



HAL
open science

Impact de la médiatisation précoce de traitements de la COVID-19, avérés sans efficacité, sur les effets indésirables rapportés dans les bases de pharmacovigilance

Mohamed Kalaaji

► To cite this version:

Mohamed Kalaaji. Impact de la médiatisation précoce de traitements de la COVID-19, avérés sans efficacité, sur les effets indésirables rapportés dans les bases de pharmacovigilance. Sciences pharmaceutiques. 2022. dumas-04056831

HAL Id: dumas-04056831

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04056831>

Submitted on 3 Apr 2023

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

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

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance.

La propriété intellectuelle du document reste entièrement celle du ou des auteurs. Les utilisateurs doivent respecter le droit d'auteur selon la législation en vigueur, et sont soumis aux règles habituelles du bon usage, comme pour les publications sur papier : respect des travaux originaux, citation, interdiction du pillage intellectuel, etc.

Il est mis à disposition de toute personne intéressée par l'intermédiaire de [l'archive ouverte DUMAS](#) (Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance).

Si vous désirez contacter son ou ses auteurs, nous vous invitons à consulter en ligne les annuaires de l'ordre des médecins, des pharmaciens et des sages-femmes.

Contact à la Bibliothèque universitaire de Médecine Pharmacie de Grenoble :

bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

Année : 2022

**IMPACT DE LA MÉDIATISATION PRÉCOCE DE TRAITEMENTS
DE LA COVID-19, AVÉRÉS SANS EFFICACITÉ, SUR LES EFFETS
INDÉSIRABLES RAPPORTÉS DANS LES BASES DE
PHARMACOVIGILANCE**

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

SPÉCIALITÉ : OFFICINE

Par M. Mohamed KALAAJI

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Le 01/04/2022

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE :

Président du jury :

M. Christophe RIBUOT, docteur en pharmacie, PU, UGA (tuteur universitaire)

Membres :

M. Charles KHOURI, docteur en pharmacie, CHUGA (directeur de thèse)

M. Jean-Luc CRACOWSKI, docteur en médecine, PU-PH, UGA

Mme Françoise DUVERNEY-JOUX, docteur en pharmacie, officinale

L'UFR de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

ENSEIGNANTS - CHERCHEURS Année 2021 / 2022

Doyen de la Faculté - Pr. Michel SEVE
Vice-Doyen Pédagogie - Mr Pierre CAVAILLES
Vice-Doyen Recherche – Pr. Walid RACHIDI

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE	HDR
MCF	ALDEBERT	DELPHINE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx	Oui
PU-PH	ALLENET	BENOIT	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, THEMAS	Oui
PU	BAKRI	ABDELAZIZ	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	Oui
CDD	BARDET	JEAN-DIDIER	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, THEMAS	
MCF	BATANDIER	CECILE	LBFA – INSERM U1055	
PU-PH	BEDOUCH	PIERRICK	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, THEMAS	Oui
MCF	BELAIDI-CORSAT	ELISE	HP2, Inserm U1042	Oui
MAST	BELLET	BEATRICE	-	
MCF	BOUCHERLE	BENJAMIN	DPM - UMR 5063 CNRS	
PU	BOUMENDJEL	AHCENE	LRB /INSERM U 1039	Oui
MCF	BOURGOIN	SANDRINE	TIMC	
MCF	BRETON	JEAN	LCIB – UMR E3 CEA	Oui
MCF	BRIANCON-MARJOLLET	ANNE	HP2 – INSERM U1042	Oui
PU	BURMEISTER	WILHEM	UVHCI- UMI 3265 EMBL CNRS	Oui
MCU-PH	BUSSER	BENOIT	Institute for Advanced Biosciences, UGA / Inserm U 1209 / CNRS 5309	Oui
Professeur Emérite	CALOP	JEAN		Oui
MCF	CAVAILLES	PIERRE	IAB	
MCU-PH	CHANOINE	SEBASTIEN	CR UGA - INSERM U1209 - CNRS 5309	
AHU	CHEVALIER	SIMON	TIMC IMAG	
MCF	CHOISNARD	LUC	DPM – UMR 5063 CNRS	
MCU-PH	CHOVELON	BENOIT	DPM – UMR 5063 CNRS	
MAST	COMBE	JEROME	-	
PU-PH	CORNET	MURIEL	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx	Oui
Professeur Emérite	DANEL	VINCENT	-	Oui
Professeur Emérite	DECOUT	JEAN-LUC	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF Emérite	DELETRAZ-DELPORTE	MARTINE	LPSS – EAM 4129 LYON	équiv.
MCF	DEMEILLERS	CHRISTINE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	Oui
PU-PH	DROUET	CHRISTIAN	GREPI EA7408	Oui
PU	DROUET	EMMANUEL	IBS – UMR 5075 CEA CNRS HIV & virus persistants Institut de Biologie Structurale	Oui
MCF	DURMORT	CLAIRE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	Oui
PU-PH	FAURE	PATRICE	DPM – UMR5063	Oui
MCF	FAURE-JOYEUX	MARIE	HP2 – INSERM U1042	Oui

Mise à jour le 06/09/2021 Sana HACHANI

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE	HDR
PRCE	FITE	ANDREE	-	
MCU-PH	GARNAUD	CECILE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX	
PRAG	GAUCHARD	PIERRE-ALEXIS	-	
MCU-PH	GERMI	RAPHAELE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS HIV & virus persistants Institut de Biologie Structurale	Oui
MCF	GEZE	ANNABELLE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF Emérite	GILLY	CATHERINE	DPM – UMR 5063 CNRS	équiv.
PU	GODIN-RIBUOT	DIANE	HP2 – INSERM U1042	Oui
MCF	GONINDARD	CHRISTELLE	LECA – UMR CNRS 5553	
Professeure Emérite	GRILLOT	RENEE	-	Oui
MCF	GUIEU	VALERIE	DPM – UMR 5063 CNRS	
CDD	HENNEBIQUE	AURELIE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX	
MCF	HININGER-FAVIER	ISABELLE	LBFA – INSERM U1055	
MCF	KHALEF	NAWEL	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	
MCF	KOTZKI	SYLVAIN	HP2 – UMR S1042	
MCF	KRIVOBOK	SERGE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
AHU	LEENHARDT	JULIEN	INSERM – U1039	
PU	LENORMAND	JEAN-LUC	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX	Oui
PU	MARTIN	DONALD	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	Oui
PRCE	MATTHYS	LAURENCE	-	
AHU	MINOVES	MELANIE	HP2 – INSERM U1042	
PU	MOINARD	CHRISTOPHE	LBFA - INSERM U1055	Oui
PU-PH	MOSSUZ	PASCAL	IAB – INSERM U1209	Oui
MCF	MOUHAMADOU	BELLO	LECA – UMR 5553 CNRS	Oui
MCF	NICOLLE	EDWIGE	DPM – UMR 5063 CNRS	
MCF	OUKACINE	FARID	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF	PERES	BASILE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF	PEUCHMAUR	MARINE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
PU	PEYRIN	ERIC	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
AHU	PLUCHART	HELENE	TIMC-IMAG – UMR 5525 CNRS, THEMAS	
PU	RACHIDI	WALID	BGE/BIOMICS/ CEA	Oui
PU	RAVELET	CORINNE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
PU	RIBUOT	CHRISTOPHE	HP2 – INSERM U1042	Oui
Professeure Emérite	ROUSSEL	ANNE-MARIE	-	Oui
PU-PH	SEVE	MICHEL	TIMC	Oui
MCF	SOUARD	FLORENCE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE	HDR
MCF	SPANO	MONIQUE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	
MCF	TARBOURIECH	NICOLAS	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	
CDD	TRUFFOT	AURELIE		
MCF	VANHAVERBEKE	CECILE	DPM – UMR 5063 CNRS	
MCF	WARTHER	DAVID	DPM	
Professeur Emérite	WOUESSIDDJEWE	DENIS	-	Oui

AHU : Assistant Hospitalo-Universitaire

ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches

BCI : Biologie du Cancer et de l'Infection

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CIB : Centre d'Innovation en Biologie

CRI : Centre de Recherche INSERM

CNRS : Centre National de Recherche Scientifique

DCE : Doctorants Contractuels Enseignement

DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire

HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire

IAB : Institute for Advanced Biosciences

IBS : Institut de Biologie Structurale

LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes

LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée

LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux

LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie

LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine

LPSS : Laboratoire Parcours Santé Systémique

LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques

MAST : Maître de Conférences Associé à Temps Partiel

MCF : Maître de Conférences des Universités

MCU-PH : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers

PAST : Professeur Associé à Temps Partiel

PRAG : Professeur Agrégé

PRCE : Professeur certifié affecté dans l'enseignement

PU : Professeur des Universités

PU-PH : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers

SyMMES : Systèmes Moléculaires et nanoMatériaux pour l'Energie et la Santé

TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation

UMR : Unité Mixte de Recherche

UVHCI : Unit of Virus Host Cell Interactions

REMERCIEMENTS

À mon jury de thèse,

À mon président de jury, Dr. Christophe RIBUOT,

Je vous remercie de faire l'honneur de présider mon jury, d'avoir accepté d'être mon tuteur universitaire et vous remercie pour votre pédagogie et vos enseignements. Je garde de vous l'image du professeur de PACES qui m'a transmis les bases de la pharmacologie et m'a appris à aimer cet enseignement.

À mon directeur de thèse, Charles,

Un immense merci pour ton aide, tes conseils, tes idées, tes analyses, ta réactivité et pour beaucoup de choses. Je n'aurais jamais pu soutenir ce travail sans l'effort que tu as fourni. C'était un plaisir de t'avoir en tant que directeur. Tu as toujours su répondre à mes questions et à aucun instant je me suis senti délaissé. Merci !

Aux autres membres du jury,

À Françoise,

Mille fois merci. Pour tout ce que vous avez donné, tous vos conseils, votre bienveillance, votre posture, votre partage. Vous m'avez accueilli dans votre officine dès ma réussite au concours pharmacie pour mon stage d'initiation, et j'ai passé, par la suite, cinq merveilleuses années dans la maison de la Pharmacie Duverney-Joux. J'ai tant appris à vos côtés, le professionnalisme dans le métier, mais surtout l'empathie et la communication avec le patient. Je n'oublierai jamais ces années. Vous m'avez tant instruit, tant encouragé, et aujourd'hui je suis ravi que vous soyez membre du jury qui clôturera ma vie étudiante. Merci d'avoir accepté ma proposition.

Au Dr. Jean-Luc CRAKOWSKI

Tout au long de mes études, j'ai tant entendu de votre professionnalisme et votre travail. J'ai eu le regret de ne pouvoir passer par votre service lors de mon stage hospitalo-universitaire, mais j'ai le plaisir d'avoir pu réaliser ma thèse en collaboration avec votre service. Je vous remercie alors d'avoir accepté d'être membre de mon jury de thèse.

À Caroline,

Tu sais qu'aucun mot ne peut décrire la gratitude que j'ai envers toi. Je te remercie de m'avoir supporté, de m'avoir soutenu, de m'avoir relu, je te remercie d'être là. Cela fait trois ans que tu me soutiens pour devenir le « pharmacien bénévole », trois ans que tu me rends heureux chaque jour. Je sais comment je peux être pénible quand j'ai beaucoup de choses en tête, merci de m'avoir compris. Bientôt ça sera ton tour et on pourra faire notre tour du monde des pharmacies, visiter des monuments, s'extasier devant des paysages, manger des gros burgers comme de bons gastronomiques. C'est avec toi que je voudrai vivre tous ces moments, avec toi que je voudrai m'épanouir. Ton audace, ta motivation, tes ambitions, ta joie, tes qualités humaines et ton humour font de toi une personne exceptionnelle. Pour tout, merci !

À ma famille,

À maman, Abir,

Merci de m'avoir instruit, de m'avoir encouragé et de m'avoir donné les moyens de réussir. Merci pour ton soutien, pour toute l'aide que tu m'as apporté pendant ces années d'études et de vie personnelle. Merci d'avoir toujours cru en moi. Tu as fait ton maximum pour qu'on puisse avoir une vie digne, pour qu'on puisse repartir de zéro et arriver à ce qu'on est aujourd'hui. Sans toi, je ne serai pas ici aujourd'hui à soutenir cette thèse de Docteur en Pharmacie. Cette thèse est aussi la tienne, j'espère que tu seras fière de moi.

À Abdulrazak,

Tu es une personne incroyable, tout au long de ma vie je prenais exemple sur toi sur beaucoup d'aspect de la vie. Ton intelligence et ton recul sur la vie font de toi une personne dont tu peux être fier. Tu m'as souvent encouragé et je savais vers qui me diriger lorsque j'avais une question, quelle que soit la matière ou l'UE, que ce soit au lycée, en PACES ou même en pharmacie. Hâte que toi aussi tu puisses finir et soutenir ta thèse après plus de dix ans de travail et de labour.

À Anas,

Toujours aussi déterminé, motivé et entrepreneur. Tu as su te démarquer, te surpasser et montrer ce que tu vaux réellement. Je suis content de pouvoir aujourd'hui échanger avec toi, avoir des conversations riches et me référer à toi dans tes domaines que nul ne peut te concurrencer. Tu transpires la joie de vivre et tu me l'as fait ressentir pendant mes années d'étude. Merci !

À Guina,

Tu es une perle rare, un rayon de soleil, une joie inépuisable. A chaque fois que je te raconte mes périples des études, mes travaux, ma vie étudiante, ma thèse tu es là à m'écouter et ponctuer tes phrases de « trooop bien » ! Tu as toujours su soutenir et aimer. Ta présence est rassurante. Merci !

À Roxane et Olivier,

Pour votre soutien, votre gentillesse, pour les moments agréables passés avec vous, autour d'une bonne table, d'une activité au soleil ou dans le froid. Ces moments de repos et de répit avec vous qui ont une importance que j'estime beaucoup et qui m'ont beaucoup soulagé sur cette grosse année de travail. Pour tout, merci !

Aux meilleurs,

Parce-que que serait une vie étudiante sans un noyau sur qui on peut compter, sans votre présence et votre soutien, sans les moments passés avec vous et sans tous les souvenirs qu'on a créés ensemble. Pour tout, mais surtout pour avoir supporté mon humour et mes blagues nulles, merci !

À Rallax

Pour ton amitié sans faille, nos apéros, nos gueuletons de bons vivants, nos discussions qui refont le monde, tes conseils... Nos chemins se sont croisés en P2, grâce à toi je me suis engagé dans beaucoup de choses, dont l'expérience de la corpo. Ton amitié est précieuse, bien plus que le TTMC l'est pour toi, c'est dire !

À Souriya,

Pour avoir été là depuis la PACES en tant que Sou73 et jusqu'à la fin en tant que Maman Pigeon. Pour avoir été autant une commère que moi, d'avoir fait la pêche aux infos, d'avoir collectionné les ragots. Je sais que je pourrai toujours compter sur toi et ton honnêteté ! Rappelle-toi juste que TU NE PEUX PAS screener des messages sur une conv messenger éphémère !

À Thomas,

Du coup t'es sûr tu veux pas un BK ? Promis si un jour dans le burger mystère t'as un fish et moi un steakhouse je te donne mon steakhouse, tu mérites ça, rien que pour le fait de m'avoir forcé à découvrir GoT. Les premiers RP avec toi étaient inoubliables, maintenant je regrette d'en n'avoir pas fait plus avec toi. L'époque des RP est révolu, aujourd'hui nos chats se rencontrent, si c'est pas avoir une vie d'adulte ça !

À Sélim,

Bopbopbop, j'espère qu'en post thèse on trouvera plein de coins à champi, qu'on continuera à partager des recettes de cuisto, et qu'en 2025 on ira déverser notre cryptofortune à Malte (si le fisc nous lit, promis on paye nos impôts en France) ! Heureusement qu'il y a eu la soirée patinoire en P2 sinon je serai passé à côté d'une amitié bien riche et à côté de fins (et lendemains) de soirées bien débiles !

À Camille,

T'as autant de dossiers sur moi que j'en ai sur toi, on s'est raconté beaucoup de choses et ragé sur beaucoup de choses, et de gens, oups. Ensemble on peut rager pendant des heures ! Au-delà de ça, pendant ces cinq années t'as toujours su comment motiver et t'as toujours été de bons conseils !

À Audric,

Pour avoir été autant sur la lune qu'on aurait pu le croire pendant ces six ans. Pour avoir été présent à quasi toutes les soirées. Pour avoir toujours ramené des choses improbables à goûter que ça soit à boire ou à manger. Pour ce que tu es !

À Adrien,

Pour t'être fait autant virer du SOS pendant ta P2 que moi. Pour ta bonne humeur et tout l'énergie que tu avais lorsqu'on veut organiser quelque chose. Pour le nombre de téléphones perdus, pour le nombre de dossiers, pour tous ces souvenirs.

À Sébastien,

Pour tous les moments qu'on a passés ensemble depuis la PACES. Nos études nous ont quelque peu éloigné, on ne s'est pas autant vu qu'on le voulait. Mais à chaque fois qu'on s'organisait quelque chose c'était la détente garantie. J'espère pouvoir monter te voir à Lille bientôt.

Aux amis de la fac,

À Blanche,

« On n'a jamais été aussi proche de la fin !! » Pour tous les moments où on s'est soutenu, à Adélaïde Cookies, à Pain&Cie, dans les locaux de l'IAE. On a craqué plein de fois, pris des fous rires et c'est enfin fini ! Bientôt pour toi aussi dans 3 semaines. Bon après y'aura le DU, mais bon ça c'est du pipi de chat, comme le M2, comme la thèse, comme les 6 ans d'études...

À Audrey,

RODRIGUEEEZ ! Pour tous les souvenirs d'études, les confidences, les potins, encore les potins. Ton excès de potins te conduit parfois à des boulettes, mais cet excès te rend plus sensibles à l'humain autour. Tu sais motiver et apporter l'élément pertinent qui manque. J'ai aimé te connaître pendant cette vie étudiante !

À Lucie,

À être la meilleure du public pour mes blagues de haut potentiel ! Pour le fauteuil cassé parce-que tu fais autant l'âne que moi. Et pour une année de voisinage et de soirées Top Chef qui me manquent trop !

À Clara,

Pour me tenir à jour des chansons de grande qualité depuis la P2. Je ne citerai aucun titre mais je te dis clic clic pan pan. En écrivant mes remerciements, j'ai une pensée pour ton magnétophone que j'espère sera présent le jour J. J'ai une pensée aussi pour toutes les années d'études, de nos TP et TD où l'essentiel du temps était passé à parler de sushi et de burgers...

À Hugo,

Autant de merci que d'objets qu'on a cassés pendant nos TP. RIP le mortier et le pilon. Autant de merci que de résultats inventés parce-que nos manips ont foiré. Tous les duos de TP le pensent certainement, mais on a quand même formé un sacré duo tous les deux !

À Coco,

Pour avoir toujours été là, et c'est le cas de le dire ! Je commence mes études t'es dans la promo au-dessus de moi, tu te retrouves dans la mienne au milieu, je finis mes études t'es à la fois dans ma promo et dans deux promos en-dessous de moi, et ça c'est incroyable ! <3 Rien n'enlèvera ta bonne humeur et ta gentillesse. Après 6 ans je pense que tout le monde a besoin d'un Coco dans sa vie. Bebou.

À Jean-Luc,

D'avoir supporté mes sauts d'humeurs pendant l'IAE avec la thèse, la pression aussi. « T'as envoyé ton mail d'ailleurs ? » De m'avoir aidé dans les formules Excel qui m'ont fait gagner un temps de malade ! T'es une machine. C'est une chance pour chacun de t'avoir dans sa vie.

Aux Loutres,

Pour votre débilité tout un chacun.

À l'équipe de la Pharmacie Duverney-Joux,

Jamais je n'oublierai la pharmacie Duverney-Joux qui restera ma pharmacie de cœur. Encore une fois merci Françoise de m'avoir accueilli et m'avoir intégré pleinement à l'équipe de la pharmacie. Il sera, à l'évidence, très difficile de trouver une ambiance aussi chaleureuse, aussi sereine, aussi bienveillante que celle de l'équipe.

Alice, Nacera, Francesca, Camille, Mina, Sarra (et Justine je t'oublie pas). Vous êtes des personnes hors du commun. Je vous remercie d'avoir rendu ces cinq années aussi belles, d'avoir toujours été patientes avec moi, m'avoir appris et instruit. Merci pour les pauses thé, les pauses ragots et surtout merci d'avoir supporté mes blagues. Je crois sincèrement que vous êtes celles qui ont le plus subis. Oups.

À l'équipe pédagogique de l'UFR de Pharmacie de Grenoble,

Beaucoup d'entre vous m'ont marqué, beaucoup m'ont instruit, beaucoup m'ont fait grandir. Pour toute la science que vous m'avez transmise, merci !

À Marius,

Parce-qu'il faut bien évidemment remercier son chat pour ses siestes sur mon ordinateur pendant la rédaction de ce manuscrit.

À ceux qui ont croisé mon chemin pendant ces six ans d'études, qui m'ont instruit ou qui m'ont fait prendre en compétences, à l'AEPEG, aux associatifs, aux engagés dans la vie étudiante et la vie du campus, au Bureau de Direction de l'UFR et à tous ceux que j'ai oubliés et qui ont fait partie de ma vie étudiante.

TABLE DES MATIERES

<i>Remerciements</i>	5
<i>Table des matières</i>	10
<i>Liste des figures</i>	12
<i>Liste des tableaux</i>	14
<i>Liste des abréviations, des sigles et des acronymes</i>	15
Partie 1 : introduction	16
1. Pharmacovid	22
2. Site de metaevidence	22
3. Google Trends	25
4. Altmetric Attention Score	27
5. Bases de pharmacovigilance	30
6. Objectif et méthodologie	31
Partie 2 : présentation et analyse des différentes molécules	34
1. Chloroquine et hydroxychloroquine	34
1.1. Présentation de la molécule.....	34
1.2. Les dix principales publications ayant le score d'attention Altmetric le plus élevé	35
1.3. Analyse.....	38
2. Azithromycine	43
2.1. Présentation de la molécule.....	43
2.2. Les dix principales publications ayant le score d'attention Altmetric le plus élevé	43
2.3. Analyse.....	47
3. Colechicine	52
3.1. Présentation de la molécule.....	52
3.2. Les huit principales publications ayant le score d'attention Altmetric le plus élevé	52
3.3. Analyse.....	56
4. Ivermectine	61
4.1. Présentation de la molécule.....	61
4.2. Les dix principales publications ayant le score d'attention Altmetric le plus élevé	61
4.3. Analyse.....	65
5. Lopinavir/ritonavir (Kaletra)	69
5.1. Présentation de la molécule.....	69
5.2. Les dix principales publications ayant le score d'attention Altmetric le plus élevé	69
5.3. Analyse.....	73
6. Mefloquine	80
6.1. Présentation de la molécule.....	80
6.2. Les cinq principales publications ayant le score d'attention Altmetric le plus élevé	80
6.3. Analyse.....	83
7. Nicotine	88
7.1. Présentation de la molécule.....	88
7.2. Les dix principales publications ayant le score d'attention Altmetric le plus élevé	88

7.3. Analyse.....	91
Partie 3 : discussion.....	96
Partie 4 : conclusion.....	101
Bibliographie	104

LISTE DES FIGURES

Figure 1 Évolution des recherches sur Internet pour l'achat de chloroquine. (14)	18
Figure 2 Évolution des recherches sur Internet pour l'achat d'hydroxychloroquine. (14)	19
Figure 3 Rapports cumulatifs (en haut) et hebdomadaires (en bas) des déclarations d'effets indésirables déclarés associés à la chloroquine et à l'hydroxychloroquine et aux événements notables connexes de janvier à septembre 2018, 2019 et 2020. (15)	20
Figure 4 Interface du site MetaEvidence	24
Figure 5 Interface du site MetaEvidence présentant les résultats des études après sélection d'une molécule.	24
Figure 6 Exemple de la recherche du terme « Faculté de Pharmacie » sur l'outil Google Trends pour la zone géographique "France" et sur les 12 derniers mois. https://trends.google.fr/trends/ ...	26
Figure 7 Modélisation de la représentation Altmetric l'impact géographique d'un article sur les réseaux sociaux.	28
Figure 8 Beignet Altmétrique « Altmetric Donut ».....	29
Figure 9 Interface de Vigibase la base de pharmacovigilance de l'OMS.	30
Figure 10 Exemple de changepoint analysis appliquée à l'évolution des hospitalisations aux urgences pour grippe entre 2008 et 2010 dans 4 états des États-Unis d'Amérique. (18).....	32
Figure 11 L'impact Altmetric des différents articles exprimé sur l'intérêt de la population générale française pour le terme « hydroxychloroquine » via GT du 1er août 2019 au 1er août 2021 ainsi que l'évolution du nombre de déclarations de PV pour l'hydroxychloroquine sur la même période et les Points de rupture pour les courbes GT et PV. (29).....	39
Figure 12 Nombre de boîtes de Plaquenil prises en charge par l'Assurance Maladie. (Source : Open Medic).....	41
Figure 13 Intérêt de la population générale française pour les articles d'actualités des organes de presse comprenant le terme « hydroxychloroquine » standardisé sur 100 via Google Trends.	42
Figure 14 l'impact Altmetric des différents articles, exprimé sur l'intérêt général de la population française pour le terme « azithromycine » via GT du 1 ^{er} août 2019 au 1 ^{er} août 2021 ainsi que l'évolution du nombre de déclarations de PV concernant l'azithromycine sur la même période et les Points de rupture pour les courbes GT et PV. (42).....	48
Figure 15 Nombre de boîtes de Zithromax® et génériques (Azithromycine) prises en charge par l'Assurance Maladie. (Source : Open Medic).....	50
Figure 16 Intérêt de la population générale française pour les articles d'actualités des organes de presse comprenant le terme « azithromycine » standardisé sur 100 via Google Trends.....	51
Figure 17 l'impact Altmetric des différents articles, exprimé sur l'intérêt général de la population française pour le terme « Colchicine » via GT du 1er août 2019 au 1er août 2021 ainsi que l'évolution du nombre de déclarations de PV concernant la colchicine sur la même période et les Points de rupture pour les courbes GT et PV. (58).....	57
Figure 18 Nombre de boîtes de Colchimax® et génériques prises en charge par l'Assurance Maladie. (par années)	58
Figure 19. Incidence et dépistage du COVID-19 avec correction pour les jours fériés (59)	60
Figure 20 l'impact Altmetric des différents articles, exprimé sur l'intérêt général de la population française pour le terme « ivermectine » via GT du 1er août 2019 au 1er août 2021 ainsi que l'évolution du nombre de déclarations de PV concernant l'ivermectine sur la même période et les Points de rupture pour les courbes GT et PV.	66
Figure 21 Nombre de boîtes de Stromectol® et génériques prises en charge par l'Assurance Maladie. (par années)	67
Figure 22 Incidence et dépistage du COVID-19 avec correction pour les jours fériés. (59)	68

Figure 23 l'impact Altmetric des différents articles, exprimé sur l'intérêt général de la population française pour le terme « Lopinavir/Ritonavir » via GT du 1er août 2019 au 1er août 2021 ainsi que l'évolution du nombre de déclarations de PV concernant le Lopinavir/Ritonavir sur la même période et les Points de rupture pour les courbes GT et Pv. (81)	74
Figure 24 Intérêt de la population générale française pour les articles d'actualités des organes de presse comprenant le terme « Lopinavir/Ritonavir » standardisé sur 100 via Google Trends.....	76
Figure 25 Nombre de boîtes de Kaletra® et génériques prises en charge par l'Assurance Maladie. (par années)	77
Figure 26 Nombre d'unités de Kaletra et génériques prises en charge par l'Assurance Maladie en rétrocession hospitalière. (par années) (Source : Retroced'AM) (89).....	78
Figure 27 L'impact Altmetric des différents articles exprimé sur l'intérêt général de la population française pour le terme « Méfloquine » via GT du 1er août 2019 au 1er août 2021 ainsi que l'évolution du nombre de déclarations de PV concernant la Méfloquine sur la même période et les points de rupture pour les courbes GT et PV. (96).....	84
Figure 28 Intérêt de la population générale française pour les articles d'actualités des organes de presse comprenant le terme « méfloquine » standardisé sur 100 via Google Trends.	85
Figure 29 Nombre de boîtes de Lariam® prises en charge par l'Assurance Maladie (Source : Open Medic).....	86
Figure 30 l'impact Altmetric des différents articles, exprimé sur l'intérêt général de la population française pour le terme « Nicotine » via Google Trends du 1er août 2019 au 1er août 2021 ainsi que l'évolution du nombre de déclarations de pharmacovigilance concernant la nicotine sur la même période. (110)	92
Figure 31 Ventes totales de tabac (en tonnes) et répartition entre cigarettes, tabac à rouler et autres tabac. (source : Direction générale des Douanes et Droits indirects) (112)	94
Figure 32 Nombre de boîtes de substituts nicotiques prises en charge par l'Assurance Maladie (par années)	94
Figure 33 Représentation de l'évolution du taux d'incidence de la COVID-19 en France (Source Santé Publique France) et du Score d'Attention Altmetric des différentes molécules étudiées situé sur la date de leur pic d'intérêt sur Google Trends	97

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I. Récapitulatif des données des 10 articles traitant de chloroquine et d'hydroxychloroquine ayant le Score d'Attention Altmetric le plus élevé et leur impact sur Google Trends pour la recherche « hydroxychloroquine » pour la zone géographique « France » et pour l'intervalle de temps du 1er août 2019 au 1er août 2021.....	37
Tableau II Récapitulatif des données des 10 articles traitant de l'azithromycine ayant le Score d'Attention Altmetric le plus élevé et leur impact sur Google Trends pour la recherche « azithromycine » pour la zone géographique « France » et pour l'intervalle de temps du 1 ^{er} août 2019 au 1 ^{er} août 2021.....	46
Tableau III Récapitulatif des données des 8 articles traitant de la colchicine ayant le score d'attention Altmetric le plus élevé et leur impact sur Google trends pour la recherche « colchicine » pour la zone géographique « France » et pour l'intervalle de temps du 1 ^{er} août 2019 au 1 ^{er} août 2021	55
Tableau IV récapitulatif des données des 10 articles traitant de l'ivermectine ayant le score d'attention Altmetric le plus élevé et leur impact sur Google trends pour la recherche « ivermectine » pour la zone géographique « France » et pour l'intervalle de temps du 1 ^{er} août 2019 au 1 ^{er} août 2021	64
Tableau V récapitulatif des données des 10 articles traitant de Lopinavir/ritonavir ayant le score d'attention Altmetric le plus élevé et leur impact sur Google trends pour la recherche « lopinavir/Ritonavir » pour la zone géographique « France » et pour l'intervalle de temps du 1 ^{er} août 2019 au 1 ^{er} août 2021.....	72
Tableau VI Récapitulatif des données des 5 articles traitant de méfloquine ayant le score d'attention Altmetric le plus élevé et leur impact sur Google trends pour la recherche « mefloquine » pour la zone géographique « France » et pour l'intervalle de temps du 1 ^{er} août 2019 au 1 ^{er} août 2021	82
Tableau VII récapitulatif des données des 10 articles traitant de Nicotine ayant le score d'attention altmetric le plus élevé et leur impact sur Google trends pour la recherche « Nicotine » pour la zone géographique « France » et pour l'intervalle de temps du 1er août 2019 au 1 ^{er} août 2021.....	90

LISTE DES ABREVIATIONS, DES SIGLES ET DES ACRONYMES

AZM	:	Azithromycine
CQ	:	Chloroquine
HCQ	:	Hydroxychloroquine
Kaletra	:	Liponavir/Ritonavir
MFQ	:	Méfloquine
PV	:	Pharmacovigilance
SAA	:	Score d'Attention Altmetric
USA	:	États-Unis d'Amérique

PARTIE 1 : INTRODUCTION

Le pouvoir des médias est une force indéniable dans le monde d'aujourd'hui, son influence et son impact ont pris une place considérable se traduisant par une capacité à définir ou redéfinir le comportement de chacun, mais aussi à restructurer le mode de pensée. C'est à cet effet, qu'une attention particulière est de mise lorsqu'une information est véhiculée, transmise et citée. D'autant plus dans notre ère actuelle où il a été établi qu'il faut en moyenne 175 minutes pour qu'un événement couvert par un site le soit aussi par un autre.

