



Etude d'utilisation de l'antiviral oral Paxlovid®
du 4 février au 29 juin 2022
(nirmatrelvir (PF-07321332)/ritonavir)

Etude nationale réalisée à partir des données du SNDS

13 septembre 2022

Kim Bouillon,¹ Marion Bertrand,¹ Bérangère Baricault,¹ Jérémie Botton,¹ Marie-Joëlle Jabagi,¹
Stéphane Le Vu,¹ Laura Semenzato,¹ Jérôme Drouin,¹ Rosemary Dray-Spira,¹ Alain Weill,¹ Mahmoud
Zureik¹

¹ EPI-PHARE - Groupement d'intérêt scientifique (GIS) ANSM-CNAM www.epi-phare.fr

Contact : Pr Mahmoud Zureik, Directeur

Mahmoud.zureik@ansm.sante.fr



Déclarations d'intérêt

Les déclarations d'intérêt des auteurs, membres du GIS EPI-PHARE et tous salariés de l'Assurance maladie (CNAM) ou de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), 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>

Utilisation des données du SNDS

Le Système National des Données de Santé (SNDS) [dont le SNIIRAM est une composante] est un ensemble de bases de données pseudonymisées, comprenant toutes les données de remboursement de l'assurance maladie obligatoire, en particulier les données provenant du traitement des remboursements des soins de santé (feuille de soins électroniques ou papier) et des données provenant des établissements de santé (PMSI). Cette étude a été réalisée dans le cadre prévu par les articles L.1461-3 et R. 1461-11 et suivants du code de la santé publique modifiés par le décret n°2021-848 du 29 juin 2021 relatif au traitement de données à caractère personnel dénommé « système national des données de santé ». Chaque organisme de tutelle d'EPI-PHARE, l'ANSM et la CNAM, bénéficie d'autorisations d'accès permanents à cette base qui lui sont propres, le GIS n'ayant pas de personnalité juridique. Cette étude a été déclarée préalablement à sa mise en œuvre sur le registre des études EPI-PHARE nécessitant l'utilisation du SNDS (numéro de référence : T-2022-04-404).

Table des matières

1. Introduction.....	7
2. Méthodes	8
3. Résultats	9
3.1 Effectifs.....	9
3.2 Taux d'utilisation de Paxlovid®	9
3.3 Caractéristiques socio-démographiques et comorbidités	13
3.4 Statut de dépistage du SARS-CoV-2	14
3.5 Statut vaccinal anti-COVID-19	16
3.6 Exposition potentielle à des interactions médicamenteuses avec Paxlovid®	17
4. Conclusion	19
5. Annexes	20

Liste des tableaux

Tableau 1. Nombre d'utilisateurs de Paxlovid® par mois de délivrance	9
Tableau 2. Taux d'utilisation de Paxlovid® pour 100 000 personnes par département	11
Tableau 3. Caractéristiques des utilisateurs de Paxlovid® selon l'âge	14
Tableau 4. Estimation du pourcentage de tests positifs au SARS-CoV-2 selon différents seuils de délai entre la date de test positif au SARS-CoV-2 et la date de remboursement de Paxlovid® (période du 4 février au 10 mai 2022)	15
Tableau 5. Statut de dépistage du SARS-CoV-2 selon l'âge	16
Tableau 6. Statut vaccinal anti-COVID-19 des personnes ayant une délivrance de Paxlovid® entre le 4 février et le 29 juin 2022	16
Tableau 7. Description de médicaments à risque d'interaction selon l'âge	18

Liste d'annexes

Annexe 1. Les facteurs de risque élevé d'évolution vers une forme sévère de COVID-19	20
Annexe 2. Contre-indication au traitement et le risque d'interaction médicamenteuse.....	21
Annexe 3. Caractéristiques des individus selon la période d'utilisation	22
Annexe 4. Présentation des caractéristiques des utilisateurs de Paxlovid® par rapport à celles des 53 millions de français âgés de 18 ans et plus inclus dans une étude conduite par EPI-PHARE.....	23
Annexe 5. Evolution hebdomadaire du nombre de tests RT-PCR et antigéniques en 2022	24
Annexe 6. Caractéristiques des individus selon le résultat du test SARS-CoV-2.....	25
Annexe 7. Statut vaccinal anti-COVID-19 selon le résultat du test SARS-CoV-2	26
Annexe 8. Description de médicaments à risque d'interaction selon le résultat du test SARS-CoV-2 .	27

Résumé

L'antiviral oral Paxlovid® (nirmatrelvir (PF-07321332)/ritonavir), a obtenu en France, le 28 janvier 2022, une AMM pour réduire le risque de progression vers une forme grave de la COVID-19 pour des patients à risque élevé.

En France, entre le 4 février et le 29 juin 2022, 12179 personnes âgées de 16 ans et plus (âge moyen=66,3 ans (écart-type=16,4) ; âge médian=69,0 ans (écart interquartile=56,0-78,0)), dont 54% de femmes, avaient eu au moins une délivrance de Paxlovid® provenant des pharmacies de ville.

Durant cette période, le taux brut d'utilisation a été évalué à 18 utilisateurs pour 100 000 personnes. Les 5 départements où le taux d'utilisation était le plus élevé étaient : la Martinique (154/100 000), la Guadeloupe (63/100 000), la Côte-d'Or (41/100 000), Paris (34/100 000), et les Pyrénées-Atlantiques (32/100 000).

Parmi les utilisateurs de Paxlovid®, 34% étaient âgés de 75 ans et plus et 17% avaient moins de 50 ans.

La comparaison des caractéristiques des utilisateurs de Paxlovid® selon la période d'utilisation (février-avril vs mai-juin) montre que ceux qui l'avaient initié plus tôt (février-avril) avaient une moyenne d'âge similaire à ceux qui l'avaient initié plus tard (mai-juin). En revanche, ils avaient plus de comorbidités en cas d'initiation durant la première période : maladies respiratoires chroniques, cancers actifs, troubles névrotiques et de l'humeur, sclérose en plaques, et autres maladies auto-immunes.

Par comparaison avec les 53 millions de français âgés de 18 ans et plus, les utilisateurs de Paxlovid® étaient plus âgés (66 ans vs 51 ans) et avaient plus de comorbidités en particulier les cancers actifs (20% vs 2%), l'hypertension (53% vs 23%), le diabète (19% vs 7%), la dyslipidémie (29% vs 13%), les pathologies cardiovasculaires (maladies coronaires (11% vs 4%), les troubles du rythme ou de la conduction cardiaque (10% vs 3%), les accidents vasculaires cérébraux (4% vs 2%)), les maladies respiratoires chroniques (18% vs 6%), les maladies du foie (3% vs 1%), les troubles névrotiques et de l'humeur (16% vs 8%), la sclérose en plaques (3% vs 0%), et les autres maladies auto-immunes (11% vs 2%).

Nous avons constaté des délivrances de Paxlovid® qui semblent avoir été associées à d'autres médicaments dont l'association est contre-indiquée comme le bisoprolol (7%) (béta-bloquant antihypertenseur) et simvastatine (2%) (hypolipémiant et traitement de prévention cardiovasculaire).

Il existe plusieurs limites à notre étude d'utilisation. Nous n'avons pas pu étudier complètement la pertinence de l'utilisation de Paxlovid® dans la mesure où 1) les informations telles que les symptômes liés à l'infection au SARS-CoV-2 ne sont pas disponibles dans le SNDS et 2) les données récentes d'hospitalisation n'étaient pas disponibles au moment de l'étude. Par conséquent, nous n'avons pas pu décrire le statut d'hospitalisation pour COVID-19 survenue avant ou après la prise du Paxlovid®.

Cette étude d'utilisation du Paxlovid®, produit antiviral indiqué pour réduire le risque de progression vers une forme grave de la COVID-19, montre qu'une personne traitée sur cinq avait un cancer actif, une sur cinq un diabète, une sur dix une maladie coronaire et plus de la moitié une hypertension artérielle traitée. Cette première étude devra être suivie après une phase de faisabilité d'une étude d'efficacité et de sécurité du Paxlovid® en vie réelle.

1. Introduction

Une étude clinique EPIC-HR¹ de phase 2-3 a montré que l'antiviral oral Paxlovid® (nirmatrelvir (PF-07321332)/ritonavir), commercialisé par le laboratoire Pfizer, réduisait le risque de progression vers une forme grave de la COVID-19 (hospitalisation liée à la COVID-19 ou décès toutes causes à 28 jours) de 87,8% chez les patients ayant commencé le traitement dans les 5 jours après le début des symptômes.

La Haute autorité de santé (HAS) a octroyé le 20 janvier 2022 pour la première fois une autorisation d'accès précoce² à l'antiviral oral Paxlovid® en ville, ce dernier étant indiqué dans le traitement de la COVID-19 chez les adultes ne nécessitant pas d'oxygénothérapie et étant à risque élevé d'évolution vers une forme grave de la COVID-19 (Annexe 1). Une autorisation de mise sur le marché (AMM) lui a par ailleurs été accordée le 28 janvier 2022.

