

République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



Université de Saad DAHLEB Blida-1

Faculté de Médecine

Département de la Pharmacie



Mémoire

En vue de l'obtention du Diplôme de :

Doctorat en pharmacie

Intitulé

**Les Directives Nationales dans le traitement anti Covid : Evaluation et
Suivi sur Terrain**

Présenté par : - BENAINI Hassina
- BENNOUR Somia

Soutenu le : .../.../2021

Devant le jury :

Encadreur : Dr. CHATER Fahed

Président : Dr. SERIDJ Nardjes

Examineur : Dr. LAALAOUI Youcef

MAA (Univ. Saad DAHLEB Blida-1)

MAA (Univ. Saad DAHLEB Blida-1)

MAA (Univ. Saad DAHLEB Blida-1)

Année universitaire : 2020/2021

Remerciements

Merci à Dieu, tout-puissant de m'avoir donné la force pour arriver jusque-là. Je remercie évidemment le président et les membres du jury pour avoir accepté d'évaluer mon travail

On voudrait dans un premier temps remercier, mon directeur de mémoire Docteur Chater Fahed, chef de service réanimation et anesthésie dans l'établissement hospitalier spécialisé en transplantation d'organes et tissus pour sa patience, sa disponibilité et surtout ses judicieux conseils, qui ont contribué à alimenter notre réflexion.

On tient à remercier les membres du jury Dr Laalaoui et de Dr Seridj Nardjes pour leur présence, pour leur lecture attentive de ma thèse ainsi que les remarques qu'ils m'adresseront lors de cette soutenance afin d'améliorer mon travail.

On tient à remercier toutes les personnes qu'ont contribuées à la rédaction de ce mémoire et au succès de mon stage.

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail :

A ma très chère mère : OUFFADJ Fatima autant de phrases aussi expressives soient-elles ne sauraient montrer le degré d'amour et d'affection que j'éprouve pour elle, celle qui m'a comblé avec sa tendresse et son amour tout au long de mon parcours, elle n'a jamais cessé de me soutenir et de m'encourager durant toutes les années de mes études, Puisse le plus puissant te donner santé bonheur et longue vie afin que je puisse te combler à mon tour.

A mon très cher père : Abdelkader autant de phrases aussi expressives soient-elles ne sauraient montrer ma gratitude et ma reconnaissance. Ta patience sans fin, ta compréhension et ton encouragement sont pour moi le soutien. Je te dois ce que je suis aujourd'hui et ce que serait demain et je ferai toujours de mon mieux pour rester ta fierté et ne jamais te décevoir, que dieu le tout puissant te préserve, t'accorde santé, bonheur, et te protège de tout mal.

A mes frères Mohamed, Ahmed, Moncef mes adorables neveux Abdelmalek et Ishak pour leur présence, pour leurs encouragements durant ces années d'études.

A ma chère sœur malgré la distance qui nous sépare merci d'être là quand ça ne va pas merci de me prêter ton épaule quand j'en ai besoin, j'ai toujours la chance de t'avoir à mes côtés, à ma belle-sœur qui m'a encouragé et qui n'a jamais hésité à me conseiller, merci à mes nièces Amira et Imane.

Merci à mes tantes et mes oncles, merci à mes grandes mères, à la mémoire de mon grand-père.

Merci à ma meilleure amie MEZIANI Soumia t'as su m'accompagner dans toutes les étapes de ma vie depuis le CEM jusqu'à maintenant, merci pour ton aide au quotidien, merci à toutes les amies et les personnes que j'aime.

BENAINI Hassina

Dédicaces

Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut... Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour, Le respect, la reconnaissance... Aussi, c'est tout simplement que

Je dédie cette Thèse...

A ma Chère Mère Nabila

A mon Père Yahiya

Dont le mérite, les sacrifices et les qualités humaines m'ont permis de vivre ce jour.

A mes Frères et mes sœurs

Oussama, Mouhamed, Ouarda,

Selma.

A Mon fiancé Billel

A tous les gens qui m'aiment.

BENNOUR Somia

TABLE DES MATIERES

Remerciements	I
Dédicaces	II
Résumé	III
Table des matières	IV
Liste des figures	VII
Liste des Tableaux	IX

INTRODUCTION GENERALE

Introduction générale.....	1
----------------------------	---

CHAPITRE I : PARTIE THEORIQUE

I.1. Introduction de la pandémie.....	5
I.2. Les coronavirus à travers l’histoire.....	6
I.3. Situation épidémiologique mondiale	7
I.4. Situation épidémiologique en Algérie.....	8
I.5. Armes thérapeutiques contre la covid-19.....	9
I.5.1. Chloroquine et hydroxychloroquine	10
I.5.1.1. Indication thérapeutiques	11
I.5.1.2. Hydroxychloroquine et la Covid-19	12
I.5.1.3. D’autres études	13
I.5.1.3.1. Solidarity	14
I.5.1.3.2. La nouvelle étude de Didier Raoult	15
I.5.2. Antiviraux	16
I.5.2.1. Le Remdesivir.....	17
I.5.2.1.1. Définition de Remdesivir	18
I.5.2.1.2. Remdesivir et la Covid-19.....	19
I.5.2.1.3.1. Essais randomisés en aveugle	20
I.5.2.1.4.2. Etude Solidarité.....	21
I.5.2.2. Lopinavir/Ritonavir	22
I.5.2.2.1. Définition de Lopinavir/Ritonavir.....	23
I.5.2.2.2. Lopinavir/Ritonavir et la Covid-19	24
I.5.3. Les corticoïdes	25
I.5.3.1. Définition des corticoïdes	27

I.5.3.2. Les corticoïdes et Covid-19	28
I.5.3.3.1. Les résultats préliminaires de l'étude Recovery.....	29
I.5.3.4. Les cinq essais et 02 études observationnelles sont de nouveau de preuve faible à intermédiaire.....	30
I.5.4. Les anti thrombotiques.....	31
I.5.4.1. Définition des anti thrombotiques.....	32
I.5.4.2. Les antis thrombotiques et la Covid-19	33
I.5.4.3. Prescrire un traitement anticoagulant chez les patients covid-19	34
I.5.5. L'oxygénothérapie	35
I.5.5.1. Définition de l'oxygénothérapie	36
I.5.5.2 : L'oxygénothérapie et covid-19.....	37
I.6. Directives ministérielles en Algérie	38

Chapitre II : Partie Pratique

II.1. Introduction	40
II.2. Méthodologie.....	40
II.3. Limite de l'étude.....	41
II.4. La population sondée.....	41
II.5. La réception des directives ministérielles.....	42
II.6. La dose de prescription de l'hydroxy chloroquine	43
II.7. La durée de prescription de l'hydroxy chloroquine.....	46
II.8. La vérification des contre-indications	47
II.9. Les paramètres de surveillances	48
II.10. la surveillance correcte des patients	49
II.11. Efficacité de l'hydroxy chloroquine	50
II.12. Conclusion	51
II.13. La prescription de l'azithromycine	52
II.14. La dose de l'azithromycine.....	53
II.15. La durée de l'azithromycine	54
II.16. L'association d'autre antibiotique	55
II.17. Les antibiotiques associent	56
II.18. Conclusion	57
II.19. Le remplacement de l'azithromycine	58
II.20. Les antibiotiques remplaçant l'azithromycine.....	59

II.21. Les antibiotiques fassent partie des recommandations nationales de traitement de la covid-19.....	60
II.22. Le moment de l'introduction des antibiotiques	61
II.23. Prise en considération les risques de résistances	62
II.24. Le temps de prescription de vitamine C et le zinc.....	63
II.25. La dose de vitamine	64
II.26. La dose du Zinc	65
II.27. La prescription de la vitamine D	66
II.28. La vitamine D fait partie du protocole thérapeutique de ministère de la santé	67
II.29. Demande de dosage de la vitamine D	68
II.30. La prescription d'anti thrombotique	69
II.31. Le moment de la prescription d'anti thrombotique	70
II.32. Les facteurs jouant un rôle pour la prescription d'anti thrombotique	71
II.33. La surveillance de l'efficacité des anti thrombotiques	72
II.34. La durée de prescription d'anti thrombotique	73
II.35. La prescription des corticoïdes	74
II.36. L'emploi des corticoïdes fassent partie des recommandations nationales de traitement de la covid-19.....	75
II.37. La date de la pandémie commence la prescription des corticoïdes	76
II.38. Le moment de la maladie commence la prescription des corticoïdes	77
II.39. Les corticoïdes prescrits et leurs posologies.....	78
II.40. La surveillance de l'efficacité des corticoïdes.....	79
II.41. La durée de prescription des corticoïdes	80
II.42. Procédure d'une dégression progressive de la corticothérapie.....	81

CONCLUSION GENERALE

Conclusion Générale	82
Références Bibliographiques.....	83

Listes des figures

Figure 1 : la répartition spatiale du nombre de cas confirmés et de décès de covid-19 par wilaya au juillet

Figure 2 : graphe des cas confirmés, décès, nouveaux cas et nouveaux décès en Algérie.

Figure 3 : graphe de l'évolution de nombre des cas confirmé et de décès par covid-19.

Listes des figures de la partie pratique

Figure 1 : la population sondée.

Figure 2 : le reçue des mises à jour des directives ministérielles en matière de traitement covid-19.

Figure 3 : la prescription de l'hydroxy chloroquine.

Figure 4 : la dose de prescription de l'hydroxy chloroquine.

Figure 5 : la durée de prescription de l'hydroxy chloroquine.

Figure 6 : vérification de la présence des contre-indications de l'hydroxy chloroquine.

Figure 7 : connaissance des paramètres de surveillance des patients sous l'hydroxy chloroquine.

Figure 8 : la disposition des moyens nécessaires pour la surveillance des patients sous l'hydroxy chloroquine.

Figure 9 : le jugement de la surveillance des patients sous l'hydroxychloroquine.

Figure 10 : l'hydroxychloroquine est efficace contre le SARS-CoV2.

Figure 11 : la prescription de l'azithromycine.

Figure 12 : la dose de l'azithromycine.

Figure 13 : la durée de l'azithromycine.

Figure 14 : association d'autre antibiotique à l'azithromycine.

Figure 15 : les antibiotiques associant à l'azithromycine.

Figure 16 : le remplacement de l'azithromycine.

Figure 17 : les antibiotiques remplaçant l'azithromycine.

Figure 18 : les antibiotiques utilisés autre que l'azithromycine fassent partie des recommandations nationales de traitement de la covid-19.

Figure 19 : le de l'introduction des antibiotiques autre que l'azithromycine.

Figure 20 : la prise en considération le risque de résistance.

Figure 21 : le temps de prescription de la vitamine C et le Zinc.

Figure 22 : la dose de prescription de la vitamine C.

Figure 23 : la dose de prescription de Zinc.

Figure 24 : la prescription de la vitamine D.

Figure 25 : la vitamine D fait partie de protocole thérapeutique du ministère algérien de la santé.

Figure 26 : la demande de dosage de la vitamine D.

Figure 27 : la prescription des anti thrombotique.

Figure 28 : le moment de la prescription des anti thrombotiques.

Figure 29 : les facteurs jouant le rôle pour la détermination de la dose des anti thrombotiques.

Figure 30 : la surveillance de l'efficacité des anti thrombotiques.

Figure 31 : la durée de prescription des anti thrombotiques.

Figure 32 : la prescription des corticoïdes.

Figure 33 : l'emploi des corticoïdes fassent partie des recommandations nationales de traitement de la covid-19.

Figure 34 : la date de la pandémie commence la prescription des corticoïdes.

Figure 35 : le moment de la maladie commence la prescription des corticoïdes.

Figure 36 : les corticoïdes prescrits et leurs posologies.

Figure 37 : la surveillance de l'efficacité des corticoïdes.

Figure 38 : la durée de prescription des corticoïdes.

Figure 39 : la procédure d'une dégression progressive de la corticothérapie.

Liste des Tableaux

I.1. Introduction

La covid19 est une pneumonie virale très contagieuse qui peut aller d'un syndrome grippal bénin à une détresse respiratoire sévère, suite à une contamination par un nouveau coronavirus nommé SARS-COV2.

Depuis la déclaration du tout premier cas en Chine, l'épidémie n'a cessé de prendre de l'ampleur avec un nombre de personnes atteintes en constante augmentation devenant au fil du temps une pandémie mondiale poussant l'organisation mondiale de santé à tirer la sonnette d'alarme dès le mois de janvier 2020, un mois après la déclaration du premier cas.

Tous les états membres de cette institution onusienne, dont l'Algérie, ont été appelés à considérer la covid19 comme une urgence de santé publique de portée internationale et d'intensifier les efforts de riposte y compris le renforcement de la surveillance, de la détection précoce et de la prévention de la propagation de l'infection.

A cet effet, le ministère algérien de la santé de la population et de la réforme hospitalière a mis en place un plan national pour lutter contre cette menace dont l'objectif principal est d'organiser les interventions du secteur de la santé en collaboration avec les autres secteurs à l'échelle nationale. Ce dispositif obéit aux principes directeurs suivants :

- **Evolutivité** : s'appuyer sur le plan de préparation à la pandémie de grippe H1N1 élaboré en 2009 accompagné d'ajustements nécessaires liés aux caractéristiques de ce nouvel agent.
- **Flexibilité** : le plan est réajusté par rapport au niveau du risque encouru par rapport à la situation interne ou en fonction de l'épidémie.
- **Adaptabilité** : il prend en compte la spécificité du système sanitaire du pays, ses capacités organisationnelles et ses moyens humains et matériels Afin d'assurer :
 - Une détection précoce de l'infection.
 - Un renforcement des mesures de prévention et le contrôle de l'infection en milieu des soins.
 - Une riposte nationale adaptée

Agent pathogène :

La Covid 19 est induite par un nouveau coronavirus dénommé SARS-CoV2. Il s'agit d'un virus à ARN simple brin, enveloppé, à symétrie hélicoïdale, appartenant à la famille des Coronaviridae genre beta coronavirus comme le SARS-CoV et le MERS-CoV. Il partage 80 % d'homologie avec le SARS-COV et 96 % avec un SARSCOV de chauves-souris. Il possède un

récepteur ACE2 similaire au SARS-COV et au coronavirus NL63 capable des multiplier dans l'épithélium respiratoire

Coronavirus humain (HCoV) :

Depuis les années 2000 la taxonomie de covid a été bien revue par l'ICTV (comité international de taxonomie virale). Actuellement le covid appartient à l'ordre de Nodivirales et à la famille de Coronaviridae, elle-même subdivisée en 2 sous familles les Coronavirinae et Torovirinae.

En 2009 les coronavirinae ont été devisé en 4 genres : alpha, bêta, gamma et delta coronavirus.

I.2. Les coronavirus à travers l'histoire

Les coronavirus, bien que décrits très tôt dans le siècle dernier chez l'animal, n'ont obtenu cette appellation qu'en 1971 à l'occasion de la publication dans le premier rapport de l'ICTV d'un article intitulé « description du COV chez le poulet en 1937 ». Ce dernier était appelé jusque-là IBV (infectious bronchitis virus maintenant appelé avian coronavirus).

Chez l'humain, les premiers coronavirus ont été isolé en culture cellulaire en 1965, à partir de sécrétions pulmonaires d'individus présentant une infection respiratoire aigüe. Ces isolats ont constitué pendant plus de 40 ans les seules souches prototypes de HCoV.

Ce dernier a été négligé en médecine humaine et n'était plus recherché dans les laboratoires de diagnostic virologique jusqu'en mars 2003, lorsque le coronavirus fût associé à la toute première pandémie du 21ème siècle : celle du syndrome respiratoire aigu sévère (sever acute respiratory syndrome-related coronavirus, SARS-Cov) ce qui lui a valu un important regain d'intérêt. Plusieurs souches ont été alors isolées à l'image des HCoV NL63 et HCoV HKU1, respectivement aux pays bas en 2004 (NL pour NETHERLAND) et à Hong Kong en 2005 (HKU pour Hong Kong University), ce qui a démontré le caractère ubiquitaire du virus, sa grande circulation à travers le monde et, donc, son haut potentiel pandémique.

Cette virulence a été une nouvelle fois confirmée en 2012 avec l'émergence du syndrome respiratoire du moyen orient (middle est respiratory syndrom coronavirus MERS CoV) en Arabie Saoudite.

I.3. Situation épidémiologique mondiale

La covid-19 apparait le 16 novembre 2019 à Wuhan, dans la province de Hubei avant de se propager dans le monde. Le 31 décembre 2019, le bureau de l'OMS a été informé de cas de

pneumonies d'origine inconnu, dans la ville de WUHAN, province de HUBIE. Un nouveau coronavirus responsable de cette maladie respiratoire, a été identifié le 7 janvier 2020 et a été dénommé « SARS COV2 » ,depuis l'apparition du premier cas le nombre des personnes atteintes commence à augmenter de plus en plus d'abord en Chine puis s'est étendu à d'autres pays, la plupart des cas étant associés à des voyages en provenance de la Chine.

Le 7 janvier 2020 les autorités chinoises ont déterminé que ces cas étaient provoqués par un nouveau coronavirus temporairement appelé « 2019 nCoV ». Le 11 janvier l'épidémie qui sévit dans le centre de la chine a fait le premier mort, sur les 41 patients diagnostiqués dans la ville de Wuhan (11 millions d'habitants). La province de Hubei est immédiatement coupée du reste de la Chine. Les autorités de Wuhan annoncent l'interdiction de la circulation des véhicules à moteur non essentiels à compter de minuit. Pékin ordonne des mesures nationales de dépistage dans les trains, les cars et les avions. Outre Wuhan, pratiquement toute la province du Hubei est désormais coupée du monde, portant le nombre total des habitants confinés à plus 56 millions.

Malgré cela, le 28 janvier, les premiers cas hors Chine sont enregistrés. Le Japon, la France et l'Allemagne confirment leur premier cas malade en lié au coronavirus. Plusieurs pays, dont l'Algérie, commencent alors à rapatrier leur ressortissant de Chine en leur imposant un confinement à leur retour au pays.

Le 30 Janvier 2020 l'épidémie a été déclarée comme étant « une urgence de santé public de portée internationale », plus haut niveau d'alarme de l'O.M.S., après une réunion entre le directeur général de l'OMS et le comité mondial des urgences le 22 puis le 23 janvier 2020. On avait alors signalé 98 cas sans aucun décès dans 18 pays en dehors de la Chine.

Le 2 février, un premier décès survient hors de Chine aux Philippines ce qui a eu pour effet de relancer les inquiétudes concernant la propagation à travers la planète de cette épidémie qui avait déjà fait plus de 300 morts en territoire chinois. Cette annonce est survenue alors qu'un nombre croissant de pays ont décidé la fermeture de leurs frontières aux personnes en provenance de Chine.

Le 7 février 2020, l'OMS parle de pénurie mondiale d'équipements de protection et prévient que le monde fait face à un manque chronique de cet équipement nécessaire à protéger le personnel de santé.

Le 14 février 2020, un premier mort est enregistré en Europe : la France fait état du premier décès dû au nouveau coronavirus en dehors d'Asie (un touriste chinois de 80 ans

hospitalisé en France depuis fin Janvier). Le bilan du COVID -19 a désormais dépassé les 1500 morts.

Le 19 février 2020, la barre des 2000 morts est dépassée. Plusieurs grandes entreprises mondiales redoutent un impact brutal sur leur activité et leurs résultats. On assiste à des annulations en cascade de salons internationaux, compétitions sportives et festivités. Tous les pays ont désormais suspendu les vols de et vers la chine. Malheureusement, les contaminations s'accroissent en Italie, Corée du sud et Iran.

Le 25 février : risque de pandémie d'après l'OMS, un premier cas au Tessin ; l'épidémie de pneumonie virale a atteint un « plateau » en chine mais le monde reste menacé de pandémie, averti l'OMS, alimentant une nouvelle journée de panique sur les marchés financiers. Le lendemain, le nombre de nouveaux cas dans le monde dépasse ceux en Chine.

Début mars 2020, plus de 100000 personnes sont déclarées infectées par le n-CoV à travers 91 pays différents et plus de 3400 personnes en sont décédées.

La Chine (sans les territoires de Hong Kong et Macao) seule comptait 80552 cas, dont 3042 décès. Ailleurs dans le monde ,19450 cas ont été recensés, dont 365 décès. Les pays les plus touchés après la Chine sont la Corée du sud (6284 cas, 42 décès), l'Iran (4747 cas, 124 décès), l'Italie (3858 cas, 148 décès) et la France (577 cas, 9 décès)

Le 8 mars 2020, le gouvernement italien ordonne la mise en quarantaine d'un quart de la population vivant dans le nord, et la fermeture dans tout le pays des cinémas, théâtres, discothèques et musées pour endiguer le coronavirus.

Le 11 mars 2020 l'OMS qualifie le COVID-19 de « pandémie ». Les frontières américaines se ferment progressivement à une trentaine de pays.

Le 13 mars 2020, l'OMS indique que désormais ce n'est plus la Chine mais l'Europe qui est « l'épicentre » de la pandémie. Plusieurs pays européens ferment leurs frontières et annoncent des mesures de confinement obligatoire. La libre circulation entre les pays de l'union européenne est désormais compromise.

Le 18 mars 2020, plus de 200000 cas sont recensés dans le monde. Le lendemain, l'Italie devient le pays totalisant le plus de décès (près de 3500). Les annonces de confinements nationaux ou locaux se multiplient.

Le 2 avril 2020, la barre du un million de cas est franchie alors que la moitié de l'humanité est confinée.

Le 11 avril, les Etats-Unis deviennent le premier pays touché au monde avec plus de 20000 morts et 500000 cas répertoriés. Dans le monde, la barre des 100000 morts est dépassée.

I.4. Situation épidémiologique en Algérie

Le 1er cas en Algérie a été notifié le 25 février 2020 dans une base de vie à Hassi Messaoud dans la wilaya de Ouargla. Il s'agit d'un ressortissant italien venu y travailler.

A partir du 2 mars 2020 un nouveau foyer a été détecté dans la wilaya de Blida suite à une alerte lancée par la France après la confirmation au COVID-19 de deux citoyens algériens résidant en France ayant séjourné en Algérie. Les investigations ont permis de détecter 16 cas dans la même famille.

L'Algérie enregistre ses deux premiers décès dû au coronavirus le 12 mars 2020 à Blida et Skikda. Le bilan fait alors état de 26 cas confirmés.

La propagation du virus se poursuit. Un premier cas est recensé dans la wilaya d'Alger, le 13 mars. Le lendemain, un troisième décès a été enregistré et la liste des contaminations s'allonge à 37 cas. Vingt-quatre heures plus tard, le bilan officiel fait état de 54 cas confirmés au SARS-COV2. Ce bilan ne prend pas en compte les cas détectés au scanner thoracique ou le manque flagrant de moyens de détection (notamment les réactifs PCR et les délais très longs dépassant parfois les 15 jours pour sa réalisation).

Le 22 mars, l'Algérie entre officiellement en phase 3 de la pandémie. Le bilan du jour fait état de 201 cas de contamination et 17 morts, soit une hausse de 62 cas confirmés et de deux morts par rapport au bilan de la veille. Progressivement, l'épidémie se propage pour toucher d'abord toutes les wilayas du nord, puis celles de l'intérieur et du sud du pays. Les contaminations augmentent en flèche et les décès se font nombreux.

Le 29 mars, le nombre cumulé des contaminations a atteint 511 cas et celui des décès a atteint 35 morts. Le dernier jour du mois de mars, 14 morts ont été recensés en 24 heures. Ce premier record quotidien porte le nombre total de décès à 58 morts au moment où le nombre cumulé des contaminations a atteint 716 cas. La wilaya de Blida, jusque-là considérée comme épiceutre de l'épidémie en Algérie a vu peu à peu l'infection freiner. Et c'est désormais la capitale Alger qui passe devant toutes les wilayas de pays. Alger ne quittera plus la pôle position en matière de nombre de cas déclarés et de décès.

Depuis l'épidémie s'est étendue à l'ensemble du territoire national avec une nette prédominance dans les wilayas du nord.

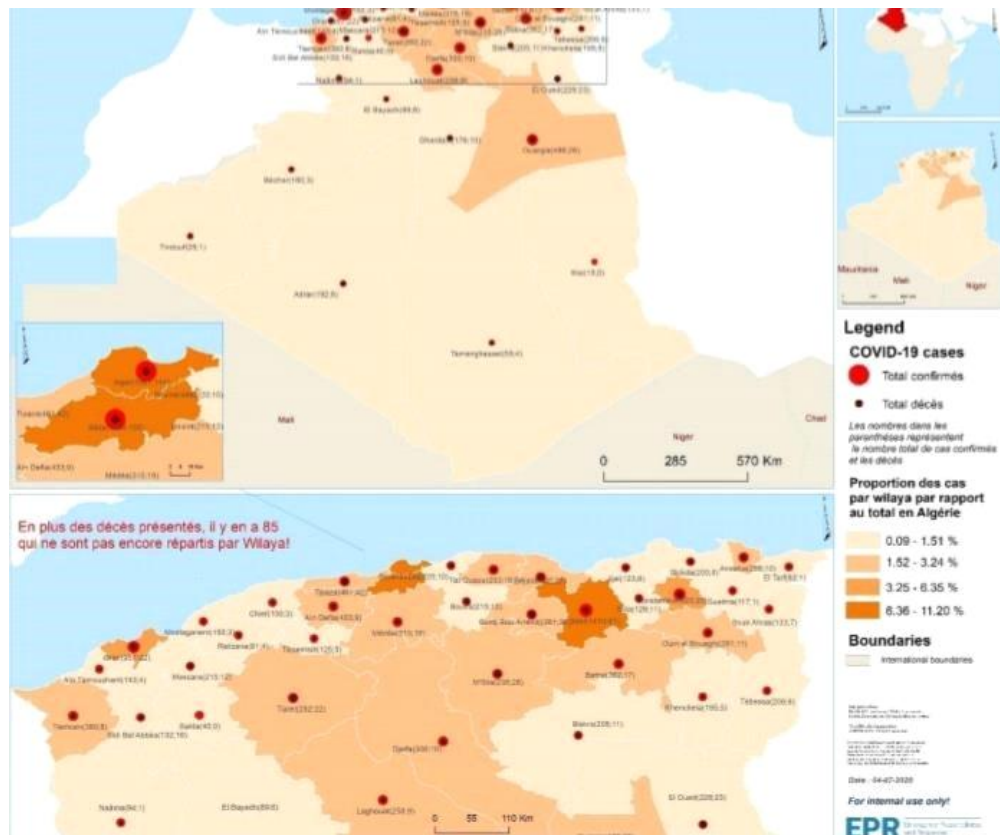


Figure n° 01. Répartition spatiale du nombre de cas confirmés et de décès de COVID-19 par wilaya au mois de juillet (durant la 2ème vague).

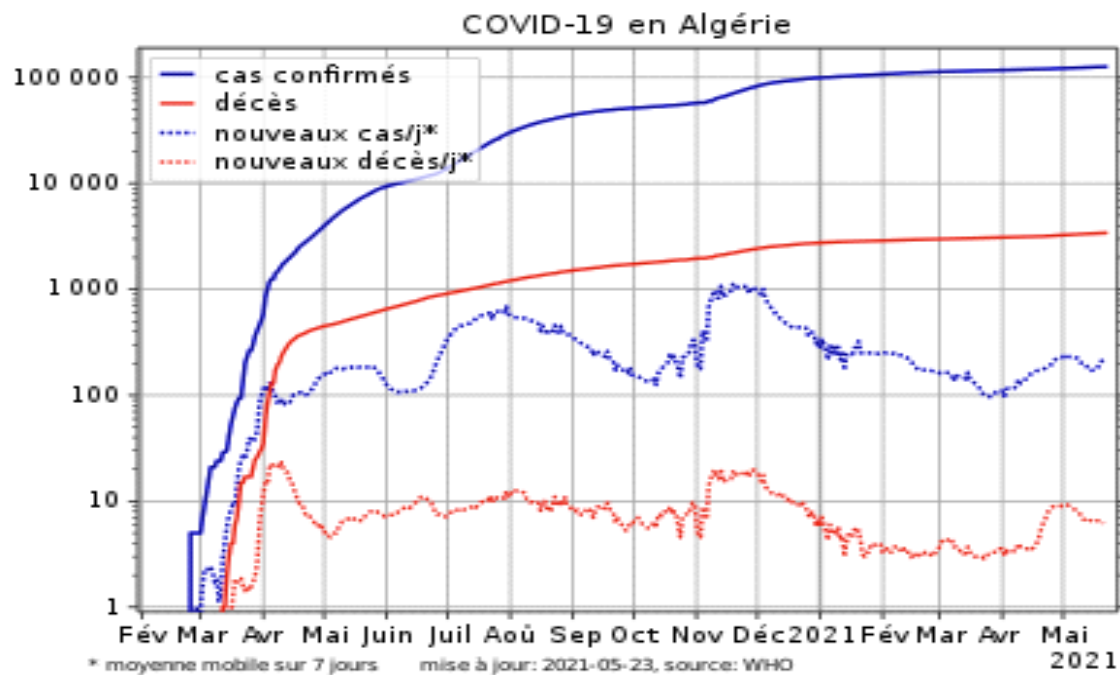


Figure n° 02.