(1) Cependant, la prolifération des informations falsifiées est de plus en plus importante et de mieux en mieux documentée. (2) L'exposition du public aux publications trompeuses prend parfois des formes déguisées, mêlant science et suppositions et laissant alors le lecteur ou l'auditeur soit dans une ambiguïté présente soit dans une conviction potentiellement dangereuse. La surinterprétation des résultats d'études médicales, quelle que soit leur méthodologie, est un phénomène connu depuis de nombreuses années et peut affecter tous les relais de la communication médicale (chercheurs, journaux scientifiques, médias...). (3–5) L'utilisation des réseaux sociaux comme source d'information accentue encore ce phénomène. En effet, nous savons que les médias sociaux sont aujourd'hui des vecteurs clés pour les sites d'informations falsifiées (6). Nous savons également que 67 % des Américains déclarent recevoir au moins une partie de leurs informations sur les réseaux sociaux, et que les réseaux sociaux Twitter® et Facebook® sont de loin les principales sources de l'information actuellement. (7) Le succès que peut avoir une information falsifiée ou erronée sur ces réseaux sociaux peut alors s'expliquer par l'instantanéité du partage d'informations. Des résultats suggèrent que l'instantanéité du partage d'information, par le biais des réseaux sociaux, a pu accentuer à la propagation d'informations falsifiées notamment du fait de l'absence de rigueur dans le partage. (8) De plus, une information falsifiée, est au regard du public, une information plus surprenante qu'une vraie information. Cet effet de surprise

permet alors aux informations erronées de se diffuser plus rapidement, plus profondément et plus largement que la vérité sur les réseaux sociaux, et cela, quelle que soit la catégorie d'information. (9)

L'épidémie de la COVID-19 et la crise engendrée ont, sans nulle surprise, fait l'objet d'un nombre extrêmement important d'articles et de communiqués de presse et l'engouement du public pour cette question a été naturellement présent. Cette crise, qui a traversé les continents, a poussé les acteurs de tout bord à trouver des solutions, les acteurs médicaux et les chercheurs en première ligne. Ainsi, de nombreuses informations ont trouvé audimat et une multitude de canaux ont partagé des articles médicaux prônant l'utilisation de molécules n'ayant pas démontré une efficacité de manière robuste et n'ayant pas été validés par les pairs. C'est alors que se sont saisi de ces publications différentes personnalités dont l'influence est marquée dans l'esprit de certaines catégories de la population. L'ampleur de la désinformation prend donc un tournant critique, d'autant plus que les individus ont tendance à ne pas remettre en question la crédibilité de l'information à moins qu'elle ne heurte leurs idées préconçues ou qu'ils soient incités à le faire. (10) L'idée de pouvoir obtenir facilement et pour un moindre coût un traitement qui viendrait soigner la COVID-19 dans un contexte de crise majeure rajoute un biais pour les articles en faveur de l'efficacité, véritable ou supposée, de molécules qu'est le biais de désirabilité.

L'exemple de la COVID-19 montre alors la puissance des médias sociaux pour relayer les informations falsifiées. Dans ce contexte, l'une des molécules ayant fait l'objet d'un grand intérêt est la chloroquine. Malgré l'absence d'efficacité démontrée, deux investisseurs en capital-risque ont vanté l'efficacité de la chloroquine dans un article publié et partagé via Google Docs®, sans vérifier ni la méthodologie ni leurs sources et sans même soumettre l'article aux pairs. Ces deux investisseurs prétendaient être affiliés à l'École de médecine de l'université Stanford, l'Académie des sciences américaine et l'École de médecine de

l'université de l'Alabama. (11) Cet article a rapidement été relayé sur le réseau social Twitter® et a été également repris par l'homme d'affaires Elon Musk. (12) Le tweet de désinformation de l'homme d'affaires Elon Musk n'était pas le seul tweet de désinformation émanant d'une personnalité publique. Le président des États-Unis d'Amérique de l'époque, Donald Trump, a fait également la promotion de cette molécule malgré son efficacité non prouvée. En effet, le 21 mars 2020, Donald Trump a tweeté que le médicament pourrait être un « changeur de jeu » et le 18 mai, il affirme même avoir pris le médicament pour la prévention du COVID-19.

Au cours de la même période, des études ont révélé une augmentation des requêtes de recherche en ligne pour l'achat d'hydroxychloroquine, des preuves de disponibilité illégale d'hydroxychloroquine en ligne sur des sources telles que le dark web et une augmentation des exécutions d'ordonnances d'hydroxychloroquine et de chloroquine aux États-Unis d'Amérique (Figure 1 et 2). (13)(14) De plus, 84,4 % des 1 237 999 tweets examinés en post période tweet de Donald Trump sur l'hydroxychloroquine ont été identifiés comme incluant des sujets de désinformation sur la molécule. (13)

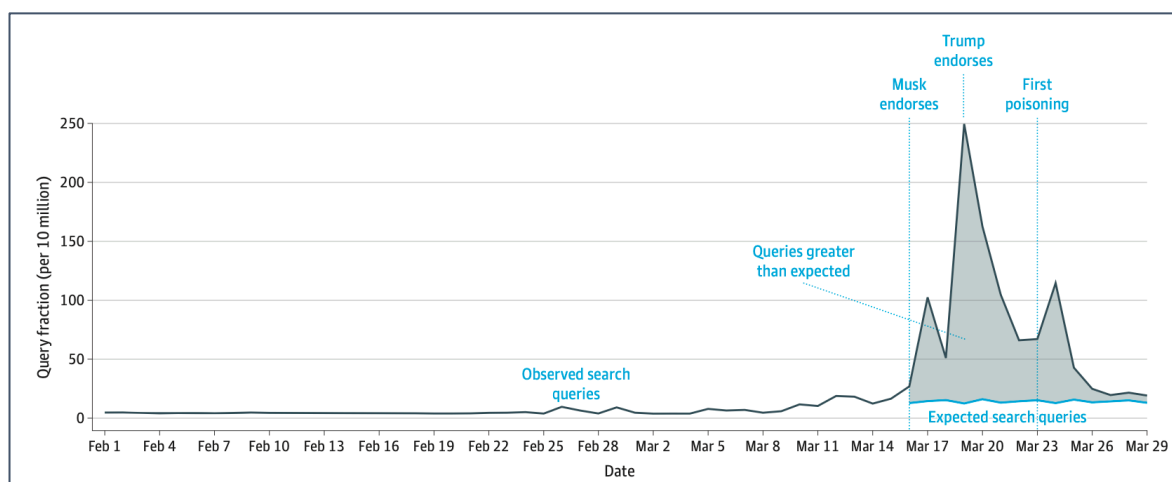


Figure 1 Évolution des recherches sur Internet pour l'achat de chloroquine. (14)

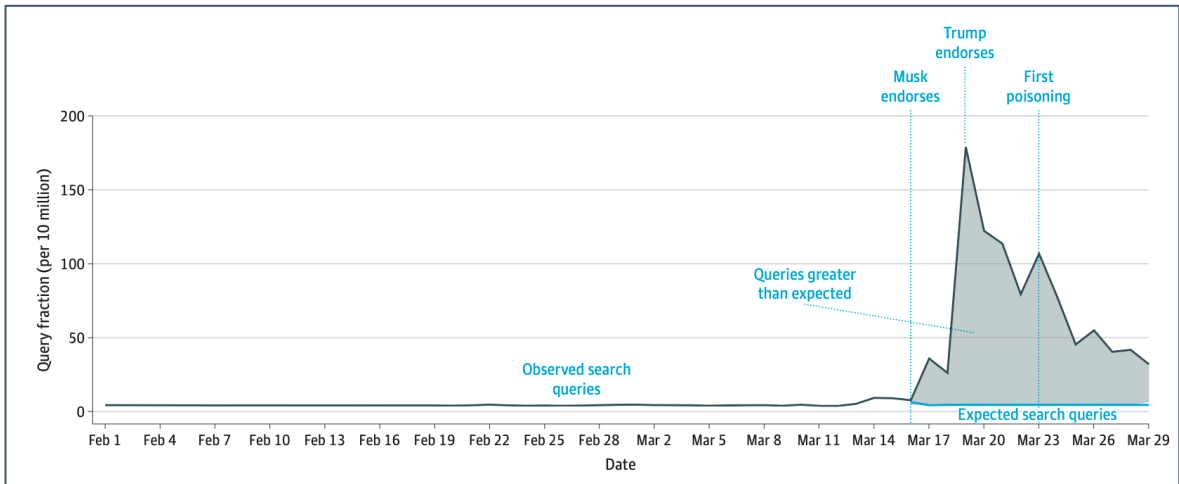


Figure 2 Évolution des recherches sur Internet pour l'achat d'hydroxychloroquine. (14)

En parallèle, une étude est venue montrer une augmentation des effets indésirables rapportés aux centres de pharmacovigilance associés à l'utilisation d'hydroxychloroquine et de chloroquine au cours des premiers mois de l'épidémie de SARS-CoV-2 lorsque l'utilisation de ces médicaments était considérablement plus élevée (Figure 3). Les effets indésirables signalés semblaient de plus être concomitants avec des approbations positives de la part des dirigeants publics et des médias. (15)

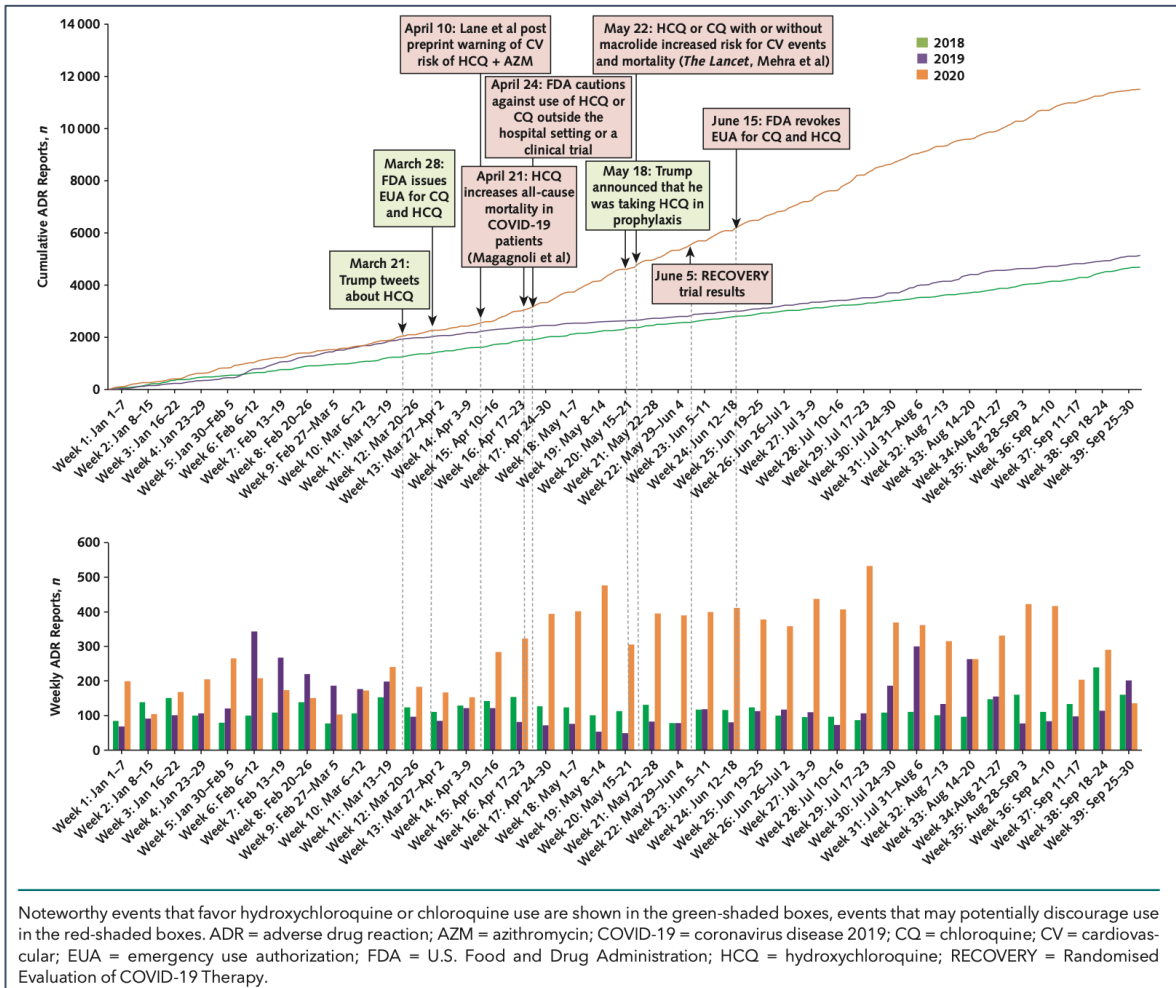


Figure 3 Rapports cumulatifs (en haut) et hebdomadaires (en bas) des déclarations d'effets indésirables déclarés associés à la chloroquine et à l'hydroxychloroquine et aux événements notables connexes de janvier à septembre 2018, 2019 et 2020. (15)

Au cours de l'année 2020, les articles de désinformation, se basant sur des résultats scientifiques préliminaires et peu robustes, se sont succédés sur un nombre de substances de plus en plus grand, dont la plupart se sont avérés inefficaces dans les essais cliniques. Nous nous sommes donc fixés pour objectif d'évaluer si la médiatisation précoce d'un médicament suggérant une efficacité dans la COVID-19 se traduisait systématiquement par une augmentation des effets indésirables rapportés dans les bases de pharmacovigilance. L'analyse de ces bases pourrait alors servir de marqueur afin d'identifier un mésusage précoce de ces substances.

Dans ce travail, nous avons utilisé différentes sources afin d'identifier les substances candidates, leur degré de médiatisation, et l'impact sur les effets indésirables rapportés dans les bases de pharmacovigilance. En voici une présentation.

1. PHARMACOVIGILANCE

La Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique, en partenariat avec le Réseau Français des Centres Régionaux de Pharmacovigilance, le Collège National des Enseignants de Thérapeutique le Collège National de Pharmacologie Médicale, l'Association Française des Centres d'Addictovigilance, l'Association Nationale des Enseignants de Pharmacie Clinique, et en lien avec l'ANSM et le Ministère des Solidarités et de la Santé (DGS), met en place ces pages qui recensent des questions-réponses pour le grand public sur le médicament dans le cadre de l'épidémie COVID-19.

Le site est consultable sur le lien suivant : <https://sfpt-fr.org/covid19-presentation>

2. SITE DE METAEVIDENCE

www.metaevidence.org est une ressource en ligne émergente qui offre un accès direct à tous les résultats d'études contrôlées sur l'efficacité et l'innocuité des médicaments potentiels dans la COVID-19 synthétisés par méta-analyse.

Il est le résultat du travail de recherche de l'équipe de méta-recherche et de biocuration du Service de pharmacologie et de toxicologie du CHU de Lyon et de l'Université de Lyon (UMR CNRS 5558 LBBE).

Metaevidence met en place une veille systémique en utilisant ce qu'on appelle une méta-analyse dynamique. C'est-à-dire, une détection en temps réel des nouveaux résultats qui peuvent provenir de différentes sources et une mise à jour en continue des méta-analyses.

Chaque base de données a fait l'objet d'une recherche incrémentielle aussi loin que possible (dernières 24 heures), à l'aide d'un logiciel robot sans aucune restriction de langue ou de date dans la recherche.

Les études sont éligibles si :

- Il s'agit d'essais cliniques randomisés (y compris les essais randomisés en cluster) ou observationnels.
- Ils enquêtent sur une thérapie de toute nature (médicament ou autre) dans le traitement du COVID-19, quelle que soit l'affection (patients hospitalisés atteints d'une affection légère, sévère ou critique, ambulatoires, prophylaxie, etc...).
- Ils ont un groupe de comparaison.
- Ils rapportent une mesure d'effet, ajustée ou non, telle que l'odds ratio (OR) ou le risque relatif (RR).

Les études sont exclues si :

- Il s'agit d'études en cross-over (parce que l'hypothèse de validité des études en cross-over n'est pas rencontrée dans le COVID compte tenu de l'évolution rapide de la maladie).
- Ils sont considérés comme méthodologiquement peu solides.
- Ils n'ont pas de groupe comparateur ou un groupe inapproprié.
- Ils sont très mal rapportés (informations clés pour l'évaluation du risque de biais ou les données d'extraction sont manquantes).
- Il est impossible de confirmer l'origine de l'article dans le cas de prépublications.
- Ils sont suspects par rapport à l'origine des données.

L'évaluation du risque de biais est réalisée en utilisant le ROB 2.0 pour les essais cliniques randomisés et le ROBINS-I pour les études observationnelles, mais les études ne sont pas exclues en raison du risque de biais. Le risque de biais est classé sur 4 niveaux : faible, modéré, élevé et critique.

Les Figures 4 et 5 montrent l'interface du site meta-evidence et un exemple de résultat pour la chloroquine.

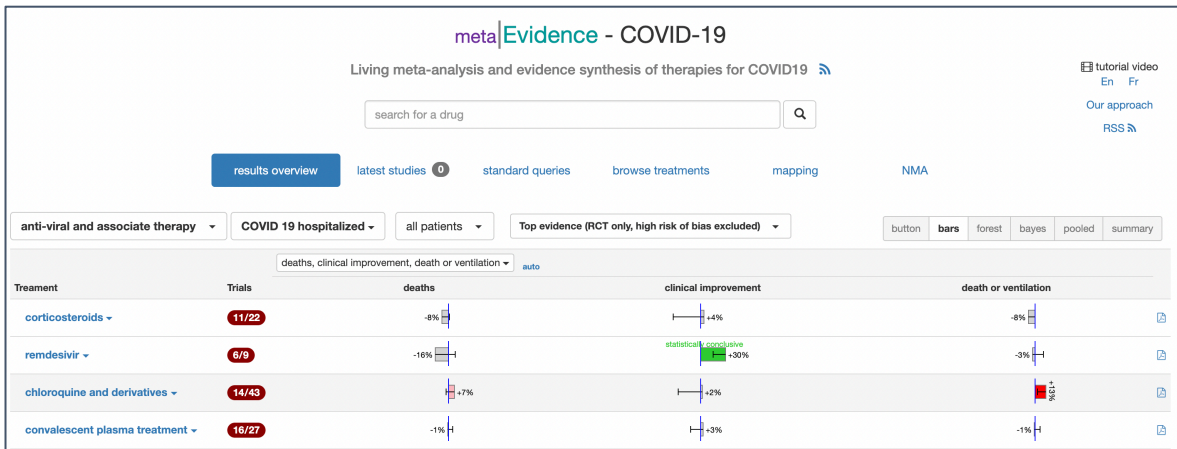


Figure 4 Interface du site MetaEvidence

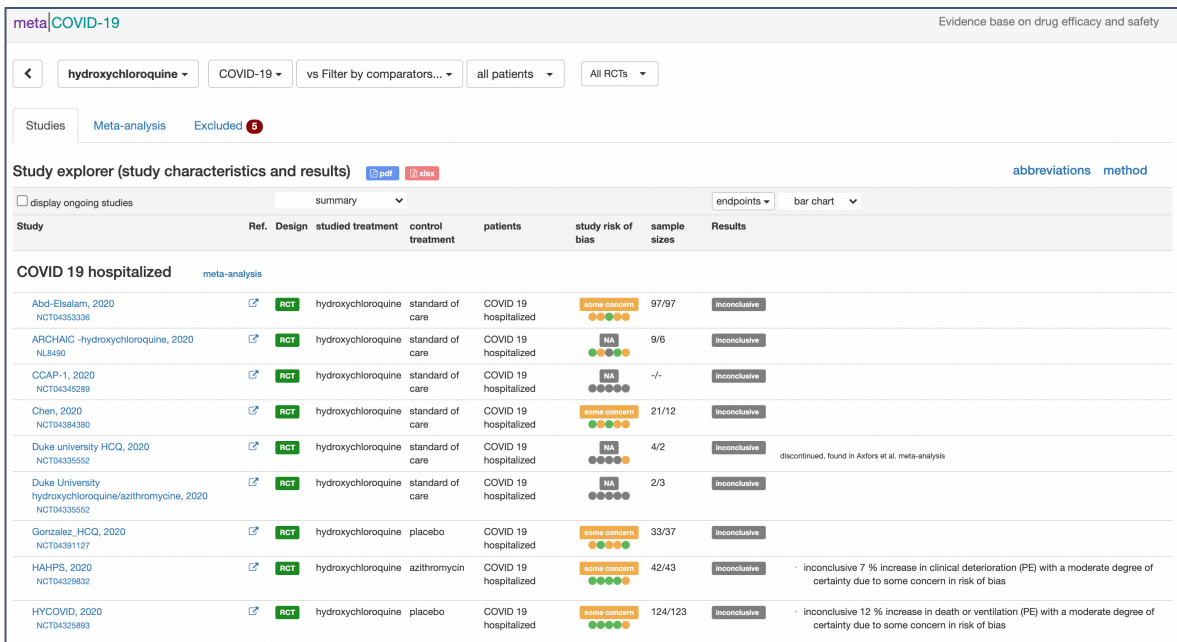


Figure 5 Interface du site MetaEvidence présentant les résultats des études après sélection d'une molécule.

3. GOOGLE TRENDS

Google Trends est un outil permettant de mesurer **l'intérêt** pour un sujet particulier à travers les recherches sur le site Google. L'intérêt est exprimé via une mesure normalisée. L'outil ne permet pas l'affichage du nombre de recherche en valeur absolue, mais en proportion. Cette normalisation est importante, car le nombre de personnes effectuant des recherches fluctuent au fil du temps.

L'intérêt est mesuré sur un intervalle de temps et pour un lieu géographique préalablement définis pour le sujet choisi. L'intérêt est alors indexé sur 100, où 100 représente l'intérêt maximal pour le lieu et la date sélectionné. Cependant, en cas de changement dans l'intervalle de temps, il se peut que le même sujet ait un plus grand intérêt à l'instant T1 sur un intervalle de temps I1 qu'à ce même instant T1 sur l'intervalle de temps I2.

Afin d'illustrer l'outil, l'image ci-dessous tirée du site Google Trends montre l'évolution de l'intérêt pour le terme « Pharmacie » sur les 12 derniers mois pour la zone géographique « France » (Figure 6).

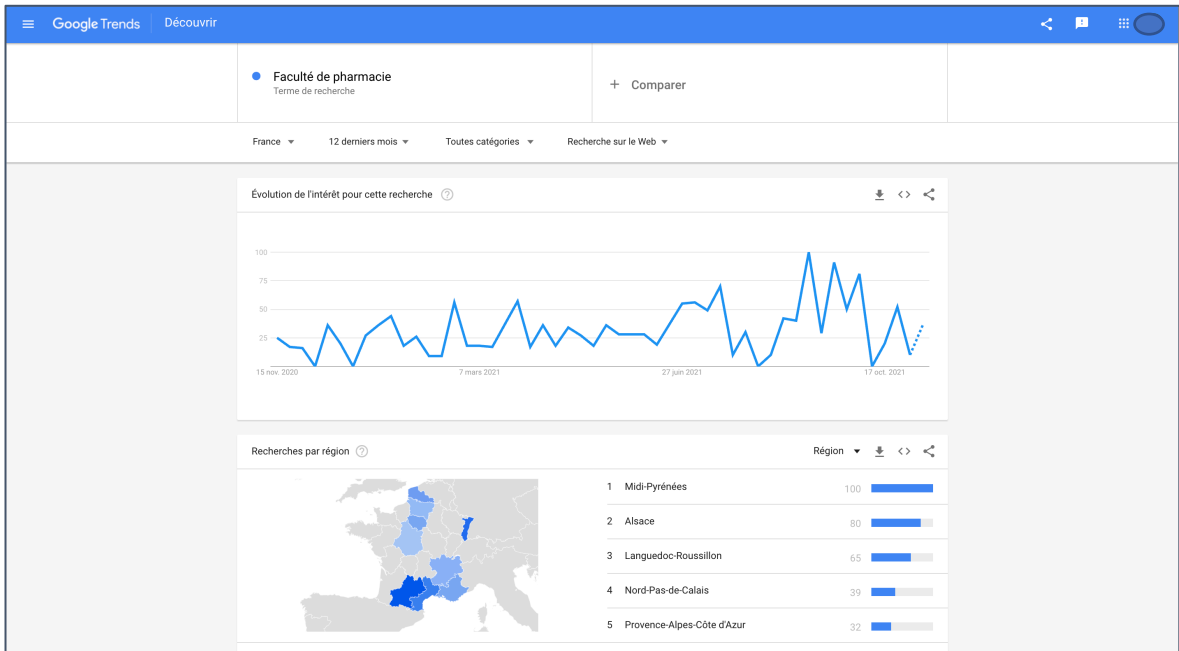


Figure 6 Exemple de la recherche du terme « Faculté de Pharmacie » sur l’outil Google Trends pour la zone géographique "France" et sur les 12 derniers mois.
<https://trends.google.fr/trends/>

4. ALTMETRIC ATTENTION SCORE

L'«Altmetric Attention Score » que nous traduirons par le « score d'attention Altmétrique » et le « beignet Altmétrique » sont conçus pour identifier facilement combien et quel type d'attention une publication scientifique a reçu.

Le score d'attention Altmetric est un résultat pondéré de tout l'intérêt qu'un article scientifique a reçu. Cela inclut les mentions dans les documents de politique publique, les références dans Wikipedia, les actualités grand public, les réseaux sociaux, les blogs et plus encore.(16)

Les « mentions » qui contiennent des liens vers quelconque version du même article sont récupérées et assemblées et le résultat est le score d'attention Altmetric. Ce résultat est représenté dans le graphique en forme de beignet Altmetric.

Le score d'attention Altmetric découle de trois facteurs principaux :

- Le volume : le score d'un article augmente au fur et à mesure que plus de personnes le mentionnent. Il ne compte qu'une mention par source.
- Les sources : chaque catégorie de mention différente contribue à un montant de base différent pour le score final. Par exemple, un article d'actualité contribue plus qu'un tweet.)
- Les auteurs : à quelle fréquence l'auteur de chaque mention parle de l'article et s'il y a un quelconque biais, par exemple un compte poussant automatiquement le même article.

Ainsi, le score d'attention Altmetric est un indicateur préliminaire de l'intérêt qui permet d'identifier l'impact d'un article et son influence (Figure 7 et 8). Cet outil nous sera utile par la suite pour identifier les articles ayant eu un succès en termes de médiatisation et de partage

sur les réseaux sociaux de grand public. Il nous permettra de visualiser l'impact en fonction des pays et des zones géographiques.

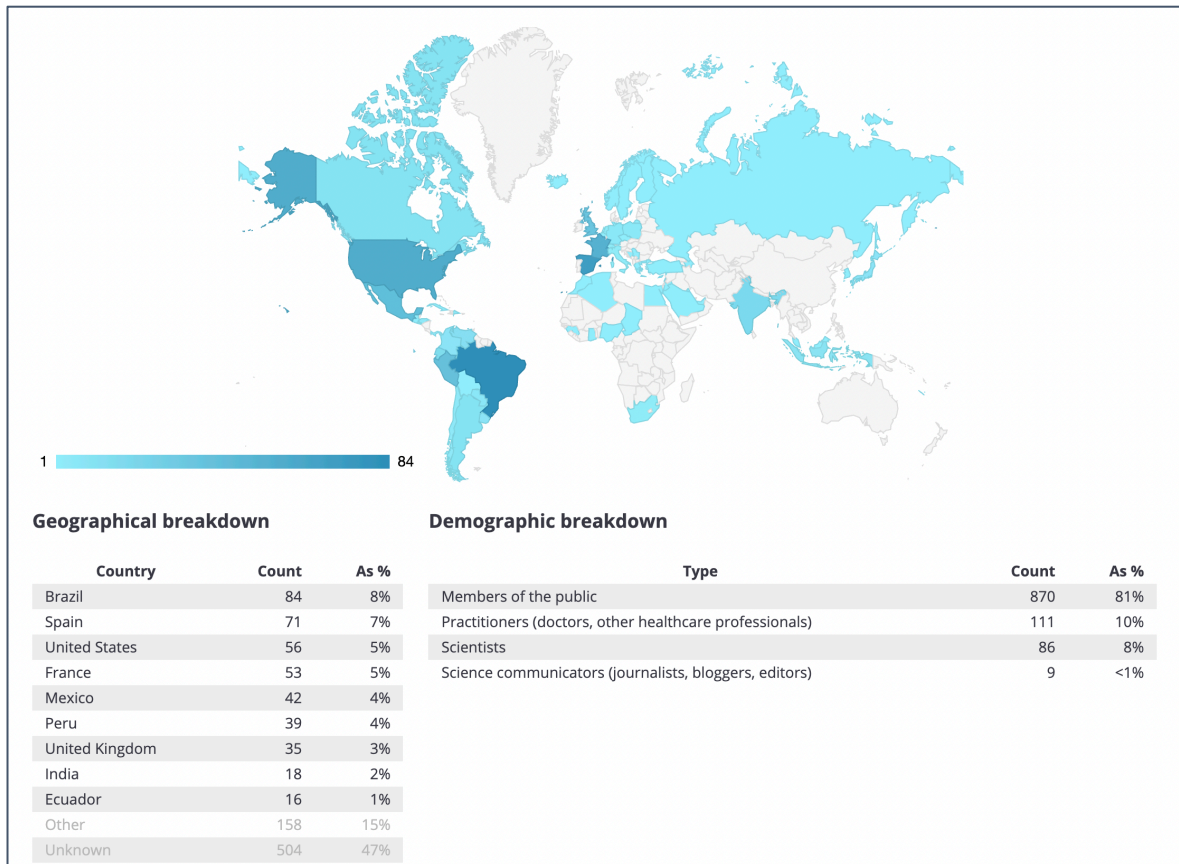


Figure 7 Modélisation de la représentation Altmetric l'impact géographique d'un article sur les réseaux sociaux.

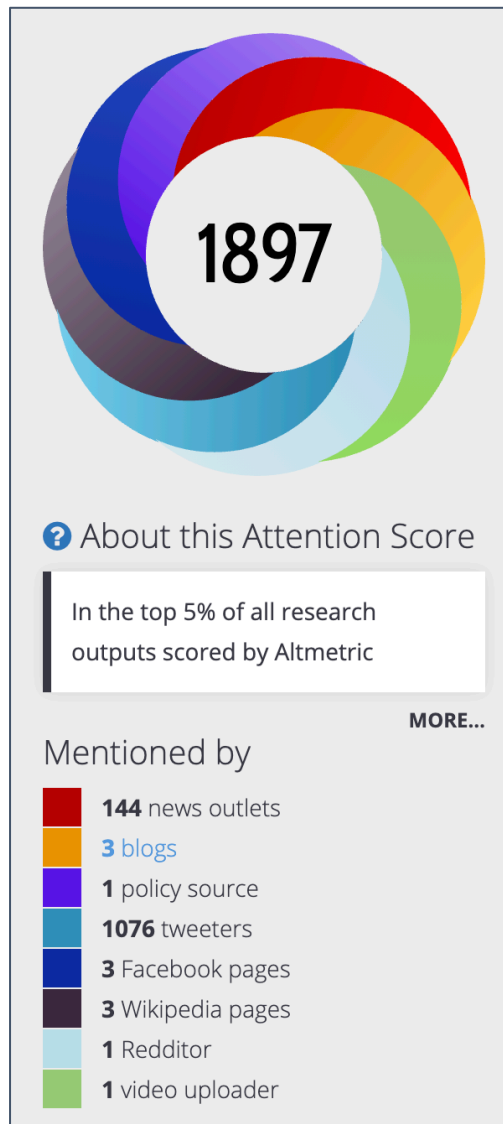


Figure 8 Beignet Altmétrique « Altmetric Donut ».