La posologie recommandée de Paxlovid® est de 300 mg de nirmatrelvir (PF 07321332) (deux comprimés de 150 mg) avec 100 mg de ritonavir (un comprimé de 100 mg), pris ensemble par voie orale toutes les 12 heures pendant 5 jours.

Paxlovid® doit être administré dès que possible après le diagnostic de COVID-19 et dans les 5 jours suivant l'apparition des symptômes.

En résumé, les critères de prescription sont les suivants³ :

- Age ≥ 18 ans
- avoir un test SARS-CoV-2 positif (RT-PCR ou antigénique)
- avoir eu les premiers symptômes de COVID-19 il y a moins de 5 jours
- ne pas nécessiter d'oxygénothérapie pour la COVID-19
- être à risque élevé d'évolution vers une forme sévère de COVID-19 (Annexe 1)
- ne pas avoir de contre-indication au traitement ni de risque d'interaction médicamenteuse (Annexe 2)
- être informé des modalités de mise en place de ce traitement.

La prescription de Paxlovid® était possible à partir du 3 février 2022 et les premières délivrances dans les pharmacies en établissements de santé ou en ville de métropole et Corse ont eu lieu à partir du 4 février 2022 (le 7 février en outre-mer). Pour établir la prescription et commander/délivrer le médicament, le médecin et le pharmacien doivent chacun se connecter à la plateforme dédiée www.ap-paxlovid.com. L'authentification est réalisée à partir de la Carte de professionnels de santé (CPS).

A partir du 6 mai 2022, les modalités de mise à disposition de Paxlovid® ont été simplifiées,⁴ avec une prescription qui peut être maintenant réalisée sur ordonnance classique et un approvisionnement en pharmacie selon le circuit traditionnel.⁵

¹ Hammond J et al. Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19. N Engl J Med. 2022;386(15):1397-1408. doi:10.1056/NEJMoa2118542

² HAS. Accès précoce à un médicament. <https://www.has-sante.fr>

³ DGS-URGENT N°2022_22. Mise à disposition l'antiviral du laboratoire PFIZER : PAXLOVID®

⁴ Journal officiel du 6 mai 2022. Arrêté du 5 mai 2022.

⁵ DGS-URGENT N°2022_52. Evolution du circuit de mise à disposition du PAXLOVID®

L'objectif de ce rapport était de décrire le profil (caractéristiques socio-démographiques et comorbidités) des utilisateurs de Paxlovid® et d'évaluer le risque potentiel d'une interaction médicamenteuse avec le Paxlovid®.

2. Méthodes

Les délivrances de Paxlovid® en ville ont été identifiées à partir du code CIP 3400930245514. Ce rapport porte sur les données de Paxlovid® délivré entre **le 4 février et le 29 juin 2022** (données remontées dans le SNDS⁶ au 1^{er} juillet 2022). Les pharmacies à usage intérieur (PUI) peuvent dispenser le Paxlovid® (code UCD 3400890019729) aux patients hospitalisés dans l'établissement de santé ou aux patients du service d'urgences hospitalières (SAU) lorsque les contraintes de délai le justifient. L'utilisation de Paxlovid® dans les établissements de santé n'a pas pu être étudiée compte tenu de la non-disponibilité des données hospitalières (Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI)) de l'année 2022 au moment de la réalisation de l'étude.

Les caractéristiques socio-démographiques, les comorbidités, les médicaments à risque d'interaction ont été définis à partir des données du SNDS.

Les caractéristiques socio-démographiques comportent l'âge, le sexe, l'hébergement en EHPAD (établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes), et l'indice de défavorisation.

Les comorbidités ont été identifiées dans l'année précédant la date de délivrance de Paxlovid® à l'aide de la cartographie,⁷ un outil développé par la Caisse nationale de l'assurance maladie (CNAM) et adapté au besoin de notre étude. Les comorbidités décrites sont : l'hypertension, le diabète, la dyslipidémie, les maladies cardio-vasculaires (maladies coronaires, insuffisance cardiaque, troubles du rythme et de la conduction cardiaque, maladies valvulaires, artériopathie oblitérante du membre inférieur, accidents vasculaires cérébraux, embolie pulmonaire), les maladies respiratoires (hors mucoviscidose), la dialyse chronique, la transplantation rénale, les maladies du foie, les cancers « actifs », les pathologies psychiatriques (troubles névrotiques et de l'humeur, troubles psychotiques), les pathologies neurologiques (démence, épilepsie, maladie de Parkinson), la sclérose en plaques, et les autres maladies auto-immunes (maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante, autres).

Nous avons décrit les médicaments à risque d'interaction identifiés par la Société française de pharmacologie et de thérapeutique.⁸

L'ensemble des données a été analysé à partir des données disponibles dans le SNDS le 4 juillet 2022.

Les résultats des tests de dépistage du SARS-CoV-2 parmi les utilisateurs de Paxlovid® ont été examinés en chaînant les données du SNDS à la base de données SI-DEP (*Système d'Informations de DEPistage*) disponible le 23 mai 2022. Le statut vaccinal des utilisateurs de Paxlovid® a été décrit à partir de la base des données VAC-SI (*Système d'Information Vaccin Covid*) disponible le 23 mai 2022.

⁶ SNDS (système national des données de santé). <https://www.snds.gouv.fr>

⁷ Assurance Maladie. Cartographie des pathologies et des dépenses de l'Assurance Maladie. <https://assurance-maladie.ameli.fr/etudes-et-donnees/par-theme/pathologies/cartographie-assurance-maladie>

⁸ Société Française de Pharmacologie et Thérapeutique. Recommandations thérapeutiques dans le cadre d'associations de médicaments avec le nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid®). <https://sfpt-fr.org/recospaxlovid>

L'ensemble des caractéristiques socio-démographiques, ainsi que les comorbidités et les médicaments à risque d'interaction est présenté selon l'âge, le résultat du dépistage du SARS-CoV-2, et la période d'utilisation (février-avril vs mai-juin).

3. Résultats

3.1 Effectifs

Entre le 4 février et le 29 juin 2022, 12179 personnes avaient eu au moins une délivrance de Paxlovid®. Le nombre d'utilisateurs par mois de délivrance est décrit dans le tableau ci-dessous.

Tableau 1. Nombre d'utilisateurs de Paxlovid® par mois de délivrance

Mois	N individus	%
Février	976	8.0
Mars	1710	14.0
Avril	2557	21.0
Mai	2637	21.7
Juin	4299	35.3
Total	12179	100.0

Parmi ces 12179 individus ayant reçu du Paxlovid®, 1,3% (n=160) ont eu plus d'une boîte de Paxlovid®.

3.2 Taux d'utilisation de Paxlovid®

Le taux d'utilisation de Paxlovid® a été estimé pour 100 000 personnes. Au niveau national, il était de 18/100 000. Les départements où le taux était situé dans le quartile supérieur ($\geq 20/100\ 000$) sont représentés en rouge dans la Figure 1. Les 5 départements où le taux d'utilisation était le plus élevé étaient : la Martinique (154/100 000), la Guadeloupe (63/100 000), la Côte-d'Or (41/100 000), Paris (34/100 000), et les Pyrénées-Atlantiques (32/100 000) (Figure 1 et Tableau 2).

Il est important de noter que ce taux d'incidence brut par département est donné à but descriptif. Il doit être interprété avec précaution dans la mesure où il ne tient pas compte des différences d'âge, de la circulation virale ou de taux de vaccination entre les départements.

Figure 1. Taux d'utilisation de Paxlovid® pour 100 000 personnes par département durant la période du 2 février au 29 juin 2022