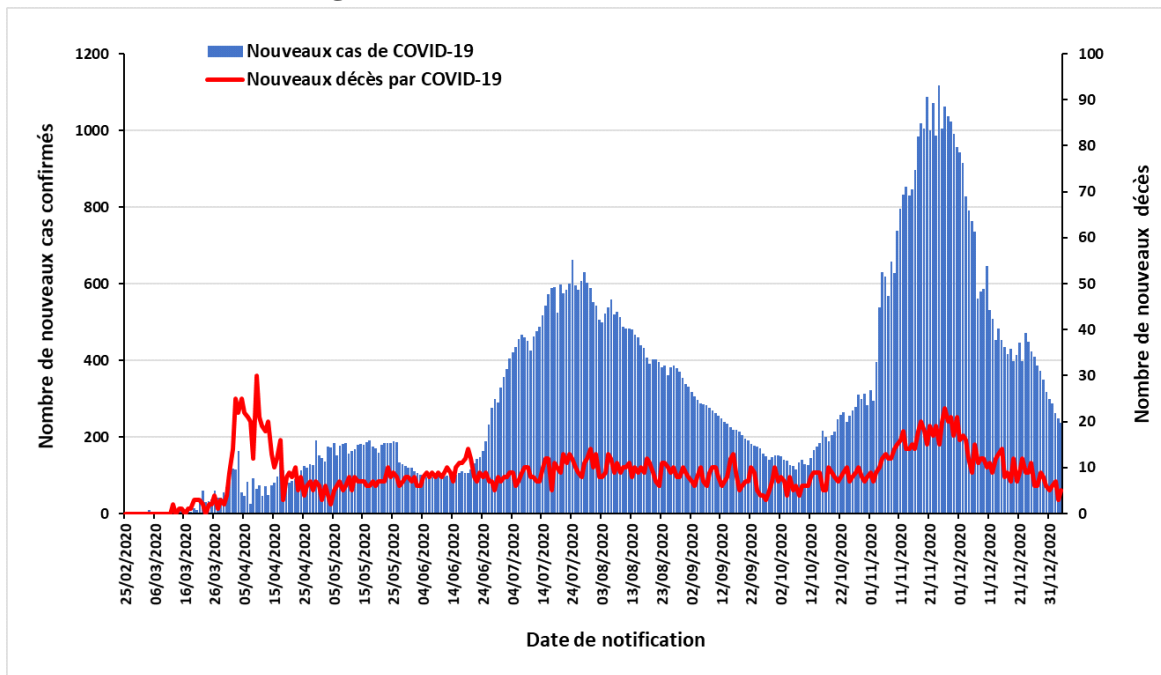


Figure n° 03. Graphe représentant l'évolution du nombre quotidien de cas confirmés et de décès par COVID-19 au 04 janvier 2021

Suite à cette crise qui a touché toute l'Algérie, le gouvernement algérien a pris progressivement une série de mesures générales visant à contenir la diffusion du virus. Ces mesures ont fait l'objet de textes et d'instructions ministérielles.

I.5. Armes thérapeutiques contre la covid-19

I.5.1. Chloroquine et hydroxychloroquine

L'hydroxychloroquine appartient à la classe des amino-4-quinoléines.

I.5.1.1. Indication thérapeutiques

- Traitement symptomatique d'action lente de la polyarthrite rhumatoïde.
- Lupus érythémateux discoïde.
- Lupus érythémateux subaigu.
- Traitement d'appoint ou prévention des rechutes des lupus systémiques.
- Prévention des lucites.

I.5.1.2. Hydroxychloroquine et la Covid-19

Le traitement par hydroxychloroquine chez les patients hospitalisés pour COVID-19 réduit-il la mortalité à J28 ? C'est ce à quoi a essayé de répondre l'essai contrôlé randomisé

RECOVERY, mené dans 176 hôpitaux du Royaume-Uni et qui a évalué les effets de plusieurs traitements potentiels dont l'hydroxychloroquine chez les patients hospitalisés avec COVID-19.

1561 patients ont été randomisés dans le bras hydroxychloroquine et 3155 dans le bras de soins standards. La posologie d'hydroxychloroquine était de 800 mg à H0 et H6 puis 400 mg à H12 (soit 2000 mg les 24 premières heures), suivie de 400 mg x 2/jour pendant 9 jours. Le critère de jugement principal était la mortalité à J28 après randomisation. Les critères de jugement secondaires étaient le délai avant la sortie de l'hôpital et un critère composite associant le décès ou l'initiation d'une ventilation mécanique invasive ou d'ECMO chez les patients qui ne recevaient pas de ventilation mécanique invasive au moment de la randomisation.

La moyenne (\pm déviation standard) d'âge des patients inclus était de $65,4 \pm 15,3$ ans. Parmi les patients inclus, 90% avaient une infection par le SARS-CoV-2 confirmée. Lors de la randomisation, 60% des patients étaient sous oxygénothérapie avec ou sans ventilation non invasive et 17% des patients étaient sous ventilation mécanique invasive (y compris sous ECMO). Le recrutement des patients dans le groupe hydroxychloroquine a été clôturé le 5 juin 2020 pour futilité.

A J28, 421 patients (27,0%) dans le groupe hydroxychloroquine et 790 (25,0%) dans le groupe standard de soins étaient décédés (Rate Ratio 1,09; IC95 [0,97-1,23], $P=0,15$). À noter, la fréquence d'utilisation de l'azithromycine ou d'un autre macrolide pendant la période de suivi était similaire dans le groupe hydroxychloroquine et le groupe standard de soins (18,6% vs 20,3%).

Ces résultats sur la population totale de l'essai étaient cohérents avec toutes les analyses en sous-groupes, c'est-à-dire en fonction de l'âge, du sexe, de l'ethnie, du temps écoulé depuis l'apparition de la maladie, du niveau d'assistance respiratoire et du risque prédit de mortalité à la randomisation.

Les résultats concernant les critères secondaires montrent que les patients du groupe hydroxychloroquine étaient moins susceptibles de sortir de l'hôpital vivants dans les 28 jours après randomisation que ceux du groupe de soins habituels (59,6% contre 62,9%; Rate Ratio 0,90; IC95 [0,83-0,98]).

Les patients traités avec hydroxychloroquine avaient plus de risque de décès ou d'instauration de ventilation mécanique invasive (30,7% vs 26,9%; Risk Ratio à 1,14; IC95 [1,03-1,27]).

Les patients dans le groupe hydroxychloroquine présentaient un sur-risque de décès de cause cardiaque ($0,4 \pm 0,2\%$) mais il n'a pas été constaté de sur-risque d'arythmie cardiaque.

L'essai a conclu à ce que le traitement par hydroxychloroquine des patients hospitalisés pour COVID-19 ne réduit pas la mortalité au vingt-huitième jour de suivi.

I.5.1.3. D'autres études

I.5.1.3.1. Solidarity

L'essai Solidarity est un essai Clinique randomisé multicentrique international lancé par l'OMS ayant recruté près de 11'266 patient's dans 405 sites hospitaliers de 30 pays. Les traitements comparés étaient remdesivir (n=2750), HCQ (n=954), lopinavir/ritonavir (n=1411), interféron bêta-1a (n=1412), et interféron + lopinavir (n=651), comparés à 4088 patients sous standards de soins. Les endpoints étaient : la mortalité, la nécessité d'une ventilation assistée et la durée du séjour à l'hôpital. Les résultats préliminaires (pré-print) publiés le 15 octobre 2020 ont révélé que les 4 traitements évalués n'avaient pas d'impact sur la mortalité globale à 28 jours, le début de la ventilation et la durée du séjour hospitalier des patients hospitalisés. Les taux de mortalité (95% IC et de nombres de morts de chaque médicament par rapport à son contrôle) étaient: HCQ RR=1,19 (0,89-1,59, p=0,23 ; 104/947 contre 84/906), Remdesivir RR=0,95 (0,81-1,11, p=0,50 ; 301/2743 contre 303/2708 témoin), Lopinavir RR=1,00 (0,79-1,25, p=0,97 ; 148/1399 contre 146/1372) et Interféron RR=1,16 (0,96-1,39, p=0,11 ; 243/2050 contre 216/2050).

Le 17 juin l'OMS avait annoncé le 17 juin l'arrêt du bras HCQ de l'essai Solidarity sur la base des données de l'étude qui n'indiquaient pas de réduction de la mortalité, ainsi que celles de l'étude Recovery, et d'une revue Cochrane des évidences. Le 4 juillet 2020, l'OMS avait accepté la recommandation du Comité directeur international de l'essai Solidarité de mettre fin aux bras HCQ et lopinavir/ritonavir.

I.5.1.3.2. La nouvelle étude de Didier Raoult

L'étude rétrospective publiée le 12 mai concernait 10 429 patients positifs à la COVID-19 traités en ambulatoire à l'hôpital de jour de l'IHU Méditerranée Infection en 2020. L'équipe de recherche tentait de déterminer si un traitement à base d'hydroxychloroquine et d'azithromycine (AZM) – un antibiotique habituellement utilisé pour combattre les maladies respiratoires –

pouvait réduire la mortalité chez les personnes infectées. Cette combinaison de médicaments est d'ailleurs surnommée « le protocole Raoult ».

Les auteurs de l'étude concluent qu'un traitement précoce de la COVID-19 avec le protocole Raoult est associé à une très faible mortalité. Parmi les 10 429 patients observés, 8315 ont été traités à l'hydroxychloroquine et à l'AZM, tandis que le reste des patients ont soit reçu uniquement de l'hydroxychloroquine, soit reçu uniquement de l'AZM, ou n'ont reçu aucun des deux médicaments.

Au total, 16 patients sont décédés, dont seulement 5 qui avaient été traités selon le protocole Raoult. Aucun des patients décédés n'avait moins de 60 ans.

Malgré tous les essais sur l'hydroxychloroquine ; il ne prouve pas son efficacité pour la lutte contre la covid-19

I.5.2. Antiviraux

Trois antiviraux en prise simultanée ont été proposés dans le traitement de la covid19. Le Remdesivir et le Lopinavir associé au Ritonavir.

I.5.2.1. Le Remdesivir

I.5.2.1.1. Définition de Remdesivir : Est le pro-médicament d'un analogue avec cyano-substitution en position 1' de l'adénosine ; sa forme triphosphate (RDV-TP), analogue de l'ATP, est utilisée comme substrat par les ARN polymérases virales dépendantes de l'ARN et bloque la synthèse d'ARN de manière retardée en position $i + 3$, i étant la position d'insertion du RDV-TP. Des activités antivirales ont été démontrées in vitro pour les coronavirus (MERS-CoV, SARS-CoV, SARS-CoV2) ainsi que d'autres virus ARN comme les Filoviridae et les Paramyoviridae notamment. Le remdesivir est qualifié d'antiviral à action directe.

Au niveau pharmacocinétique, le remdesivir est substrat in vitro des cytochromes P450 2C8, 2D6, et 3A, ainsi que des transporteurs OATP1B1 et P-glycoprotéine. In vitro, il inhibe le CYP3A, l'OATP1B1/3, BSEP, MRP4, and NTCP, et induit les CYP1A2 et 3A.

Des études d'interactions n'ont pas été conduites chez l'être humain, et le potentiel d'interactions médicamenteuses en clinique n'est donc pas connu. Les concentrations maximales sont atteintes 1.5-2h après une perfusion de 30 minutes IV. La liaison aux protéines plasmatiques est de 88%.

I.5.2.1.2. Remdesivir et la Covid-19**I.5.2.1.3.1. Essais randomisés en aveugle**

Beigel et al, NEJM : Essai randomisé contrôlé vs placebo multicentrique NIH NIAID ACTT-1(73 centres : Amérique du Nord, Europe et Asie) ayant évalué le remdesivir chez des adultes hospitalisés avec infection des voies respiratoires inférieures. La durée médiane de l'infection avant le début du traitement était de 9 jours; à noter que 28% des patients sous placebo nécessitaient une ventilation mécanique contre 23% chez les patients sous remdesivir. La posologie du remdesivir IV était de 200 mg .le premier jour suivi de 9 doses journalières de 100mg.

Le critère d'évaluation principal (changé en cours d'étude) était le temps requis pour une amélioration clinique basée sur échelle ordinale. L'essai a été « unblinded » et communiqué prématurément sur recommandation du Data Safety Monitoring Board (DSMB) après que 1'059 patients (538 sous remdesivir et 521 sous placebo) aient été déjà recrutés, à savoir le nombre initialement prévu, bien que tous n'eussent pas fini l'étude: le temps médian pour une amélioration était de 11 jours sous remdesivir (IC95% 9 à 12) vs 15 jours (IC95% 13 à 19) sous placebo.

Il faut noter que pour les patients sous ventilation mécanique, le remdesivir n'amenait pas une amélioration par rapport au placebo : le « hazard ratio » pour la mortalité était de 0.7 (IC95% 0.47 à 1.04) soit présentant une tendance en faveur du remdesivir mais pas statistiquement significative. En stratifiant par rapport à la sévérité de l'infection, le remdesivir s'est révélé plus favorable que le placebo jusqu'au stade de la ventilation, mécanique ou non, à ce stade-là, il n'y a ensuite plus de différence.

La conclusion des auteurs est que l'intérêt du traitement se manifeste avant une évolution trop sévère. Il n'y a pas eu de changement des résultats si la stratification était à moins de 10 jours ou à plus de 10 jours de durée de l'infection. Du point de vue tolérance et sécurité, les événements indésirables sérieux (SAE) avaient une fréquence de 21.1% sous remdesivir comparé à 27% sous placebo. Le taux d'arrêt pour des adverse events (AE) ou des AE sérieux (SAE) était similaire dans les deux groupes. La plupart des AE rapportés étaient probablement en lien avec l'atteinte clinique sous-jacente et le seul AE qui pourrait être plus fréquent avec le remdesivir apparaissait être une tendance à l'hyperglycémie.

Wang Y et al, Lancet : Etude chinoise randomisée contrôlée contre placebo multicentrique ayant recruté des adultes hospitalisés pour une infection COVID sévère avec moins de 94% de saturation d'O₂ et une pneumonie. Les patients étaient randomisés 2 : 1 / remdesivir : placebo.

Le remdesivir était administré à 200 mg le premier jour puis 100 mg par jour sur 9 jours. Un traitement en add-on de lopinavir-ritonavir, d'interféron ou de corticostéroïde était possible. L'endpoint primaire était une amélioration de 2 points sur une échelle ordinaire de sévérité de 6 points ou 2) une sortie d'hôpital. 237 patients ont été randomisés : 158 sous remdesivir et 79 sous placebo ; la puissance statistique requise pour cet essai se basait sur un recrutement total de 453 patients, la fin de l'épidémie en Chine a interrompu le recrutement. A noter qu'un peu plus de patients sous remdesivir étaient dans un état plus sévère d'infection nécessitant une ventilation mécanique non-invasive (18%) vs 12% dans placebo. La durée médiane de la maladie avant traitement était de 10 jours, à noter que 54% des patients sous remdesivir avaient une durée de plus de 10 jours de maladie comparée à 40% sous placebo. Bien que la tendance soit favorable, il n'y a pas eu d'amélioration statistiquement significative du temps d'amélioration (hazard ratio de 1.27 (IC 95% 0.89 à 1.80)) avec remdesivir vs placebo. La tendance était de plus forte magnitude, bien que non statistiquement significative, chez les patients avec une durée moins longue d'infection (< 10 jours) avec un hazard ratio de 1.52. La mortalité était similaire dans les deux groupes soit de 14% sous remdesivir et 13% sous placebo, avec une tendance à la réduction dans le sous-groupe traité dans les 10 jours post-début d'infection.

Il n'y a pas eu de différence dans la clairance de la charge virale entre les groupes. Une petite tendance à faire plus de rash cutané, nausée et de thrombocytopénie vs placebo était observée.

I.5.2.1.4.2. Etude Solidarity (Pan et al. 2020, pré-print)

L'OMS a mis en ligne le 15 octobre 2020 la prépublication de son essai randomisée contrôlée (405 hôpitaux, 30 pays) sur les traitements antiviraux reconvertis en traitement de COVID-19. Cette étude a enrôlé 11'266 patients dont 2'750 sous remdesivir, 954 sous hydroxychloroquine, 1'411 sous lopinavir, 651 sous interféron bêta 1 a et 4'088 sous un standard de soins.

Cette étude constitue la plus grande RCT sous remdesivir publiée à ce jour. L'endpoint primaire était la mortalité chez tous les patients (COVID modérés et sévères). Les endpoints secondaires étaient le besoin de ventilation et la durée de l'hospitalisation.

Le risque relatif de mortalité sous remdesivir était de 0,95 (0,81-1,11, $p=0,50$), ne montrant pas de réduction de la mortalité statistiquement significative (décès 11% sous remdesivir vs 11.2% groupe contrôle). Le remdesivir n'a par ailleurs pas été associé à une diminution de la durée d'hospitalisation ou du besoin en ventilation.

Recommandations de l'O.M.S : Le 20/11/2020, l'OMS a émis une recommandation «conditionnelle contre l'utilisation du remdesivir chez les patients hospitalisés », quelle que soit la gravité de la maladie, car il n'existe actuellement aucune preuve que le remdesivir améliore la survie.

I.5.2.2. Lopinavir/Ritonavir

I.5.2.2.1. Définition de Lopinavir/Ritonavir

Lopinavir/Ritonavir est un antirétroviral actif sur le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Le composant actif est le lopinavir, qui appartient à la famille des inhibiteurs de la protéase du VIH (antiprotéases). En bloquant cette enzyme, il empêche la reproduction du virus dans les cellules infectées, sans toutefois permettre son élimination. L'autre composant est le ritonavir, qui est également une antiprotéase, mais qui n'est pas utilisée dans cette association à une dose antivirale, mais à une dose permettant d'augmenter les concentrations du lopinavir dans l'organisme (effet dit de "booster").

Il est utilisé chez les adultes et les enfants de plus de 2 ans infectés par le VIH en association avec d'autres médicaments antirétroviraux.

I.5.2.2.2. Lopinavir/Ritonavir et la Covid-19

Deux grands essais ont testé l'efficacité et la sécurité de cette association dans la COVID-19 chez des patients hospitalisés : SOLIDARITY et DISCOVERY. Dans ces essais, on comparait sur les plans de l'efficacité et de la tolérance : le traitement standard (symptomatique), l'association lopinavir/ritonavir avec ou sans interféron bêta, l'hydroxychloroquine et le remdesivir.

Les résultats de l'essai : Depuis Juillet 2020, après avoir arrêté les inclusions dans le bras hydroxychloroquine, l'arrêt des inclusions a également été décidé dans les deux bras comportant cette association (associée ou non à l'interféron bêta), en raison d'une absence d'efficacité sur la mortalité à 28 jours et d'une augmentation de survenue d'évènements indésirables graves, notamment une détérioration de la fonction rénale chez le patient de réanimation. De plus, les

résultats de l'essai RECOVERY ont été publiés le 05 octobre dernier dans la revue médicale *The Lancet*. Il s'agissait d'un essai contrôlé, randomisé, en ouvert, multicentrique, évaluant différents traitements possibles dont l'association lopinavir/ritonavir. Entre le 19 mars 2020 et le 29 juin 2020, 1616 patients ont reçu cette association, et 3424 ont bénéficié du traitement standard (symptomatique).

Cet essai a conclu que ce traitement n'était pas associé à une réduction de la mortalité à 28 jours, ni de la durée d'hospitalisation, ni du risque d'aggravation en réanimation ou de décès

Ainsi, le 20 octobre 2020, la Haute Autorité de Santé statue : « A ce jour, la preuve d'efficacité du lopinavir/ritonavir dans le traitement de la COVID-19 n'est pas établie dans des études de phase III contrôlées, randomisées. Aucune recommandation préconise son utilisation en dehors d'un encadrement dans un essai clinique. »

L'Université d'Oxford, l'OMS et l'INSERM qui coordonnent respectivement les essais cliniques de grande envergure RECOVERY, SOLIDARITY et DisCoVeRY avaient annoncé en juillet 2020 un arrêt avec effet immédiat des inclusions de patients adultes hospitalisés pour COVID-19 sévère dans les groupes recevant le lopinavir/ritonavir. En effet, les résultats préliminaires de ces essais avaient montré que le lopinavir/ritonavir n'entraînait que peu ou pas de réduction de la mortalité, de l'initiation de la ventilation ou de la durée d'hospitalisation des patients hospitalisés pour une infection à COVID-19, par rapport aux soins standards. Par ailleurs, une fréquence significativement plus élevée d'augmentation de la créatinine, dont ni la sévérité ni les répercussions cliniques n'ont été présentées par l'INSERM, associée au lopinavir/ritonavir, a été observée dans l'essai DisCoVeRY ; toutefois ces données ne sont pas publiées à ce jour. Aucun patient n'est en outre décédé en raison de complications rénales ou hépatiques dans l'essai SOLIDARITY, quel que soit son bras de randomisation.

I.5.3. Les corticoïdes

I.5.3.1. Définition des corticoïdes

Les "corticoïdes" est le terme communément utilisé pour parler des glucocorticoïdes. Les glucocorticoïdes sont classés dans la classe thérapeutique des anti-inflammatoires stéroïdiens. Ils possèdent tous une analogie structurale autour d'un cycle pentanophénantrène et un mécanisme d'action commun faisant intervenir la stimulation d'un récepteur aux glucocorticoïdes appartenant à la superfamille des récepteurs nucléaires. Leur fixation sur ces récepteurs entraîne

la translocation du récepteur, du cytosol vers le noyau de la cellule, où il se comporte comme un facteur de transcription. Outre leurs effets anti-inflammatoires, les glucocorticoïdes sont aussi utilisés comme anti-allergiques, immunosuppresseurs et “adjuvants” anticancéreux.

I.5.3.2. Les corticoïdes et Covid-19

I.5.3.3.1. Les résultats préliminaires de l'étude Recovery

Publiée le 16 juin 2020, cette étude (résultats préliminaires) a montré que l'utilisation de la dexaméthasone à la posologie de 6 mg par jour, pour une durée maximale de 10 jours, permettait de réduire la mortalité à J28 (critère principal d'évaluation) d'un cinquième chez les patients hospitalisés pour Covid-19 avec pneumonie oxygène-requérante, sans recours à une ventilation mécanique invasive, et d'un tiers chez les patients recevant une ventilation mécanique invasive.

Dans son rapport du HCSP du 23 juillet 2020 relatif à l'actualisation de la prise en charge des patients atteints du Covid-19, le HCSP reprenait cette étude et indiquait que la dexaméthasone à la dose de 6 mg/j pour une durée maximale de 10 jours, pouvait être proposée après évaluation du rapport bénéfice et risque individuel (recommandation provisoire dans l'attente de résultats complets de l'étude Recovery voire d'autres études). Chez les patients de moins de 70 ans oxygène-requérants de médecine et de réanimation, les résultats préliminaires de l'essai Recovery portent sur la comparaison de l'utilisation de la dexaméthasone à la dose de 6 mg/j pendant une durée de 1 à 10 jours versus les soins de support usuels (standard of care : SOC) seuls chez les patients hospitalisés pour Covid-19.

Le critère principal d'évaluation était la mortalité à 28 jours, toutes causes confondues. Les critères secondaires étaient le délai de sortie de l'hôpital, et pour les patients ne bénéficiant pas d'une ventilation invasive lors de la randomisation, la mise en route d'une ventilation mécanique, d'une ECMO (extracorporel membrane oxygenation) ou la survenue du décès. Les autres critères secondaires incluaient la cause du décès (mortalité spécifique), l'hémodialyse ou l'hémofiltration, une arythmie cardiaque majeure, la mise en route de la ventilation et sa durée.

Après inclusion consécutive de tous les patients hospitalisés, 2104 patients traités par dexaméthasone ont été comparés à 4321 patients recevant les soins habituels. Parmi eux, 482 (22,9 %) traités par dexaméthasone et 1110 (25,7 %) patients recevant les soins usuels sont décédés dans les 28 jours ([RR] 0,83 ; intervalle de confiance de 95 % [IC] 0,75 à 0,93; P<0,001).

Pour le critère principal, les résultats préliminaires indiquent que la dexaméthasone a réduit le nombre de décès :

- D'un tiers chez les patients recevant une ventilation mécanique invasive (29,3 % vs 41,4 %, RR 0,64 [IC à 95 % 0,51 à 0,82]; $p < 0,001$),
- D'un cinquième chez les patients recevant de l'oxygène sans ventilation mécanique invasive (23,3 % vs 26,2 %, RR 0,82 [IC à 95 % 0,72 à 0,94]), mais sans effet significatifs chez les patients ne recevant pas de support respiratoire (17,8 % vs. 14,0 %, RR 1,19 [IC à 95 % 0,91 à 1,55]). La dexaméthasone pourrait même représenter un risque pour cette catégorie de patients.

L'effet observé est significatif chez les patients traités plus de 7 jours après le début des signes, au moment où les dommages liés à l'inflammation pulmonaire sont susceptibles d'être plus fréquents et la maladie purement virale au second plan.

Pour les critères secondaires, les résultats préliminaires indiquent :

Les patients du groupe dexaméthasone ont eu une durée d'hospitalisation plus courte que celle du groupe recevant le traitement SOC (Standard of care= soins standards) (médiane, 12 jours contre 13 jours) et une probabilité de sortie en vie dans les 28 jours supérieure (RR 1,10; IC à 95 %, 1,03 à 1,17).

Cet effet était plus marqué chez les patients qui bénéficiaient d'une ventilation mécanique invasive lors de la randomisation (11,5 par test de chi-2 : χ^2).

Pour les patients non ventilés lors de la randomisation, le nombre de patients ayant progressé selon le score composite (ventilation mécanique invasive ou décès) était plus faible dans le groupe dexaméthasone que dans le groupe SOC (RR 0,92; IC de 95%, 0,84 à 1,01). Cet effet était plus important pour les patients qui recevaient l'oxygène lors de la randomisation (6,2 par test de chi-2 : χ^2).

Enfin, le risque de progression vers la ventilation mécanique invasive était plus faible pour le groupe dexaméthasone versus le groupe SOC (RR = 0,77; IC à 95 %, 0,62 à 0,95).

De fort niveau de preuve, cette étude est du plus haut niveau de confiance au regard des autres études publiées à ce jour sur les corticostéroïdes.

I.5.3.4. Les cinq essais et 02 études observationnelles sont de nouveau de preuve faible à intermédiaire**Étude Dequin et al. (Effect of Hydrocortisone on 21-Day Mortality or Respiratory Support Among Critically Ill Patients With Covid-19) :**

Cet essai randomisé 1:1 a évalué l'hydrocortisone (200 mg/j x 7j, 100mg/j x 4j, 50 mg/j x4j) comparé à un placebo (sérum salé) chez des patients hospitalisés pour Covid-19 avec SARS (Syndrome respiratoire aigu sévère) (inclus dans le CAPE-Covid Trial sur les pneumonies communautaires séquentiel avec analyse intermédiaire prévue tous les 50 patients et stratifié selon le centre et la ventilation). Le critère d'évaluation était l'échec thérapeutique (décès à 28 jours ou dépendance à la ventilation mécanique à J21). Il était possible de réduire et d'accélérer la décroissance des doses à J8 en cas d'amélioration à J4. Les traitements concomitants pouvaient être ajoutés à la discrétion des médecins.

Cette étude a été arrêtée prématurément sur avis du Comité indépendant, à la suite des résultats de l'étude Recovery qui remettaient en cause le placebo. Parmi les 403 patients admis, 149 ont été randomisés (sur 290 calculés), soit 76 patients sous hydrocortisone et 73 sous placebo. 254 patients ont été exclus de manière justifiée. Les groupes étaient comparables mais de nombreuses données descriptives sont manquantes. L'échec est survenu chez 42,1 % dans le groupe hydrocortisone vs 50,7 % dans le groupe placebo (différence - 8,6 % IC95 % : [-24,9 % à 7,7 %]) ; aucune différence statistiquement significative sur les critères secondaires ou post-hoc n'est mise en évidence. Trois effets indésirables graves sont notés dans le groupe cortisone, sans imputabilité. Cet essai randomisé de niveau de preuve intermédiaire, malgré l'adaptation nécessaire de l'essai non spécifique en cours, avec changement a posteriori du critère de jugement, a manqué de puissance et n'a pas mis en évidence d'effet de l'hydrocortisone chez les patients avec une forme grave de Covid-19.

Étude Jeronimo et al. (Methylprednisolone as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With Covid-19 (MetCovid) :

Cet essai randomisé de phase IIb, 1/1, par blocs de 30, réalisé dans un hôpital tertiaire de Manaus, a comparé chez des patients hospitalisés pour Covid-19, l'efficacité de la méthylprednisolone IV 0,5 mg/kg 2/j x 5j vs placebo dès la survenue d'un syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA).

Le critère principal d'évaluation était la mortalité à 28 jours. En cas de syndrome de

détresse respiratoire aigüe (SDRA), les patients étaient traités par antibiotiques (ceftriaxone + azithromycine ou clarithromycine). Les critères secondaires étaient la mortalité à J7 et J14, la nécessité d'une intubation, un index $O_2 < 100$ à J7. Les analyses en sous-groupes ont été proposées a posteriori.

Parmi 647 patients éligibles, avec suspicion de Covid-19 (fièvre et symptôme respiratoire, avec ou sans image radiologique ; confirmation virologique ultérieure), avec $SpO_2 < 95\%$ ou sous oxygène ou ventilation mécanique, 416 ont été randomisés (après 176 refus et 55 exclusions liées à des contre-indications ou comorbidités incompatibles avec corticoïdes), et 393 ont été analysés en intention de traiter modifiée (soit 194 patients traités par méthylprednisolone, et 199 avec un placebo) ; exclusion de 23 patients n'ayant pas eu une dose, majoritairement dans le groupe méthylprednisolone.

Il n'a pas été montré de différence sur l'évolution, tant sur la mortalité (37,1 % dans le groupe méthylprednisolone vs 38,2 % dans le groupe placebo) que sur les autres critères. Cet essai randomisé, de niveau de preuve intermédiaire, présente quelques limites dans l'analyse, potentiellement compensées par la présentation des résultats en intention de traiter (documents supplémentaires non disponibles aux évaluateurs) ; ses résultats vont dans le sens de l'absence d'effet de la méthylprednisolone.

Étude Derek C REMAP-CAP (Effect of Hydrocortisone on Mortality and Organ Support Patients With Severe Covid-19) :

Cette étude randomisée, ouverte, multicentrique, internationale (121 sites), a été réalisée chez les patients avec formes graves de Covid-19 admis en réanimation pour défaillance respiratoire (avec oxygénation invasive ou non invasive) ou cardiovasculaire (nécessitant un médicament vasopresseur ou inotrope par voie intraveineuse). Les auteurs ont comparé deux schémas d'administration d'hydrocortisone, soit une administration fixe de 50 mg IV x 4 pendant 7 jours, soit une administration de 50 mg IV x 4, dépendant de la survenue d'un choc et dont la durée dépendait du temps de récupération, comparés à l'absence d'hydrocortisone. Le choix de la posologie en fonction d'un état de choc reposait sur le souhait de limiter la prescription de l'hydrocortisone à la période où le patient pourrait bénéficier du rapport bénéfices risques optimal. Le choc a été défini comme l'exigence d'un vasopresseur IV pour le traitement du choc présumé dû au Covid-19.

