



Utilisation de l'antiviral oral Paxlovid® (nirmatrelvir/ritonavir)
délivré dans les pharmacies de ville
du 4 février au 27 octobre 2022

Etude nationale réalisée à partir des données du SNDS

24 novembre 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®	10
3.3	Caractéristiques socio-démographiques et comorbidités	13
3.4	Statut de dépistage du SARS-CoV-2	16
3.5	Statut vaccinal anti-COVID-19	17
3.6	Exposition potentielle à des interactions médicamenteuses avec Paxlovid®	18
4.	Discussion / Conclusion	21
5.	Annexes	22

Liste des tableaux

Tableau 1. Taux d'utilisation de Paxlovid® pour 100 000 personnes par département durant la période du 4 février au 27 octobre 2022	11
Tableau 2. Caractéristiques des utilisateurs de Paxlovid® selon la période (février-juin vs juillet-octobre 2022)	13
Tableau 3. Caractéristiques des utilisateurs de Paxlovid® selon l'âge	15
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 délivrance de Paxlovid® (période du 4 février au 13 octobre 2022)	16
Tableau 5. Statut de dépistage du SARS-CoV-2 selon la période	17
Tableau 6. Statut vaccinal anti-COVID-19 des personnes ayant une délivrance de Paxlovid® entre le 4 février et le 27 octobre 2022	17
Tableau 7. Description de médicaments à risque d'interaction selon la période	19

Liste d'annexes

Annexe 1. Les facteurs de risque élevé d'évolution vers une forme sévère de COVID-19	22
Annexe 2. Contre-indication au traitement et le risque d'interaction médicamenteuse.....	23
Annexe 3. Méthode de redressement du nombre d'utilisateurs incidents de Paxlovid®.....	24
Annexe 4. Caractéristiques des utilisateurs de Paxlovid® par rapport à celles des 53 millions de français âgés de 18 ans et plus de la population générale décrits dans une précédente étude conduite par EPI-PHARE	27
Annexe 5. Caractéristiques des individus utilisateurs de Paxlovid® selon la présence ou non d'un test SARS-CoV-2 concomitant et son résultat	28
Annexe 6. Statut vaccinal anti-COVID-19 selon la présence ou non d'un test SARS-CoV-2 concomitant et son résultat	29
Annexe 7. Description de médicaments à risque d'interaction selon la présence ou non d'un test SARS-CoV-2 concomitant et son résultat	30

Résumé

L'antiviral oral Paxlovid® (nirmatrelvir/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.

Ce rapport vise à décrire l'utilisation du Paxlovid® en France à partir des données de remboursement du Système National des Données de Santé (SNDS) sur la période du 4 février au 27 octobre 2022.

Au total, les informations disponibles ont permis d'estimer à 54 181 le nombre d'utilisateurs de Paxlovid® en France entre début février et fin octobre 2022 : 978 en février, 1722 en mars, 2614 en avril, 2667 en mai, 6544 en juin, 13512 en juillet, 5136 en août, 6161 en septembre, et 14848 en octobre.

Durant cette période, le taux brut d'utilisation rapporté à la population générale a été évalué à 75 utilisateurs pour 100 000 personnes. Les 5 départements où le taux d'utilisation était le plus élevé étaient : la Martinique (333/100 000), la Guadeloupe (205/100 000), la Savoie (168/100 000), la Côte-d'Or (145/100 000), et le Vaucluse (140/100 000).

