuse possible. Même en temps d'urgence, le meilleur moyen d'évaluer avec précision l'efficacité et la sécurité d'un traitement reste la réalisation de grands essais contrôlés randomisés ayant choisi un critère de jugement cliniquement pertinent (39,42).

La réalisation de ce type d'étude a parfois été jugée trop longue dans ce contexte urgent où des réponses rapides sont impatientement attendues. Il vaut pourtant mieux disposer plus tardivement de données valides et exploitables, qui permettent d'améliorer la prise en charge médicale, que de rester dans le même état d'incertitude, dont les études de faible qualité, certes plus rapides, ne permettent pas de sortir.

Les ECR ont également été remis en question pour des raisons éthiques : les patients du groupe contrôle ne bénéficieraient pas des mêmes chances de prise en charge que ceux du groupe intervention, et ce type d'études ne serait donc pas éthique dans le cadre d'une pandémie au taux de létalité élevé.

Rappelons avant tout que le groupe contrôle ne se voit pas « rien » proposer, mais bien les soins standards éprouvés selon les données actuelles de la science (essentiellement des soins à visée ventilatoire dans le contexte de la COVID-19), plus ou moins associés à un placebo.

Le raisonnement sous-tendant la position ci-dessus est celui selon lequel le traitement testé est toujours moins pire que les soins standards : il est souvent présumé, surtout lors de l'usage « compassionnel » d'un médicament, que si le patient guérit, c'est grâce au traitement, et que s'il meurt, c'est à cause de la maladie. Mais ce raisonnement ne prend pas en compte le rôle éventuel de la toxicité du traitement. En l'absence d'évaluation de celle-ci dans une étude contrôlée, il n'est pas exclu que le traitement n'aggrave pas la maladie. Concernant ce risque de toxicité, le groupe contrôle est d'ailleurs même plus sûr que le groupe intervention (42).

Il a également été avancé que la réalisation d'ECR concernant un traitement qui est déjà jugé efficace par certains scientifiques n'était pas éthique, puisqu'ils privent la moitié des participants de cette chance de traitement efficace.

Il existe effectivement une obligation morale à donner le meilleur traitement existant à tous ses patients, en cas de certitude sur la supériorité d'un traitement par rapport à un autre (ou par rapport aux soins standards) en matière de bénéfice net. Cet état de certitude doit par contre être considéré non pas au niveau individuel du chercheur, mais au niveau de la communauté médicale dans son ensemble. En l'absence de consensus collectif, c'est-à-dire de tendance nette et franche dans la communauté en faveur d'un traitement, on est en situation d'incertitude globale, situation nommée équilibre clinique. Celle-ci constitue un prérequis éthique à la réalisation d'un ECR, qui est alors non seulement possible, mais est même souhaitable afin de sortir de cette situation d'incertitude globale, et ainsi mettre à jour les données actuelles de la science (71,72).

La conviction personnelle d'un chercheur concernant la supériorité d'un traitement n'interdit donc pas la réalisation d'un ECR au niveau de l'ensemble de la communauté scientifique, si la condition d'équilibre clinique est vérifiée.

Il est tout de même possible que ce chercheur ressente une obligation morale personnelle à donner le traitement qu'il juge supérieur à tous ses patients.

Néanmoins, on pourrait argumenter qu'il serait préférable d'un point de vue éthique de tout mettre en œuvre pour convaincre le reste de la communauté scientifique du bienfait de ce traitement, afin d'en faire bénéficier un plus grand nombre de patients une fois cette efficacité reconnue. Le meilleur moyen de faire cela étant de réaliser une étude selon les standards actuels de la recherche, il serait ainsi éthiquement justifiable de faire un ECR, qui générerait un bienfait à terme plus important (73).

Dans le cas d'une maladie avec un taux de létalité plus important, tel que ça a été le cas pendant l'épidémie Ebola de 2014 (où le taux de létalité avait initialement été estimé proche de 70%), ce raisonnement sur les ECR en temps de crise reste valide, tant que l'efficacité et surtout l'innocuité du traitement testé ne font pas globalement consensus parmi les scientifiques (43).

La question pourrait légitimement se poser à nouveau en cas de maladie à la létalité proche des 100%, mais il est difficile d'établir un seuil. Et on notera par ailleurs qu'un ECR contre placebo a été réalisé pour évaluer l'efficacité de l'adrénaline dans la prise en charge des arrêts cardiaques extrahospitaliers, situation où le taux de mortalité est par définition au plus haut (74).

La diffusion des résultats des études doit également être adaptée au contexte de crise sanitaire, en étant accélérée tout en évitant les écueils secondaires à une communication précoce de résultats préliminaires ou peu fiables (surtout si non évalués par les pairs), qui pourraient être amplifiés par les médias et entraîner des conséquences néfastes majeures (détails en Annexe 11).

#### 4.6.2 SOIN EN TEMPS DE CRISE SANITAIRE

Les praticiens ont eux la responsabilité de juger de la pertinence de l'application de ces résultats d'études à leurs patients.

Pour cela, il est utile de réfléchir dans un premier temps à la démarche décisionnelle sous-tendant son attitude thérapeutique, et ce de manière contextualisée à la situation de prescription : dans cette situation donnée, a-t-on besoin d'une preuve pour prescrire ? Si oui, de quel niveau de qualité ?

Cette réflexion aidera à définir les critères du caractère probant ou non (pour la prescription dans cette situation) des nombreuses nouvelles données issues de la recherche, en matière de niveau de preuve (19).

On s'adonnera ensuite à une évaluation critique objective et rigoureuse des données disponibles. Les principes de l'EBM et le système GRADE proposent des cadres utiles à ce travail d'évaluation et de transposition dans la pratique (37).

S'il existe des données d'efficacité du traitement, mais de faible qualité, il peut parfois être préférable de ne pas les considérer comme probantes, et de manifester une certaine retenue. En effet, au vu du faible taux de reproduction et de validation ultérieure des études pré-cliniques, ainsi que des études observationnelles (75), il est plus probable qu'un traitement fondé sur une preuve de mauvaise qualité finisse par ne pas prouver de bénéfice, plutôt qu'il finisse par en prouver un important (37).

Cette retenue raisonnable concernant l'efficacité d'un médicament en cours d'évaluation pourrait en fait être généralisée à toute situation d'évaluation de traitement dans une indication donnée, indépendamment du type et de la qualité des études en cours. Objectivement, la validation d'un bénéfice net est peu probable : en moyenne, 10% des médicaments sur lesquels on initie un processus de recherche sont finalement validés dans une indication quelconque, et ce chiffre ne tient pas compte des multiples indications testées en amont de celle finalement retenue, dans lesquelles le médicament est jugé inutile voire néfaste (43).

On pourrait voir dans cette nécessité de prise de décision thérapeutique (prescrire ou ne pas prescrire un traitement en présence de seules données préliminaires) un dilemme entre deux attitudes opposées, d'une part une attitude interventionniste (application rapide d'un nouveau traitement avec peu de doute sur le caractère probant des preuves), et d'autre part une attitude sceptique (conviction de la futilité de tout nouveau traitement). Une attitude intermédiaire a été proposée, se voulant plus modérée, raisonnable et saine (nommée « sensible medicine ») : il s'agirait de reconnaître que certaines nouvelles interventions sont efficaces, mais de tempérer la confiance et de faire preuve d'humilité dans l'interprétation des

données disponibles. Il est proposé de calibrer la rapidité de l'implémentation d'un traitement au chevet du patient à la rigueur des données scientifiques disponibles et à la gravité de la situation (76).

Il y est par ailleurs souligné le caractère indispensable des soins standards en ce contexte de crise, qui doivent être optimisés au maximum (76).

## 5. CONCLUSION

De par sa lourde morbi-mortalité, la pandémie de COVID-19 représente un défi inédit pour le monde médical sur le plan thérapeutique. Au mois d'avril 2020, dans l'attente des résultats des premiers grands essais thérapeutiques, il n'existait pas de traitement spécifique validé.

L'attention particulière accordée à l'HCQ suite à des études préliminaires a été source d'une vive polémique au sein de la communauté scientifique, divisée sur la question de son utilisation immédiate. Les médecins généralistes ont été confrontés à cette prise de décision thérapeutique dans leur pratique quotidienne.

D'après notre étude conduite sur 171 participants, 84.8% des médecins généralistes Maître de Stage des Universités ont choisi de ne pas prescrire d'HCQ en ambulatoire à leurs patients atteints de la COVID-19. Hypothétiquement, après la publication de résultats de l'étude hospitalière Discovery sur l'existence d'un bénéfice de ce traitement, le taux de prescription en ambulatoire a significativement augmenté, passant de 15.2% à 74.9%. Dans le cas de résultats contraires, il n'y a pas eu d'évolution significative du taux de prescription.

Nous avons constaté une variation des taux de prescription en fonction de la gravité de la situation clinique, en fonction de la gravité intrinsèque de la maladie si celle-ci était modulée, ainsi qu'en fonction de la nature du bénéficiaire de la prescription, avec une augmentation des taux lors d'une prescription à soi-même médecin ou à l'un de ses proches.

Nous n'avons pas retrouvé d'association significative entre la prescription d'HCQ et l'antécédent de traitement personnel par ce médicament, ou la perception des risques du traitement. En revanche les prescripteurs étaient significativement plus âgés que les non-prescripteurs.

Cette étude a permis d'observer les résultats d'une prise de décision thérapeutique dans un contexte réel et empreint d'immédiateté occasionnant une nécessité décisionnelle rapide, concernant un traitement disponible, connu, mais non validé par des études de haute qualité dans la maladie en question, et en l'absence d'alternative.

Les résultats montrent que l'attitude prépondérante des médecins semble être celle d'une décision thérapeutique fondée sur la nécessité d'une preuve de bénéfice validée de haute qualité, et d'une abstention de prescription dans l'attente de celle-ci. Cette attitude nous semble être en accord avec l'adhésion aux principes de l'EBM, la volonté d'une légitimité scientifique de la médecine, et le respect du principe de non-malfaisance.

Cette étude a également permis d'illustrer une variabilité de la décision thérapeutique au sein d'un groupe de médecins prescripteurs, et la persistance de cette variabilité même après l'apport d'une preuve

validée d'efficacité. Cette variabilité peut en partie être expliquée par l'extrapolation des données d'efficacité, dont le caractère probant semble contextuel et diffère d'un médecin à l'autre.

Il faut néanmoins souligner la limite principale de l'étude, la mauvaise représentativité des médecins généralistes Maîtres de Stage des Universités, qui rend difficile une extrapolation de ces résultats à l'ensemble des médecins généralistes.