Selon la disponibilité des médicaments qui variaient dans les centres, le nombre de bras (2

ou 3 groupes) et la randomisation ont pu être différents. L'analyse a été menée avec un modèle logistique bayésien cumulatif utilisant des distributions de durée a priori, incluant l'effet de l'âge. L'utilisation d'un modèle bayésien est justifiée par la complexité du design de cette étude.

Le critère principal d'évaluation était le nombre de jours en vie sans soins de support respiratoire ou cardiovasculaire en réanimation à J21. Les décès étaient arbitrairement assignés à moins 1 jour.

Les critères secondaires étaient la mortalité intra hospitalière, la durée d'hospitalisation en réanimation, le nombre de jours sans support respiratoire, le nombre de jours sans support cardiovasculaire, un score composite de progression vers la ventilation mécanique, l'ECMO, ou le décès chez les patients non ventilés à l'état initial, et la situation dans l'échelle ordinale de l'OMS (échelle de 0 à 8 ; 0 : absence de maladie, 1-7 : progression du niveau de soins, 8 : décès).

A partir de 614 patients inclus dans l'étude REMAP-CAP, 211 étaient inéligibles ou ne pouvaient bénéficier de corticoïdes, 403 ont été randomisés, dont 143 avec dose fixe, 132 avec une dose en cas de choc et 108 sans traitement corticoïdes (14 exclus), avec un âge moyen de 60 ans. Dans le groupe « choc », 43 % ont reçu au moins une dose d'hydrocortisone et 49 % d'autres corticoïdes.

Les auteurs concluent à une probabilité de 93 % de bénéfice pour le groupe avec dose fixe et de 80 % pour le groupe avec administration selon l'apparition d'un choc pour le critère du nombre de jours sans besoin de réanimation sur 21 jours. Mais ce bénéfice n'est pas statistiquement significatif en termes de supériorité. Aucune des nombreuses analyses secondaires ne montre de bénéfice significatif. Cet essai randomisé, de niveau de preuve intermédiaire, interrompu prématurément à la suite de la publication de Recovery, ne permet pas de conclure à un effet bénéfique d'une dose fixe d'hydrocortisone comparable à la dose de dexaméthasone de Recovery, ni à l'intérêt de doses administrées en cas de choc sur la durée de prise en charge en réanimation.

Étude Tomazini et al. CoDEX (Effect of Dexamethasone on Days Alive and Ventilator-Free in Patients With Moderate or Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and Covid-19) :

Cet essai multicentrique, ouvert (41 hôpitaux brésiliens), randomisé 1/1, par bloc de 2 et 4, avec randomisation en aveugle, stratifiée par centre, a été réalisé chez des patients atteints de Covid-19 hospitalisés en soins intensifs, intubés ou en ventilation mécanique ou en SDRA (définition de Berlin) depuis moins de 48h. La dexaméthasone 20 mg/j x 5 j puis 10 mg/j x 5 j +

SOC a été comparée au SOC seul. Le critère principal d'évaluation était le nombre de jours en vie sans ventilation mécanique durant les 28 premiers jours. Les critères secondaires étaient la mortalité à J28, le statut clinique à J15 basé sur le score ordinal à 7 points de l'OMS, le nombre de jours hors réanimation à J28, la durée de la ventilation mécanique mesurée à J28, le score SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) à 48h, 72h et J7.

Du 17 avril au 23 juin 2020, parmi 545 patients (246 exclus car non Covid-19, ou traités par corticoïdes ou non intubés, etc.), 299 ont été randomisés dont 151 dans le groupe dexaméthasone +SOC vs 148 dans le groupe SOC. Mais en pratique, seuls 125 ont été inclus selon le protocole prévu dans le groupe dexaméthasone vs 96 dans le groupe SOC (et 52 ont reçu au moins un corticoïde, dont 14 déviations du protocole).

La durée médiane de traitement était de 10 jours (IQR 6-10). Il existe une différence significative sur le critère principal, le nombre de jours en vie sans ventilation mécanique à 28 jours étant de 6,6 j [5,0-8,2] pour le groupe dexaméthasone versus 4j [2,9-5,4] pour le groupe SOC ($p = 0,04$) et sur un critère secondaire, le score SOFA plus faible dans le groupe dexaméthasone (6,1 [5,5-6,7]) versus SOC (7,5 [6,9-8,1] ; $p= 0,004$).

En revanche, aucune différence n'a été montrée sur : la mortalité toute cause (56,3 % vs 61,5 % ; OR = 0,97) (mais différence significative en post-hoc) ; la durée en soins intensifs ; le score ordinal à j15 (médiane = 5 ; IQR 3-6 si dexaméthasone, versus médiane = 5 IQR 5-6 si SOC ; OR = 0,66 ; [0,39 -1,13] ; $P = 0,07$).

Des surinfections sont survenues chez 21,9 % des patients traités par dexaméthasone contre 29,1 % dans le bras SOC.

Le recrutement a été stoppé à la publication de Recovery. Cet essai, de niveau de preuve intermédiaire, montre l'efficacité de la dexaméthasone sur le nombre de jours de sevrage de la ventilation mécanique mais pas sur le nombre total de jours sans ventilation mécanique, ni la mortalité.

Étude Edalatifard et al. (Intravenous methylprednisolone pulse as a treatment for hospitalised severe Covid-19 patients) :

Il s'agit d'un essai réalisé en Iran, randomisé 1:1, en simple aveugle, chez des patients hospitalisés pour Covid-19 grave, à la phase initiale de la maladie pulmonaire définie par $SO_2 < 93\%$, tachypnée ($FR > 18$), dyspnée modérée et images en tomodensitométrie (TDM), aucun patient n'étant intubé lors de la randomisation.

La méthylprednisolone (MP) (250 mg/j IV, pendant 3 jours) + SOC a été comparée au SOC. Le critère d'évaluation était le délai d'amélioration clinique ou le décès. L'analyse pour le critère principal n'a pas été faite en intention de traiter (ITT) : 68 patients éligibles ont été randomisés (34 dans chaque bras) mais 6 patients ont été exclus du SOC.

Le délai de sortie ou de décès était significativement réduit pour le groupe MP + SOC vs SOC (médiane, $11,6 \pm 4,8$ jours versus $17,6 \pm 9,8$ jours ; $p = 0,006$). Le délai d'amélioration clinique était significativement réduit dans le groupe MP + SOC (médiane, $11,8 \pm 4,9$ jours vs $16,4 \pm 6,9$ jours ; $p=0,003$) par rapport au SOC. Le pourcentage de patients améliorés était plus élevé dans le groupe MP que dans le groupe SOC (32 (94,1 %) versus 16 (57,1 %); $p = 0,001$) et le taux de mortalité était significativement inférieur dans le groupe MP (2 (5,9 %) versus 12 (42,9 %) ; $P < 0,001$). Le temps de survie était sensiblement augmenté dans le groupe MP + SOC versus SOC : log rank test : RR: 0,29; IC à 95 % (0,15-0,56) ; $p < 0,001$.

Des limites majeures sont relevées : la méthode de randomisation par bloc est non décrite. Le suivi semble différent dans les deux groupes (cf. Kaplan-Meier) : la variation des dénominateurs suggère un suivi différent entre les deux groupes et incomplet dans le groupe SOC.

Cet essai randomisé dans lequel de nombreux éléments ne sont pas décrits de manière détaillée, et pour lequel l'hypothèse de départ n'est pas connue, avec des incertitudes sur la qualité du suivi et l'exclusion de patients dans le groupe SOC est peu informatif. Les résultats suggèrent une efficacité et une bonne tolérance de la MP, mais les limites ne permettent pas de conclure avec un haut niveau de confiance L'effectif faible, l'absence de double insu, limitent la portée de cette étude de niveau de preuve faible.

Étude Nelson et al. (Clinical Outcomes Associated with Methylprednisolone in Mechanically Ventilated Patients with Covid-19) :

Cette cohorte observationnelle rétrospective réalisée chez des patients hospitalisés à NewYork du 1er mars au 12 avril 2020, sous ventilation mécanique, a évalué l'effet de la méthylprednisolone (MP) à la dose de 80 mg/j ou 1 mg/kg/j (début à J4 et durée 5j). Le critère principal d'évaluation était le nombre de jours sans ventilation mécanique à J28 (nombre de jours après extubation), les critères secondaires étaient l'extubation, le décès, la sortie de l'hôpital à J28 et J60 après l'admission.

Les données de sécurité incluait les conséquences sur l'hyperglycémie ($\geq 1,8$ g/l), les surinfections (culture positive, sauf 1 seule hémoculture staphylocoques-coagulase négative).

Parmi 142 patients consécutifs et après exclusion de 25 patients (car décédés avant 5 j, ou autres corticoïdes, ou méthylprednisolone après le 14^{ème} jour ou poids > 200 kg), 117 patients ont pu être analysés (âge 63 ans, indice de masse corporelle (IMC) = 30 kg/m²), dont 48 sous MP. Avec un score de propension (poids, âge, sexe, CRP à l'admission, DDimères, SOFA à l'intubation, etc.), 42 paires ont pu être constituées. Il existe une réduction significative du nombre de jours sans ventilation mécanique (critère principal) sous MP (6,2+-7,45 j) versus sans MP (3,14+-7,45j ; p=0,044) et un pourcentage supérieur d'extubation sous MP (48 % vs 21 %) en l'absence de MP ; p = 0,021. La différence sur la mortalité, plus faible sous MP n'était pas significative (19 % vs 36 %).

En analyse multivariée, le traitement par MP est significativement associé à un nombre plus élevé de jours sans ventilation mécanique (p = 0,045). Il n'y a pas eu de différence sur la glycémie et ni sur les surinfections. Cette étude observationnelle de faible niveau de preuve suggère que la MP à 1 mg/kg/j diminue la durée de ventilation mécanique.

Étude COCORICO de Tran et al. (Association between corticosteroids and intubation or death among patients with Covid-19 pneumonia in non-ICU settings):

Cette étude observationnelle de type essai émulé, réalisée dans le cadre du consortium REACTING, a évalué l'efficacité sur le risque d'intubation ou de décès à 28 jours des corticoïdes à dose équivalente à 0,8 mg/kg/j de prednisone (CTC) chez des patients de moins de 80 ans. Ont été inclus de manière consécutive dans 51 centres en France et au Luxembourg entre le 1^{er} mars 2020 et le 1^{er} mai 2020, 891 patients hospitalisés pour une pneumonie liée au Covid-19 oxygéno-requérante (lunette ou masque) confirmée par RT-PCR SARS-CoV-2 avec RP \geq 40mg/l, excluant les contre-indications aux corticoïdes, la prise de corticoïdes, d'interleukine avant l'inclusion et des comorbidités. Le traitement devait démarrer dans les 5 jours suivant l'éligibilité (délai de grâce pour l'émulation). Deux stratégies de traitement ont été comparées : SOC (standard of care) versus SOC + corticoïdes avec deux options, corticoïdes à dose équivalente à 0,8 mg/kg/j de prednisone ou corticoïdes 0,4 mg/kg/j associé à lopinavir/ritonavir.

Le critère principal d'évaluation était l'intubation ou le décès à J28 ; les critères secondaires étaient à J28 : le décès, le sevrage en O₂, la sortie d'hôpital. Le recueil des effets indésirables étaient codés par 4 cliniciens indépendants.

L'analyse principale per protocole, avec pondération de propension, a comparé 203 patients traités par corticoïdes à 688 patients non traités (SOC) dont 66 % hommes (âge médian

63 ans IQR 53-70,). Les sujets traités ont reçu de la dexaméthasone (27 %), méthylprednisolone (37 %), prednisone (25 %) ou prednisolone (11 %) à des doses correspondant à 0,8 mg/kg/j de prednisone. L'association corticoïdes 0,4 mg/kg/j et lopinavir/ritonavir a été prescrite chez 15 % des patients sous corticoïdes et 4 % des patients SOC. Aucun bénéfice n'est observé pour le critère principal (HR pondéré 0,92, 95 % IC 0,61-1,39). Différentes analyses par sous-groupes montrent à J28 une diminution de la mortalité ou de l'intubation chez les patients nécessitant de l'oxygène $\geq 3\text{L/mn}$, (HR pondéré 0,50, 95% CI 0,30 à 0,85) chez ceux ayant une CRP $\geq 100\text{mg/l}$ (HR pondéré 0,44, 95%CI 0,23 à 0,85). L'exclusion des sujets ayant reçu l'association corticoïdes et lopinavir/ritonavir ne modifie pas l'analyse principale (non précisé pour les analyses par sous-groupe). Un nombre plus élevé d'hyperglycémie est observé dans le groupe CTC (22.6 % vs 12.6 %).

Limites : il est difficile d'éliminer un effet période dans l'analyse, la chronologie au cours de la période d'étude n'est pas indiquée. Les prescriptions de corticoïdes ont pu évoluer au cours du temps : on ne peut exclure que l'utilisation de la prednisone ait été plus fréquente en deuxième partie d'étude, à une période où le SOC permettait un meilleur pronostic. Ce biais d'indication dynamique est également marqué : les indications de l'intubation ont évolué au fur et à mesure du temps.

L'analyse dans les sous-groupes a été faite avec systématiquement un nouveau score de propension mais il n'est pas fait mention d'une correction liée à la multiplication des analyses par sous-groupe (3 sous-groupes). Plusieurs méthodes sont utilisées permettant de confirmer les résultats significatifs et non significatifs.

Cette étude observationnelle, de faible niveau de preuve, non publiée, donne des indications, malgré des limites méthodologiques, en faveur d'un effet positif du traitement par corticoïdes (corticoïdes à dose équivalente à 0,8 mg/kg/j de prednisone ou corticoïdes 0,4 mg/kg/j associé à lopinavir/ritonavir) chez les patients nécessitant de l'oxygène $\geq 3\text{L/mn}$, (HR pondéré 0,50, 95% CI 0,30 à 0,85), chez ceux ayant une (CRP) $\geq 100\text{mg/L}$ (HR pondéré 0,44, 95%CI 0,23 à 0,85). L'utilisation de différentes molécules est une caractéristique intéressante de cette étude mais ne permettait pas de faire de comparaison.

Méta analyse de l'OMS (Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With Covid-19) :

Il s'agit d'une méta analyse prospective à partir de 7 études randomisées évaluant l'effet

des corticoïdes chez 1703 patients hospitalisés pour Covid-19 en état critique. DEXA-COVID 19, CoDEX, RECOVERY, CAPE COVID, COVID STEROID, REMAP-CAP, et steroids-SARI). Les patients étaient randomisés pour recevoir de la dexaméthasone, de l'hydrocortisone, de la méthylprednisolone (578) ou le SOC (soins standards) ou placebo (1025).

Le critère principal d'évaluation était la mortalité à J28, le critère secondaire était la survenue d'effet indésirable grave. 1 703 patients (âge médian, 60 ans [IQ 52-68 ans]) dont 488 [29%] femmes ont été inclus dans l'analyse. Le risque de biais a été évalué comme faible pour 6 études et préoccupant pour 1 essai (méthode de randomisation). Cinq essais ont rapporté la mortalité à 28 jours, 1 essai à 21 jours, et 1 essai à 30 jours. Il y a eu 222 décès parmi les 678 patients randomisés dans les groupes corticostéroïdes et 425 décès parmi les 1025 patients randomisés dans le groupe SOC ou au placebo (OR, 0,66 [IC à 95 %, 0,53-0,82] ; $P < 0,001$ basé sur une méta-analyse).

- Le risque de mortalité était de :
- OR 0,64 (IC à 95 %, 0,50-0,82; $P < 0,001$) avec la dexaméthasone versus le SOC ou le placebo (3 essais, 1282 patients et 527 décès),
- OR était de 0,69 (IC à 95 %, 0,43-1,12; $P = 0,13$) pour l'hydrocortisone (3 essais, 374 patients, et 94 décès),
- OR était de 0,91 (IC à 95 %, 0,29-2,87; $P = 0,87$) pour méthylprednisolone (1 essai, 47 patients et 26 décès).

Parmi les 6 essais qui ont rapporté des événements indésirables graves, 64 événements se sont produits parmi 354 patients sous corticostéroïdes et 80 événements se sont produits parmi 342 patients randomisés aux soins habituels (SOC) ou placebo.

En conclusion, cette méta-analyse prospective des essais cliniques de patients hospitalisés pour forme grave de Covid-19, indique que l'administration de corticostéroïdes systémiques, par rapport au SOC est associée à une réduction de la mortalité toutes causes à J28.

Les limites à cette méta-analyse sont principalement (i) l'inclusion d'une étude avec risque de biais (Steroids-SARI NCT04244591) de petite taille (47 patients, 26 décès, et représentant 3,5 % du poids dans la méta-analyse primaire), mais seule étude évaluant la méthylprednisolone, (ii) l'existence de données manquantes en particulier lorsque la sortie a lieu avant les 28 jours, (iii) la définition et le signalement des effets indésirables ayant conduit à l'absence de méta-analyse sur ces critères, (iv) l'inclusion d'adultes uniquement (aucune données chez l'enfant) et la conduite

des études dans des lieux à revenus élevés, (v) les délais différents pour l'évaluation de la mortalité (1 étude à J21, une étude à J30), et (vi) le poids important de Recovery pour la méta-analyse primaire (57%) dont les résultats sur la mortalité à J28 ont une certaine inconsistance avec les résultats des autres études recevant une ventilation mécanique invasive et chez les patients recevant de l'oxygène sans ventilation mécanique invasive ; mais pas chez les patients ne recevant pas de support respiratoire au moment de la randomisation.

Les autres essais randomisés qui manquent souvent de puissance car interrompus à la publication de Recovery n'apportent pas d'éléments probants forts, supplémentaires.

Les conclusions de la méta-analyse qui portent sur peu d'études par type de molécules et des études avec faible échantillon ou non publiées ou en cours, reflètent principalement les résultats de Recovery.

Les études observationnelles fournissent des éléments d'orientation sur les usages et la possibilité de substitution de la dexaméthasone par d'autres corticoïdes mais leurs résultats ne sont pas probants voire parfois contradictoires. Il est aussi difficile d'en tirer des conclusions pour des indications spécifiques selon l'âge des patients.

Aucune de ces études, essais ou études observationnelles, ne rapportent d'éléments indésirables inquiétants.

I.5.4. Les anti thrombotiques

I.5.4.1. Définition des anti thrombotiques

Les traitements anticoagulants (anti-thrombotiques) sont destinés à empêcher la formation de caillots sanguins. Ce sont donc des traitements potentiellement dangereux en cas de surdosage, avec un risque d'hémorragie parfois fatale. Pour cette raison, un traitement anticoagulant doit faire l'objet d'une surveillance médicale attentive. En France, au cours de l'année 2013, on estime que 3,12 millions de patients ont reçu au moins un anticoagulant dont 1,49 millions qui ont reçu un anticoagulant oral.

QU'EST-CE QU'UN TRAITEMENT ANTICOAGULANT ?

Les traitements anticoagulants (également appelés « fluidifiants du sang ») visent à empêcher la formation de caillots dans les vaisseaux sanguins (la thrombose) afin de prévenir des maladies graves où ces caillots migrent et bouchent de petits vaisseaux, par exemple dans les poumons (embolie pulmonaire) ou le cerveau (embolie cérébrale ou « attaque »). Les traitements

anticoagulants sont prescrits en cas de phlébite (l'inflammation d'une veine avec formation de caillots), d'embolie pulmonaire ou cérébrale, de certains infarctus du myocarde, chez les personnes qui ont certains troubles du rythme cardiaque (qui peuvent favoriser la formation de caillots), ainsi que chez les personnes qui ont une valve cardiaque artificielle.

De plus, un traitement anticoagulant peut être prescrit aux personnes temporairement immobilisées (par exemple après une fracture de la jambe ou après une opération) pour éviter que l'immobilisation ne soit à l'origine de la formation d'un caillot (le sang circulant moins bien dans la jambe immobilisée).

QUELS SONT LES TRAITEMENTS ANTICOAGULANTS ?

Il existe deux familles d'anticoagulants : les anticoagulants injectables et les anticoagulants par voie orale (sous forme de comprimés ou de gélules à avaler).

Les anticoagulants injectables comprennent principalement les héparines de bas poids moléculaire, l'héparine standard ou non fractionnée et un antithrombotique, le fondaparinux. Ces médicaments empêchent la formation d'un thrombus en bloquant la génération de thrombine. Ils sont injectés selon les substances par voie intraveineuse ou par voie sous cutanée. Ils sont utilisés à faible dose pour prévenir un risque de thrombose et à forte dose pour traiter une thrombose veineuse avérée (phlébite ou embolie pulmonaire). Ils permettent une action rapide (par exemple lorsqu'une embolie est diagnostiquée) et s'administrent pour une durée limitée.

Anticoagulants par voie orale les plus courants et les plus anciens sont les **antivitamines K ou AVK**. Ces médicaments agissent en bloquant partiellement l'activité de la vitamine K, une vitamine indispensable à la coagulation du sang. Ils sont utilisés dans le traitement ou la prévention d'un accident thromboembolique (l'obstruction d'une veine par un caillot), lorsqu'un traitement anticoagulant est nécessaire pour une longue durée, voire pour toute la vie.

I.5.4.2. Les antis thrombotiques et la Covid-19

Chez les patients hospitalisés avec COVID-19, la prévention de la maladie thromboembolique par une HBPM est l'option de choix mais il est vraisemblable que les posologies validées en médecine soient fréquemment insuffisantes et notamment dans les formes sévères et en cas d'obésité.

De plus, plusieurs observations récentes en France et en Italie soutiennent qu'une embolie pulmonaire sévère est très fréquente chez les patients covid-19 hospitalisés, avec une incidence d'évènements supérieure à 10% en réanimation (données non publiées, Strasbourg, Lille,

Grenoble, Cremona-Italie).

La surveillance biologique, en particulier des paramètres de l'hémostase, est une aide pour le traitement des patients, puisque certaines anomalies (notamment l'augmentation de la concentration des D-Dimères) sont associées aux formes cliniques les plus sévères et à un risque thrombotique majoré. Le dépistage précoce de ces anomalies potentiellement prédictives peut donc contribuer à une prescription optimisée du traitement anticoagulant.

Dans ce contexte, et malgré l'absence de données probantes publiées, le GIHP (Groupe d'intérêt en Hémostase Périopératoire) et le GFHT (Groupe Français d'études sur l'Hémostase et la Thrombose), ont rédigé des propositions sur la prévention de la maladie thromboembolique et les modalités de suivi biologique de l'hémostase chez les patients avec COVID-19 hospitalisés afin d'apporter rapidement une aide à la décision.

Rechercher chez tous les patients COVID-19, des facteurs de risque (FDR) thromboemboliques majeurs surajoutés et notamment : un cancer actif (traitement au cours de 6 derniers mois), des antécédents personnels récents (< 2 ans) d'évènement thromboembolique.

D'autres facteurs de risque peuvent être considérés (âge >70 ans, alitement prolongé, post-partum, contraception orale combinée...).

- Contrôler au minimum toutes les 48h les paramètres d'hémostase suivants : numération plaquettaire, temps de Quick (TQ ou TP), TCA, fibrinogène et D-Dimères.
- Dans les cas sévères, en cas d'aggravation clinique, de thrombopénie et/ou de diminution de la concentration de fibrinogène, contrôler aussi pour le diagnostic d'une CIVD la concentration des monomères de fibrine (si dosage disponible), des facteurs II et V, et de l'antithrombine.

I.5.4.3. Prescrire un traitement anticoagulant chez les patients covid-19

1. Chez tous les patients hospitalisés, il est proposé de relayer les traitements anticoagulants oraux, AVK ou AOD (risque d'instabilité et interactions médicamenteuses), par une héparinothérapie curative.

2. En cas de risque thrombotique intermédiaire, il est proposé de prescrire une prophylaxie par une héparine de bas poids moléculaire (HBPM) : par exemple, enoxaparine 4000 UI/24h SC ou tinzaparine 3500UI/24h SC. Le fondaparinux 2,5 mg/24h SC est une alternative si la clairance de la créatinine (Clcr) est supérieure à 50ml/min. En présence d'une insuffisance rénale sévère, on peut proposer comme alternative à la calciparine : enoxaparine 2000 UI/24h SC

pour une Clcr entre 15 et 30ml/min ou tinzaparine 3500UI/24h SC pour une Clcr entre 20 et 30ml/min.

3. Chez les patients traités par HBPM à dose prophylactique standard, il est recommandé de NE PAS surveiller l'activité anti-Xa.

4. En cas de risque thrombotique élevé, il est proposé de prescrire une prophylaxie renforcée par HBPM aux doses suivantes : enoxaparine 4000UI/12h SC ou 6000 UI/12h SC si poids > 120 kg. En cas d'insuffisance rénale (Clcr < 30ml/min), il est proposé de prescrire de l'héparine non fractionnée (HNF) à la dose de 200UI/kg/24h.

5. Chez les patients traités par une posologie d'HBPM supérieure à la dose prophylactique standard, il est proposé de surveiller l'activité anti-Xa 4 heures après la 3ème injection, puis régulièrement en cas d'insuffisance rénale, pour rechercher un surdosage (valeur seuil variable selon l'HBPM) exposant à un risque hémorragique plus élevé.

6. En cas de risque thrombotique très élevé, il est proposé de prescrire une héparinothérapie curative par une HBPM, par exemple enoxaparine à la dose de 100UI/kg/12h SC, ou par HNF à la dose de 500 UI/Kg/24h en cas d'insuffisance rénale sévère.

7. Chez tous les patients obèses (IMC > 30 kg/m²), le risque thrombotique étant élevé ou très élevé, les posologies d'héparine proposées sont : enoxaparine 4000UI/12h ou 6000UI/12h si poids > 120kg. Si un FDR surajouté et ONHD ou ventilation artificielle : enoxaparine 100UI/kg (poids réel)/12h SC sans dépasser 1000UI/12h ou HNF 500UI/kg/24h.

8. Chez tous les patients sous HNF, contrôler au moins toutes les 48 heures et après chaque changement de dose l'activité anti-Xa, qui devra être maintenue si le risque de saignement est maîtrisé entre 0,3 et 0,5UI/ml lors d'un traitement prophylactique renforcé (dose de départ 200UI/kg/24h) et entre 0,5 et 0,7 UI/ml lors d'un traitement curatif (dose de départ 500UI/kg/24h).

9. La mise en place d'une ECMO (veino-veineuse ou veino-artérielle) expose d'emblée à un risque thrombotique très élevé. Il est donc proposé de prescrire une anticoagulation curative par HNF dès l'initiation de l'ECMO (indépendamment du débit d'ECMO), pour un objectif d'anti-Xa entre 0,5 et 0,7 UI/mL.

10. En cas de syndrome inflammatoire ou d'hypercoagulabilité marqués (par exemple : fibrinogène >8g/L ou D-dimères > 3 µg/ml ou 3000 ng/ml) ou d'augmentation rapide de la concentration des D-Dimères, une héparinothérapie curative est proposée même en l'absence de

thrombose clinique en tenant compte du risque hémorragique.

11. Sous HNF, il est recommandé de surveiller au moins toutes les 48 heures la numération plaquettaire. Une diminution de celle-ci de plus de 40% entre le 4ème et le 14ème jour de traitement impose un bilan de CIVD et la recherche d'une thrombopénie induite par l'héparine.

12. En cas de défaillance multiviscérale ou de coagulopathie de consommation avec diminution brutale de la concentration en fibrinogène, de la numération plaquettaire et du taux de facteur V, il est proposé de réévaluer la posologie de l'héparinothérapie, ces évènements étant associés à une majoration du risque hémorragique.

13. La durée et l'intensité de la thromboprophylaxie seront réévaluées en fonction de la sévérité de l'infection et des facteurs de risque.

I.5.5. L'oxygénothérapie

I.5.5.1. Définition de l'oxygénothérapie

L'oxygénothérapie est définie comme un traitement médical ayant pour but de **délivrer de l'oxygène** à une personne qui en a besoin par les voies respiratoires, via une **sonde nasale**, un **masque** ou grâce à un **caisson** prévu à cet effet.

I.5.5.2. L'oxygénothérapie et covid-19

L'oxygène doit être utilisé en cas de pneumopathie grave à CoVID19 probablement dès que la SpO₂ < 92% avec une cible de SpO₂ entre 92 et 96%. Il n'existe pas d'études randomisées ou non-randomisées sur l'utilisation de l'O₂ chez les malades atteints de COVID19. Toutefois en extrapolant les données des études sur les malades en IRA hypoxémique sévère nous pouvons établir des arguments pour l'intérêt de l'O₂ et le débit à utiliser. Une méta-analyse de 25 études randomisées contrôlées a montré qu'une stratégie sans limite supérieure de débit d'O₂ (appelé « bras libéral ») augmentait le risque de décès intra-hospitalier (10). Ceci a été confirmé par l'étude LOCO₂ qui montrait une surmortalité à 28 jours avec une stratégie libérale d'oxygénothérapie (SpO₂ cible >96% ; PaO₂, 90 to 105 mm Hg) par rapport à une stratégie conservatrice (SpO₂ cible entre 88% et 92% ; PaO₂ entre 55 et 70 mm Hg). Ainsi, de façon très pragmatique, toutes les recommandations récentes proposent une cible raisonnable de SpO₂ entre 92 et 96%. Il faut bien rappeler que toutes ces résultats sont issus d'études de prise en charge intra-hospitalière. Il n'existe à ce jour aucune donnée sur la sécurité d'utilisation de l'oxygène en phase aiguë à domicile pour une insuffisance respiratoire aiguë sur pneumopathie. La possibilité technique et

réglementaire de fournir de l'oxygène au domicile existant en France, nous rappellerons ici la réglementation et les aspects techniques de cette thérapeutique au domicile.

