

Utilisation au long cours d'antipaludéens de synthèse et risque de survenue de formes graves ou létales de la COVID-19

Etude de pharmaco-épidémiologie

à partir des données du Système National des Données de Santé (SNDS)

Version finalisée

2 Juillet 2020

Etude réalisée par le Groupement d'Intérêt Scientifique EPI-PHARE :

Emilie Sbidian,^{1,2} Laetitia Penso,¹ Philippe Herlemont,¹ Jérémie Botton,¹ Bérangère
Baricault,¹ Laura Semenzato,¹ Jérôme Drouin,¹ Alain Weill,¹ Rosemary Dray-Spira,¹
Mahmoud Zureik^{1,3}

¹GIS EpiPhare

²Université Paris Est Créteil, Unité de recherche EpiDerME

³ Université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines

Déclarations d'intérêt

Les déclarations d'intérêt des auteurs membres EPI-PHARE, tous salariés de l'ANSM et/ou de l'assurance maladie et/ou l'APHP, sont consultables en ligne sur le site du Ministère des Solidarités et de la Santé - Consultation des déclarations publiques d'intérêts

<https://dpi.sante.gouv.fr/dpi-public-webapp/app/recherche/declarant>

A la date de l'étude aucun des auteurs n'avait de lien d'intérêt avec une entreprise du médicament.

SOMMAIRE

RESUME.....	5
INTRODUCTION.....	7
OBJECTIFS	8
Sources de données communes aux deux types d'étude	8
ETUDE 1.....	9
MATERIEL ET METHODES	9
Design de l'étude	9
Population d'étude	9
Evènements d'intérêt (annexe 2).....	9
Co-variables	9
Analyses statistiques	10
RESULTATS.....	12
1- Populations incluses	12
1-1. Population traitée par antipaludéens de synthèse	12
1-3. Population contrôle Méthotrexate.....	12
2- Caractéristiques des populations d'étude à l'inclusion	12
2-1. Caractéristiques sociodémographiques.....	12
2-2. Indications en lien avec le traitement par antipaludéens de synthèse.....	14
2-3. Comédications par immunosuppresseurs	15
3- Comparaisons observés-attendus	16
3-1. Population hospitalisée pour COVID19	16
3-2 Hospitalisations	16
3-3. Décès	17
3-4. Critères composite décès – intubation oro-trachéale	18
3-5. Population témoin traité par Méthotrexate au long cours.....	20
3-6. Analyses de sensibilité.....	23
ETUDE 2.....	24
MATERIEL ET METHODES	24
Design de l'étude	24
Population d'étude	24
Evènements d'intérêt (annexe 2).....	24
Co-variables	24
Analyses statistiques	25
RESULTATS.....	26

1- Caractéristiques des populations d'étude à l'inclusion	26
1-1. Caractéristiques sociodémographiques	26
1-2. Comorbidités des cohortes exposées et non exposées	27
1-3. Comédications par immunosuppresseurs	29
2- Comparaison du risque d'hospitalisation pour COVID19, de décès, ou de décès et intubation oro-trachéale entre les groupes exposés et non exposés.....	29
2-1. Analyses univariées	29
2-2. Analyses multivariées	31
DISCUSSION	34
Synthèse des principaux résultats	34
Forces et limites de l'étude	35
CONCLUSION	37
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	38
ANNEXES	39
Annexe 1 - Codes CIP des antipaludéens de synthèse	40
Annexe 2 – Définition des critères de jugements	41
Annexe 3 – Critères de définition de l'indication du traitement par antipaludéens de synthèse	42
Annexe 4 - Codes d'identification des immunosuppresseurs.....	44
Annexe 5 - Codes d'identification des comorbidités.....	45

RÉSUMÉ

L'épidémie de COVID-19 est une pandémie mondiale avec plus de 9 millions de cas signalés au 26 juin 2020, dont près de 485 000 décès. Des traitements efficaces seraient nécessaires de toute urgence, et actuellement plus de 600 essais cliniques sont en cours à travers le monde. L'efficacité des antipaludéens de synthèse (hydroxychloroquine HCQ ou chloroquine) associés ou non à l'azithromycine est débattue depuis le début de la pandémie. Peu d'études ont évalué l'action préventif de ces produits sur l'infection à COVID-19.

L'objectif de cette étude était d'évaluer le risque d'hospitalisation, le risque d'intubation oro-trachéale et le risque de décès pour COVID-19 chez les patients utilisant des antipaludéens de synthèse (APS) au long cours et de les comparer aux risques en population générale.

Deux types d'études complémentaires ont été réalisées : une étude de type «observé – attendu» (étude 1) et une étude de cohorte exposés/non-exposés (étude 2).

Le travail a été réalisé à partir des données du Système National des Données de Santé (SNDS) et des informations recueillies à partir des séjours hospitaliers (PMSI) liés à la COVID-19 et remontées exceptionnellement de manière hebdomadaire et accélérée. Les analyses ont porté sur les données issues de la remontée du 2 juin 2020 qui comprenait les informations de 71 901 patients hospitalisés pour COVID-19 sur l'ensemble du territoire national.

La population considérée sous APS au long cours était constituée par l'ensemble des personnes ayant reçu au moins six délivrances remboursées d'APS (HCQ ou chloroquine) entre le 1^{er} janvier 2019 et le 15 février 2020, dont la dernière au cours du dernier trimestre 2019 ou début 2020. Cette population était constituée de **54 874 patients** : 84,3% étaient des femmes, l'âge moyen était de 55,3 ans ; environ 55% résidaient dans un des territoires les plus touchés par l'épidémie (Grand Est, Île-de-France, Auvergne-Rhône-Alpes, Bourgogne-Franche-Comté, Centre-Val de Loire, Hauts-de-France).

Etude 1

Dans une première approche, les analyses ont consisté à comparer les nombres de cas observés et attendus des différents événements d'intérêt (hospitalisation ; décès ; décès ou intubation oro-trachéale) au sein de la population traitée par APS au long cours. Les comparaisons ont été effectuées par **standardisation indirecte** en calculant les Ratio de morbidité/mortalité standardisé (SMR) correspondant aux rapports entre les nombres de cas observés et attendus, en considérant l'ensemble de la population française comme population de référence.

Après standardisation sur l'âge, le sexe et la région, la fréquence des hospitalisations pour COVID19 était significativement plus élevée qu'attendu parmi les patients sous APS au long cours (SMR = 1,88 ; IC 95% : 1,54-2,25). De même, la fréquence des décès et de l'événement composite « décès ou intubation oro-trachéale » lors des séjours hospitaliers pour COVID-19 était significativement plus élevée qu'attendu (respectivement : SMR = 2,14 ; IC 95% : 1,29-3,35 et SMR = 1,99 ; IC 95% : 1,29-2,94) parmi les patients sous APS au long cours.

La même méthodologie a été appliquée à une population de patients sous méthotrexate au long cours, mettant en évidence un sur-risque d'hospitalisation pour COVID-19 (SMR = 1,77 ; IC 95% : 1,49-2,08), de décès (SMR = 1,73, IC 95% :

1,14-2,52) et de décès ou intubation (SMR = 1,75 ; IC 95% 1,23-2,43) comparable à ce qui a été observé dans la population de patients traités par APS.

Etude 2

Une seconde analyse basée sur une étude de **cohorte exposés/non exposés** a été réalisée afin de prendre en compte plus finement les caractéristiques individuelles ayant pu jouer un rôle sur les risques d'hospitalisation, de décès ou d'intubation liés au COVID-19. Les sujets exposés étaient ceux identifiés précédemment (i.e. sous APS au long cours), les non-exposés étaient des personnes tirées au sort dans la population générale et appariées aux exposés sur l'âge, le sexe, le recours à la CMU-C et le département de résidence. Les risques d'hospitalisation pour COVID-19, de décès et d'intubation oro-trachéale lors des séjours hospitaliers pour COVID-19 ont été comparés entre sujets exposés et non exposés par une analyse univariée puis multivariée ajustée sur : les co-morbidités cardio-vasculaires, respiratoires, rénales, hépatiques ; l'addiction alcool-tabagique ; et la prise d'immunosuppresseurs, d'AINS ou de corticoïdes.

En analyse univariée, les sujets exposés aux APS avaient un risque d'être hospitalisés pour COVID-19 augmenté par rapport aux non exposés (OR 1,89 ; IC95% 1,49-2,40, $p < 10^{-4}$). Un sur-risque était aussi mis en évidence pour le risque de décès (OR 2,48 ; IC95% 1,35- 4,55, $p = 0.003$) et pour le critère composite « décès ou intubation » (OR 2,17 ; IC95% 1,28- 3,67, $p = 0.004$). Après ajustement, aucune différence dans les risques d'hospitalisation pour COVID19 (ORa 1,17 ; IC95% 0.85- 1.61, $p = 0.34$), de décès (ORa 1,17 ; IC95% 0,55-2.51, $p = 0.69$), et de décès ou intubation (ORa 0,85, IC95% 0.34- 2.13, $p = 0.73$) n'était mise en évidence entre les sujets exposés aux APS et les non exposés. Des analyses complémentaires ont permis d'identifier que les sur-risques mis en évidence en univarié parmi les patients sous APS étaient expliqués par leur exposition plus fréquente aux corticoïdes oraux. Après exclusion des patients sous corticoïdes, les risques n'étaient pas différents entre les sujets exposés aux APS et les non exposés.

Conclusion

Les résultats mettent en évidence un sur-risque d'hospitalisation, d'intubation et de décès liés au COVID-19 parmi les patients sous APS au long cours par rapport à la population générale française. Les analyses réalisées suggèrent que ce sur-risque est expliqué par les caractéristiques liées à la pathologie chronique sous-jacente justifiant l'utilisation des APS au long cours, notamment la co-médication par corticoïdes oraux, plutôt que par l'exposition aux APS elle-même.

Ces résultats ne suggèrent pas de rôle préventif de l'utilisation des antipaludéens de synthèse au long cours sur le risque de survenue d'une hospitalisation, d'une intubation ou d'un décès liés au COVID-19.

Même si la nature observationnelle de l'étude ne permet pas de conclure formellement à l'absence de bénéfice des antipaludéens de synthèse pour la prévention d'une forme sévère de COVID-19, ces résultats ne plaident pas en faveur d'une utilisation préventive de l'hydroxychloroquine dans la population, y compris la population la plus à risque, et ce en dehors d'essais thérapeutiques dédiés.

INTRODUCTION

La pandémie de COVID-19 due au coronavirus SARS-CoV-2 a été identifiée pour la première fois à Wuhan, en Chine, en décembre 2019¹. L'épidémie de COVID-19 est une pandémie mondiale avec plus de 9 millions de cas signalés au 26 juin 2020, dont près de 485 000 décès. Des traitements efficaces sont nécessaires de toute urgence, et actuellement plus de 600 essais cliniques sont en cours à travers le monde.

Les 4-aminoquinoléines chloroquine (CQ) et hydroxychloroquine (HCQ) sont des antipaludéens de synthèse (APS). En raison de leurs propriétés anti-inflammatoires et immunomodulatrices, les APS sont le traitement standard de maladies auto-immunes comme le lupus, à la dose habituelle de 400 mg/jour pour l'HCQ. Des données *in vitro* ont également montré une action antivirale non spécifique des APS contre les virus émergents tels que le VIH, la dengue, l'hépatite C, le chikungunya, la grippe, Ebola, et le syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS)².

L'efficacité de HCQ ou HCQ associé à l'azithromycine (AZI) est débattue depuis la publication, début mars 2020, de données *in vitro*, montrant la réduction de la charge virale des cellules infectées par le SRAS-CoV-2 suite à une exposition à l'HCQ (et dans une moindre mesure à la CQ)³. Une équipe de recherche française a suggéré que l'HCQ, à une dose de 600 mg / jour, était associé à une réduction de la charge virale chez vingt patients atteints de la COVID-19 et cet effet était renforcé chez les patients recevant l'AZI en association⁴. Ces résultats ont été confirmés par deux publications de la même équipe faisant état de deux cohortes prospectives de 80 et 1 061 participants^{5,6}. Les auteurs suggéraient une bonne évolution clinique des patients inclus dans ces cohortes puisque 65 (81%) et 973 (92%) patients, respectivement, n'avaient pas augmenté leur besoin en oxygène, n'avaient pas été transférés vers des unités de soins intensifs (USI), et n'étaient pas décédés (à 3 jours du début du traitement).