# BIBLIOGRAPHIE

1. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) : A Review. *JAMA*. 25 août 2020;324(8):782-93.
2. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 7 avr 2020;323(13):1239-42.
3. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 17 mars 2020;323(11):1061-9.
4. WHO. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 3 March 2020 [Internet]. 2020 [cité 10 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---3-march-2020>
5. Touret F, de Lamballerie X. Of chloroquine and COVID-19. *Antiviral Res*. 1 mai 2020;177:104762.
6. Raoult D. Coronavirus : vers une sortie de crise ? – IHU [Internet]. [cité 18 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.mediterranee-infection.com/coronavirus-vers-une-sortie-de-crise/>
7. 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*. 20 mars 2020;56(1):105949.
8. 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*. 11 avr 2020;34:101663.
9. Trump D. HYDROXYCHLOROQUINE & AZITHROMYCIN, taken together, have a real chance to be one of the biggest game changers in the history of medicine... [Internet]. Twitter. 2020 [cité 18 oct 2020]. Disponible sur: <https://twitter.com/realDonaldTrump/status/1241367239900778501>
10. Liu M, Caputi TL, Dredze M, Kesselheim AS, Ayers JW. Internet Searches for Unproven COVID-19 Therapies in the United States. *JAMA Intern Med*. 1 août 2020;180(8):1116-8.
11. Mateus C. Covid-19 : 59% des Français croient à l'efficacité de la chloroquine [Internet]. leparisien.fr. 2020 [cité 16 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.leparisien.fr/societe/sante/covid-19-59-des-francais-croient-a-l-efficacite-de-la-chloroquine-05-04-2020-8294535.php>
12. INSERM, France. Multi-centre, Adaptive, Randomized Trial of the Safety and Efficacy of Treatments of COVID-19 in Hospitalized Adults [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2020 mars [cité 19 nov 2020]. Report No.: NCT04315948. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04315948>

13. Sattui SE, Liew JW, Graef ER, Coler-Reilly A, Berenbaum F, Duarte-García A, et al. Swinging the pendulum: lessons learned from public discourse concerning hydroxychloroquine and COVID-19. *Expert Rev Clin Immunol*. 3 juill 2020;1-8.
14. CNGE. Covid-19 : y a-t-il une place pour l'hydroxychloroquine (Plaquénil®) en médecine générale ? [Internet]. 2020 [cité 20 nov 2020]. Disponible sur: [https://www.cnge.fr/conseil\\_scientifique/productions\\_du\\_conseil\\_scientifique/covid\\_19\\_y\\_t\\_il\\_une\\_place\\_pour\\_lhydroxychloroquine/](https://www.cnge.fr/conseil_scientifique/productions_du_conseil_scientifique/covid_19_y_t_il_une_place_pour_lhydroxychloroquine/)
15. ANSM. Usage des médicaments de ville en France durant l'épidémie de Covid-19 : point de situation à la fin du confinement - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 25 oct 2020]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Usage-des-medicaments-de-ville-en-France-durant-l-epidemie-de-Covid-19-point-de-situation-a-la-fin-du-confinement-Point-d-Information>
16. Bull-Otterson L. Hydroxychloroquine and Chloroquine Prescribing Patterns by Provider Specialty Following Initial Reports of Potential Benefit for COVID-19 Treatment — United States, January–June 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 4 sept 2020;69(35):1210-5.
17. SERMO. Breaking Results: Sermo's COVID-19 Real Time Global Barometer [Internet]. [app.sermo.com/covid19-barometer](https://app.sermo.com/covid19-barometer). [cité 6 nov 2020]. Disponible sur: <https://app.sermo.com/covid19-barometer>
18. Mehta B, Moezinia CJ, Jannat-Khah D, Gibofsky A, Tornberg H, Pearce-Fisher D, et al. Hydroxychloroquine and Chloroquine in COVID-19: A Survey of Prescription Patterns Among Rheumatologists. *J Clin Rheumatol Pract Rep Rheum Musculoskelet Dis*. 1 sept 2020;26(6):224-8.
19. Boussageon R. Le raisonnement thérapeutique dans la démarche EBM. *Exercer*. 1 nov 2020;167:406-16.
20. Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, et al. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis*. 9 mars 2020;71(15):732-9.
21. 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(16).
22. Boussageon R, Pouchain D, Le Roux G. Hydroxychloroquine et azithromycine pour traiter le Covid-19 Résultats d'un essai comparatif non randomisé en ouvert. *Exercer*. 1 avr 2020;162:170-1.
23. Malmartel A, Jouannin A, Pouchain D. Association hydroxychloroquine/ azithromycine pour traiter le Covid-19 Résultat d'une étude observationnelle sur 80 patients. *Exercer*. 1 mai 2020;163.
24. ISAC. Statement on IJAA paper | International Society of Antimicrobial Chemotherapy [Internet]. [cité 6 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.isac.world/news-and-publications/official-isac-statement>

25. Guyatt G, Cairns J, Churchill D, Cook D, Haynes B, Hirsh J, et al. Evidence-Based Medicine: A New Approach to Teaching the Practice of Medicine. *JAMA*. 4 nov 1992;268(17):2420-5.
26. Djulbegovic B, Guyatt GH. Progress in evidence-based medicine: a quarter century on. *The Lancet*. 22 juill 2017;390(10092):415-23.
27. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 26 avr 2008;336(7650):924-6.
28. Gillon R. Medical ethics: four principles plus attention to scope. *BMJ*. 16 juill 1994;309(6948):184.
29. Beauchamp T. The Principle of Beneficence in Applied Ethics. *Stanf Encycl Philos* [Internet]. 2 janv 2008; Disponible sur: <https://plato.stanford.edu/archives/spr2019/entries/principle-beneficence/>
30. CNOM. Article 8 - Liberté de prescription [Internet]. Conseil National de l'Ordre des Médecins. 2019 [cité 7 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.conseil-national.medecin.fr/code-deontologie/devoirs-generaux-medecins-art-2-31/article-8-liberte-prescription>
31. Prasad V, Cifu A. A medical burden of proof: Towards a new ethic. *BioSocieties*. 1 mars 2012;7(1):72-87.
32. McKie J, Richardson J. The Rule of Rescue. *Soc Sci Med*. 1 juin 2003;56(12):2407-19.
33. Edwards SJL. Ethics of Clinical Science in a Public Health Emergency: Drug Discovery at the Bedside. *Am J Bioeth*. 1 sept 2013;13(9):3-14.
34. Angus DC. Optimizing the Trade-off Between Learning and Doing in a Pandemic. *JAMA*. 19 mai 2020;323(19):1895.
35. Prasad V, Cifu A. Medical Reversal: Why We Must Raise the Bar Before Adopting New Technologies. *Yale J Biol Med*. déc 2011;84(4):471-8.
36. Prasad V, Ioannidis JP. Evidence-based de-implementation for contradicted, unproven, and aspiring healthcare practices. *Implement Sci IS*. 8 janv 2014;9:1.
37. Djulbegovic B, Guyatt G. Evidence-based medicine in times of crisis. *J Clin Epidemiol*. 1 oct 2020;126:164-6.
38. Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, Peters RW, Obias-Manno D, Barker AH, et al. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med*. 21 mars 1991;324(12):781-8.
39. Rebeaud ME, Zores F. SARS-CoV-2 and the Use of Chloroquine as an Antiviral Treatment. *Front Med*. 24 avr 2020;7(184).
40. Académie Nationale de médecine. Communiqué commun Académie nationale de médecine – Académie des Sciences : « Primum non nocere » – Académie nationale de médecine | Une institution dans son temps [Internet]. 2020 mars [cité 25 oct 2020]. Disponible sur: <http://www.academie-medecine.fr/communique-commun-academie-nationale-de-medecine-academie-des-sciences-primum-non-nocere/>

41. Kim AHJ, Sparks JA, Liew JW, Putman MS, Berenbaum F, Duarte-García A, et al. A Rush to Judgment? Rapid Reporting and Dissemination of Results and Its Consequences Regarding the Use of Hydroxychloroquine for COVID-19. *Ann Intern Med.* 30 mars 2020;
42. Kalil AC. Treating COVID-19—Off-Label Drug Use, Compassionate Use, and Randomized Clinical Trials During Pandemics. *JAMA.* 24 mars 2020;
43. London AJ. Social value, clinical equipoise, and research in a public health emergency. *Bioethics.* 2019;33(3):326-34.
44. Bradley CP. Factors which influence the decision whether or not to prescribe: the dilemma facing general practitioners. *Br J Gen Pract.* nov 1992;42(364):454-8.
45. Brett AS, McCullough LB. Addressing Requests by Patients for Nonbeneficial Interventions. *JAMA.* 11 janv 2012;307(2):149.
46. Barratt A. Evidence Based Medicine and Shared Decision Making: The challenge of getting both evidence and preferences into health care. *Patient Educ Couns.* 1 déc 2008;73(3):407-12.
47. Salje H, Kiem CT, Lefrancq N, Courtejoie N, Bosetti P, Paireau J, et al. Estimating the burden of SARS-CoV-2 in France. *Science.* 10 juill 2020;369(6500):208-11.
48. Yebyo HG, Aschmann HE, Menges D, Boyd CM, Puhan MA. Net benefit of statins for primary prevention of cardiovascular disease in people 75 years or older: a benefit–harm balance modeling study. *Ther Adv Chronic Dis.* 25 sept 2019;10:1-19.
49. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA.* 23 mars 2020;323(18):1775-6.
50. Keane M. Hydroxychloroquine, Parachutes And How to Understand « The Evidence ». Rochester, NY: Social Science Research Network; 2020 août. Report No.: ID 3676982.
51. McMichael TM, Currie DW, Clark S, Pogojans S, Kay M, Schwartz NG, et al. Epidemiology of Covid-19 in a Long-Term Care Facility in King County, Washington. *N Engl J Med.* 21 mai 2020;382(21):2005-11.
52. Smith GCS, Pell JP. Parachute use to prevent death and major trauma related to gravitational challenge: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ.* 20 déc 2003;327(7429):1459-61.
53. Hayes MJ, Kaestner V, Mailankody S, Prasad V. Most medical practices are not parachutes: a citation analysis of practices felt by biomedical authors to be analogous to parachutes. *CMAJ Open.* 15 janv 2018;6(1):E31-8.
54. Revol D. Honfleur : Guérie du covid-19, le Dr Alexanian exprime sa colère face à la gestion de la crise sanitaire [Internet]. [cité 3 nov 2020]. Disponible sur: [https://actu.fr/normandie/honfleur\\_14333/honfleur-atteinte-covid-dr-alexanian-exprime-colere-face-gestion-crise-sanitaire\\_32805951.html](https://actu.fr/normandie/honfleur_14333/honfleur-atteinte-covid-dr-alexanian-exprime-colere-face-gestion-crise-sanitaire_32805951.html)
55. Guérin V, Lévy P, Thomas J-L, Lardenois T, Lacrosse P, Sarrazin E, et al. Azithromycin and Hydroxychloroquine Accelerate Recovery of Outpatients with Mild/Moderate COVID-19. *Asian J Med Health.* 15 juill 2020;45-55.