I.6. Directives ministérielles en Algérie

L'Algérie a adopté depuis le 23 mars un protocole expérimental de traitement contre la Covid-19 à base d'Hydroxychloroquine à Blida (région la plus touchée du pays) et Alger (seconde région la plus touchée du pays) **INSTRUCTIONS NUM 04/DGSSRH DU 23 MARS 2020 (annexe numéro 01)**. Le 28 mars 2020, le protocole l'Hydroxychloroquine associée à l'Azithromycine est généralisé par le ministère de la santé, de la population et de la réforme hospitalière pour les cas sévères sur **instruction numéro 05/DGSSRH du 28 mars 2020 (annexe numéro 02)** avec néanmoins des restrictions : ce traitement doit être :

- Prescrit en milieu hospitalier et dans les services assurant la prise en charge des patients atteints du covid-19
- Prescrit en l'absence de contre-indications et après avoir pratiqué une ECG
- Conduit sous surveillance médicale et prescrit à la posologie de :
- Hydroxychloroquine comprimés de 200 mg : un comprimé 3 fois par jour pendant 10 jours.
- Azithromycine : comprimés à 250mg ou 500mg : 500 mg le premier jour puis 250 mg par jour pendant 4 jour

La poursuite du traitement en ambulatoire peut être envisagée par le médecin hospitalier s'il y a régression de tous les symptômes chez les patients bénins.

Aussi il faut signaler tout effet indésirable au Centre national de pharmacovigilance et de matériovigilance.

Le 30 mars, le comité scientifique autorise l'usage de l'Hydroxychloroquine pour les cas bénins confirmés de Covid-19 sous l'**instruction numémro 06/DGSSRH du 06 Avril 2020 (annexe numéro 03)** qui note d'élargir la prescription du traitement spécifique à tous les cas bénins confirmés. Depuis la fin mars, des milliers d'Algériens contaminés ont reçu un traitement à base d'hydroxychloroquine et Azithromycine.

L'infection du covid-19, peut donner chez certains patients une hypoxie aigue nécessitant l'administration d'oxygène dès que la Spo2 est inférieure à 92%. L'instruction ministérielle num 20 du 23/07/2020 (annexe numéro 04) relative à l'oxygénothérapie dans la prise en charge de covid-19 régule l'utilisation de ce gaz désormais vital pour les patients CoViD-19+ :

- L'objectif est une Spo2 entre 92% et 95%.
- L'évaluation de l'efficacité de l'oxygénothérapie se fait sur :
 - L'aspect clinique du patient
 - Etat de conscience, cyanose, sueurs
 - Fréquence respiratoire.
 - Fréquence cardiaque ;
 - Tension artérielle.
- L'oxygénothérapie doit être accompagnée d'une surveillance médicale stricte.

Le 03 août 2020, le ministère diffuse l'**instruction numéro 22/DGSSRH du 03/08/2020 (annexe numéro 05)** relative à la prescription de de la corticothérapie chez les cas covid-19.

Afin de prendre en charge les personnes atteintes dans le cadre de la prévention des complications inflammatoires tardives de COVID-19 ; après l'appréciation de l'état du patient par le médecin traitant et en absence des contre-indication, la prescription d'une corticothérapie du 6ème au 10ème jour de l'apparition de symptômes est donc indiquée selon la posologie suivante du corticoïde retenu :

- Prednisone comprimés de 5 mg à la posologie de 30mg/j (6 cp)
- Dexaméthasone comprimés de 0.5 mg à la posologie de 6mg/j (12 cp)
- Prednisolone comprimés de 20 mg à la posologie de 80mg/j (4 cp)
- Methylprednisolone comprimés de 16 mg à la posologie de 60 mg/1 (4 cp).

II.1.Introduction

Depuis le début de la pandémie, la cellule de crise du ministère de la santé a travaillé activement à uniformiser la prescription et la prise en charge des patients covid-19. Cette stratégie avait pour plan d'offrir un accès aux soins équitable à la population, faciliter le travail des professionnels de santé en mettant constamment à jour la thérapeutique anti-covid19 selon l'avancée des découvertes en matière de recherche dans ce domaine et barrer la route à des chevauchées solitaires de certains médecins qui se hasarderaient à adopter un schéma thérapeutique personnel inefficace qui augmenterait le risque de dissémination du virus dans la population ou le nombre de décès.

Un plan de lutte a été adopté dès les premiers jours comportant, notamment, une prescription-type recommandant l'emploi de tel ou tel médicament à une posologie et une durée de traitement bien précise dans la prise en charge des patients covid-19 selon la sévérité de l'atteinte. Le ministère de la santé s'est chargé d'en faire l'écho via des circulaires ministérielles transmises aux différents directeurs de santé de wilayas chargés eux-mêmes de les redistribuer aux différents chefs de services et médecins chefs des structures de soins via leurs administrations respectives.

Du moins, c'est ce qui devait être fait en théorie. Qu'en est-il de la réalité du terrain ? C'est la question que nous nous sommes posées et qui a abouti à ce travail de thèse.

II.2. Méthodologie

Il était question pour nous d'enquêter auprès des différents acteurs ayant eu à prendre en charge des patients covid-19 entre le 1er mars 2020 et le 31 décembre 2020 sur le territoire de la wilaya de Blida, épicerie de la pandémie en Algérie sur le degré de la conformité de leur prescription aux recommandations ministérielles.

Notre travail, consistait à remplir deux volets entre le 1^{er} janvier 2021 et le 31 mai 2021 :

1. Recueil d'informations démographiques et techniques autour des prescripteurs via un questionnaire qui devait servir à préciser la fonction du médecin prescripteur et son degré de formation à la prescription anti-covid-19 ou d'information vis-à-vis des circulaires ministérielles et, ensuite, la mise en confrontation de ces données avec une étude des dossiers de malades.
2. Estimation la faisabilité de la mise en œuvre des recommandations du ministère sur le terrain (selon les moyens des structures) et la qualité de la prise en charge des patients covid-19 **hospitalisés** sur le territoire de la wilaya de Blida durant l'année 2020.

3. Nous avons donc établi, comme il est dit plus haut, un questionnaire anonyme détaillé que nous avons distribué dans les quatre structures qui ont reçu le plus de patients au niveau de la Wilaya de Blida : E.H.S. T.O.T., E.P.H. Blida, E.P.H. Boufarik et C.H.U. Blida. Ces quatre structures représentent à elles seules plus de 90% des lits d'hospitalisation de la wilaya de Blida.

II.3. Limite de l'étude

Le principal obstacle auquel nous nous sommes heurtées fût le manque de coopération de certains médecins. En effet, seuls 100 prescripteurs toutes structures et tous rangs confondus ont daigné répondre à notre questionnaire. Certains chefs de service nous ont carrément fermé les portes de leurs services et ordonné à leurs collaborateurs de ne pas nous recevoir. Ajouter à cela que certains services (neurochirurgie, chirurgie cardiaque, Réa Covid-19 au C.H.U. Blida) fonctionnaient avec des praticiens réquisitionnés de façon cycliques dans différents EPSP et cliniques ou services de réanimation de la wilaya, nous avons eu beaucoup de mal à contacter certains d'entre eux, la majorité étant restée introuvable pour nous.

L'autre problème fût le manque d'informations dans les dossiers des malades, voir l'inexistence de dossiers médicaux dans certaines structures. En effet, là où on a bien voulu nous ouvrir les archives, nous n'avons pu trouver que peu de traces de la prescription dispensée aux malades. Nous avons donc dû abandonner la seconde partie de notre étude et nous n'avons aucun moyen de vérifier les dires des médecins recueillis par le questionnaire.

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université de Blida 1
Département de Pharmacie



Questionnaire dans le cadre d'un mémoire de fin d'études

***Les Directives Nationales dans le traitement anti Covid :
Evaluation et Suivi sur Terrain***

Nous sommes deux étudiantes en 6ème année pharmacie travaillant sur un mémoire de fin d'études autour de l'application des directives nationales en matière de traitement de la CoViD-19 à Blida. Nous vous serons gré si vous donniez un peu de votre précieux temps afin de nous aider à son élaboration en répondant au questionnaire ci-après.

Nous vous exhortons à répondre le plus fidèlement possible afin que les résultats de notre étude soient le reflet le plus fidèle de la réalité du terrain.

Ce questionnaire restera Anonyme.

Encadreur : Dr. CHATER Fahed
- Maitre-Assistant en Anesthésie et Réanimation
- E.H.S. en Transplantation d'Organes et de Tissus - Blida

Réalisé par :

- BENAINI HASSINA
- BENNOUR SOMIA

1. Vous êtes :
Résident **Médecin généraliste** **Médecin spécialiste**
2. Avez-vous reçu les différentes mises à jours des directives ministérielles en matière de traitement de la CoViD-19 ?
Oui **Non** **En partie seulement**
3. Avez-vous toujours prescrit l'hydroxy chloroquine en dehors des contre-indications ?
Oui **Non**
4. A quelle dose ?
400mg/jour **600 mg par jour** **Moins de 400mg/ jour** **Plus de 600mg/jour**
5. Pour quelle durée ?
10 jours **Moins** **Plus**
6. Avez-vous toujours vérifié la présence d'une contre-indication avant sa prescription ?
Oui **Non**
7. Connaissez-vous tous les paramètres à surveiller chez le patient sous hydroxy chloroquine ?
Oui **Non**
8. Si oui, disposez-vous de tous les moyens nécessaires à cette surveillance ?
Oui **Non**
9. Jugez-vous que cette surveillance a été correctement réalisée pour tous vos patients ?
Oui **Non**
10. Pensez-vous que l'hydroxy chloroquine soit vraiment efficace contre le SARS-CoV2 ?
Oui **Non**
11. Avez-vous toujours prescrit l'Azithromycine (en dehors des contre-indications) ?
Oui **Non**
12. A quelle dose ?
1cp le 1er jour puis ½ cp/jour **1 cp/jour** **Autre**
13. Pour quelle durée ?
05 jours **10 jours** **Plus**
14. Y avez-vous associé un autre antibiotique ?
Oui **Non** **Chez certains malades seulement**
15. Quel antibiotique avez-vous associé ? (Si association de plusieurs antibiotiques précisez-le)
Ciprofloxacine / **Cefotaxime** / **Amoxicilline/Acide clavulanique** / **Autre (précisez lequel)**
.....
.....
16. Avez-vous remplacé l'Azithromycine d'emblée par un autre antibiotique ?
Oui **Non**

17. Quel antibiotique avez-vous utilisé ? (Si association de plusieurs antibiotiques précisez-le)

Ciprofloxacine Cefotaxime Amoxicilline+Acide clavulanique Autre (précisez)

.....
.....

18. Pensez-vous que ces antibiotiques autres que l'Azithromycine fassent partie des recommandations nationales du le traitement de la CoViD-19 ?

Oui Non

19. A quel moment avez-vous introduit les autres ATB ?

A l'admission Au 5^{ème} jour de fièvre Au 10^{ème} jour de fièvre ou après

20. Avez-vous pris en considération le risque de résistances ?

Oui Non, le plus important était de sauver le malade

21. Pendant combien de temps avez-vous prescrit la Vitamine c et le Zinc ?

00 jour 05 jours 10 jours Plus de 10 jours

22. A quelle dose avez-vous prescrit la Vitamine C ?

1g/jour 500mg/jour 250mg/j Plus de 1g/jour

23. A quelle dose avez-vous prescrit le zinc ?

10 mg/jour 20mg/jour 30mg/j Plus de 30mg/jour

24. Avez-vous prescrit la Vitamine D ?

Oui Non

25. Fait-elle partie du protocole thérapeutique du ministère algérien de la santé selon vous ?

Oui Non

26. Avez-vous demandé un dosage de la Vitamine 'D' pour tous vos malades avant votre prescription?

Oui Non

27. Avez-vous prescrit un anti-thrombotique (HNF, HBPM...) pour tous vos malades ?

Oui, systématiquement Non, pas tous

28. Quand vous les avez prescrits, à quel moment avez-vous commencé votre prescription ? (Cochez autant de réponses que vous voulez)

A J0 peu importe l'état du patient A l'aggravation de la détresse respiratoire
Si antécédents chargés Si signes de thrombophlébite ou d'embolie

29. A votre avis, quels facteurs jouent un rôle dans la détermination de la dose d'anti thrombotiques à prescrire ? (Cochez autant de réponses que vous voulez)

Type d'oxygénothérapie IMC Antécédents du patient de D-dimères

Signes d'embolie ou de thrombophlébite Âge du patient Taux de Fibrinogène

30. Avez-vous systématiquement surveiller l'efficacité de votre traitement ?

Oui, chez tous mes patients **Non, je ne disposais pas des moyens nécessaires**

31. Combien de temps dure votre prescription d’anti thrombotiques ?

Moins de 05 jours **05 jours** **10 jours** **Plus de 10 jours**

32. Avez-vous prescrit un corticoïde pour tous vos malades ?

Oui, systématiquement **Non, pas tous**

33. Pensez-vous que l’emploi des corticoïdes fassent partie des recommandations nationale de traitement de la CoViD-19 ?

Oui **Non**

34. A partir de quelle date de la pandémie avez-vous commencé à les prescrire ?

Dès le tout début de la pandémie **Bien après**

35. A quel moment de la maladie les avez-vous prescrits ? (Cochez autant de réponses que vous voulez)

A J0 peu importe l’état du patient **Si antécédents personnels lourds**

A l’aggravation de la détresse respiratoire **Si signes de thrombophlébite ou d’embolie**

36. Veuillez préciser le (ou les corticoïdes) que vous avez utilisé(s) et sa (ou leur posologie) :

.....

.....

.....

.....

37. Avez-vous systématiquement surveiller l’efficacité de votre traitement ?

Oui, tous mes patients **Non, je ne dispose pas des moyens nécessaires**

38. Combien de temps dure votre prescription d’anti thrombotiques ?

Moins de 05 jours **05 jours** **10 jours** **Plus de 10 jours**

39. Avez-vous procédé à une dégression progressive de la corticothérapie ? **Oui, systématiquement** **Non, pas à mon niveau**

≈ Merci infiniment pour votre collaboration ≈

II.4. La population sondée

Afin de donner une vision précise de l'identité professionnelle du médecin prescripteur et son éventuelle répercussion sur la prescription, nous avons commencé notre questionnaire par demandé aux personnes sondées de décliner leur statut au sein du service dans lequel ils ont eu à gérer des malades covid.

- 40 des 100 médecins ayant accepté de participer à notre étude étaient des résidents soit un taux de 40%
- 25 étaient médecins généralistes soit 25% de la population sondée
- 35 étaient praticiens spécialistes soit 30% de tous les médecins sondés.

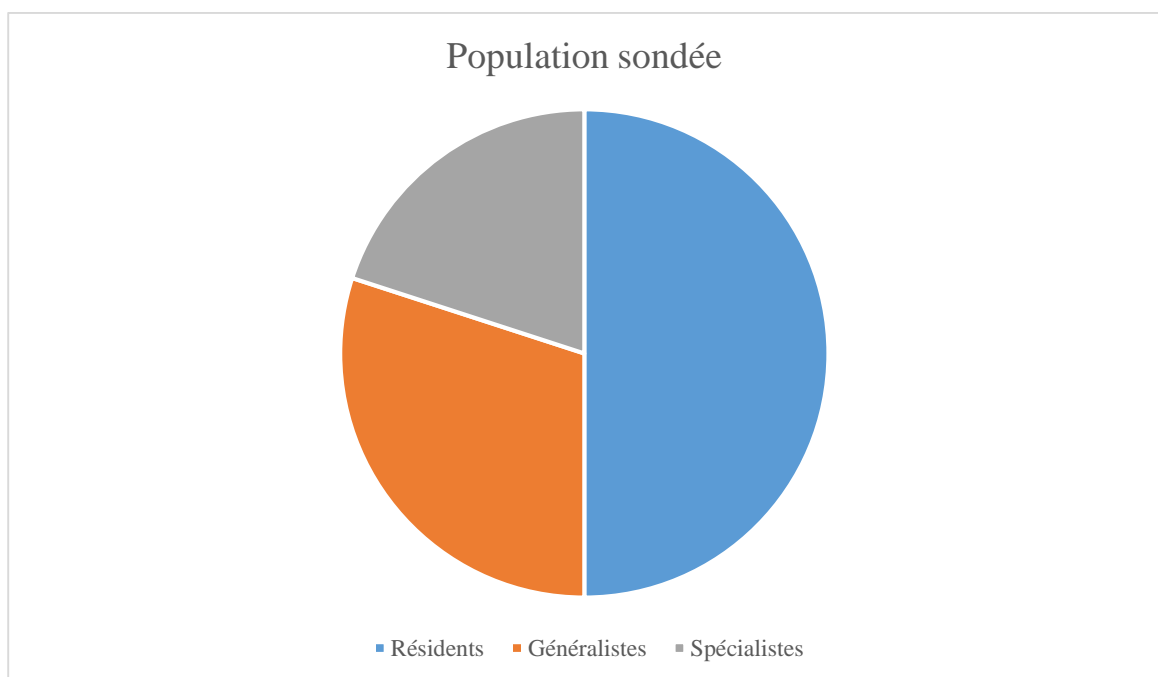


Figure n° :

Interprétation :

- 40% de la population sondée dans notre étude est faite de médecins généralistes en cours de spécialisation.
- 35% seulement des médecins ayant accepté de répondre à notre questionnaire sont médecins spécialistes. Parmi eux, y a qui sont spécialistes en pneumologie et des spécialistes en maladies infectieuses.
- Ceci est dû principalement au manque de volonté de coopération auquel nous avons été confrontés lors de notre travail sur le terrain. En effet, les médecins résidents ont montré plus d'enthousiasme à répondre à nos questions.

La réception des différentes mises à jours des directives ministérielles en matière de traitement de la Covid 19 :

Depuis le début de la pandémie le ministère a mis un plan pour renforcer la structure sanitaire, à chaque mois une note reçue par les directeurs responsables dans chaque wilaya, d'où commence leur mission à mettre toutes les professionnelles de la santé au courant de toutes notes ou instruction doit être émise.

On a posé notre question aux médecins s'ils ont reçu chaque recommandation ou non : 61% ont reçu des recommandations, 16% n'ont rien reçu et 23% ils ont reçu en partie seulement.

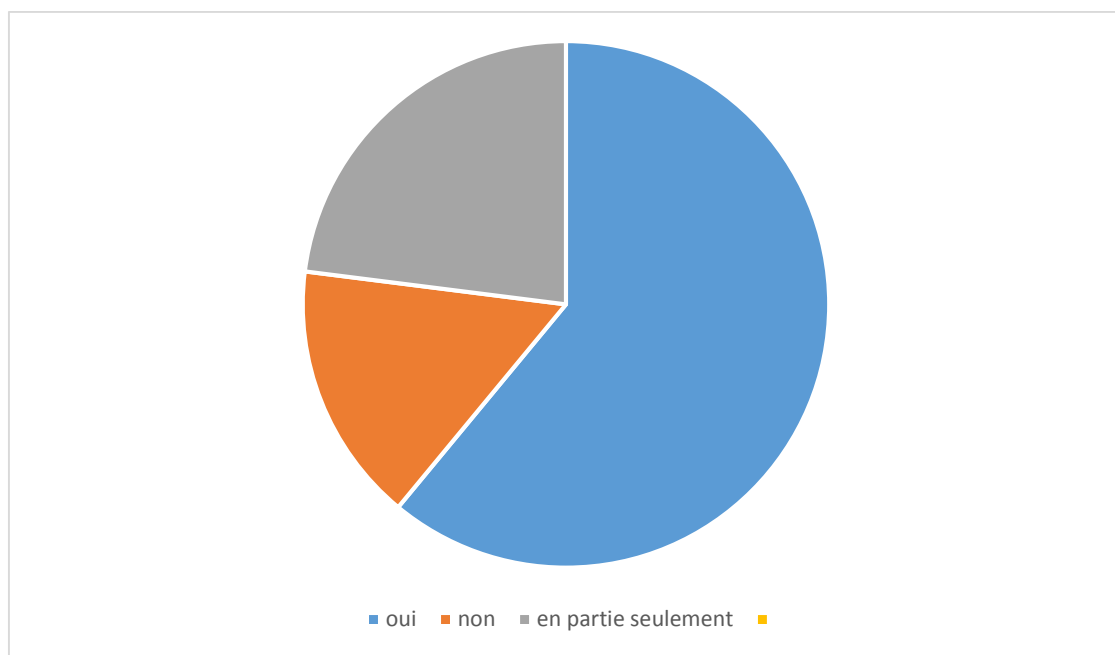


Figure n°XX : Diagramme en camembert qui représente la réception de différentes mises à jour des directives ministérielles en matière de traitement de la Covid- 19.

Interprétation : Cette représentation (figure 2) atteste sur le recueil des différentes mise à jours des directives ministérielles en matière de traitement contre la covid 19, on a 61% ayant déjà les reçus ,16% n'ayant pas les reçus alors que 23% des prescripteurs les reçus en partie seulement, on constate que un grand nombre des médecins ayant été au courants de ces instructions lancées par le ministère de la santé, malgré que il existe toujours ceux qui n'ayant pas les reçus .

II.5. La réception des directives ministérielles

Pour tous les patients présentant une forme modérée, une forme avec une pneumonie et/ou avec une forme sévère suspecte d'une infection COVID-19 : il serait prescrit en l'absence

de contre-indication et sous la surveillance médical, et ceci selon l'instruction °6 relatives au traitement spécifique des cas de COVID-19. Afin de vérifier l'application de la recommandation citée auparavant nous avons demandé aux médecins questionnés s'ils ont prescrit l'hydroxy chloroquine ; le résultat c'était : Par rapport (la fig-3-) au-dessus ,on note que 61% des médecins ont toujours prescrit l'hydroxy chloroquine en dehors de tout contre-indication ,en même temps y a eu presque 39% qui n'ont pas le prescrit.

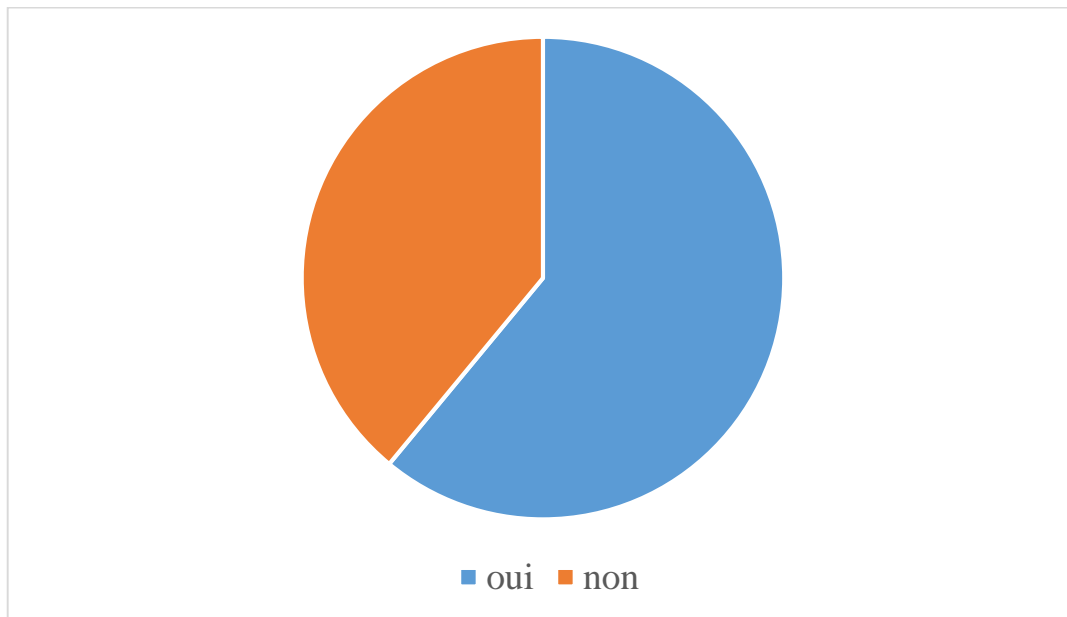


Figure n°XX : diagramme en camembert représente la prescription de l'hydroxy chloroquine

Interprétation : 61% des médecins ont appliqué le protocole thérapeutique en entier, en administrant l'hydroxy-chloroquine en 1^{er} intention en combinaison avec l'azithromycine cela indique qu'ils croient à l'efficacité de ce protocole bien-sûr en dehors de tout contre-indication. Après avoir des bons résultats avec des patients qui ne présentant aucune complication durant le traitement, mais les 39% restant ils prennent zéro risque, afin de ne pas mettre le pronostic vital en danger sachant que l'étude sur ce protocole reste toujours limitée, à cause de ses effets secondaires et l'intolérance à ce médicament observé chez certains patients.

II.6. La dose de prescription de l'hydroxy chloroquine

Dans la question n°4, on a demandé aux médecins la dose d'hydroxy-chloroquine indiqué dans leurs prescriptions, pour en comparer à ceux recommandés par le ministère (chloroquine 500mg*2 /jr pendant 5 à 7 jours, hydroxy chloroquine 200mg * 3/jr pendant 10 jours).

On a trouvé : 81.76% ont prescrit une dose 600mg/jr, 14.76% 400mg/jr et 1.64% une dose <400 mg/jr, 1.64% > 600 mg/jr. Sachant que les résultats obtenus par rapport au 61% qu'ont prescrit l'hydroxychloroquine.

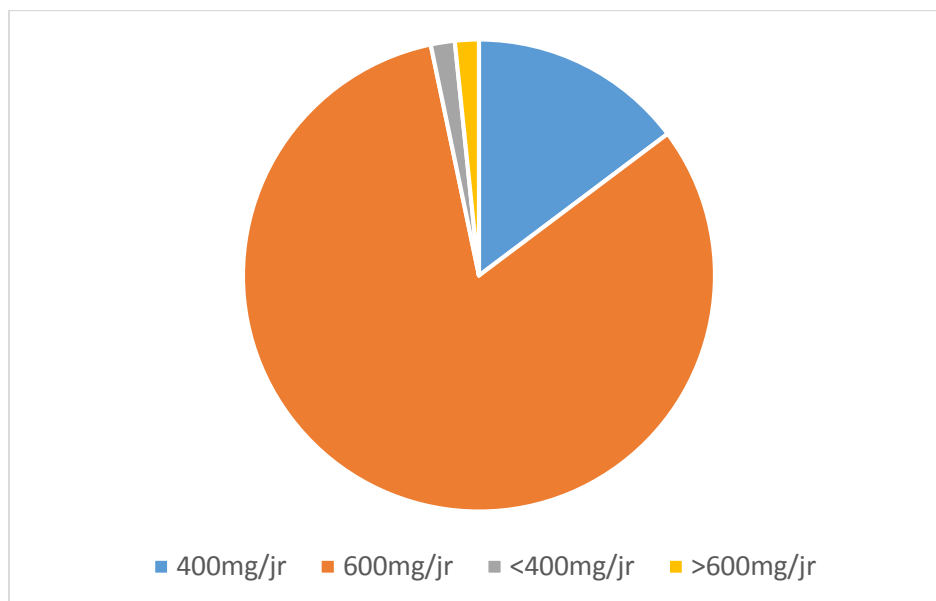


Figure n°XX : Un diagramme en camembert qui représente la dose de prescription de l'hydroxy chloroquine.

Interprétation : 81.97% des prescripteurs qu'ont donné à leurs patients une dose 600mg/jr, n'ont fait que respecter les recommandations émises par le ministère, les autres ils n'ont pas travaillé avec les normes cités dans les instructions par méconnaissance, ce qui confirme que comme même y a des médecins n'ont pas reçu les notes ministérielles par « relâchement » ou bien par manque de communication entre eux et leurs superviseurs.

II.7. La durée de prescription de l'hydroxy chloroquine

La durée du traitement n'est pas vraiment déterminée mais ne devrait pas dépasser dix jours, selon le profil de sécurité de ce médicament.

Dans cette étude et parmi les 61% :93.44% ont prescrit l'hydroxy chloroquine pour une durée de 10 jours, 6.56% moins de 10 jours mais aucun des médecins questionnés n'a dépassé 10 jours.

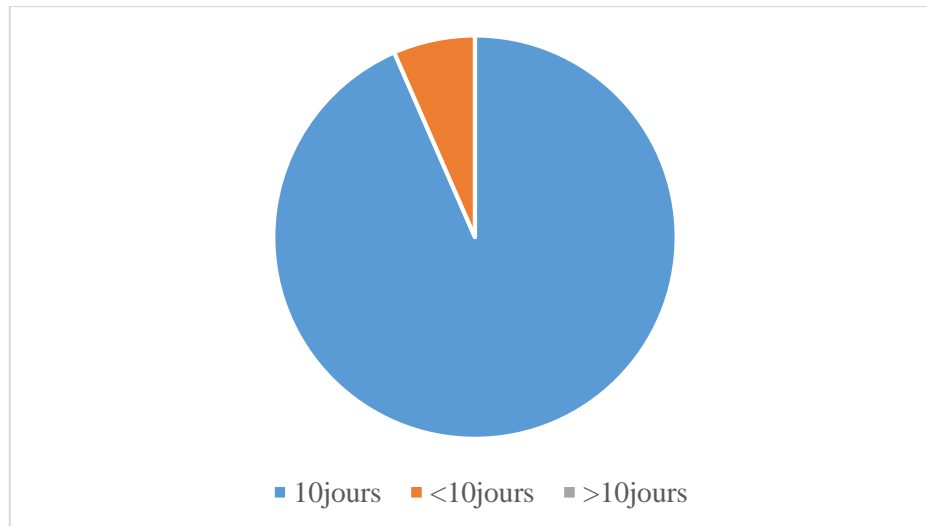


Figure n°XX : un diagramme en camembert qui représente la durée de prescription de l'hydroxy chloroquine

Interprétation : C'est notable que la plupart des médecins n'ont pas dépassé la durée du traitement par l'hydroxy chloroquine, ils ont montré une fidélité considérable aux avis des autorités supérieures en terme de posologie et durée, ce ci revient toujours en faveur à la santé du citoyen.

II.8. La vérification des contre-indications

En tant que pharmacien on devrait évaluer le risque et on prévient les patients et tout le personnel impliqué aux thérapies de l'infection par COVID-19, c'est pour ça on à demander aux médecins s'ils ont vérifié l'absence de contre-indication chez le sujet infecté. Surtout avec un tel médicament avec rapport bénéfice /risque variable par rapport à plusieurs facteurs, en tous les cas les effets secondaires avec l'hydrox chloroquine sont toujours attendus.