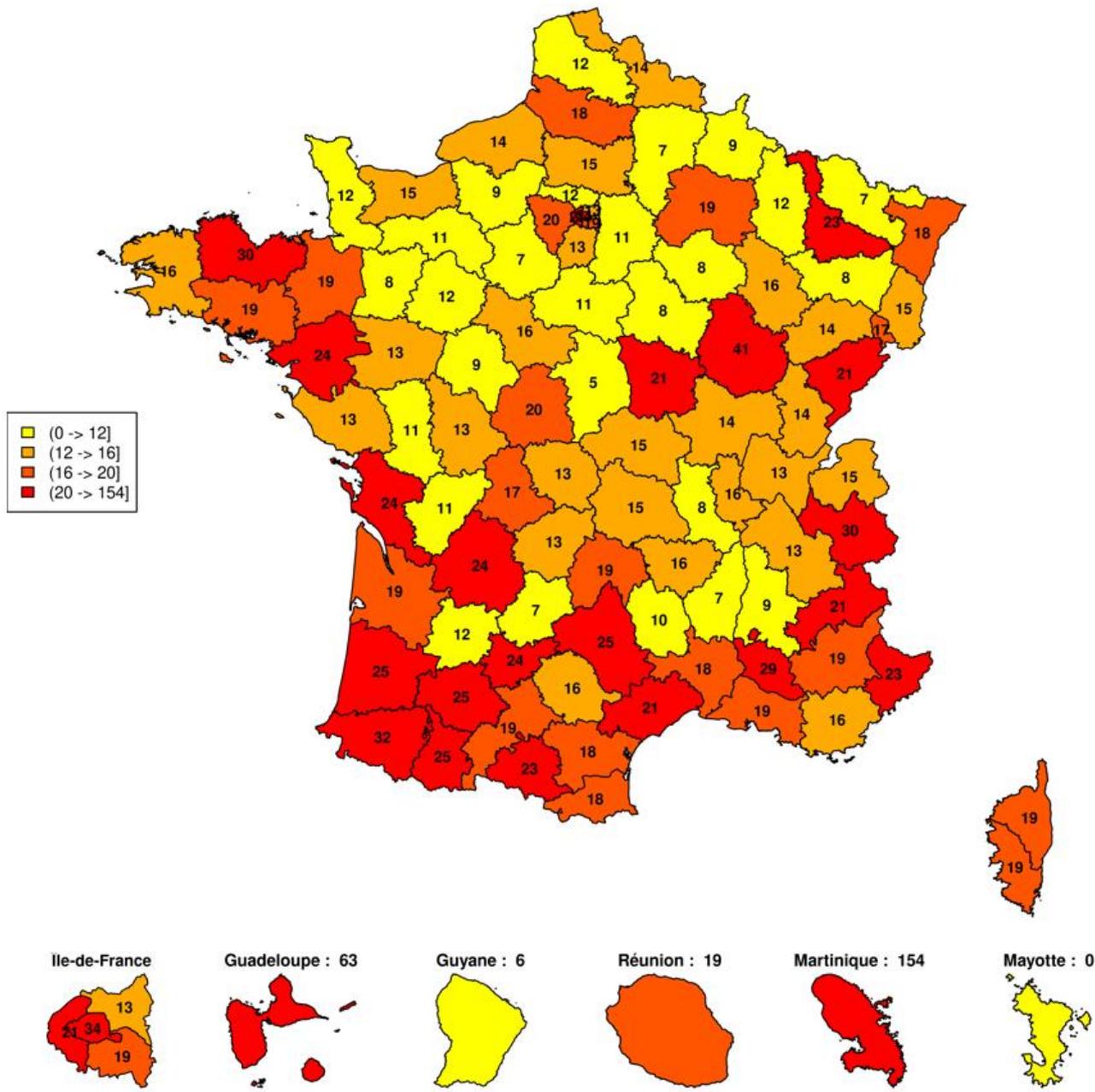


Tableau 2. Taux d'utilisation de Paxlovid® pour 100 000 personnes par département

Département	Libellé	N individus ¹	Population totale ²	Taux pour 100 000 personnes
972	Martinique	539	350 373	154
971	Guadeloupe	234	372 939	63
21	Côte-d'Or	219	534 424	41
75	Paris	725	2 139 907	34
64	Pyrénées-Atlantiques	219	691 770	32
73	Savoie	132	442 054	30
22	Côtes-d'Armor	183	601 354	30
84	Vaucluse	166	562 928	29
40	Landes	104	422 332	25
12	Aveyron	69	280 254	25
32	Gers	48	192 279	25
65	Hautes-Pyrénées	58	231 014	25
17	Charente-Maritime	160	659 482	24
24	Dordogne	98	411 087	24
44	Loire-Atlantique	356	1 478 101	24
54	Meurthe-et-Moselle	167	731 006	23
9	Ariège	35	153 126	23
82	Tarn-et-Garonne	62	264 216	23
6	Alpes-Maritimes	251	1 103 555	23
25	Doubs	116	547 572	21
58	Nièvre	42	199 373	21
92	Hauts-de-Seine	353	1 643 080	21
34	Hérault	254	1 217 787	21
5	Hautes-Alpes	30	141 059	21
36	Indre	42	215 031	20
78	Yvelines	292	1 463 709	20
15	Cantal	27	143 280	19
35	Ille-et-Vilaine	210	1 107 860	19
56	Morbihan	146	770 921	19
20	Corse	65	349 465	19
94	Val-de-Marne	274	1 434 351	19
33	Gironde	320	1 681 330	19
31	Haute-Garonne	272	1 452 055	19
4	Alpes-de-Haute-Provence	32	165 582	19
13	Bouches-du-Rhône	401	2 062 499	19
974	La Réunion	165	868 846	19
67	Bas-Rhin	207	1 156 546	18
51	Marne	104	562 545	18
80	Somme	103	566 328	18
11	Aude	67	379 844	18
30	Gard	134	753 436	18
66	Pyrénées-Orientales	87	485 396	18
90	Territoire de Belfort	23	137 714	17
87	Haute-Vienne	63	369 805	17
43	Haute-Loire	37	227 224	16
69	Rhône	300	1 912 073	16
29	Finistère	146	922 797	16
41	Loir-et-Cher	51	325 598	16
52	Haute-Marne	26	166 343	16
83	Var	173	1 095 564	16
3	Allier	50	331 757	15
74	Haute-Savoie	128	850 125	15
63	Puy-de-Dôme	103	672 494	15
68	Haut-Rhin	116	768 557	15
60	Oise	124	833 013	15
14	Calvados	101	695 310	15
81	Tarn	60	393 046	15

Département	Libellé	N individus ¹	Population totale ²	Taux pour 100 000 personnes
70	Haute-Saône	32	232 531	14
39	Jura	37	257 128	14
71	Saône-et-Loire	76	546 577	14
59	Nord	362	2 606 873	14
76	Seine-Maritime	175	1 253 596	14
1	Ain	87	665 391	13
38	Isère	161	1 285 915	13
91	Essonne	167	1 315 404	13
93	Seine-Saint-Denis	221	1 678 367	13
19	Corrèze	32	238 445	13
23	Creuse	15	113 711	13
86	Vienne	56	440 164	13
49	Maine-et-Loire	110	825 241	13
85	Vendée	89	699 296	13
55	Meuse	21	178 156	12
62	Pas-de-Calais	170	1 456 555	12
95	Val-d'Oise	154	1 276 534	12
50	Manche	57	491 281	12
47	Lot-et-Garonne	39	329 135	12
72	Sarthe	67	564 588	12
45	Loiret	77	686 200	11
77	Seine-et-Marne	164	1 443 796	11
61	Orne	31	273 214	11
16	Charente	39	350 298	11
79	Deux-Sèvres	41	374 426	11
48	Lozère	8	76 573	10
26	Drôme	46	524 506	9
37	Indre-et-Loire	58	613 406	9
8	Ardennes	23	265 285	9
27	Eure	56	593 885	9
42	Loire	63	767 549	8
89	Yonne	26	330 074	8
10	Aube	24	311 083	8
88	Vosges	30	358 175	8
53	Mayenne	24	305 870	8
7	Ardèche	24	330 865	7
28	Eure-et-Loir	32	427 776	7
57	Moselle	78	1 044 398	7
2	Aisne	39	524 403	7
46	Lot	13	174 522	7
973	Guyane	17	294 436	6
18	Cher	15	296 904	5

¹Les départements sont manquants pour 54 personnes.

²Source : Insee – Estimations de population (résultats provisoires arrêtés fin 2021).

3.3 Caractéristiques socio-démographiques et comorbidités

Entre le 4 février et le 29 juin 2022, l'âge moyen des 12179 utilisateurs de Paxlovid® était de 66,2 ans (écart-type=16,4 ; âge médian=69,0 ans (écart interquartile=56,0-78,0)) et 54% étaient des femmes. Les caractéristiques socio-démographiques et comorbidités des utilisateurs de Paxlovid® sont reportées dans le Tableau 3.

Parmi les utilisateurs de Paxlovid®, 34% étaient âgés de 75 ans et plus et 17% avaient moins de 50 ans. Les utilisateurs âgés de 75 ans et plus avaient davantage de comorbidités que les moins de 50 ans : hypertension (73% vs 19%), diabète (21% vs 7%), dyslipidémie (39% vs 5%), maladies cardiovasculaires (maladies coronaires : 17% vs 2%, insuffisance cardiaque : 6% vs 1%, troubles du rythme ou de la conduction cardiaque : 18% vs 2%, maladies valvulaires : 6% vs 1%, artériopathie oblitérante du membre inférieur : 4% vs 0%, accidents vasculaires cérébraux : 6% vs 1%), maladies respiratoires chroniques (18% vs 15%), cancers actifs (18% vs 13%), troubles névrotiques et de l'humeur (19% vs 13%), troubles psychotiques (3% vs 1%), démence (7% vs 0%), et maladie de Parkinson (2% vs 0%) (Tableau 3).

La comparaison des caractéristiques des utilisateurs de Paxlovid® selon la période d'utilisation (février-avril vs mai-juin) (Annexe 3) montre que ceux qui l'avaient initié plus tôt (février-avril) avaient un âge moyen similaire à ceux qui l'avaient initié plus tard (mai-juin). En revanche, ils avaient plus de comorbidités : maladies respiratoires chroniques (20% vs 17%), cancers actifs (24% vs 17%), troubles névrotiques et de l'humeur (18% vs 15%), sclérose en plaques (5% vs 2%), et maladies auto-immunes (12% vs 9%).