Plus récemment, plusieurs autres études observationnelles incluant des bras contrôles n'ont pas mis en évidence d'efficacité de l'HCQ pour l'infection au COVID-19 que le traitement soit ou non associé à l'AZI. En effet, quatre études de cohortes (incluant 81, 368, 1 376 et 1 438 participants) n'ont pas trouvé de différence significative entre les groupes HCQ et non HCQ en termes de risque de décès ou de besoin de ventilation mécanique.⁷⁻¹⁰ Plusieurs essais randomisés sont en cours, l'essai Recovery mené en Angleterre a récemment communiqué ses premiers résultats (non publiés) ne mettant pas en évidence d'efficacité de l'adjonction de l'hydroxychloroquine sur la mortalité à 28 jours par rapport aux soins courants.¹¹ L'ensemble de ces données reprises en partie dans une méta-analyse dynamique ne mettait pas en évidence d'efficacité de l'HCQ sur la mortalité chez les patients hospitalisés pour une infection à COVID-19.¹²

D'autres auteurs se sont intéressés à l'HCQ comme traitement préventif de la COVID-19. Ainsi, des auteurs nord-américains ont publié en juin 2020 un essai thérapeutique évaluant l'intérêt d'un traitement prophylactique par l'HCQ chez des participants asymptomatiques mais ayant eu un contact rapproché avec un patient infecté par la COVID-19.¹³ L'incidence des infections à la COVID 19 ne différait pas entre les participants recevant l'HCQ et ceux ne la recevant pas. Toutefois, le temps entre l'exposition au cas contact et l'inclusion dans l'essai était de plus de 3 jours pour la moitié des participants. Ainsi, une proportion importante des participants avait pu développer l'infection avant même d'être inclus dans l'essai (tous les patients étaient asymptomatiques lors de l'inclusion mais n'étaient pas testés).

OBJECTIFS

Ainsi l'objectif de cette étude était d'évaluer le risque d'hospitalisation, le risque d'intubation oro-trachéale et le risque de décès lors des séjours hospitaliers pour COVID-19 chez les patients utilisant des antipaludiques de synthèse (APS) au long cours et de les comparer aux risques en population générale.

Deux types d'études ont été réalisées. Les deux études sont complémentaires : une étude de type «observé – attendu» (étude 1) et une étude de cohorte post-hoc exposés/non exposés (étude 2). La méthodologie et les résultats des deux types d'études sont présentés séparément.

Sources de données communes aux deux types d'étude

Le travail a été réalisé à partir des données du Système National des Données de Santé (SNDS), comprenant les données individualisées et pseudonymisées (données indirectement nominatives) de tous les remboursements des dépenses de santé et d'hospitalisations de plus de 99% des résidents en France (plus de 66 millions d'individus).

Le SNDS, géré par la caisse nationale de l'Assurance Maladie (CNAM), regroupe :

- les données de l'Assurance Maladie : base SNIIRAM/SNDS (système national d'information inter-régimes de l'Assurance Maladie/système national des données de santé) contenant notamment certaines données démographiques (âge, sexe, statut vital), les informations sur les affections de longue durée (ALD) codée selon la CIM-10 (classification internationale des maladies, 10^{ème} révision) , les informations concernant les consultations médicales et paramédicales, la délivrance médicamenteuse, les actes réalisés (informations datées et localisées)
- les données des hôpitaux : base PMSI (programme de médicalisation des systèmes d'information) comprenant notamment les dates et les codes diagnostiques selon la CIM-10 d'hospitalisation, les principaux actes médicaux réalisés pendant le séjour, les informations concernant la délivrance de médicaments onéreux hors groupe homogène de séjour.

ETUDE 1

MATERIEL ET METHODES

Design de l'étude

Etude de type «observé/attendu»

Population d'étude

L'ensemble des personnes ayant reçu au moins **six délivrances remboursées** d'APS (hydroxychloroquine ou chloroquine, code ATC **annexe 1**) entre le 1^{er} janvier 2019 et le 15 février 2020, dont la dernière au cours des mois d'octobre, novembre, décembre 2019 ou janvier, février 2020 étaient éligibles.

Evènements d'intérêt (**annexe 2**)

Les évènements d'intérêt étaient les suivants :

- hospitalisations pour COVID-19 en diagnostic principal ou en diagnostic relié
- décès hospitaliers toutes causes lors d'un séjour hospitalier pour COVID-19
- intubation oro-trachéale ou décès hospitalier (critère composite) lors d'un séjour hospitalier pour COVID-19

Les informations ont été recueillies à partir des séjours liés à la COVID 19 issus d'une remontée hebdomadaire exceptionnelle et accélérée, coordonnée par l'ATIH des données des établissements hospitaliers (PMSI « fast-track).

L'étude a porté sur les données issues de la remontée du 2 juin 2020, dont les caractéristiques sont les suivantes :

- elle concerne 604 établissements sanitaires MCO, dont 81% des CH/CHU et 16% des établissements Ex-OQN (secteur privé) ;
- elle comprend les séjours avec sortie jusqu'au 27 mai (en excluant donc les séjours toujours en cours à cette date) ;
- elle comprend 75 800 patients dont 71 901 dont les informations étaient chainables avec les informations de remboursement de médecine de ville par l'assurance maladie (*i.e.* dont l'identifiant anonyme était également présent dans cette base), parmi lesquels un total de 13 102 patients étaient décédés
- elle comprend les données d'établissements de l'ensemble des régions françaises hormis deux régions d'Outre-Mer, la Martinique et Mayotte

Co-variables

A partir des informations fournies dans le SNDS, pour chaque individu inclus dans l'étude les caractéristiques suivantes étaient disponibles pour la période d'étude :

- Caractéristiques sociodémographiques
 - o Age au 15/02/2020
 - o Sexe
 - o Affiliation à la CMUc (pour les sujets âgés de moins de 65 ans)
 - o Département de résidence
- Caractéristiques médicales permettant de définir l'indication du traitement par antipaludéens de synthèse à partir des données :

- Hospitalisations dans les 5 ans précédant la date du 15 février 2020: dates et motifs (codés selon la classification internationale des maladies, 10^e révision [CIM-10], codes recherchés en diagnostic principal, relié ou associé)
- ALD active à la date du 15 février 2020 (codées selon la CIM-10)
- En recherchant spécifiquement les pathologies suivantes (**annexe 3**)
 - Lupus
 - Syndrome de Goujerot-Sjôgren
 - Dermatomyosite
 - Sarcoïdose
 - Rhumatisme inflammatoire
 - Syndrome de Sharp
 - Sclérodermie
 - Vascularite
 - Dysthyroïdie
 - Angiooedème
 - Syndrome d'immunodéficiência
 - Syndrome de Melkerson-Rosenthal
 - Dermatite herpétiforme
- Médicaments remboursés dans l'année précédent le 15 février 2020 : codes ATC et dates de délivrance ciblés sur les immunosuppresseurs usuellement prescrit dans les pathologies dysimmunitaires également traités par APD (**annexe 4**)
- Statut vital et date de décès, le cas échéant

Analyses statistiques

Les analyses principales ont consisté à **comparer les nombres de cas observés et attendus des différents événements d'intérêt** au sein de la population traitée par APS au long cours.

Les comparaisons ont été effectuées par standardisation indirecte en calculant les Ratio de morbidité/mortalité standardisé (SMR) correspondant aux rapports entre les nombres de cas observés et attendus des différents événements d'intérêt. Pour chacun des trois événements d'intérêt, le nombre de cas observé correspondait au nombre de patients traités par APS ayant connu l'événement. Le nombre attendu de cas a été calculé en appliquant les taux spécifiques de survenue de l'événement dans la population générale selon l'âge (par tranches d'âge de 10 ans), le sexe et la région de résidence au nombre de personnes recevant des APS de chaque catégorie d'âge, de sexe et de région de résidence correspondante. Les effectifs pour la population générale par sexe, âge et région sont ceux fournis par l'INSEE au 1^{er} janvier 2020. Les taux spécifiques ont été calculé à partir des mêmes sources de données (remontée PMSI) que les cas observés. L'intervalle de confiance (IC) à 95% du SMR a été calculé en faisant l'hypothèse d'une distribution de Poisson. Un SMR inférieur à 1 indiquait un risque «plus faible qu'attendu» (lorsque la borne supérieure de l'IC à 95% n'incluait pas 1). Le test du chi2 était calculé pour évaluer l'écart des effectifs observés par rapport aux attendus.

Pour chaque événement d'intérêt, une analyse de sensibilité incluant les patients hospitalisés pour COVID-19 en diagnostic associé significatif a été réalisée. Un diagnostic associé significatif (DAS) est un diagnostic ou un autre « problème de santé » significatif d'une majoration de l'effort de soins et de l'utilisation des moyens, par rapport à la morbidité principale lors de l'hospitalisation.

Par ailleurs, les patients suivis pour une pathologie chronique ont un recours/accès aux soins plus systématiques avec possiblement un accès hospitalier facilité. Afin de tenir compte d'un tel potentiel effet 'maladie chronique' dans les estimations calculées pour les différents indicateurs étudiés, l'ampleur des différences observé/attendu mesurées parmi les patients traités par APS au long cours a été mise en perspective avec les différences mesurées dans une population « contrôle» constituée par les patients sous méthotrexate au long cours (même définition que pour les APS : 6 délivrances entre le 1^{er} janvier 2019 et le 15 février 2020) pour une pathologie inflammatoire.

RESULTATS

1- Populations incluses

1-1. Population traitée par antipaludéens de synthèse

Un total de 78 889 sujets ayant reçu au moins une délivrance d'anti paludéens de synthèse entre le 01/10/2019 et le 15/02/2020 ont été identifiés dans le SNDS. Parmi eux, 161 ont été exclus car décédés avant le 15/02/2020. Parmi les sujets éligibles, **54 874** avaient reçu 5 délivrances supplémentaires dans les 12 mois précédent la dernière délivrance. Du 01 au 15 février 2020, 22 017 patients avaient au moins une délivrance d'APS ; 41 668 en janvier 2020 ; 42 206 en décembre 2019 ; 42 006 en novembre 2019 et 44 505 en octobre 2019.

1-3. Population contrôle Méthotrexate

Un total de 80 427 sujets ayant reçu au moins une délivrance de méthotrexate entre le 01/10/2019 et le 15/02/2020 ont été identifiés dans le SNDS. Parmi eux, 235 ont été exclus car décédés avant le 15/02/2020. Parmi les sujets éligibles, **55 392** avaient reçu 5 délivrances supplémentaires dans les 12 mois précédent la dernière délivrance.

2- Caractéristiques des populations d'étude à l'inclusion

2-1. Caractéristiques sociodémographiques

Les caractéristiques sociodémographiques des sujets traités par APS sont présentées dans le tableau 1. La grande majorité des patients exposés aux APS étaient des femmes (84,3%), et l'âge moyen était de 55,3 ans, environ 6 patients sur cent étaient bénéficiaires de la CMU complémentaire. Un peu moins de 30% de la population résidait dans un territoire classé à haute tension hospitalière (territoire rouge, Grand Est et l'Île-de-France), 25% dans un territoire à tension hospitalière intermédiaire (territoire orange, Auvergne-Rhône-Alpes, Bourgogne-Franche-Comté, Centre-Val de Loire et Hauts-de-France) et 45% sur le reste du territoire (territoire vert).

Tableau 1 : Caractéristiques sociodémographiques à l'inclusion des patients traités par APS

	Groupe Antipaludéen de synthèse n (%)
Age	
Moyenne (écart-type)	55,3 ans (15,9)
<20 ans	609 (1,1)
20-39 ans	9 661 (17,6)
40-59 ans	22 626 (41,3)
60-69 ans	11 312 (20,6)
70-79 ans	7 380 (13,5)
80-89 ans	2 939 (5,4)
90 ans et plus	268 (0,5)
Femmes	46 272 (84,3)
CMU complémentaire	3 630 (6,6)
Région de résidence	
Auvergne-Rhône-Alpes	5 825 (10,6)
Bourgogne-Franche-Comté	2 377 (4,3)
Bretagne	2 475 (4,5)
Centre-Val de Loire	2 101 (3,8)
DOM #	1 993 (3,6)
Corse	301 (0,5)
Grand Est	4 210 (7,7)
Hauts-de-France	3 667 (6,7)
Île-de-France	11 319 (20,6)
Normandie	2 448 (4,5)
Nouvelle-Aquitaine	5 098 (9,3)
Occitanie	5 475 (10)
Pays de Loire	2 828 (5,2)
Provence-Alpes-Côte d'Azur	4 534 (8,3)
Indéterminée	169 (0,3)
Territoires de résidence	
Rouge	15 521 (28,4)
Orange	13 960 (25,6)
Vert	25 145 (46,0)

Territoires 'rouges' incluent le Grand Est et l'Île-de-France

Territoires 'oranges' incluent l'Auvergne-Rhône-Alpes ; la Bourgogne-Franche-Comté ; le Centre-Val de Loire et les Hauts-de-France

Territoires 'verts' pour le reste des régions françaises

2-2. Indications en lien avec le traitement par antipaludéens de synthèse

L'information sur l'indication du traitement par APS était disponible pour plus de deux tiers des patients (71,1%) : il s'agissait d'un lupus dans 42,1% des cas, d'un rhumatisme inflammatoire dans 17,7% des cas ou d'un syndrome de Goujerot-Sjogren dans 6,2% des cas. Les autres indications sont détaillées dans le tableau 2.