On a constaté que presque tous les prescripteurs ont donné l'hydroxy-chloroquine à leurs malades en prudence et avec une considération importante de la présence des contre-indications.

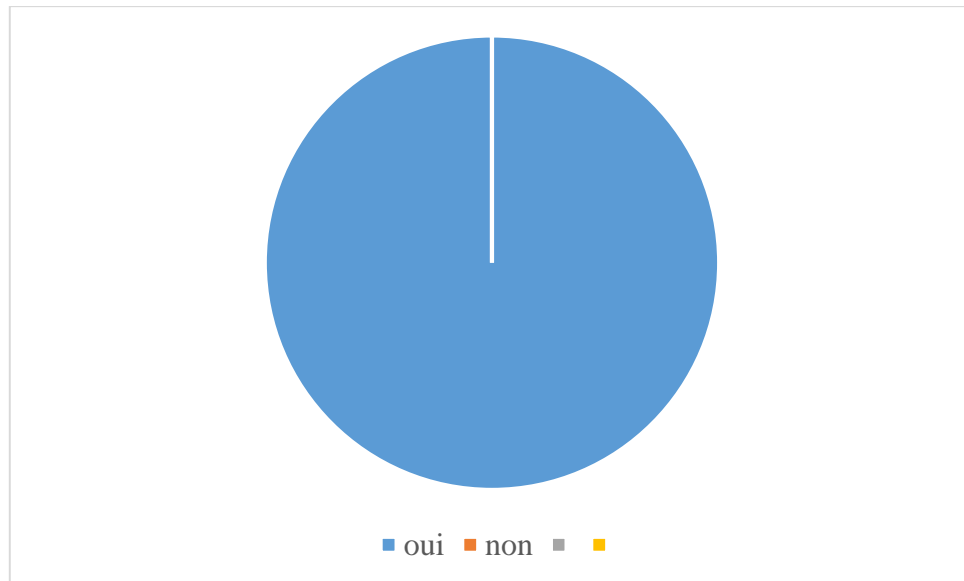


Fig-5- un diagramme en camembert qui représente la vérification de la présence d'une contre-indication avant sa prescription

Interprétation :

Dans cette question les informations recueillis expriment la conscience des praticiens de la santé vis-à-vis la sécurité d'utilisation de ce médicament, leurs connaissances approfondie donc ce qui concerne la pharmacovigilance et le mésusage de l'hydroxy chloroquine qui n'est pas spécifique au COVI-19 mais il présente un potentiel important dans la clairance de la charge viral.

7- La connaissance des paramètres de surveillance chez les patients sous l'hydroxy chloroquine :

La pharmacovigilance de cette spécialité permet de fournir des données de sécurité autour de son administration, des effets indésirables ont été rapporté après son utilisation : troubles digestifs, vision flou, hypoglycémie et surtout l'allongement de l'intervalle QT chez certains patients à risque. Sont à déclaration obligatoire aux autorités spécialisées (instituts de pharmacovigilance).

La totalité des médecins connaissent les paramètres de surveillance chez les malades sous hydroxy chloroquine dans notre population sondée.

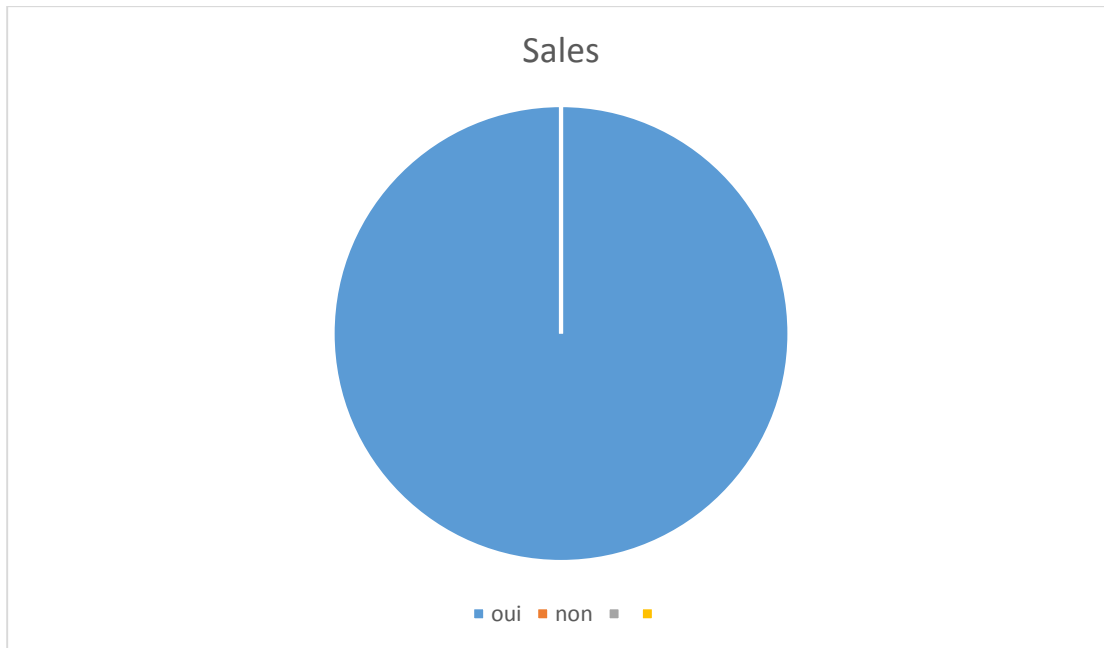


Fig-6- un diagramme en camembert qui représente la connaissance des paramètres de surveillance des patients sous l'hydroxy chloroquine

Interprétation :

100% des médecins questionnés suivent leurs malades avec les paramètres adéquate à la sécurité de ce produit.

Donc les professionnelles de la santé sont au courant de l'importance de la pharmacovigilance par rapport à la santé des sujets traités par ce médicament, et par rapport à leurs carrières.

8- La disposition des moyens nécessaire à la surveillance des patients sous l'hydroxy chloroquine :

La mise en place d'un protocole thérapeutique, nécessite la disponibilité des moyens qu'on est en manque , dans cette enquête y a 52.46% des médecins ayant répondu par oui ils disposent des moyens pour faire la surveillance, alors que 47.54% n'ont pas trouvé tous ce qu'en besoin pour suivre leurs patients.

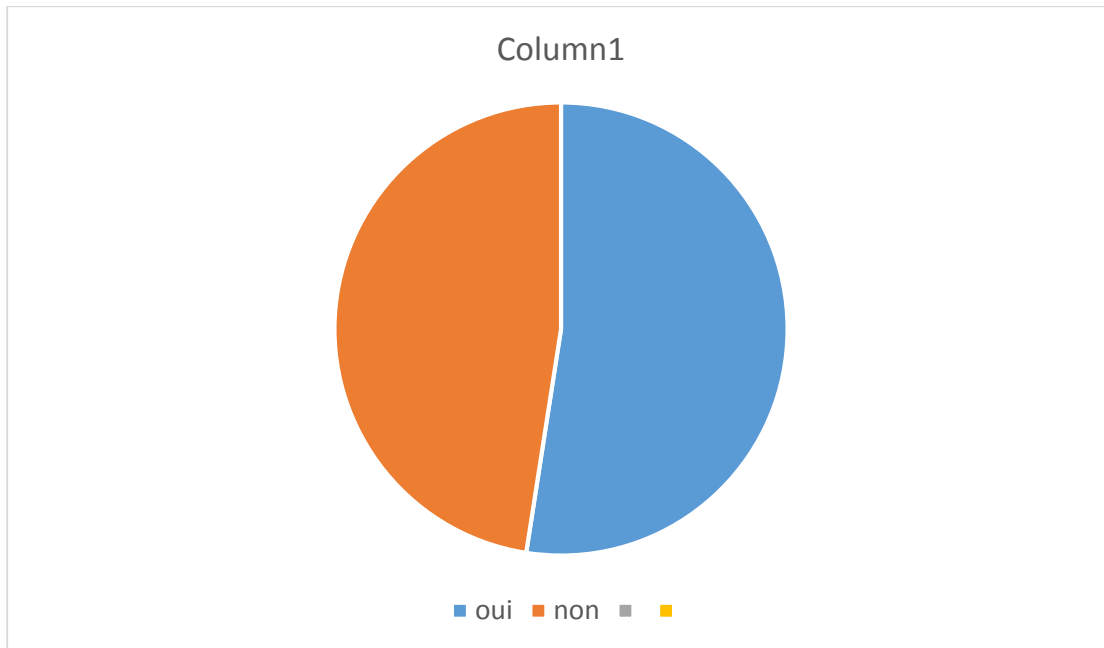


Fig-8- un diagramme en camembert qui représente la disponibilité de tous les moyens nécessaires de la surveillance des patients sous l'hydroxy chloroquine

Interprétation :

Plus que la moitié des médecins ont trouvé les moyens des surveillance à partir de leurs réponses ;malgré que ce sont des chiffres plus ou moins camouflés au regard à la situation clairement dévoilé la vulnérabilité de la mauvaise gestion et le manque des moyens , le reste ils sont mises devant une épreuve rude, à cause de la crise sanitaire de notre système de santé c'est pour ça ils ont répandu carrément par non.

9- La surveillance des patient est il correctement réalisé pour tout patients ?

Pour évaluer la réussite du protocole thérapeutique, il faut d'abord veiller à bien suivre les sujets traités même après une guérison totale, comme ça y aura plus des pré jugements.

Ici 52.46% des médecins ont correctement suivie leurs patients, 47.54% restante ils n'ont pas fait la bonne surveillance.

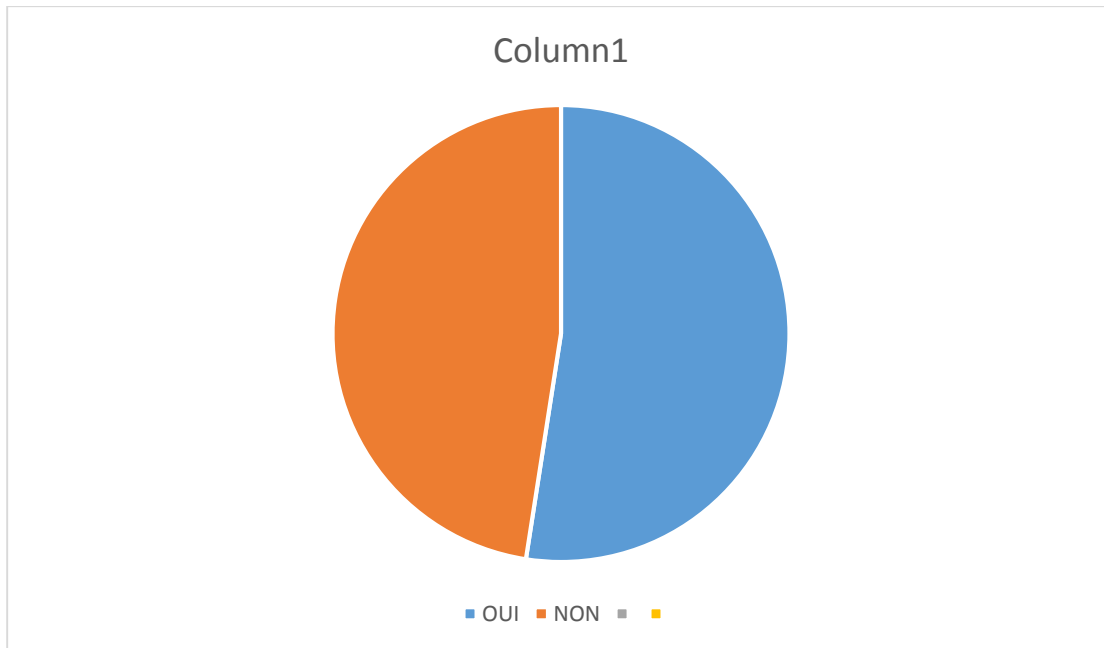


Fig-9- un diagramme en camembert qui représente si la surveillance des patients est correctement réalisé

Interprétation :

Pour ceux qui ont bien surveillé les malades , ils ont respecté les étapes du protocoles, comme ils peuvent disposer des moyens indispensables à la surveillance ceci est critique par rapport aux conditions sanitaires au sein duquels ils sont mises

Les 47.54% tout simplement ne disposent pas ni moyens ni conditions sanitaire pour accomplir leur travaille.

10- L'hydroxy chloroquine est il vraiment efficace contre le SARS Cov2 :

L'hydroxy chloroquine n'est pas un traitement spécifique au COVID-19. Par ailleurs il n'est qu'une bonne spécialité pour réduire la charge virale, l'étude n'est faite que dans des limites restrictives.

on a trouvé 49.18% croient bien à son efficacité, 40.98% ils l'ont classé comme non utile contre COVID-19 , 9.84% pour eux son action potentiel n'est toujours validé contre coronavirus.

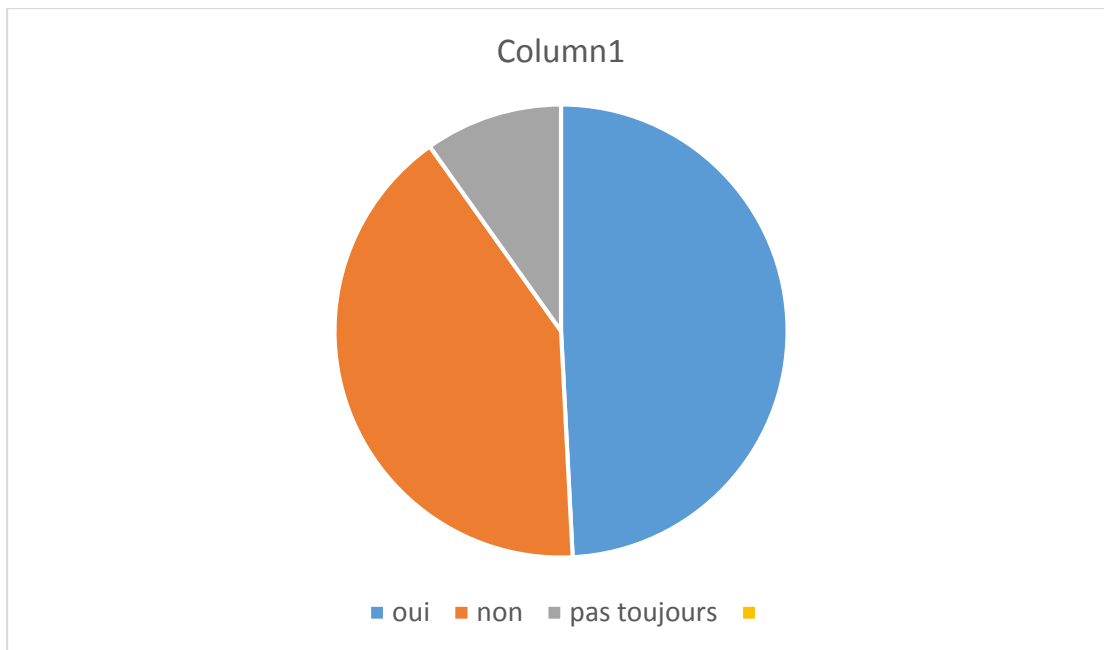


Fig-10- un diagramme en camembert représente l'efficacité de l'hydroxy chloroquine contre SARS Cov2.

Interprétation :

En gros si ce produit a amené vers une amélioration progressive chez certains et non plus avec d'autres ,il n'est pas dédié à cette infection, mais son utilité restera limité .

11-11/ prescription de l'Azithromycine :

L'azithromycine fait partie de protocole thérapeutique de ministère de la santé ;pour cela nous avons questionnée nos praticiens sur la prescription d'antibiotique ,les résultats obtenue sont représenté par le graphe ci-dessous.

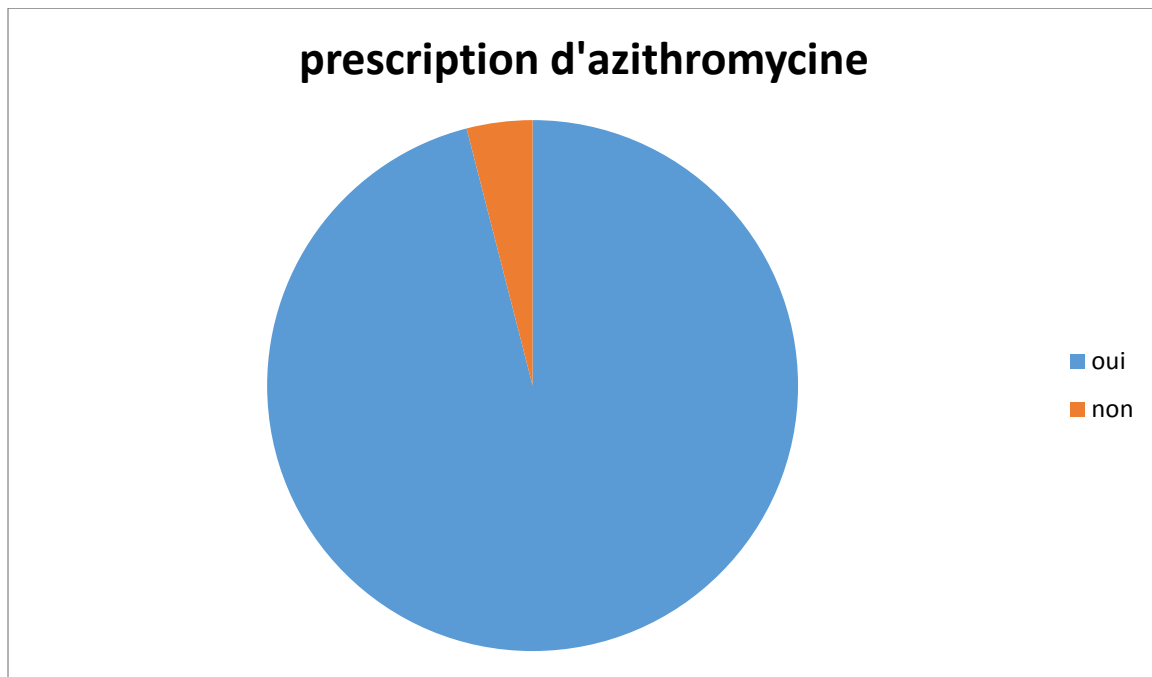


Fig-11 diagramme en camembert représente la prescription de l'Azithromycine.

Interprétation :

Pour approcher une estimation précise autour de la prescription d'azithromycine par un diagramme (fig 11) ,obtenu suite a la question n°11 dans notre questionnaire on note que 96% de la population visée ayant toujours prescrit l'azithromycine contre 4% qui n'ayant pas le prescrit ;donc la majorités des praticiens qui font partie de notre étude ayant poursuivit le protocole thérapeutique .

La dose de la prescription de l'Azithromycine :

Certains médecins ont prescrit l'azithromycine avec des doses différentes; afin d'évaluer leur prescriptions on a demandé a nos praticiens qu'ont délivré ll'azithromycine la dose de cette antibiotique.

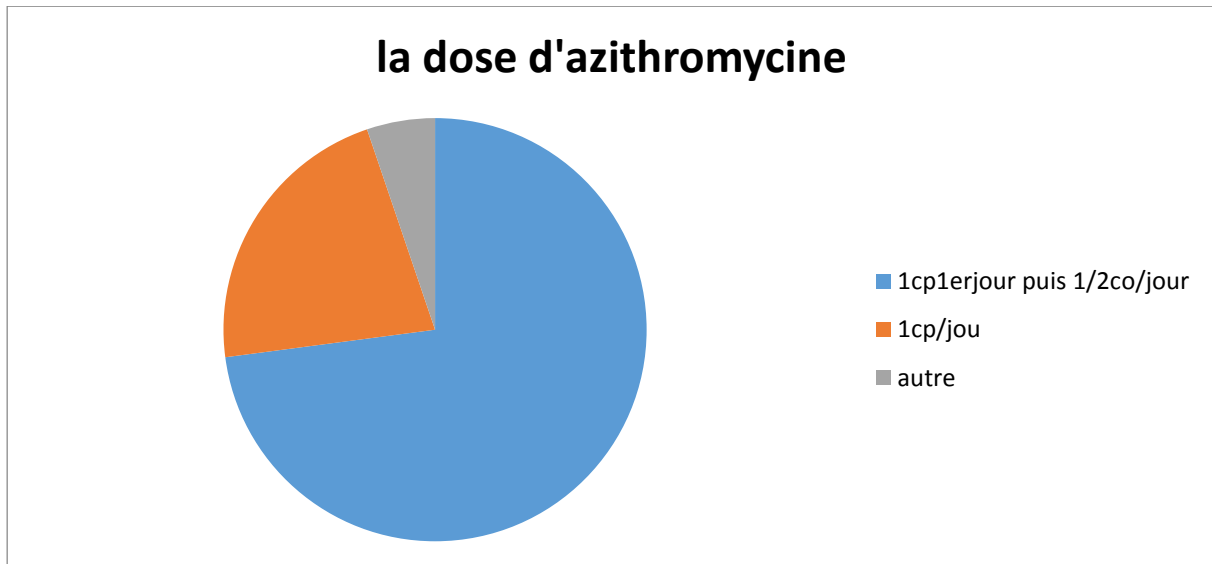


Fig.-12 un diagramme en camembert représente la dose de prescription de l'azithromycine .

Interprétation :

72.92% médecins exigent dès le premier jour de prendre 1 CP de 500 mg d'Azithromycine puis $\frac{1}{2}$ CP qui est égal à 250 mg par jour ; **21.87%** ont prescrit 1cp par jour ; et **5.21%** ont exigé une dose non défini.

13- La durée de prescription de l'azithromycine :

Parmi les macrolides qui sont prescrits pour une courte durée; la majorité des patients 99.9% ont été traités par cet antibiotique, sauf les résistants à l'azithromycine qui ne se permettent pas.



Fig.-13 : un diagramme en camembert représente la duré de prescription de l'azithromycine

Interprétation :

On Observe que 97.92% ont exigé l'Azithromycine pour une période qui ne dépasse pas 5 jours alors que 2.08% on l'a prescrit pour une durée de 10 jours ;et personnene l'a prescrit pour une duréequi dépasse 5 jours.

14- L'association d'un autre antibiotique a l'azithromycine :

A fin d'assurer une bonne couverture thérapeutique par les antibiotiques, plusieurs médecins ont mets leurs malades sous antibiothérapie combinée, plus le spectre d'attaque est élargié la survenue d'une sur infection est éloignée.

Nous avons posé une question autour de l'association entre les antibiotiques.

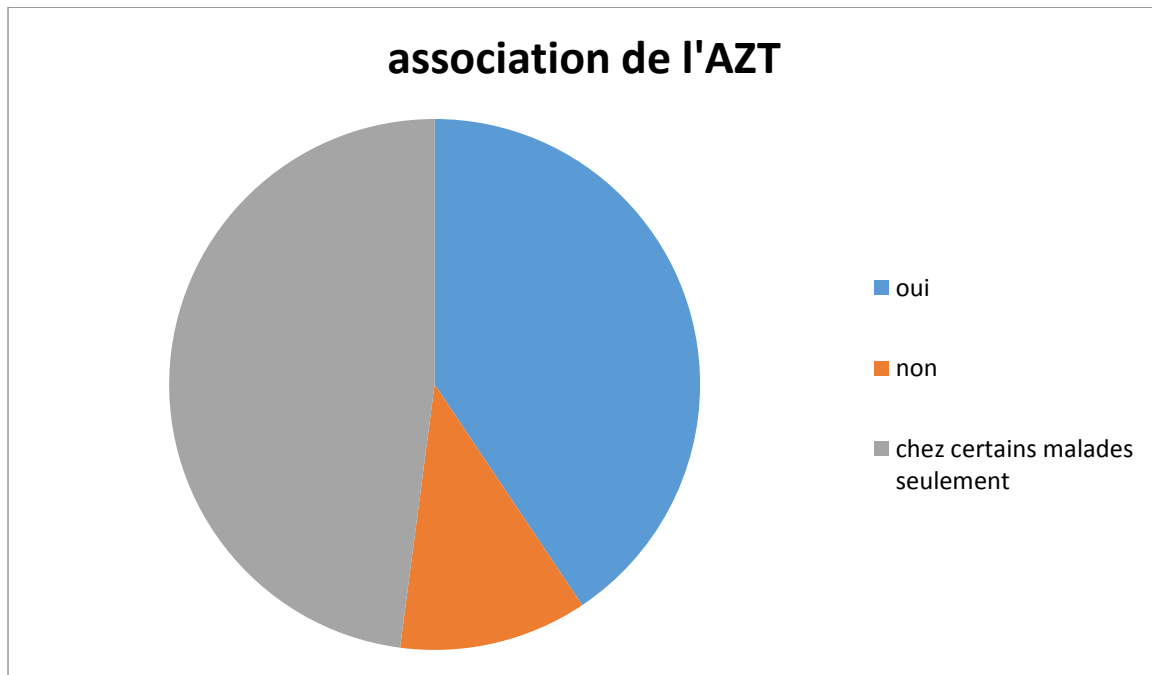


Fig.-14 un diagramme en camembert représente l'association d'un autre antibiotique à l'azithromycine.

Interprétation :

Parmi les **96%** des praticiens qui ont prescrit l'Azithromycine seuls **47.92%** qui ont l'associé avec d'autre antibiotique chez certains malades seulement ; alors que **11.46%** ne l'a pas associé et ont traité avec l'azithromycine donc ont prendre en considération que ce qui dans le protocole thérapeutique et **40.62%** ont l'associé avec des autres antibiotiques ça dépend l'état du patient .

15- Les antibiotiques associent à l'azithromycine :

La plupart des medecins sont trouvés obligés à rajouter des antibiotiques plus forts, pour qu'ils puissent dominer les complications qui pourront survenir suite à l'infection par le Covid-19-

On a demandé aux questionnés de citer les antibiotiques associés à l'azithromycine.

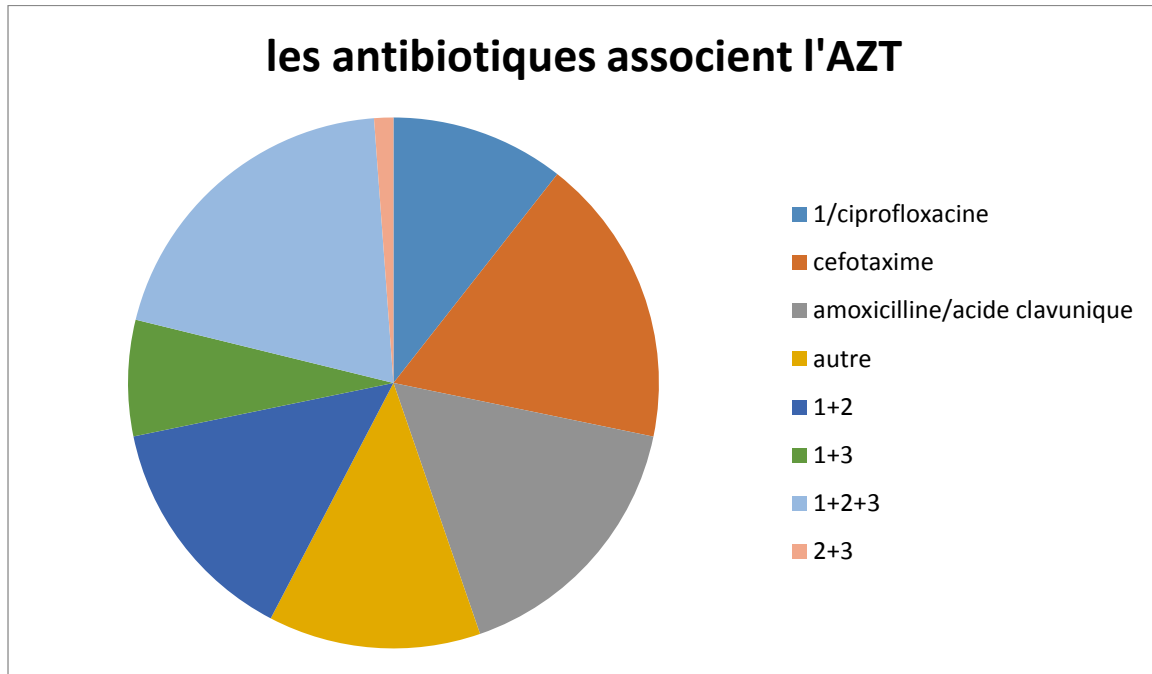


Fig-15un diagramme en camembert représente les antibiotiques associent a l'azithromycine.

Interprétation :

On note que parmi les 85% qu'ont rajouté les antibiotiques de plus de l'azithromycine 17.65% ont utilise le céfotaxime ,10.59%le ciprofloxacine ,16.47% amoxicilline/acide clavonique,d'autre qu'ont combiné avec le ciprofloxacine céfotaxime en proportion de 14.12% ,on a qu'ont prescrit les trois premiers ATB en proportion de 20% selon l'état de malade ;alors que 7.06% ont demandé que ciprofloxacine ou bien amoxicilline /acide clavonique ,et enfin 12.94% ont utilisés d'autre ATB telque cefixime ,oroken ,amykacin,fortum.