Afin de mieux appréhender leurs caractéristiques, nous les avons mis en parallèle avec celles de 53 millions de français âgés de 18 et plus inclus dans une étude conduite par l'équipe EPI-PHARE⁹ (Annexe 4). Par comparaison avec ces 53 millions de français,⁹ la population d'utilisateurs de Paxlovid® était plus âgée (âge moyen : 66 ans vs 51 ans) et un peu plus favorisée sur le plan socioéconomique (indice de défavorisation 1^{er} quintile (plus favorisé) : 24% vs 19%) (Annexe 4). Elle avait également des pourcentages plus élevés pour chacune des comorbidités étudiées, en particulier : l'hypertension (53% vs 23%), le diabète (19% vs 7%), la dyslipidémie (29% vs 13%), les pathologies cardiovasculaires (maladies coronaires (11% vs 4%), les troubles du rythme ou de la conduction cardiaque (10% vs 3%), les accidents vasculaires cérébraux (4% vs 2%)), les maladies respiratoires chroniques (18% vs 6%), les maladies du foie (3% vs 1%), les cancers actifs (20% vs 2%), les troubles névrotiques et de l'humeur (16% vs 8%), la sclérose en plaques (3% vs 0%), et les autres maladies auto-immunes (11% vs 2%) (Tableau 3 et Annexe 4).

⁹ Semenzato L, Botton J, Drouin J, et al. Chronic diseases, health conditions and risk of COVID-19-related hospitalization and in-hospital mortality during the first wave of the epidemic in France: a cohort study of 66 million people. *Lancet Reg Health Eur*.

Tableau 3. Caractéristiques des utilisateurs de Paxlovid® selon l'âge

	Total	<50	50-64	65-74	>=75	
	N (%) ou moyen. (ET)	p-value¹				
N (%)	12179 (100)	2026 (16.6)	2849 (23.4)	3196 (26.2)	4108 (33.7)	
Age à l'inclusion	66.2 (16.4)	38.8 (7.9)	57.7 (4.2)	69.8 (2.8)	83 (6.3)	<.001
Sexe (femmes)	6622 (54)	1256 (62)	1563 (55)	1590 (50)	2213 (54)	<.001
Vivant en EHPAD	214 (2)		3 (0)	18 (1)	193 (5)	<.001
Indice de défavorisation (quintiles)						.094
1 (Moins défavorisé)	2907 (24)	488 (24)	670 (24)	720 (23)	1029 (25)	
2	2463 (20)	433 (21)	553 (19)	664 (21)	813 (20)	
3	2217 (18)	371 (18)	516 (18)	592 (19)	738 (18)	
4	1808 (15)	291 (14)	412 (14)	489 (15)	616 (15)	
5 (Plus défavorisé)	1553 (13)	259 (13)	400 (14)	420 (13)	474 (12)	
Inconnu	1231 (10)	184 (9)	298 (10)	311 (10)	438 (11)	
Hypertension	6462 (53)	378 (19)	1189 (42)	1912 (60)	2983 (73)	<.001
Diabète	2278 (19)	150 (7)	507 (18)	770 (24)	851 (21)	<.001
Dyslipidémie et hypolipémiants	3587 (29)	103 (5)	639 (22)	1255 (39)	1590 (39)	<.001
Maladies coronaires	1358 (11)	31 (2)	196 (7)	446 (14)	685 (17)	<.001
Insuffisance cardiaque	399 (3)	20 (1)	40 (1)	100 (3)	239 (6)	<.001
Troubles du rythme ou de la conduction cardiaque	1228 (10)	49 (2)	119 (4)	319 (10)	741 (18)	<.001
Maladies valvulaires	390 (3)	19 (1)	36 (1)	99 (3)	236 (6)	<.001
Artériopathie oblitérante du membre inférieur	339 (3)	3 (0)	39 (1)	113 (4)	184 (4)	<.001
Accidents vasculaires cérébraux	441 (4)	19 (1)	62 (2)	106 (3)	254 (6)	<.001
Embolie pulmonaire	92 (1)	12 (1)	8 (0)	24 (1)	48 (1)	<.001
Maladies respiratoires chroniques (hors mucoviscidose)	2184 (18)	297 (15)	518 (18)	617 (19)	752 (18)	<.001
Dialyse chronique	5 (0)	1 (0)	2 (0)		2 (0)	.574
Transplantation rénale	182 (1)	60 (3)	73 (3)	40 (1)	9 (0)	<.001
Maladies du foie	321 (3)	58 (3)	101 (4)	100 (3)	62 (2)	<.001
Cancers actifs	2404 (20)	255 (13)	596 (21)	799 (25)	754 (18)	<.001
Troubles névrotiques et de l'humeur	1971 (16)	263 (13)	464 (16)	482 (15)	762 (19)	<.001
Troubles psychotiques	230 (2)	29 (1)	49 (2)	45 (1)	107 (3)	<.001
Démence	320 (3)	2 (0)	5 (0)	23 (1)	290 (7)	<.001
Epilepsie	87 (1)	17 (1)	22 (1)	21 (1)	27 (1)	.822
Maladie de Parkinson	142 (1)	4 (0)	8 (0)	34 (1)	96 (2)	<.001
Sclérose en plaques	409 (3)	227 (11)	139 (5)	32 (1)	11 (0)	<.001
Maladies auto-immunes (MICI, PR, SPA, autres)	1280 (11)	395 (19)	386 (14)	270 (8)	229 (6)	<.001
VIH/SIDA	101 (1)	21 (1)	49 (2)	17 (1)	14 (0)	<.001

ET : écart-type ; EHPAD : établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes ; MICI : maladies inflammatoires chroniques de l'intestin ; PR : polyarthrite rhumatoïde ; SPA : spondylarthrite ankylosante.

¹Test du Chi-2 pour les variables qualitatives et test ANOVA pour les variables quantitatives continues.

3.4 Statut de dépistage du SARS-CoV-2

Au moment de la réalisation de cette étude, les données SI-DEP les plus récentes disponibles dans le SNDS étaient celles du 23 mai 2022 (Annexe 5). De ce fait, le statut de dépistage du SARS-CoV-2 par RT-PCR ou tests antigéniques n'était pas possible d'être déterminé pour les utilisateurs du Paxlovid® qui avaient reçu le traitement entre le 15 mai et le 29 juin 2022.

D'après la recommandation HAS, Paxlovid® doit être administré dès que possible après le diagnostic de COVID-19 et dans les 5 jours suivant l'apparition des symptômes. Cette recommandation pourrait

se traduire par « avoir une délivrance de Paxlovid® le même jour ou dans les 5 jours après avoir obtenu un test positif au SARS-CoV-2 ».

Afin de laisser un délai suffisant pour se faire tester (au moins 5 jours après les premiers symptômes), les données de SI-DEP ont été analysées de manière à ce que les utilisateurs aient eu une délivrance de Paxlovid® au plus tard le 10 mai 2022 (Annexe 5). Par conséquent, cette section sur le dépistage ne concerne que 6125 utilisateurs de Paxlovid® sur les 12179 recensés au départ.

Nous avons défini le statut de dépistage du SARS-CoV-2 selon différents seuils de délai entre la date de test et la date de remboursement de Paxlovid® comme suit :

- Le résultat est considéré positif si au moins un des tests réalisés est positif
- Le résultat est considéré négatif si tous les tests réalisés sont négatifs
- Pas de test si aucun test n'est réalisé.

Parmi les personnes qui ont eu une délivrance de Paxlovid® entre le 4 février et le 10 mai 2022, 63,9% (3914/6125) ont eu un test positif réalisé dans un laboratoire dans les 5 jours qui précèdent (Tableau 4).

Si l'on modifie le délai de remboursement Paxlovid® par rapport à la date de test, on obtient les résultats ci-dessous :

Tableau 4. Estimation du pourcentage de tests positifs au SARS-CoV-2 selon différents seuils de délai entre la date de test positif au SARS-CoV-2 et la date de remboursement de Paxlovid® (période du 4 février au 10 mai 2022)

	Délai entre la date de remboursement de Paxlovid® et la date de test positif au SARS-CoV-2					
	-10 à 0 jours	-5 à 0 jours	-5 à +5 jours	-5 à +10 jours	-10 à +10 jours	-10 à 20 jours
N	3971	3914	4159	4209	4264	4285
% (/6125)	64.8	63.9	67.9	68.7	69.6	70.0

Le statut de dépistage utilisé ci-après (Tableau 5) était basé sur un délai entre la date de dépistage du SARS-CoV-2 et la date de délivrance de Paxlovid® compris entre -10 à +10 jours. Ainsi, nous avons estimé que 70% d'utilisateurs de Paxlovid® avaient eu un test positif au SARS-CoV-2, 4% de tests négatifs et 26% n'avaient pas eu de tests enregistrés dans la base de données SI-DEP (Tableau 5). Pour ces derniers, on ne peut pas affirmer qu'aucun test n'a été réalisé car il reste la possibilité qu'un autotest ait pu être effectué ou la possibilité de difficultés de remontée d'information dans le SI-DEP.

Les individus qui n'avaient pas eu de tests enregistrés étaient plus âgés, vivant plus en EHPAD, et avaient été identifiés avec plus de démence (Annexe 6).