5. BASES DE PHARMACOVIGILANCE

La base nationale de pharmacovigilance française contient les cas d'effets indésirables associés à des médicaments spontanément rapportés aux centres de pharmacovigilance par les professionnels de santé et les patients. (17) Ces bases nationales sont ensuite agrégées au niveau international dans la base de données de l'OMS (Vigibase) qui regroupe les données de plus de 130 pays, soit plus de 29 millions de cas, à l'heure actuelle (Figure 9).

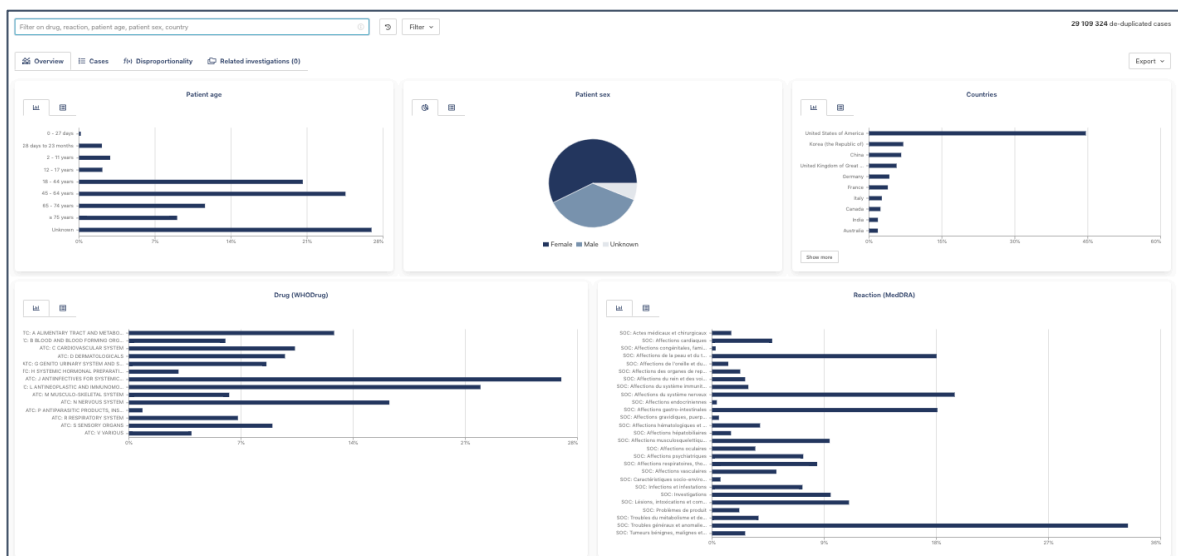


Figure 9 Interface de Vigibase la base de pharmacovigilance de l'OMS.

6. OBJECTIF ET METHODOLOGIE

L'objectif de ce travail est d'étudier l'impact de la médiatisation précoce des stratégies de prise en charge médicamenteuse de l'infection par le SARS-CoV2 en termes de pharmacovigilance et d'effets indésirables.

Cette étude, **observationnelle**, portera sur les molécules n'ayant pas montré une efficacité dans la prise en charge du COVID-19 dans les essais cliniques robustes. Pour cela, nous nous baserons sur le site pharmacovid et metaevidence. Nous avons donc sélectionné toutes les molécules qui ont un paragraphe dédié sur le site pharmacovid et des résultats non-significatifs sur le site méta-evidence.

Puis nous avons analysé l'impact médiatique des articles scientifiques sur les recherches effectuées sur le moteur de recherche Google®. En s'appuyant sur l'outil Altmetric, nous avons donc sélectionné les 10 articles ayant eu le plus grand impact, qu'ils soient en faveur ou en défaveur de l'utilisation de la molécule. Nous avons ensuite essayé d'analyser l'évolution de l'intérêt de la population française vis-à-vis de ces traitements à travers leurs recherches Google en s'appuyant sur l'outil Google Trends.

Par la suite, pour chaque traitement, un travail d'analyse de l'évolution du nombre d'effets indésirables rapportés aux Centres de Pharmacovigilance en France a été effectué.

Nous avons enfin identifié la date des cassures dans les données de Google Trends et de pharmacovigilance grâce aux méthodes de « changepoint ».

L'analyse statistique de la méthode de détection des ruptures, ou changepoint, est une analyse effectuée sur une série de données classées dans le temps (séries chronologiques) afin de détecter si des changements se sont produits. Elle permet de déterminer le nombre

de changements réalisés et estime le temps de chaque changement. Elle permet également la détection d'un changement soudain dans l'état d'une série chronologique en temps réel.

Elle fournit en outre des niveaux de confiance pour chaque changement et des intervalles de confiance pour le moment de chaque changement.

Ces méthodes sont très utilisées dans la finance ou en météorologie, mais en épidémiologie afin d'identifier des changements soudains dans l'évolution des données (Figure 10). (18)

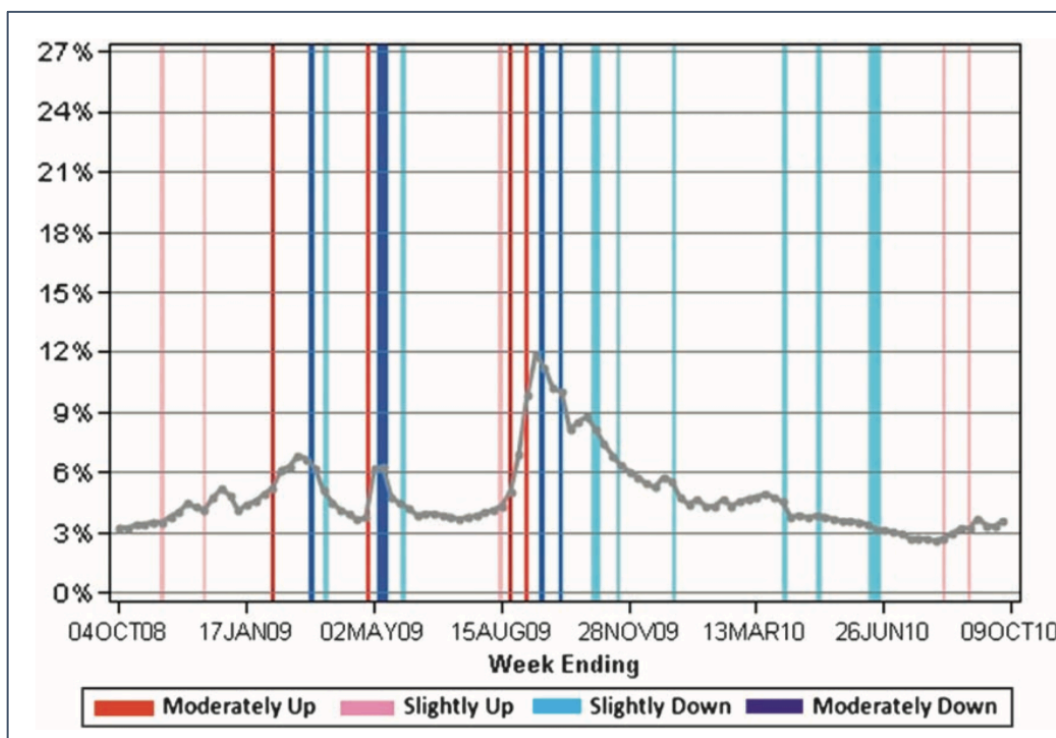


Figure 10 Exemple de changepoint analysis appliquée à l'évolution des hospitalisations aux urgences pour grippe entre 2008 et 2010 dans 4 états des États-Unis d'Amérique. (18)

Dans le cadre de ce travail, nous analyserons deux séries temporelles. La première série concerne les déclarations de pharmacovigilance pour une molécule donnée, la seconde concerne l'intérêt de la population pour cette molécule exprimée via les données de Google Trends. Nous identifierons les périodes de grande variabilité par l'analyse de la variance des données par la méthode « PELT » qui est une des méthodes de référence pour ces analyses.

L'identification d'une variation, donc d'une rupture, nécessite d'étudier le niveau d'intérêt en pré-période, soit avant la survenue d'un événement qui pourrait augmenter l'intérêt, mais aussi en post-période. À cet effet, nous débutons l'étude de l'évolution du nombre de cas de pharmacovigilance à la date du 1^{er} août 2019, soit avant le début de l'épidémie du COVID-19.

PARTIE 2 : PRESENTATION ET ANALYSE DES DIFFERENTES MOLECULES

1. CHLOROQUINE ET HYDROXYCHLOROQUINE

1.1. PRESENTATION DE LA MOLECULE

La **chloroquine** est une molécule ancienne, utilisée comme antipaludique. En France, elle est commercialisée sous le nom de Nivaquine®. Appartenant à la famille des 4-Aminoquinoléine, il en existe des dérivés, dont l'**hydroxychloroquine** (nom commercial : Plaquenil®), utilisée de longue date dans certaines maladies auto-immunes telles que le lupus ou la polyarthrite rhumatoïde. Ces deux médicaments sont dits « à marge thérapeutique étroite », ce qui signifie que la dose efficace et la dose toxique sont relativement proches.

L'hydroxychloroquine a été testée dans la prise en charge de la COVID-19. Cependant, à cette date, tous les essais contrôlés randomisés de grande ampleur publiés sont en défaveur de l'existence d'un rôle protecteur du traitement au long cours par hydroxychloroquine sur le risque d'infection au SARS-CoV2.

En synthèse, l'éventuel rôle préventif de l'hydroxychloroquine, lorsque le médicament a été administré de façon chronique dans le lupus ou la polyarthrite rhumatoïde est donc très improbable.

Dans cette partie, les deux molécules Chloroquine et Hydroxychloroquine seront traitées conjointement compte-tenu de leur proximité et la confusion souvent faite entre l'une et l'autre. De plus, les deux graphiques de Google Trends ciblant les deux molécules montrent une certaine similarité avec un pic important en septembre puis des pics d'intérêts dispersés dans le temps.

En premier lieu, nous allons passer en revue les différentes études de la communauté scientifique ayant eu un attrait à ses deux molécules afin d'identifier leur ampleur et leur chronologie avant de s'intéresser à l'intérêt de la population générale pour cette molécule.

1.2. LES DIX PRINCIPALES PUBLICATIONS AYANT LE SCORE D'ATTENTION ALTMETRIC LE PLUS ELEVE

Par ordre chronologique, les 10 articles ayant les plus hauts scores d'attention Altmetric sont les suivants :

- **Le 20 mars 2020**, publication d'un essai contrôlé non randomisé en faveur de l'utilisation de l'hydroxychloroquine et la chloroquine en traitement du COVID-19. (19)
- **Le 10 avril 2020**, publication d'un essai clinique randomisé en faveur de l'utilisation de l'hydroxychloroquine et la chloroquine en traitement du COVID-19. (20)
- **Le 21 avril 2021**, publication d'une étude de cohorte rétrospective en défaveur de l'utilisation l'hydroxychloroquine et la chloroquine pour l'infection due au COVID-19. (21)
- **Le 14 mai 2020**, publication d'une étude défaveur de l'utilisation de l'hydroxychloroquine et la chloroquine en traitement du COVID-19.(22)
- **Le 22 mai 2020**, le journal The Lancet publie un article qui n'affirmait ni l'efficacité ni la non-efficacité de l'hydroxychloroquine comme traitement de la COVID-19. Cet article a depuis été rétracté rendant difficile l'interprétation de son impact. De plus, la médiatisation de la rétractation a naturellement attiré l'œil sur l'article en lui-même, renforçant son impact, mais pour des raisons différentes. (23)

- **Le 03 juin 2020**, publication des résultats d'une étude randomisée, en double-aveugle, contre placebo qui conclue en une défaveur de l'utilisation de l'hydroxychloroquine et la chloroquine en traitement de la COVID-19. (24)
- **Le 05 juin 2020**, The Lancet publie un article pour se rétracter de sa publication de l'article du 22 mai. L'article n'a pas pour but de souligner un non-intérêt de l'hydroxychloroquine pour traiter la COVID-19. (25) Cependant, nous considérerons cette rétractation comme un positionnement en défaveur de l'usage de l'hydroxychloroquine et de la chloroquine dans le traitement de la COVID-19.
- **Le 1^{er} juillet 2020**, une étude de cohorte rétrospective conclue que hydroxychloroquine est associé à une réduction de la mortalité chez les patients atteints de la COVID-19. Cet article est alors en faveur de l'utilisation de l'hydroxychloroquine en traitement de la COVID-19. (26)
- **Le 23 juillet 2020**, les résultats d'un essai contrôlé multicentrique, randomisé, ouvert sont publiés et sont en défaveur de l'utilisation de l'hydroxychloroquine dans le traitement de la COVID-19. (27)
- **Le 26 octobre 2020**, une étude rétrospective vient affirmer que l'hydroxychloroquine à faible dose associée au zinc et à l'azithromycine était une approche thérapeutique efficace contre la COVID-19. Cet article est alors en faveur de l'utilisation de l'hydroxychloroquine en traitement de la COVID-19. (28)

Au total, l'analyse des sources de diffusion montre une prédominance du réseau Twitter® dans le partage des articles sur la chloroquine et l'hydroxychloroquine et une typologie démographique touchant particulièrement le grand public (89 % en moyenne). Le score d'attention altmetric moyen de ces 10 études est de 11474. L'impact géographique pour ces études et leurs caractéristiques sont résumés dans le Tableau I.

Tableau I. Récapitulatif des données des 10 articles traitant de chloroquine et d'hydroxychloroquine ayant le Score d'Attention Altmetric le plus élevé et leur impact sur Google Trends pour la recherche « hydroxychloroquine » pour la zone géographique « France » et pour l'intervalle de temps du 1er août 2019 au 1er août 2021

	En faveur ou en défaveur de l'usage de la chloroquine l'HCQ	Score d'Attention Altmetric	Index de l'intérêt sur Google Trends® 0-100		Impact sur la courbe Google Trends		Principaux Pays « impactés ». Via Altmetric	Méthode
			CQ	HCQ	CQ	HCQ		
20/03/2020	En faveur	10078	87	50	↑	↑	USA, France, Brésil	Essai ouvert, contrôlé, non randomisé
10/04/2020	En faveur	6520	44	20	↓	↓	France, Brésil, USA	RCT ouvert
21/04/2020	En défaveur	9047	29	9	↓	↑	USA, France, Brésil	Étude cohorte rétrospective
14/05/2020	En défaveur	8721	16	4	↓	↓	USA, Brésil, France	Essai ouvert, contrôlé, non randomisé
22/05/2020	Neutre	22993	50	4	↑	=	France, USA, Brésil	Étude observationnelle
03/06/2020	En défaveur	10226	39	4	↓	=	USA, Brésil, France	RCT double aveugle, randomisé
05/06/2020	En défaveur	19875	34	3	↓	↓	USA, Brésil, France	Étude observationnelle
01/07/2020	En faveur	8570	12	1	↓	=	USA, France, Brésil	Étude de cohorte rétrospective
23/07/2020	En défaveur	6795	10	1	↓	=	USA, Brésil, France	RCT en ouvert
26/10/2020	En faveur	11914	18	1	↑	=	USA, Brésil, Canada	Étude rétrospective

1.3. ANALYSE

Sur la Figure 11, ci-après, nous observons l'évolution de l'intérêt général de la population pour le terme « hydroxychloroquine » exprimée via Google Trends mais aussi l'évolution du nombre d'effets indésirables déclarés pour l'hydroxychloroquine sur la même période allant du 1^{er} août 2019 au 1^{er} août 2021.

Sur cette figure, nous identifions alors trois points de rupture dans la courbe de Google Trends situés le : 08 mars 2020, le 05 avril 2020 et le 07 juin 2020.

Nous identifions également deux points de rupture dans les déclarations de pharmacovigilance situés le : 16 mars 2020 et le 11 mai 2020.

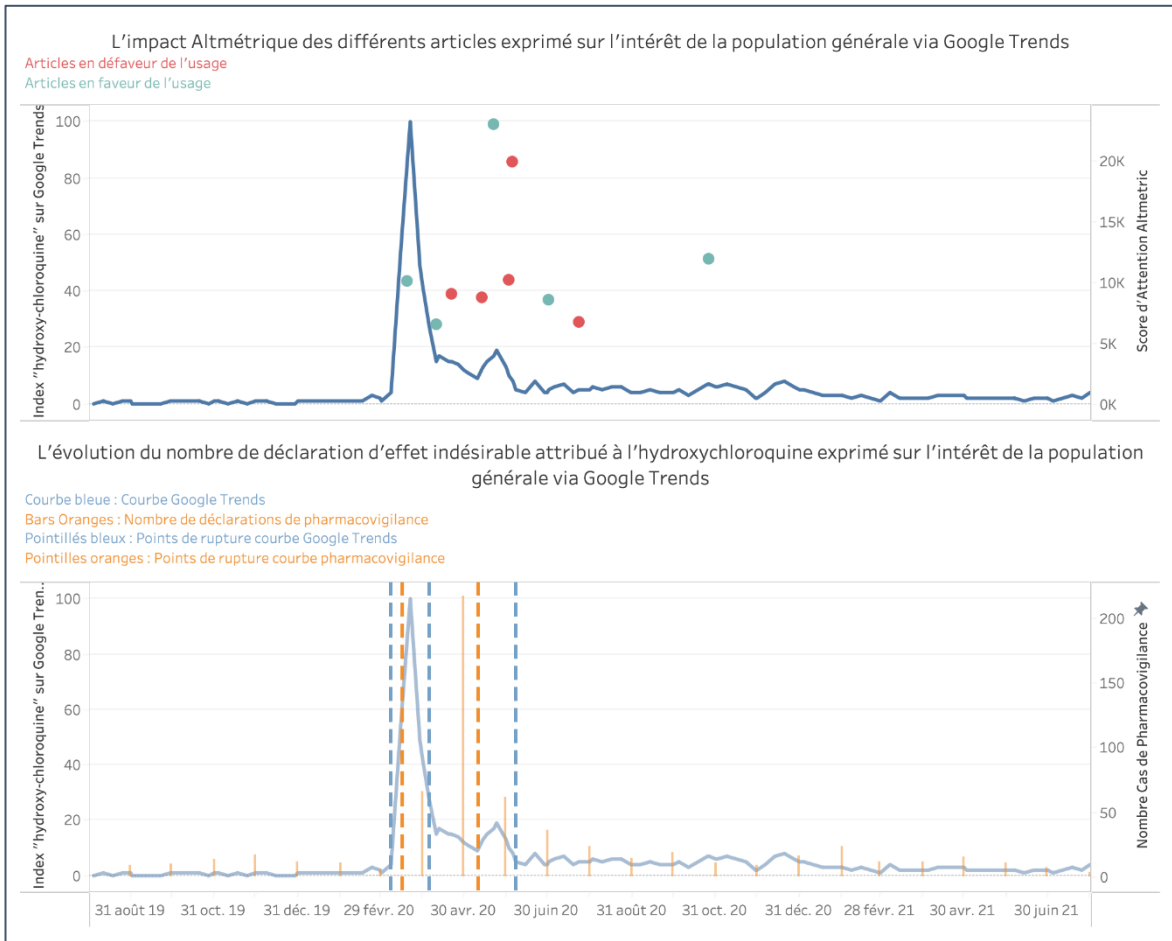


Figure 11 L'impact Altmétrique des différents articles exprimé sur l'intérêt de la population générale française pour le terme « hydroxychloroquine » via GT du 1er août 2019 au 1er août 2021 ainsi que l'évolution du nombre de déclarations de PV pour l'hydroxychloroquine sur la même période et les Points de rupture pour les courbes GT et PV. (29)

La 1^{ère} rupture dans les déclarations de pharmacovigilance est contemporaine à la 1^{ère} rupture de l'intérêt exprimé via Google Trends, 16 jours seulement séparent les deux ruptures.

Nous observons aussi une temporalité entre les variations des courbes Google Trends et de pharmacovigilance et la publication des articles ayant eu le plus haut score d'attention altmetric, et cela, indifféremment de leur position en faveur ou en défaveur de l'usage de la molécule.

Visuellement, nous pouvons alors constater que l'augmentation de l'intérêt de la population pour l'hydroxychloroquine a probablement conduit à une augmentation des effets

indésirables liés à l'hydroxychloroquine du fait de l'augmentation de l'usage de cette molécule.

Cette augmentation de l'usage de hydroxychloroquine peut en réalité être confirmé par les données de l'Assurance Maladie via leur portail Open Medic. (30) En effet, l'année 2020 s'est accompagnée d'une augmentation considérable de la quantité de boîtes de Plaquenil®, médicament princeps de l'hydroxychloroquine, pris en charge par l'Assurance Maladie. (Figure 12)

Toutefois, la Figure 12 ne renseigne que sur le nombre de boîtes pris en charge par l'Assurance Maladie. En effet, avant le 13 janvier de l'année 2020, la spécialité Plaquenil® était disponible à la vente en pharmacie sans ordonnance et conformément à l'arrêté du 13 janvier, l'hydroxychloroquine sous toutes ses formes est classée sur la liste II des substances vénéneuses. (31)

Malgré les restrictions de prescription et de dispensation, la forte demande en Plaquenil® a mené à des ruptures sur le territoire national concomitantes à l'accroissement de l'intérêt de la population pour cette molécule. (32,33)

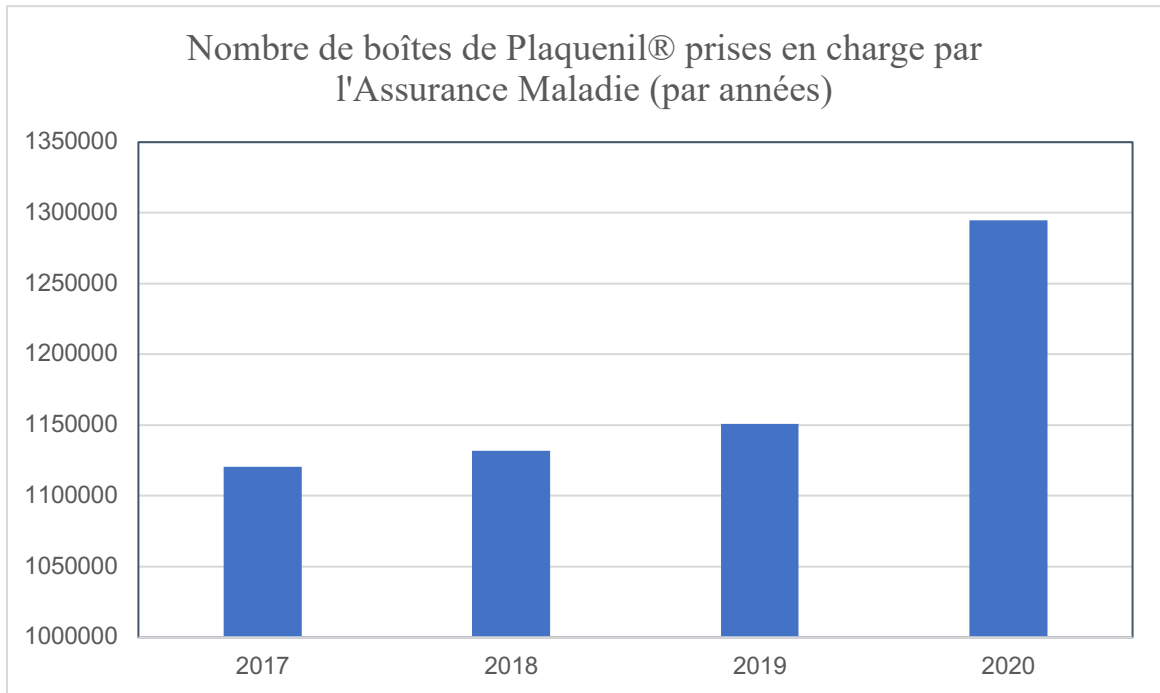


Figure 12 Nombre de boîtes de Plaquenil prises en charge par l'Assurance Maladie. (Source : Open Medic)

En ce qui concerne les Score d'Attention Altmetric pour les articles traitant de l'hydroxychloroquine. Ces derniers ont été parmi les plus élevés de tout article scientifique confondu. L'outil Altmetric nous renseigne sur le fait que les 10 articles les plus consultés traitant de l'hydroxychloroquine ont eu un grand impact sur le réseau social Twitter®, mais aussi sur les organes de presse. Cela se confirme lorsque nous consultons le moteur de recherche Google.

Les articles de presse traitant de l'hydroxychloroquine ont été nombreux et ont été alimentés tout au long par des articles publiés au fur et à mesure dans le temps (Figure 13) influençant légèrement les déclarations d'effets indésirables.

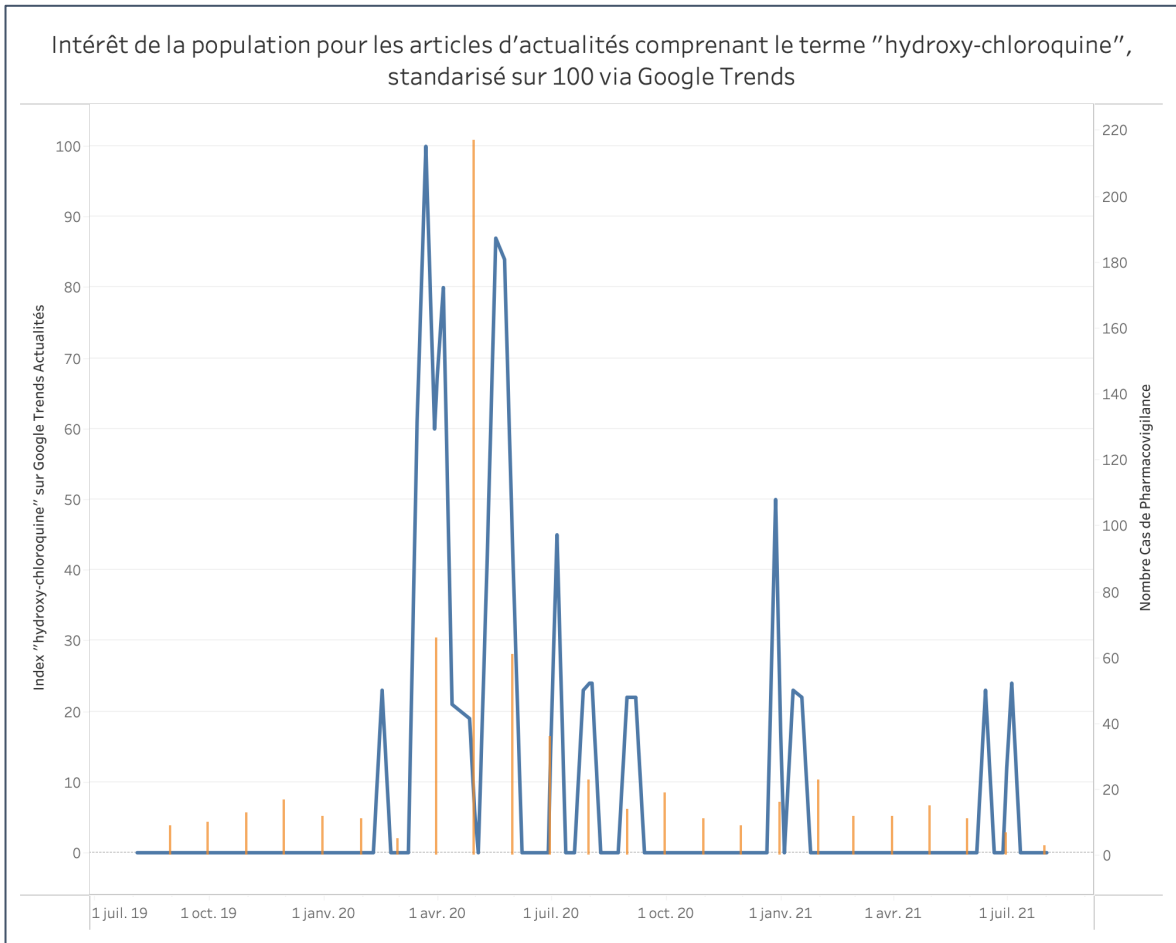


Figure 13 Intérêt de la population générale française pour les articles d'actualités des organes de presse comprenant le terme « hydroxychloroquine » standardisé sur 100 via Google Trends.

Sur ces observations, nous pouvons penser que la médiatisation de l'hydroxychloroquine comme thérapeutique, n'ayant pourtant pas montré d'efficacité dans le traitement de la COVID-19, a conduit à une hausse d'intérêt accompagnée d'une augmentation des niveaux d'utilisation dans la population générale menant alors à une augmentation contemporaine des déclarations d'effets indésirables liés à cette molécule.

2. AZITHROMYCINE

2.1. *PRESENTATION DE LA MOLECULE*

L'Azithromycine est un antibiotique utilisé depuis de nombreuses années, notamment dans certaines infections respiratoires bactériennes. Parfois, ces infections bactériennes surviennent secondairement comme une complication d'une infection virale préexistante. Mais l'azithromycine n'est pas efficace dans le traitement des infections virales en première intention.(34) Si elle a pu montrer une activité sur certains virus in vitro, à l'heure actuelle, les données disponibles concluent à l'absence de bénéfice spécifique de son usage dans la prise en charge des patients atteints de la COVID-19.(35)(36)

Largement médiatisés lors de l'épidémie de COVID-19, différents articles se sont succédé traitant alors de cette molécule. Ainsi, en suivant la même démarche que pour la chloroquine et l'hydroxychloroquine nous allons étudier cette médiatisation.

2.2. *LES DIX PRINCIPALES PUBLICATIONS AYANT LE SCORE D'ATTENTION ALTMETRIC LE PLUS ELEVE*

Par ordre chronologique, les 10 articles ayant les plus hauts scores d'attention Altmetric sont les suivants :

- **Le 20 mars 2020**, publication d'un essai contrôlé non randomisé en faveur de l'utilisation de l'azithromycine en traitement du COVID-19. (19)
- **Le 30 mars 2020**, les résultats d'une étude prospective sont publiés dans le journal « médecine et maladies infectieuses ». Ces résultats ne montrent aucune preuve d'une forte activité antivirale ou d'un bénéfice clinique pour traiter les patients hospitalisés d'une infection par le SARS-CoV2. (37)

- **Le 5 mai 2020**, une analyse rétrospective conclue que l'administration de l'association hydroxychloroquine et azithromycine avant l'apparition des complications du COVID-19 est associée à un très faible taux de mortalité chez les patients atteints de la COVID-19. (38)
- **Le 11 mai 2020**, une étude de cohorte rétrospective conclue à l'absence d'efficacité de l'azithromycine sur la prévention de la mortalité chez les patients atteints de la COVID-19. (35)
- **Le 20 mai 2020**, publication d'une rétractation concernant un article publié le 10 mai 2020 suggérant, après une étude rétrospective mono-centrique un intérêt potentiel de la thérapie combinée d'hydroxychloroquine et d'azithromycine pour le traitement du COVID-19 chez les patients hospitalisés. L'article en question peut donc à la fois être consulté pour son positionnement en faveur de l'usage de l'azithromycine dans le traitement de la COVID-19 en pré-rétractation et pour son positionnement en défaveur en post-rétractation. (39)
- **Le 1^{er} juillet 2020**, une étude de cohorte rétrospective conclue que l'azithromycine est associé à une réduction de la mortalité chez les patients atteints de la COVID-19. (26)
- **Le 3 juillet 2020**, un article encore non validé par les pairs est publié, il s'agit d'un article traitant d'un essai contrôlé non randomisé en faveur de l'utilisation de l'azithromycine en traitement du COVID-19. (40)
- **Le 23 juillet 2020**, les résultats d'un essai contrôlé multicentrique, randomisé, ouvert sont publiés et sont en défaveur de l'utilisation de l'azithromycine dans le traitement de la COVID-19. (27)

- **Le 26 août 2020**, les résultats d'une méta-analyse sont publiés concluant que l'association hydroxychloroquine et azithromycine était associée à une augmentation de la mortalité chez les patients atteints de la COVID-19. (41)
- **Le 26 octobre 2020**, une étude rétrospective vient affirmer que l'hydroxychloroquine à faible dose associée au zinc et à l'azithromycine était une approche thérapeutique efficace contre la COVID-19. (28)

Au total, l'analyse des sources de diffusion montre une prédominance du réseau Twitter® dans le partage des articles sur l'azithromycine et une typologie démographique touchant particulièrement le grand public (91 % en moyenne). Le score d'attention altmetric moyen de ces 10 études est de 6544. L'impact géographique pour ces études et leurs caractéristiques sont résumés dans le Tableau II.