Tableau 2 : Caractéristiques du traitement antiplaludéen à l'inclusion

	'Antipaludéens de synthèse'
	N=54 874
	n (%)
Lupus	23 120 (42,1)
Syndrome de Goujerot-Sjogren	3 404 (6,2)
Dermatomyosite	389 (0,7)
Sarcoïdose	1 073 (2,0)
Rhumatisme inflammatoire	9 724 (17,7)
Syndrome de Sharp	332 (0,6)
Sclérodermie systémique	545 (1,0)
Vascularite	165 (0,3)
Syndrome de Melkerson Rosenthal	1 (0,0)
Thyroidite	76 (0,1)
Angiooedème	113 (0,2)
Dermatite herpétiforme	0
Syndrome d'immunodéficience	77 (0,1)
Aucun diagnostic identifié	15 855 (28,9)

2-3. Comédications par immunosuppresseurs

Les comédications dans le trimestre qui précède l'inclusion dans l'étude sont présentées dans le tableau 3.

Tableau 3 : Comédications dans le trimestre précédant l'inclusion

	Anti Paludéens de synthèse
	N=54 874
	n (%)
Janus kinase inhibitor	85 (0,2)
Phosphodiesterase inhibitor	11 (0,02)
Biologics	
Belimumab	299 (0,5)
Abatacept	117 (0,2)
Anti-TNF	423 (0,8)
Anti-IL1	85 (0,2)
Anti-IL12/23	39 (0,1)
Anti-IL17	46 (0,1)
Anti-IL6	82 (0,1)
Anti IL23	2 (0,0)
csDMARD	
METHOTREXATE	3 906 (7,1)
LEFLUNOMIDE	388 (0,7)
SULFALAZINE	703 (1,3)
Corticoïdes*	13 276 (24,2)
AINS*	2 761 (5,0)
Aucune co-prescription à l'exception des corticoïdes et des AINS	49 275 (69,7)
Aucune co-prescription	36 241 (66,0)

*au moins deux délivrances dans le trimestre

3- Comparaisons observés-attendus

3-1. Population hospitalisée pour COVID19

Selon les données disponibles au 2 juin 2020, 71 901 sujets identifiés dans le SNDS avaient été hospitalisés pour COVID-19, dont 7 326 en diagnostic associé.

Un total de 13 102 patients étaient décédés à l'issue de l'hospitalisation pour covid-19 et 17 371 avaient été intubés ou étaient décédés.

Le tableau 4 présente les nombres observés d'hospitalisations, d'intubations oro-trachéales et de décès dans la population exposée au long cours aux APS et dans l'ensemble de la population générale française.

Tableau 4. Effectifs des hospitalisations, décès hospitaliers et intubations oro-trachéales parmi l'ensemble de la population française et les patients traités par APS au long cours selon les données disponibles au 2 juin 2020

	COVID-19 en diagnostic principal ou relié Cohorte APS		COVID-19 en diagnostic principal ou relié ou associé Cohorte APS	
	Population générale n=67 063 703	Patients sous APS 54 874	Population générale n=67 063 703	Patients sous APS 54 874
Hospitalisation	64 575	114	71 901	126
Décès	11 871	19	13 102	20
Décès ou intubation oro-trachéale	15 926	25	17 371	26

3-2 Hospitalisations

Après standardisation sur l'âge, le sexe et la région, la fréquence des hospitalisations pour COVID19 était significativement plus élevée qu'attendu dans la cohorte de patients sous APS au long cours avec un SMR = 1.88, IC 95% : 1.54-2.25; $p < 10^{-4}$.

Le SMR était supérieur à 1 quelle que soit la catégorie d'âge, de sexe et de territoire géographique, et de façon significative dans deux catégories d'âge, les [20-39] (SMR = 6,23 ; IC 95% : 3,95-9,34); et les [60-69] ans (SMR = 1,95, IC 95% : 1,27-2,49) ; chez les femmes (SMR = 2,0 ; IC 95% : 1,61-2,45) ; et dans les territoires sous tensions (rouge et orange).

Le tableau 5 présente les résultats au niveau global et séparément selon les catégories d'âge, de sexe et de territoire géographique.

Tableau 5. Taux et SMR d'hospitalisation pour COVID19 dans la cohorte APS, globalement et selon l'âge, le sexe et le territoire de résidence

	Taux d'hospitalisation (%)	Nombre observé de patients hospitalisés	Nombre attendu de patients hospitalisés	SMR (IC95%)
Globalement*	0,21	114	60,7	1,88 (1,55-2,26)
Selon l'âge				
<20 ans	0,00	0	0,0	-
20-39 ans	0,24	23	3,7	6,23 (3,95-9,34)
40-59 ans	0,12	27	18,0	1,50 (0,99-2,19)
60-69 ans	0,23	26	13,3	1,95 (1,27-2,86)
70- 79 ans	0,27	20	13,1	1,52 (0,93-2,35)
80-89 ans	0,51	15	10,7	1,40 (0,78-2,31)
90 ans et plus	1,12	3	1,8	1,63 (0,33-4,78)
Selon le sexe				
Femmes	0,20	91	45,6	2,00 (1,61-2,45)
Hommes	0,27	23	15,1	1,53 (0,97-2,29)
Selon le territoire				
Vert	0,08	21	11,3	1,44 (0,89-2,20)
Orange	0,18	21	11,4	1,90 (1,27-2,73)
Rouge	0,32	64	22,9	2,08 (1,60-2,65)

3-3. Décès lors des séjours hospitaliers pour COVID

Après standardisation sur l'âge, le sexe et la région, la mortalité lors des séjours hospitaliers pour COVID-était significativement plus élevée qu'attendu dans la cohorte de patients sous APS au long cours avec un SMR = 2.14, IC 95% : 1.29-3.35.

Le SMR était supérieur à 1 quelle que soit la catégorie d'âge, de sexe et de territoire géographique, et de façon significative chez les [60-69[ans (SMR = 4,70 ; IC 95% : 1,88-9,68) ; les femmes avec (SMR = 2,44 ; IC 95% : 1,33-4,11) ; et les territoires sous tension (Île-de-France et Grand Est, SMR = 2,35, IC95% 1.21- 4.11).

Le tableau 6 présente les résultats au niveau global et séparément selon les catégories d'âge, de sexe et de territoire géographique.

Tableau 6. Taux et SMR de mortalité lors des séjours hospitaliers pour COVID-19 dans la cohorte APS, globalement et selon l'âge, le sexe et le territoire de résidence

	Taux de décès	Nombre observé de patients décédés	Nombre attendu de patients décédés	SMR (IC95%)
Globalement	0,03	19	8,87	2,14 (1,29-3,35)
Selon l'âge				
<20 ans	0,00	0	0	-
20-39 ans	0,00	0	0,0	-
40-59 ans	0,00	0	0,6	-
60-69 ans	0,06	7	1,5	4,69 (1,88-9,68)
70- 79 ans	0,07	5	2,7	1,87 (0,60-4,36)
80-89 ans	0,2	6	3,4	1,78 (0,65-3,87)
90 ans et plus	0,37	1	0,7	1,48 (0,02-8,25)
Selon le sexe				
Femmes	0,03	14	5,7	2,44 (1,33-4,11)
Hommes	0,06	5	3,1	1,59 (0,51-3,71)
Selon le territoire				
Vert	0,01	3	1,56	1,92 (0,39-5,65)
Orange	0,03	4	2,2	1,81 (0,49-4,64)
Rouge	0,08	12	5,1	2,35 (1,21-4,11)

3-4. Critères composite décès – intubation oro-trachéale

Après standardisation sur l'âge, le sexe et la région, la fréquence des décès ou intubations oro-trachéales lors des séjours hospitaliers pour COVID était significativement plus élevée qu'attendu dans la cohorte de patients sous APS au long cours avec un SMR = 1.99 IC 95% : 1.29-2.94.

Le SMR était supérieur à 1 quelle que soit la catégorie d'âge, de sexe et de territoire géographique, et de façon significative chez les [60-69[ans (SMR = 3,52, IC 95% : 1,69 – 6,49) ; les femmes (SMR = 1,52 IC 95% : 3,84-16,29) et les territoires sous tension (Ile-de-France et Grand Est, SMR = 2,05, IC95% 1,15 – 3,38).

Le tableau 7 présente les résultats au niveau global et séparément selon les catégories d'âge, de sexe et de territoire géographique.

Tableau 7. Taux et SMR de mortalité ou intubation oro-trachéale lors de séjours hospitaliers pour COVID dans la cohorte APS, globalement et selon l'âge, le sexe et le territoire de résidence

	Taux de décès ou d'intubation	Nombre observé de patients décédés ou intubés	Nombre attendu de patients décédés ou intubés	SMR (IC95%)
Globalement	0,05	25	12,6	1,99 (1,29-2,94)
Selon l'âge				
<20 ans	0,00	0	0,0	-
20-39 ans	0,00	0	0,1	-
40-59 ans	0,00	0	1,9	-
60-69 ans	0,09	10	2,8	3,53 (1,69-6,49)
70- 79 ans	0,11	8	3,6	2,21 (0,95-4,35)
80-89 ans	0,2	6	3,4	1,74 (0,64-3,79)
90 ans et plus	0,37	1	0,7	1,48 (0,02-8,23)
Selon le sexe				
Femmes	0,04	20	8,0	2,48 (1,52-3,84)
Hommes	0,06	5	4,5	1,11 (0,36-2,58)
Selon le territoire				
Vert	0,02	4	2,2	1,82 (0,49-4,66)
Orange	0,04	6	3,1	1,96 (0,72-4,27)
Rouge	0,1	15	7,3	2,05 (1,15-3,38)

3-5. Population témoin traité par Méthotrexate au long cours

Un total de 55 392 patients ayant reçu au moins 6 délivrances de méthotrexate entre le 1^{er} janvier 2019 et le 15 février 2020 ont été inclus. Le sexe ratio du groupe méthotrexate était de 1,8 femmes pour 1 homme, l'âge moyen était de 61,1 ans.

Les principales caractéristiques de la population sous méthotrexate sont résumées dans le tableau ci-dessous.

	Groupe Methotrexate n (%)
Age	
Moyenne (écart-type)	61,1 ans (15,3)
<20 ans	834 (1,5)
20-39 ans	4 063 (7,3)
40-59 ans	19 381 (35)
60-69 ans	14 400 (26)
70-79 ans	11 366 (20,5)
80-89 ans	4 841 (8,7)
90 ans et plus	487 (0,9)
Femmes	35 873 (64,8)
Région de résidence	
Auvergne-Rhône-Alpes	6 937 (12,5)
Bourgogne-Franche-Comté	2 194 (4)
Bretagne	3 204 (5,8)
Centre-Val de Loire	2 284 (4,1)
DOM #	1 063 (1,9)
Corse	236 (0,4)
Grand Est	5 089 (9,2)
Hauts-de-France	4 722 (8,6)
Île-de-France	8 147 (14,8)
Normandie	3 614 (6,6)
Nouvelle-Aquitaine	5 833 (10,6)
Occitanie	4 587 (8,3)
Pays de Loire	3 079 (5,6)
Provence-Alpes-Côte d'Azur	4 032 (7,3)
Indéterminée	120 (0,2)
Territoires de résidence	
Rouge	13 278 (24,0)
Orange	16 197 (29,3)
Vert	25 777 (46,7)

Après standardisation sur l'âge, le sexe et la région, la fréquence des hospitalisations pour COVID19 était significativement plus élevée qu'attendu dans la cohorte de patients sous méthotrexate au long cours avec un SMR = 1,77 ; IC 95% : 1,49-2,08.