Tableau 5. Statut de dépistage du SARS-CoV-2 selon l'âge

	Total N (%)	<50 n (%)	50-64 n (%)	65-74 n (%)	>=75 n (%)	p-value¹
N (%)	6125 (100)	1081 (17.6)	1357 (22.2)	1570 (25.6)	2117 (34.6)	
Statut de dépistage						<.001
Positif	4264 (70)	780 (72)	977 (72)	1104 (70)	1403 (66)	
Négatif	235 (4)	58 (5)	47 (3)	65 (4)	65 (3)	
Pas de test	1626 (27)	243 (22)	333 (25)	401 (26)	649 (31)	

¹Test du Chi-2 pour les variables qualitatives

3.5 Statut vaccinal anti-COVID-19

Le statut vaccinal anti-COVID-19 a été examiné à partir de la base de données VAC-SI disponibles le 23 mai 2022.

Au total, 87% d'utilisateurs de Paxlovid® avaient reçu préalablement au moins une dose de vaccin, 86% deux doses, 78% trois doses, 13% quatre doses (Tableau 6). Les individus âgés de moins de 50 ans étaient un peu moins vaccinés par rapport aux individus plus âgés (avoir eu au moins 1 dose : 84% vs 88% chez les 75 ans et plus).

Le statut vaccinal a également été examiné selon le statut de dépistage du SARS-CoV-2 (Annexe 7). Les individus qui n'avaient pas eu de tests enregistrés dans la base de données SI-DEP étaient un peu moins vaccinés que ceux qui avaient eu un test positif (avoir eu au moins 1 dose : 87% vs 90%).

Tableau 6. Statut vaccinal anti-COVID-19 des personnes ayant une délivrance de Paxlovid® entre le 4 février et le 29 juin 2022

	Total N (%) ou moyen. (ET)	<50 n (%) ou moyen. (ET)	50-64 n (%) ou moyen. (ET)	65-74 n (%) ou moyen. (ET)	>=75 n (%) ou moyen. (ET)	p-value¹
N (%)	12179 (100)	2026 (16.6)	2849 (23.4)	3196 (26.2)	4108 (33.7)	
Dose 1	10625 (87)	1692 (84)	2459 (86)	2875 (90)	3599 (88)	<.001
Délai en mois ²	-12.8 (2.5)	-11.4 (2.8)	-12.6 (2.6)	-13 (2.2)	-13.5 (2.2)	<.001
Type de vaccin 1						<.001
PFIZER	8165 (77)	1438 (85)	1698 (69)	1991 (69)	3038 (84)	
MODERNA	878 (8)	188 (11)	209 (8)	201 (7)	280 (8)	
ASTRAZENECA	1451 (14)	58 (3)	511 (21)	638 (22)	244 (7)	
JANSSEN	131 (1)	8 (0)	41 (2)	45 (2)	37 (1)	
Dose 2	10464 (86)	1646 (81)	2417 (85)	2841 (89)	3560 (87)	<.001
Délai en mois ²	-11.5 (2.7)	-10.2 (2.9)	-11 (2.8)	-11.6 (2.4)	-12.4 (2.5)	<.001
Type de vaccin 2						<.001
PFIZER	8357 (80)	1450 (88)	1823 (75)	2034 (72)	3050 (86)	
MODERNA	946 (9)	193 (12)	235 (10)	223 (8)	295 (8)	
ASTRAZENECA	1159 (11)	3 (0)	358 (15)	583 (21)	215 (6)	
JANSSEN	2 (0)		1 (0)	1 (0)		
Dose 3	9544 (78)	1397 (69)	2159 (76)	2653 (83)	3335 (81)	<.001

	Total N (%) ou moyen. (ET)	<50 n (%) ou moyen. (ET)	50-64 n (%) ou moyen. (ET)	65-74 n (%) ou moyen. (ET)	>=75 n (%) ou moyen. (ET)	p-value¹
Délai en mois ²	-6 (2.3)	-5.6 (2.7)	-5.9 (2.5)	-6 (2.2)	-6.3 (1.9)	<.001
Type de vaccin 3						<.001
PFIZER	8035 (84)	1161 (83)	1698 (79)	2265 (85)	2911 (87)	
MODERNA	1496 (16)	236 (17)	456 (21)	382 (14)	422 (13)	
ASTRAZENECA	13 (0)		5 (0)	6 (0)	2 (0)	
Dose 4	1577 (13)	232 (11)	308 (11)	404 (13)	633 (15)	<.001
Délai en mois ²	-2.9 (1.8)	-3.5 (1.7)	-3.4 (2)	-3.2 (1.8)	-2.3 (1.5)	<.001
Type de vaccin 4						.003
PFIZER	1302 (83)	179 (77)	248 (81)	323 (80)	552 (87)	
MODERNA	274 (17)	53 (23)	60 (19)	80 (20)	81 (13)	

¹Test du Chi-2 pour les variables qualitatives et test ANOVA pour les variables quantitatives continues.

²Délai par rapport à la date de remboursement de Paxlovid®.

3.6 Exposition potentielle à des interactions médicamenteuses avec Paxlovid®

La Société française de pharmacologie et de thérapeutique a élaboré un tableau de médicaments qui présentent un risque d'interaction avec Paxlovid®.¹⁰ Les remboursements de médicaments contre-indiqués ou non-recommandés avec Paxlovid® ont été recherchés dans les 30 jours (ou 90 jours pour les grands conditionnements) avant la date de remboursement de Paxlovid®. Les résultats sont reportés dans le Tableau 7 et l'Annexe 8. Ils permettent d'avoir une estimation sur le niveau de co-médication possible avec Paxlovid®. Parmi les médicaments contre-indiqués, les utilisateurs de Paxlovid® pourraient avoir un risque d'exposition à la simvastatine de 2%. Parmi ceux non recommandés, le risque d'exposition au bisoprolol pourrait être de 7%.

¹⁰ Société Française de Pharmacologie et Thérapeutique. Recommandations thérapeutiques dans le cadre d'associations de médicaments avec le nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid®). <https://sfpt-fr.org/recospaxlovid>

Tableau 7. Description de médicaments à risque d'interaction selon l'âge

Groupe ²	Médicaments	Total N (%)	<50 ans n (%)	50-64 ans n (%)	65-74 ans n (%)	>=75 ans n (%)	p-value ¹
N (%)		12179 (100)	2026 (16.6)	2849 (23.4)	3196 (26.2)	4108 (33.7)	
Paxlovid® contre-indiqué							
	Hypolipémiant: simvastatine	290 (2)	7 (0)	42 (1)	95 (3)	146 (4)	<.001
	Antiarythmiques: amiodarone, flécaïne, dronédarone, propafénone, quinidine	181 (1)	1 (0)	19 (1)	54 (2)	107 (3)	<.001
	Antalgiques opiacés: oxycodone	96 (1)	9 (0)	33 (1)	26 (1)	28 (1)	.034
	Anti-inflammatoires non opiacés: colchicine	68 (1)	10 (0)	15 (1)	16 (1)	27 (1)	.772
	Anxiolytiques: midazolam, diazépam, clorazépate, estazolam	63 (1)	11 (1)	18 (1)	16 (1)	18 (0)	.737
	Traitements angor/IC: ivabradine, éplérénone	57 (0)	3 (0)	16 (1)	16 (1)	22 (1)	.141
	Autres: dompéridone	44 (0)	7 (0)	11 (0)	16 (1)	10 (0)	.338
	Anticancéreux: vénétoclax	42 (0)		9 (0)	19 (1)	14 (0)	.005
	Anticonvulsivants: carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne	28 (0)	4 (0)	8 (0)	7 (0)	9 (0)	.929
	Antiagrégants: ticagrélor	26 (0)		7 (0)	10 (0)	9 (0)	.114
	Autres: naloxegol	15 (0)	4 (0)	3 (0)	3 (0)	5 (0)	.752
	Antipsychotique: quétiapine	12 (0)	4 (0)	3 (0)	1 (0)	4 (0)	.321
	Antituberculeux: rifampicine	3 (0)	1 (0)			2 (0)	.398
	Antipsychotique: clozapine	2 (0)	1 (0)			1 (0)	.477
Paxlovid® non-recommandé							
	Antihypertenseurs: bisoprolol	896 (7)	44 (2)	143 (5)	259 (8)	450 (11)	<.001
	Anticoagulants: apixaban, rivaroxaban	775 (6)	26 (1)	92 (3)	215 (7)	442 (11)	<.001
	Anxiolytiques: alprazolam	405 (3)	53 (3)	116 (4)	127 (4)	109 (3)	<.001
	Antidépresseurs: tricycliques	146 (1)	25 (1)	47 (2)	36 (1)	38 (1)	.054
	Antalgiques opiacés: fentanyl	65 (1)	6 (0)	12 (0)	13 (0)	34 (1)	.015
	Anticancéreux: apalutamide ou enzalutamide	9 (0)	1 (0)	1 (0)	2 (0)	5 (0)	.557
	Antirétroviraux: névirapine, efavirenz, étravirine	7 (0)		5 (0)		2 (0)	.019
	Antifongiques: voriconazole	5 (0)		2 (0)	3 (0)		.152
	Médicaments de pneumologie: bosentan	4 (0)	1 (0)	1 (0)	2 (0)		.497
	Anti-VHC: glécaprévir/pibrentasvir, voxaliprevir	2 (0)			1 (0)	1 (0)	.708
	Antirétroviraux: maraviroc	1 (0)	1 (0)				.171
Paxlovid® autorisé si arrêt du médicament							
	Antihypertenseurs: lercanidipine, vérapamil, diltiazem	566 (5)	29 (1)	85 (3)	166 (5)	286 (7)	<.001
	Anticancéreux: abémaciclib, axitinib, bosutinib, cobimétinib, crizotinib, encorafénib, erlotinib, géfitinib, ibrutinib, nilotinib, olaparib, palbociclib, pazopanib, sunitinib	123 (1)	4 (0)	24 (1)	60 (2)	35 (1)	<.001
	Antiarythmiques: digoxine	29 (0)			6 (0)	23 (1)	<.001
Paxlovid® possible mais uniquement avec avis du spécialiste							
	Immunosuppresseurs: tacrolimus, ciclosporine, everolimus, sirolimus	257 (2)	80 (4)	99 (3)	65 (2)	13 (0)	<.001
	Immunosuppresseurs: mycophénolique acide	246 (2)	83 (4)	94 (3)	54 (2)	15 (0)	<.001

IC : insuffisance cardiaque.