56. Quotidien du Médecin. Covid-19 : êtes-vous prêt à tester l'hydroxychloroquine sur vous-même ? | Le Quotidien du médecin [Internet]. [cité 10 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.lequotidiendumedecin.fr/sondage/covid-19-etes-vous-pret-tester-lhydroxychloroquine-sur-vous-meme>
57. Hem E, Stokke G, Tyssen R, Grønvold NT, Vaglum P, Ekeberg Ø. Self-prescribing among young Norwegian doctors: a nine-year follow-up study of a nationwide sample. *BMC Med.* 21 oct 2005;3:16.
58. Krall EJ. Doctors who doctor self, family, and colleagues. *WMJ Off Publ State Med Soc Wis.* sept 2008;107(6):279-84.
59. De Maeseneer JM, van Driel ML, Green LA, van Weel C. The need for research in primary care. *The Lancet.* 18 oct 2003;362(9392):1314-9.
60. Darmon M, Benoit DD, Ostermann M. Less is more: ten reasons for considering to discontinue unproven interventions. *Intensive Care Med.* 1 nov 2019;45(11):1626-8.
61. Djulbegovic B, Paul A. From Efficacy to Effectiveness in the Face of Uncertainty: Indication Creep and Prevention Creep. *JAMA.* 18 mai 2011;305(19).
62. The RECOVERY collaborative group. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 8 oct 2020;
63. WHO Solidarity Trial Consortium. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 — Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med.* 2 déc 2020;
64. Choudhry NK, Fletcher RH, Soumerai SB. Systematic Review: The Relationship between Clinical Experience and Quality of Health Care. *Ann Intern Med.* 15 févr 2005;142(4):260-73.
65. CNOM. La démographie médicale [Internet]. Conseil National de l'Ordre des Médecins. 2019 [cité 5 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.conseil-national.medecin.fr/lordre-medecins/conseil-national-lordre/demographie-medicale>
66. Bouton C, Leroy O, Huez J-F, Bellanger W, Ramond-Roquin A. Représentativité des médecins généralistes maîtres de stage universitaires. *Sante Publique (Bucur).* 24 mars 2015;Vol. 27(1):59-67.
67. Supper I, Ecochard R, Bois C, Paumier F, Bez N, Letrilliart L. How do French GPs consider participating in primary care research: the DRIM study. *Fam Pract.* avr 2011;28(2):226-32.
68. Décret n° 2020-314 du 25 mars 2020 complétant le décret n° 2020-293 du 23 mars 2020 prescrivant les mesures générales nécessaires pour faire face à l'épidémie de covid-19 dans le cadre de l'état d'urgence sanitaire.
69. WHO. Ethical standards for research during public health emergencies: distilling existing guidance to support COVID-19 R&D. 2020 [cité 12 mai 2020]; Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331507>
70. Pundi K, Perino AC, Harrington RA, Krumholz HM, Turakhia MP. Characteristics and Strength of Evidence of COVID-19 Studies Registered on ClinicalTrials.gov. *JAMA Intern Med.* 1 oct 2020;180(10):1398.

71. Freedman B. Equipoise and the ethics of clinical research. *N Engl J Med*. 16 juill 1987;317(3):141-5.
72. Ferry-Danini J. Petite introduction à l'éthique des essais cliniques [Internet]. Medium. 2020 [cité 25 nov 2020]. Disponible sur: <https://ferry-danini.medium.com/petite-introduction-%C3%A0-l%C3%A9thique-des-essais-cliniques-d1b6d9f0bbb2>
73. Mr Phi. Les essais cliniques sont-ils immoraux ? [Internet]. Monsieur Phi. 2020 [cité 1 déc 2020]. Disponible sur: <https://monsieurphi.com/2020/04/09/les-essais-cliniques-sont-ils-immoraux/>
74. Perkins GD, Ji C, Deakin CD, Quinn T, Nolan JP, Scomparin C, et al. A Randomized Trial of Epinephrine in Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *N Engl J Med*. 23 août 2018;379(8):711-21.
75. Begley C, Glenn, Ioannidis John P.A. Reproducibility in Science. *Circ Res*. 2 janv 2015;116(1):116-26.
76. Seymour CW, McCreary EK, Stegenga J. Sensible Medicine—Balancing Intervention and Inaction During the COVID-19 Pandemic. *JAMA*. 15 oct 2020;
77. Meyerowitz EA, Richterman A, Gandhi RT, Sax PE. Transmission of SARS-CoV-2: A Review of Viral, Host, and Environmental Factors. *Ann Intern Med*. 17 sept 2020;
78. Ministère des Solidarités et de la Santé. En ambulatoire : recommandations COVID-19 et prise en charge [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2020 [cité 18 oct 2020]. 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>
79. Schalkwyk MCIV, Hird TR, Maani N, Petticrew M, Gilmore AB. The perils of preprints. *The BMJ*. 17 août 2020;370:m3111.
80. CNN TW Dave Alsup and Elliott C McLaughlin. Fearing coronavirus, Arizona man dies after taking a form of chloroquine used in aquariums [Internet]. CNN. [cité 15 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.cnn.com/2020/03/23/health/arizona-coronavirus-chloroquine-death/index.html>
81. Letter to Dr Rick Bright re: request for Emergency Use Authorization for use of chloroquine phosphate or hydroxychloroquine sulfate supplied from the strategic national stockpile for treatment of 2019 coronavirus disease [Internet]. 2020 [cité 30 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/media/136534/download>
82. Carrive L. Quand la ciclosporine était présentée comme un remède miracle contre le sida en 1985 [Internet]. 2020 [cité 3 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.franceinter.fr/societe/quand-la-ciclosporine-etait-presentee-comme-un-remede-miracle-contre-le-sida-en-1985>
83. AIDES. Traitement contre le Covid-19 : la lutte contre le sida montre que l'éthique et la rigueur scientifique sont les meilleures alliées contre les pandémies [Internet]. [cité 3 nov 2020]. Disponible sur: <http://www.aides.org/communiquetraitement-contre-le-covid-19-la-lutte-contre-le-sida-montre-que-lethique-et-la-rigueur>
84. CNOM. Article 13 - Information du public [Internet]. Conseil National de l'Ordre des Médecins. 2019 [cité 28 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.conseil-national.medecin.fr/code-deontologie/devoirs-generaux-medecins-art-2-31/article-13-information-public>

# ANNEXES

<b>Annexe 1</b> : Introduction détaillée sur la COVID-19.....	63
<b>Annexe 2</b> : Questionnaire de l'étude.....	64
<b>Annexe 3</b> : Intervalles de confiance.....	67
<b>Annexe 4</b> : Comparaison des taux de prescription d'HCQ dans le contexte contemporain de l'enquête, en situation ambulatoire ou hospitalière, selon le bénéficiaire de la prescription (patient, soi-même médecin, proche).....	68
<b>Annexe 5</b> : Taux de prescription d'HCQ dans le contexte contemporain de l'enquête, dans les sous-ensembles de médecins prescripteurs, selon la situation clinique ambulatoire détaillée.....	69
<b>Annexe 6</b> : Comparaison des taux de prescription d'HCQ dans le contexte contemporain de l'enquête, en situation ambulatoire détaillée, selon le bénéficiaire de la prescription (patient, soi-même médecin, proche).....	70
<b>Annexe 7</b> : Taux de prescription cumulés d'HCQ à soi-même médecin et à un proche après modulation du taux de létalité de la COVID-19, dans les sous-ensembles de médecins prescripteurs (prescripteurs après modulation du taux de létalité et prescripteurs initiaux).....	71
<b>Annexe 8</b> : Comparaison des taux de prescription d'HCQ à un patient, avant et après la publication des résultats de Discovery, et en fonction de ces résultats, selon la situation clinique ambulatoire.....	72
<b>Annexe 9</b> : Taux de prescription d'HCQ après la publication des résultats de Discovery, dans les sous-ensembles de médecins prescripteurs (prescripteurs après résultats positifs et prescripteurs après résultats négatifs), selon la situation clinique ambulatoire détaillée.....	73
<b>Annexe 10</b> : Paramètres associés à la prescription d'HCQ.....	74
<b>Annexe 11</b> : Diffusion des résultats et communication en temps de crise sanitaire.....	77
<b>Annexe 12</b> : Conclusions signées par le Président du Jury et le Doyen.....	79
<b>Annexe 13</b> : Rapport du Président du Jury.....	81

## **Annexe 1 : Introduction détaillée sur la COVID-19**

Le foyer initial de la COVID-19, nouvelle maladie détectée en décembre 2019, a semblé être en lien avec un marché animal à Wuhan, mais le mode de transmission principal est devenu interhumain par voie respiratoire (gouttelettes ou aérosols), la proximité et le renouvellement de l'air semblant être les déterminants principaux de cette contagion. Celle-ci dure une dizaine de jours, et débute 2-3 jours avant le début des symptômes. Cette transmission pré-symptomatique contribuerait pour jusqu'à 62% des infections (77). Associée à l'incubation longue de 5 jours en moyenne, elle serait l'un des facteurs majeurs de la forte progression de l'épidémie (1).

Le diagnostic de l'infection à SARS-CoV-2 repose principalement sur la confirmation biologique par Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction sur un prélèvement nasopharyngé.

En France en avril 2020, les personnes symptomatiques n'étaient pas systématiquement testées en l'absence d'hospitalisation, de facteurs de risque de forme grave, ou de profession à risque. Le diagnostic était alors clinique.

Il existe des formes asymptomatiques, qui représentent entre 4% et 32% des infections, cette large fenêtre étant due aux difficultés de définition du caractère asymptomatique (1).

Les symptômes les plus communs sont respiratoires (toux fébrile, dyspnée), musculosquelettiques (céphalées, asthénie, courbatures), et parfois digestifs (douleurs abdominales, vomissements, diarrhées). Des pertes de goût et d'odorat sont également possibles, et semblent assez spécifiques.

Les complications aiguës les plus fréquentes sont respiratoires (détresse respiratoire), cardio-vasculaires (notamment thrombo-emboliques), et globales dans le cadre d'une défaillance multi-viscérale.

Au début de l'épidémie, une large étude chinoise a décrit environ 80% de formes légères, 15% de formes modérées (hypoxie, atteinte pulmonaire étendue), et 5% de formes sévères (détresse respiratoire ou défaillance multi viscérale) (2). Le taux de létalité a été estimé dans cette même étude à 2.3% (2). L'OMS a évoqué un taux de létalité de 3.4% dans son rapport de mars 2020 (4).

Ces chiffres ont depuis été réestimés, du fait des nombreuses infections légères initialement non détectées, et de la sous-estimation des formes asymptomatiques. En mai 2020, une étude française a estimé le taux d'hospitalisation à 2.9%. Parmi les personnes hospitalisées, 19% ont présenté une forme sévère nécessitant un passage en réanimation. Le taux de létalité globale a été estimé à 0.5% en France (47).

Les facteurs de risque d'évolution péjorative ont été définis par le Haut Conseil de la Santé Publique : ce sont l'âge (limite initiale à 70 ans, puis 65 ans à partir de mai 2020), le 3<sup>e</sup> trimestre de la grossesse, les pathologies respiratoires chroniques, l'insuffisance rénale sévère, les pathologies cardiovasculaires, la cirrhose, le diabète, l'immunodépression, et l'obésité. (78).