16- Le remplacement de l'azithromycine d'emblée par un autre antibiotique :

L'utilisation de l'azithromycine apparaît primordial dans l'application du plan lancé par le ministère, apparemment plusieurs parmi eux l'ont remplacé par un autre équivalent pour des raisons non identifiées c'est confirmé après leurs réponses à la question, certains ont répondu par oui

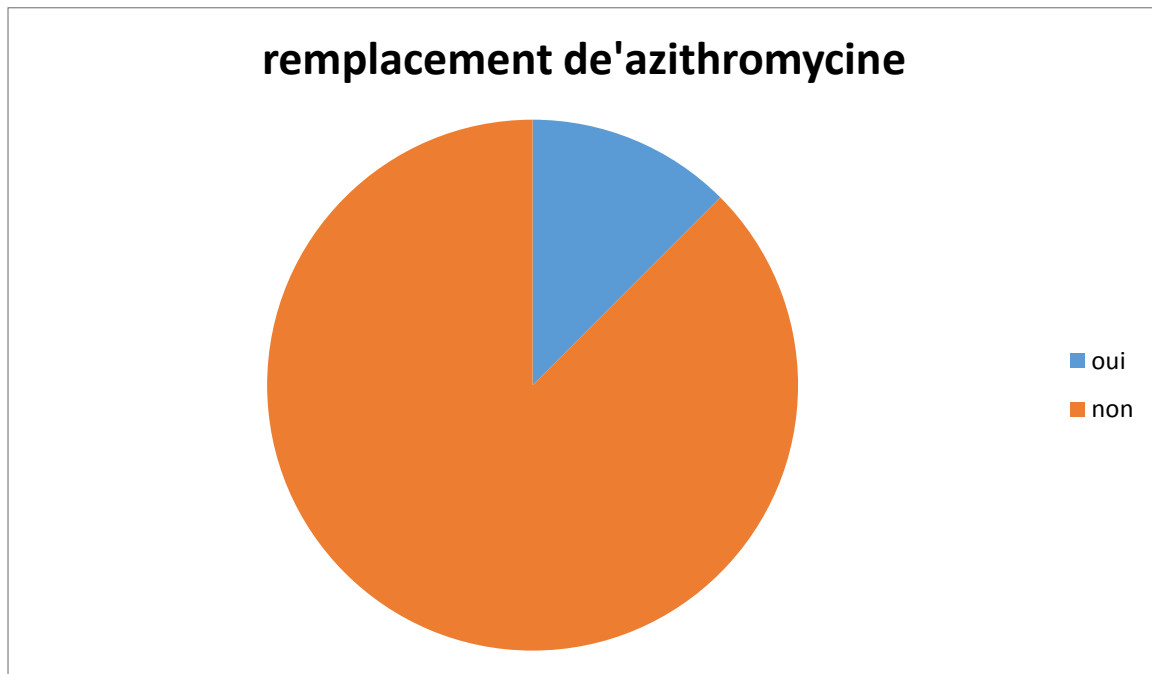


Fig.-16 :un diagramme en camembert représente le remplacement de l'azithromycine

Interprétation :

On note que **87.5%** des praticiens n'ont pas remplacé l'azithromycine par un autre antibiotique donc ils ont gardé le même protocole ; bien que **12.5%** l'ont remplacé par un autre antibiotique et ça selon l'état du malade et la réaction de son organisme vis-à-vis cet antibiotique.

17- Les antibiotiques utilisés pour remplacés l'azithromycine :

A propos la substitution de l'azithromycine par un autre antibiotique ,nos prescripteurs qui ont la substitué n'ont pas voulu répondre a cette question identifier cet antibiotique utilisé.les résultats sont comme suit :

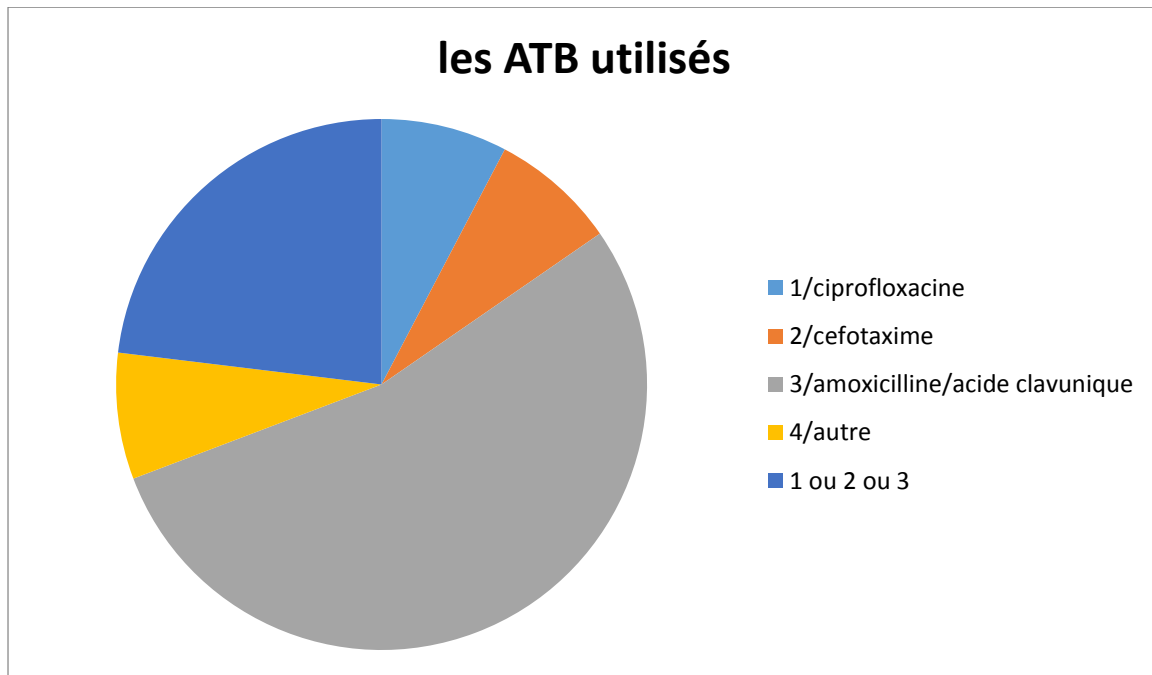


Fig.-17 un diagramme en camembert représente les antibiotiques utilisés autre que l'azithromycine.

Interprétation :

Soit 13 des 96 qui ont prescrit d'autre antibiotique à la place de l'azithromycine ;7.69% qui l'ont remplacé par le ciprofloxacine ,même proportion ont donné le cefotaxime ,53.85 ont la remplacé par amoxicilline /acide clavonique et enfin 7.69 ont donnés autres antibiotiques telque le claforan,oroken, tout est lié à la sévérité de l'infection.

18- Les antibiotiques donnés font partie de recommandation nationale de traitement covid-19 :

Tout autre antibiotique autre que l'azithromycine n'est plus inclus dans le plan thérapeutique du ministère de la santé ; nous avons posé la questions aux prescripteurs qui ont remplacé l'azithromycine par d'autre antibiotique s'ils pensent que ces ATB font partie des recommandations nationales de traitement de covi-19.

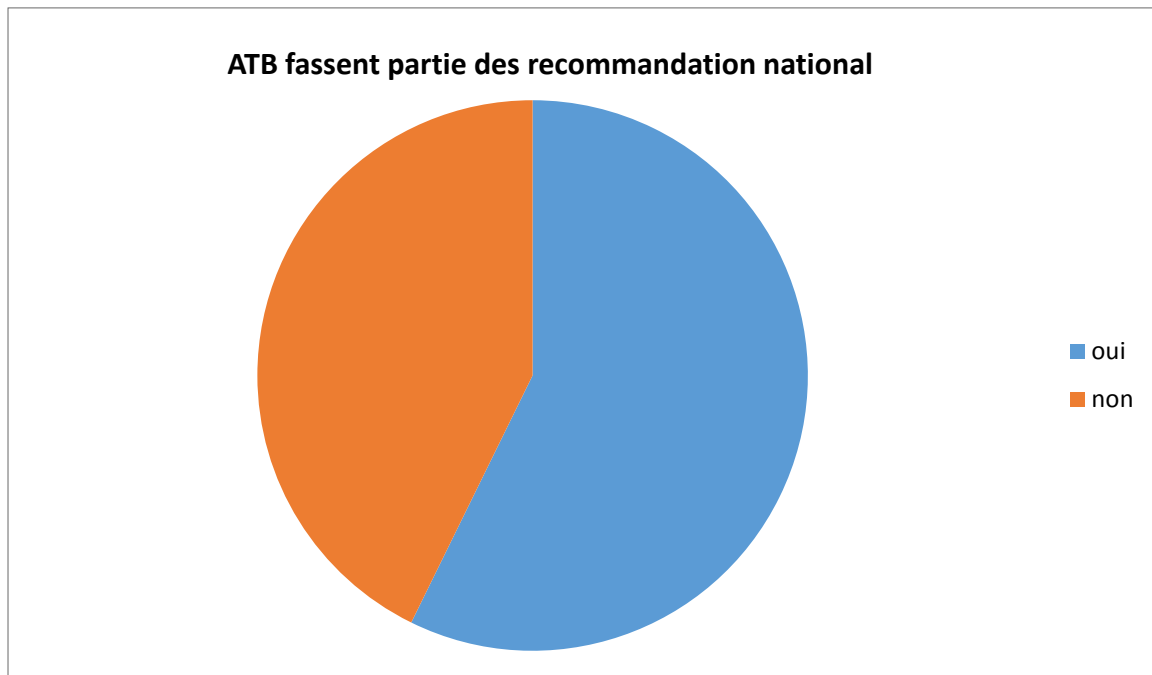


Fig.-18 un diagramme en camembert représente le pourcentage des antibiotiques qui fassent partie des recommandations nationales ou non selon les médecins sondée.

Interprétation ;

Parmi les prescripteurs qui ont donnée un antibiotique autre que l'azithromycine **13** des **96** ; **51.54%** croient que ces antibiotiques font partie des recommandations nationales de traitement anti-covid19 ,alors que **38.46%** ne le croient pas ;ceci estimé par rapport les délivreurs des ces antibiotiques.

19- Le moment de l'introduction des autres antibiotiques :

L'association entre les antibiotiques c'est une thérapie efficace que les médecins adoptent, dans deux situations : L'hospitalisation ou bien monothérapie n'est pas réussite ou le patient n'a pas répondu plus à cause d'une résistance ou tolérance. A l'habitude les médecins prennent un intervalle du temps pour intensifier l'effet bactéricide par un autre antibiotique, On a demandé aux questionné de nous déclarer le moment ou ils ont introduit un autre antibiotique

52% ont introduit les autre antibiotiques au 5ème jour de la fièvre

26% ont les introduit a l'admission

Et 7% au dixième jour de fièvre

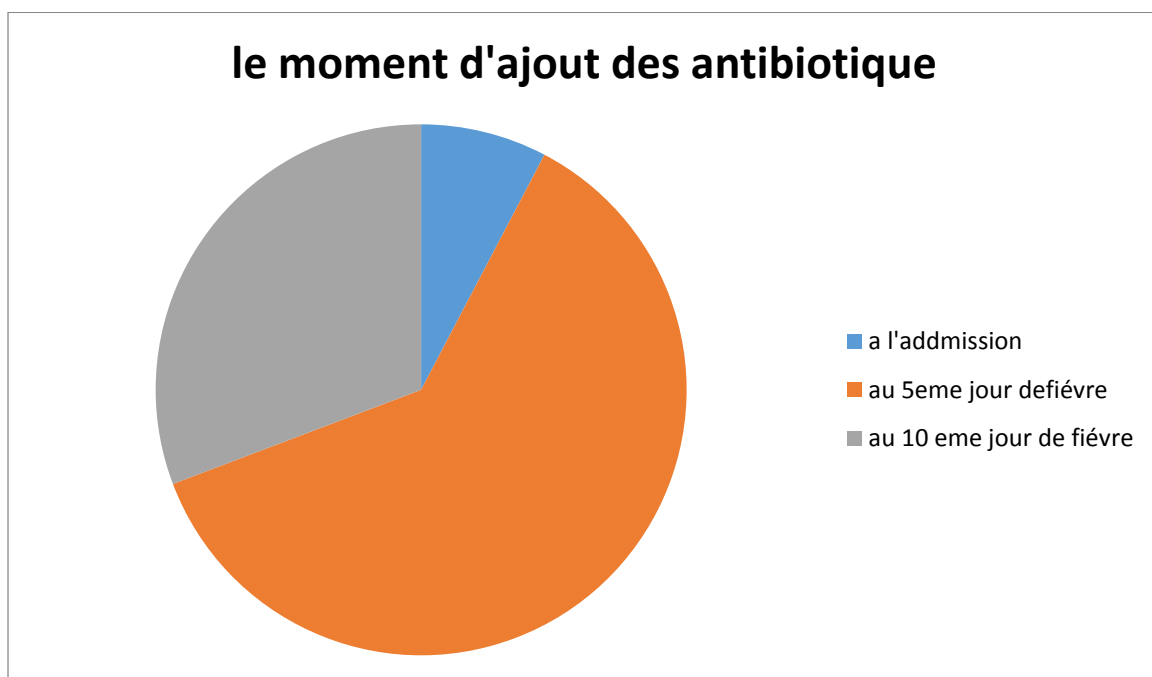


Fig.-19 un diagramme en camembert représente le moment de l'introduction des autres ATB

Interprétation :

52% des médecins ont rajouté les autres antibiotiques au 5^{ème} jour de fièvre, donc il donne du temps au premier antibiotique pour qu'il réagit si ça répond et s'améliore c'est bien et c'est réglé sinon ils font l'association, ceux qu'ont choisis à l'admission ils veulent dire que l'antibiothérapie est primordial à l'admission à cause des infections nosocomiales , Après dix jours c'est un abus surtout si la fièvre persiste toujours le malade peut se compliquer et on risque d'avoir des complications.

20- Le risque de résistance :

Le problème de résistance c'est l'un des problèmes majeurs que les médecins sont confrontés lors de la prise en charge. On a demandé aux médecins s'ils l'ont pris en considération ?

Parmi les 85 qui ont prescrit un autre antibiotique ; 52% n'ont pas pris en considération le problème de résistance, 33% oui il l'ont pris en considération

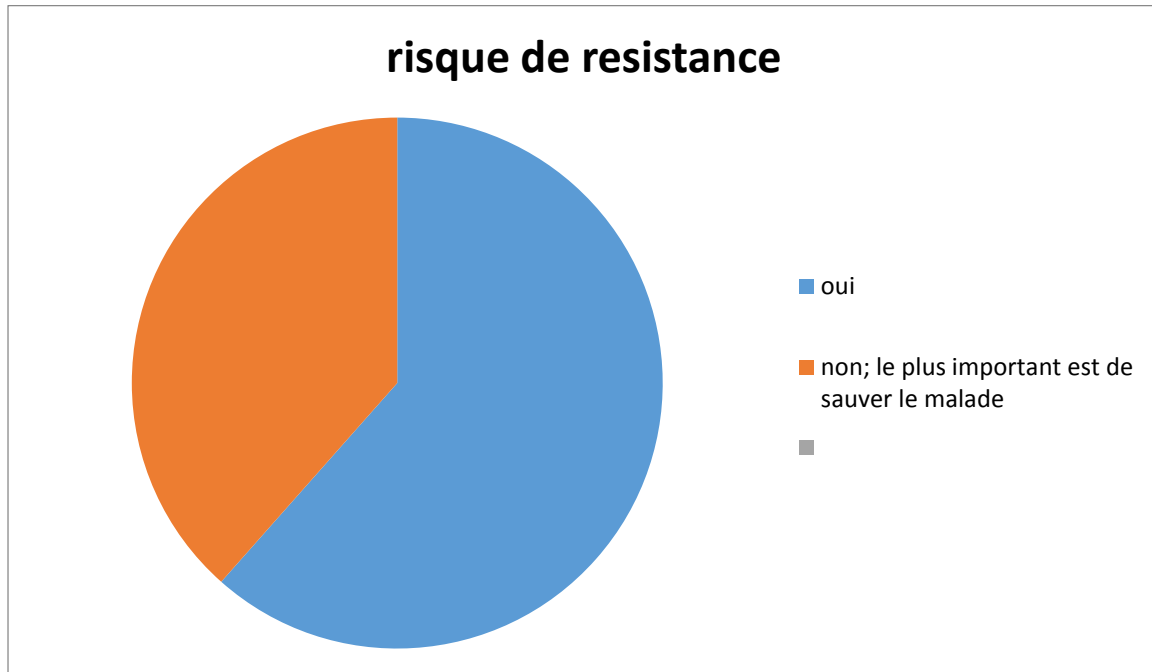


Fig.-20 un diagramme en camembert représente la prise en considération de risque de résistance.

Interprétation :

La plupart des médecins n'ont pas considéré le problème de résistance pour eux, la santé du patient passe avant tout. En situation pareille, ils ont été pressés par le temps.

Certains entre eux n'ont pas pu négliger ce problème de peur des complications qui pourraient survenir par suite.

21- Le temps de prescription de la vitamine C et le zinc :

La vitamine C et le zinc fassent partie du protocole therapeutique ;donc notre question destinées aux médecins concerne la durée auquel ils ont prescrire la vitamine C et le Zinc ;les résultats obtenue sont comme suit :

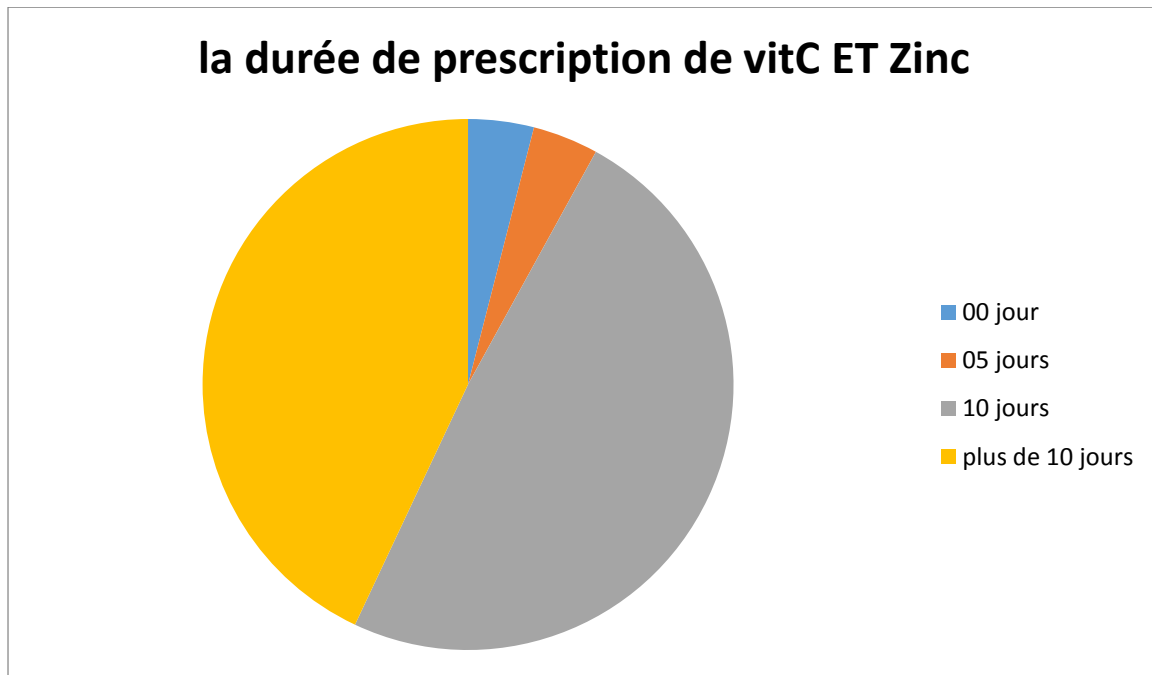


Fig.-21 un diagramme représente le temps de la prescription de la vit C et le Zinc

Interprétation :

49% des praticiens ont exigés la prise de la vitamine C et le zinc pour une duré de 10 jours ,**43%** la prescrire pour un temps de plus de 10 jours ;bien que seulement **4%** demande la prise de vitamine C et le zinc dans une période de 05 jours et **4%** ne les prescrire pas .

22-La dose de la prescription de la vitamine C :

La dose de la prescription de la vitamine C et le zinc se diffère d'un médecin à un autre alors on a posé la question de la dose de la vitamine C pour voir qui ont choisi la bonne dose ; les résultats sont comme suit.

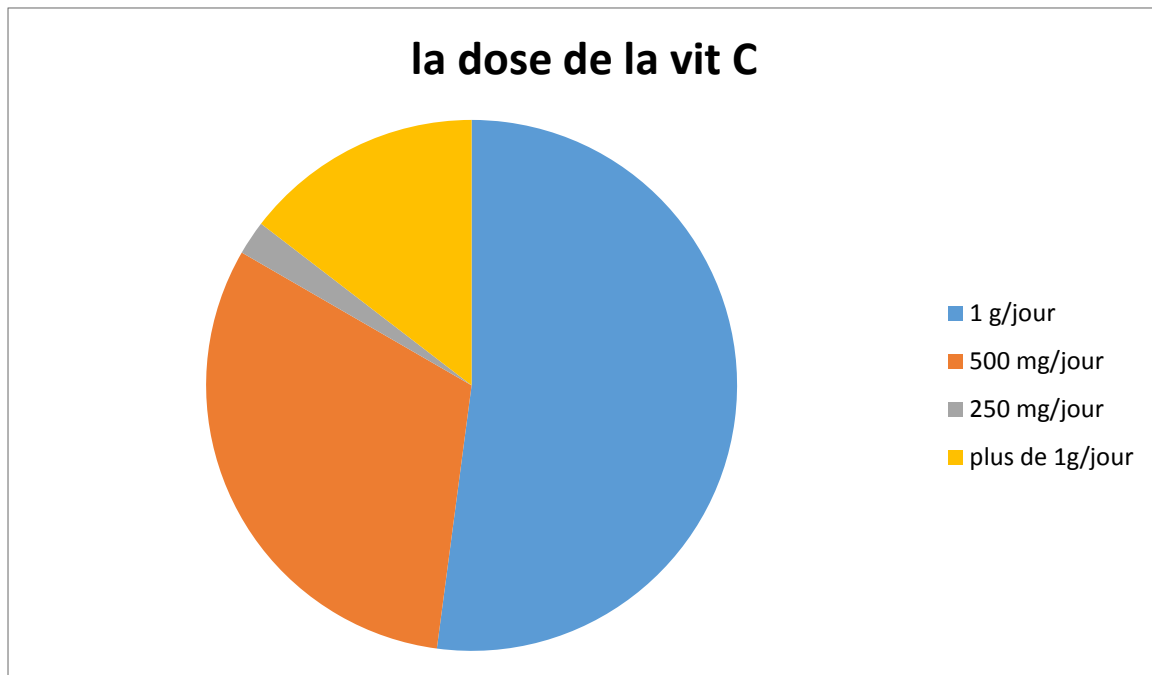


Fig.-22 un diagramme en camembert représente la dose de la vitamine C donnée .

Interprétation :

Parmi les **96%** praticiens qui ont délivrer la vitamine C on a que **52.09%** qui la prescrire pour une dose de 1g/jour , **31.25%** avec une dose de 500mg/jour , **2.08%** pour une dose de 250mg/jour et 14.58% pour une dose de plus de 1g/jour .

On conclue que presque la majorité des prescripteurs ont choisis la bonne dose (1g/jour).

23- La dose de prescription de Zinc :

L'exigence du Zinc dans les ordonnances est menée sous une dose précise ; afin de voir la bonne dose de prescription de ce dernier nous avons demandé aux praticiens de déclarer la dose du Zinc donnée à leurs malades .les résultats sont ci-dessous

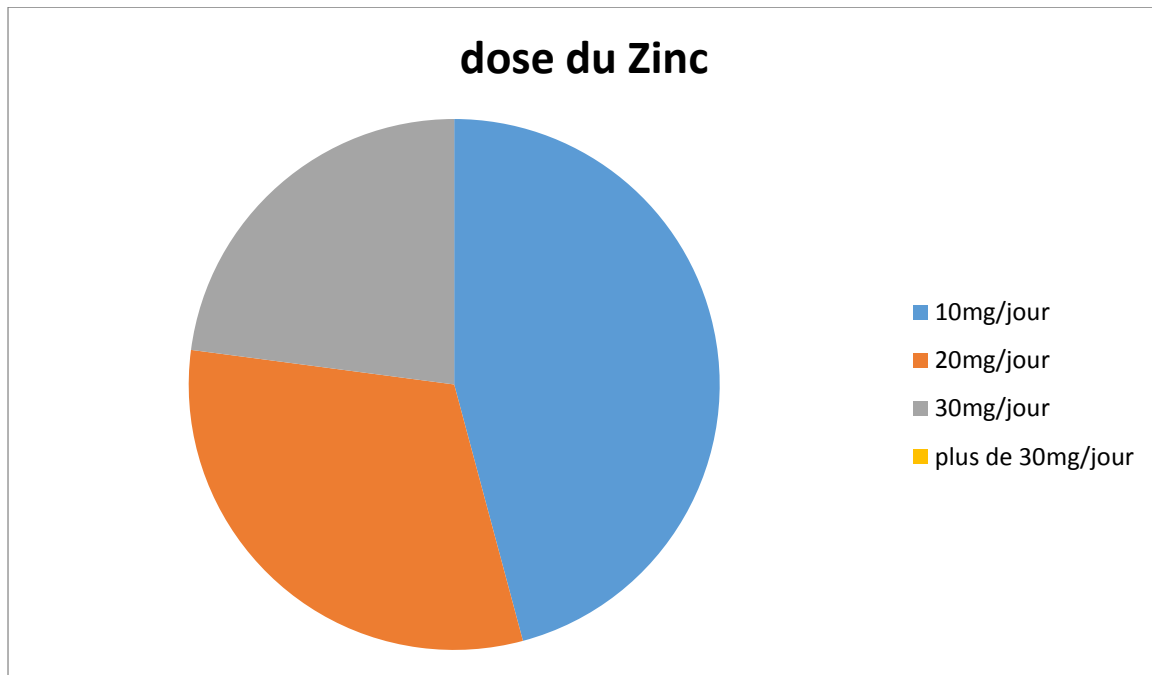


Fig.-23 un diagramme en camembert représente la dose de prescription du Zinc

Interprétation :

96% qui ont prescrit le zinc ; on a 45.83% le donne pour une dose de 10mg/jour, alors que 31.25% pour une dose de 20mg/jour et 22.92% avec une dose de 30mg/jour. Ceci est estimé bien sur 96% qui ont donné le zinc à leurs patients.

on conclue que un grand nombre ont respecter les données du protocoles concernant la dose du zinc (10mg/jour).

Conclusion :

96% de la population sondée ont donnés la vitamine C et le Zinc à leurs malades alors que 4% préfèrent de ne pas les délivrer.

4% seulement pour une durée de 05 jours ,49%pour une durée de 10 jour alors que 43% pour une durée de plus de 10 jours est dans cette point certains praticiens ont convaincue les durée de plus de 10 jour parce que le virus se nourrie du zinc des le début de la maladie alors il faut prolonger la durée de plus de 10 jour.

52.09% ont donnés la vitamine C pour la dose de 1g/jour et c'est la bonne dose 31.25% préfèrent la prescrire en une dose de 500 mg/jour ; 2.08% d'une dose minimal de 250mg/jour et enfin 14.58% on prescrire de plus de 1g/jour.

On note que presque la majorité a respecté les directives nationales de ministère de la santé concernant la vitamine C.

45.83% ont donnée la bonne dose du zinc qui de 10mg/jour, bien que 31.25% est de 20 mg/jour ,22.92% pour une dose de 30mg/jour.

On note alors que une proportion majoritaire respecte les donnés de protocole.

24- La prescription de vitamine D :

La demande de la vitamine D fait partie de notre questionnaire, c'est pour ce la on a interrogé les médecins qui ont accepté de répondre à notre questionnaire sur la prescription de la vitamine D .

Les résultats sont représentés par le graphique ci-dessous.

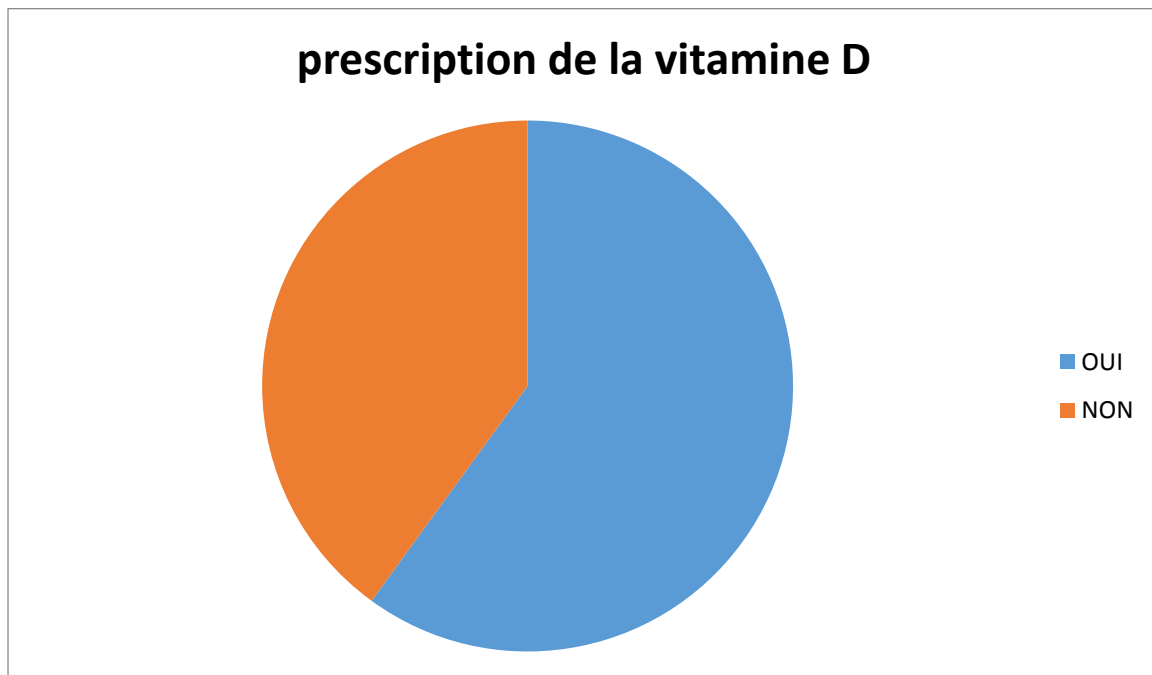


Fig. -24 un diagramme en camembert représente la prescription de la vitamine D

Interprétation :

On note que 60% ayant donné la vitamine D à leurs malades contre 40% qui n'ont pas la délivrer .

25- La vitamine D et le protocole thérapeutique :

Pour voir est ce que la vitamine D fait partie du protocole thérapeutique de la ministère de la santé ,on a questionnée nos praticiens sur qu'ils pensent que la vitamine D fait partie du protocole .

Les résultats sont comme suit.