Tableau II Récapitulatif des données des 10 articles traitant de l'azithromycine ayant le Score d'Attention Altmetric le plus élevé et leur impact sur Google Trends pour la recherche « azithromycine » pour la zone géographique « France » et pour l'intervalle de temps du 1^{er} août 2019 au 1^{er} août 2021

	En faveur ou en défaveur de l'usage de la chloroquine l'HCQ	Score d'Attention Altmetric	Index de l'intérêt sur Google Trends® 0-100	Impact sur la courbe Google Trends	Principaux Pays « impactés ». Via Altmetric	Méthode
20/03/2020	En faveur	10078	83	↑	USA, France, Brésil	Essai ouvert, contrôlé, non randomisé
30/03/2020	En faveur	4776	50	↓	USA, France, Canada	Étude prospective
05/05/2020	En faveur	5327	18	↓	USA, Brésil, France	Étude rétrospective
11/05/2020	En défaveur	5947	15	↑	USA, Brésil, France	Étude de cohorte rétrospective
20/05/2020	Mitigé	3253	14	↓	France, Brésil, USA	Étude rétrospective
01/07/2020	En faveur	8570	7	=	USA, France, Brésil	Étude de cohorte rétrospective
03/07/2020	En faveur	4782	8	=	USA, Brésil, Canada	Essai ouvert, contrôlé non randomisé
23/07/2020	En défaveur	6795	9	=	USA, Brésil, France	RCT en ouvert, randomisé
26/08/2020	En défaveur	3993	12	↓	France, USA, Brésil	Méta-analyse
26/10/2020	En faveur	11914	22	↓	USA, Brésil, Canada	Étude rétrospective

2.3. ANALYSE

Sur la figure 14, ci-après, nous observons l'évolution de l'intérêt général de la population pour le terme « Azithromycine » exprimée via Google Trends, mais aussi l'évolution du nombre d'effets indésirables déclarés pour l'azithromycine sur la même période allant du 1^{er} août 2019 au 1^{er} août 2021.

Sur cette figure, nous identifions alors deux points de rupture dans la courbe de Google Trends situés le : 08 mars 2020 et le 12 avril 2020.

Nous identifions également deux points de rupture dans les déclarations de pharmacovigilance situés le : 23 mars 2020 et le 11 mai 2020.

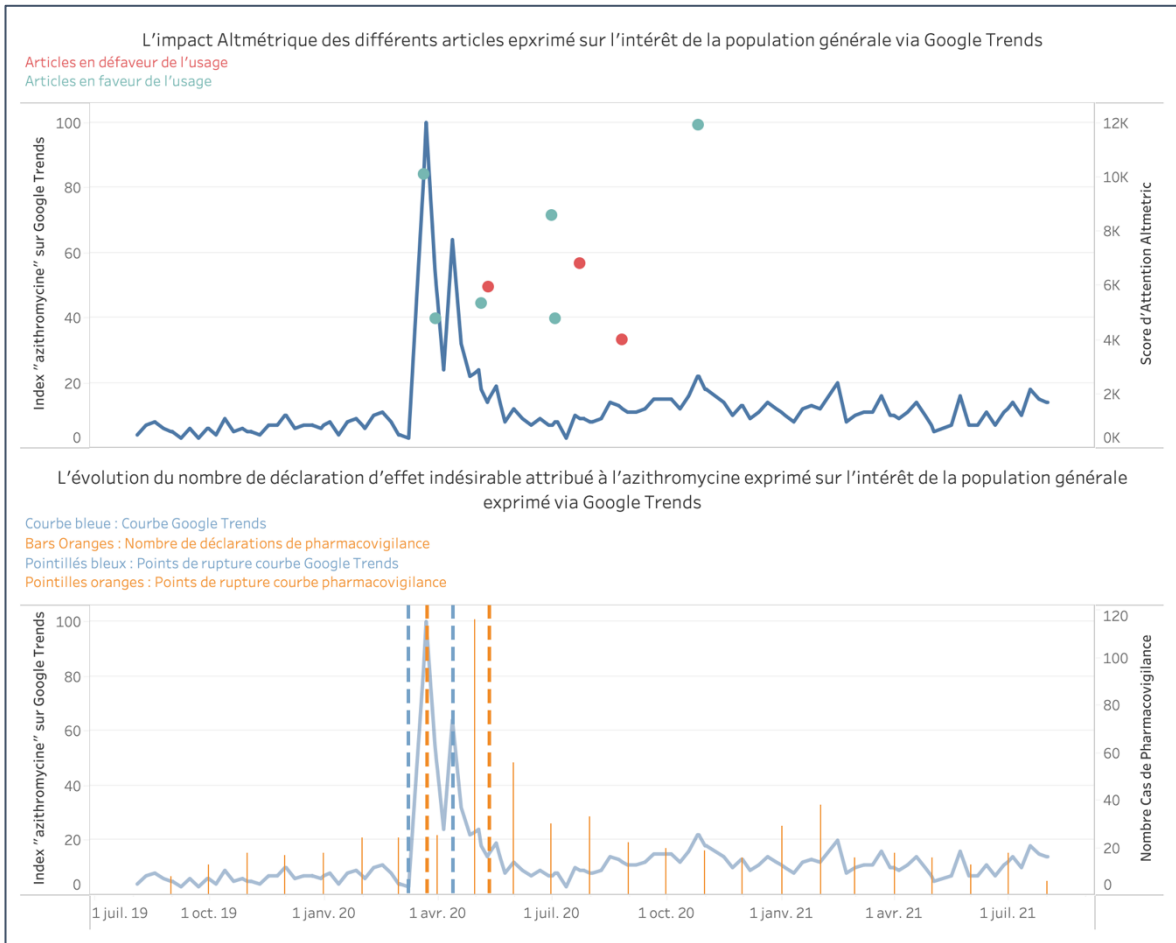


Figure 14 l'impact Altmétric des différents articles, exprimé sur l'intérêt général de la population française pour le terme « azithromycine » via GT du 1^{er} août 2019 au 1^{er} août 2021 ainsi que l'évolution du nombre de déclarations de PV concernant l'azithromycine sur la même période et les Points de rupture pour les courbes GT et PV. (42)

Les ruptures dans les déclarations de pharmacovigilance observées sont ici contemporaines aux ruptures observées dans la courbe d'intérêt exprimé via GT. L'augmentation du nombre de déclarations de pharmacovigilance survient peu de temps après l'augmentation de l'intérêt de la population générale pour l'azithromycine. La temporalité est alors respectée.

Concernant les articles ciblés par Altmetric. Nous pouvons voir que deux articles parmi eux sont publiés après le début de l'augmentation de l'intérêt de la population générale. Ces deux articles sont de plus en faveur de l'usage de l'azithromycine. Le premier article publié, visible sur la figure 14 en rouge, est publié à la date du 20 mars. Or depuis le 12 mars, la prépublication de cet article est disponible sur internet (43) sur le site de l'institut ayant

conduit la recherche. À la date du 12 mars, l'index de l'intérêt de la population sur GT pour l'AZH n'est qu'à 6/100, soit approximativement au même niveau que la période précédente.

Le 17 mars, une vidéo d'un des auteurs de l'article du 20 mars est publiée sur le réseau YouTube® où on peut le voir discuter de l'intérêt de l'azithromycine dans la prise en charge de la Covid-19. (44) À cette date, soit le 17 mars, l'index de l'intérêt de la population sur GT pour l'azithromycine n'est que de 44/100.

Ainsi, malgré la publication du premier article qu'à la date du 20 mars, l'intérêt de la population avait déjà été attiré par la prépublication et la vidéo publiée sur le réseau YouTube® qui ont été largement médiatisées à cette période.

Visuellement, nous pouvons alors constater que l'augmentation de l'intérêt de la population pour l'azithromycine a conduit à une augmentation des effets indésirables liés à cette dernière du fait de l'augmentation de l'usage de cette molécule.

Comme pour l'hydroxychloroquine, l'année 2020 s'accompagne d'une augmentation de la quantité de boîtes de Zithromax® et de son générique l'azithromycine, pris en charge par l'Assurance Maladie (Figure 15) comme peut le montrer les données de l'Assurance Maladie via leur portail Open Medic. (30) Il est à noter que le Zithromax® et ses génériques sont des médicaments listés, ainsi une prescription médicale est nécessaire pour la délivrance de ces produits.

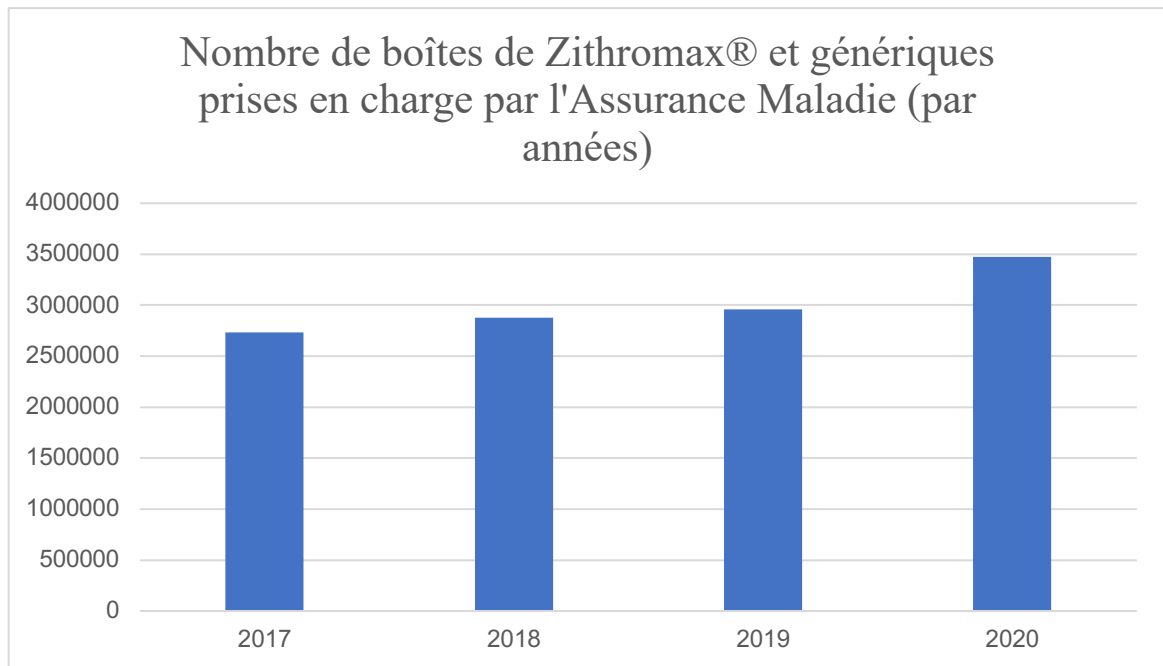


Figure 15 Nombre de boîtes de Zithromax® et génériques (Azithromycine) prises en charge par l'Assurance Maladie. (Source : Open Medic)

En ce qui concerne les Score d'Attention Altmetric pour les articles traitant de l'azithromycine. Ces derniers ont été parmi les plus élevés de tout article scientifique confondu. L'outil Altmetric nous renseigne sur le fait que les 10 articles les plus consultés traitant de l'azithromycine ont eu un grand impact sur le réseau social Twitter®, mais aussi sur les organes de presse. Cela se confirme lorsque nous consultons le moteur de recherche Google.

Les articles de presse traitant de l'azithromycine ont été nombreux et ont été alimentés tout au long par des articles publiés au fur et à mesure dans le temps (figure 16).

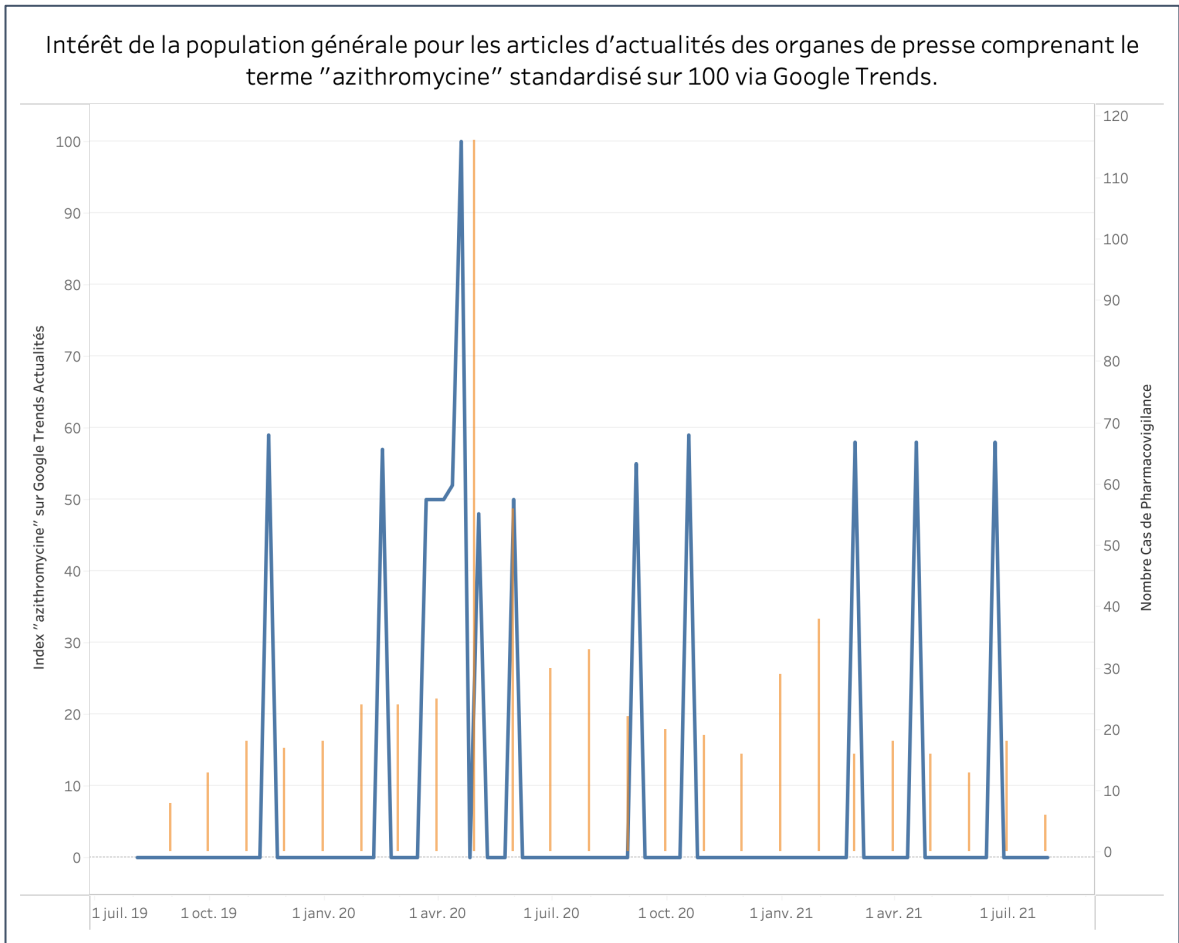


Figure 16 Intérêt de la population générale française pour les articles d'actualités des organes de presse comprenant le terme « azithromycine » standardisé sur 100 via Google Trends.

Sur ces observations, nous pouvons penser que la médiatisation de l'azithromycine comme thérapeutique, n'ayant pourtant pas montré d'efficacité dans le traitement de la COVID-19, a conduit à une hausse d'intérêt accompagnée d'une augmentation des niveaux d'utilisation dans la population générale menant alors à une augmentation contemporaine des déclarations d'effets indésirables liés à cette molécule.

3. COLCHICINE

3.1. *PRESENTATION DE LA MOLECULE*

La Colchicine est un alcaloïde tricyclique utilisé notamment pour traiter la goutte et la maladie de Behçet. (45) Elle joue, entre-autres, le rôle d'anti-inflammatoire via de multiples mécanismes. (46) La colchicine a une marge thérapeutique étroite, ainsi les risques de surdosages peuvent avoir des conséquences dangereuses.

Différentes études sont venues suggérer un rôle de la molécule dans la prise en charge des infections virales. (47)(48) L'une parle de son action sur les microtubules et les protéines associées. (49)

Ainsi, l'efficacité de la colchicine et son rôle potentiel dans le traitement de l'infection à la COVID-19 sont actuellement à l'étude. Cependant, en l'état actuel des connaissances, nous pouvons conclure à une non-efficacité de la colchicine pour la prise en charge ou la prévention de la COVID-19.

3.2. *LES HUIT PRINCIPALES PUBLICATIONS AYANT LE SCORE*

D'ATTENTION ALTMETRIC LE PLUS ELEVE

Par ordre chronologique, les 8 articles ayant les plus hauts scores d'attention Altmetric sont les suivants :

- **Le 24 juin 2020**, publication des résultats d'un essai clinique prospectif, ouvert et randomisé qui concluent que les participants qui ont reçu de la colchicine ont présenté une détérioration clinique moins longue par rapport à un groupe témoin qui n'a pas reçu de colchicine. Bien que l'article souligne que les résultats devraient être pris avec des pincettes, nous supposons que cet article est en faveur de l'usage de la colchicine dans le cadre de la COVID-19. (50)

- **Le 8 décembre 2020**, un article est publié donc la conclusion est qu'il existe une justification pour étudier la colchicine comme traitement potentiel pour la COVID-19. (51)
- **Le 6 janvier 2021**, une méta-analyse suggère un signal certain de l'augmentation de la mortalité à la suite de l'ajout de colchicine chez les patients atteints de COVID-19. (52)
- **Le 27 janvier 2021**, un essai contrôlé randomisé en double aveugle conclue que la colchicine réduit le taux de décès ou d'hospitalisation chez les patients atteints de COVID-19. (53)
- **Le 4 février 2021**, publication d'un article concernant un essai clinique randomisé, en double aveugle et contrôlé par placebo concluant que la colchicine permet de réduire la durée de l'oxygénothérapie la durée d'hospitalisation. L'article conclu également que la colchicine était sûre et bien tolérée. (54)
- **Le 24 mars 2021**, une étude rétrospective conclue que la colchicine a été associée à une mortalité réduite et à une récupération accélérée chez les patients COVID-19. (55)
- **Le 26 mars 2021**, une méta-analyse ciblant des études contrôlées randomisées concluent que ces études ne suggèrent aucun avantage de l'ajout de la colchicine au régime de soins standard chez les patients atteints de COVID-19. (56)
- **Le 27 mai 2021**, les résultats de l'essai COLCORONA, qui est une clinique multicentrique de phase 3, randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo sont publiés affirmant alors un rôle de la colchicine dans la réduction des risques d'hospitalisation. (57)

Au total, l'analyse des sources de diffusion montre une prédominance du réseau Twitter® dans le partage des articles sur la colchicine et une typologie démographique touchant

particulièrement le grand public (85 % en moyenne). Le score d'attention altmetric moyen de ces 8 études est de 654. L'impact géographique pour ces études et leurs caractéristiques sont résumés dans le Tableau III.

Tableau III Récapitulatif des données des 8 articles traitant de la colchicine ayant le score d'attention Altmetric le plus élevé et leur impact sur Google trends pour la recherche « colchicine » pour la zone géographique « France » et pour l'intervalle de temps du 1^{er} août 2019 au 1^{er} août 2021

	En faveur ou en défaveur de l'usage de la chloroquine l'HCQ	Score d'Attention Altmetric	Index de l'intérêt sur Google Trends® 0-100	Impact sur la courbe Google Trends	Principaux Pays « impactés ». Via Altmetric	Méthode
24/06/2020	En faveur	878	2	↓	Mexique, USA, Espagne	Essai Clinique prospectif
08/12/2020	En faveur	150	5	=	Brésil, USA, Royaume-Uni	Article de revue
06/01/2021	En défaveur	148	4	↓	Brésil, USA, Royaume-Uni	Méta-analyse
27/01/2021	En faveur	2308	58	↓	USA, Espagne, France	RCT double aveugle
04/02/2021	En faveur	727	10	↓	Brésil, USA, Royaume-Uni	Article concernant un RCT double aveugle
24/03/2021	En faveur	67	6	↓	France, Royaume-Uni, Japon	Étude rétrospective
26/03/2021	En défaveur	203	5	↓	Italie, France, USA	Méta-analyse
27/05/2021	En faveur	749	5	↓	Japon, USA, Inde	RCT contrôlé, double aveugle

3.3. *ANALYSE*

Sur la Figure 17, ci-après, nous observons l'évolution de l'intérêt général de la population pour le terme « Colchicine » exprimée via Google Trends, mais aussi l'évolution du nombre

d'effets indésirables déclarés pour la colchicine sur la même période allant du 1^{er} août 2019 au 1^{er} août 2021.

Sur cette figure, nous identifions alors deux points de rupture dans la courbe de Google Trends situés le : 10 janvier 2021 et le 31 janvier 2021.

Nous n'identifions, cependant, aucun point de rupture dans les déclarations de pharmacovigilance. Le nombre de déclarations de pharmacovigilance semble être resté stable sur la période sélectionnée.

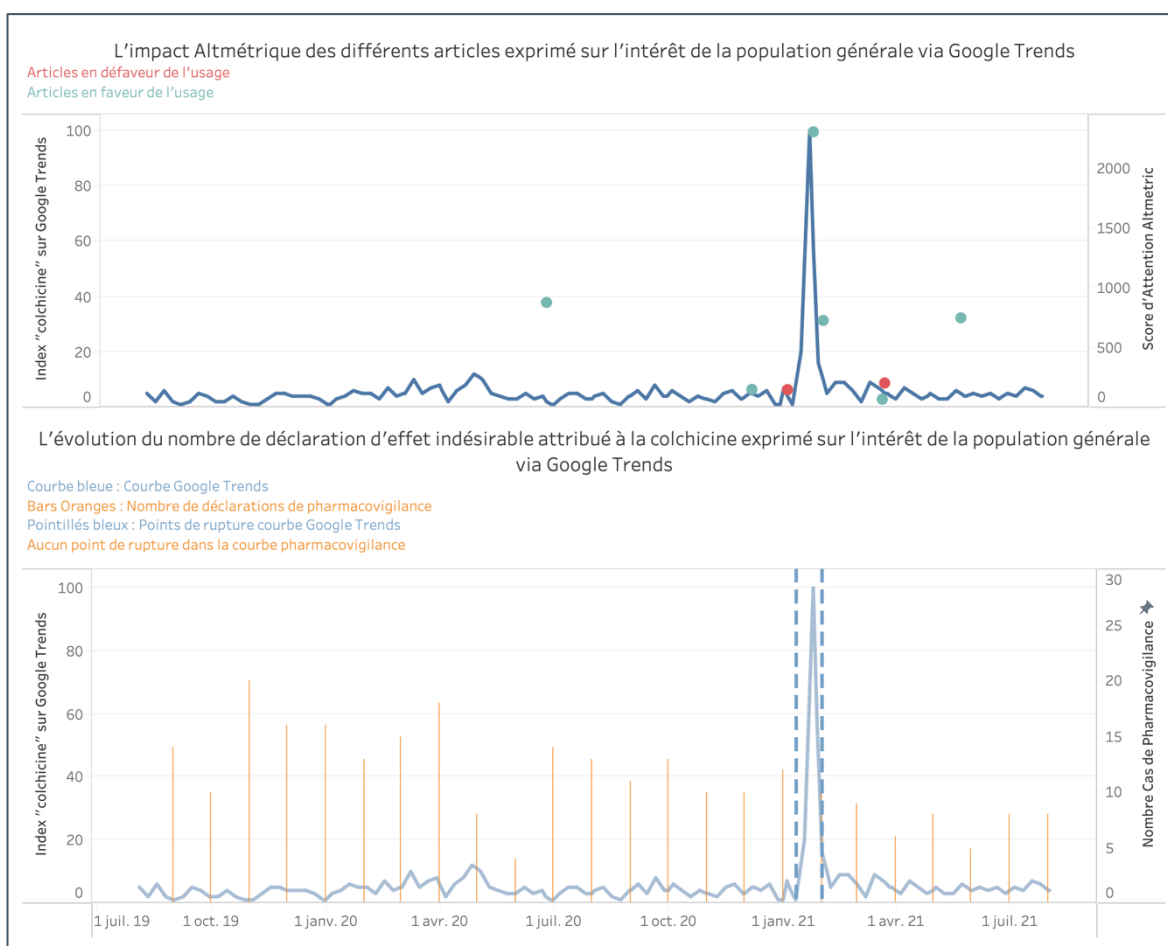


Figure 17 l'impact Altmétric des différents articles, exprimé sur l'intérêt général de la population française pour le terme « Colchicine » via GT du 1er août 2019 au 1er août 2021 ainsi que l'évolution du nombre de déclarations de PV concernant la colchicine sur la même période et les Points de rupture pour les courbes GT et PV.

(58)

Sur ces observations, nous ne pouvons dire que l'intérêt de la population pour le terme « colchicine » se soit accompagné d'une augmentation des effets indésirables liés à la colchicine.

De plus, nous pouvons observer une diminution du nombre de boîtes de Colchimax® et de ses génériques prises en charge par l'Assurance Maladie pour l'année 2020 (figure 18). Toutefois, l'intérêt de la population pour le terme « colchicine » s'est observé après le début de l'année 2021. Or, les données Open Medic de l'Assurance Maladie concernant le nombre de boîtes prises en charge ne sont, à cette heure, toujours pas disponibles pour l'année 2021.

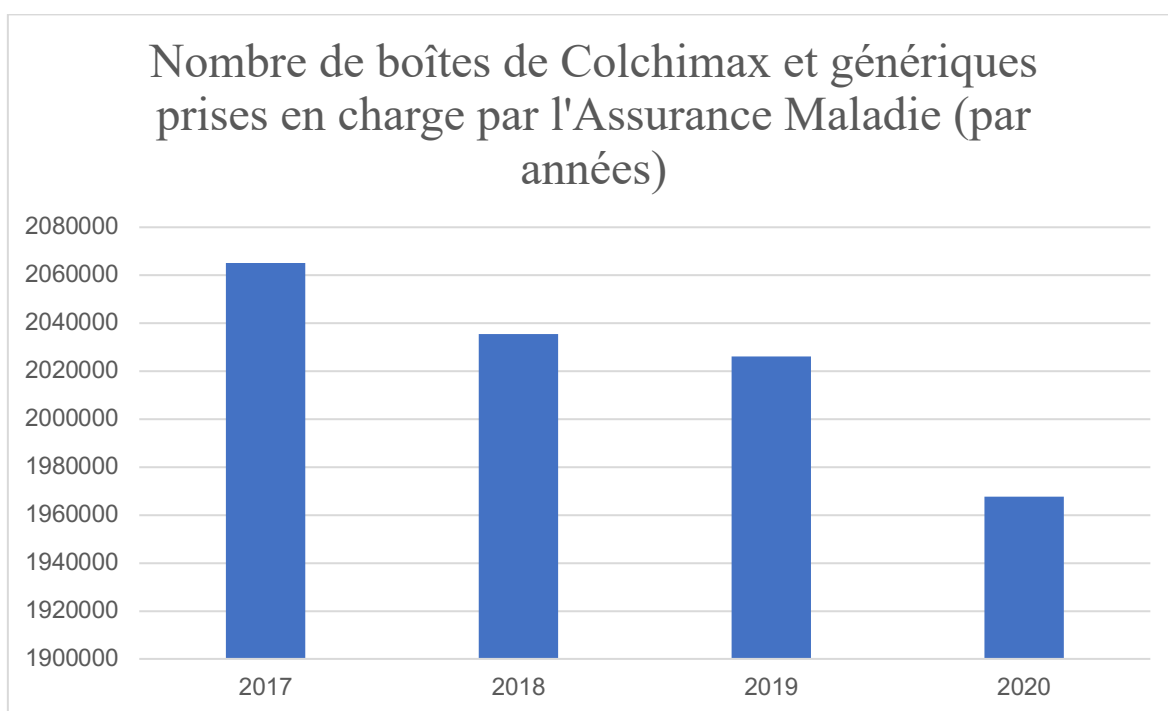


Figure 18 Nombre de boîtes de Colchimax® et génériques prises en charge par l'Assurance Maladie. (par années)

Différentes hypothèses peuvent expliquer le fait que le nombre de déclarations d'effets indésirables dus à la colchicine n'ait pas été modifié.

La publication des articles d'intérêt a été faite à une période de « creux » épidémique, soit à la fin d'une vague épidémique de COVID-19 (Figure 19). Nous pouvons penser qu'à cette

période, peu de personnes sont concernées par cette problématique. D'autant plus que ces articles surviennent un an après le début de l'épidémie de COVID-19.

L'accès des patients et du public à la colchicine peut aussi expliquer l'absence de variation dans les déclarations de pharmacovigilance. En effet, la colchicine est un médicament sur liste 1 soumis à prescription obligatoire. Il possède de plus une marge thérapeutique étroite, ce profil sécuritaire peut effectivement renforcer la vigilance des professionnels de santé quant à la prescription et la délivrance de ce traitement.

Nous pouvons également penser au Score d'Attention Altmetric qui reste bas en comparaison aux autres articles traitant de thérapeutiques de la COVID-19. Compte-tenu du fait que le Score d'Attention Altmetric exprime l'engouement médiatique et social porté à l'article, le fait d'avoir un score plus bas montre une diffusion moindre. En conséquence, un plus faible volume d'organes de presse a repris les différents articles pour en faire la communication. En effet, la majorité des articles traitant de la colchicine ne dépasse pas 800 en score d'attention, tandis que le score se chiffre en milliers voire dizaines de milliers pour des molécules telles que l'hydroxychloroquine, l'azithromycine, l'ivermectine et le Kaletra®.

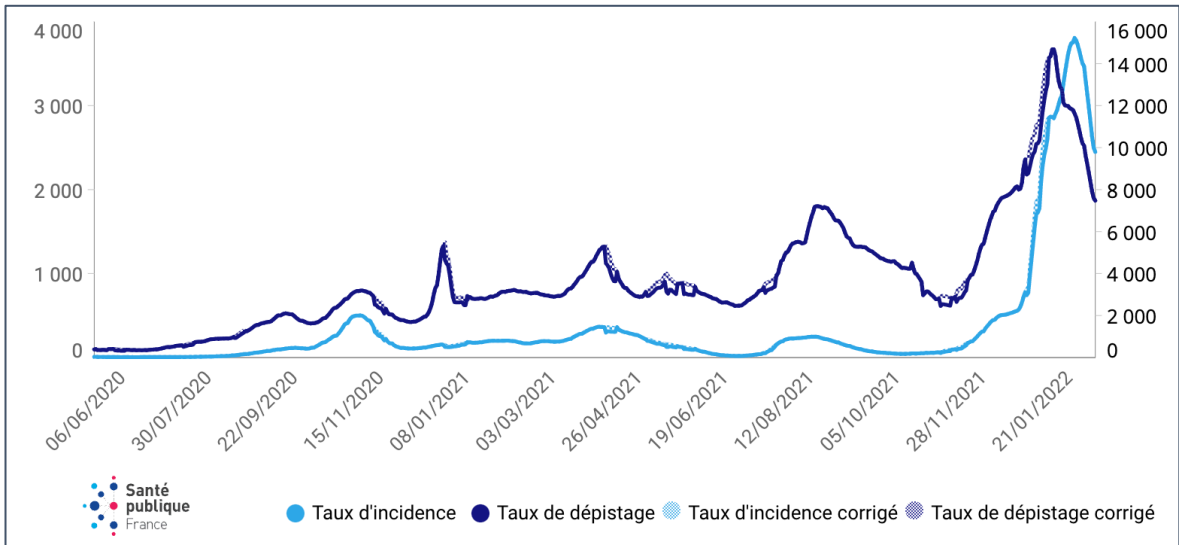


Figure 19. Incidence et dépistage du COVID-19 avec correction pour les jours fériés (59)

Cependant, il existe bien une temporalité entre la publication des articles traitant de la colchicine et l'augmentation de l'intérêt pour cette dernière, les deux sont contemporains. Bien que cet événement ne se soit pas accompagné d'une augmentation de cas d'effets indésirables.