## **Annexe 2 : Questionnaire de l'étude**

### **QUESTION 1 : Dans le contexte actuel, prescririez-vous de l'HCO à un patient : (plusieurs réponses possibles)**

- Non testé mais présentant des signes suspects de COVID-19, sans facteur de risque d'évolution péjorative, ni critère de gravité ?
- Non testé mais présentant des signes suspects de COVID-19, et AVEC facteur de risque d'évolution péjorative, OU critère de gravité ?
- Testé positif à la COVID-19, et asymptomatique, sans facteur de risque d'évolution péjorative ?
- Testé positif à la COVID-19, et asymptomatique, et AVEC facteur de risque d'évolution péjorative ?
- Testé positif à la COVID-19, et SYMPTOMATIQUE, sans facteur de risque d'évolution péjorative, ni critère de gravité ?
- Testé positif à la COVID-19, et SYMPTOMATIQUE, et AVEC facteur de risque d'évolution péjorative, OU critère de gravité ?
- Testé positif à la COVID-19, et hospitalisé en service conventionnel ?
- Testé positif à la COVID-19, et hospitalisé en réanimation pour détresse respiratoire ?
- Non, je n'en prescrirais pas
- Non, je n'en prescrirais pas, sauf si le patient me le demande avec insistance, et après information éclairée

### **QUESTION 2 : En prendriez-vous pour VOUS-MEME, si vous étiez : (plusieurs réponses possibles)**

- Non testé mais présentant des signes suspects de COVID-19, sans facteur de risque d'évolution péjorative, ni critère de gravité ?
- Non testé mais présentant des signes suspects de COVID-19, et AVEC facteur de risque d'évolution péjorative, OU critère de gravité ?
- Testé positif à la COVID-19, et asymptomatique, sans facteur de risque d'évolution péjorative ?
- Testé positif à la COVID-19, et asymptomatique, et AVEC facteur de risque d'évolution péjorative ?
- Testé positif à la COVID-19, et SYMPTOMATIQUE, sans facteur de risque d'évolution péjorative, ni critère de gravité ?
- Testé positif à la COVID-19, et SYMPTOMATIQUE, et AVEC facteur de risque d'évolution péjorative, OU critère de gravité ?
- Testé positif à la COVID-19, et hospitalisé en service conventionnel ?
- Testé positif à la COVID-19, et hospitalisé en réanimation pour détresse respiratoire ?
- Non, je n'en prendrais pas

### **QUESTION 3 : Et en prescririez-vous pour L'UN DE VOS PROCHEs, s'il était : (plusieurs réponses possibles)**

- Non testé mais présentant des signes suspects de COVID-19, sans facteur de risque d'évolution péjorative, ni critère de gravité ?
- Non testé mais présentant des signes suspects de COVID-19, et AVEC facteur de risque d'évolution péjorative, OU critère de gravité ?
- Testé positif à la COVID-19, et asymptomatique, sans facteur de risque d'évolution péjorative ?
- Testé positif à la COVID-19, et asymptomatique, et AVEC facteur de risque d'évolution péjorative ?
- Testé positif à la COVID-19, et SYMPTOMATIQUE, sans facteur de risque d'évolution péjorative, ni critère de gravité ?
- Testé positif à la COVID-19, et SYMPTOMATIQUE, et AVEC facteur de risque d'évolution péjorative, OU critère de gravité ?
- Testé positif à la COVID-19, et hospitalisé en service conventionnel ?
- Testé positif à la COVID-19, et hospitalisé en réanimation pour détresse respiratoire ?
- Non, je n'en prescrirais pas

**QUESTION 4 : A partir de quel risque de mortalité liée à la COVID-19 prescririez-vous de l'HCO à un patient ?**

- 1 pour 10 000 (0.01%)
- 1 pour 1 000 (0.1%)
- 1%
- 5%
- 10%
- 50%
- Je n'en prescrirais pas

**QUESTION 5 : Et pour vous-même ?**

- 1 pour 10 000 (0.01%)
- 1 pour 1 000 (0.1%)
- 1%
- 5%
- 10%
- 50%
- Je n'en prendrais pas

**QUESTION 6 : Et pour l'un de vos proches ?**

- 1 pour 10 000 (0.01%)
- 1 pour 1 000 (0.1%)
- 1%
- 5%
- 10%
- 50%
- Je n'en prescrirais pas

**QUESTION 7 : Si l'essai thérapeutique en cours chez les malades HOSPITALISES (Essai Discovery) démontre prochainement un bénéfice clinique de l'HCO en terme de réduction de la morbi-mortalité, en prescririez-vous alors à un patient en ambulatoire : (plusieurs réponses possibles)**

- Non testé mais présentant des signes suspects de COVID-19, sans facteur de risque d'évolution péjorative, ni critère de gravité ?
- Non testé mais présentant des signes suspects de COVID-19, et AVEC facteur de risque d'évolution péjorative, OU critère de gravité ?
- Testé positif à la COVID-19, et asymptomatique, sans facteur de risque d'évolution péjorative ?
- Testé positif à la COVID-19, et asymptomatique, et AVEC facteur de risque d'évolution péjorative ?
- Testé positif à la COVID-19, et SYMPTOMATIQUE, sans facteur de risque d'évolution péjorative, ni critère de gravité ?
- Testé positif à la COVID-19, et SYMPTOMATIQUE, et AVEC facteur de risque d'évolution péjorative, OU critère de gravité ?
- Non, je n'en prescrirai pas en ambulatoire

**QUESTION 8 : Et dans le cas contraire, si l'Essai Discovery NE démontre PAS de bénéfice clinique de l'HCO en terme de réduction de la morbi-mortalité chez les malades hospitalisés, en prescrirez-vous alors à un patient en ambulatoire (plusieurs réponses possibles) :**

- Non testé mais présentant des signes suspects de COVID-19, sans facteur de risque d'évolution péjorative, ni critère de gravité ?
- Non testé mais présentant des signes suspects de COVID-19, et AVEC facteur de risque d'évolution péjorative, OU critère de gravité ?
- Testé positif à la COVID-19, et asymptomatique, sans facteur de risque d'évolution péjorative ?
- Testé positif à la COVID-19, et asymptomatique, et AVEC facteur de risque d'évolution péjorative ?
- Testé positif à la COVID-19, et SYMPTOMATIQUE, sans facteur de risque d'évolution péjorative, ni critère de gravité ?
- Testé positif à la COVID-19, et SYMPTOMATIQUE, et AVEC facteur de risque d'évolution péjorative, OU critère de gravité ?
- Non, je n'en prescrirai pas en ambulatoire

**QUESTION 9 : Avez-vous vous-même déjà été traité par de l'HCO ?**

- Oui
- Non

**QUESTION 10 : Selon vous, les risques de l'HCO sont globalement :**

- Rares et peu graves
- Rares et parfois graves
- Fréquents et peu graves
- Fréquents et parfois graves

**QUESTION 11 : Que pensez-vous de l'avis du CNGE du 27 mars 2020 qui recommande de ne pas prescrire de l'HCO (Plaquenil) dans la COVID-19 en ambulatoire ?**

- Je suis d'accord
- Je ne suis pas d'accord
- Je ne sais pas
- Je n'ai pas lu le communiqué

**QUESTION 12 : Quel est votre âge ?**

**QUESTION 13 : Vous êtes :**

- Une femme
- Un homme

### Annexe 3 : Intervalles de confiance

<b>PRESCRIPTION A UN PATIENT</b>	n	%	[IC 95%]
En général	40	23,4	[17,3 - 30,5]
En ambulatoire	26	15,2	[10,2 - 21,5]
En hospitalisation conventionnelle	18	10,5	[6,4 - 16,1]
En réanimation	20	11,7	[7,3 - 17,5]
Testé positif au COVID, symptomatique, avec facteur de risque d'évolution péjorative, ou critère de gravité	25	14,6	[9,7 - 20,8]
Non testé, mais présentant des signes suspects de COVID, avec facteur de risque d'évolution péjorative, ou critère de gravité	13	7,6	[4,1 - 12,6]
Testé positif au COVID, symptomatique, sans facteur de risque d'évolution péjorative, ni critère de gravité	12	7,0	[3,7 - 11,9]
Testé positif au COVID, asymptomatique, avec facteur de risque d'évolution péjorative	11	6,4	[3,3 - 11,2]
Non testé mais présentant des signes suspects de COVID, sans facteur de risque d'évolution péjorative, ni critère de gravité	4	2,3	[0,6 - 5,9]
Testé positif au COVID, asymptomatique, sans facteur de risque d'évolution péjorative	1	0,6	[0 - 3,2]

<b>PRESCRIPTION A UN MEDECIN</b>	n	%	[IC 95%]
En général	60	35,1	[28 - 42,7]
En ambulatoire	35	20,5	[14,7 - 27,3]
En hospitalisation conventionnelle	31	18,1	[12,7 - 24,7]
En réanimation	37	21,6	[15,7 - 28,6]
Testé positif au COVID, symptomatique, avec facteur de risque d'évolution péjorative, ou critère de gravité	30	17,5	[12,2 - 24,1]
Non testé, mais présentant des signes suspects de COVID, avec facteur de risque d'évolution péjorative, ou critère de gravité	12	7,0	[3,7 - 11,9]
Testé positif au COVID, symptomatique, sans facteur de risque d'évolution péjorative, ni critère de gravité	17	9,9	[5,9 - 15,4]
Testé positif au COVID, asymptomatique, avec facteur de risque d'évolution péjorative	13	7,6	[4,1 - 12,6]
Non testé mais présentant des signes suspects de COVID, sans facteur de risque d'évolution péjorative, ni critère de gravité	5	2,9	[1 - 6,7]
Testé positif au COVID, asymptomatique, sans facteur de risque d'évolution péjorative	5	2,9	[1 - 6,7]

<b>PRESCRIPTION A UN PROCHE</b>	n	%	[IC 95%]
En général	56	32,7	[25,8 - 40,3]
En ambulatoire	36	21,1	[15,2 - 27,9]
En hospitalisation conventionnelle	31	18,1	[12,7 - 24,7]
En réanimation	32	18,7	[13,2 - 25,4]
Testé positif au COVID, symptomatique, avec facteur de risque d'évolution péjorative, ou critère de gravité	34	19,9	[14,2 - 26,7]
Non testé, mais présentant des signes suspects de COVID, avec facteur de risque d'évolution péjorative, ou critère de gravité	14	8,2	[4,5 - 13,4]
Testé positif au COVID, symptomatique, sans facteur de risque d'évolution péjorative, ni critère de gravité	15	8,8	[5 - 14,1]
Testé positif au COVID, asymptomatique, avec facteur de risque d'évolution péjorative	16	9,4	[5,4 - 14,7]
Non testé mais présentant des signes suspects de COVID, sans facteur de risque d'évolution péjorative, ni critère de gravité	4	2,3	[0,6 - 5,9]
Testé positif au COVID, asymptomatique, sans facteur de risque d'évolution péjorative	5	2,9	[1 - 6,7]

<b>PRESCRIPTION A UN PATIENT APRES RESULTAT POSITIF</b>	n	%	[IC 95%]
En ambulatoire	128	74,9	[67,7 - 81,2]
Testé positif au COVID, symptomatique, avec facteur de risque d'évolution péjorative, ou critère de gravité	124	72,5	[65,2 - 79,1]
Non testé, mais présentant des signes suspects de COVID, avec facteur de risque d'évolution péjorative, ou critère de gravité	42	24,6	[18,3 - 31,7]
Testé positif au COVID, symptomatique, sans facteur de risque d'évolution péjorative, ni critère de gravité	37	21,6	[15,7 - 28,6]
Testé positif au COVID, asymptomatique, avec facteur de risque d'évolution péjorative	60	35,1	[28 - 42,7]
Non testé mais présentant des signes suspects de COVID, sans facteur de risque d'évolution péjorative, ni critère de gravité	6	3,5	[1,3 - 7,5]
Testé positif au COVID, asymptomatique, sans facteur de risque d'évolution péjorative	12	7,0	[3,7 - 11,9]

<b>PRESCRIPTION A UN PATIENT APRES RESULTAT NEGATIF</b>	n	%	[IC 95%]
En ambulatoire	17	9,9	[5,9 - 15,4]
Testé positif au COVID, symptomatique, avec facteur de risque d'évolution péjorative, ou critère de gravité	15	8,8	[5 - 14,1]
Non testé, mais présentant des signes suspects de COVID, avec facteur de risque d'évolution péjorative, ou critère de gravité	7	4,1	[1,7 - 8,3]
Testé positif au COVID, symptomatique, sans facteur de risque d'évolution péjorative, ni critère de gravité	11	6,4	[3,3 - 11,2]
Testé positif au COVID, asymptomatique, avec facteur de risque d'évolution péjorative	9	5,3	[2,4 - 9,8]
Non testé mais présentant des signes suspects de COVID, sans facteur de risque d'évolution péjorative, ni critère de gravité	1	0,6	[0 - 3,2]
Testé positif au COVID, asymptomatique, sans facteur de risque d'évolution péjorative	4	2,3	[0,6 - 5,9]