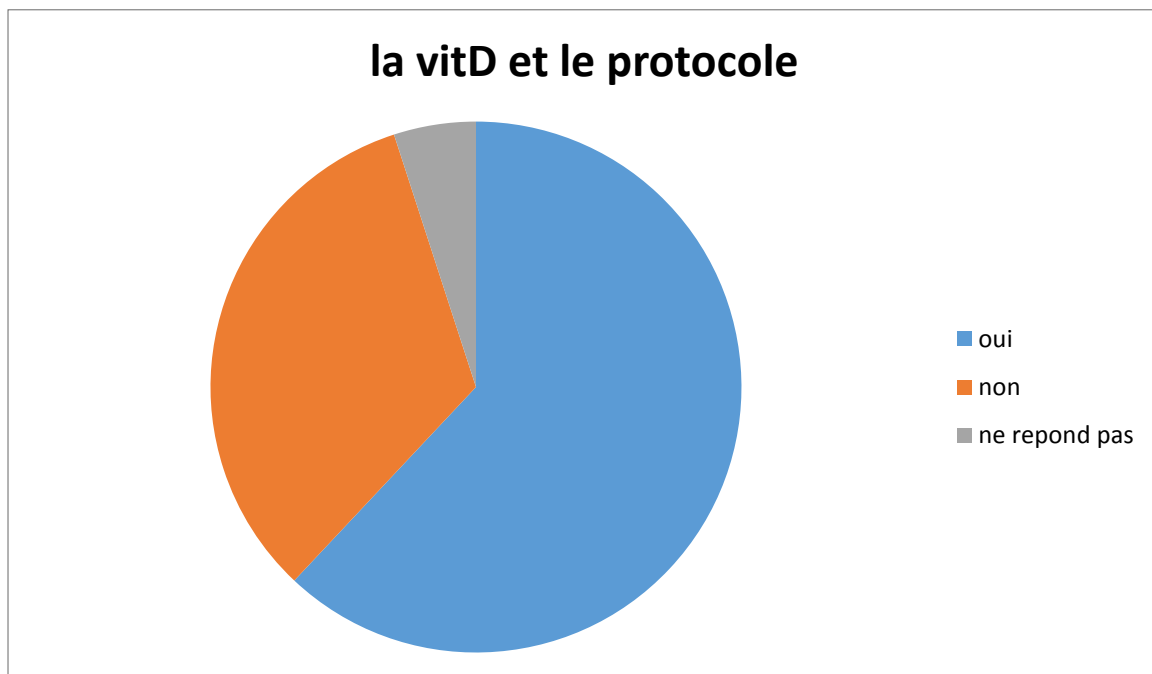


Fig.-25 un diagramme en camembert représente si la vitamine D fait partie du protocole thérapeutique ou non.

Interprétation :

Soit **33%** des praticiens pensent que la vitamine D fait partie du protocole thérapeutique de la ministère de la santé alors que **62%** croient que cette dernier ne l'est pas ;bien que **5%** des praticiens ne répond pas sur la questions sans donné la cause .

26- Le dosage de la vitamine D :

Notre population sondée qui représente les médecins ayant travaillé durant la pandémie ,et qui ont prescrit la vitamine D ;on a se poser la question concernant l'exigence de dosage de la vitamine D pour tous les malades avant sa prescription.

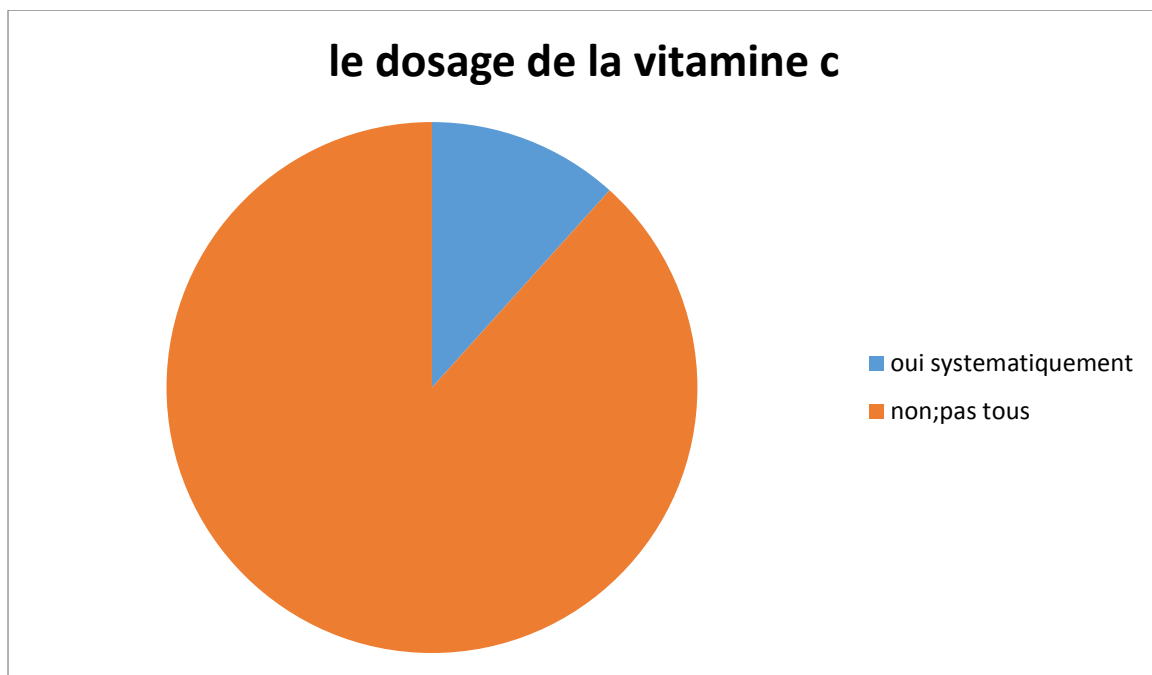


Fig.-26 un diagramme en camembert représente la demande de dosage de la vitamine D

Interprétation :

Parmi les **60%** des praticiens qui ont prescrit la vitamine D aux malades seuls les **11.67%** ont demandés un dosage systématiques de la vitamines ; alors que **88.33%** n'exige pas a tous les malades un dosage de la vitamine D .

Conclusion :

Concernant la vitamine D, on note que **60%** la donné à leurs malades contre les **40%** qui n'ont pas la prescrire.

Nos praticiens qui ont répondu à notre questionnaire même s'ils ne délivrent pas la vitamine D sont questionnés en ce que la vit D fait partie du protocole thérapeutique ; **33%** pensent qu'elle faisait partie de protocole alors que **62%** ne la croient pas ; et on note aussi que **5%** préfèrent de ne pas répondre à cette question.

Pour les médecins qui ont prescrit la vitamine D **11.67%** ont demandé un dosage de la vitamine avant sa prescription, contre **88.33%** qui n'ont pas demandé le dosage de cette dernière chez tous leurs malades on notons le coût cher de dosage.

27- Prescription d'un antithrombotique :

Les patients présentant une pneumonie sévère, ils sont à risque de développer une complication thrombo-embolique relative à une coagulopathie, induite par une infection par le coronavirus.

Afin de compléter notre étude, on a demandé aux prescripteurs s'ils ont prescrit les antithrombotiques. Selon la figure ci-dessus 64% des médecins ont prescrit ce médicament pour tous les malades alors que 36% n'ont pas le fait.

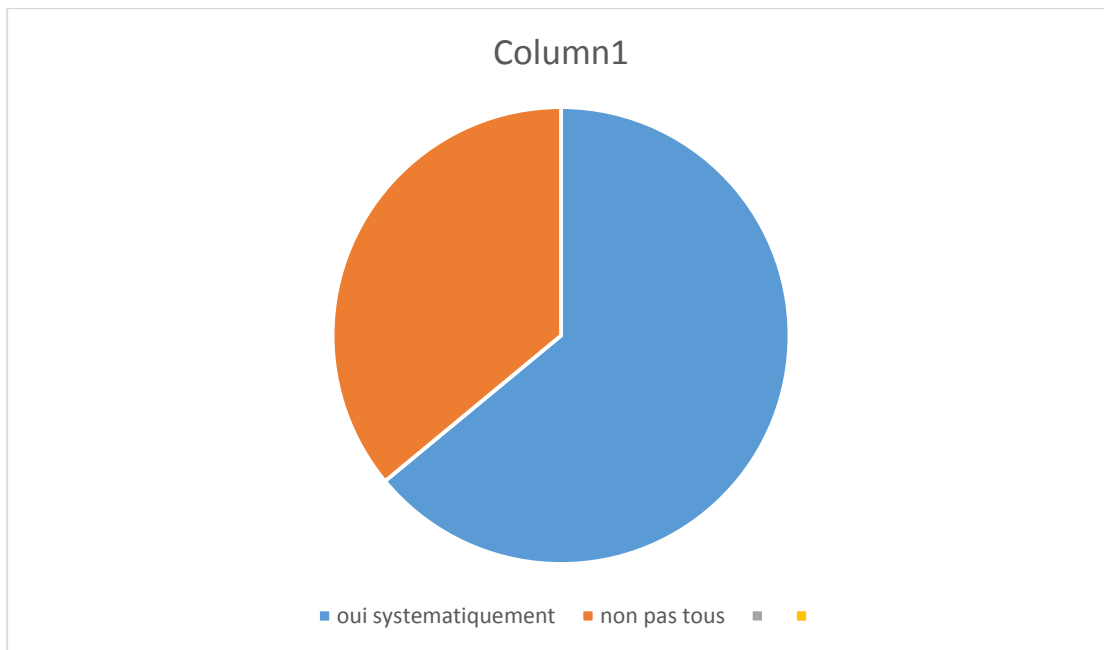


Fig-27-diagramme en camembert représente la prescription d'un anti thrombotique

Interprétation :

On note que la majorité des médecins prescrivent des anti thrombotiques à tous leurs malades, afin d'éviter les complications dues à une thrombo-embolie pulmonaire, ce qui indique leur connaissance préalable à propos des séquelles de COVID-19. Les autres n'ont pas les prescrit par méconnaissance ou bien par rapport à l'état de leurs patients présence d'une contre-indication .

28- Le moment de prescription de l'anti thrombotique :

la décision de prescrire un HBPM s'appuie sur une double évaluation risque thromboembolique et risque hémorragique. En préalable faut évaluer le rapport bénéfice risque , choisir un bon HBPM et éliminer toute contre-indication .c'est pour ça il est primordial d'adapter la posologie , à quel moment le malade reçoit l'injection : les réponses

des médecins à notre question qui concerne à quel moment ils ont prescrit ces HBPM c'était comme suit : 56% O J0 ,5% si antécédents chargés , 4% à l'aggravation de la détresse respiratoire, 1% si signes de thrombo phlébite ou d'embolie.

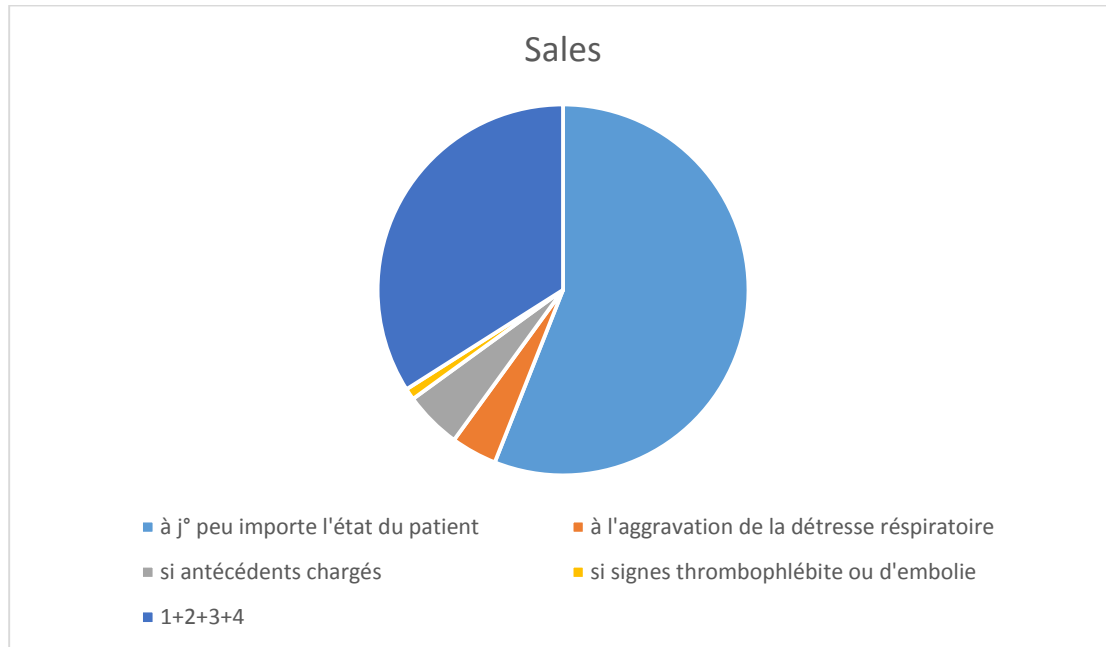


Fig-28-un diagramme en camembert représente le moment de prescription de l'anti thrombotique

Interprétation :

C'est remarquable qu'une grande partie des médecins commence le traitement antithrombotique dès le premier jour, avec une dose préventive a fin de ne par trop tarder même si l'état du patient est très stable, si on ne donne pas on risque d'avoir des complications à n'importe quel moment durant la période de traitement

Les autres ne prescrivent les HBPM que lors de l'aggravation de la détresse respiratoire, ou si les antécédents chargés parfois si signes d'embolie ; peut-être dans un but économique pour approvisionner ces injections aux patients qui sont en besoin des soins intensifs, surtout vu le grand problème de rupture en HBPM.

29-29/-les facteurs jouant le rôle pour la détermination de la dose d'anti thrombotiques :

Afin de savoir les facteurs auxquels ,les praticiens se base pour prescrire les anti thrombotiques avec une tels dose, nous avons demandé aux praticiens dans notre études ,de nous informer sur les à lesquels ils ont basés pour donner la dose des anti thrombotiques qu'il convient.

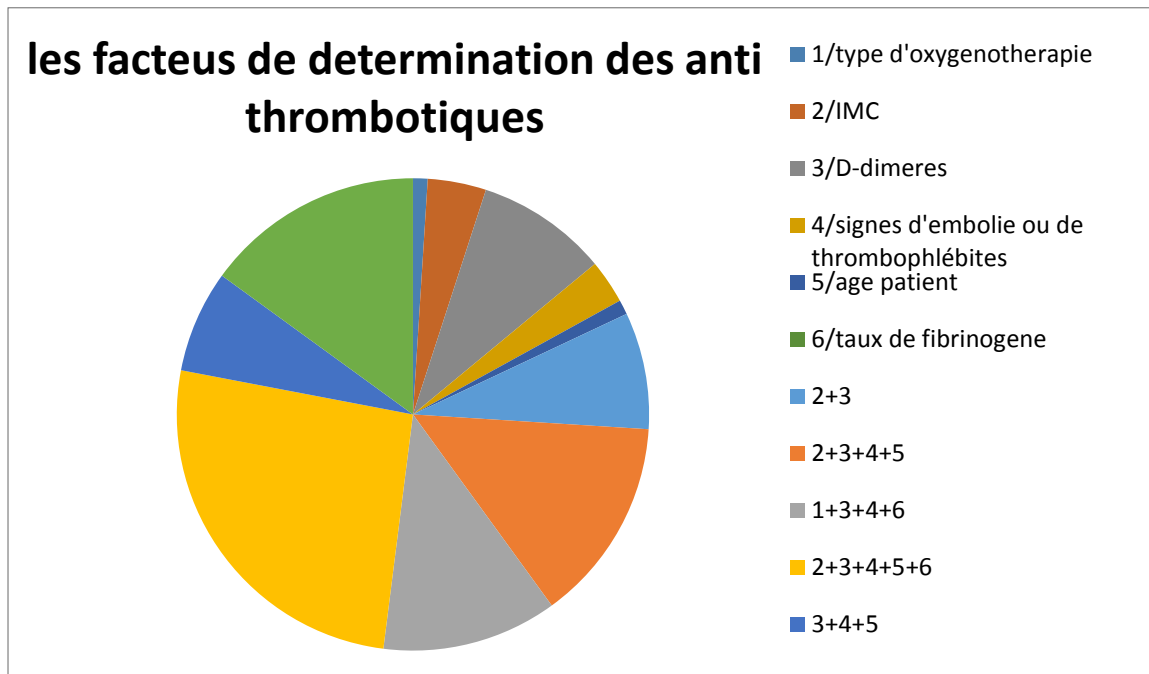


Fig.-29 un diagramme en camembert représente les facteurs pour la détermination des anthi thrombotiques.

Interprétation :

26% ont prescrit les anti thrombotiques en se basant sur IMC ,D-dimeres,signes d'embolie ou de thrombophlébite ,âge du patient, taux de fibrinogène ; alors que 14% se basent sur IMC, signes d'embolie ou thrombophlebite,age du patient ,taux de fibrinogène.

15%ont ont prescrit les anti thrombotiques selon IMC, D-dimeres,signes d'embolie ou de thrombophlebite ;12%selon type d'oxygenotherapie,D-dimeres,signes de d'embolie ou thrombophlebite, taux de fibrinogène ;8%selon IMC ,d-dimeres .

9% ont prescrit les anti thrombotiques selon D-dimeres :4% selon IMC ;1%selon le type d'oxygénothérapie ,1% sel l'âge de patient.

30- la surveillance de l'efficacité des anti thrombotiques :

La prescription des anti thrombotiques exige un surveillance systématiques de l'efficacité de traitement ;alors on a demandé a nos médecins de répondre sur la question sur la surveillance de l'efficacité de leurs traitement.les réponses sont comme suit

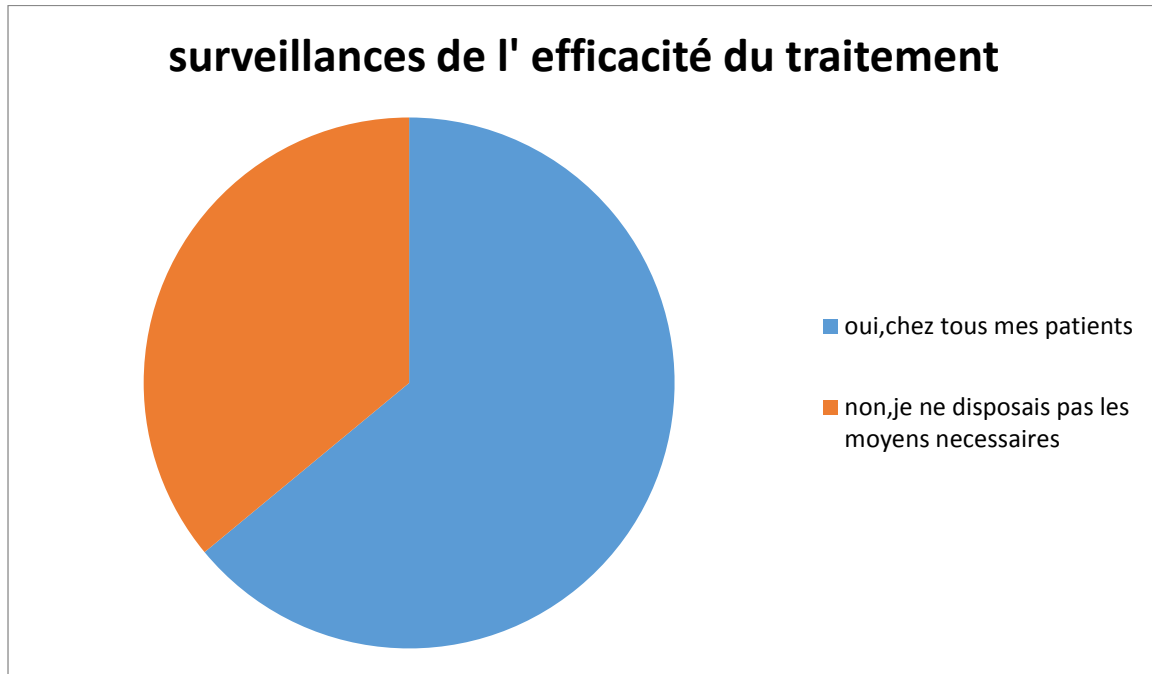


Fig-30 un diagramme en camembert représente la surveillance de l'efficacité des anti thrombotique

Interprétation :

64% ont surveillés systématiquement l'efficacité des leurs prescription des anti thrombotique ; alors que 36% ne le fait pas en justifiant par manque de moyens nécessaire à cette surveillance .

31- La durée de prescription d'antithrombotique :

Plusieurs facteurs paraissent déterminants lors de la prescription, ils définissent la dose et la durée du traitement, le but c'est d'adapter une dose adéquate correspond à l'état du sujet concerné. On a demandé aux médecins la durée du traitement antithrombotiques :54% une durée de 10 jours 41% plus de 10 jours ,4% 5 jours et 1% moins de 5 jours

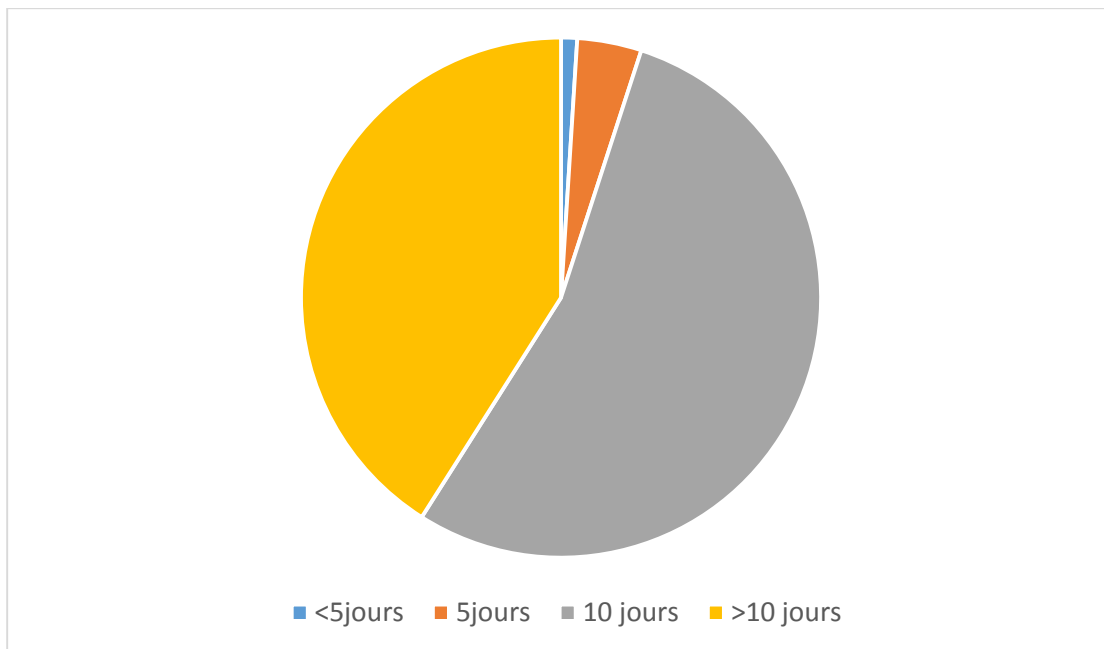


fig-31-un diagramme en camembert représente la durée de prescription d'antithrombotique.

Interprétation :

Certains prescripteurs ont évalué la durée du traitement par rapport à la sévérité de l'infection et les facteurs des risques, mais les autres ils n'attendent pas jusqu'à l'apparition d'un signe d'alarme mais sont prudents plutôt de peur de ne pas avoir des répercussions graves .

32- La prescription des corticoïdes :

La corticothérapie fait partie du protocole thérapeutique de la ministère de la santé, donc notre but est de voir si nos praticiens qui ont accepté de répondre a notre questionnaire concernant la délivrance de corticoïdes chez tous les malades systématiquement ou bien non pas tous les malades.

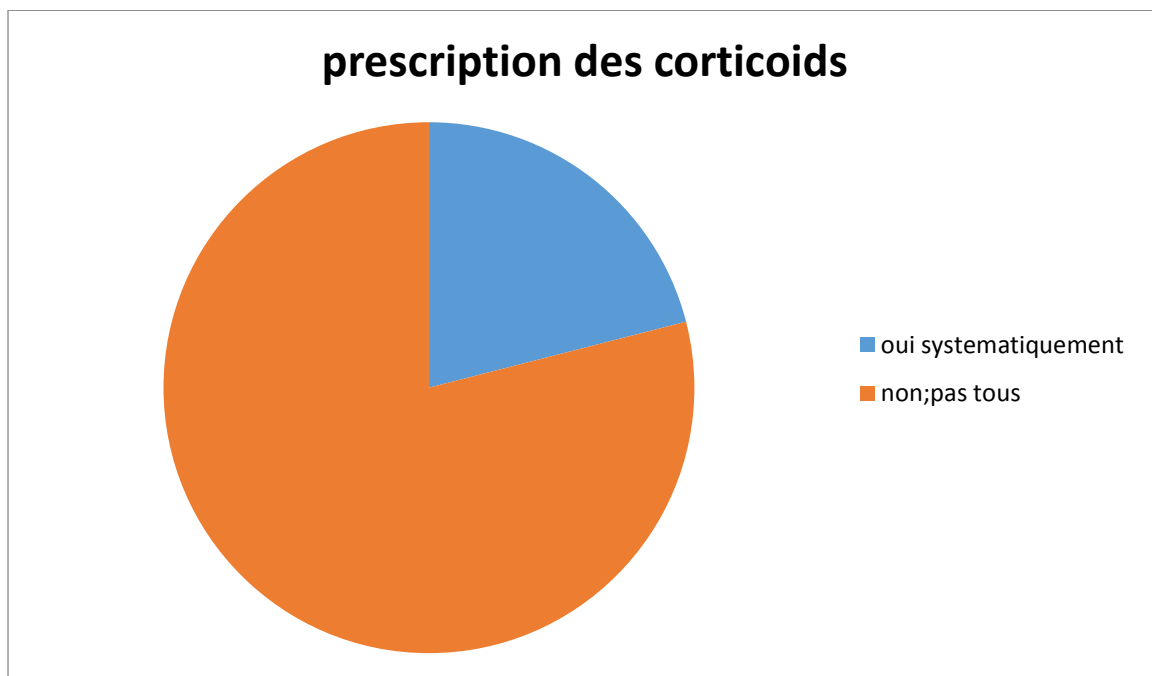


Fig.-32 un diagramme en camembert représente la prescription des corticoïdes.

Interprétation :

Seulement **21%** des praticiens ont prescrit systématiquement les corticoïdes aux malades alors que **79%** des médecins n'accepte pas de délivrer les corticoïdes chez tous ses malades.

33- L'emploi des corticoïdes fait partie du protocole :

L'ajout des corticoïdes aux malades atteints du covid-19 fait partie des recommandations nationales de traitement de la covid-19. Nos praticiens ont été interrogés par cette note et leurs réponses étaient comme suit.

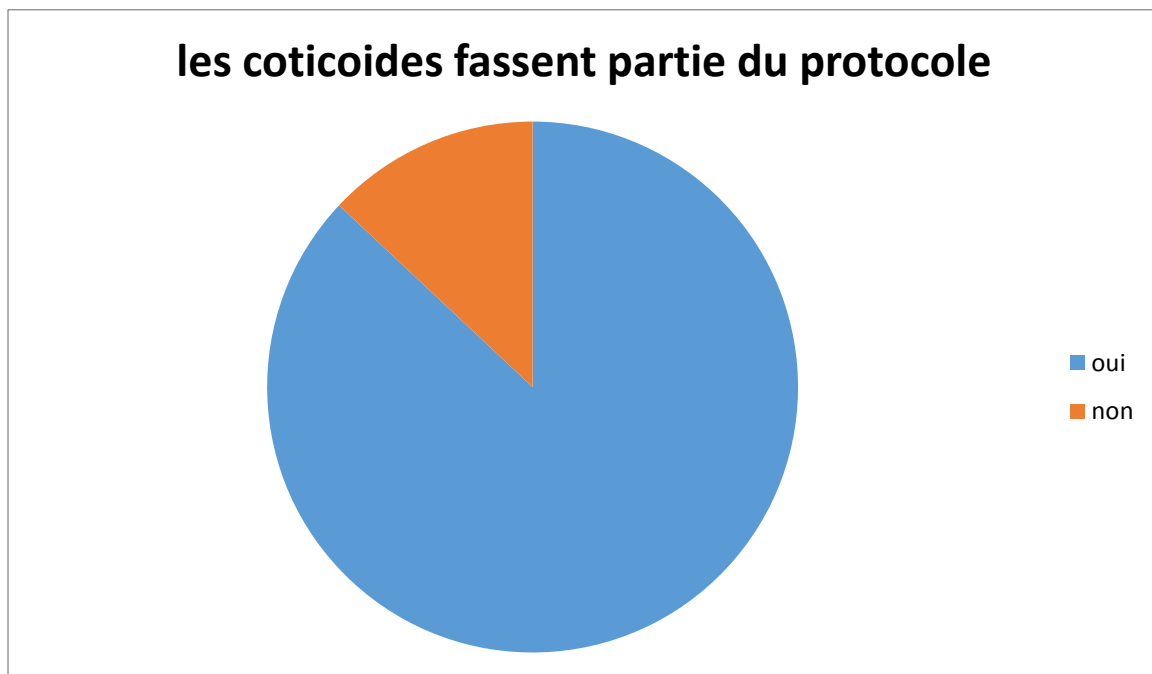


Fig.-33 un diagramme en camembert représente si les corticoïdes fassent partie des recommandations nationales de traitement de la covid-19

Interprétation :

87% des praticiens pensent que l'introduction des corticoïdes fassent partie des recommandations nationales dans le traitement de la covid-19 alors que **13%** ne le croient pas .

34- La date de la pandémie commence la prescription des corticoïdes :

Nos médecins se met sur le point de nous renseigner pour qu'elle date de la pandémie ont commencé à prescrire les corticoïdes, les résultats sont ci-dessous.