Le SMR était supérieur à 1 quelle que soit la catégorie d'âge, de sexe et de territoire géographique, et de façon significative dans trois catégories d'âge, les [40-59] (SMR = 1,83 ; IC 95% : 1,23-2,63) ; les 60 à 69 ans (SMR = 1,74 ; IC 95% : 1,20-2,44) ; et les 70 à 79] ans (SMR = 1,84 ; IC 95% : 1,32-2,49) ; dans les deux sexes et sur tout le territoire.

Après standardisation sur l'âge, le sexe et la région, la mortalité pour COVID19 était significativement plus élevée qu'attendu dans la cohorte de patients sous méthotrexate au long cours avec un SMR = 1.73, IC 95% : 1.14-2.52 ; toute comme pour le critère composite décès ou intubation oro-trachéale (SMR = 1.75, IC 95% 1.23-2.43).

Les tableaux 8, 9 et 10 présentent les résultats au niveau global et séparément selon les catégories d'âge, de sexe et de territoire géographique.

Tableau 8. Taux et SMR d'hospitalisation pour COVID19 dans la cohorte méthotrexate, globalement et selon l'âge, le sexe et le territoire de résidence

	Taux d'hospitalisation (%)	Nombre observé de patients hospitalisés	Nombre attendu de patients hospitalisés	SMR (IC95%)
Globalement	0,26	145	81,9	1,77 (1,49-2,08)
Selon l'âge				
<20 ans	0,12	1	0,0	27,80 (0,36-154,50)
20-39 ans	0,10	4	1,5	2,72 (0,73-6,96)
40-59 ans	0,15	29	15,8	1,83 (1,23-2,63)
60-69 ans	0,23	33	18,9	1,74 (1,20-2,45)
70- 79 ans	0,37	42	22,8	1,84 (1,33-2,49)
80-89 ans	0,60	29	19,5	1,48 (0,99-2,13)
90 ans et plus	1,40	7	3,3	2,14 (0,86-4,40)
Selon le sexe				
Femmes	0,24	87	44,3	1,96 (1,57-2,42)
Hommes	0,29	58	37,6	1,54 (1,17-2,00)
Selon le territoire				
Vert	0,13	33	17,9	1,85 (1,27--2,60)
Orange	0,30	48	24,1	1,99 (1,47-2,64)
Rouge	0,48	64	39,9	1,60 (1,24-2,05)

Tableau 9. Taux et SMR de mortalité lors d'un séjour hospitalier pour COVID dans la cohorte méthotrexate, globalement et selon l'âge, le sexe et le territoire de résidence

	Taux de décès	Nombre observé de patients décédés	Nombre attendu de patients décédés	SMR (IC95%)
Globalement	0,05	27	15,6	1,73 (1,14-2,52)
Selon l'âge				
<20 ans	0,00	0	0	-
20-39 ans	0,00	0	0,0	-
40-59 ans	0,00	0	0,6	-
60-69 ans	0,01	2	2,3	0,86 (0,10-3,12)
70- 79 ans	0,1	11	5	2,20 (1,10-3,94)
80-89 ans	0,2	10	6,4	1,56 (0,75-2,86)
90 ans et plus	0,8	4	1,3	3,19 (0,86-8,17)
Selon le sexe				
Femmes	0,05	17	7,3	2,34 (1,36-3,75)
Hommes	0,05	10	8,3	1,20 (0,57-2,20)
Selon le territoire				
Vert	0,02	4	2,5	1,60 (0,43-4,09)
Orange	0,05	8	4,5	1,77 (0,76-3,49)
Rouge	0,11	15	8,6	1,75 (0,98-2,88)

Tableau 10. Taux et SMR de mortalité et ou d'intubation oro-trachéale lors d'un séjour hospitalier pour COVID dans la cohorte méthotrexate, globalement et selon l'âge, le sexe et le territoire de résidence

	Taux de décès ou d'intubation	Nombre observé de patients décédés ou intubés	Nombre attendu de patients décédés ou intubés	SMR (IC95%)
Globalement	0,07	37	21	1,76 (1,24-2,43)
Selon l'âge				
<20 ans	0,00	0	0	-
20-39 ans	0,00	0	0,1	-
40-59 ans	0,01	2	1,9	1,05 (0,12-3,80)
60-69 ans	0,04	6	4,5	1,34 (0,49-2,91)
70- 79 ans	0,13	15	6,8	2,22 (1,24-3,65)
80-89 ans	0,21	10	6,6	1,53 (0,73-2,81)
90 ans et plus	0,08	4	1,3	3,18 (0,86-8,15)
Selon le sexe				
Femmes	0,06	22	9,3	2,36 (1,48-3,57)
Hommes	0,08	15	11,7	1,28 (0,72-2,11)
Selon le territoire				
Vert	0,02	6	3,5	1,73 (0,63-3,77)
Orange	0,10	16	6,1	2,64 (1,51-4,29)
Rouge	0,11	15	711,5	1,3 (0,73-2,15)

3-6. Analyses de sensibilité

Une analyse de sensibilité a été réalisée concernant les populations APS et Méthotrexate, en ajoutant les diagnostics associés comme codes d'hospitalisations pour infection à COVID.

Les résultats étaient superposables aux analyses principales pour les 2 groupes.

ETUDE 2

MATERIEL ET METHODES

Design de l'étude

Etude de cohorte «exposés/non exposés»

Population d'étude

La population exposée est celle décrite dans l'étude 1 i.e. l'ensemble des personnes ayant reçu au moins **six délivrances remboursées** d'APS (hydroxychloroquine ou chloroquine, code ATC annexe 1) entre le 01 janvier 2019 et le 15 février 2020, dont la dernière au cours des mois d'octobre, novembre, décembre 2019 ou janvier, février 2020.

Afin de comparer, à caractéristiques sociodémographiques identiques, l'état de santé des personnes recevant au long cours des APS à celui des personnes n'en recevant pas, un groupe **non exposé** a été constitué.

Les étapes suivantes ont été mises en œuvre :

1. Tirage au sort parmi l'ensemble de la population française de 3 sujets non exposés pour un sujet exposé **et**
2. Appariement individuel et sans remise de chaque sujet sur les caractéristiques suivantes :
 - Age (année de naissance)
 - Sexe
 - Département de résidence
 - CMUc

Evènements d'intérêt (annexe 2)

Les évènements d'intérêt sont ceux décrits pour l'étude 1:

- hospitalisations pour COVID-19
- intubation oro-trachéale
- décès hospitaliers

Co-variables

Les caractéristiques d'intérêt à l'inclusion étaient les suivantes :

- Comorbidités identifiées à partir des codes CIM-10 de diagnostics d'hospitalisation ou d'ALD ou de comédications chacune définies par l'existence d'au moins 2 délivrances d'un médicament de la classe considéré au cours des 5 années précédant l'inclusion (liste en **Annexe 5**)
 - Pathologies de l'appareil circulatoire
 - Cardiopathie (incluant : insuffisance cardiaque, cardiopathie ischémique, cardiopathie rythmique)
 - Artériopathie oblitérante des membres inférieurs
 - AVC
 - Diabète
 - Hypertension
 - Insuffisance rénale
 - Insuffisance hépatique
 - Cancer actif
 - Maladie respiratoire
 - Obésité ou surpoids majeur
 - Complication d'un tabagisme sévère
 - Complication d'un éthyliste chronique

- Comédications par immunosuppresseurs (liste des codes en Annexe 4), chacune définie par l'existence d'une délivrance ou d'au moins 2 délivrances d'un médicament de la classe considérée au cours des 3 mois précédant l'inclusion comme détaillé ci-dessous :
 - Corticoïdes (2 délivrances)
 - AINS (2 délivrances)
 - Une seule délivrance pour
 - Petites molécules (Inhibiteurs de la voie JAK ; inhibiteurs des phosphodiesterase 4)
 - Biomédicaments (anti-TNF, anti IL12/23 ; anti IL17 ; anti IL23, belimumab, abatacept, tocilizumab)
 - Traitements immunomodulateurs/immunosuppresseurs conventionnels : méthotrexate, leflunomide, sulfasalazine

Analyses statistiques

Les événements d'intérêt considérés étaient la survenue (i) d'une hospitalisation pour COVID19 en diagnostic principal ou relié, (ii) d'un décès intra-hospitalier ou (iii) un critère composite associant décès intra-hospitalier ou une intubation oro-trachéale avec un diagnostic principal ou relié de COVID 19.

L'association entre l'exposition aux APS et la survenue de l'un des événements d'intérêt a été estimée par un modèle régression logistique conditionnel univarié puis multivarié.

Les résultats obtenus sont présentés sous forme d'odds ratios (OR) et de leurs intervalles de confiance à 95% (IC95%). Les OR ajustés (OR_a) ont été calculés après ajustement sur toutes les variables connues comme étant des facteurs de risque potentiels du critère de jugement principal soit : l'âge, le sexe, et les départements de résidence, l'accès à la complémentaire santé (variables d'appariement), la co-prescription d'immunosuppresseurs, de corticothérapie générale ou d'AINS, le diabète, l'HTA essentielle, la dyslipidémie isolée, les maladies respiratoires chroniques, les pathologies rénales ou hépatiques, la complication d'un tabagisme sévère, le cancer. La corrélation entre les variables était testée afin d'exclure des analyses multivariées celles fortement corrélées (coefficient de corrélation $r > 0.40$ ou $r < -0.40$) et ainsi d'éviter des problèmes de collinéarité entre les prédicteurs et donc d'instabilité des modèles.

RESULTATS

1- Caractéristiques des populations d'étude à l'inclusion

1-1. Caractéristiques sociodémographiques

Après tirage au sort sur la population française, chaque patient exposé à des APS était apparié à 3 témoins non-exposés, soit 54 873 exposés et 155 689 non-exposés. La répartition similaire des deux groupes sur leurs caractéristiques socio-démographiques était attendu puisqu'il s'agissait de leurs variables d'appariement (**Tableau 17**).

Tableau 17. Caractéristiques socio-démographiques à l'inclusion – variables d'appariement

	Groupe exposés aux APS au long cours N 54 873 (%)	Groupe non exposés N 155 689 (%)
Age		
Moyenne (écart-type)	55,3 ans (15,9)	55,5 ans (15,7)
<20 ans	609 (1,1)	1 470 (0,9)
20-39 ans	9 661 (17,6)	24 589 (15,8)
40-59 ans	22 626 (41,3)	59 101 (38,0)
60-69 ans	11 312 (20,6)	30 305 (19,5)
70-79 ans	7 380 (13,5)	19 777 (12,7)
80-89 ans	2 939 (5,4)	7 383 (4,7)
90 ans et plus	268 (0,5)	681 (0,4)
Femmes	46 272 (84,3)	130 921 (84,1)
Couverture Maladie complémentaire	3 630 (6,6)	7 552 (4,9)
Région de résidence		
Auvergne-Rhône-Alpes	5 825 (10,6)	16 305 (10,5)
Bourgogne-Franche-Comté	2 377 (4,3)	6 261 (4,0)
Bretagne	2 475 (4,5)	7 040 (4,5)
Centre-Val de Loire	2 101 (3,8)	5 786 (3,7)
DOM #	1 993 (3,6)	5 (0,0)
Corse	301 (0,5)	796 (0,5)
Grand Est	4 210 (7,7)	11 708 (7,5)
Hauts-de-France	3667 (6,7)	10 620 (6,8)
Île-de-France	11 319 (20,6)	33 236 (21,4)
Normandie	2 448 (4,5)	6 914 (4,4)
Nouvelle-Aquitaine	5 098 (9,3)	14 266 (9,2)
Occitanie	5 475 (10)	15 402 (9,9)
Pays de Loire	2 828 (5,2)	7 950 (5,1)
Provence-Alpes-Côte d'Azur	4 534 (8,3)	13 268 (8,5)
Indéterminée	169 (0,3)	6 132 (3,9)
Territoires de résidence		
Rouge	15 521 (28,4)	44 944 (28,9)
Orange	13 960 (25,6)	38 972 (25,0)
Vert	25 145 (46,0)	65 641 (42,2)

1-2. Comorbidités des cohortes exposées et non exposées

Les caractéristiques en termes de comorbidités au moment de l'inclusion dans l'étude sont présentées dans le tableau 18. Les patients sous APS présentaient plus de comorbidités de l'appareil vasculaire (plus d'hypertension 39,5% vs 32,0% pour les non exposés, plus d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs 2,2 vs 1,1 et plus d'AVC 3,2 vs 2,1%), plus de maladies respiratoire (2,7 vs 1,6%), plus d'insuffisances rénales chroniques et hépatiques (respectivement 1,8 vs 0,6 , 2,0 vs 0,8%), de cancers actifs (9,4 vs 8,7%), d'hémopathies (1,3 vs 0,7%), d'actes de transplantation (0,4 vs 0,2%) et plus de complications liées au tabagisme sévère (4,2 vs. 2,7%). A l'inverse il présentaient moins de diabète (7,1 vs 11,2%), de dyslipidémie (13,7 vs 15,7%) et d'infection au VIH (0,2 vs 0,4%).