**Annexe 4 : Comparaison des taux de prescription d’HCQ dans le contexte contemporain de l’enquête, en situation ambulatoire ou hospitalière, selon le bénéficiaire de la prescription (patient, soi-même médecin, proche)**

	Prescription à un patient	Prescription à un médecin	p	
En général	40 (23,4%)	60 (35,1%)	<0,001	x 1,5
En ambulatoire	26 (15,2%)	35 (20,5%)	0,016	x 1,3
En hospitalisation conventionnelle	18 (10,5%)	31 (18,1%)	0,004	x 1,7
En réanimation	20 (11,7%)	37 (21,6%)	<0,001	x 1,9

	Prescription à un patient	Prescription à un proche	p	
En général	40 (23,4%)	56 (32,7%)	<0,001	x 1,4
En ambulatoire	26 (15,2%)	36 (21,1%)	0,009	x 1,4
En hospitalisation conventionnelle	18 (10,5%)	31 (18,1%)	<0,001	x 1,7
En réanimation	20 (11,7%)	32 (18,7%)	0,001	x 1,6

	Prescription à un médecin	Prescription à un proche	p
En général	60 (35,1%)	56 (32,7%)	0,29
En ambulatoire	35 (20,5%)	36 (21,1%)	1
En hospitalisation conventionnelle	31 (18,1%)	31 (18,1%)	1
En réanimation	37 (21,6%)	32 (18,7%)	0,13

	En ambulatoire	En hospitalisation conventionnelle	p
Prescription à un patient	26 (15,2%)	18 (10,5%)	0,08

	En ambulatoire	En réanimation	p
Prescription à un patient	26 (15,2%)	20 (11,7%)	0,36

**Annexe 5 : Comparaison des taux de prescription d’HCQ dans le contexte contemporain de l’enquête, en situation ambulatoire détaillée, selon le bénéficiaire de la prescription (patient, soi-même médecin, proche)**

	Prescription à un patient	Prescription à un médecin	p
Testé positif au COVID, symptomatique, avec facteur de risque d'évolution péjorative, ou critère de gravité	25 (14,6%)	30 (17,5%)	0,30
Non testé, mais présentant des signes suspects de COVID, avec facteur de risque d'évolution péjorative, ou critère de gravité	13 (7,6%)	12 (7%)	1
Testé positif au COVID, symptomatique, sans facteur de risque d'évolution péjorative, ni critère de gravité	12 (7%)	17 (9,9%)	0,13
Testé positif au COVID, asymptomatique, avec facteur de risque d'évolution péjorative	11 (6,4%)	13 (7,6%)	0,68
Non testé mais présentant des signes suspects de COVID, sans facteur de risque d'évolution péjorative, ni critère de gravité	4 (2,3%)	5 (2,9%)	1
Testé positif au COVID, asymptomatique, sans facteur de risque d'évolution péjorative	1 (0,6%)	5 (2,9%)	0,13

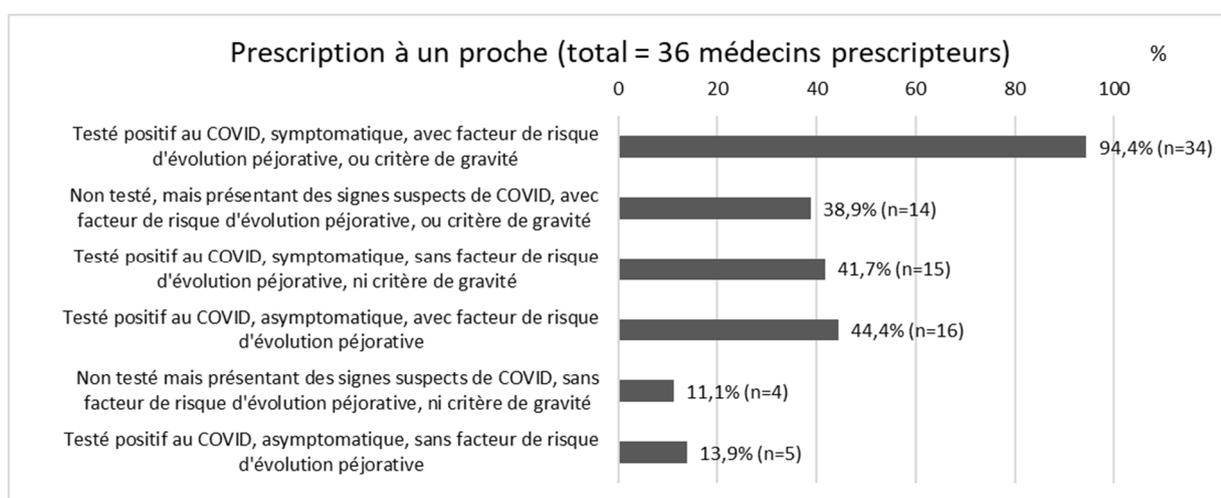
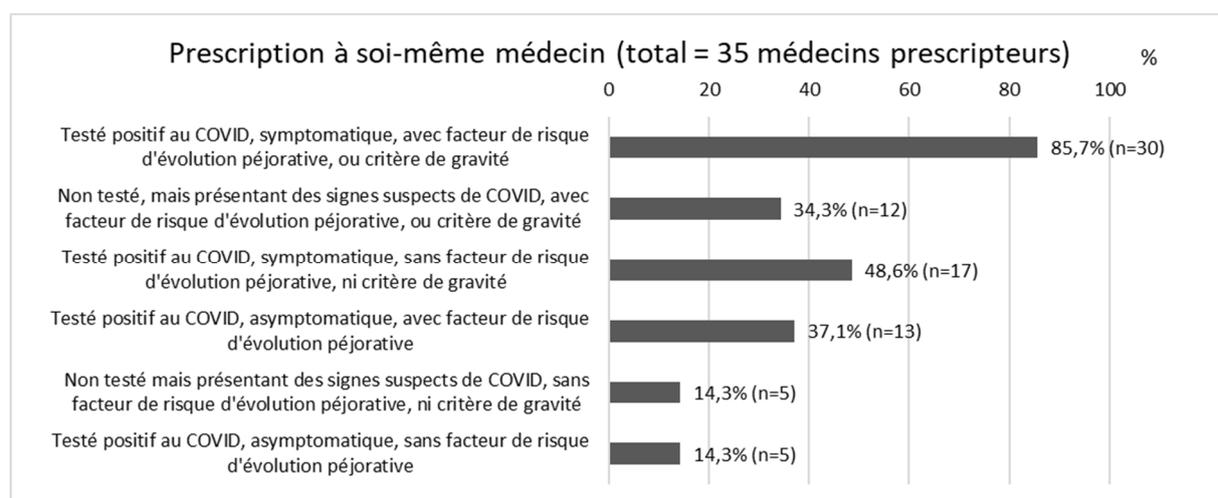
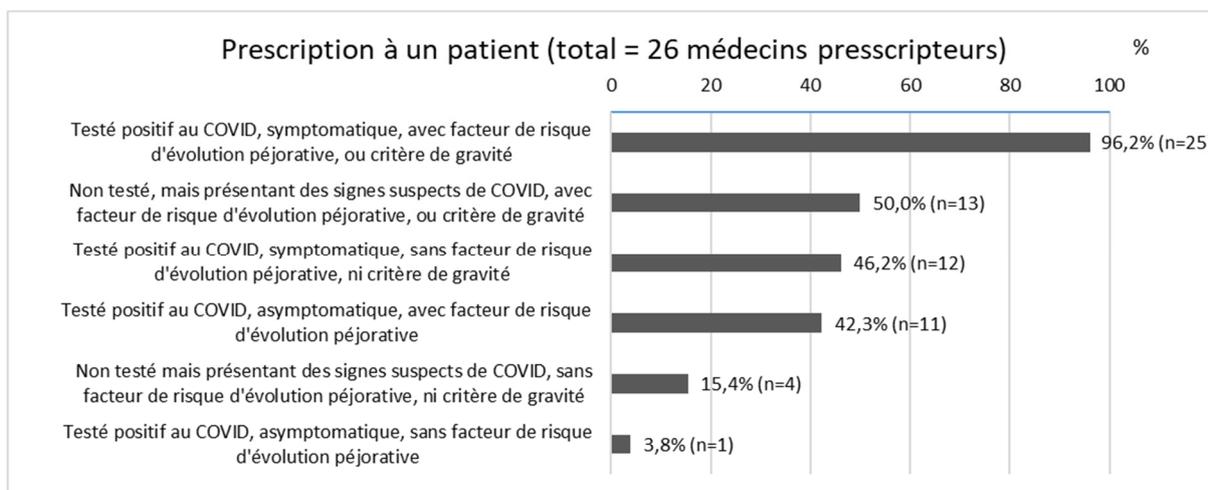
  

	Prescription à un patient	Prescription à un proche	p
Testé positif au COVID, symptomatique, avec facteur de risque d'évolution péjorative, ou critère de gravité	25 (14,6%)	34 (19,9%)	<b>0,027</b> x 1,4
Non testé, mais présentant des signes suspects de COVID, avec facteur de risque d'évolution péjorative, ou critère de gravité	13 (7,6%)	14 (8,2%)	1
Testé positif au COVID, symptomatique, sans facteur de risque d'évolution péjorative, ni critère de gravité	12 (7%)	15 (8,8%)	0,37
Testé positif au COVID, asymptomatique, avec facteur de risque d'évolution péjorative	11 (6,4%)	16 (9,4%)	0,074
Non testé mais présentant des signes suspects de COVID, sans facteur de risque d'évolution péjorative, ni critère de gravité	4 (2,3%)	4 (2,3%)	1
Testé positif au COVID, asymptomatique, sans facteur de risque d'évolution péjorative	1 (0,6%)	5 (2,9%)	0,13