4. IVERMECTINE

4.1. *PRESENTATION DE LA MOLECULE*

L'ivermectine est un médicament antiparasitaire possédant des propriétés anti-inflammatoires, et utilisé en particulier dans le traitement de la gale. Elle agit en se liant aux canaux chlorure glutamate-dépendants communs aux cellules nerveuses et musculaires des invertébrés. Cette liaison maintient les canaux ouverts augmentant alors le flux d'ions chlorure et hyper-polarise les membranes cellulaires, paralysant et tuant l'invertébré.

Pendant la pandémie de COVID-19, la désinformation a été largement répandue affirmant que l'ivermectine est bénéfique pour traiter et prévenir le COVID-19. La recherche sur son utilisation est en cours, mais à l'heure actuelle, aucune donnée ne permet de recommander l'utilisation de l'ivermectine pour prévenir ou traiter une infection au SARS-CoV-2.

4.2. *LES DIX PRINCIPALES PUBLICATIONS AYANT LE SCORE D'ATTENTION ALTMETRIC LE PLUS ELEVE*

Par ordre chronologique, les 10 articles ayant les plus hauts scores d'attention Altmetric sont les suivants :

- **Le 3 avril 2020**, un essai réalisé in vitro sur des cellules en laboratoire a testé l'efficacité de l'ivermectine et retrouve un potentiel effet de cette molécule sur le SARS-Cov2 (diminution de la réplication du virus). Ils concluent alors en son efficacité. (60)
- **Le 2 décembre 2020**, publication des résultats d'un essai randomisé, en double aveugle et contrôlé par placebo concluant en la présence de preuves du bénéfice potentiel d'une intervention précoce avec le médicament ivermectine pour le traitement des patients adultes diagnostiqués avec un COVID-19 léger. (61)

- **Le 19 janvier 2021**, publication des résultats d'un essai clinique, randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo. La conclusion pointe vers une utilisation potentielle de l'ivermectine dans COVID-19 qui justifie une exploration plus approfondie dans le cadre d'essais plus vastes. (62)
- **Le 4 mars 2021**, publication des résultats d'un essai randomisé mono-centrique en double aveugle concluant que chez les adultes atteints de COVID-19 léger, une cure d'ivermectine de 5 jours, par rapport au placebo, n'a pas significativement amélioré le délai de résolution des symptômes. (63)
- **Le 22 avril 2021**, une méta-analyse de données provenant d'études publiées évaluées par des pairs, de manuscrits publiés sur des serveurs de pré-impression, de méta-analyses d'experts et de nombreuses analyses épidémiologiques a été publiée. Cette méta-analyse que l'ivermectine a été associée à des réductions importantes et statistiquement significatives de la mortalité, du temps de récupération clinique et du temps de clairance viral. (64)
- **Le 21 juin 2021**, une méta-analyse de 15 essais a révélé que l'ivermectine réduisait le risque de décès par rapport à l'absence d'ivermectine. (65)
- **Le 28 juin 2021**, publication des résultats d'une méta-analyse incluant des essais contrôlés randomisés publiés et pré-imprimés évaluant les effets de l'ivermectine sur des patients adultes atteints de COVID-19. La conclusion de cet article est que l'ivermectine n'est pas une option viable pour traiter les patients atteints de COVID-19. (66)
- **Le 28 juillet 2021**, publication des résultats d'une méta-analyse incluant des essais contrôlés randomisés. Cette méta-analyse conclue en l'incertitude d'une efficacité et de l'innocuité de l'ivermectine utilisée pour traiter ou prévenir le COVID-19. (67)

- **Le 3 août 2021**, une autre méta-analyse est publiée concernant l'usage de l'ivermectine dans les maladies infectieuses. Elle conclut à la nécessité d'étendre l'usage de l'ivermectine dans le monde en complément de la vaccination anti-COVID-19. (68)
- **Le 5 août 2021**, publication des résultats d'une étude de cohorte prospective concluant que l'utilisation de l'ivermectine en tant que prophylaxie chez les professionnels de santé a réduit le risque d'infection au COVID-19 de 83 % le mois suivant. (69)

Au total, l'analyse des sources de diffusion montre une prédominance du réseau Twitter® dans le partage des articles sur l'ivermectine et une typologie démographique touchant particulièrement le grand public (94 % en moyenne). Le score d'attention altmetric moyen de ces 10 études est de 12841. L'impact géographique pour ces études et leurs caractéristiques sont résumés dans le Tableau IV.

Tableau IV récapitulatif des données des 10 articles traitant de l'ivermectine ayant le score d'attention Altmetric le plus élevé et leur impact sur Google trends pour la recherche « ivermectine » pour la zone géographique « France » et pour l'intervalle de temps du 1^{er} août 2019 au 1^{er} août 2021

	En faveur ou en défaveur de l'usage de la chloroquine l'HCQ	Score d'Attention Altmetric	Index de l'intérêt sur Google Trends® 0-100	Impact sur la courbe Google Trends	Principaux Pays « impactés ». Via Altmetric	Méthode
03/04/2020	En faveur	21499	35	↑	USA, Japon, Brésil	Essai in vitro
02/12/2020	En faveur	6576	9	↑	USA, Canada, Royaume-Uni	RCT double aveugle
19/01/2021	En faveur	4959	31	↓	Brésil, USA, Royaume-Uni	RCT double aveugle
04/03/2021	En défaveur	12562	19	↑	USA, Japon, Mexique	RCT double aveugle
22/04/2021	En faveur	16280	19	↓	USA, Brésil, Japon	Méta-analyse
21/06/2021	En faveur	29669	16	=	USA, Royaume-Uni, Canada	Méta-analyse
28/06/2021	En défaveur	6564	14	=	Japon, USA, Canada	Méta-analyse
28/07/2021	En défaveur	9641	70	↑	Japon, USA, Malaisie	Méta-analyse
03/08/2021	En faveur	16222	100	=	USA, France, Canada	Méta-analyse
05/08/2021	En faveur	4442	99	↓	USA, France, Japon	Étude de cohorte prospective

4.3. ANALYSE

Sur la figure 20, ci-après, nous observons l'évolution de l'intérêt général de la population pour le terme « Ivermectine » exprimée via Google Trends mais aussi l'évolution du nombre

d'effets indésirables déclarés pour l'ivermectine sur la même période allant du 1^{er} août 2019 au 1^{er} août 2021.

Sur cette figure, nous identifions alors un seul point de rupture dans la courbe de Google Trends situés le 18 juillet 2021.

Nous n'identifions, cependant, aucun point de rupture dans les déclarations de pharmacovigilance. Le nombre de déclarations de pharmacovigilance semble être resté stable sur la période sélectionnée.

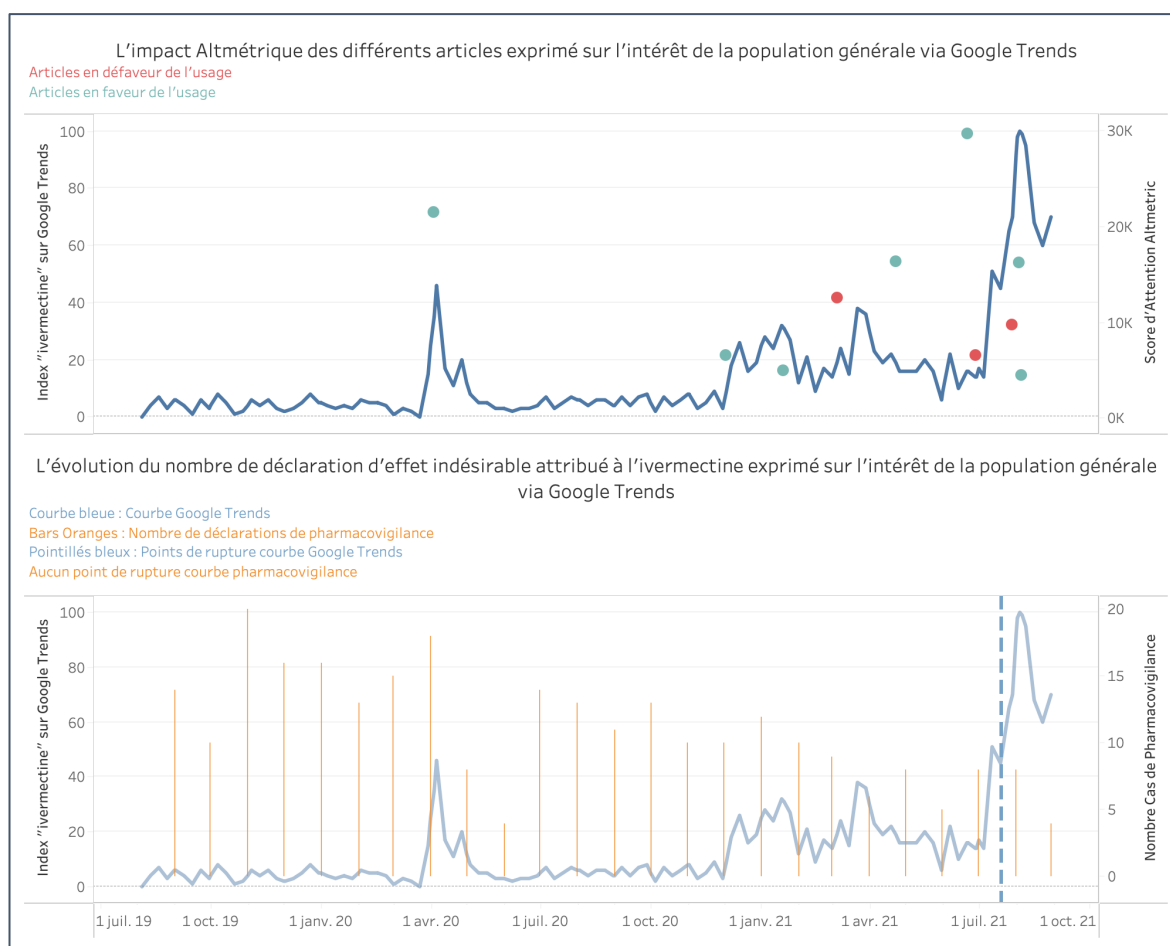


Figure 20 l'impact Altmétric des différents articles, exprimé sur l'intérêt général de la population française pour le terme « ivermectine » via GT du 1er août 2019 au 1er août 2021 ainsi que l'évolution du nombre de déclarations de PV concernant l'ivermectine sur la même période et les Points de rupture pour les courbes GT et PV.

Sur ces observations, nous ne pouvons dire que l'intérêt de la population pour le terme « Ivermectine » se soit accompagné d'une augmentation des effets indésirables liés à l'ivermectine.

De plus, nous pouvons observer une diminution du nombre de boîtes de Stromectol® et de ses génériques prises en charge par l'Assurance Maladie pour l'année 2020 (figure 21). Toutefois, comme pour la colchicine, l'intérêt grandissant de la population pour le terme « ivermectine » s'est manifesté pendant l'année 2021. Or, les données Open Medic de l'Assurance Maladie concernant le nombre de boîtes prises en charge ne sont, à cette heure, toujours pas disponibles pour cette année. Cette donnée est alors inexploitable.

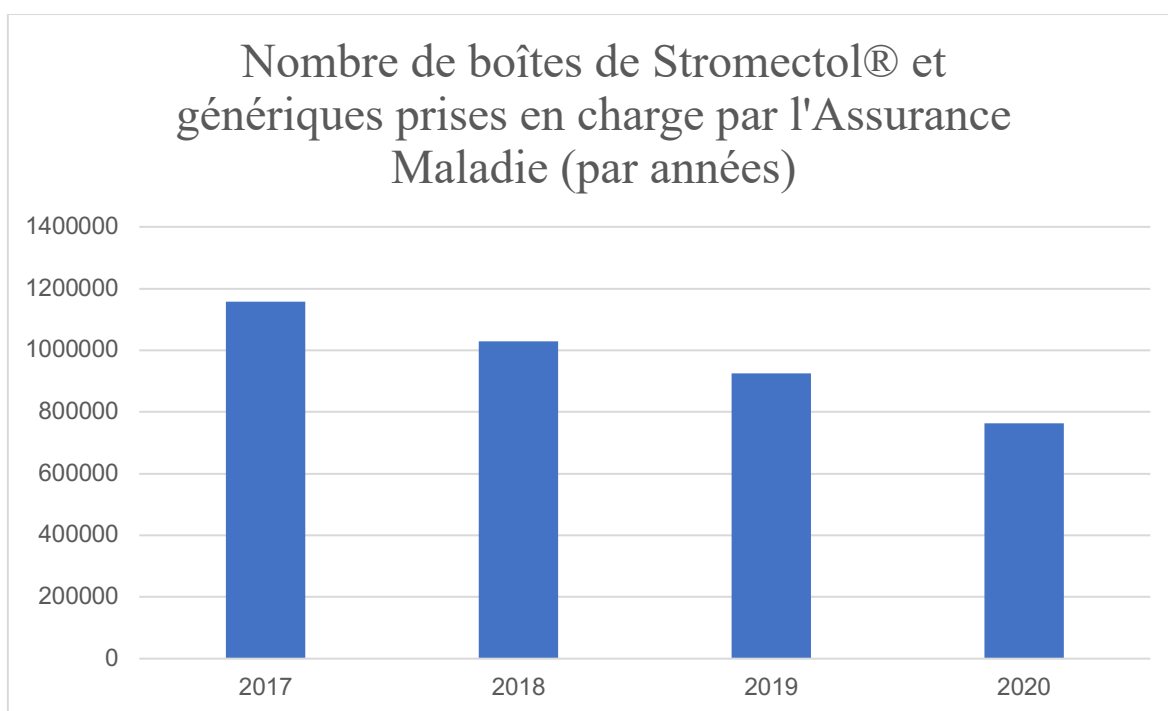


Figure 21 Nombre de boîtes de Stromectol® et génériques prises en charge par l'Assurance Maladie. (par années)

Comme pour la colchicine, différentes hypothèses peuvent expliquer le fait que le nombre de déclarations d'effets indésirables dus à la colchicine n'ait pas été modifié.

La publication des articles d'intérêt a été faite à la fin d'une période de « creux » épidémique, soit au début d'une vague épidémique de COVID-19 (figure 22). Nous pouvons également

penser qu'une des limites de notre travail est la fenêtre temporelle et qu'après cette période, on puisse observer une augmentation des déclarations d'effets indésirables liés à l'ivermectine. Nous ne pouvons pas avec les données dont nous disposons de conclure, cela reste de l'hypothèse.

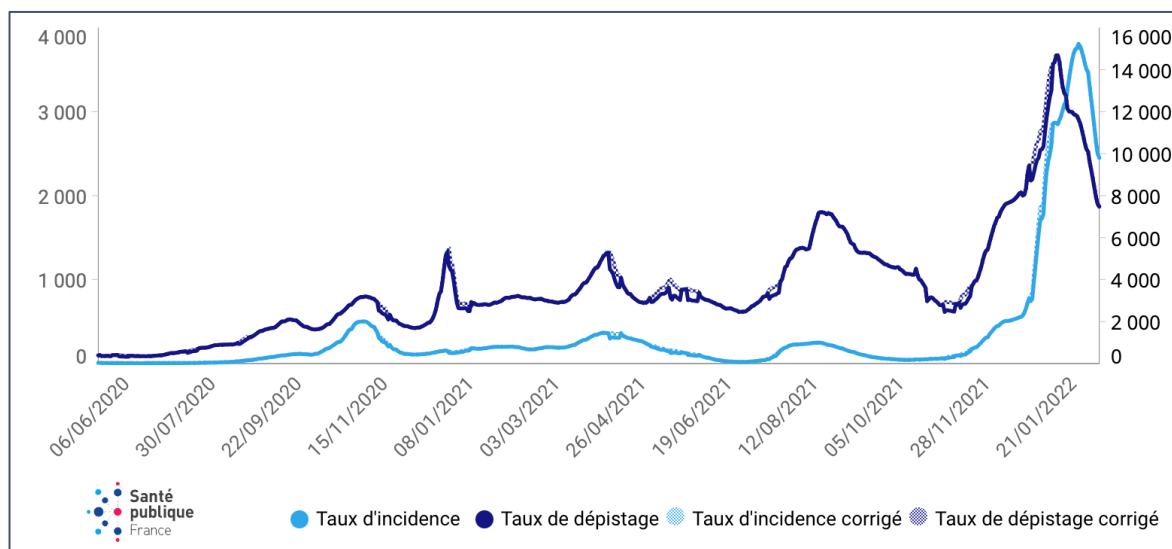


Figure 22 Incidence et dépistage du COVID-19 avec correction pour les jours fériés. (59)

Toutefois, comme pour les molécules précédentes, il existe bien une temporalité entre la publication des articles traitant de la colchicine et l'augmentation de l'intérêt pour cette dernière, les deux sont contemporains. Bien que cet événement ne se soit pas accompagné d'une augmentation de cas d'effets indésirables.

5. LOPINAVIR/RITONAVIR (KALETRA)

5.1. *PRESENTATION DE LA MOLECULE*

Le Lopinavir/Ritonavir, vendu entre autres sous le nom de marque Kaletra®, est une association médicamenteuse antirétrovirale de Lopinavir et de Ritonavir pour le traitement et la prévention du VIH.

Des données in vitro et chez l'homme ont montré que cette association avait une activité sur d'autres coronavirus, famille de virus dont fait partie le SARS-Cov2. C'est donc à ce titre que l'efficacité et la sécurité de cette association ont été testées au cours d'essais cliniques chez des patients atteints de la COVID-19.

À l'heure actuelle, nous disposons de suffisamment de données pour statuer sur le fait que l'association Lopinavir/Ritonavir contenue dans le KALETRA® ne présente pas d'intérêt dans le traitement de la COVID-19 chez les patients hospitalisés. (70)

5.2. *LES DIX PRINCIPALES PUBLICATIONS AYANT LE SCORE D'ATTENTION ALTMETRIC LE PLUS ELEVE*

Par ordre chronologique, les 10 articles ayant les plus hauts scores d'attention Altmetric sont les suivants :

- **Le 7 mai 2020**, publication des résultats d'un essai randomisé, contrôlé et ouvert n'ayant pas conclu que l'ajout d'un traitement lopinavir-ritonavir réduisait les charges d'ARN viral ou la durée de détectabilité de l'ARN viral par rapport aux soins de soutien standard seuls. (71)
- **Le 7 mai 2020**, une étude menée par le Centre Régional de Pharmacovigilance de Nice a étudié la sécurité cardiaque de l'usage du Kaletra, notamment dans la prise en charge de la COVID-19. Bien que l'objectif n'étant pas d'évaluer la prise en charge

de la COVID-19 avec le Kaletra conclue qu'à ce jour, aucun traitement médicamenteux spécifique ne s'est avéré supérieur au placebo dans le traitement du COVID-19. L'article est vraisemblablement en défaveur de l'usage du Kaletra dans la prise en charge du COVID-19. (72)

- **Le 8 mai 2020**, publication des résultats d'un essai multicentrique, prospectif, ouvert et randomisé, concluant qu'une trithérapie antivirale incluant du Kaletra est efficace pour supprimer l'excrétion du SRAS-CoV-2 lorsqu'elle est administrée dans les 7 jours suivant l'apparition des symptômes. (73)
- **Le 24 mai 2020**, une étude rétrospective conclue qu'en attendant les résultats des essais contrôlés randomisés en cours, les cliniciens doivent prescrire le Kaletra en tenant compte de la rareté de la justification actuelle et du rapport bénéfice/risque. (74)
- **Le 26 mai 2020**, publication d'un article dans le JAMA Network citant l'article du 7 mai de la référence (71). L'article est donc en défaveur de l'usage du Kaletra dans le traitement de la COVID-19. (75)
- **Le 30 juin 2020**, un article publié dans l'« European Heart Journal » présentant un cas clinique conclue que les preuves actuelles d'efficacité et d'innocuité du Kaletra tant que traitement chez les patients COVID-19 sont limitées. (76)
- **Le 05 octobre 2020**, publication d'un essai de plate-forme randomisé, contrôlé et ouvert, concluant que chez les patients hospitalisés pour COVID-19, le Kaletra n'a pas été associé à des réductions de la mortalité à 28 jours, de la durée d'hospitalisation ou du risque d'évolution vers une ventilation mécanique invasive ou de décès. (77)
- **Le 20 octobre 2020**, un essai de pharmacocinétique mesurant les niveaux résiduels de Lopinavir et de Ritonavir chez les patients atteints de COVID-19 montre qu'il faut des concentrations de Kaletra 60 à 120 fois plus élevées que celles utilisées

actuellement, rendant le traitement de la COVID-19 par le Kaletra peu probable. Ainsi, dans le schéma actuel, cet article est en défaveur de l'usage du Kaletra dans le traitement de la COVID-19. (78)

- **Le 22 avril 2021**, publication des résultats d'un essai clinique randomisé concluant qu'aucun avantage clinique dû au Kaletra n'a été observé dans le cadre de son utilisation dans le traitement de la COVID-19. (79)
- **Le 12 juillet 2021**, un essai de plate-forme adaptative, multifactorielle, randomisée publie ses résultats concluants que l'utilisation du Kaletra en traitement de la COVID-19 aggravé les résultats chez ces patients en comparaison aux patients sans Kaletra. (80)

Au total, l'analyse des sources de diffusion montre une prédominance du réseau Twitter® dans le partage des articles sur le Kaletra et une typologie démographique touchant particulièrement le grand public (78 % en moyenne). Le score d'attention altmetric moyen de ces 10 études est de 1440. L'impact géographique pour ces études et leurs caractéristiques sont résumés dans le Tableau V.

Tableau V récapitulatif des données des 10 articles traitant de Lopinavir/ritonavir ayant le score d'attention Altmetric le plus élevé et leur impact sur Google trends pour la recherche « lopinavir/Ritonavir » pour la zone géographique « France » et pour l'intervalle de temps du 1^{er} août 2019 au 1^{er} août 2021

	En faveur ou en défaveur de l'usage de la chloroquine l'HCQ	Score d'Attention Altmetric	Index de l'intérêt sur Google Trends® 0-100	Impact sur la courbe Google Trends	Principaux Pays « impactés ». Via Altmetric	Méthode
07/05/2020	En défaveur	8718	8	↑	USA, Espagne, France	RCT ouvert
07/05/2020	En défaveur	136	9	↑	France, Royaume-Uni, Pérou	Étude de pharmacovigilance
08/05/2020	En faveur	2169	10	↑	Espagne, USA, Inde	Essai ouvert randomisé
24/05/2020	En faveur	28	7	↓	France, USA, Indonésie	Étude rétrospective
26/05/2020	En défaveur	192	5	↓	Espagne, Mexique, Chili	Article de revue
30/06/2020	En défaveur	27	2	↓	Royaume-Uni, Italie, Singapour	Article de revue
05/10/2020	En défaveur	1648	0	↑	Royaume-Uni, USA, Espagne	RCT de plateforme, ouvert
20/10/2020	En défaveur	136	0	=	-	Essai pharmacocinétique
22/04/2021	En défaveur	1227	1	↑	Brésil, USA, Italie	Essai clinique randomisé
12/07/2021	En défaveur	125	0	=	USA, Espagne, Royaume-Uni	Essai de plateforme randomisé

5.3. ANALYSE

Sur la figure 23, ci-après, nous observons l'évolution de l'intérêt général de la population pour le terme « Lopinavir/Ritonavir » exprimée via Google Trends mais aussi l'évolution du nombre d'effets indésirables déclarés pour le Lopinavir/Ritonavir sur la même période allant du 1^{er} août 2019 au 1^{er} août 2021.

Sur cette figure, nous identifions alors deux points de rupture dans la courbe de Google Trends situés le : 1^{er} mars 2020 et le 10 mai 2020

Nous identifions également deux points de rupture dans les déclarations de pharmacovigilance situés le : 09 mars 2020 et le 11 mai 2020.

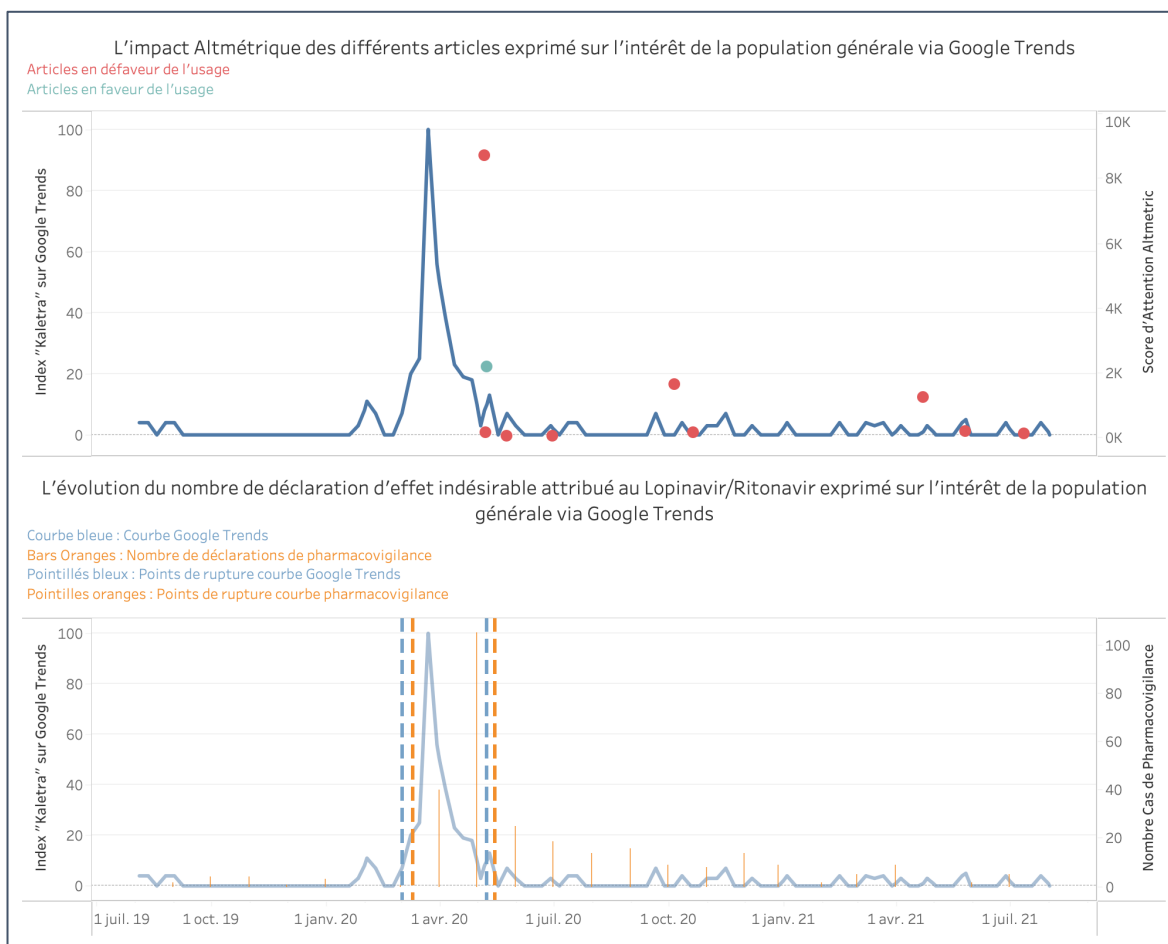


Figure 23 l'impact Altmetric des différents articles, exprimé sur l'intérêt général de la population française pour le terme « Lopinavir/Ritonavir » via GT du 1er août 2019 au 1er août 2021 ainsi que l'évolution du nombre de déclarations de PV concernant le Lopinavir/Ritonavir sur la même période et les Points de rupture pour les courbes GT et Pv. (81)

La 1^{ère} rupture dans les déclarations de pharmacovigilance est contemporaine à la 1^{ère} rupture de l'intérêt exprimé via GT. 9 jours seulement sépare les deux ruptures.

C'est également le cas pour la 2^{ème} rupture de pharmacovigilance et celle de l'intérêt via GT.

Un seul jour seulement sépare les deux ruptures.

Visuellement, nous pouvons alors constater que l'augmentation de l'intérêt de la population pour le Kaletra a conduit à une augmentation des effets indésirables liés à ce dernier du fait de l'augmentation de l'usage de cette molécule.

Cependant, l'intérêt de la population générale pour le Kaletra a commencé à croître avant même la publication des articles traitant du Kaletra ayant eu le Score d'Attention Altmetric le plus élevé. Cela peut en réalité s'expliquer par la communication faite sur différents essais réalisés à cette période concernant le Kaletra et la COVID-19, avant même la publication des articles. On observe également la publication de certains articles traitant du Kaletra, mais n'ayant pas eu un Score d'Attention Altmetric élevé.

Ces essais ont reçu une grande médiatisation et ont été également repris par des institutions médicales. (82–86)

Nous pouvons également voir que la courbe de l'intérêt pour les actualités contenant le terme « Lopinavir/Ritonavir » consultée sur Google Trends précède de peu l'augmentation de l'intérêt de la population générale (Figure 24).

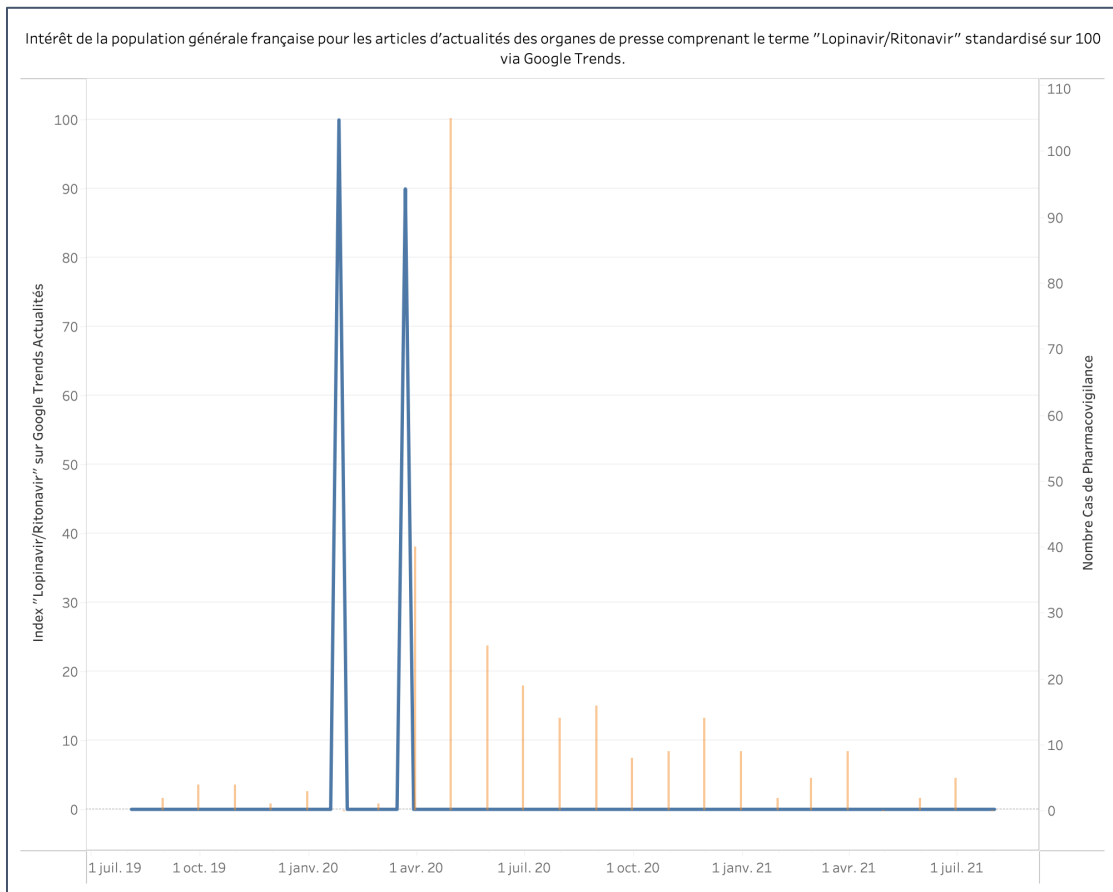


Figure 24 Intérêt de la population générale française pour les articles d'actualités des organes de presse contenant le terme « Lopinavir/Ritonavir » standardisé sur 100 via Google Trends.