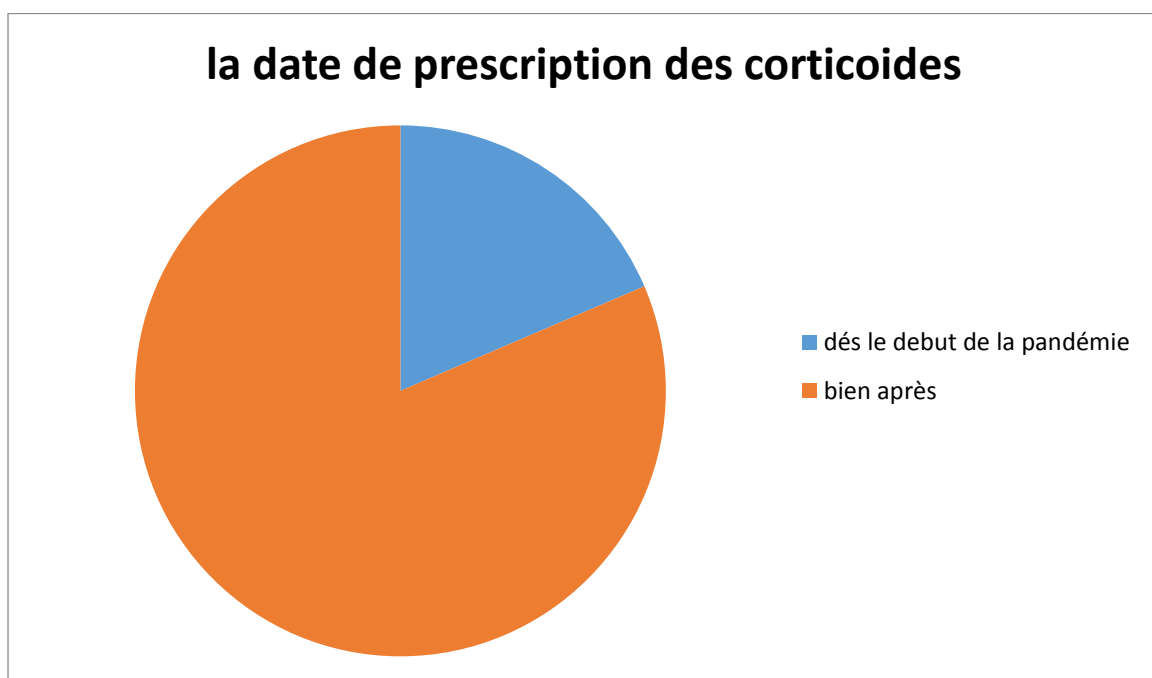


Fig.-34 un diagramme en camembert représente la date de prescription des corticoïdes durant la pandémie.

Interprétation :

On observe que **17%** de la population sondé prescrit les corticoïdes dès le début de la pandémie ; alors que **79%** ont les prescrit bien après de la pandémie ,sachant que une proportion de **4%** des **100** des praticiens interrogés n'ont pas délivrer les corticoïdes.

35- Le moment de la prescription des corticoïdes :

On est arrivée au moment de l'introduction des corticoïdes, nos praticiens qui ont répondu à notre questionnaire et qui ont prescrit les corticoïdes, nous répondre comme suit.

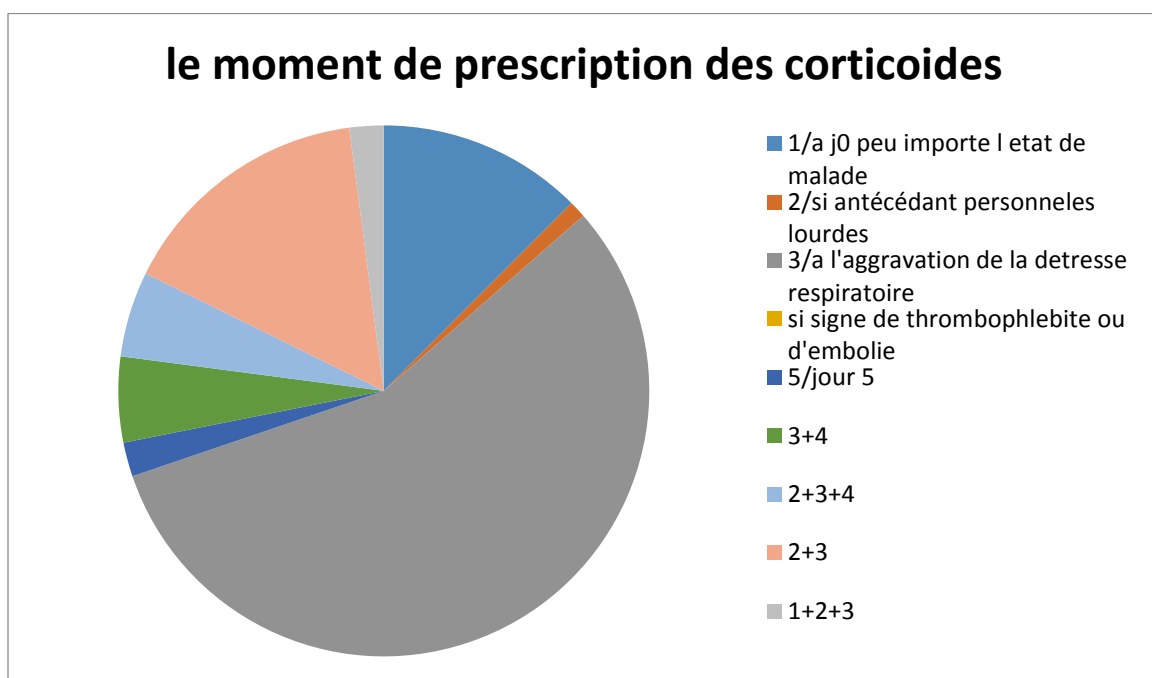


Fig-35 un diagramme en camembert représente le moment de la prescription des corticoïdes.

Interprétation :

96% ont délivrer les corticoïdes à leurs malades dont **56.25%** les prescrit aux moment de l'aggravation de la détresse respiratoire ;**12.5%** des le début peu importe l'état de malade ;**15.63%** si la présence d'antécédent personnelles lourd et/ou à l'aggravation de la détresse respiratoire ;alors que **5.21%**encas de la présence d'antécédent personnel lourd et/ou aggravation de la détresse respiratoire et/ou si signes de thrombophlébite ou d'embolie ;**2.08%** uniquement ont prescrit à j0 peu importe l'état de malade et/ou si antécédent personnel lourdes et/ou à l'aggravation de la détresse respiratoire et enfin **1.04%** ont les prescrit s'il y a présence d'antécédent personnels lourdes uniquement.

36- Les corticoïdes utilisés :

Dans cette étape nous avons demandé à nos praticiens de citer les corticoïdes qu'ils ont utilisés avec la précision de la posologie.

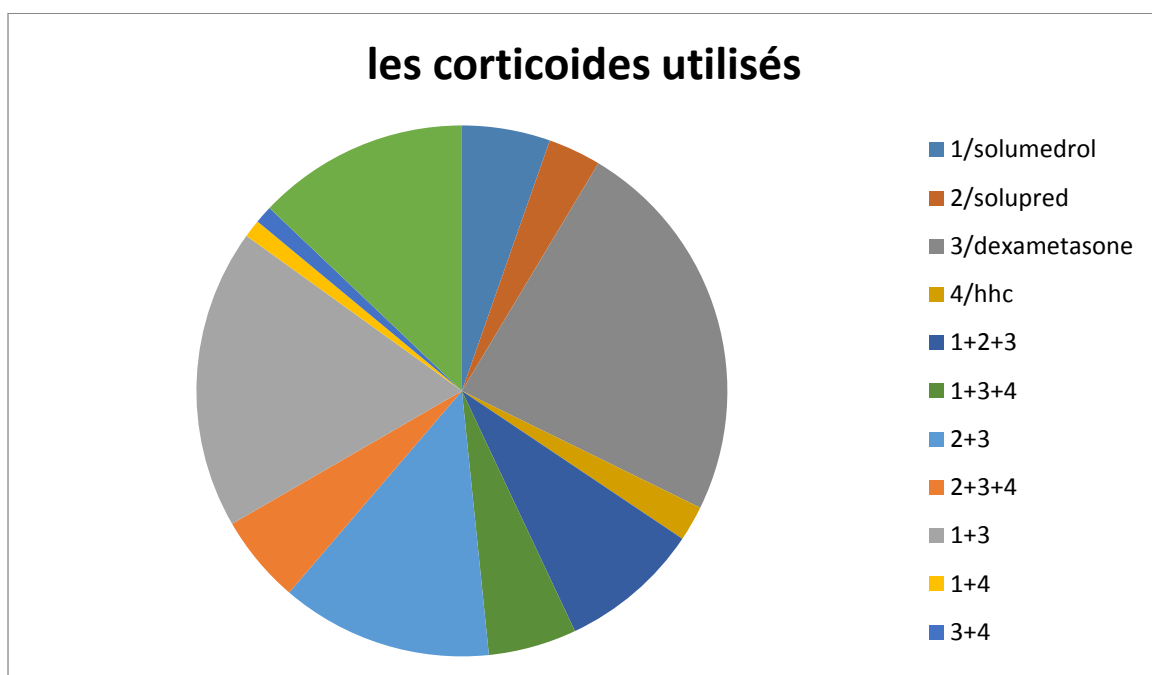


Fig.-36 un diagramme en camembert représente les corticoïdes utilisés.

Interprétation :

5.21% ont prescrit la solumedrol ;8.33% ont prescrit soit solupre/dexamethasone/solumedrol ;5.21% ont donné soit dexamethasone/solumedrol/hhc ;22.92% ont délivré la dexamethasone seulement ;bien que 12.5% ont prescrit la dexamethasone/solupred ;5.21% ont demandé soit

dexamethasone/hhc/solupred ;**17.71%** ont prescrit la dexamethasone et solumedrol ;**3.12%** ont prescrit uniquement solupred ,**12.5%**ont prescrit tous les corticoïdes cité ;**1.05%**ont donnée soit hhc ou solumedrol ;**2.08%** ont prescrit seulement hhc et enfin **1.05%** ont donnée soit dexamethasone ou hhc. **3.12%** ne répond pas sur cette question.

On ce qui concerne la posologie on note après notre études statistiques que

La posologie de la solumedrol comprise entre **40mg-80mg** selon le poids

La posologie de solupred **20mg-40mg** pendant 5 jours

La posologie de la dexamethasone est comprise entre **4-16mg** en milieu hospitalier et parfois on la exigé de la prendre 2 fois par jour

37- La surveillance de l'efficacité de traitement par les corticoïdes :

Afin de voir l'efficacité des corticoïdes ; notre population sondée est interroger sur la surveillance de l'efficacité de leur traitement aux niveaux de ces malades ; les résultats attendues sont comme suit.

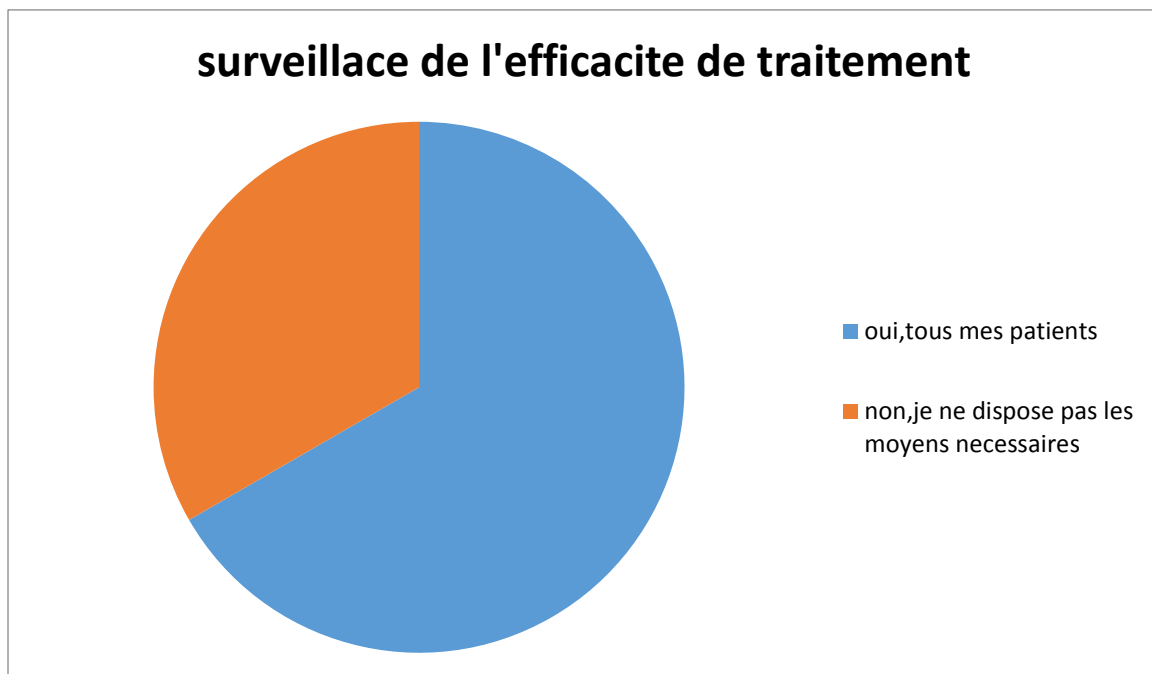


Fig.-37 un diagramme en camembert représente la surveillance de l'efficacité des corticoïdes

Interprétation :

Parmi les **96%** qui ont prescrit les corticoïdes **66.67%** ont suivi l'efficacité de leur traitement chez tous ces malades alors que **33.33%** ne le suit pas par manque de moyens nécessaires pour la surveillance.

38- La durée de la prescription de corticoïdes :

Tout comme un autre médicament, les corticoïdes sont prescrits pour une durée précise, et dans ce cadre nous avons demandé à nos médecins qui ont prescrit les corticoïdes de nous citer la durée de leur traitement.

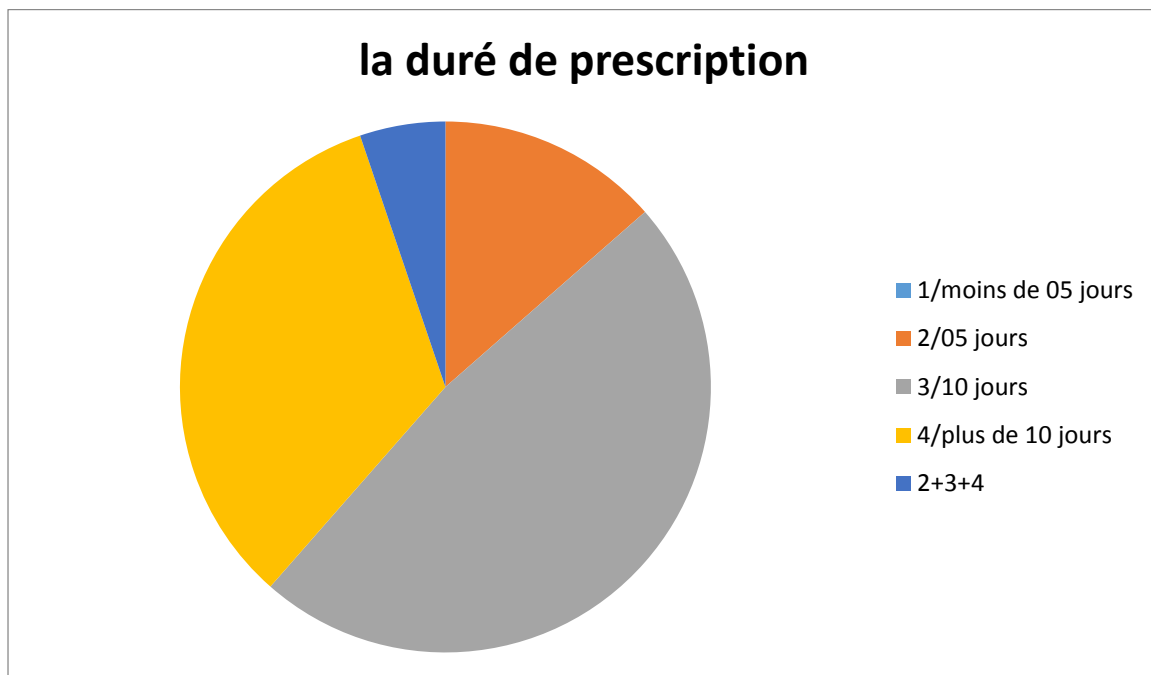


Fig.-38 un diagramme en camembert représente la durée de prescription des corticoïdes.

Interprétation :

On note que **13.5%** des praticiens ont choisis de donner les corticoïdes pour une durée de 05 jours, **47.92%** ont les prescrire pendant 10 jours, **33.33%** ont délivré les corticoïdes pour une durée de plus de 10 jours, bien que une proportion de **5.21%** on choisit soit 05 jours ou 10 jours ou plus de 10 jours selon état de malade. Ceci est estimé bien sur par rapport les **96%** qui ont prescrit les corticoïdes.

39- Le procédé de dégression progressives de la corticothérapie :

la prescription des corticoïdes pour une longue durée ,nécessite le processus de la dégression progressive ,donc on vise dans cette questions si nos prescripteurs ont procédé la dégression progressive de la corticothérapie ,les résultats sont ci-dessous.

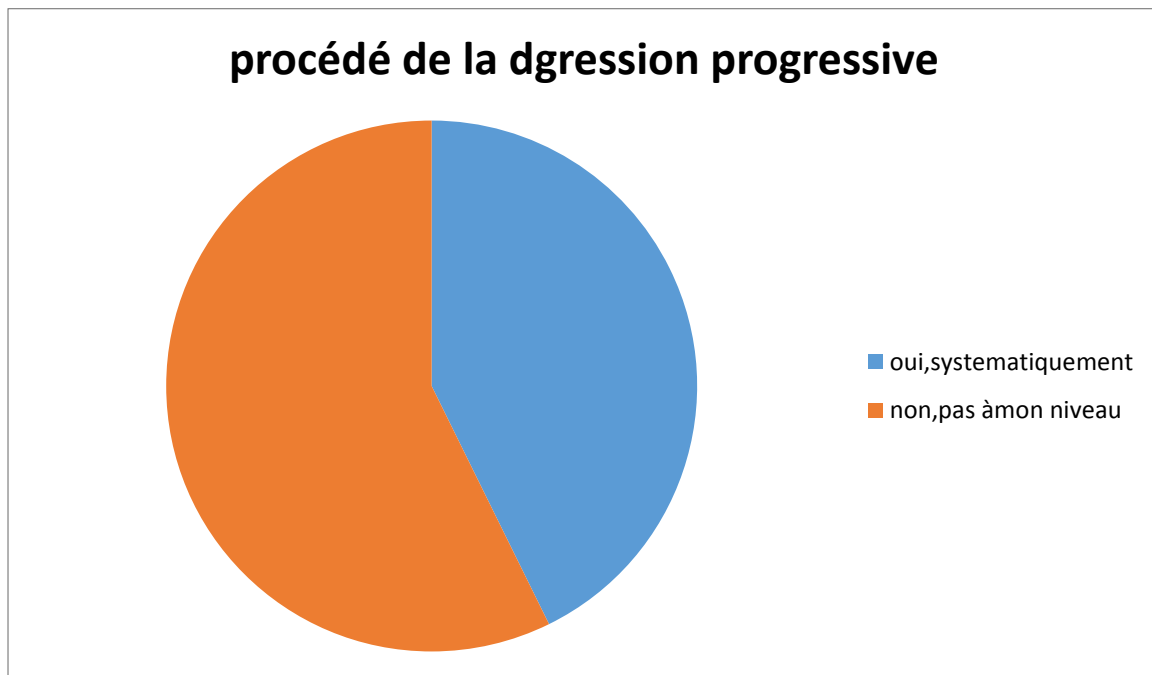


Fig.-39 un diagramme en camembert représente les papotions qui accède aux procédé de la dégression progressive de la corticothérapies.

Interprétation :

Soit **42.71%** des prescripteurs ont accéder aux processus de dégression progressive de la corticothérapie à condition que la durée de la délivrance des corticoïdes entre 10 à 15 jours ;alors que **57.29%** ne la procède pas.

Conclusion sur les corticoïdes :

Concernant la prescription des corticoïdes seul **21%** des praticiens questionnée ont les prescrire systématiquement, contre 79 qui ne le prescrit pas chez tous les malades sachant que **4% (des 79%)** n'ont pas les prescrire du tout.

87% pensent que les corticoïdes fassent partie des recommandations nationales de traitement de la covid-19 bien que **13%** ne le pensent pas ; donc la majorité des praticiens sont courant concernant les directives nationales pour le traitement de covid-19.

17%(des96%) ont délivré les corticoïdes dès la début de la pandémie, alors que 79%(des 96%) les délivrent bien après ; donc la partie minoritaire ont commencé la prescription avant qu'elles seraient ordonné par le ministre de la santé.

Parmi les 96% on note que la majorité des prescripteurs **56.25%** ont donnée les corticoïdes dès l'aggravation de la détresse respiratoire.

Les corticoïdes prescrit par nos praticiens se différiât on a se qui prescrit la solupred 20g ;la dexamethasone en milieu hospitaliers a partir de j5 e 2fois par jour ;la solumedrol selon le poids et en milieu hospitaliers aussi ,et enfin la hhc .

La surveillance de l'efficacité de traitement par les corticoïdes 64% des 96% ont suit l'efficacité de leurs traitement, alors que 32%des 96% ne présente pas les moyens nécessaire pour la surveillance.

47.92% ont donné les corticoïdes pour la duré de 10 jour ,**33.33%** de plus de 10 jours et **13.54%** de 05 jours ; alors on conclue que la majorité ont prise on considération les données du protocoles thérapeutiques de ministère de la santé .

Les médecins qui ont prescrit les corticoïdes accède aux processus de la dégression de la corticothérapie soit **42.71%** a condition que la prescription des corticoïdes et de plus de 10 jours.

Conclusion générale :

Dans notre étude pédagogique réalisée sur terrain Après la récolte des donnés nous somme arrivées à tirer des résultats ne sont pas vraiment concluantes mais plus ou moins significatives, le travail qu'on a fait nous a mené à :

Les directives ministérielles du plan sanitaire lancées par le ministère n'ont pas été largement diffusé à cause du manque de communication entre eux et leurs coordinateurs, l'absence de la formation continue du personnel intégré à la prise en charge du Covid-19, qui doit être fais par une commission spécialisée dans l'information et l'adaptation aux situations épidémiologiques urgentes au niveau de toutes les structures sanitaires pas seulement les grandes unités de soin dans les CHU, comme on a noté lors de questionnaire y a eu une variabilité entre les médecins venants du CHU et les autres qui sont venus des polycliniques et dispensaires.

Pour l'hydroxy-chloroquine dès l'arrivée de la note ministérielle incitant sur son utilisation, les médecins l'ont utilisé à grande échelle conformément aux instructions, bien sur y a eu ceux qui ont

été contre son utilisation ; à cause de ses effets secondaires attendus, en plus il n'est pas spécifique au Covid-19 et son efficacité n'a pas été approuvée qu'en présence de l'azithromycine.

Pour l'antibiothérapie : l'azithromycine a été l'antibiotique de choix exigé par le ministère en combinaison avec l'hydroxy-chloroquine, même ce médicament son prescription a été importante, il a dominé presque toutes les ordonnances destinées aux malades atteints par la Covid-19. Pour la plupart des prescripteurs questionnés ils ont suivi le même plan (dose et posologie), certains parmi eux l'ont remplacé par un autre antibiotique à cause d'une résistance approuvée sinon ; il a été associé avec différents antibiotiques pour potentialiser son effet, mais là ils ont été entraînés d'accroître le risque de résistance qui sera le problème majeur qui confronte la population au cours de la prise en charge

Le vitamine c +zinc deux éléments contribuent au bon fonctionnement du système immunitaire, des études ont approuvées leur efficacité à réduire les symptômes du coronavirus à 50%, malgré que leurs utilisations aient été anarchiques chacun suivait son plan individuel selon lui parfois les patients les prenaient par automédication.

Une supplémentation générale en vitamine D dans un but d'améliorer la protection vis-à-vis de cette infection, vue de réduire le risque de la forme sévère, beaucoup de médecins l'ont prescrit portant il n'y a pas eu une recommandation stricte qui faisant l'appel à son administration, pour eux il est raisonnable de veiller à son utilisation surtout chez les patients qui sont en déficit car y des études appelant à son utilisation.

Chez les patients Covidéens la prévention de la maladie thromboembolique veineuse par une HBPM est l'étape de choix, car une élévation en D-dimère est associée à une infection sévère d'où la nécessité du traitement anti thrombotique, mais il semble indispensable d'ajuster la posologie par rapport aux antécédents du patient, indice de masse corporelle, l'âge, signes d'embolie et le taux de D-dimère. Sur terrain la plupart des médecins l'ont prescrit mais avec des variabilités posologiques avec moins de considérations aux facteurs cités auparavant.

Bibliographie:

1-plan de preparation et de reponse à la menace de l'infection coronavirus Covid 19, direction général de la prévention et de la promotion de la santé/ministere de la population et de la santé

2-<https://www.euro.who.int/fr/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19/novel-coronavirus-2019-ncov>

3-<https://www.letemps.ch/monde/etapes-propagation-coronavirus-monde>

4-rapport de la situation sur l'épidémie du Covid 19 en Algérie

5-<https://samtalgerie.com> > Text...PDFRésultats Web Textes-juridiques-Algerie-Sante-COVID ...

6-Bulletin PHARMACOVIGILLANCE special COVID-19 mai 2020 (centre national de pharmacovigilance et de materiovigilance)

7- https://www.has-sante.fr/jcms/p_3165982/fr/coronavirus-covid-19

8 -<https://www.srlf.org/article/coronavirus> <https://www.srlf.org/article/hydroxychloroquine-strike-out-bis>.

9-<https://www.srlf.org/article/hemostase-covid-19>

10-<https://sfar.org/covid-19/> <https://splf.fr/covid-19-informations-aux-professionnels/>

11-<http://www.ce-mir.fr/fr/covid-19.html> <http://www.sante.gov.dz/>

12-<https://www.vidal.fr/actualites/24875-coagulopathie-associee-a-la-covid-19-les-donnees-et-les-hypotheses-s-accumulent.html>

13-Traitement anti coagulant pour la prévention du risque thrombotique chez un patient hospitalisé avec COVID-19 et surveillance de l'hémostase (version courte 3 Avril 2020)

14-<https://www.aps.dz/societe/119249-l-algerie-a-veille-a-prendre-des-mesures-preventives-pour-juguler-la-propagation-de-la-covid-19>

15-Coronavirus chapitre 38/ Astrid Vabret – Meriadeg Ar Gouilh (traité de virologie Médicale).

16-Réponses rapides dans le cadre du Covid-19- "prise en charge de premier recours des patients suspectés de Covid-19- après le levée du confinement, validé par le collège 18 juin 2020 mise à jour le 8 juillet 2020.

17-Protocole prise en charge Covid-19- cellule de veille Covid-19- CHU Mustapha" 19 mars 2020".

18-protocole d'utilisation thérapeutique "30 mars 2020 "

19-Coronavirus Covid-19- les bons gestes à adopter protéger les professionnels et les patients "6 mars 2020" /Assistance hopitaux publique du Paris.

20-Coronavirus Covid 19,quels masque? Pour qui ,dans quelle situation "6 mars 2020".

21-<https://reliefweb.int/report/algeria/algerie-rapport-de-situation-sur-lepidemie-du-covid-19-378-du-10-avril-2021>

22-<https://www.larevuedupraticien.fr/article/covid-19-precisions-du-hcsp-pour-lutilisation-des-corticoides>.

23-<https://www.futura-sciences.com/sante/actualites/coronavirus-covid-19-remdesivir-permet-diminuer-quelques-jours-temps-guerison-80833/>

24-<https://www.cardio-online.fr/Actualites/Depeches/Covid-19-l-anticoagulation-associee-a-un-meilleur-pronostic-chez-les-patients-hospitalises>

25-1. HCSP. Coronavirus SARS-CoV-2 : actualisation de la prise en charge [Internet]. Rapport de

l'HCSP. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2020 juill [cité 1 oct 2020]. Disponible sur:

<https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=899>

- 26- RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 Preliminary Report. N Engl J Med [Internet]. 17 juill 2020 [cité 31 août 2020];0(0):null. Disponible sur: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436>
- 27-10. Jeronimo CMP, Farias MEL, Val FFA, Sampaio VS, Alexandre MAA, Melo GC, et al. Methylprednisolone as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With COVID-19 (Metcovid): A Randomised, Double-Blind, Phase IIb, Placebo-Controlled Trial. Clin Infect Dis [Internet]. [cité 28 août 2020]; Disponible sur: <https://academic.oup.com/cid/advancearticle/doi/10.1093/cid/ciaa1177/5891816>
- 28-nter for Disease Control and Prevention. Interim Clinical Guidance for Management of Patients with Confirmed Coronavirus Disease (COVID-19) [site Web]. CDC; 2020. Disponible à :<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html> (consulté le 17 juin 2020).
- 29-Source INSERM : <https://presse.inserm.fr/discovery-arret-des-inclusions-dans-deux-groupes-de-traitements/40087/>. - <https://splf.fr/wp-content/uploads/2020/05/INSERM-Point-de-situation-discovery-14-05-20.pdf>
- 30-: surveillance renforcée des effets indésirables Agence nationale de sécurité du médicaments et des produits de santé (ANSM): <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Medicaments-utilises-chez-les-patients-atteints-du-COVID-19-une-surveillance-renforcee-des-effets-indesirables-Point-d-information-actualise-le-14-05-2020>
- 31-ndreani J, et al. In vitro testing of HCQ and Azithromycin on SARS-CoV-2 shows synergistic effect. Microbial Pathogenesis. doi.org/10.1016/j.micpath.2020.104228<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0882401020305155>- Axfors C et al. Mortality outcomes with hydroxychloroquine and chloroquine in COVID-19: an international .
- 33-Huang M et al. Preliminary evidence from a multicenter prospective observational study of the safety and efficacy of CQ for the treatment of COVID-19. Natl Sci Rev. 2020 May 28 : nwa113. doi: 10.1093/nsr/nwa113<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7313782/pdf/nwa113.pdf>- Hulme OJ et al. A Bayesian reanalysis of the effects of HCQ and azithromycin on viral carriage in patients with COVID-19. <https://europepmc.org/article/ppr/ppr13866>