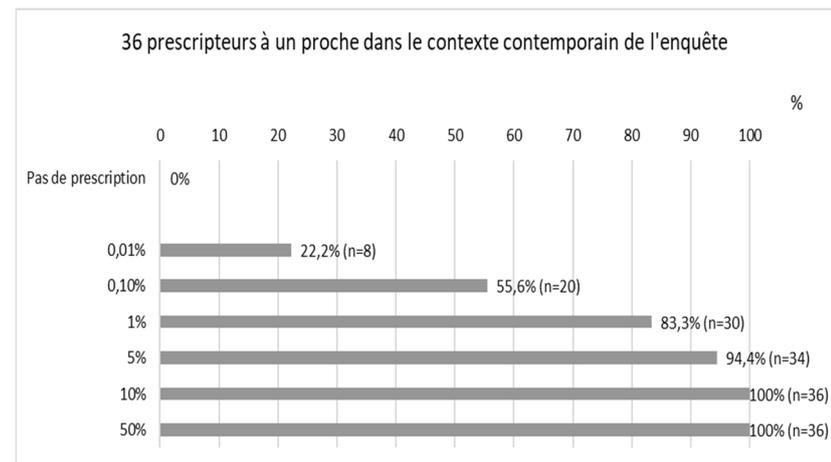
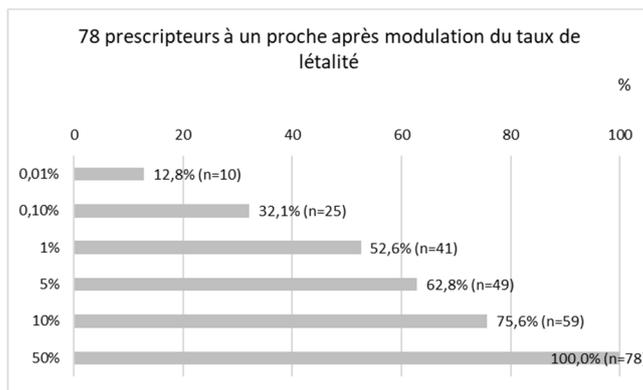
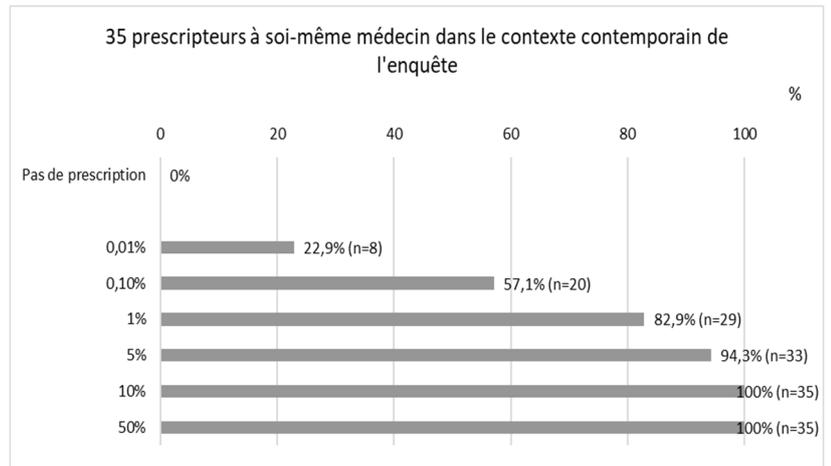
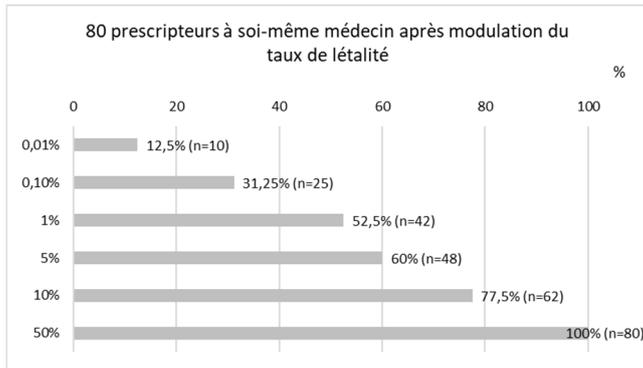
  

	Prescription à un médecin	Prescription à un proche	p
Testé positif au COVID, symptomatique, avec facteur de risque d'évolution péjorative, ou critère de gravité	30 (17,5%)	34 (19,9%)	0,29
Non testé, mais présentant des signes suspects de COVID, avec facteur de risque d'évolution péjorative, ou critère de gravité	12 (7%)	14 (8,2%)	0,62
Testé positif au COVID, symptomatique, sans facteur de risque d'évolution péjorative, ni critère de gravité	17 (9,9%)	15 (8,8%)	0,62
Testé positif au COVID, asymptomatique, avec facteur de risque d'évolution péjorative	13 (7,6%)	16 (9,4%)	0,25
Non testé mais présentant des signes suspects de COVID, sans facteur de risque d'évolution péjorative, ni critère de gravité	5 (2,9%)	4 (2,3%)	1
Testé positif au COVID, asymptomatique, sans facteur de risque d'évolution péjorative	5 (2,9%)	5 (2,9%)	1

**Annexe 6 : Taux de prescription d’HCO dans le contexte contemporain de l’enquête, dans les sous-ensembles de médecins prescripteurs, selon la situation clinique ambulatoire détaillée**



**Annexe 7 : Taux de prescription cumulés d'HCO à soi-même médecin et à un proche après modulation du taux de létalité de la COVID-19, dans les sous-ensembles de médecins prescripteurs (prescripteurs après modulation du taux de létalité et prescripteurs initiaux)**

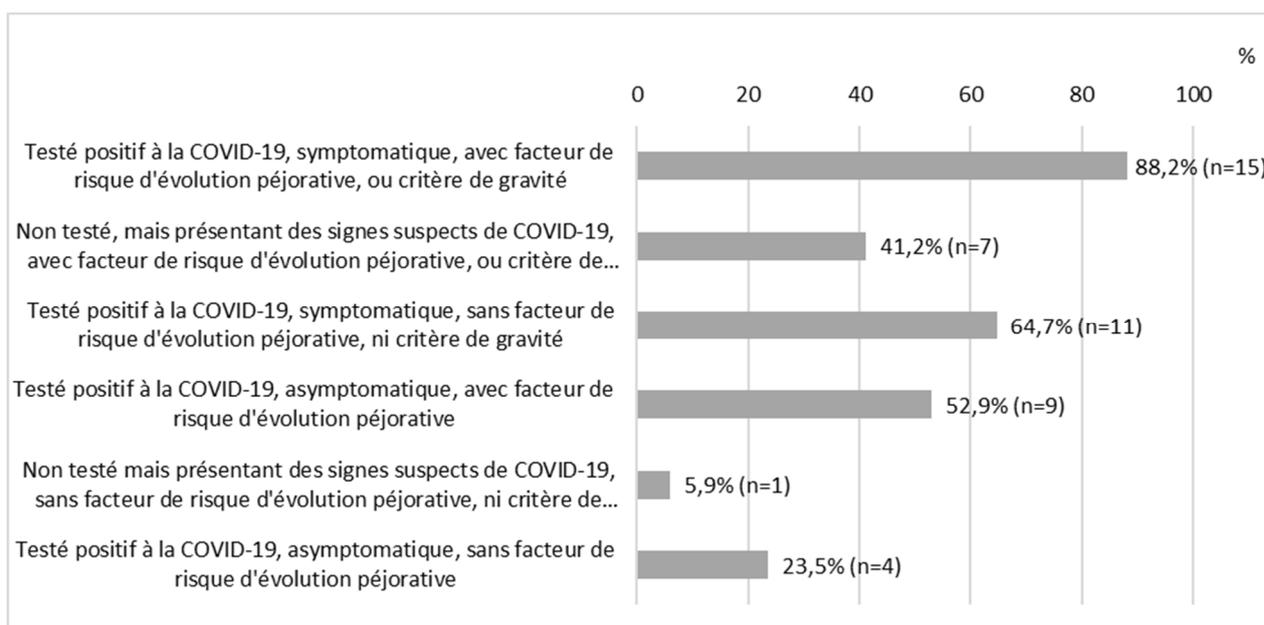
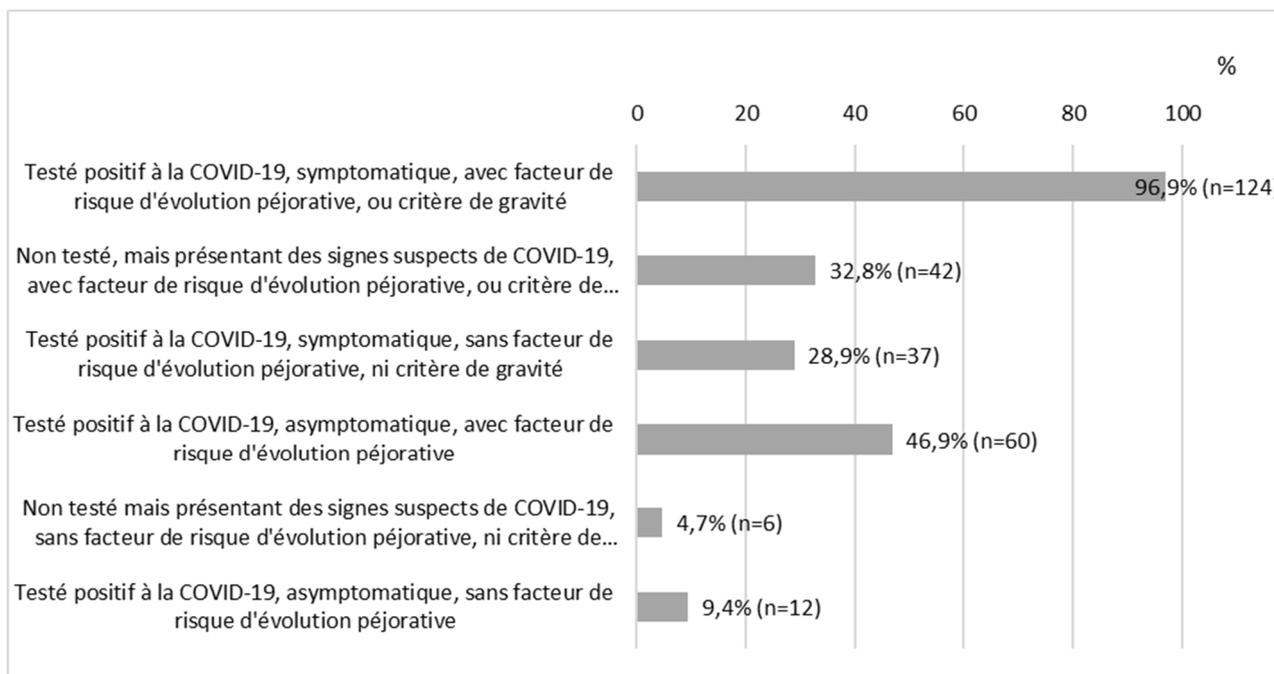


**Annexe 8 : Comparaison des taux de prescription d’HCQ à un patient, avant et après la publication des résultats de Discovery, et en fonction de ces résultats, selon la situation clinique ambulatoire**

	Avant la publication	Après la publication si résultat positif	p
En ambulatoire toutes situations confondues	26 (15,2%)	128 (74,9%)	<0,001 x 4,9
Testé positif au COVID, symptomatique, avec facteur de risque d'évolution péjorative, ou critère de gravité	25 (14,6%)	124 (72,5%)	<0,001 x 5,0
Non testé, mais présentant des signes suspects de COVID, avec facteur de risque d'évolution péjorative, ou critère de gravité	13 (7,6%)	42 (24,6%)	<0,001 x 3,2
Testé positif au COVID, symptomatique, sans facteur de risque d'évolution péjorative, ni critère de gravité	12 (7,0%)	37 (21,6%)	<0,001 x 3,1
Testé positif au COVID, asymptomatique, avec facteur de risque d'évolution péjorative	11 (6,4%)	60 (35,1%)	<0,001 x 5,5
Non testé mais présentant des signes suspects de COVID, sans facteur de risque d'évolution péjorative, ni critère de gravité	4 (2,3%)	6 (3,5%)	0,48
Testé positif au COVID, asymptomatique, sans facteur de risque d'évolution péjorative	1 (0,6%)	12 (7,0%)	0,003 x 12

	Avant la publication	Après la publication si résultat négatif	p
En ambulatoire toutes situations confondues	26 (15,2%)	17 (9,9%)	0,081
Testé positif au COVID, symptomatique, avec facteur de risque d'évolution péjorative, ou critère de gravité	25 (14,6%)	15 (8,8%)	0,044 x 0,6
Non testé, mais présentant des signes suspects de COVID, avec facteur de risque d'évolution péjorative, ou critère de gravité	13 (7,6%)	7 (4,1%)	0,15
Testé positif au COVID, symptomatique, sans facteur de risque d'évolution péjorative, ni critère de gravité	12 (7,0%)	11 (6,4%)	1
Testé positif au COVID, asymptomatique, avec facteur de risque d'évolution péjorative	11 (6,4%)	9 (5,3%)	0,77
Non testé mais présentant des signes suspects de COVID, sans facteur de risque d'évolution péjorative, ni critère de gravité	4 (2,3%)	1 (0,6%)	0,25
Testé positif au COVID, asymptomatique, sans facteur de risque d'évolution péjorative	1 (0,6%)	4 (2,3%)	0,37