Du côté des données de l'Assurance Maladie via leur portail Open Medic. (30) L'année 2020 s'est accompagnée d'une baisse de la quantité de boîtes de Kaletra® et ses génériques prise en charge par l'Assurance Maladie. (Figure 25)

Nous pouvons penser que le Kaletra n'a pas été plus prescrit pendant l'année 2020 et que la médiatisation n'a alors pas d'impact sur cette donnée. Une des hypothèses serait le fait que le Kaletra est soumis à prescription initiale hospitalière (87) ce qui peut compliquer l'accès à cette thérapeutique.

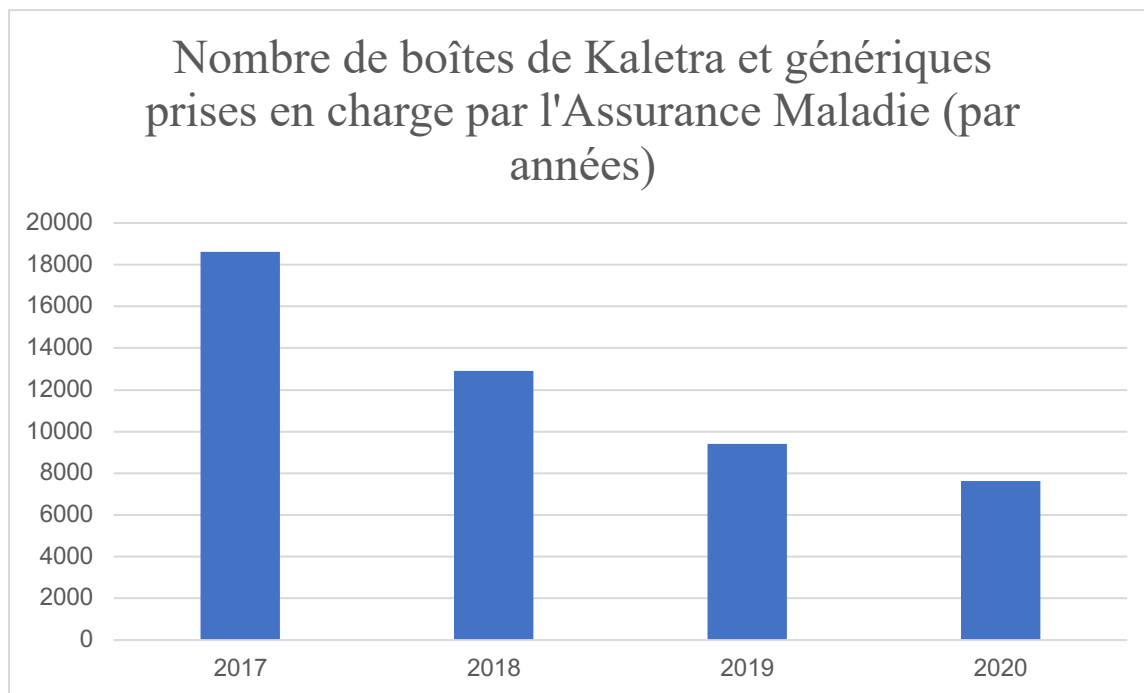


Figure 25 Nombre de boîtes de Kaletra® et génériques prises en charge par l'Assurance Maladie. (par années)

Toutefois, le nombre d'unités de Kaletra® délivrées en milieu hospitalier a poursuivi également sa baisse sur l'année 2020 (Figure 26). Alors que la baisse sur l'année 2018 et 2019 était dans les alentours de 40%, la baisse sur l'année 2020 est dans les alentours de 63%.

Il est en revanche difficile de donner une interprétation à ces chiffres dans le cadre de notre travail. En effet, le nombre de tests de dépistage du VIH s'est effondré sur la première partie de 2020, réduisant vraisemblablement le recours au Kaletra®. (88)

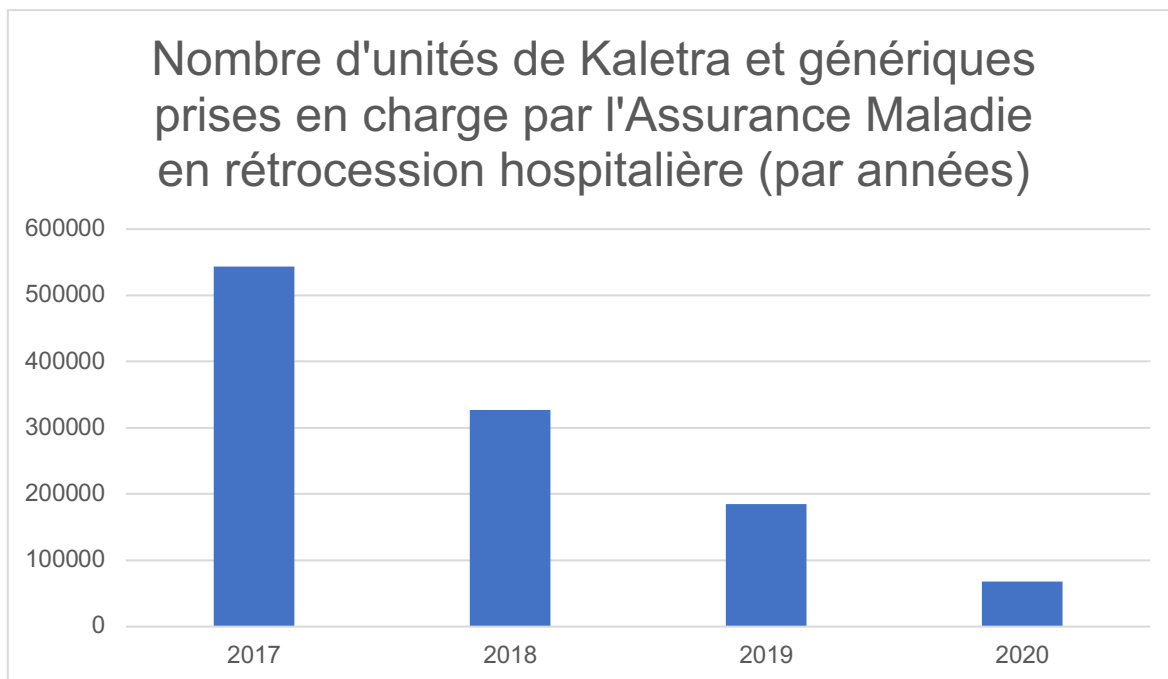


Figure 26 Nombre d'unités de Kaletra et génériques prises en charge par l'Assurance Maladie en rétrocession hospitalière. (par années) (Source : Retroced'AM) (89)

En ce qui concerne les Score d'Attention Altmetric pour les articles traitant du Kaletra®. Nous pouvons constater que leur date de publication est postérieure à celle de la courbe d'intérêt de la population générale. Nous pouvons également constater que 9 articles sur les 10 ayant le Score d'Attention Altmetric le plus élevé étaient en défaveur de l'usage de ce traitement. De plus, la majorité des articles ont eu un score inférieur à 200, ce qui reste relativement faible pour des articles traitant de thérapeutiques de prise en charge de la COVID-19.

Sur ces observations, nous pouvons penser que la médiatisation du Kaletra® comme potentiel thérapeutique de prise en charge de la COVID-19 avant même que des études viennent démontrer son efficacité, a conduit à une hausse d'intérêt accompagnée d'une augmentation des déclarations d'effets indésirables liés à cette molécule sans que le nombre de boîtes de Kaletra® prises en charge par l'Assurance Maladie n'observe une augmentation. Cette discordance est surprenante et on peut émettre l'hypothèse d'une notification sélective plus importante des effets indésirables survenus lors de l'utilisation du Kaletra® dans la

COVID par rapport à son utilisation dans le VIH. Il est en effet probable que l'utilisation du Kaletra® dans la COVID-19 aient été quasi exclusivement hospitalière et que les effets indésirables aient été plus fréquemment rapportés aux centres de pharmacovigilance.

6. MEFLOQUINE

6.1. PRESENTATION DE LA MOLECULE

La Méfloquine, vendue entre autres sous la marque Lariam®, est un médicament utilisé pour prévenir ou traiter le paludisme. Elle est aujourd'hui peu utilisée du fait d'effets indésirables importants, notamment neuropsychiatriques.

De rares données in vitro suggéreraient une activité de la Méfloquine sur des cellules infectées par le SARS-CoV-2. Toutefois, à notre connaissance, ce médicament n'a jamais été testé chez l'Homme. A l'heure actuelle, aucun élément ne permet donc d'affirmer que la Méfloquine est efficace pour prévenir ou traiter la maladie COVID-19. (90)

6.2. LES CINQ PRINCIPALES PUBLICATIONS AYANT LE SCORE D'ATTENTION

ALTMETRIC LE PLUS ELEVE

Par ordre chronologique, les 5 articles ayant les plus hauts scores d'attention Altmetric sont les suivants :

- **Le 22 février 2020**, un essai réalisé in vitro sur des cellules de pangolin infectées par le SRAS-COV2 traitées par méfloquine publie ses résultats concluants que la mefloquine est efficace en traitement de la COVID-19. (91)
- **Le 13 août 2020**, un essai réalisé in vitro sur des cellules infectées par le SRAS-CoV-2 et traitées par méfloquine publie ses résultats concluants que la mefloquine pourrait être efficace dans le traitement de la COVID-19. (92)
- **Le 20 novembre 2020**, un essai in vitro par modélisation mathématique prédit que l'administration de méfloquine à une dose de traitement standard pourrait diminuer la charge virale chez les patients atteints de la COVID-19. (93)

- **Le 30 avril 2021**, un essai, in vitro, confirme la réduction de la charge virale du SRAS-CoV-2 après utilisation de la méfloquine. (94)
- **Le 21 juillet 2021**, un essai in vitro conclue que la méfloquine inhibe l'infection par le SRAS-CoV-2 dans les cellules et n'induit pas de variant. (95)

Au total, l'analyse des sources de diffusion montre une prédominance du réseau Twitter® dans le partage des articles sur la méfloquine et une typologie démographique touchant particulièrement le grand public (87 % en moyenne). Le score d'attention altmetric moyen de ces 5 études est de 135. L'impact géographique pour ces études et leurs caractéristiques sont résumés dans le Tableau VI.

Tableau VI Récapitulatif des données des 5 articles traitant de méfloquine ayant le score d'attention Altmetric le plus élevé et leur impact sur Google trends pour la recherche « mefloquine » pour la zone géographique « France » et pour l'intervalle de temps du 1^{er} août 2019 au 1^{er} août 2021

	En faveur ou en défaveur de l'usage de la chloroquine l'HCQ	Score d'Attention Altmetric	Index de l'intérêt sur Google Trends® 0-100	Impact sur la courbe Google Trends	Principaux Pays « impactés ». Via Altmetric	Méthode
22/02/2020	En faveur	87	14	↑	Brésil, Royaume-Uni, USA	Essai in-vitro
13/08/2020	En faveur	229	0	=	USA, Australie, France	Essai in-vitro
20/11/2020	En faveur	19	5	=	Japon, USA, Royaume-Uni	Essai in-vitro
30/04/2021	En faveur	229	6	↑	Australie, USA, Japon	Essai in-vitro
21/07/2020	En faveur	109	13	↑	France, Brésil, USA	Essai in-vitro

6.3. ANALYSE

Sur la figure 27 ci-après, nous observons l'évolution de l'intérêt général de la population française pour le terme « méfloquine » exprimée via Google Trends mais aussi l'évolution du nombre d'effets indésirables déclarés pour la méfloquine sur la même période allant du 1^{er} août 2019 au 1^{er} août 2021.

Sur cette figure, nous identifions alors deux points de rupture dans la courbe de Google Trends situés le : 15 mars 2020 et le 05 avril 2020.

Concernant les déclarations de pharmacovigilance, nous identifions trois points de ruptures situés le : 25 novembre 2019, le 23 mars 2020 et le 22 juin 2020.

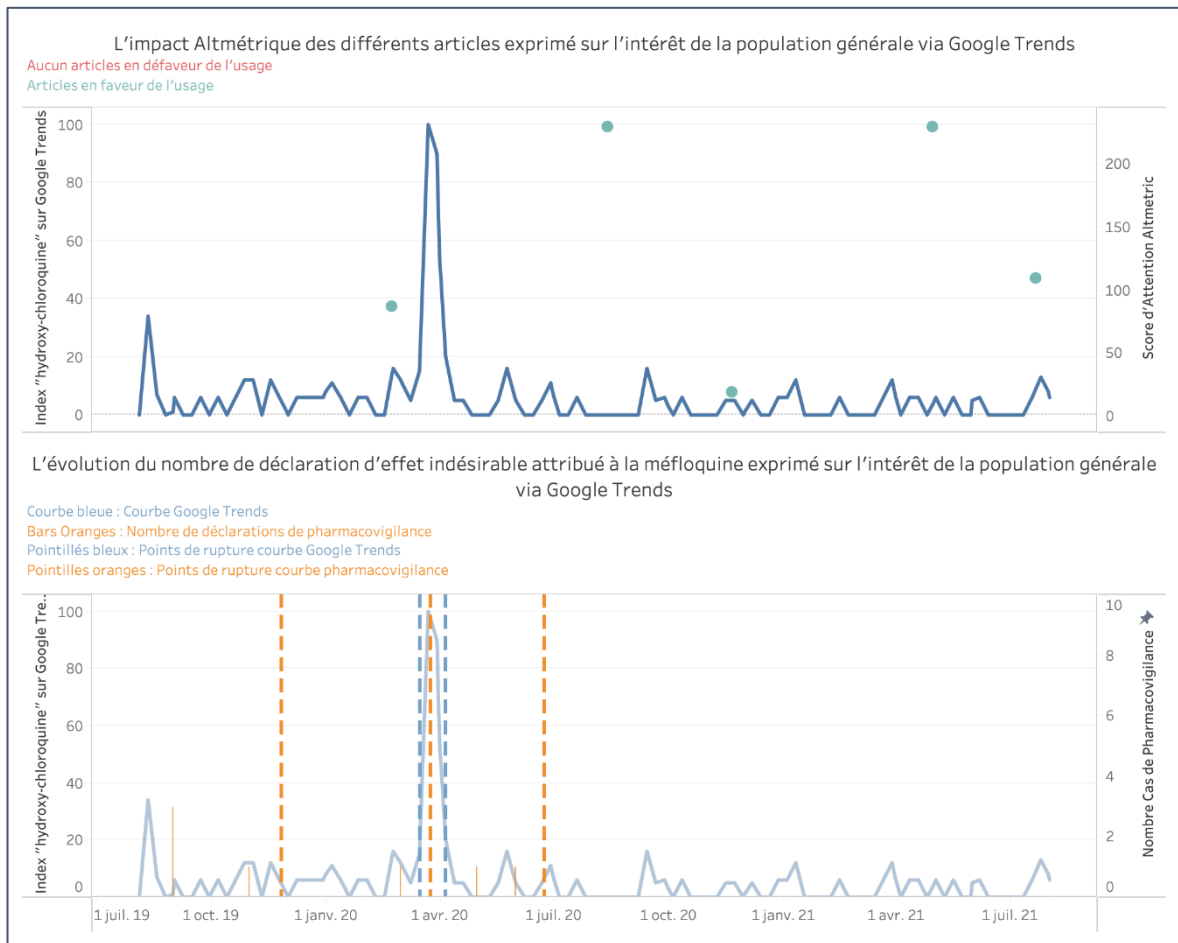


Figure 27 L'impact Altmétrique des différents articles exprimé sur l'intérêt général de la population française pour le terme « Mefloquine » via GT du 1er août 2019 au 1er août 2021 ainsi que l'évolution du nombre de déclarations de PV concernant la Mefloquine sur la même période et les points de rupture pour les courbes GT et PV. (96)

Concernant les points de ruptures dans les déclarations de pharmacovigilance. À la vue du faible nombre de déclarations mensuelles sur la période sélectionnée ≤ 3 , il semble délicat de parler de contemporanéité entre les points de ruptures des courbes de PV et de GT. Toutefois, nous observons bien une rupture de PV contemporaine à une rupture de GT, sans pour autant pouvoir en tirer une conclusion.

Également, il n'existe vraisemblablement aucune temporalité entre les variations des courbes GT et de PV et la publication des articles ayant eu le plus haut score d'attention altmetric.

La publication des articles traitant de la méfloquine est venue bien après la principale courbe d'intérêt sur GT.

L'intemporalité des publications et de l'intérêt de la population ne s'est pas limitée à l'intérêt simple via les recherches Google, mais aussi sur l'intérêt pour les articles d'actualité publiés par les organes de presse (Figure 28). En effet, nous observons un intérêt inconstant tout au long des deux années et inconditionné par la publication d'articles scientifiques.

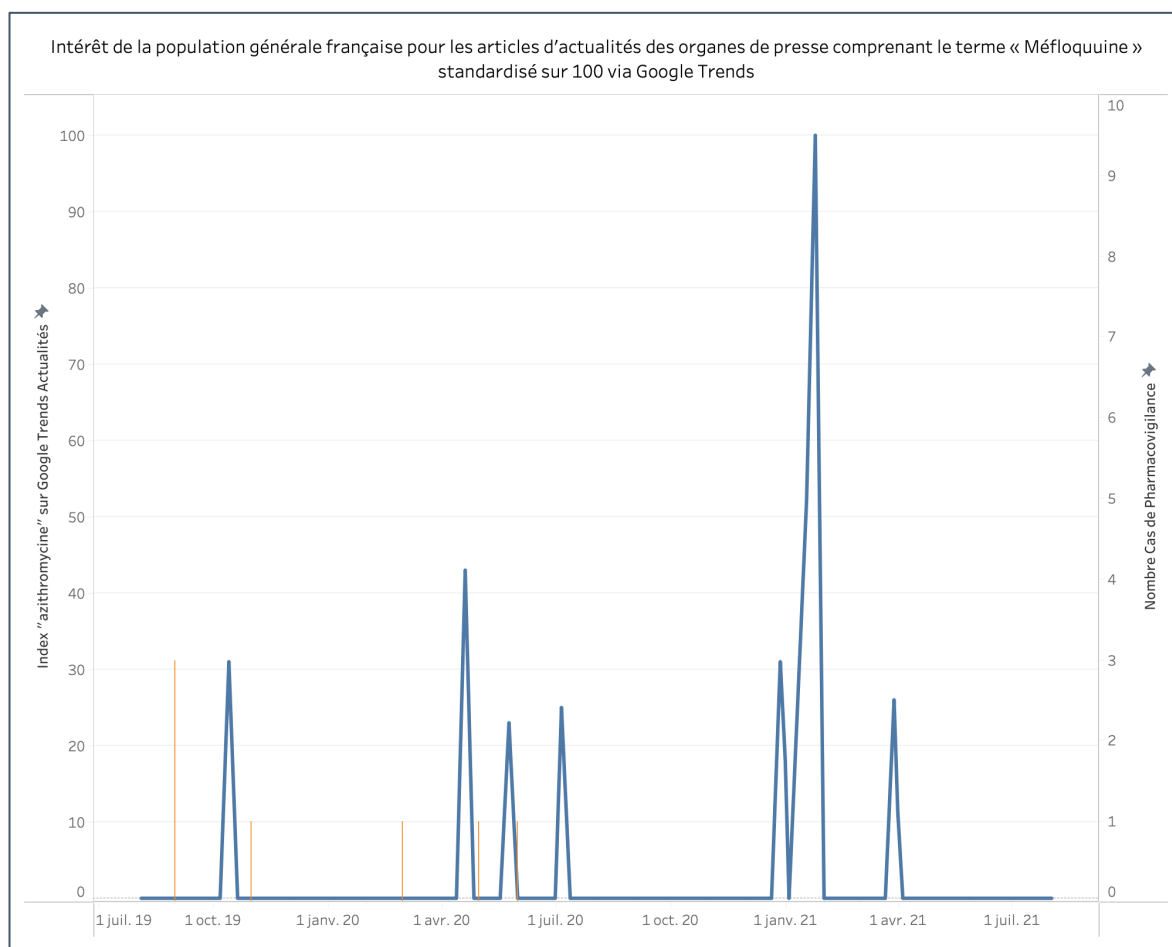


Figure 28 Intérêt de la population générale française pour les articles d'actualités des organes de presse contenant le terme « méfloquine » standardisé sur 100 via Google Trends.

Ainsi, sur l'année 2020, seules trois déclarations de pharmacovigilance concernant la méfloquine ont été effectuées sur le niveau national. Aucune déclaration n'a été effectuée sur les 8 premiers mois de l'année 2021.

Sur la base de ces observations, nous ne constatons aucune augmentation des effets indésirables liés à la méfloquine, nous ne constatons de même aucune augmentation de l'usage de cette molécule. (Figure 29).

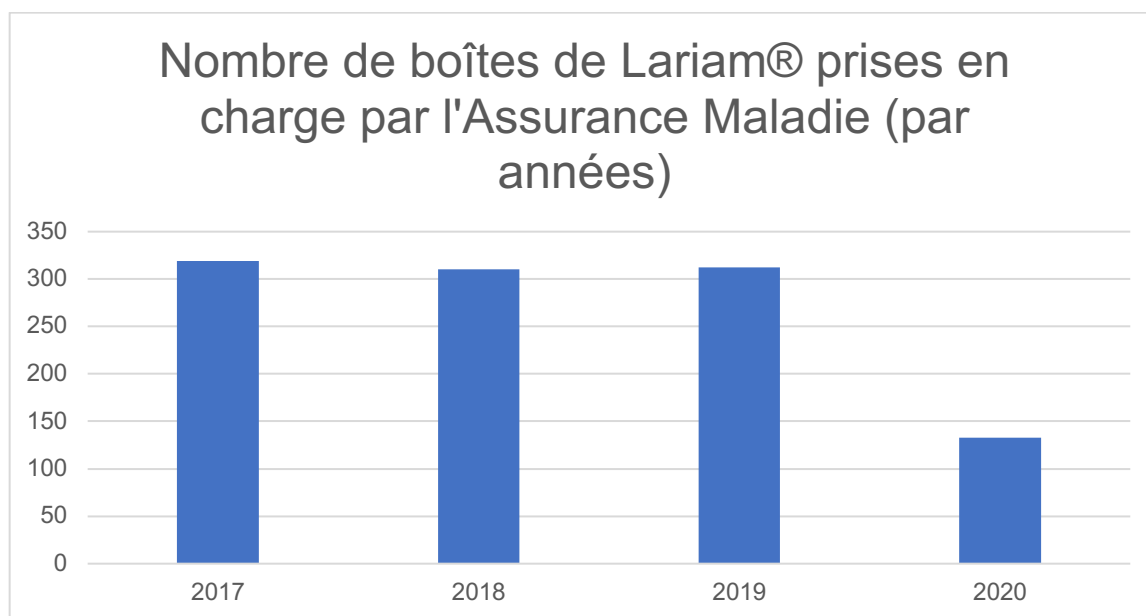


Figure 29 Nombre de boîtes de Larium® prises en charge par l'Assurance Maladie (Source : Open Medic)

En effet, l'année 2020 s'est accompagnée d'une baisse du nombre de boîtes de Larium®, générique de la méfloquine, prises en charge par l'Assurance Maladie.

Il existe, toutefois, une explication à cette baisse de prise en charge de boîtes de Larium® qui réside dans l'indication thérapeutique initiale du traitement. La méfloquine est indiquée dans la prophylaxie du paludisme donnée avant un voyage ou un séjour dans une zone géographique à risque d'infection par le paludisme. À la suite de l'épidémie de COVID-19, les voyages internationaux ont été à l'état d'arrêt sur une bonne partie de l'année 2020, limitant alors la prescription et la prise en charge de boîtes de méfloquine. D'autant plus que les conditions de prise en charge par l'Assurance Maladie sont bien documentées.

En ce qui concerne les Score d'Attention Altmetric pour les articles traitant de la méfloquine. Ces derniers ont été parmi les plus faibles des articles scientifiques traitant des molécules de

la COVID-19. Un des articles traitant de la méfloquine n'a pas dépassé le 20 en Score d'Attention Altmetric. Ainsi, l'impact des articles a eu une portée moindre et une attention peu élevée de la part de la population.

Il est à noter que la méfloquine est un médicament hautement surveillé, indiqué en dernière intention dans la prophylaxie du paludisme et dont les effets indésirables neuropsychiatriques sont redoutés. Cette composante fait de ce traitement un traitement moins accessible que d'autres molécules.

Nous pouvons par ailleurs expliquer l'augmentation de l'intérêt par la publication du premier article le 22 février qui a été suivi par la publication d'une note de l'Agence biomédicale fédérale russe affirmant avoir trouvé un traitement efficace contre le coronavirus basé sur la méfloquine. (97) Ces deux événements, liés à la publication de différents articles traitant de la méfloquine en pré-impression ont naturellement eu un impact sur l'intérêt de la population pour la méfloquine.

Sur ces observations, nous pouvons penser que la médiatisation de la méfloquine comme thérapeutique, n'ayant pourtant pas montré d'efficacité dans le traitement de la COVID-19, n'a conduit ni à une augmentation des niveaux d'utilisation dans la population générale ni à une augmentation des déclarations d'effets indésirables liés à cette molécule.

7. NICOTINE

7.1. PRESENTATION DE LA MOLECULE

La nicotine est un alcaloïde naturel présent dans le tabac. Largement utilisé à des fins récréatives comme stimulant et anxiolytique, mais également utilisé comme produit pharmaceutique dans le sevrage tabagique.

En France, l'intérêt porté à la nicotine dans le cadre de la pandémie de COVID-19 a commencé avec une publication affirmant qu'on observait moins de fumeurs dans la population des patients positifs au COVID-19 que dans la population générale (se basant sur les chiffres de 2018). (98)(99)

7.2. LES DIX PRINCIPALES PUBLICATIONS AYANT LE SCORE D'ATTENTION

ALTMETRIC LE PLUS ELEVE

Par ordre chronologique, les 10 articles ayant les plus hauts scores d'attention Altmetric sont les suivants :

- **Le 3 avril 2020**, publication d'une revue d'articles montrant que le risque de développer une forme grave de la COVID-19 est plus élevée chez les fumeurs que chez les non-fumeurs. (100)
- **Le 22 avril 2020**, un article travaillant sur un versant pharmacologique via une méta-analyse conclue à une efficacité de la nicotine dans la prévention ou le traitement de la COVID-19. (101)
- **Le 23 avril 2021**, publication des résultats d'une étude cas-témoins appariée concluant que le tabagisme a tendance à réduire le risque d'infection par le SRAS-CoV-2. (102)

- **Le 30 avril 2020**, publication d'un article travaillant sur une vue d'ensemble sur des articles en lien avec la nicotine et la COVID-19 dont la conclusion est que la nicotine permet de maîtriser la réaction inflammatoire due au COVID-19. (103)
- **Le 9 mai 2020**, publication d'une méta-analyse concluant que les résultats justifient une enquête sur les effets cliniques de la nicotine pharmaceutique sur la sensibilité, la progression et la gravité du COVID-19. (104)
- **Le 11 mai 2020**, une méta-analyse publie ses résultats concluants que le tabagisme est un facteur de risque de progression de la COVID-19. (105)
- **Le 13 août 2020**, publication des résultats d'une expérience de modélisation moléculaire concernant la nicotine et concluant qu'elle pourrait, comme agoniste cholinergique, protéger des formes graves du COVID-19. (106)
- **Le 9 janvier 2021**, publication des résultats d'une étude observationnelle transversale concluant que le tabagisme était associé à un risque plus faible de développer le COVID-19, mais ne peut pas être considéré comme une protection efficace contre l'infection. (107)
- **Le 17 février 2021**, publication des résultats d'une étude de simulations moléculaires dans un contexte de revue d'articles concluant que la nicotine peut avoir une valeur clinique dans le traitement de la COVID-19. (108)
- **Le 8 avril 2021**, publication d'une revue d'articles concluant que l'usage de la nicotine dans le traitement de la COVID-19 n'a pas été concluant. (109)

Au total, l'analyse des sources de diffusion montre une prédominance du réseau Twitter® dans le partage des articles sur la nicotine et une typologie démographique touchant particulièrement le grand public (84 % en moyenne). Le score d'attention altmetric moyen de ces 10 études est de 715. L'impact géographique pour ces études et leurs caractéristiques sont résumés dans le Tableau VII.

Tableau VII récapitulatif des données des 10 articles traitant de Nicotine ayant le score d'attention altmetric le plus élevé et leur impact sur Google trends pour la recherche « Nicotine » pour la zone géographique « France » et pour l'intervalle de temps du 1er août 2019 au 1^{er} août 2021

	En faveur ou en défaveur de l'usage de la chloroquine l'HCQ	Score d'Attention Altmetric	Index de l'intérêt sur Google Trends® 0-100	Impact sur la courbe Google Trends	Principaux Pays « impactés ». Via Altmetric	Méthode
03/04/2020	En défaveur	347	20	↑	USA, Arabie Saoudite, Australie	Revue d'articles
22/04/2020	En faveur	2123	63	↓	USA, Royaume-Uni, Afrique du Sud	Méta-analyse
23/04/2021	En faveur	301	50	↓	USA, Grèce, Royaume-Uni	Étude cas-témoins
30/04/2020	En faveur	684	20	↓	USA, Royaume-Uni, Espagne	Revue d'articles
09/05/2020	En faveur	416	18	=	USA, Australie, Canada	Méta-analyse
11/05/2020	En défaveur	1449	18	↓	Espagne, USA, Indonésie	Méta-analyse
13/08/2020	En faveur	176	13	=	USA, Royaume-Uni, Espagne	Modélisation moléculaire
09/01/2021	En faveur	99	16	↑	USA, Royaume-Uni, France	Étude observationnelle transversale
17/02/2021	En faveur	110	18	=	USA, Royaume-Uni, Allemagne	Simulation moléculaire
08/04/2021	En défaveur	1449	15	=	Espagne, USA, Indonésie	Revue d'articles

7.3. *ANALYSE*

Sur la figure 30, ci-après, nous observons l'évolution de l'intérêt général de la population pour le terme « Nicotine » exprimée via Google Trends mais aussi l'évolution du nombre

d'effets indésirables déclarés pour la nicotine sur la même période allant du 1^{er} août 2019 au 1^{er} août 2021.

Sur cette figure, nous identifions alors deux points de rupture dans la courbe de Google Trends situés le : 29 mars 2020 et le 03 mai 2020.

Nous n'identifions, cependant, aucun point de rupture dans les déclarations de pharmacovigilance. Le nombre de déclarations de pharmacovigilance semble être resté relativement stable sur la période sélectionnée.