Tableau 18 : Comorbidités à l'inclusion

	Groupe exposés N=54 873 n (%)	Groupe non exposés N=155 689 n (%)
Pathologie de l'appareil circulatoire		
Cardiopathie dont		
Insuffisance cardiaque	830 (1,5)	1603 (1,0)
Cardiopathie ischémique	1674 (3,1)	3264 (2,1)
Fibrillation auriculaire	812 (1,5)	2594 (1,7)
Pathologie valvulaire	698 (1,3)	999 (0,6)
Troubles du rythme cardiaque	1287 (2,4)	3618 (2,3)
Artérite oblitérante des membres inférieurs	1226 (2,2)	1702 (1,1)
AVC	1780 (3,2)	3288 (2,1)
Hypertension	21667 (39,5)	49768 (32,0)
Maladie respiratoire	1469 (2,7)	2506 (1,6)
Obésité morbide	804 (1,5)	1850 (1,2)
Diabète	3896 (7,1)	17477 (11,2)
Dyslipidémie	7496 (13,7)	24440 (15,7)
Insuffisance rénale chronique	990 (1,8)	867 (0,6)
Insuffisance hépatique	1070 (2,0)	1163 (0,8)
Cancer actif (avec ou sans métastases)	5143 (9,4)	13491 (8,7)
Hémopathies	722 (1,3)	1013 (0,7)
Transplantations	208 (0,4)	252 (0,2)
VIH	125 (0,2)	539 (0,4)
Complication d'un éthyisme chronique	768 (1,4)	2157 (1,4)
Complication d'un tabagisme sévère	2302 (4,2)	4247 (2,7)
Autres addictions	89 (0,2)	230 (0,2)

1-3. Comédications par immunosuppresseurs

Les comédications dans l'année précédant l'inclusion dans l'étude sont présentées dans le tableau 19. La proportion de patients chez les exposés aux APS consommant des immunosuppresseurs dans l'année précédant l'inclusion était plus importante que chez les non exposés (13.3 vs 1.2 %). Le groupe immunosuppresseur comportait les classes thérapeutiques suivantes: inhibiteur des janus kinases, inhibiteur des phosphodiesterases, biomédicaments et csDMARD. La consommation d'AINS et de corticoïdes étaient également plus importantes chez les exposés par rapport aux non exposés (respectivement 12.3 vs 8.7 ; 31 vs 1.7 %).

Tableau 19 : Comédications dans l'année précédant l'inclusion

	Groupe exposés N=54 873 n (%)	Groupe non exposés N=155 689 n (%)
<i>Inibiteur des janus kinases</i>	112 (0,2)	18 (0,01)
<i>Inhibiteur des phosphodiesterases</i>	18 (0,04)	66 (0,04)
<i>Biomédicaments</i>		
Belimumab	377 (0,7)	1 (0)
Abatacept	217 (0,4)	58 (0,04)
Anti-TNF	672 (1,2)	661 (0,4)
Anti-IL1	33 (0,1)	13 (0,01)
Anti-IL12/23	52 (0,1)	56 (0,04)
Anti-IL17	56 (0,1)	98 (0,06)
Anti-IL6	177 (0,3)	67 (0,04)
Anti IL23	2 (0)	7 (0)
<i>csDMARD</i>		
METHOTREXATE	5182 (9,4)	935 (0,6)
LEFLUNOMIDE	550 (1)	106 (0,07)
SULFALAZINE	894 (1,6)	111 (0,07)
<i>AINS*</i>	6763 (12,3)	13530 (8,7)
<i>Au moins une délivrance d'immunosuppresseurs**</i>	7267 (13,3)	1862 (1,2)
<i>Corticoïdes*</i>	17019 (31,0)	2669 (1,7)

*au moins deux délivrances dans l'année

**parmi les Janus kinase inhibitor, les phosphodiesterase inhibitors, les biologiques et les CSDMARDs

2- Comparaison du risque d'hospitalisation pour COVID19, de décès, ou de décès et intubation oro-trachéale entre les groupes exposés et non exposés

2-1. Analyses univariées

Le Tableau 20 résume les analyses univariées issues d'une régression logistique conditionnelle.

En analyses univariées, les patients sous APS avaient plus de risque d'être hospitalisés pour une COVID19 que les patients sans APS (OR 1.89 ,IC95% 1,49- 2,40, $p < 10^{-4}$). Ce même sur-risque était mis en évidence pour le risque de décès (OR 2,48 ; IC95% 1,35- 4,55, $p = 0.003$) et pour le critère composite décès ou intubation (OR 2,17 ; IC95% 1,28- 3,67, $p = 0,004$). Les patients présentant des maladies cardiovasculaires, une hypertension, un diabète, une insuffisance rénale

chronique, traités par d'immunosuppresseurs ou de corticoïdes par voie orale étaient plus à risque d'être hospitalisés, intubés ou décédés en lien avec une COVID19.

Tableau 20. Comparaison des risques d'hospitalisation, décès, et décès ou intubation entre les patients exposés aux antipaludéens de synthèse (n=54 874) et les patients non exposés (n=155 689). **Analyses univariées**

	Hospitalisation pour Covid10				Décès ou intubation				Décès			
	Odds Ratio (OR)	95% Intervalle de confiance (IC)		p.value	Odds Ratio (OR)	95% Intervalle de confiance (IC)		p.value	Odds Ratio (OR)	95% Intervalle de confiance (IC)		p.value
Exposés HCQ	1.889	1.487	2.401	<.0001	2.166	1.280	3.665	0.0040	2.478	1.350	4.550	0.0034
Co-morbidités												
Maladies cardiovasculaires	1.420	0.869	2.322	0.1614	3.636	1.531	8.635	0.0034	3.712	1.492	9.236	0.0048
- Insuffisance cardiaque	3.525	1.533	8.103	0.0030	15.000	1.752	128.391	0.0134	15.000	1.752	128.391	0.0134
- Cardiopathie Ischémique	1.471	0.698	3.102	0.3102	3.600	1.099	11.796	0.0344	3.750	1.007	13.965	0.0488
- Fibrillation Auriculaire	1.244	0.558	2.774	0.594	1.800	0.430	7.532	0.4209	1.800	0.430	7.532	0.4209
- Pathologie Valvulaire	0.252	0.033	1.959	0.1879	<0.001	<0.001	>999.999	0.9896	<0.001	<0.001	>999.999	0.9932
- Trouble du rythme cardiaque	1.388	0.686	2.808	0.3621	4.098	1.142	14.702	0.0305	4.098	1.142	14.702	0.0305
Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieures	4.906	1.923	12.515	0.0009	24.000	3.002	191.888	0.0027	21.000	2.584	170.684	0.0044
Accident Vasculaire Cérébral	1.252	0.666	2.354	0.4853	1.356	0.402	4.570	0.6231	1.134	0.288	4.472	0.8575
Hypertension	1.752	1.294	2.371	0.0003	5.154	2.191	12.126	0.0002	5.682	1.879	17.186	0.0021
Maladie respiratoire	1.251	0.583	2.686	0.5649	3.712	0.600	22.980	0.1585	7.243	0.728	72.040	0.0912
Obésité	2.821	1.069	7.448	0.0363	<0.001	<0.001	>999.999	0.9926	<0.001	<0.001	>999.999	0.9926
Diabète	1.554	1.097	2.2	0.013	1.992	1.039	3.818	0.0380	1.951	0.927	4.109	0.0785
Dyslipidémie	0.88	0.624	1.239	0.4637	1.698	0.896	3.221	0.1048	1.346	0.635	2.852	0.4383
Insuffisance Rénale Chronique	2.232	1.048	4.752	0.0374	1.921	0.418	8.823	0.4012	3.712	0.600	22.980	0.1585
Insuffisance Hépatique	0.733	0.245	2.195	0.5791	<0.001	<0.001	>999.999	0.9892	<0.001	<0.001	>999.999	0.9930
Cancer	1.198	0.813	1.765	0.3614	1.526	0.757	3.077	0.2372	1.627	0.774	3.421	0.1991
Hémopathie	4.329	1.767	10.606	0.0013	2.121	0.473	9.514	0.3260	0.750	0.084	6.710	0.7969
Transplantation ou vih	1.262	0.434	3.669	0.6689	6.000	0.544	66.169	0.1435	3.000	0.188	47.963	0.4373
Transplantation	5.162	0.924	28.834	0.0615	>999.999	<0.001	>999.999	0.9889	>999.999	<0.001	>999.999	0.9929
Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH)	0.333	0.042	2.631	0.2973	3.000	0.188	47.963	0.4373	<0.001	<0.001	>999.999	0.9926
Addictions (Tabac/Alcool)	1.166	0.578	2.353	0.6672	3.000	0.606	14.864	0.1785	9.000	0.936	86.522	0.0571

- Complication due à l'ethyilisme chronique	0.895	0.286	2.808	0.8498	6.000	0.544	66.169	0.1435	6.000	0.544	66.169	0.1435
- Complication due au tabagisme	1.206	0.525	2.767	0.6591	1.500	0.136	16.542	0.7406	>999.999	<0.001	>999.999	0.9929
- Autres addictions	1.5	0.136	16.542	0.7406	<0.001	<0.001	>999.999	0.9926		-		
Co-prescriptions												
Anti-Inflammatoire Non Stéroïdiens*	0.946	0.606	1.477	0.8076	0.886	0.334	2.350	0.8085	0.515	0.138	1.924	0.3240
Immunosuppresseurs	3.352	1.845	6.09	<.0001	5.396	1.610	18.087	0.0063	5.000	1.195	20.922	0.0275
Corticothérapie générale*	3.361	2.359	4.788	<.0001	4.357	2.059	9.222	0.0001	4.279	1.850	9.901	0.0007

*au moins 2 délivrances l'année 2019

Les immunosuppresseurs étaient des petites molécules (Inhibiteurs de la voie JAK ; inhibiteurs des phosphodiesterase 4), des biomédicaments (anti-TNF, anti IL12/23 ; anti IL17 ; anti IL23, belimumab, abatacept, tocilizumab) ou des traitements immunomodulateurs/immunosuppresseurs conventionnels (méthotrexate, leflunomide, sulfasalazine)

Pvalue obtenue par une régression logistique conditionnelle

2-2. Analyses multivariées

Aucune corrélation $> 0,4$ ou $< -0,4$ n'était observée entre les covariables.

Le tableau 21 présente les analyses multivariées pour les 3 critères de jugement. Dans les modèles multivariés ajustés sur les variables d'appariement et également sur les co-morbidités cardio-vasculaires, respiratoires, rénales, hépatiques, l'addiction alcool-tabagique et la prise d'immunosuppresseurs, d'AINS ou de corticoïdes, aucune différence de risque d'hospitalisation pour COVID19 (ORa 1,17 ; IC95% 0.85-1.61, $p=0.34$), de décès (ORa 1,17 ; IC95% 0,55-2.51, $p=0,69$) ou de survenue du critère composite (décès ou intubation, ORa 0,85 ; IC95% 0,34 – 2,13, $p=0.73$) n'était mise en évidence entre les patients sous APS et ceux n'en recevant pas. Étaient indépendamment et positivement associées aux trois critères de jugement, l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (ORa 6,7 ; IC95% 2,42-18 ;54, $p=0.0002$ pour l'hospitalisation ; ORa 5,02 ; IC95% 2,13-11.8, $p=0,0002$ pour le décès ; ORa 68,7 ; IC95% 3,47->1000, $p<0,01$ pour le critère composite), l'hypertension (ORa 1,41 ; IC95% 1–2, $p=0,048$; ORa 7., 7, IC95% 2,71–19,5, $p<10^{-4}$ et ORa 5,7 ; IC95% 1,6–20,4 $p=0,007$, respectivement) ainsi que la prise de corticoïdes (2,54, IC95% 1,59–4,06 $p=0,0001$; 3,38, IC95% 1,52–7,52 $p=0,003$ et 4,26, IC95% 1.23-14.7 $p=0,02$, respectivement). Le diabète était retrouvé indépendamment associé au risque d'hospitalisation pour COVID-19 et de décès. Les patients présentant une maladie cardiovasculaire étaient plus à risque de décès ou d'intubation, ceux présentant un cancer plus à risque de décès.