**Annexe 9 : Taux de prescription d’HCO après la publication des résultats de Discovery, dans les sous-ensembles de médecins prescripteurs (prescripteurs après résultats positifs (total = 128) et prescripteurs après résultats négatifs (total = 17) ), selon la situation clinique ambulatoire détaillée**



## Annexe 10 : Paramètres associés à la prescription d'HCQ

### PRESCRIPTION A UN PATIENT EN AMBULATOIRE

	Total n=171	Prescripteurs n=26	Non prescripteurs n=145	p
Age (années)	47.7 ± 11.7	54,0 ± 10,1	46,6 ± 11,6	<b>0,002</b>
Sexe féminin	84 (49,1%)	10 (38,5%)	74 (51,0%)	0,24
Traitement antérieur HCQ	7 (4,1%)	1 (3,8%)	6 (4,1%)	1
Perception risques HCQ				
Rares peu graves	3 (1,8%)	1 (3,8%)	2 (1,4%)	
Rares parfois graves	149 (87,1%)	25 (96,2%)	124 (85,5%)	0,066
Frequents parfois graves	19 (11,1%)	0	19 (13,1%)	
Opinion avis CNGE				
D'accord	144 (84,2%)	6 (23,1%)	138 (95,2%)	
Pas d'accord	17 (10,0%)	16 (61,5%)	1 (0,7%)	
Ne sait pas	9 (5,2%)	4 (15,4%)	5 (3,4%)	<b>&lt;0,001</b>
Pas lu	1 (0,6%)	0	1 (0,7%)	

### PRESCRIPTION A SOI-MEME MEDECIN EN AMBULATOIRE

	Total n=171	Prescripteurs n=35	Non prescripteurs n=136	p
Age (années)	47.7 ± 11.7	54,5 ± 9,5	46 ± 11,6	<b>&lt;0,001</b>
Sexe féminin	84 (49,1%)	15 (42,9%)	69 (50,7%)	0,41
Traitement antérieur HCQ	7 (4,1%)	1 (2,9%)	6 (4,4%)	1
Perception risques HCQ				
Rares peu graves	3 (1,8%)	2 (5,7%)	1 (0,7%)	
Rares parfois graves	149 (87,1%)	31 (88,6%)	118 (86,8%)	0,071
Frequents parfois graves	19 (11,1%)	2 (5,7%)	17 (12,5%)	
Opinion avis CNGE				
D'accord	144 (84,2%)	13 (37,1%)	131 (96,3%)	
Pas d'accord	17 (10,0%)	17 (48,6%)	0	
Ne sait pas	9 (5,2%)	5 (14,3%)	4 (2,9%)	<b>&lt; 0,001</b>
Pas lu	1 (0,6%)	0	1 (0,7%)	

### PRESCRIPTION A UN PROCHE EN AMBULATOIRE

	Total n=171	Prescripteurs n=36	Non prescripteurs n=135	p
Age (années)	47.7 ± 11.7	54,1 ± 9,2	46 ± 11,7	<b>&lt;0,001</b>
Sexe féminin	84 (49,1%)	16 (44,4%)	68 (50,4%)	0,53
Traitement antérieur HCQ	7 (4,1%)	1 (2,8%)	6 (4,4%)	1
Perception risques HCQ				
Rares peu graves	3 (1,8%)	2 (5,6%)	1 (0,7%)	
Rares parfois graves	149 (87,1%)	32 (88,9%)	117 (86,7%)	0,076
Frequents parfois graves	19 (11,1%)	2 (5,6%)	17 (12,6%)	
Opinion avis CNGE				
D'accord	144 (84,2%)	15 (41,7%)	129 (95,6%)	
Pas d'accord	17 (10,0%)	17 (47,2%)	0	
Ne sait pas	9 (5,2%)	4 (11,1%)	5 (3,7%)	<b>&lt; 0,001</b>
Pas lu	1 (0,6%)	0	1 (0,7%)	

**PRESCRIPTION A UN PATIENT EN HOSPITALISATION CONVENTIONNELLE**

	Total n=171	Prescripteurs n=18	Non prescripteurs n=153	p
Age (années)	47.7 ± 11.7	54,3 ± 9,8	46,9 ± 11,7	<b>0,007</b>
Sexe féminin	84 (49,1%)	8 (44,4%)	76 (49,7%)	0,67
Traitement antérieur HCQ	7 (4,1%)	1 (5,6%)	6 (3,9%)	0,55
Perception risques HCQ				
Rares peu graves	3 (1,8%)	0	3 (2,0%)	
Rares parfois graves	149 (87,1%)	18 (100,0%)	131 (85,6%)	0,37
Frequents parfois graves	19 (11,1%)	0	19 (12,4%)	
Opinion avis CNGE				
D'accord	144 (84,2%)	7 (38,9%)	137 (89,5%)	
Pas d'accord	17 (10,0%)	10 (55,6%)	7 (4,6%)	<b>&lt;0,001</b>
Ne sait pas	9 (5,2%)	1 (5,6%)	8 (5,2%)	
Pas lu	1 (0,6%)	0	1 (0,7%)	

**PRESCRIPTION A SOI-MEME MEDECIN EN HOSPITALISATION CONVENTIONNELLE**

	Total n=171	Prescripteurs n=31	Non prescripteurs n=140	p
Age (années)	47.7 ± 11.7	53,3 ± 9,8	46,5 ± 11,8	<b>0,001</b>
Sexe féminin	84 (49,1%)	15 (48,4%)	69 (49,3%)	0,93
Traitement antérieur HCQ	7 (4,1%)	2 (6,5%)	5 (3,6%)	0,61
Perception risques HCQ				
Rares peu graves	3 (1,8%)	1 (3,2%)	2 (1,4%)	
Rares parfois graves	149 (87,1%)	28 (90,3%)	121 (86,4%)	0,39
Frequents parfois graves	19 (11,1%)	2 (6,5%)	17 (12,1%)	
Opinion avis CNGE				
D'accord	144 (84,2%)	19 (61,3%)	125 (89,3%)	
Pas d'accord	17 (10,0%)	11 (35,5%)	6 (4,3%)	<b>&lt;0,001</b>
Ne sait pas	9 (5,2%)	1 (3,2%)	8 (5,7%)	
Pas lu	1 (0,6%)	0	1 (0,7%)	

**PRESCRIPTION A UN PROCHE EN HOSPITALISATION CONVENTIONNELLE**

	Total n=171	Prescripteurs n=31	Non prescripteurs n=140	p
Age (années)	47.7 ± 11.7	54,8 ± 9,2	46,1 ± 11,6	<b>&lt;0,001</b>
Sexe féminin	84 (49,1%)	14 (45,2%)	70 (50,0%)	0,63
Traitement antérieur HCQ	7 (4,1%)	2 (6,5%)	5 (3,6%)	0,61
Perception risques HCQ				
Rares peu graves	3 (1,8%)	1 (3,2%)	2 (1,4%)	
Rares parfois graves	149 (87,1%)	29 (93,5%)	120 (85,7%)	0,19
Frequents parfois graves	19 (11,1%)	1 (3,2%)	18 (12,9%)	
Opinion avis CNGE				
D'accord	144 (84,2%)	18 (58,1%)	126 (90,0%)	
Pas d'accord	17 (10,0%)	11 (35,5%)	6 (4,3%)	<b>&lt;0,001</b>
Ne sait pas	9 (5,2%)	2 (6,5%)	7 (5,0%)	
Pas lu	1 (0,6%)	0	1 (0,7%)	

**PRESCRIPTION A UN PATIENT EN REANIMATION**

	Total n=171	Prescripteurs n=20	Non prescripteurs n=151	p
Age (années)	47.7 ± 11.7	47,3 ± 11,1	47,8 ± 11,8	0,85
Sexe féminin	84 (49,1%)	12 (60,0%)	72 (47,7%)	0,30
Traitement antérieur HCQ	7 (4,1%)	1 (5,0%)	6 (4,0%)	0,59
Perception risques HCQ				
Rares peu graves	3 (1,8%)	0	3 (2,0%)	1
Rares parfois graves	149 (87,1%)	18 (90,0%)	131 (86,8%)	
Frequents parfois graves	19 (11,1%)	2 (10,0%)	17 (11,3%)	
Opinion avis CNGE				
D'accord	144 (84,2%)	17 (85,0%)	127 (84,1%)	0,57
Pas d'accord	17 (10,0%)	3 (15,0%)	14 (9,3%)	
Ne sait pas	9 (5,2%)	0	9 (6,0%)	
Pas lu	1 (0,6%)	0	1 (0,7%)	

**PRESCRIPTION A SOI-MEME MEDECIN EN REANIMATION**

	Total n=171	Prescripteurs n=37	Non prescripteurs n=134	p
Age (années)	47.7 ± 11.7	48,3 ± 11,2	47,5 ± 11,9	0,72
Sexe féminin	84 (49,1%)	21 (56,8%)	63 (47,0%)	0,29
Traitement antérieur HCQ	7 (4,1%)	2 (5,4%)	5 (3,7%)	0,65
Perception risques HCQ				
Rares peu graves	3 (1,8%)	1 (2,7%)	2 (1,5%)	0,52
Rares parfois graves	149 (87,1%)	31 (83,8%)	118 (88,1%)	
Frequents parfois graves	19 (11,1%)	5 (13,5%)	14 (10,4%)	
Opinion avis CNGE				
D'accord	144 (84,2%)	32 (86,5%)	112 (83,6%)	0,88
Pas d'accord	17 (10,0%)	4 (10,8%)	13 (9,7%)	
Ne sait pas	9 (5,2%)	1 (2,7%)	8 (6,0%)	
Pas lu	1 (0,6%)	0	1 (0,7%)	

**PRESCRIPTION A UN PROCHE EN REANIMATION**

	Total n=171	Prescripteurs n=32	Non prescripteurs n=139	p
Age (années)	47.7 ± 11.7	50,3 ± 10,8	47,1 ± 11,8	0,15
Sexe féminin	84 (49,1%)	18 (56,3%)	66 (47,5%)	0,37
Traitement antérieur HCQ	7 (4,1%)	2 (6,3%)	5 (3,6%)	0,62
Perception risques HCQ				
Rares peu graves	3 (1,8%)	1 (3,1%)	2 (1,4%)	0,57
Rares parfois graves	149 (87,1%)	27 (84,4%)	122 (87,8%)	
Frequents parfois graves	19 (11,1%)	4 (12,5%)	15 (10,8%)	
Opinion avis CNGE				
D'accord	144 (84,2%)	27 (84,4%)	117 (84,2%)	0,87
Pas d'accord	17 (10,0%)	4 (12,5%)	13 (9,4%)	
Ne sait pas	9 (5,2%)	1 (3,1%)	8 (5,8%)	
Pas lu	1 (0,6%)	0	1 (0,7%)	

## **Annexe 11 : Diffusion des résultats et communication en temps de crise sanitaire**

Pendant la pandémie de COVID-19, les moyens modernes de communication et le recours massif aux prépublications en accès libre ont largement facilité et accéléré la communication scientifique, et notamment la diffusion des résultats des études.

Cela a en revanche créé des problèmes de crédibilité et de désinformation.

Les résultats diffusés via les sites de prépublications étaient de qualité variable, non évalués par les pairs, et pour certains ne seront jamais publiés ultérieurement (79).