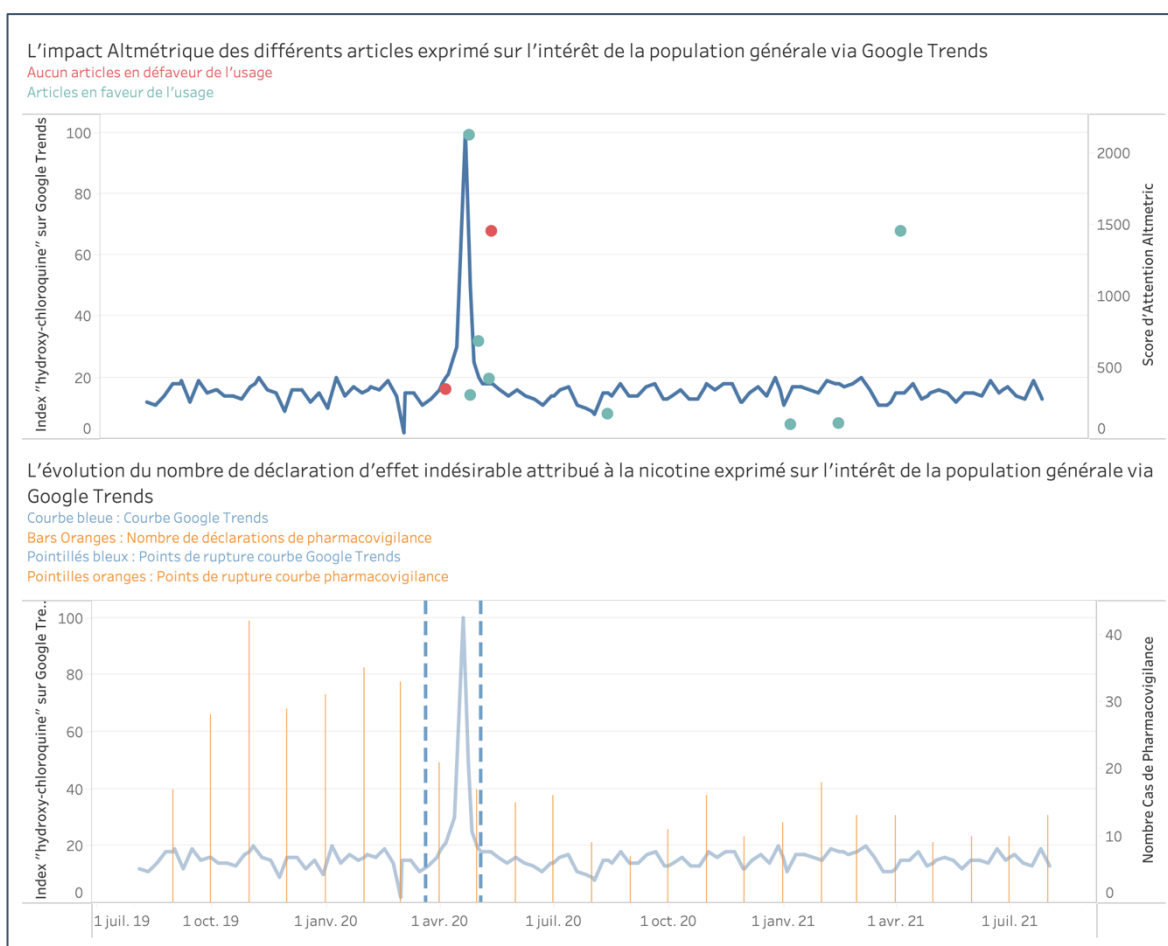


Figure 30 l'impact Altmétric des différents articles, exprimé sur l'intérêt général de la population française pour le terme « Nicotine » via Google Trends du 1er août 2019 au 1er août 2021 ainsi que l'évolution du nombre de déclarations de pharmacovigilance concernant la nicotine sur la même période. (110)

Sur ces observations, nous ne pouvons dire que l'intérêt de la population pour le terme « nicotine » se soit accompagné d'une augmentation des effets indésirables liés à la nicotine.

Différentes hypothèses peuvent expliquer le fait que le nombre de déclarations d'effets indésirables dus à la nicotine n'ait pas été modifié.

L'hypothèse la plus plausible est la publication de l'arrêté du 23 avril 2020 encadrant la délivrance des substituts nicotiniques en officine et suspendant leur vente sur internet. (111)

À savoir que seulement 25 jours séparent cet arrêté du point de rupture dans la suite de l'intérêt de la population générale pour la nicotine. De plus, 4 jours seulement séparent le pic de l'intérêt de la population pour la nicotine et la publication de l'arrêté.

Cet arrêté concernait tous les traitements nicotiniques de substitution qu'ils soient ou non en libre accès. Leur délivrance devait alors être inscrite dans le dossier pharmaceutique du patient, qu'elle fasse suite ou non à une prescription. Il était aussi demandé au pharmacien de s'assurer que le patient soit bien engagé dans une démarche de sevrage tabagique et, à défaut, le dissuade d'utiliser le traitement nicotinique de substitution.

À cet élément s'ajoute le fait que l'année 2020 n'a pas été accompagnée d'une baisse de consommation tabagique (figure 31). Le nombre de boîtes de traitements nicotiniques de substitution prises en charge par l'Assurance Maladie sur l'année 2020 est comparable à celui de 2019, alors qu'il était en augmentation sur les trois dernières années (figure 32).

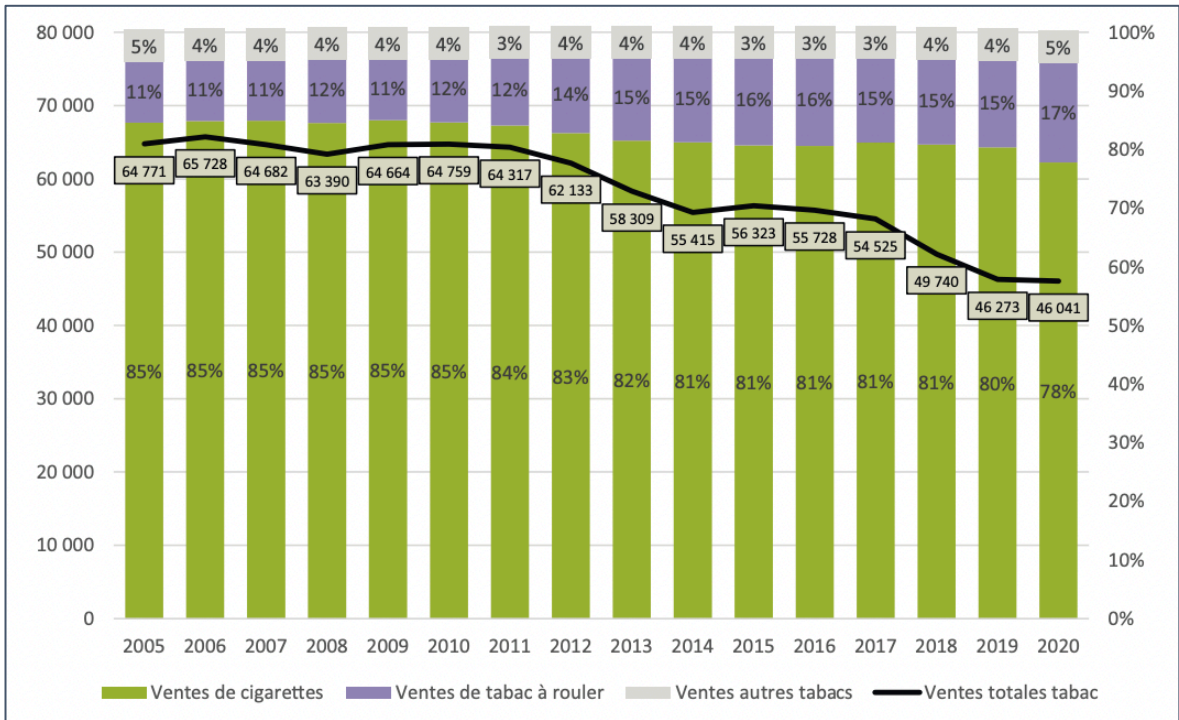


Figure 31 Ventes totales de tabac (en tonnes) et répartition entre cigarettes, tabac à rouler et autres tabacs. (source : Direction générale des Douanes et Droits indirects) (112)

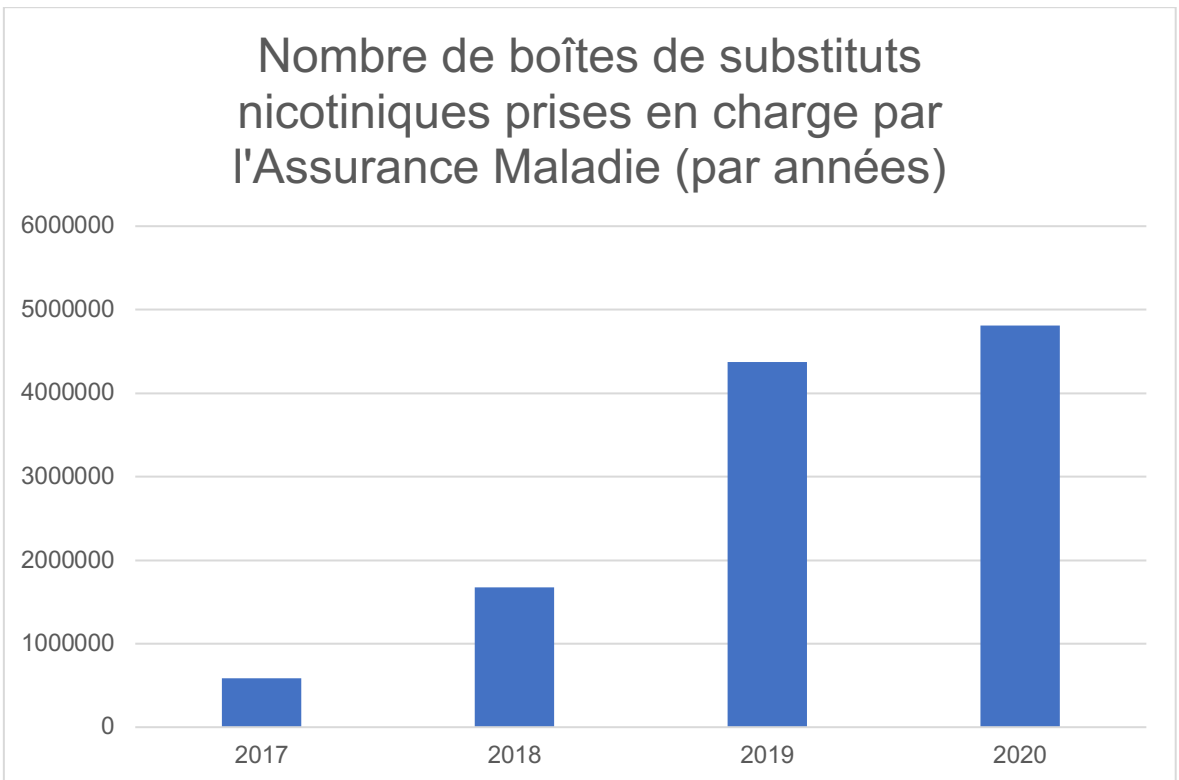


Figure 32 Nombre de boîtes de substituts nicotiniques prises en charge par l'Assurance Maladie (par années)

Ces données nous laissent suggérer que peu de nouveaux patients ont été introduits dans un protocole de substitution nicotinique sur l'année 2020. Nous pouvons expliquer ainsi la diminution des déclarations de pharmacovigilance sur l'année 2020.

Nous pouvons également penser au Score d'Attention Altmetric qui reste bas en comparaison aux autres articles traitant de thérapeutiques de la COVID-19. Compte-tenu du fait que le Score d'Attention Altmetric exprime l'engouement médiatique et social porté à un article, le fait d'avoir un score plus bas montre une diffusion moindre. En conséquence, un plus faible volume d'organes de presse a repris les différents articles pour en faire la communication. En effet, la moyenne du Score d'Attention Altmetric des 10 articles ayant concerné la nicotine est le plus haut Score d'Attention Altmetric est de 715 seulement, tandis que le score se chiffre en milliers voire dizaines de milliers pour des molécules telles que l'hydroxychloroquine, l'azithromycine, l'ivermectine et le Kaletra®.

Cependant, il existe bien une temporalité entre la publication des articles traitant de la nicotine et l'augmentation de l'intérêt pour cette dernière, les deux sont contemporains. Bien que cet événement ne se soit pas accompagné d'une augmentation de cas d'effets indésirables.

PARTIE 3 : DISCUSSION

Nous avons voulu, dans le cadre de ce travail, étudier l'impact d'une publication précoce des résultats d'études à propos de 7 molécules présentées comme possibles traitements de la COVID-19 sur l'intérêt de la population et la pharmacovigilance de celles-ci. À la suite de ce travail observationnel et descriptif, nous avons mis en évidence des points de ruptures dans le nombre de déclarations d'effets indésirables et dans l'intérêt standardisé de la population sur internet, qui apparaissent de manière concomitante aux premières publications scientifiques.

Pour l'ensemble de ces médicaments, à l'exception de la colchicine, un pic de recherche sur Google est concomitant à la première publication à fort score Altmetric suggérant une efficacité de ces traitements dans la COVID-19. Cependant, les publications suivantes, qu'elles soient en faveur ou en défaveur de la molécule, ne suscitent pas ou presque pas d'intérêt sur les recherches Google alors même qu'elles peuvent avoir suscité un très fort intérêt médiatique sur les réseaux sociaux. En effet, à partir de l'analyse Altmetric nous avons pu mettre en évidence que la majorité de la communication sur ces études a été réalisée sur Twitter et qu'il y a une dé-corrélation entre l'intérêt sur ces réseaux et sur internet en général. Le pic précoce d'intérêt pour le Kaletra® avant même la publication des résultats des études montre que la publication scientifique n'est pas la seule capable de provoquer un intérêt de la population.

D'autre-part, nous avons pu observer que la date de publication des articles influence, jusqu'à une certaine mesure, l'engouement médiatique sur ces derniers. L'influence fluctue lors des creux épidémiques du fait d'un moindre intérêt pour ces thématiques (figure 33). Les articles traitant de la colchicine ont eu une faible attention de la part du public, donc un Score d'Attention Altmetric bas. L'observation nous montre que le pic d'intérêt pour les

articles de la colchicine se situait entre deux grandes vagues épidémiques. A contrario, l'hydroxychloroquine, l'azithromycine et l'ivermectine ont eu leur pic d'intérêt observé sur Google Trends au tout début d'une vague épidémique, l'attention portée à ces articles fut importante. Nous pouvons penser que la nicotine et le Kaletra® ont eu un moindre engouement du fait que l'hydroxychloroquine et l'azithromycine aient capté la majorité de l'attention.

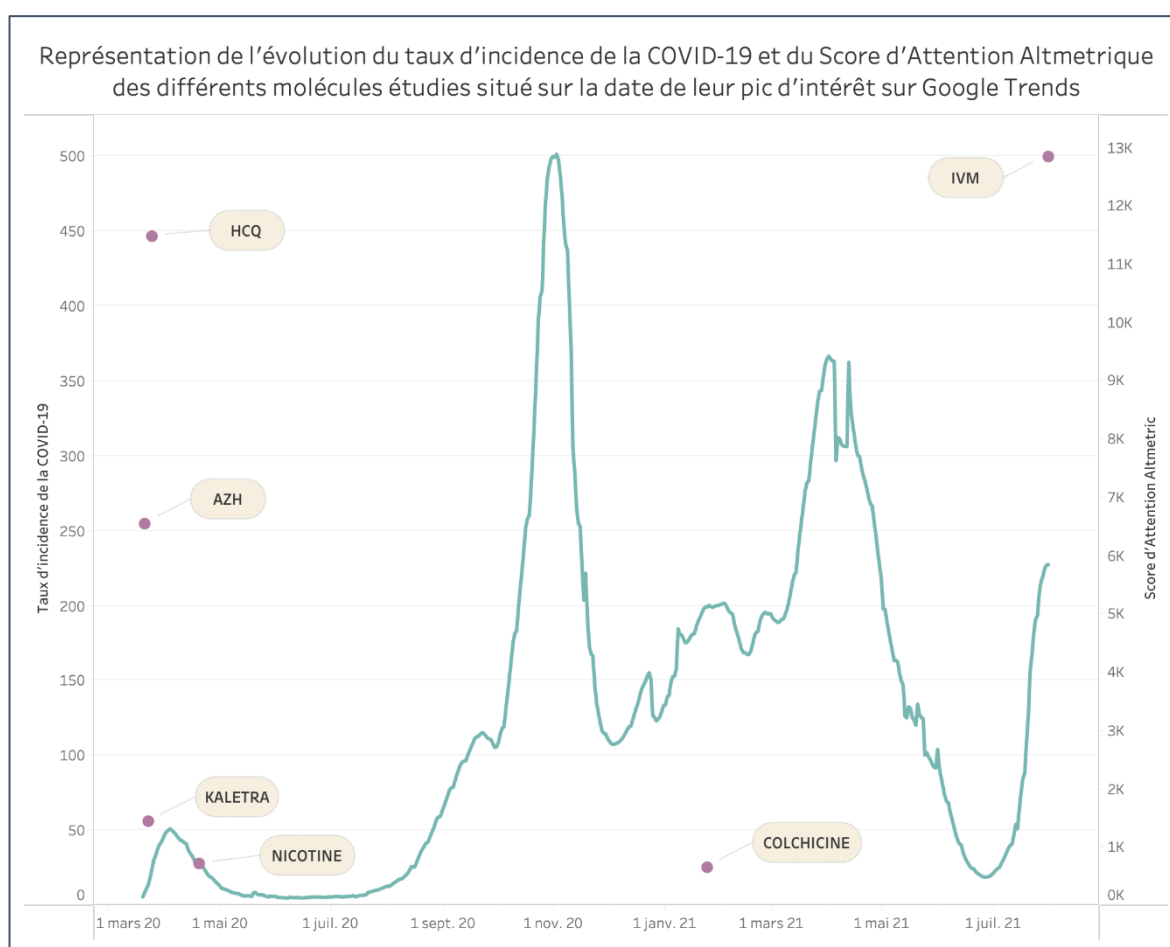


Figure 33 Représentation de l'évolution du taux d'incidence de la COVID-19 en France (Source Santé Publique France) et du Score d'Attention Altmétric des différentes molécules étudiées situées sur la date de leur pic d'intérêt sur Google Trends

Nous pouvons également penser que la nicotine et le Kaletra® ont eu un moindre engouement car le nombre d'articles publiés sur ces molécules était plus faible que le nombre d'articles publiés sur d'autres molécules. En effet, la méfloquine, pour laquelle très peu d'articles ont été publiés, a obtenu en moyenne un Score d'Attention Altmétric de 134 bien

que son pic d'intérêt se situe entre le Kaletra® et la nicotine. Une autre hypothèse concernant le Score d'Attention Altmetric concerne cette fois-ci l'engouement des personnalités publiques pour une molécule donnée. En effet, nous avons vu que l'hydroxychloroquine a fait l'objet d'une grande communication de la part de personnalités publiques et politiques. Cette médiatisation a pu avoir son impact sur l'attention portée envers les articles scientifiques concernant la molécule et en contrepartie augmenter son Score d'Attention Altmetric et donc son impact.

Par ailleurs, pour chaque médicament, le type d'étude scientifique ne semble pas corrélé à son score Altmetric et donc à son impact médiatique. Les plus hauts scores Altmetric par molécule sont liés à une méta-analyse pour la nicotine, à un essai in vitro pour la méfloquine, à un essai clinique négatif pour l'association lopinavir/ritonavir, à une méta-analyse pour l'ivermectine, à un essai clinique randomisé pour la colchicine, à un essai en ouvert pour l'azithromycine et à une étude observationnelle pour l'hydroxychloroquine. Cependant, ces scores diffèrent très largement entre ces molécules : 229 pour l'étude à plus fort impact médiatique pour la méfloquine et plus de 29000 pour l'ivermectine. Le score Google Trends étant standardisé par type de recherche nous ne pouvons estimer la quantité de recherches effectuées mais nous pouvons émettre l'hypothèse qu'elles sont corrélées aux scores Altmetric.

Nous avons mis en évidence des points de rupture dans les données de pharmacovigilance pour 3 molécules l'hydroxychloroquine, pour l'azithromycine et pour le Lopinavir/Ritonavir. Pour ces trois molécules, la rupture dans la suite définissant l'intérêt de la population précède celle du nombre de déclarations de pharmacovigilance. Treize jours seulement, en moyenne, ont été nécessaires pour que l'augmentation de l'intérêt de la population pour une de ces trois molécules soit suivie par une augmentation du nombre de déclarations mensuelles d'effets indésirables. La médiatisation précoce de ces trois molécules comme traitement pour

la COVID-19 a donc vraisemblablement joué un rôle dans l'augmentation de l'utilisation réelle de ces médicaments et donc du nombre de déclarations d'effets indésirables.

Les trois molécules ayant présenté une augmentation significative du nombre de déclarations d'effets indésirables sont les molécules médiatisées le plus précocement au cours de l'épidémie. Cette observation laisse penser à l'existence d'un facteur favorisant qu'est la crainte et l'appréhension d'un virus nouveau. En effet, il s'agit ici d'une question naturelle de vulnérabilité psychologique, la crainte d'un inconnu et le besoin de garder le contrôle sur la situation. Toutefois, la limite temporelle de notre travail ne nous permet pas de consolider ou non cette hypothèse. En effet, notre étude s'arrête avec le début de l'engouement médiatique et donc le pic d'intérêt pour l'ivermectine. Nous n'avons, à la date du 31 juillet 2021, observé aucune rupture dans la suite définissant les déclarations de pharmacovigilance pour l'ivermectine en France. Cependant, cette molécule a été très utilisée et recherchée dans la population aux États-Unis d'Amérique avec de nombreux cas d'intoxication rapportés.

(113)

Toutefois, lors de notre étude, nous avons observé d'autres éléments influençant l'évolution du nombre de déclarations d'effets indésirables. En effet, l'accessibilité d'un traitement peut considérablement conditionner son usage ou son détournement dans la population. Ce paramètre a notamment pu être observé avec la nicotine et les traitements de substitution nicotinique. Nous pouvons penser que l'encadrement de la délivrance de la nicotine a pu être un facteur limitant l'augmentation de l'usage de cette dernière. Cet élément s'applique également pour l'hydroxychloroquine et le Kaletra®. Le Kaletra® soumis à prescription initiale hospitalière a vu son volume de vente fluctuer à moindre importance que celui de l'hydroxychloroquine. Tandis que l'hydroxychloroquine, plus facilement accessible, a été victime de rupture de stock dans les pharmacies d'officine et chez les fournisseurs avant même qu'un décret régulant l'accessibilité de ce traitement puisse paraître.

Nous pouvons penser, à la suite de ce travail, que les données de pharmacovigilance peuvent être parfois un témoin de l'usage réel d'un médicament ou d'une molécule. Ces données pourraient également permettre d'appréhender le mésusage d'un traitement. En effet, nous avons observé une augmentation du nombre de boîtes prise en charge par l'Assurance Maladie pour l'hydroxychloroquine et pour l'azithromycine sur l'année 2020. Cette augmentation est surprenante du fait qu'une baisse aurait dû être observée compte-tenu des mesures de confinement. Nous savons que le confinement a eu une action sur la circulation des maladies infectieuses et a eu également une action sur la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde. (114–117) Ainsi, nous suggérons une utilité dans la surveillance des déclarations d'effets indésirables pour la surveillance du mésusage des certains traitements.

Enfin, plusieurs limites de notre travail peuvent être évoquées. Notre étude est observationnelle et aucun lien de cause à effet ne peut être démontré. Par ailleurs, nous n'avons analysé que les données françaises, les résultats ne peuvent donc pas être extrapolés aux autres pays.

PARTIE 4 : CONCLUSION

Nous avons mené une étude observationnelle concernant des molécules n'ayant pas montré une efficacité dans la prise en charge de la COVID-19 dans les essais cliniques robustes. Le but étant d'analyser l'impact de leur médiatisation précoce sur l'évolution du nombre de d'effets indésirables rapportés aux centres de pharmacovigilance les concernant.

En s'appuyant sur l'outil Almetric®, permettant l'analyse de l'attention portée à un article, et sur l'outil Google Trends®, permettant la mesure de l'intérêt de la population pour un terme précis, nous avons observé une contemporanéité entre la publication d'articles scientifiques et l'intérêt de la population pour ce médicament sur internet. Pour certaines de ces molécules, cet intérêt sur internet s'est traduit par une réelle consommation de ces médicaments et par une augmentation du nombre d'effets indésirables rapportés aux systèmes de pharmacovigilance.

Finalement, nous pouvons penser sur la base de ces observations que la surveillance des données de pharmacovigilance peut permettre, dans certains cas, d'appréhender la réelle utilisation d'un médicament et de son mésusage potentiel en l'absence de données de consommation. Cela est le cas avec l'hydroxychloroquine et l'azithromycine, deux molécules pour lesquelles le nombre de boîtes prises en charge par l'Assurance Maladie a augmenté pour l'année 2020 alors qu'une baisse aurait dû être observée sur cette année. De plus, ces données de pharmacovigilance permettent de prendre en compte le profil de sécurité de ces traitements ainsi que leur potentiel achat par des moyens détournés (marché noir, spécialités vétérinaires...).

Par ailleurs, plusieurs autres facteurs peuvent probablement impacter la réelle utilisation d'un médicament dans la population et l'incidence des effets indésirables rapportés dans les bases de pharmacovigilance : son accessibilité et son mode de prescription et de délivrance,

son profil de sécurité, la période à laquelle il est médiatisé, le nombre d'articles scientifiques le traitant et probablement la communication qu'en font des personnalités publiques.

THÈSE SOUTENUE PAR : M. Mohamed KALAAJI

TITRE :

IMPACT DE LA MÉDIATISATION PRÉCOCE DE TRAITEMENTS DE LA COVID-19, AVÉRÉS SANS EFFICACITÉ, SUR LES EFFETS INDESIRABLES RAPPORTÉS DANS LES BASES DE PHARMACOVIGILANCE.

CONCLUSION :

Nous avons mené une étude observationnelle concernant des molécules n'ayant pas montré une efficacité dans la prise en charge de la COVID-19 dans les essais cliniques robustes. Le but étant d'analyser l'impact de leur médiatisation précoce sur l'évolution du nombre de d'effets indésirables rapportés aux centres de pharmacovigilance les concernant.

En s'appuyant sur l'outil Almetric®, permettant l'analyse de l'attention portée à un article, et sur l'outil Google Trends®, permettant la mesure de l'intérêt de la population pour un terme précis, nous avons observé une contemporanéité entre la publication d'articles scientifiques et l'intérêt de la population pour ce médicament sur internet. Pour certaines de ces molécules, cet intérêt sur internet s'est traduit par une réelle consommation de ces médicaments et par une augmentation du nombre d'effets indésirables rapportés aux systèmes de pharmacovigilance.



Finalement, nous pouvons penser sur la base de ces observations que la surveillance des données de pharmacovigilance peut permettre, dans certains cas, d'appréhender la réelle utilisation d'un médicament et de son mésusage potentiel en l'absence de données de consommation. Cela est le cas avec l'hydroxychloroquine et l'azithromycine, deux molécules pour lesquelles le nombre de boîtes prises en charge par l'Assurance Maladie a augmenté pour l'année 2020 alors qu'une baisse aurait dû être observée sur cette année. De plus, ces données de pharmacovigilance permettent de prendre en compte le profil de sécurité de ces traitements ainsi que leur potentiel achat par des moyens détournés (marché noir, spécialités vétérinaires...).

Par ailleurs, plusieurs autres facteurs peuvent probablement impacter la réelle utilisation d'un médicament dans la population et l'incidence des effets indésirables rapportés dans les bases de pharmacovigilance : son accessibilité et son mode de prescription et de délivrance, son profil de sécurité, la période à laquelle il est médiatisé, le nombre d'articles scientifiques le traitant et probablement la communication qu'en font des personnalités publiques.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le :

**LE DOYEN
DE L'UFR DE PHARMACIE**

M. le Pr. Michel SÈVE



LE DIRECTEUR DE THESE



M. Charles KHOURI

LE TUTEUR UNIVERSITAIRE

M. Christophe RIBUOT



BIBLIOGRAPHIE

1. [En ligne]. À découvrir« L'information à tout prix », de Julia Cagé, Nicolas Hervé et Marie-Luce Viaud (Ina Editions, 2017) [cité le 26 octobre 2021]. Disponible: <https://presse.ina.fr/a-decouvrirlinformation-a-tout-prix-de-julia-cage-nicolas-herve-et-marie-luce-viaud-ina-editions-2017/>
2. [etude-sur-les-fake-news.pdf](http://www.heiderich.fr/etude-sur-les-fake-news.pdf) <http://www.heiderich.fr/etude-sur-les-fake-news.pdf>. [En ligne]. [cité le 26 octobre 2021].
3. Sumner P, Vivian-Griffiths S, Boivin J, Williams A, Venetis CA, Davies A, et al. The association between exaggeration in health related science news and academic press releases: retrospective observational study. *BMJ. British Medical Journal Publishing Group*; 2014;349:g7015. DOI: 10.1136/bmj.g7015
4. Yavchitz A, Boutron I, Bafeta A, Marroun I, Charles P, Mantz J, et al. Misrepresentation of Randomized Controlled Trials in Press Releases and News Coverage: A Cohort Study. *PLOS Med. Public Library of Science*; 2012;9(9):e1001308. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001308
5. Boutron I, Altman DG, Hopewell S, Vera-Badillo F, Tannock I, Ravaud P. Impact of Spin in the Abstracts of Articles Reporting Results of Randomized Controlled Trials in the Field of Cancer: The SPIIN Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol. Wolters Kluwer*; 2014;32(36):4120-6. DOI: 10.1200/JCO.2014.56.7503
6. Allcott H, Gentzkow M. Social Media and Fake News in the 2016 Election. *J Econ Perspect.* 2017;31(2):211-36. DOI: 10.1257/jep.31.2.211
7. News Use Across Social Media Platforms 2017. [En ligne]. Pew Research Center's Journalism Project 2017 [cité le 26 octobre 2021].
8. Talwar S, Dhir A, Singh D, Virk GS, Salo J. Sharing of fake news on social media: Application of the honeycomb framework and the third-person effect hypothesis. *J Retail Consum Serv.* 2020;57:102197. DOI: 10.1016/j.jretconser.2020.102197
9. Vosoughi S, Roy D, Aral S. The spread of true and false news online. *Science.* 2018;359(6380):1146-51. DOI: 10.1126/science.aap9559
10. [En ligne]. The science of fake news [cité le 27 octobre 2021]. Disponible: <https://www.science.org/doi/10.1126/science.aao2998>
11. Le HuffPost [En ligne]. 23 mai 2020. D'où vient l'obsession de Donald Trump pour l'hydroxychloroquine [cité le 27 octobre 2021]. Disponible: https://www.huffingtonpost.fr/entry/donald-trump-hydroxychloroquine-obsession_fr_5ec7efecc5b633a1d3310204
12. Twitter [En ligne]. Elon Musk sur Twitter [cité le 27 octobre 2021]. Disponible: <https://twitter.com/elonmusk/status/1239650597906898947>
13. [En ligne]. Application of unsupervised machine learning to identify and characterise hydroxychloroquine misinformation on Twitter - *The Lancet Digital Health* [cité le 27 octobre 2021]. Disponible: [https://www.thelancet.com/journals/landig/article/PIIS2589-7500\(20\)30318-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/landig/article/PIIS2589-7500(20)30318-6/fulltext)

14. Liu M, Caputi TL, Dredze M, Kesselheim AS, Ayers JW. Internet Searches for Unproven COVID-19 Therapies in the United States. *JAMA Intern Med.* 2020;180(8):1116-8. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.1764
15. Perez J, Roustit M, Lepelley M, Revol B, Cracowski J-L, Khouri C. Reported Adverse Drug Reactions Associated With the Use of Hydroxychloroquine and Chloroquine During the COVID-19 Pandemic. *Ann Intern Med.* American College of Physicians; 2021;174(6):878-80. DOI: 10.7326/M20-7918
16. The Altmetric score is now the Altmetric Attention Score. [En ligne]. Altmetric 2016 [cité le 12 août 2021].
17. Santé M des S et de la, Santé M des S et de la. Ministère des Solidarités et de la Santé [En ligne]. 15 novembre 2021. La pharmacovigilance [cité le 15 novembre 2021]. Disponible: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/la-surveillance-des-medicaments/article/la-pharmacovigilance>
18. Kass-Hout T, Xu Z, McMurray P, Park S, Buckeridge D, Brownstein J, et al. Application of Change Point Analysis to Daily Influenza-Like Illness Emergency Department Visits. *J Am Med Inform Assoc JAMIA.* 2012;19:1075-81. DOI: 10.1136/amiajnl-2011-000793
19. 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.* 2020;56(1):105949. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949
20. Chen Z, Hu J, Zhang Z, Jiang S, Han S, Yan D, et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. medRxiv. Cold Spring Harbor Laboratory Press; 2020;2020.03.22.20040758. DOI: 10.1101/2020.03.22.20040758
21. Magagnoli J, Narendran S, Pereira F, Cummings T, Hardin JW, Sutton SS, et al. Outcomes of hydroxychloroquine usage in United States veterans hospitalized with Covid-19. medRxiv. Cold Spring Harbor Laboratory Press; 2020;2020.04.16.20065920. DOI: 10.1101/2020.04.16.20065920
22. Geleris J, Sun Y, Platt J, Zucker J, Baldwin M, Hripesak G, et al. Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* Massachusetts Medical Society; 2020;382(25):2411-8. DOI: 10.1056/NEJMoa2012410
23. Mehra MR, Desai SS, Ruschitzka F, Patel AN. RETRACTED: Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *The Lancet.* Elsevier; 2020;0(0). DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31180-6
24. Boulware DR, Pullen MF, Bangdiwala AS, Pastick KA, Lofgren SM, Okafor EC, et al. A Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Postexposure Prophylaxis for Covid-19. *N Engl J Med.* Massachusetts Medical Society; 2020;383(6):517-25. DOI: 10.1056/NEJMoa2016638
25. Mehra MR, Ruschitzka F, Patel AN. Retraction—Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *The Lancet.* Elsevier; 2020;395(10240):1820. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31324-6
26. Arshad S, Kilgore P, Chaudhry ZS, Jacobsen G, Wang DD, Huitsing K, et al. Treatment with hydroxychloroquine, azithromycin, and combination in patients hospitalized with COVID-19.