Tableau 20. Comparaison des risques d'hospitalisation, décès, et décès ou intubation entre les patients exposés aux antipaludéens de synthèse (n=54 874) et les patients non exposés (n=155 689). **Analyses multivariées**

	Hospitalisation pour Covid10				Décès ou intubation				Décès			
	Odds Ratio (OR)	95% Intervalle de confiance (IC)		p.value	Odds Ratio (OR)	95% Intervalle de confiance (IC)		p.value	Odds Ratio (OR)	95% Intervalle de confiance (IC)		p.value
Exposés HCQ	1.168	0.846	1.613	0.3441	0.849	0.338	2.130	0.7270	1.170	0.547	2.505	0.6852
Co-morbidités												
Maladies cardiovasculaires	1.199	0.690	2.084	0.5195	4.448	1.247	15.868	0.0214				
Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieures	6.704	2.424	18.538	0.0002	68.709	3.466	>999.999	0.0055	5.021	2.130	11.833	0.0002
Accident Vasculaire Cérébral	1.190	0.593	2.388	0.6247	0.263	0.030	2.327	0.2300				
Hypertension	1.414	1.002	1.995	0.0489	5.703	1.595	20.382	0.0074	7.273	2.712	19.506	<.0001
Maladie respiratoire	0.775	0.318	1.888	0.5746	2.179	0.156	30.437	0.5628	1.534	0.466	5.057	0.4817
Diabète	1.736	1.164	2.589	0.0068	1.673	0.639	4.377	0.2947	2.918	1.500	5.678	0.0016
Dyslipidémie	0.726	0.488	1.080	0.1141	2.512	0.937	6.736	0.0672	0.841	0.419	1.689	0.6270
Insuffisance Rénale Chronique	1.236	0.523	2.921	0.6297	0.669	0.056	7.954	0.7501	1.872	0.488	7.179	0.3607
Cancer	1.059	0.687	1.633	0.7938	1.455	0.559	3.789	0.4426	3.231	1.685	6.195	0.0004
Hémopathie	3.886	1.468	10.284	0.0063	4.023	0.503	32.166	0.1894				
Transplantation ou vih	0.601	0.170	2.131	0.4309	1.885	0.095	37.255	0.6771	1.633	0.168	15.877	0.6728
Addictions (Tabac/Alcool)	0.929	0.432	1.997	0.8508	4.921	0.521	46.476	0.1643				
Co-prescriptions												
Anti-Inflammatoire Non Stéroïdiens*	0.942	0.582	1.525	0.8090	0.443	0.101	1.931	0.2783	0.939	0.287	3.068	0.9169
Immunosupprimeurs	1.560	0.791	3.075	0.1994	4.485	0.569	35.368	0.1544	1.599	0.588	4.352	0.3580
Corticothérapie générale*	2.538	1.585	4.063	0.0001	4.255	1.230	14.721	0.0222	3.377	1.517	7.518	0.0029

*au moins 2 délivrances l'année 2019

Les immunosupprimeurs étaient des petites molécules (Inhibiteurs de la voie JAK ; inhibiteurs des phosphodiesterase 4), des biomédicaments (anti-TNF, anti IL12/23 ; anti IL17 ; anti IL23, belimumab, abatacept, tocilizumab) ou des traitements immunomodulateurs/immunosupprimeurs conventionnels (méthotrexate, leflunomide, sulfasalazine)
Pvalue obtenue par une régression logistique conditionnelle

Les analyses supplémentaires menées pas-à-pas montraient que pour les 3 événements d'intérêt étudiés, l'association avec l'exposition aux APS disparaît lors de l'ajustement sur la comédication par corticoïdes oraux.

De plus, nous avons réalisé une analyse complémentaire en excluant les patients sous corticoïdes oraux (total 137 898, n=36 028 exposés et n=101 870 non exposés appariés). Cette analyse ne met pas en évidence d'association entre l'exposition aux APS et le risque d'être hospitalisé, intubé ou de décéder.

Le tableau 22 présente les modèles multivariés pour les 3 critères de jugements après exclusion des cas et des témoins prenant des corticoïdes.

Le tableau 23 résume les modèles multivariés pour les 3 critères de jugements après exclusion des cas et des témoins prenant des corticoïdes.

Tableau 23. Comparaison des risques d'hospitalisation, décès, et décès ou intubation entre les patients exposés aux antipaludéens de synthèse (n=36 028) et les patients non exposés (n=101 870) après exclusion des patients sous corticoïdes. **Analyses multivariées**

	Hospitalisation pour Covid10				Décès ou intubation				Décès			
	Odds Ratio (OR)	95% Intervalle de confiance (IC)		p.value	Odds Ratio (OR)	95% Intervalle de confiance (IC)		p.value	Odds Ratio (OR)	95% Intervalle de confiance (IC)		p.value
Exposés HCQ	1.279	0.902	1.813	0.1672	1.341	0.581	3.093	0.4916	1.170	0.547	2.505	0.6852
Co-morbidités												
Maladies cardiovasculaires	0.890	0.468	1.689	0.7204	1.190	0.384	3.681	0.7632				
Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieures	1.898	0.814	4.429	0.1381	3.760	1.051	13.444	0.0416	5.021	2.130	11.833	0.0002
Accident Vasculaire Cérébral	2.387	1.263	4.514	0.0074	<0.001	<0.001	>999.999	0.9791				
Hypertension	1.726	1.213	2.455	0.0024	3.614	1.396	9.356	0.0081	7.273	2.712	19.506	<.0001
Maladie respiratoire	1.053	0.382	2.901	0.9208	1.015	0.129	7.971	0.9890	1.534	0.466	5.057	0.4817
Diabète	2.131	1.403	3.237	0.0004	1.925	0.783	4.730	0.1534	2.918	1.500	5.678	0.0016
Dyslipidémie	0.772	0.497	1.200	0.2508	1.550	0.643	3.737	0.3294	0.841	0.419	1.689	0.6270
Insuffisance Rénale Chronique	0.571	0.079	4.152	0.5798	1.833	0.223	15.089	0.5732	1.872	0.488	7.179	0.3607
Cancer	1.592	1.019	2.487	0.0410	2.514	1.025	6.169	0.0441	3.231	1.685	6.195	0.0004
Hémopathie	3.804	1.628	8.889	0.0020	2.294	0.287	18.319	0.4334				
Transplantation ou vih	1.357	0.187	9.842	0.7630	5.765	0.704	47.211	0.1025	1.633	0.168	15.877	0.6728
Addictions (Tabac/Alcool)	1.321	0.686	2.540	0.4049	2.042	0.584	7.144	0.2638				
Co-prescriptions												
Anti-Inflammatoire Non Stéroïdiens*	1.352	0.842	2.172	0.2119	1.279	0.380	4.299	0.6910	0.939	0.287	3.068	0.9169
Immunosuppresseurs	1.176	0.538	2.570	0.6842	0.946	0.122	7.329	0.9574	1.599	0.588	4.352	0.3580

DISCUSSION

Synthèse des principaux résultats

Ce travail basé sur les données du SNDS a permis d'identifier 54 874 personnes exposées au long cours aux anti-paludéens de synthèse (APS) au moment de la pandémie à la COVID-19.

Il s'agissait en grande majorité de femmes (84%), d'âge moyen de 55 ans ; ces caractéristiques démographiques étaient attendues puisque les principales indications des APS sont les maladies auto-immunes dont le sexe ratio varie de 3 femmes pour 1 homme dans la polyarthrite rhumatoïde, à 3 à 6 femmes pour un homme dans la sclérodermie systémique, et jusqu'à 9 femmes pour 1 homme pour le lupus. L'indication précise du traitement par APS était disponible pour 70% des patients, à partir d'un diagnostic d'affection longue durée et/ou de séjour hospitalier, confirmant une majorité de patients ayant un lupus (59%). Concernant les coprescriptions habituelles d'immunosuppresseurs, environ un quart avaient reçu au moins 2 délivrances de corticoïdes par voie orale en 2019, 5% au moins 2 délivrances d'AINS et une large majorité (66%) aucune coprescription d'immunosuppresseurs.

Les remontées hebdomadaires exceptionnelles et accélérées (coordonnées par l'ATIH) des données PMSI des établissements hospitaliers, nous ont permis d'identifier 114 patients sous APS parmi les 64 575 patients hospitalisés à partir du 15 février (et renseignés dans le PMSI au 2 juin 2020) pour COVID-19.

Le risque d'hospitalisation lié à la Covid19 a été évalué selon **une première méthodologie**, celle du Ratio de morbidité/mortalité standardisé (SMR) en calculant le rapport entre le nombre observé et le nombre attendu de cas. Le nombre attendu d'hospitalisation pour Covid-19 était calculé en appliquant le taux d'hospitalisation pour Covid-19 de la population générale (calculé à partir de la même source de données (remontée PMSI accélérée) par classe d'âge de 10 ans, sexe et lieu de résidence) aux personnes recevant des APS en prenant en compte l'âge, le sexe et la région de résidence.

Après standardisation sur l'âge, le sexe et la région, la fréquence des hospitalisations pour COVID19 était significativement plus élevée qu'attendu dans la cohorte de patients sous APS au long cours avec un SMR = 1,88 ; IC 95% : 1,54-2,25; $p < 10^{-4}$ (standardisé sur le sexe, âge et territoire de résidence). La même méthodologie a été appliquée à une population de patients sous méthotrexate au long cours, mettant en évidence un sur-risque d'hospitalisation pour COVID19 (SMR = 1,77 ; IC 95% : 1,49-2,08), de décès (1,73, IC 95% : 1,14-2,52) et de décès ou intubation (SMR = 1,75, IC 95% 1,23-2,43) comparables à ce qui a été observé pour la population de patients traités par APS.

Ces résultats nous ont fait discuter la difficulté de prise en compte dans les analyses observé/attendu de l'effet propre lié à la pathologie au long cours ou les profils des patients sous APS ou méthotrexate. En effet, il a bien été décrit le sur-risque de mortalité à COVID-19 pour toute co-morbidité supplémentaire chez un patient, incluant le lupus, les rhumatismes inflammatoires et le psoriasis.¹⁴ De plus, le type d'étude « observé/attendu » ne permettait de prendre en compte qu'un nombre limité de facteurs, ceux de standardisation (âge, le sexe et la région), à l'exclusion d'autres facteurs de risque ou de confusion.

Ainsi, une analyse post-hoc de type étude de cohorte exposés/non exposés a été réalisée. Les patients exposés étaient ceux identifiés précédemment (*i.e.* sous APS au long cours), les non-exposés étaient des patients tirés au sort dans la

population générale et appariés aux patients exposés sur l'âge, le sexe, le recours à la CMU et le département de résidence.

Sans ajustement supplémentaire que les variables d'appariement, les patients sous APS avaient un risque augmenté d'être hospitalisés pour une COVID19 que les patients sans APS (OR 1,89 ; IC95% 1,49–2,40, $p < 10^{-4}$). Ce même sur-risque était mis en évidence pour le risque de décès (OR 2,48 ; IC95% 1,35–4,55, $p = 0.003$) et pour le critère composite décès ou intubation (OR 2,17 ; IC95% 1,28–3,67, $p = 0.004$). Ces résultats sont de même ordre que ceux de l'étude «observé-attendu»

Après ajustement sur les co-morbidités cardio-vasculaires, respiratoires, rénales, hépatiques, l'addiction alcoolotabagique et la prise d'immunosuppresseurs, d'AINS ou de corticoïdes, aucune différence de risque d'être hospitalisés, de décéder ou d'être intubé pour une COVID19 n'était observée entre les patients sous APS et ceux n'en recevant pas. Des analyses complémentaires ont permis d'identifier que l'association mise en évidence en univarié était expliquée par l'exposition plus fréquente aux corticoïdes oraux parmi les patients sous APS. Après exclusion des patients sous corticoïdes, les risques n'étaient pas différents entre patients exposés aux APS et patients non exposés.

Ainsi, en prenant en compte l'effet 'pathologie chronique' et/ou l'effet profil de patient ayant une maladie chronique en ajustant sur de nombreuses comorbidités et comédications, la prise au long cours d'APS ne semblait pas avoir d'effet préventif ni délétère sur l'hospitalisation, l'intubation et le décès pour une COVID-19.