¹Test du Chi-2 pour les variables qualitatives.²Selon la définition de la Société Française de Pharmacologie et Thérapeutique. <https://sfpt-fr.org/recospaxlovid>

4. Conclusion

En France, entre le 4 février et le 29 juin 2022, 12179 personnes avaient eu au moins une délivrance de Paxlovid®. Le taux brut d'utilisation était de 18 pour 100 000 personnes. Le Paxlovid® est à la période de l'étude la principale possibilité de médicament actif pour le traitement précoce des formes symptomatiques chez les sujets à risque de forme grave de COVID-19, notamment ceux âgés de plus de 60 ans ou présentant une ou des comorbidités à haut risque de forme sévère de COVID-19 quel que soit leur âge. Ainsi, comme attendu, les utilisateurs de Paxlovid® avaient plus de comorbidités que la population générale.

Il existe plusieurs limites à notre étude d'utilisation. Nous n'avons pas pu étudier complètement la pertinence de l'utilisation de Paxlovid® dans la mesure où 1) les informations telles que les symptômes liés à l'infection au SARS-CoV-2 ne sont pas disponibles dans le SNDS et 2) les données récentes d'hospitalisation n'étaient pas disponibles au moment de l'étude. Par conséquent, nous n'avons pas pu décrire le statut d'hospitalisation pour COVID-19 survenue avant ou après la prise du Paxlovid®.

Cette étude d'utilisation du Paxlovid®, produit antiviral indiqué pour réduire le risque de progression vers une forme grave de la COVID-19, montre qu'une personne traitée sur cinq avait un cancer actif, une sur cinq un diabète, une sur dix une maladie coronaire et plus de la moitié une hypertension artérielle traitée. Cette première étude devra être suivie après une phase de faisabilité d'une étude d'efficacité et de sécurité du Paxlovid® en vie réelle.

5. Annexes

Annexe 1. Les facteurs de risque élevé d'évolution vers une forme sévère de COVID-19

Les facteurs de risque d'évolution vers une forme grave de COVID-19 complétés par les situations ou pathologies avec augmentation de risque d'hospitalisation pour COVID-19 ou de décès (hazard ratios (HR) >1) ont été listés par la HAS¹¹ :

a) situations préalablement identifiées

- âge ≥ 65 ans
- pathologies cardio-vasculaires : hypertension artérielle (HTA) compliquée (avec complications cardiaques, rénales et vasculo-cérébrales), antécédent d'accident vasculaire cérébral, antécédent de coronaropathie, antécédent de chirurgie cardiaque, insuffisance cardiaque stade NYHA III ou IV
- diabète non équilibré ou compliqué
- pathologies respiratoires chroniques susceptibles de décompenser lors d'une infection virale : broncho pneumopathie obstructive (BPCO), asthme sévère, fibrose pulmonaire, syndrome d'apnées du sommeil, mucoviscidose notamment
- insuffisance rénale chronique dialysée
- obésité avec indice de masse corporelle (IMC) ≥ 30 kg/m²
- cancer évolutif sous traitement (hors hormonothérapie)
- cirrhose au stade B du score de Child Pugh au moins
- immunodépression congénitale ou acquise
- syndrome drépanocytaire majeur ou antécédent de splénectomie
- maladies du motoneurone, myasthénie grave, sclérose en plaques, maladie de Parkinson, paralysie cérébrale, quadriplégie ou hémiplégié, tumeur maligne primitive cérébrale, maladie cérébelleuse progressive.

b) Situations ou pathologies avec sur-risque significatif (HR > 1 et ≤ 3)

- âge de 60 à 69 ans
- sexe masculin
- obésité (IMC ≥ 35 kg/m²)
- déprivation matérielle
- plusieurs comorbidités
- diabète avec HbA1c ≥ 58 mmol.mol-1
- pathologies entraînant une immunodépression
- cancer des voies respiratoires ou autres cancers solides de diagnostic datant de moins de 5 ans
- hémopathies malignes y compris si le diagnostic date de plus de 5 ans
- chimiothérapie grade A
- radiothérapie dans les 6 mois précédents
- insuffisance rénale stade 3 à 5 (risque plus élevé si stade plus élevé)
- maladies neurologiques autres qu'AVC dont épilepsie
- BPCO, hypertension artérielle pulmonaire, asthme nécessitant la prise de corticoïdes inhalés
- insuffisance cardiaque, artériopathies périphériques, fibrillation auriculaire
- maladie thrombo-embolique
- fracture ostéoporotique (hanche, rachis, poignet, humérus)
- troubles de l'apprentissage
- cirrhose du foie (sans définition de stade)
- polyarthrite rhumatoïde, lupus systémique, psoriasis.

c) Situations ou pathologies avec sur-risque significatif élevé (HR >3 et ≤ 5)

- diabète de type 1
- drépanocytose
- déficit immunitaire combiné sévère
- insuffisance rénale stade 5 avec dialyse

d) Situations ou pathologies avec sur-risque significatif très élevé (HR > 5)

- âge ≥ 70 ans
- syndrome de Down (trisomie 21)
- greffe de cellules souches

¹¹ HAS. Commission de la Transparence – Réunion du 6 avril 2022.

- chimiothérapie grade B et C
- insuffisance rénale stade 5, ou greffée
- syndromes démentiels
- paralysie cérébrale

e) *Cas particulier des maladies rares*

Par principe de précaution, les maladies rares, pouvant exposer les patients à une forme grave de COVID-19 doivent être également considérées comme des facteurs de risque, bien que n'ayant pas été évaluées, du fait d'un lien potentiel avec les pathologies citées ci-dessus.

Annexe 2. Contre-indication au traitement et le risque d'interaction médicamenteuse

Des contre-indications majeures sont associées au ritonavir, puissant inhibiteur du CYP3A. Le ritonavir peut augmenter les concentrations plasmatiques des médicaments métabolisés par le CYP3A, et exposer à un risque majoré d'effets indésirables. À l'inverse, les puissants inducteurs du CYP3A exposent à un risque de perte d'efficacité du Paxlovid® et à l'apparition d'une résistance. La Société française de pharmacologie et de thérapeutique a élaboré un tableau de médicaments qui présentent un risque d'interaction avec le Paxlovid®.¹²

¹² Société Française de Pharmacologie et Thérapeutique. Recommandations thérapeutiques dans le cadre d'associations de médicaments avec le nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid®). <https://sfpt-fr.org/recospaxlovid>