Int J Infect Dis. Elsevier; 2020;97:396-403. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.06.099

27. Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG, Azevedo LCP, Veiga VC, Avezum A, et al. Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(21):2041-52. DOI: 10.1056/NEJMoa2019014
28. Derwand R, Scholz M, Zelenko V. COVID-19 outpatients: early risk-stratified treatment with zinc plus low-dose hydroxychloroquine and azithromycin: a retrospective case series study. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;56(6):106214. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106214
29. Google Trends. « Google Trends ». Recherche « hydroxy-chloroquine ». [En ligne].
30. [En ligne]. Open Medic : base complète sur les dépenses de médicaments interrégimes - data.gouv.fr [cité le 9 février 2022]. Disponible: <https://www.data.gouv.fr/fr/datasets/open-medic-base-complete-sur-les-depenses-de-medicaments-interregimes/>
31. [En ligne]. Actualité - L'ANSM sécurise l'accès aux traitements Plaquenil et Kaletra pour les patients atteints de maladie chronique - ANSM [cité le 9 février 2022]. Disponible: <https://ansm.sante.fr/actualites/lansm-securise-laces-aux-traitements-plaquenil-et-kaletra-pour-les-patients-atteints-de-maladie-chronique>
32. Franceinfo [En ligne]. 24 mars 2020. Coronavirus : le Plaquenil en rupture de stock dans les pharmacies [cité le 9 février 2022]. Disponible: https://www.francetvinfo.fr/sante/maladie/coronavirus/coronavirus-le-plaquenil-en-rupture-de-stock-dans-les-pharmacies_3882761.html
33. Le Quotidien du Pharmacien [En ligne]. Plaquenil : des mesures pour éviter les ruptures [cité le 9 février 2022]. Disponible: <https://www.lequotidiendupharmacien.fr/archives/plaquenil-des-mesures-pour-eviter-les-ruptures>
34. [En ligne]. azithromycine-et-covid-19.pdf [cité le 7 septembre 2021]. Disponible: <https://www.hug.ch/sites/interhug/files/structures/coronavirus/documents/azithromycine-et-covid-19.pdf>
35. Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, Wilberschied LA, Kumar J, Tesoriero J, et al. Association of Treatment With Hydroxychloroquine or Azithromycin With In-Hospital Mortality in Patients With COVID-19 in New York State. *JAMA*. 2020;323(24):2493-502. DOI: 10.1001/jama.2020.8630
36. Oldenburg CE, Pinsky BA, Brogdon J, Chen C, Ruder K, Zhong L, et al. Effect of Oral Azithromycin vs Placebo on COVID-19 Symptoms in Outpatients With SARS-CoV-2 Infection: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021;326(6):490-8. DOI: 10.1001/jama.2021.11517
37. Molina JM, Delaugerre C, Le Goff J, Mela-Lima B, Ponscarne D, Goldwirt L, et al. No evidence of rapid antiviral clearance or clinical benefit with the combination of hydroxychloroquine and azithromycin in patients with severe COVID-19 infection. *Med Mal Infect*. 2020;50(4):384. DOI: 10.1016/j.medmal.2020.03.006
38. Million M, Lagier J-C, Gautret P, Colson P, Fournier P-E, Amrane S, et al. Early treatment of COVID-19 patients with hydroxychloroquine and azithromycin: A retrospective analysis of 1061 cases in Marseille, France. *Travel Med Infect Dis*. 2020;35:101738. DOI: 10.1016/j.tmaid.2020.101738

39. Davido B, Lansaman T, Lawrence C, Alvarez J-C, Bouchand F, Moine P, et al. Hydroxychloroquine plus azithromycin: a potential interest in reducing in-hospital morbidity due to COVID-19 pneumonia (HI-ZY-COVID)? 20 mai 2020 [cité le 4 décembre 2021] p. 2020.05.05.20088757. Disponible: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.05.20088757v2>
40. Scholz M, Derwand R, Zelenko V. COVID-19 Outpatients – Early Risk-Stratified Treatment with Zinc Plus Low Dose Hydroxychloroquine and Azithromycin: A Retrospective Case Series Study. Preprints; 2020; DOI: 10.20944/preprints202007.0025.v1
41. Fiolet T, Guihur A, Rebeaud ME, Mulot M, Peiffer-Smadja N, Mahamat-Saleh Y. Effect of hydroxychloroquine with or without azithromycin on the mortality of coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* Elsevier; 2021;27(1):19-27. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.08.022
42. Google Trends [En ligne]. Google Trends. « Google Trends ». Recherche « Azithromycine ». [cité le 8 décembre 2021]. Disponible: <https://trends.google.fr/trends/explore?date=2019-08-01%202021-08-01&geo=FR&q=%2Fm%2F032n3z>
43. COVID-IHU-2-1.pdf. [En ligne]. [cité le 9 février 2022].
44. IHU Méditerranée-Infection. L'hydroxychloroquine et l'azithromycine comme traitement du COVID-19 [En ligne]. 2020 [cité le 9 février 2022]. Vidéo: 8:04 min. Disponible: <https://www.youtube.com/watch?v=SfiUIVpqHfE>
45. [En ligne]. Résumé des Caractéristiques du Produit COLCHICINE ` [cité le 9 décembre 2021]. Disponible: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0278160.htm>
46. Dalbeth N, Lauterio TJ, Wolfe HR. Mechanism of Action of Colchicine in the Treatment of Gout. *Clin Ther.* Elsevier; 2014;36(10):1465-79. DOI: 10.1016/j.clinthera.2014.07.017
47. Richter M, Boldescu V, Graf D, Streicher F, Dimoglo A, Bartenschlager R, et al. Synthesis, Biological Evaluation, and Molecular Docking of Combretastatin and Colchicine Derivatives and their hCE1-Activated Prodrugs as Antiviral Agents. *ChemMedChem.* 2019;14(4):469-83. DOI: 10.1002/cmdc.201800641
48. Worachartcheewan A, Songtawee N, Siriwong S, Prachayasittikul S, Nantasenamat C, Prachayasittikul V. Rational Design of Colchicine Derivatives as anti-HIV Agents via QSAR and Molecular Docking. *Med Chem Shariqah United Arab Emir.* 2019;15(4):328-40. DOI: 10.2174/1573406414666180924163756
49. Jackman RW, Rhoads MG, Cornwell E, Kandarian SC. Microtubule-mediated NF- κ B activation in the TNF- α signaling pathway. *Exp Cell Res.* 2009;315(19):3242-9. DOI: 10.1016/j.yexcr.2009.08.020
50. Deftereos SG, Giannopoulos G, Vrachatis DA, Siasos GD, Giotaki SG, Gargalianos P, et al. Effect of Colchicine vs Standard Care on Cardiac and Inflammatory Biomarkers and Clinical Outcomes in Patients Hospitalized With Coronavirus Disease 2019: The GRECCO-19 Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open.* 2020;3(6):e2013136. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.13136

51. Reyes AZ, Hu KA, Teperman J, Muskardin TLW, Tardif J-C, Shah B, et al. Anti-inflammatory therapy for COVID-19 infection: the case for colchicine. *Ann Rheum Dis*. BMJ Publishing Group Ltd; 2021;80(5):550-7. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-219174
52. Vrachatis DA, Giannopoulos GV, Giotaki SG, Raisakis K, Kossyvakis C, Iliodromitis KE, et al. Impact of colchicine on mortality in patients with COVID-19: A meta-analysis. *Hellenic J Cardiol*. 2021;62(5):374-7. DOI: 10.1016/j.hjc.2020.11.012
53. Tardif J-C, Bouabdallaoui N, L'Allier PL, Gaudet D, Shah B, Pillinger MH, et al. Efficacy of Colchicine in Non-Hospitalized Patients with COVID-19. 27 janvier 2021 [cité le 9 décembre 2021] p. 2021.01.26.21250494. Disponible: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.01.26.21250494v1>
54. Lopes MI, Bonjorno LP, Giannini MC, Amaral NB, Menezes PI, Dib SM, et al. Beneficial effects of colchicine for moderate to severe COVID-19: a randomised, double-blinded, placebo-controlled clinical trial. *RMD Open*. 2021;7(1):e001455. DOI: 10.1136/rmdopen-2020-001455
55. Manenti L, Maggiore U, Fiaccadori E, Meschi T, Antoni AD, Nouvenne A, et al. Reduced mortality in COVID-19 patients treated with colchicine: Results from a retrospective, observational study. *PLOS ONE*. Public Library of Science; 2021;16(3):e0248276. DOI: 10.1371/journal.pone.0248276
56. Mehta KG, Patel T, Chavda PD, Patel P. Efficacy and safety of colchicine in COVID-19: a meta-analysis of randomised controlled trials. *RMD Open*. BMJ Specialist Journals; 2021;7(3):e001746. DOI: 10.1136/rmdopen-2021-001746
57. Tardif J-C, Bouabdallaoui N, L'Allier PL, Gaudet D, Shah B, Pillinger MH, et al. Colchicine for community-treated patients with COVID-19 (COLCORONA): a phase 3, randomised, double-blinded, adaptive, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet Respir Med*. Elsevier; 2021;9(8):924-32. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00222-8
58. [En ligne]. Google Trends - Recherche « Colchicine » [cité le 23 décembre 2021]. Disponible: https://trends.google.fr/trends/explore?date=2019-08-01%202021-08-01&geo=FR&q=%2Fm%2F01_yv2
59. [En ligne]. Coronavirus : chiffres clés et évolution de la COVID-19 en France et dans le Monde [cité le 10 février 2022]. Disponible: <https://www.santepubliquefrance.fr/dossiers/coronavirus-covid-19/coronavirus-chiffres-cles-et-evolution-de-la-covid-19-en-france-et-dans-le-monde>
60. Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Res*. 2020;178:104787. DOI: 10.1016/j.antiviral.2020.104787
61. Ahmed S, Karim MM, Ross AG, Hossain MS, Clemens JD, Sumiya MK, et al. A five-day course of ivermectin for the treatment of COVID-19 may reduce the duration of illness. *Int J Infect Dis*. Elsevier; 2021;103:214-6. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.11.191
62. Chaccour C, Casellas A, Matteo AB-D, Pineda I, Fernandez-Montero A, Ruiz-Castillo P, et al. The effect of early treatment with ivermectin on viral load, symptoms and humoral response in patients with non-severe COVID-19: A pilot, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical

trial. *EClinicalMedicine*. Elsevier; 2021;32. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100720

63. López-Medina E, López P, Hurtado IC, Dávalos DM, Ramirez O, Martínez E, et al. Effect of Ivermectin on Time to Resolution of Symptoms Among Adults With Mild COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021;325(14):1426. DOI: 10.1001/jama.2021.3071
64. Kory P, Meduri GU, Varon J, Iglesias J, Marik PE. Review of the Emerging Evidence Demonstrating the Efficacy of Ivermectin in the Prophylaxis and Treatment of COVID-19. *Am J Ther*. 2021;28(3):e299-318. DOI: 10.1097/MJT.0000000000001377
65. Bryant A, Lawrie TA, Dowswell T, Fordham EJ, Mitchell S, Hill SR, et al. Ivermectin for Prevention and Treatment of COVID-19 Infection: A Systematic Review, Meta-analysis, and Trial Sequential Analysis to Inform Clinical Guidelines. *Am J Ther*. 2021;28(4):e434. DOI: 10.1097/MJT.0000000000001402
66. Roman YM, Burela PA, Pasupuleti V, Piscocoya A, Vidal JE, Hernandez AV. Ivermectin for the Treatment of Coronavirus Disease 2019: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin Infect Dis*. 2021;ciab591. DOI: 10.1093/cid/ciab591
67. Popp M, Stegemann M, Metzendorf M-I, Gould S, Kranke P, Meybohm P, et al. Ivermectin for preventing and treating COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev*. John Wiley & Sons, Ltd; 2021;(7). DOI: 10.1002/14651858.CD015017.pub2
68. Santin AD, Scheim DE, McCullough PA, Yagisawa M, Borody TJ. Ivermectin: a multifaceted drug of Nobel prize-honoured distinction with indicated efficacy against a new global scourge, COVID-19. *New Microbes New Infect*. 2021;43:100924. DOI: 10.1016/j.nmni.2021.100924
69. Behera P, Patro BK, Padhy BM, Mohapatra PR, Bal SK, Chandanshive PD, et al. Prophylactic Role of Ivermectin in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection Among Healthcare Workers. *Cureus*. Cureus; 2021;13(8). DOI: 10.7759/cureus.16897
70. [En ligne]. #099 le KALETRA® (Lopinavir/Ritonavir) est-il efficace pour prévenir ou traiter la COVID-19 ? [cité le 12 décembre 2021]. Disponible: <https://sfpt-fr.org/covid19-foire-aux-questions/1195-099-le-kaletra%C2%AE-lopinavir-ritonavir-est-il-efficace-pour-pr%C3%A9venir-ou-traiter-une-infection-au-covid-19>
71. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. Massachusetts Medical Society; 2020;382(19):1787-99. DOI: 10.1056/NEJMoa2001282
72. Gérard A, Romani S, Fresse A, Viard D, Parassol N, Granvullemin A, et al. “Off-label” use of hydroxychloroquine, azithromycin, lopinavir-ritonavir and chloroquine in COVID-19: A survey of cardiac adverse drug reactions by the French Network of Pharmacovigilance Centers. *Therapies*. 2020;75(4):371-9. DOI: 10.1016/j.therap.2020.05.002
73. Hung IF-N, Lung K-C, Tso EY-K, Liu R, Chung TW-H, Chu M-Y, et al. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir–ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial. *The Lancet*. Elsevier; 2020;395(10238):1695-704. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31042-4
74. Hraiech S, Bourenne J, Kuteifan K, Helms J, Carvelli J, Gainnier M, et al. Lack of viral

clearance by the combination of hydroxychloroquine and azithromycin or lopinavir and ritonavir in SARS-CoV-2-related acute respiratory distress syndrome. *Ann Intensive Care*. 2020;10(1):63. DOI: 10.1186/s13613-020-00678-4

75. Slomski A. No Benefit for Lopinavir–Ritonavir in Severe COVID-19. *JAMA*. 2020;323(20):1999. DOI: 10.1001/jama.2020.6793

76. Wang LY-T, Ng GYP. COVID-19 treatment with lopinavir–ritonavir resulting in sick sinus syndrome: a case report. *Eur Heart J - Case Rep*. 2020;4(F11):1-6. DOI: 10.1093/ehjcr/ytaa171

77. Horby PW, Mafham M, Bell JL, Linsell L, Staplin N, Emberson J, et al. Lopinavir–ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *The Lancet*. Elsevier; 2020;396(10259):1345-52. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32013-4

78. Schoergenhofer C, Jilma B, Stimpfl T, Karolyi M, Zoufaly A. Pharmacokinetics of Lopinavir and Ritonavir in Patients Hospitalized With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Ann Intern Med*. American College of Physicians; 2020;173(8):670-2. DOI: 10.7326/M20-1550

79. Reis G, Moreira Silva EA dos S, Medeiros Silva DC, Thabane L, Singh G, Park JJH, et al. Effect of Early Treatment With Hydroxychloroquine or Lopinavir and Ritonavir on Risk of Hospitalization Among Patients With COVID-19: The TOGETHER Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2021;4(4):e216468. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.6468

80. Arabi YM, Gordon AC, Derde LPG, Nichol AD, Murthy S, Beidh FA, et al. Lopinavir-ritonavir and hydroxychloroquine for critically ill patients with COVID-19: REMAP-CAP randomized controlled trial. *Intensive Care Med*. 2021;47(8):867-86. DOI: 10.1007/s00134-021-06448-5

81. [En ligne]. Google Trends - Recherche « Lopinavir/Ritonavir ». [cité le 23 décembre 2021]. Disponible: <https://trends.google.fr/trends/explore?date=2019-08-01%202021-08-01&geo=FR&q=%2Fm%2F0gg8tpd>

82. Match P. parismatch.com [En ligne]. Nouveau coronavirus : de nouveaux traitements à venir, pas de vaccin avant l'été [cité le 11 février 2022]. Disponible: <https://www.parismatch.com/Actu/Sante/Nouveau-coronavirus-de-nouveaux-traitements-a-venir-pas-de-vaccin-avant-l-ete-1671599>

83. vih.org [En ligne]. Des molécules anti-VIH à l'étude contre l'épidémie de Covid-19 [cité le 11 février 2022]. Disponible: <https://vih.org/20200220/les-molecules-anti-vih-a-la-rescousse-de-lepidemie-de-covid-19/>

84. Medscape [En ligne]. Combattre le Covid-19 : la piste des traitements déjà connus [cité le 11 février 2022]. Disponible: <http://francais.medscape.com/voirarticle/3605674>

85. VIDAL [En ligne]. Coronavirus : quelles pistes thérapeutiques ? [cité le 11 février 2022]. Disponible: <https://www.vidal.fr/actualites/24399-coronavirus-queelles-pistes-therapeutiques.html>

86. Bhatnagar T, Murhekar MV, Soneja M, Gupta N, Giri S, Wig N, et al. Lopinavir/ritonavir combination therapy amongst symptomatic coronavirus disease 2019 patients in India: Protocol for restricted public health emergency use. *Indian J Med Res*. 2020;151(2-3):184-9. DOI: 10.4103/ijmr.IJMR_502_20

87. [En ligne]. Meddispar - 3400938442014 - KALETRA [cité le 11 février 2022]. Disponible: [http://www.meddispar.fr/Medicaments/KALETRA-100-B-60/\(type\)/name/\(value\)/kalettra/\(cip\)/3400938442014#nav-buttons](http://www.meddispar.fr/Medicaments/KALETRA-100-B-60/(type)/name/(value)/kalettra/(cip)/3400938442014#nav-buttons)
88. vih.org [En ligne]. Le Covid-19 perturbe la prise en charge, le dépistage et la prévention du VIH [cité le 9 mars 2022]. Disponible: <https://vih.org/20201007/le-covid-19-perturbe-la-prise-en-charge-le-depistage-et-la-prevention-du-vih/>
89. [En ligne]. Médicaments remboursés dans le cadre de la rétrocession hospitalière - Retroced'AM - de 2017 à 2020 | L'Assurance Maladie [cité le 9 mars 2022]. Disponible: <https://assurance-maladie.ameli.fr/etudes-et-donnees/medicaments-retrocession-hospitaliere-retrocedam-2017-2020>
90. [En ligne]. #061 QU'EST-CE QUE LA MÉFLOQUINE ? EST-ELLE EFFICACE POUR PRÉVENIR OU TRAITER LA COVID-19 ? [cité le 12 décembre 2021]. Disponible: <https://sfpt-fr.org/covid19-foire-aux-questions/1131-061-qu-est-ce-que-la-mefloquine-est-elle-efficace-pour-prevenir-ou-traiter-l-infection-par-coronavirus>
91. Fan H-H, Wang L-Q, Liu W-L, An X-P, Liu Z-D, He X-Q, et al. Repurposing of clinically approved drugs for treatment of coronavirus disease 2019 in a 2019-novel coronavirus-related coronavirus model. *Chin Med J (Engl)*. 2020;133(9):1051-6. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000797
92. Gendrot M, Dufлот I, Boxberger M, Delandre O, Jardot P, Bideau ML, et al. Antimalarial artemisinin-based combination therapies (ACT) and COVID-19 in Africa: In vitro inhibition of SARS-CoV-2 replication by mefloquine-artesunate. *Int J Infect Dis*. Elsevier; 2020;99:437-40. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.08.032
93. Shionoya K, Yamasaki M, Iwanami S, Ito Y, Fukushi S, Ohashi H, et al. Anti-severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 (SARS-CoV-2) potency of Mefloquine as an entry inhibitor in vitro. *bioRxiv*; 2020. p. 2020.11.19.389726.
94. Shionoya K, Yamasaki M, Iwanami S, Ito Y, Fukushi S, Ohashi H, et al. Mefloquine, a Potent Anti-severe Acute Respiratory Syndrome-Related Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Drug as an Entry Inhibitor in vitro. *Front Microbiol*. 2021;12:989. DOI: 10.3389/fmicb.2021.651403
95. Sacramento CQ, Fintelman-Rodrigues N, Dias SSG, Temerozo JR, Silva A de PDD, Silva CS da, et al. Unlike Chloroquine, mefloquine inhibits SARS-CoV-2 infection in physiologically relevant cells and does not induce viral variants. *bioRxiv*; 2021. p. 2021.07.21.451321.
96. [En ligne]. Google Trends [En ligne]. Recherche «Méfloquine».Disponible: <https://trends.google.fr/trends/explore?date=2019-08-01%202021-08-01&geo=FR&q=%2Fm%2F019h7q>
97. [En ligne]. Russia claims it produces drug to treat COVID-19 [cité le 28 février 2022]. Disponible: <https://www.aa.com.tr/en/latest-on-coronavirus-outbreak/russia-claims-it-produces-drug-to-treat-covid-19-/1783292>
98. Miyara M, Tubach F, Pourcher V, Morelot-Panzini C, Pernet J, Haroche J, et al. Low incidence of daily active tobacco smoking in patients with symptomatic COVID-19. *Qeios*. 2020; DOI: 10.32388/WPP19W.3

99. [En ligne]. #135 J'AI ENTENDU PARLER DE LA NICOTINE DANS LA PRÉVENTION OU LE TRAITEMENT DU COVID-19. QU'EN EST-IL ? Y A T-IL DES ESSAIS CLINIQUES EN COURS À CE SUJET ? DOIS-JE UTILISER DES PATCHS DE NICOTINE POUR ME PROTÉGER DU VIRUS? [cité le 12 décembre 2021]. Disponible: <https://sfpt-fr.org/covid19-foire-aux-questions/1277-135-j-ai-entendu-parler-de-la-nicotine-dans-la-pr%C3%A9vention-ou-le-traitement-du-covid-19-qu-en-est-il-il-y-a-t-il-des-essais-cliniques-en-cours-%C3%A0-ce-sujet-dois-je-utiliser-des-patchs-de-nicotine-pour-me-prot%C3%A9ger-du-virus>
100. Berlin I, Thomas D, Le Faou A-L, Cornuz J. COVID-19 and Smoking. *Nicotine Tob Res.* 2020;22(9):1650-2. DOI: 10.1093/ntr/ntaa059
101. Changeux J-P, Amoura Z, Rey F, Miyara M. A nicotinic hypothesis for Covid-19 with preventive and therapeutic implications. *Qeios.* 2020; DOI: 10.32388/FXGQSB.2
102. Lee SC, Son KJ, Kim DW, Han CH, Choi YJ, Kim SW, et al. Smoking and the Risk of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection. *Nicotine Tob Res.* 2021;23(10):1787-92. DOI: 10.1093/ntr/ntab079
103. Farsalinos K, Niaura R, Le Houezec J, Barbouni A, Tsatsakis A, Kouretas D, et al. Editorial: Nicotine and SARS-CoV-2: COVID-19 may be a disease of the nicotinic cholinergic system. *Toxicol Rep.* 2020;7:658-63. DOI: 10.1016/j.toxrep.2020.04.012
104. Farsalinos K, Barbouni A, Niaura R. Systematic review of the prevalence of current smoking among hospitalized COVID-19 patients in China: could nicotine be a therapeutic option? *Intern Emerg Med.* 2020;15(5):845-52. DOI: 10.1007/s11739-020-02355-7
105. Patanavanich R, Glantz SA. Smoking Is Associated With COVID-19 Progression: A Meta-analysis. *Nicotine Tob Res.* 2020;22(9):1653-6. DOI: 10.1093/ntr/ntaa082
106. Farsalinos K, Eliopoulos E, Leonidas DD, Papadopoulos GE, Tzartos S, Poulas K. Nicotinic Cholinergic System and COVID-19: In Silico Identification of an Interaction between SARS-CoV-2 and Nicotinic Receptors with Potential Therapeutic Targeting Implications. *Int J Mol Sci. Multidisciplinary Digital Publishing Institute;* 2020;21(16):5807. DOI: 10.3390/ijms21165807
107. Paleiron N, Mayet A, Marbac V, Perisse A, Barazzutti H, Brocq F-X, et al. Impact of Tobacco Smoking on the Risk of COVID-19: A Large Scale Retrospective Cohort Study. *Nicotine Tob Res.* 2021;23(8):1398-404. DOI: 10.1093/ntr/ntab004
108. Oliveira ASF, Ibarra AA, Bermudez I, Casalino L, Gaieb Z, Shoemark DK, et al. A potential interaction between the SARS-CoV-2 spike protein and nicotinic acetylcholine receptors. *Biophys J. Elsevier;* 2021;120(6):983-93. DOI: 10.1016/j.bpj.2021.01.037
109. Tanmay S, Labrou D, Farsalinos K, Poulas K. Is SARS-CoV-2 Spike glycoprotein impairing macrophage function via $\alpha 7$ -nicotinic acetylcholine receptors? *Food Chem Toxicol.* 2021;152:112184. DOI: 10.1016/j.fct.2021.112184
110. [En ligne]. Google Trends - Recherche du terme « Nicotine » [cité le 23 décembre 2021]. Disponible: <https://trends.google.fr/trends/explore?date=2019-08-01%202021-08-01&geo=FR&q=nicotine>
111. [En ligne]. Arrêté du 23 avril 2020 complétant l'arrêté du 23 mars 2020 prescrivant les

mesures d'organisation et de fonctionnement du système de santé nécessaires pour faire face à l'épidémie de covid-19 dans le cadre de l'état d'urgence sanitaire - Légifrance [cité le 2 mars 2022]. Disponible: <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000041817219/>

112. Douchet M-A. Tabagisme et arrêt du tabac en 2020 - Observatoire français des drogues et des tendances addictives. :13. Disponible: https://www.ofdt.fr/ofdt/fr/tt_20bil.pdf

113. Temple C, Hoang R, Hendrickson RG. Toxic Effects from Ivermectin Use Associated with Prevention and Treatment of Covid-19. *N Engl J Med*. Massachusetts Medical Society; 2021;385(23):2197-8. DOI: 10.1056/NEJMc2114907

114. Queré B, Saraux A, Marhadour T, Jousse-Joulin S, Cornec D, Houssais C, et al. Impact de la pandémie à COVID-19 sur la prise en charge thérapeutique des patients présentant une polyarthrite rhumatoïde en Bretagne (France). *Rev Rhum Ed Francaise* 1993. 2022;89(1):102-4. DOI: 10.1016/j.rhum.2021.07.007

115. Mnif I, Ben Jemaa S, Feki A, Benchehida R, Ezzedine M, Kallel MH, et al. Polyarthrite rhumatoïde et Covid-19. *Rev Rhum*. 2021;88:A205-6. DOI: 10.1016/j.rhum.2021.10.337

116. Astruc A, Halioua B, Bombezin--Domino A, Wilczynski O, Radoszycki L. Étude en vie réelle sur l'impact de l'épidémie de la COVID-19 sur les patients atteints de maladies chroniques. 2021;14.

117. Bardoulat I, Launay T, Souty C, Vilcu A-M, Turbelin C, Guerrisi C, et al. Baisse de l'incidence de plusieurs maladies infectieuses en médecine générale depuis le début de la pandémie de COVID-19. *Rev DÉpidémiologie Santé Publique*. 2021;69:S87. DOI: 10.1016/j.respe.2021.05.009

*Faculté de Pharmacie,
Université Grenoble Alpes*



Serment de Galien



« En présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples, je jure :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque ».

IMPACT DE LA MÉDIATISATION PRÉCOCE DE TRAITEMENTS DE LA COVID-19, AVÉRÉS SANS EFFICACITÉ, SUR LES EFFETS INDESIRABLES RAPPORTÉS DANS LES BASES DE PHARMACOVIGILANCE.

RÉSUMÉ :

Ce travail est une étude observationnelle concernant des molécules n'ayant pas montré une efficacité dans la prise en charge de la COVID-19 dans les essais cliniques robustes. Le but étant d'analyser l'impact de leur médiatisation précoce sur l'évolution du nombre de d'effets indésirables rapportés aux centres de pharmacovigilance les concernant. En s'appuyant sur l'outil Almetric®, permettant l'analyse de l'attention portée à un article, et sur l'outil Google Trends®, permettant la mesure de l'intérêt de la population pour un terme précis, nous avons observé une contemporanéité entre la publication d'articles scientifiques et l'intérêt de la population pour ce médicament sur internet. Pour certaines de ces molécules, cet intérêt sur internet s'est traduit par une réelle consommation de ces médicaments et par une augmentation du nombre d'effets indésirables rapportés aux systèmes de pharmacovigilance. Finalement, nous pouvons penser sur la base de ces observations que la surveillance des données de pharmacovigilance peut permettre, dans certains cas, d'appréhender la réelle utilisation d'un médicament et de son mésusage potentiel en l'absence de données de consommation. Cela est le cas avec l'hydroxychloroquine et l'azithromycine, deux molécules pour lesquelles le nombre de boîtes prises en charge par l'Assurance Maladie a augmenté pour l'année 2020 alors qu'une baisse aurait dû être observée sur cette année. De plus, ces données de pharmacovigilance permettent de prendre en compte le profil de sécurité de ces traitements ainsi que leur potentiel achat par des moyens détournés (marché noir, spécialités vétérinaires...). Par ailleurs, plusieurs autres facteurs peuvent probablement impacter la réelle utilisation d'un médicament dans la population et l'incidence des effets indésirables rapportés dans les bases de pharmacovigilance : son accessibilité et son mode de prescription et de délivrance, son profil de sécurité, la période à laquelle il est médiatisé, le nombre d'articles scientifiques le traitant et probablement la communication qu'en font des personnalités publiques.

MOTS CLÉS : Pharmacovigilance, Effets Indésirables, Médiatisation, SARS-CoV-2, COVID-19, Google Trends, Almetric.

SPÉCIALITÉ : Officine