La divulgation de certains résultats peu fiables, puis leur amplification par les réseaux sociaux, peut avoir des conséquences néfastes majeures, surtout en contexte de crise, qui viennent contrebalancer les avantages de cette accélération.

Dans le cas de l'HCQ, la diffusion enthousiaste de résultats préliminaires sur les réseaux sociaux a eu des répercussions sur l'opinion publique, sur les décisions concernant la santé, mais aussi sur les décisions gouvernementales concernant la gestion globale de la pandémie (13).

L'engouement populaire et médical majeur a été suivi de pénuries d'HCQ (41), et parfois d'automédications par de la chloroquine, plusieurs cas d'intoxication ayant été rapportés, ainsi qu'un cas d'empoisonnement avec un produit nettoyeur pour aquarium contenant de la chloroquine (80).

Au niveau de la pratique médicale, les résultats ont parfois été excessivement extrapolés à l'utilisation de l'HCQ en prévention ou en prophylaxie post-exposition de la COVID-19, alors qu'il n'existait aucun élément de preuve dans ces indications (41).

La recherche a aussi été fortement impactée par cette surmédiation, puisque beaucoup d'études sur l'HCQ ont été lancées, peut-être au détriment d'autres molécules candidates. Les études ont également globalement connu des difficultés pour inclure les patients, qui voulaient la garantie de bénéficier de l'HCQ.

Certaines agences du médicament ont précocement autorisé l'utilisation de l'HCQ en urgence dans le traitement de la COVID-19, hors cadre de recherche, ce qui a contribué à encore amplifier la perception d'efficacité du traitement encore en cours d'évaluation (81).

Cet emballement médiatique suite à une communication précoce de résultats scientifiques en rappelle un similaire du passé : l'affaire de la ciclosporine en 1985, pendant l'épidémie de VIH. Trois chercheurs avaient organisé une grande conférence de presse pour partager les résultats prometteurs d'une expérimentation menée depuis moins d'une semaine : les résultats étant « extraordinaires », ils ne pouvaient plus les garder pour eux « compte tenu de la force de leur hypothèse » dans le contexte d'urgence de l'époque. Les patients sont finalement décédés peu de temps après, et les chercheurs sont revenus sur leur propos d'efficacité de la ciclosporine dans le VIH (82).

L'association AIDS a rappelé le 24 mars 2020, à la lumière de cet événement passé, qu'il faut veiller dans la recherche « à ne pas susciter des espoirs trop grands, allant au-delà des conclusions que l'on peut tirer des données », et que « l'éthique et la rigueur scientifique sont les meilleurs alliées contre les pandémies » (83).

En contexte de crise, les résultats des études scientifiques devraient idéalement être évalués par les pairs de manière rapide, efficace et transparente, puis rapidement et librement diffusés à l'ensemble de la communauté, en mettant à disposition l'ensemble des données (13,69).

La communication des scientifiques à destination du grand public devrait également être à la hauteur de ses enjeux, à l'ère de la propagation et amplification des informations par les réseaux sociaux.

Dans le contexte de savoirs partiels et évolutifs propre à une crise sanitaire, il faut communiquer sur les avancées scientifiques, rigoureusement interprétées, avec pertinence et transparence, mais surtout avec tact et mesure (13). C'est d'ailleurs ce que nous rappelle l'article 13 du code de déontologie : tout médecin, lors d'une action d'information du public, « ne doit faire état que de données confirmées, faire preuve de prudence et avoir le souci des répercussions de ses propos auprès du public » (84).

Une vulgarisation des informations scientifiques à l'aide de résumés destinés aux patients, produits au moment de la publication, pourrait aussi être utile (13).

Pour ne pas perdre la confiance du public en la recherche, il est également important de communiquer sur les doutes et incertitudes, inhérents à ce temps de construction du savoir médical. Ce contexte est source de contradictions entre scientifiques. ce qui peut être déstabilisant pour les observateurs qui sont en attente de réponses nettes et définitives

## Annexe 12 : Conclusions signées par le Président du Jury et le Doyen



JOHNSON Michelle

### CONCLUSIONS

De par sa lourde morbi-mortalité, la pandémie de COVID-19 représente un défi inédit pour le monde médical sur le plan thérapeutique. Au mois d'avril 2020, dans l'attente des résultats des premiers grands essais thérapeutiques, il n'existait pas de traitement spécifique validé.

L'attention particulière accordée à l'hydroxychloroquine suite à des études préliminaires a été source d'une vive polémique au sein de la communauté scientifique, divisée sur la question de son utilisation immédiate. Les médecins généralistes ont été confrontés à cette prise de décision thérapeutique dans leur pratique quotidienne.

D'après notre étude conduite sur 171 participants, 84.8% des médecins généralistes Maître de Stage des Universités ont choisi de ne pas prescrire d'hydroxychloroquine en ambulatoire à leurs patients atteints de la COVID-19. Hypothétiquement, après la sortie de résultats probants de l'étude hospitalière Discovery sur le bénéfice de ce traitement, le taux de prescription en ambulatoire augmentait significativement, passant de 15.2% à 74.9%. Dans le cas de résultats contraires, il n'y avait pas d'évolution significative du taux de prescription.

Nous avons constaté une variation des taux de prescription en fonction de la gravité de la situation clinique, en fonction de la gravité intrinsèque de la maladie si celle-ci était modulée, ainsi qu'en fonction de la nature du bénéficiaire de la prescription, avec une augmentation lors d'une prescription à soi-même médecin ou à l'un de ses proches.

Nous n'avons pas retrouvé d'association significative entre la prescription d'hydroxychloroquine et l'antécédent de traitement personnel par ce médicament, ou la perception des risques du traitement. En revanche les prescripteurs étaient significativement plus âgés que les non-prescripteurs.

Cette étude a permis d'observer les résultats d'une prise de décision thérapeutique dans un contexte réel et empreint d'immédiateté occasionnant une nécessité décisionnelle rapide, concernant un traitement disponible, connu, mais non validé dans la maladie en question, et en l'absence d'alternative.

Les résultats montrent que l'attitude prépondérante des médecins semble être celle d'une décision thérapeutique fondée sur la nécessité d'une preuve d'efficacité validée, et d'une abstention de prescription dans l'attente de celle-ci. Cette attitude nous semble être en accord avec le respect du principe éthique de non-malfaisance, la volonté d'une légitimité scientifique de la médecine, et l'adhésion aux principes de l'Evidence Based Medicine.

Cette étude a également permis d'illustrer une variabilité de la décision thérapeutique au sein d'un groupe de médecins prescripteurs, et la persistance de cette variabilité même après l'apport d'une preuve d'efficacité. Cette variabilité peut en partie être expliquée par l'extrapolation de la preuve de bénéfice, dont le caractère probant semble contextuel et diffère d'un médecin à l'autre.

Il faut néanmoins souligner la limite principale de l'étude, la mauvaise représentativité des médecins généralistes Maîtres de Stage des Universités, qui rend difficile une extrapolation de ces résultats à l'ensemble des médecins généralistes.

Le Président de jury,



Professeur François GUEYFFIER

VU,

Le Doyen de la Faculté de Médecine  
et de Maïeutique Lyon-Sud Charles Mérieux



Professeur Carole BURILLON

Vu et permis d'imprimer

Lyon, le 30/11/2020

**Annexe 13 : Rapport du Président du Jury**

**UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1**



**FACULTE DE MEDECINE ET DE MAIEUTIQUE LYON-SUD CHARLES MERIEUX**

**RAPPORT DU PRESIDENT DU JURY DE LA THESE DE MICHELLE  
JOHNSON**

Je confirme que le travail présenté par Madame Michelle Johnson justifie la tenue du jury pour qu'elle soutienne sa thèse en vue d'obtenir le diplôme de docteur en médecine. Sous la direction du Dr Boussageon, elle a réalisé une enquête intéressante et importante sur la conduite thérapeutique de praticiens de soins primaires, tous maîtres de stage, face à l'épidémie de COVID 19, notamment sur la prescription très controversée d'hydroxychloroquine. Elle a effectué elle-même l'enquête, recueilli et traité les réponses, et analysé les résultats. Ses conclusions sont rassurantes sur les fondements de la prescription en situation de crise sanitaire, mais comme elle le souligne, malheureusement sans conclusion possible sur l'ensemble des médecins de soins primaires étant donné le caractère non représentatif de l'échantillon

Lyon, le 22 novembre 2020,

Le Président de la Thèse



Professeur François GUEYFFIER



**Michelle JOHNSON**

**Preuve de bénéfice et décision thérapeutique : Enquête chez les médecins généralistes sur la prescription d'hydroxychloroquine dans le traitement de la COVID-19**

Thèse Médecine Générale : Lyon 2021 ; n° 14

**Résumé**

**Introduction :** Dans l'attente des résultats des premiers grands essais thérapeutiques sur les traitements de la COVID-19, les médecins étaient partagés sur la question de l'utilisation immédiate de l'hydroxychloroquine (HCQ), compte-tenu des données préliminaires disponibles. L'objectif principal de cette étude était d'évaluer l'intention de prescription d'HCQ par les médecins généralistes à des patients malades de la COVID-19 en ambulatoire. L'objectif secondaire était d'évaluer les variations de ce taux de prescription après la publication des résultats de l'essai hospitalier Discovery, et en fonction de paramètres liés à la maladie, à la situation de prescription, ou au prescripteur.

**Méthodes :** Il a été réalisé une enquête de pratiques, par étude observationnelle transversale quantitative, par auto-questionnaire en ligne, du 7 au 21 avril 2020, auprès des médecins généralistes libéraux Maître de Stage des Universités (MSU) en activité dans la région Auvergne – Rhône Alpes et rattachés à la faculté de médecine Lyon 1.

**Résultats :** 84.8% des médecins généralistes ont choisi de ne pas prescrire d'HCQ en ambulatoire. Après la publication de résultats de l'essai Discovery sur l'existence d'un bénéfice de l'HCQ, le taux de prescription a significativement augmenté de 15.2% à 74.9%. Dans le cas de résultats contraires, il n'y a pas eu d'évolution significative du taux de prescription. Le taux de prescription a varié en fonction de la gravité de la situation clinique, de la gravité intrinsèque de la maladie, et de la nature du bénéficiaire de la prescription, avec une augmentation lors d'une prescription à soi-même médecin ou à l'un de ses proches. Il n'a pas été retrouvé d'association significative entre la prescription d'HCQ et l'antécédent de traitement personnel par HCQ, ou la perception des risques du traitement. En revanche les prescripteurs étaient significativement plus âgés que les non-prescripteurs.

**Conclusion :** Malgré la mauvaise représentativité des médecins MSU, l'attitude prépondérante des médecins a semblé être celle d'une décision thérapeutique fondée sur la nécessité d'une preuve de bénéfice validée de haute qualité, et d'une abstention thérapeutique en l'absence de celle-ci. Il a également été illustré une variabilité de la décision thérapeutique au sein d'un groupe de médecins prescripteurs, et la persistance de cette variabilité même après l'apport d'une preuve validée d'efficacité.

**MOTS CLES :** décision thérapeutique, niveau de preuve, essai comparatif randomisé, evidence-based medicine, COVID-19, hydroxychloroquine

**JURY :**

Président : Monsieur le Professeur François GUEYFFIER  
Membres : Monsieur le Professeur Laurent LETRILLIART  
Monsieur le Professeur Rémy BOUSSAGEON  
Monsieur Nicolas LECHOPIER  
Madame le Docteur Marie-Victoire HUBERT

**DATE DE SOUTENANCE :** 19 janvier 2021