Annexe 3. Caractéristiques des individus selon la période d'utilisation

	Total	Février-avril	Mai-juin	
	N (%) ou moyen. (SD)	n (%) ou moyen. (SD)	n (%) ou moyen. (SD)	p-value¹
N (%)	12179 (100)	5243 (43)	6936 (57)	
Age à l'inclusion	66.2 (16.4)	66 (17)	66.4 (16)	.144
Sexe (femmes)	6622 (54)	2797 (53)	3825 (55)	.048
Vivant en EHPAD	214 (2)	134 (3)	80 (1)	<.001
Indice de défavorisation (quintiles)				<.001
1 (Moins défavorisé)	2907 (24)	1195 (23)	1712 (25)	
2	2463 (20)	1101 (21)	1362 (20)	
3	2217 (18)	1052 (20)	1165 (17)	
4	1808 (15)	886 (17)	922 (13)	
5 (Plus défavorisé)	1553 (13)	731 (14)	822 (12)	
Inconnu	1231 (10)	278 (5)	953 (14)	
Hypertension	6462 (53)	2759 (53)	3703 (53)	.402
Diabète	2278 (19)	946 (18)	1332 (19)	.104
Dyslipidémie et hypolipémiants	3587 (29)	1510 (29)	2077 (30)	.170
Maladies coronaires	1358 (11)	626 (12)	732 (11)	.016
Insuffisance cardiaque	399 (3)	210 (4)	189 (3)	<.001
Troubles du rythme ou de la conduction cardiaque	1228 (10)	569 (11)	659 (10)	.014
Maladies valvulaires	390 (3)	188 (4)	202 (3)	.037
Artériopathie oblitérante du membre inférieur	339 (3)	151 (3)	188 (3)	.573
Accidents vasculaires cérébraux	441 (4)	189 (4)	252 (4)	.934
Embolie pulmonaire	92 (1)	45 (1)	47 (1)	.254
Maladies respiratoires chroniques (hors mucoviscidose)	2184 (18)	1035 (20)	1149 (17)	<.001
Dialyse chronique	5 (0)	2 (0)	3 (0)	.890
Transplantation rénale	182 (1)	105 (2)	77 (1)	<.001
Maladies du foie	321 (3)	181 (3)	140 (2)	<.001
Cancers actifs	2404 (20)	1247 (24)	1157 (17)	<.001
Troubles névrotiques et de l'humeur	1971 (16)	935 (18)	1036 (15)	<.001
Troubles psychotiques	230 (2)	106 (2)	124 (2)	.348
Démence	320 (3)	146 (3)	174 (3)	.346
Epilepsie	87 (1)	45 (1)	42 (1)	.101
Maladie de Parkinson	142 (1)	68 (1)	74 (1)	.242
Sclérose en plaques	409 (3)	239 (5)	170 (2)	<.001
Maladies auto-immunes (MICI, PR, SPA, autres)	1280 (11)	627 (12)	653 (9)	<.001
VIH/SIDA	101 (1)	46 (1)	55 (1)	.611

¹Test du Chi-2 pour les variables qualitatives.

Annexe 4. Présentation des caractéristiques des utilisateurs de Paxlovid® par rapport à celles des 53 millions de français âgés de 18 ans et plus inclus dans une étude conduite par EPI-PHARE

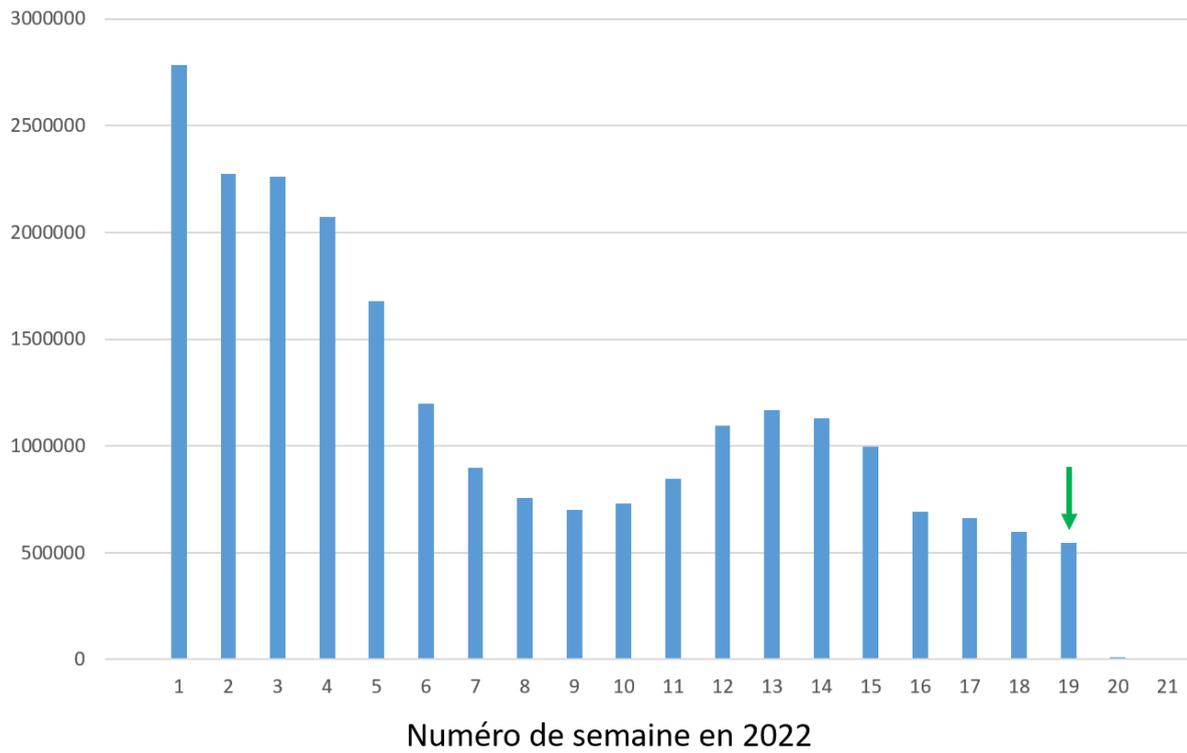
	Utilisateurs de Paxlovid®	Population générale ^{1,2}
	N (%) ou moyen. (ET)	N (%) ou moyen. (ET)
N (%)	12179 (100)	52,877,621 (100)
Age à l'inclusion	66.2 (16.4)	50.9 (19.5)
Sexe (femmes)	6622 (54)	27,895,686 (53)
Vivant en EHPAD	214 (2)	622,817 (1)
Indice de défavorisation (quintiles)		
1 (Moins défavorisé)	2907 (24)	10,218,311 (19)
2	2463 (20)	10,174,604 (19)
3	2217 (18)	10,217,003 (19)
4	1808 (15)	9,997,466 (19)
5 (Plus défavorisé)	1553 (13)	9,654,304 (18)
Inconnu	1231 (10)	2,615,933 (5)
Hypertension	6462 (53)	11,934,273 (23)
Diabète	2278 (19)	3,785,091 (7)
Dyslipidémie et hypolipémiants	3587 (29)	6,704,753 (13)
Maladies coronaires	1358 (11)	1,953,908 (4)
Insuffisance cardiaque	399 (3)	692,026 (1)
Troubles du rythme ou de la conduction cardiaque	1228 (10)	1,579,533 (3)
Maladies valvulaires	390 (3)	407,686 (1)
Artériopathie oblitérante du membre inférieur	339 (3)	643,437 (1)
Accidents vasculaires cérébraux	441 (4)	847,715 (2)
Embolie pulmonaire	92 (1)	37,778 (0)
Maladies respiratoires chroniques (hors mucoviscidose)	2184 (18)	2,913,282 (6)
Dialyse chronique	5 (0)	45,764 (0)
Transplantation rénale	182 (1)	42,001 (0)
Maladies du foie	321 (3)	541,533 (1)
Cancers actifs	2404 (20)	1,262,154 (2)
Troubles névrotiques et de l'humeur	1971 (16)	4,231,537 (8)
Troubles psychotiques	230 (2)	747,047 (1)
Démence	320 (3)	610,198 (1)
Epilepsie	87 (1)	276,541 (1)
Maladie de Parkinson	142 (1)	244,568 (0)
Sclérose en plaques	409 (3)	112,864 (0)
Maladies auto-immunes (MICI, PR, SPA, autres)	1280 (11)	916,145 (2)
VIH/SIDA	101 (1)	144,907 (0)

ET : écart-type ; EHPAD : établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes ; MICI : maladies inflammatoires chroniques de l'intestin ; PR : polyarthrite rhumatoïde ; SPA : spondylarthrite ankylosante.

¹Semenzato L, Botton J, Drouin J, et al. Chronic diseases, health conditions and risk of COVID-19-related hospitalization and in-hospital mortality during the first wave of the epidemic in France: a cohort study of 66 million people. Lancet Reg Health Eur.

²Les personnes âgées de moins de 18 ont été exclues.

Annexe 5. Evolution hebdomadaire du nombre de tests RT-PCR et antigéniques en 2022



Cette figure a été réalisée à partir des données SI-DEP disponibles le 23 mai 2022.

La semaine 19 inclut les jours allant de 9 au 15 mai 2022.