Les variables associées en multivariées au risque d'hospitalisation (de décès ou d'intubation) pour COVID-19 étaient similaires à celles rapportées dans la littérature (maladies cardiovasculaires, artériopathie oblitérante des membres inférieurs, hypertension, diabète).^{14,15}

Forces et limites de l'étude

Grâce à l'utilisation des bases de données nationales exhaustives du SNDS, l'étude, portant sur une population de plus de 54 000 patients exposés aux APS et de plus de 155 000 patients non exposés, était en mesure de détecter des différences même faibles. De plus, les informations disponibles dans le SNDS ont permis de considérer des indicateurs d'état de santé et de recours aux soins variés. L'utilisation des données du SNDS à des fins de pharmaco-épidémiologie, notamment par l'équipe ayant réalisé cette étude, a fait l'objet de nombreuses publications scientifiques internationales au cours des dernières années, démontrant ainsi leur intérêt majeur et leur validité pour la production de connaissances en matière de sécurité des produits de santé. La remontée exceptionnelle PMSI a rendu possible cette étude dans des délais très courts en mettant à disposition les données de plus de la moitié des patients hospitalisés pour COVID-19 en France depuis le début de l'épidémie. Ces données ne sont pas exhaustives, mais il est raisonnable de penser que cette remontée n'est pas différentielle selon l'exposition ou non aux APS excluant ainsi un biais de classement.

L'approche méthodologique en deux temps a permis de mesurer les risques de survenue des événements de santé étudiés parmi les patients exposés aux APS en comparaison de ceux qui n'en utilisaient pas, à caractéristiques individuelles comparables en termes de données sociodémographiques. Parmi les données sociodémographiques, le département de résidence était inclus, indispensable dans cette étude étant donné la disparité de l'épidémie sur le territoire. De plus, les résultats de l'étude observé/attendu ont été mis en perspective avec les résultats de l'étude sur une population témoin constituée de patients recevant du méthotrexate au long cours. Le choix de considérer des

patients sous méthotrexate pour cette population témoin était motivé par le fait qu'il devait s'agir de patients atteints d'une pathologie chronique pouvant se comporter de la même façon face à l'épidémie en terme de mesures de distanciation notamment, et en étant également plus susceptibles d'être hospitalisés du fait de leur maladie chronique. Ainsi, au sein de cette population témoin les éventuelles différences de risques mesurées étaient susceptibles de refléter non pas l'effet du traitement dans les indicateurs utilisés, mais l'effet de la maladie chronique. Les résultats de cette étude ont fait discuter la réalisation d'un deuxième *design* permettant d'affiner les résultats en prenant en compte les co-morbidités et les coprescriptions d'immunosuppresseurs à l'inclusion. Même si l'on ne peut exclure formellement un phénomène de confusion résiduelle, l'ensemble des analyses effectuées a ainsi permis de faire la part des choses entre les rôles respectifs de caractéristiques propres aux patients, et l'exposition ou non au traitement.

Toutefois, cette étude comporte un certain nombre de limites qu'il convient de noter. Tout d'abord, du fait de la nature médico-administrative des données du SNDS, certains événements de santé non repérables sur la base des informations disponibles n'ont pu être considérés dans l'étude ou l'ont été de manière imparfaite (e.g. obésité ou tabac). Il s'agit notamment de la sévérité de la maladie de fond. Par ailleurs, il a été mesuré le risque de développer une forme de COVID nécessitant une hospitalisation, ainsi nous ne répondons pas à la question du rôle préventif ou non des formes mineures *i.e.* celles ne nécessitant pas une hospitalisation ou au contraire des formes d'évolution rapide (décès au domicile).

CONCLUSION

Cette étude menée à partir des données SNDS a permis d'identifier un nombre important de patients sous antipaludéens de synthèse au long cours en France. Les différentes analyses réalisées ont permis de faire la part des choses entre le rôle de l'exposition aux APS sur le risque d'hospitalisation pour COVID-19 et le rôle des caractéristiques propres aux patients, notamment la maladie chronique sous jacente.

Ces résultats ne suggèrent pas de rôle préventif de l'utilisation des antipaludéens de synthèse au long cours sur le risque de survenue d'une hospitalisation, d'une intubation ou d'un décès liés au COVID-19.

Même si la nature observationnelle de l'étude ne permet pas de conclure formellement à l'absence de bénéfice des antipaludéens de synthèse pour la prévention d'une forme sévère de COVID-19, ces résultats ne plaident pas en faveur d'une utilisation préventive de l'hydroxychloroquine dans la population, y compris la population la plus à risque, en dehors d'essais thérapeutiques dédiés.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. Published online February 28, 2020. doi:10.1056/NEJMoa2002032
2. Delvecchio R, Higa LM, Pezzuto P, et al. Chloroquine, an Endocytosis Blocking Agent, Inhibits Zika Virus Infection in Different Cell Models. *Viruses*. 2016;8(12). doi:10.3390/v8120322
3. Yao X, Ye F, Zhang M, et al. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. Published online March 9, 2020. doi:10.1093/cid/ciaa237
4. Gautret P, Lagier J-C, Parola P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. Published online March 20, 2020. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105949
5. Gautret P, Lagier J-C, Parola P, et al. Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: A pilot observational study. *Travel Med Infect Dis*. Published online April 11, 2020:101663. doi:10.1016/j.tmaid.2020.101663
6. Million M, Lagier J-C, Gautret P, et al. Full-length title: Early treatment of COVID-19 patients with hydroxychloroquine and azithromycin: A retrospective analysis of 1061 cases in Marseille, France. *Travel Med Infect Dis*. Published online May 5, 2020. doi:10.1016/j.tmaid.2020.101738
7. Mahevas M, Tran V-T, Roumier M, et al. No evidence of clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients hospitalized for COVID-19 infection with oxygen requirement: results of a study using routinely collected data to emulate a target trial. *medRxiv*. Published online April 14, 2020:2020.04.10.20060699. doi:10.1101/2020.04.10.20060699
8. Magagnoli J, Narendran S, Pereira F, et al. Outcomes of hydroxychloroquine usage in United States veterans hospitalized with Covid-19. *medRxiv*. Published online April 23, 2020:2020.04.16.20065920. doi:10.1101/2020.04.16.20065920
9. Geleris J, Sun Y, Platt J, et al. Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. Published online May 7, 2020. doi:10.1056/NEJMoa2012410
10. Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, et al. Association of Treatment With Hydroxychloroquine or Azithromycin With In-Hospital Mortality in Patients With COVID-19 in New York State. *JAMA*. Published online May 11, 2020. doi:10.1001/jama.2020.8630
11. Torjesen I. Covid-19: Hydroxychloroquine does not benefit hospitalised patients, UK trial finds. *BMJ*. 2020;369. doi:10.1136/bmj.m2263
12. Hernandez AV, Roman YM, Pasupuleti V, Barboza JJ, White CM. Hydroxychloroquine or Chloroquine for Treatment or Prophylaxis of COVID-19: A Living Systematic Review. *Ann Intern Med*. Published online May 27, 2020. doi:10.7326/M20-2496
13. Boulware DR, Pullen MF, Bangdiwala AS, et al. A Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Postexposure Prophylaxis for Covid-19. *N Engl J Med*. Published online June 3, 2020. doi:10.1056/NEJMoa2016638
14. Collaborative TO, Williamson E, Walker AJ, et al. OpenSAFELY: factors associated with COVID-19-related hospital death in the linked electronic health records of 17 million adult NHS patients. *medRxiv*. Published online May 7, 2020:2020.05.06.20092999. doi:10.1101/2020.05.06.20092999
15. Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, et al. Clinical Characteristics of Covid-19 in New York City. *N Engl J Med*. Published online April 17, 2020. doi:10.1056/NEJMc2010419

ANNEXES

Annexe 1 - Codes CIP des antipaludéens de synthèse

1- Antipaludéens de synthèse

Nom commercial	Date d'AMM	Compri més par boîte	Code CIP 13
NIVAQUINE 300MG	15/01/2000	4	3400933081645
NIVAQUINE 25MG/5ML	11/03/1983	1/150	3400932544455
NIVAQUINE 100MG	01/01/1962	20	3400930731178
NIVAQUINE 100MG	01/01/1962	100	3400930731000
PLAQUENIL 200MG	01/01/1962	30	3400930838198
PLAQUENIL 200 MG	24/09/2004	30	3400936441460

Annexe 2 – Définition des critères de jugements

Coronavirus en diagnostic principal ou relié

<ul style="list-style-type: none">• U07.1 Maladie respiratoire à coronavirus 2019• U07.10 Covid-19, virus identifié• U07.11 Covid-19, virus non identifié• U07.12 porteur de SARS-CoV-2 asymptomatique ou pauci symptomatique• U07.13 autres examens et mises en observations en lien avec l'épidémie Covid-19• U07.14, autres formes cliniques, virus identifié• U07.15, autres formes cliniques, virus non identifié• U04.9 syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS), sans précision

<ul style="list-style-type: none">• Intubation trachéale• Intubation trachéale en dehors d'un bloc médicotechnique• Intubation trachéale par fibroscopie ou dispositif laryngé particulier	<p>GELD004</p> <p>GELD002</p> <p>GELE004</p>
--	--

Annexe 3 – Critères de définition de l'indication du traitement par antipaludéens de synthèse

Pathologies	Indication du traitement	Codes CIM-10 utilisés dans les 5 années précédant la date index
<ul style="list-style-type: none"> • Lupus érythémateux • Lupus érythémateux chronique • Lupus érythémateux disséminé • Lupus érythémateux déssiminé médicamenteux • Lupus érythémateux disséminé avec atteintes d'organes et d'appareils • Autres formes de lupus érythémateux disséminé • Lupus érythémateux disséminé, sans précision • Lupus érythémateux cutané subaigu • Autres lupus érythémateux localisés 	Lupus	L93 L93.0 M32 M32.0 M32.1 M32.8 M32.9 L93.1 L93.2
<ul style="list-style-type: none"> • Syndrome de Gougerot-Sjogren 	Syndrome de Gougerot-Sjogren	M35.0
<ul style="list-style-type: none"> • Dermatomyosite juvénile • Autres dermatomyosites 	Dermatomyosite	M33.0 M33.1 M33.9 M33.2
<ul style="list-style-type: none"> • Sarcoïdose du poumon • Sarcoïdose des ganglions lymphatiques • Sarcoïdose du poumon avec sarcoïdose des ganglions lymphatiques • Sarcoïdose de la peau • Sarcoïdose de localisations autres et associées • Sarcoïdose, sans précision 	Sarcoïdose	D86.0 D86.1 D86.2 D86.3 D86.8 D86.9
<ul style="list-style-type: none"> • Polyarthrite rhumatoïde séropositive • Syndrome de Felty • Polyarthrite rhumatoïde avec atteinte d'autres organes et appareils • Autres polyarthrites rhumatoïdes séropositives • Polyarthrites rhumatoïdes séropositives sans précision • Autres polyarthrites rhumatoïdes • Polyarthrite rhumatoïde séronégative • Autres polyarthrites rhumatoïdes précisées • Polyarthrite rhumatoïde, sans précision • Polyarthrites rhumatoïdes juvéniles • Arthrite mutilante 	Rhumatisme inflammatoire	M05 M05.0 M05.3 M05.8 M05.9 M06 M06.0 M06.8 M06.9 M08.0 M071.0
<ul style="list-style-type: none"> • Syndrome de Sharp / Connectivite mixte Autres syndromes de chevauchement 	Syndrome de sharp	M35.1

<ul style="list-style-type: none"> • Sclérodémie systémique progressive/ Syndrome de CREST/ due à des médicaments/ Autres formes/ Sans précision • Sclérodémie localisée [morphée]/ Linéaire 	Sclerodermie	M34.0 , M34.1 , M34.2, M34.8, M34.9 L94.0, L94.1
<ul style="list-style-type: none"> • Vasculite urticaire hypocomplémentémique / Vasculites à ANCA • Granulomatose de Wegener • Autres vasculopathies nécrosantes précisées • Vasculopathie nécrosante, sans précision • Vasculite rhumatoïde • Vasculite [angéite] limitée à la peau, non classée ailleurs • Vasculite livédoïde • Autres vasculites limitées à la peau • Vasculite limitée à la peau, sans précision • Angéite • Angéite cryoglobulinémie 	Vasculite	M300 M301 M31.3 M31.8 M31.9 M05.2 L95 L95.0 L95.8 L95.9 D69.0 D.89.1
<ul style="list-style-type: none"> • Syndrome de Melkersson Rosenthal 	Syndrome de Melkersson Rosenthal	G51.2
<ul style="list-style-type: none"> • Hashimoto thyroiditis 	Thyroidite	E06.3
<ul style="list-style-type: none"> • Angio oedeme 	Angiooedeme	T73.3 , R60.0
<ul style="list-style-type: none"> • Dermatitis herpetiformis 	Dermatite herpétiforme	L13.0
<ul style="list-style-type: none"> • Immunodeficiency 	Syndrome d'immunodéficience	D831, D838, D839, D84
<ul style="list-style-type: none"> • Indéterminé 	A l'exclusion des pathologies précédentes	