Annexe 6. Caractéristiques des individus selon le résultat du test SARS-CoV-2

	Total N (%) ou moyen. (ET)	Pas de test n (%) ou moyen. (ET)	Positif n (%) ou moyen. (ET)	Négatif n (%) ou moyen. (ET)	p-value ¹
N (%)	6125 (100)	1626 (26.5)	4264 (69.6)	235 (3.8)	
Age à l'inclusion	66.3 (16.8)	67.8 (16.8)	65.8 (16.7)	63.8 (17.7)	<.001
Sexe (femmes)	3291 (54)	886 (54)	2280 (53)	125 (53)	.771
Vivant en EHPAD	157 (3)	57 (4)	97 (2)	3 (1)	.013
Indice de défavorisation (quintiles)					<.001
1 (Moins défavorisé)	1348 (22)	376 (23)	913 (21)	59 (25)	
2	1320 (22)	349 (21)	914 (21)	57 (24)	
3	1204 (20)	297 (18)	865 (20)	42 (18)	
4	1029 (17)	283 (17)	723 (17)	23 (10)	
5 (Plus défavorisé)	867 (14)	200 (12)	634 (15)	33 (14)	
Inconnu	357 (6)	121 (7)	215 (5)	21 (9)	
Hypertension	3265 (53)	863 (53)	2286 (54)	116 (49)	.435
Diabète	1115 (18)	307 (19)	769 (18)	39 (17)	.610
Dyslipidémie et hypolipémiants	1783 (29)	483 (30)	1236 (29)	64 (27)	.701
Maladies coronaires	728 (12)	200 (12)	508 (12)	20 (9)	.243
Insuffisance cardiaque	252 (4)	79 (5)	167 (4)	6 (3)	.125
Troubles du rythme ou de la conduction cardiaque	671 (11)	171 (11)	478 (11)	22 (9)	.544
Maladies valvulaires	221 (4)	58 (4)	157 (4)	6 (3)	.661
Artériopathie oblitérante du membre inférieur	177 (3)	46 (3)	125 (3)	6 (3)	.931
Accidents vasculaires cérébraux	229 (4)	66 (4)	153 (4)	10 (4)	.636
Embolie pulmonaire	49 (1)	11 (1)	38 (1)		.265
Maladies respiratoires chroniques (hors mucoviscidose)	1218 (20)	321 (20)	846 (20)	51 (22)	.774
Dialyse chronique	2 (0)	1 (0)	1 (0)		.740
Transplantation rénale	112 (2)	24 (1)	86 (2)	2 (1)	.200
Maladies du foie	199 (3)	52 (3)	137 (3)	10 (4)	.674
Cancers actifs	1429 (23)	335 (21)	1042 (24)	52 (22)	.007
Troubles névrotiques et de l'humeur	1074 (18)	287 (18)	748 (18)	39 (17)	.924
Troubles psychotiques	120 (2)	30 (2)	87 (2)	3 (1)	.662
Démence	168 (3)	62 (4)	103 (2)	3 (1)	.005
Epilepsie	49 (1)	21 (1)	25 (1)	3 (1)	.018
Maladie de Parkinson	80 (1)	25 (2)	53 (1)	2 (1)	.553
Sclérose en plaques	267 (4)	63 (4)	190 (4)	14 (6)	.294
Maladies auto-immunes (MICI, PR, SPA, autres)	724 (12)	178 (11)	526 (12)	20 (9)	.093
VIH/SIDA	55 (1)	15 (1)	36 (1)	4 (2)	.395

ET : écart-type ; EHPAD : établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes ; MICI : maladies inflammatoires chroniques de l'intestin ; PR : polyarthrite rhumatoïde ; SPA : spondylarthrite ankylosante.

¹Test du Chi-2 pour les variables qualitatives et test ANOVA pour les variables quantitatives continues.

Annexe 7. Statut vaccinal anti-COVID-19 selon le résultat du test SARS-CoV-2

	Total N (%) ou moyen. (ET)	Pas de test n (%) ou moyen. (ET)	Positif n (%) ou moyen. (ET)	Négatif n (%) ou moyen. (ET)	p-value ¹
N (%)	6125 (100)	1626 (26.5)	4264 (69.6)	235 (3.8)	
Dose 1	5463 (89)	1419 (87)	3834 (90)	210 (89)	.014
Délai en mois	-11.9 (2.3)	-12 (2.4)	-11.9 (2.3)	-11.5 (2.3)	.020
Type de vaccin 1					.132
PFIZER	4222 (77)	1106 (78)	2959 (77)	157 (75)	
MODERNA	456 (8)	123 (9)	311 (8)	22 (10)	
ASTRAZENECA	724 (13)	168 (12)	529 (14)	27 (13)	
JANSSEN	61 (1)	22 (2)	35 (1)	4 (2)	
Dose 2	5386 (88)	1399 (86)	3781 (89)	206 (88)	.021
Délai en mois	-10.6 (2.5)	-10.7 (2.7)	-10.6 (2.5)	-10.2 (2.5)	.038
Type de vaccin 2					.323
PFIZER	4319 (80)	1136 (81)	3025 (80)	158 (77)	
MODERNA	482 (9)	127 (9)	331 (9)	24 (12)	
ASTRAZENECA	585 (11)	136 (10)	425 (11)	24 (12)	
Dose 3	4944 (81)	1268 (78)	3494 (82)	182 (77)	.001
Délai en mois	-5.2 (2.2)	-5.2 (2.1)	-5.2 (2.3)	-4.9 (2.3)	.122
Type de vaccin 3					.852
PFIZER	4184 (85)	1072 (85)	2961 (85)	151 (83)	
MODERNA	753 (15)	195 (15)	527 (15)	31 (17)	
ASTRAZENECA	7 (0)	1 (0)	6 (0)		
Dose 4	738 (12)	180 (11)	536 (13)	22 (9)	.125
Délai en mois	-2.5 (1.7)	-2.3 (1.7)	-2.5 (1.6)	-2 (1.8)	.099
Type de vaccin 4					.476
PFIZER	574 (78)	143 (79)	412 (77)	19 (86)	
MODERNA	164 (22)	37 (21)	124 (23)	3 (14)	

¹Test du Chi-2 pour les variables qualitatives et test ANOVA pour les variables quantitatives continues.

Annexe 8. Description de médicaments à risque d'interaction selon le résultat du test SARS-CoV-2

Groupe ²	Médicaments	Total N (%)	Pas de test n (%)	Positif n (%)	Négatif n (%)	p-value ¹
N (%)		6125 (100)	1626 (26.5)	4264 (69.6)	235 (3.8)	
Paxlovid® contre-indiqué						
	Hypolipémiant: simvastatine	146 (2)	50 (3)	93 (2)	3 (1)	.070
	Antiarythmiques: amiodarone, flécaïne, dronédarone, propafénone, quinidine	85 (1)	27 (2)	56 (1)	2 (1)	.460
	Antalgiques opiacés: oxycodone	62 (1)	19 (1)	41 (1)	2 (1)	.753
	Anxiolytiques: midazolam, diazépam, clorzépate, estazolam	34 (1)	7 (0)	25 (1)	2 (1)	.636
	Traitements angor/IC: ivabradine, éplérénone	33 (1)	14 (1)	19 (0)		.078
	Anti-inflammatoires non opiacés: colchicine	30 (0)	7 (0)	23 (1)		.475
	Anticancéreux: vénétoclax	23 (0)	7 (0)	15 (0)	1 (0)	.900
	Autres: dompéridone	22 (0)	7 (0)	15 (0)		.581
	Anticonvulsivants: carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne	15 (0)	4 (0)	10 (0)	1 (0)	.847
	Antiagrégants: ticagrélor	7 (0)	2 (0)	5 (0)		.868
	Antipsychotique: quétiapine	7 (0)	3 (0)	4 (0)		.569
	Autres: naloxegol	7 (0)	1 (0)	4 (0)	2 (1)	.003
	Antituberculeux: rifampicine	2 (0)		2 (0)		.646
	Antipsychotique: clozapine	1 (0)		1 (0)		.804
Paxlovid® non-recommandé						
	Antihypertenseurs: bisoprolol	465 (8)	133 (8)	316 (7)	16 (7)	.547
	Anticoagulants: apixaban, rivaroxaban	383 (6)	99 (6)	266 (6)	18 (8)	.647
	Anxiolytiques: alprazolam	214 (3)	53 (3)	149 (3)	12 (5)	.354
	Antidépresseurs: tricycliques	74 (1)	20 (1)	49 (1)	5 (2)	.408
	Antalgiques opiacés: fentanyl	38 (1)	10 (1)	25 (1)	3 (1)	.423
	Antifongiques: voriconazole	5 (0)		5 (0)		.336
	Anticancéreux: apalutamide ou enzalutamide	3 (0)	1 (0)	2 (0)		.918
	Médicaments de pneumologie: bosentan	3 (0)	2 (0)	1 (0)		.286
	Antirétroviraux: névirapine, efavirenz, étravirine	3 (0)	1 (0)	2 (0)		.918
	Anti-VHC: glécaprévir/pibrentasvir, voxaliprevir	2 (0)	1 (0)	1 (0)		.740
	Antirétroviraux: maraviroc	1 (0)	1 (0)			.251
Paxlovid® autorisé si arrêt du médicament						
	Antihypertenseurs: lercanidipine, vérapamil, diltiazem	306 (5)	80 (5)	216 (5)	10 (4)	.846
	Anticancéreux: abémaciclib, axitinib, bosutinib, cobimétinib, crizotinib, encorafénib, erlotinib, géfitinib, ibrutinib, nilotinib, olaparib, palbociclib, pazopanib, sunitinib	74 (1)	20 (1)	51 (1)	3 (1)	.990
	Antiarythmiques: digoxine	16 (0)	6 (0)	9 (0)	1 (0)	.502
Paxlovid® possible mais uniquement avec avis du spécialiste						
	Immunosuppresseurs: tacrolimus, ciclosporine, everolimus, sirolimus	156 (3)	30 (2)	121 (3)	5 (2)	.089
	Immunosuppresseurs: mycophénolique acide	149 (2)	28 (2)	118 (3)	3 (1)	.033

IC : insuffisance cardiaque.

¹Test du Chi-2 pour les variables qualitatives.

²Selon la définition de la Société Française de Pharmacologie et Thérapeutique. <https://sfpt-fr.org/recospaxlovid>