Les classes d'indications sont exclusives les unes des autres. Elles ont été définies selon la hiérarchisation suivante :

- Lupus
- Syndrome de Goujerot-Sjôgren
- Dermatomyosite
- Sarcoïdose
- Rhumatisme inflammatoire
- Syndrome de Sharp
- Sclérodémie
- Vasculite
- Dysthyroïdie
- Angiooedème
- Syndrome d'immunodéficience
- Syndrome de Melkerson-Rosenthal
- Dermatitis herpétiforme
- Indéterminé

Annexe 4 - Codes d'identification des immunosuppresseurs

DCI	Codes ATC
<i>Janus kinase inhibitor</i>	L04AA37
<i>Phosphodiesterase inhibitor</i>	L04AA32
Biologics	
BELIMUMAB	L04AA03
EFALIZUMAB	L04AA241
ABATACEPT	L04AA24
Anti-TNF	L04AB
Anti-IL1	L04AC
Anti-IL12/23	L04AA
anti IL17	L04AA
anti IL6	L04AA
Anti IL23	L04AA
csDMARD	
METHOTREXATE	L04AX03
LEFLUNOMIDE	L04AA13
SULFASALAZINE	A07EC01
Corticoïdes	
PREDNISONE	H02AB07
AINS	
FLURBIPROFENE	M01AE09
ACIDE TIAPROFENIQUE	M01AE11
IBUPROFENE	M01AE01
NAPROXENE	M01AE02
INDOMETACINE	M01AB01
KETOPROFENE	M01AE03
DICLOFENAC	M01AB05
ACECLOFENAC	M01AB16
CELECOXIB	M01AH01
ETORICOXIB	M01AH05
PIROXICAM	M01AC01
TENOXICAM	M01AC02
MELOXICAM	M01AC06
NABUMETONE	M01AX01
NIMESULIDE	M01AX17
ETODOLAC	M01AB08
ALMINOPROFENE	M01AE16
ACIDE NIFLUMIQUE	M01AX02
MORNIFLUMATE	M01AX22
DIACEREINE	M01AX21

Annexe 5 - Codes d'identification des comorbidités

Codes CIM-10 de Diagnostics (PMSI ou ALD) dans les 5 ans précédant l'inclusion

Comorbidité	Codes
Cardiopathie, dont	
insuffisance cardiaque	Au moins un code CIM-10 dans la liste (I50 J81 I11 I13 K761)
cardiopathie ischémique	Au moins un code CIM-10 dans la liste (I20 I21 I22 I23 I24 I25)
fibrillation auriculaire	Au moins un code CIM-10 : I48
pathologie valvulaire	Au moins un code CIM-10 dans la liste (I05 I06 I07 I08 I34 I35 I36 I37 I38 I39)
Trouble du rythme cardiaque	I44, I45, I47, I48, I49
Artériopathie oblitérante membre inférieur	I702, I739, I74.0, I74.3, I74.4, I74.5 ALD : I70, I73, I74
AVC	Au moins un code CIM-10 dans la liste (G46 I60 I61 I62 I63 I64 I65 I66 I67 I68 I69 G45)
Hypertension	I10 (Hypertension essentielle (primitive)) Au moins 2 remboursements de médicaments ayant l'un des codes ATC suivants (C02AB02 C02AC01 C02AC02 C02AC05 C02AC06 O2CA01 C02CA02 C02CA06 C02DC01 C02LA01 C03AA01 C03AA03 C03BA04 C03BA10 C03BA11 C03BX03 C03CA01 C03CA02 C03CA03 C03DA01 C03DA02 C03DA04 C03DB01 C03EA01 C03EA04 C03EB01 C07AA02 C07AA03 C07AA05 C07AA06 C07AA12 C07AA15 C07AA16 C07AA23 C07AB02 C07AB03 C07AB04 C07AB05 C07AB07 C07AB08 C07AB12 C07AG01 C07AG02 C07BA02 C07BB02 C07BB03 C07BB07 C07BB12 C07CA03 C07DA06 C07FB02 C07FB03 C08CA01 C08CA02 C08CA03 C08CA04 C08CA05 C08CA06 C08CA09 C08CA11 C08CA13 C08CX01 C08DA01 C08DB01 C08EA02 C09AA01 C09AA02 C09AA03 C09AA04 C09AA05 C09AA06 C09AA07 C09AA08 C09AA09 C09AA10 C09AA13 C09AA15 C09AA16 C09BA01 C09BA02 C09BA03 C09BA04 C09BA05 C09BA07 C09BA09 C09BA15 C09BB02 C09BB04 C09BB10 C09CA01 C09CA02 C09CA03 C09CA04 C09CA06 C09CA07 C09CA08 C09DA01 C09DA02 C09DA03 C09DA04 C09DA06 C09DA07 C09DA08 C09DB01 C09DB02 C09DB04 C09XA02 C09XA52 C10BX03) ou ayant le code CIP suivant (3285049)
Maladie respiratoire	Au moins un code CIM-10 dans la liste (J40 J41 J42 J43 J44 J45 J46 J47 J961 J969 J98)
Obésité ou surpoids majeur	Au moins un code CIM-10 dans la liste (E65 E66 E67 E68) Ou Au moins 3 remboursements dans les 12 mois avant l'inclusion d'un médicament de classe ATC dans la liste (A08A ou V06A)
Diabète	Au moins un code CIM-10 dans la liste (E10 E11 E12 E13 E14) en ALD, DP, DR MCO ou en SSR ou en HAD Ou [(Au moins un code CIM-10 dans la liste (E10 E11 E12 E13 E14) en DAS) ET (Au moins un code CIM-10 dans la liste (G590 G632 G990 H280 H360 I792 L97 M142 M146 N083) en DP, DR, SSR ou HAD)] Ou Au moins 3 remboursements dans les 12 mois avant l'inclusion d'un médicament de classe ATC dans la liste (A10AB01 A10AB03 A10AB04 A10AB05 A10AB06 A10AC01 A10AC03 A10AC04 A10AD01 A10AD03 A10AD04 A10AD05 A10AE01 A10AE02 A10AE03 A10AE04 A10AE05 A10AE30 A10BA02 A10BB01 A10BB03 A10BB04 A10BB06 A10BB07 A10BB09 A10BB12 A10BD02 A10BD03 A10BD05 A10BD07 A10BD08 A10BD10 A10BD15)

	A10BD16 A10BF01 A10BF02 A10BG02 A10BG03 A10BH01 A10BH02 A10BH03 A10BX02 A10BX04 A10BX07 A10BX09 A10BX10 A10BX11 A10BX12)
Dyslipidémie	E78 (Anomalies du métabolisme des lipoprotéines et autres lipidémies) Au moins 2 remboursements de médicaments ayant l'un des codes ATC suivants (C10AA01 C10AA03 C10AA05 C10AA07 C10BA02 C10BX02 C10BX03 C10AB01 C10AB02 C10AB04 C10AB05 C10AB08 C10AC01 C10AD02 C10AX02 C10AX03 C10AX06 C10AX09)
Insuffisance rénale chronique	N18
Insuffisance hépatique	B18, I85, K70-K76, Z944
Cancer actif	Au moins un code CIM-10 dans la liste (C00 C01 C02 C03 C04 C05 C06 C07 C08 C09 C10 C11 C12 C13 C14 C15 C16 C17 C18 C19 C20 C21 C22 C23 C24 C25 C26 C27 C28 C29 C30 C31 C32 C33 C34 C35 C36 C37 C38 C39 C40 C41 C42 C43 C44 C45 C46 C47 C48 C49 C50 C51 C52 C53 C54 C55 C56 C57 C58 C59 C60 C61 C62 C63 C64 C65 C66 C67 C68 C69 C70 C71 C72 C73 C74 C75 D00 D01 D02 D03 D04 D05 D06 D07 D08 D09 D37 D38 D39 D40 D41 D42 D43 D44 D45 D46 D47 D48 Z510 Z511C77 C78 C79 C80)
Hémopathies	C81 – C96
Transplantation	Z94 (greffe d'organes et de tissus), T86 (échec et rejet d'organes et de tissus greffés) (li y a d'autres codes mais indistinguables je pense des implants/prothèses)
Maladie auto-immune	Au moins un code CIM-10 dans la liste (K50 K51 K55 F142 F55 R782 R786 T405 T570 L93 L94 M30 M31 M32 M33 M34 M35 M352 M36 G35 H46 G040 G360 G368 G369 G373 G378 G379 G610 D690 M352 M303 L950 L958 L959 I775 I776 I778 I779 M05 M06 M07 M080 M082 M083 M084 M088 M089 M45 M46 M601 M608 M609 D693 K900 K850 K853 K858 K859)
VIH	B20-B24 (Maladies dues au virus de l'immunodéficience humaine [VIH]), Z21 (asymptomatique), F024 (démence lié au VIH), Z717 (conseils VIH), R75 (mise en évidence VIH par examens) OU Traitements : Inhibiteurs de la transcriptase inverse : J05AF01, J05AF02, J05AF03, J05AF04, J05AF06, J05AF13, J05AG01, J05AG03, J05AG04, J05AG05, J05AR01, J05AR02, J05AR04 - Inhibiteurs de protéase : J05AE01, J05AE02, J05AE03, J05AE04, J05AE05, J05AE07, J05AE08, J05AE09, J05AE10, J05AR10 - Autres antiviraux VIH : J05AR06, J05AR08, J05AR09, J05AR13, J05AR18, J05AR19, J05AR20, J05AR21, J05AX07, J05AX08, J05AX09, J05AX12
Complication d'un éthylysme chronique	Au moins un code CIM-10 dans la liste (E244 E512 F10 G312 G621 G721 I426 K292 K70 K860 R780 T51 X45 X65 Y15 Y90 Y91 Y573 Z502 Z714 Z721) Ou Au moins 2 remboursements dans les 5 ans avant l'inclusion d'un médicament de classe ATC dans la liste (N07BB01 N07BB03 N07BB04 N07BB05) Ou [(Au moins 1 remboursement de baclofène pour cause non neurologique (=aucun diagnostic DP, DR, DAS MCO, SSR, HAD, PSY, ALD dans la liste (C70 C71 C793 C794 D32 D33 D42 D43 G04 G05 G06 G09 G12 G13 G24 G25 G26 G31 G32 G35 G36 G37 G46 G80 G81 G82 G83 G91 G93 G95)) ET au moins 2 dosages de gamma GT (=PRS_NAT_REF de BIO dans la liste (516 517 519)) dans les 5 ans avant l'inclusion)]

<p>Complication d'un tabagisme sévère</p>	<p>Au moins un code CIM-10 dans la liste (Z716 F17 T652 Z720) Ou Au moins 3 remboursements dans les 12 mois avant l'inclusion d'un médicament de classe ATC dans la liste (N06AX12 N07BA) Ou [Au moins un code CIM-10 dans la liste (I731 J41 J42 J43 J44 T652) ET (Au moins 3 remboursements dans les 12 mois avant l'inclusion d'un médicament de classe ATC dans la liste (R03AC18 R03AC19 R03BB04 R03BB05 R03BB06 R03BB07 R03AL04 R03AL05 R03AK04))] Ou Au moins 1 remboursement d'une prestation de code PRS_NAT_REF dans la liste (9566, 9526, 9527) dans les 6 années précédant l'inclusion</p>
<p>Autres addictions</p>	<p>F11 (opiacés), F12 (cannabis), F13 (sédatifs), F14 (cocaïne), F15 (autres stimulants dont caféine), F16 (hallucinogènes), F18 (solvants volatils), F19 (drogues multiples et autres substances spsyoactives) Z715 (Conseil et surveillance pour toxicomanie et pharmacodépendance) Z72.2 (Utilisation de drogues)</p>