Les analyses descriptives ont porté sur les 50818 utilisateurs de Paxlovid® pour lesquels on disposait de l'information sur l'ensemble des caractéristiques au moment de la réalisation de ce rapport. Parmi eux, l'âge moyen était de 67,0 ans (écart-type=16,4) et 55% étaient des femmes. Une personne sur six avait un cancer actif, une sur cinq un diabète, une sur dix une maladie coronaire et plus de la moitié une hypertension artérielle traitée. Par comparaison avec les 53 millions de français âgés de 18 ans et plus, les utilisateurs de Paxlovid® étaient plus âgés (67 ans vs 51 ans) et avaient plus de comorbidités en particulier de cancers actifs (14.2% vs 2.4%), d'hypertension (52.5% vs 22.6%), de diabète (19.4% vs 7.2%), de dyslipidémie (29.8% vs 12.7%), de pathologies cardiovasculaires (maladies coronaires (10.8% vs 3.7%), de troubles du rythme ou de la conduction cardiaque (10.6% vs 3.0%), d'accidents vasculaires cérébraux (4.1% vs 1.6%)), de maladies respiratoires chroniques (17.0% vs 5.5%), de maladies du foie (2.4% vs 1.0%), de troubles névrotiques et de l'humeur (16.3% vs 8.0%), de sclérose en plaques (2.3% vs 0.2%), et d'autres maladies auto-immunes (9.1% vs 1.7%).

Parmi ces 50818 utilisateurs de Paxlovid®, 14525 (29%) l'ont utilisé entre février et juin et 36293 (71%) entre juillet et octobre. La comparaison des caractéristiques selon la période d'utilisation montre que comparés à ceux qui l'avaient initié entre février et juin, les utilisateurs qui l'avaient initié durant la période la plus récente (juillet-octobre) étaient un peu plus âgés (67 ans vs 66 ans) et moins souvent atteints de certaines comorbidités, en particulier un cancer actif (12.6% vs 18.4%), une sclérose en plaques (1.9% vs 3.1%), ou une autre maladie auto-immune (8.5% vs 10.5%).

Globalement, au moment de la délivrance de Paxlovid® 17.2% des utilisateurs recevaient d'autres médicaments pour lesquels l'association avec le Paxlovid® est non recommandée (il s'agissait principalement d'un traitement antihypertenseur (bisoprolol (7.8%)), anticoagulant (7.1%) ou anxiolytique (3.3%)), et 7.7% des médicaments pour lesquels l'association avec le Paxlovid® est contre-indiquée (traitement hypolipémiant (simvastatine) ou antiarythmique).

Cette nouvelle étude d'utilisation montre que l'utilisation du Paxlovid® a quasiment quadruplé en France entre juillet et octobre 2022 par rapport à la période de février à juin 2022. Le profil des utilisateurs a également changé avec des utilisateurs un peu plus âgés et moins souvent atteints de cancer et de maladies auto-immunes. La poursuite du suivi de l'utilisation du Paxlovid® permettra notamment de mesurer l'impact de la mise en place de l'ordonnance dite « de dispensation conditionnelle » de Paxlovid® par les prescripteurs, permettant, depuis le 12 octobre 2022, une délivrance jusqu'à 5 jours après la prescription.

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 maintenant être réalisée sur ordonnance classique et un approvisionnement en pharmacie selon le circuit traditionnel.⁵

Depuis le 12 octobre 2022, les prescripteurs peuvent délivrer au patient une ordonnance dite « de dispensation conditionnelle », qui permet au patient de se faire délivrer du Paxlovid® jusqu'à 5 jours

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®

après la prescription, sur présentation d'un test positif de diagnostic ou dépistage de la COVID-19 (RT-PCR, tests antigéniques, ou autotests antigéniques réalisés sous la supervision d'un professionnel de santé).⁶

L'objectif de ce rapport était de décrire le profil (caractéristiques socio-démographiques et comorbidités) des utilisateurs de Paxlovid® entre février et fin octobre 2022 et d'évaluer le risque potentiel d'une interaction médicamenteuse avec le Paxlovid®. Ce présent rapport est une mise à jour du premier publié sur le site d'EPI-PHARE.⁷

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 27 octobre 2022** (données remontées dans le SNDS⁸ au 1^{er} novembre 2022).

Le nombre total d'utilisateurs incidents mensuels a été estimé à partir des données disponibles au 1^{er} novembre 2022 selon une méthode de redressement détaillée dans l'Annexe 3. Le redressement a été nécessaire car les informations disponibles pour le mois d'octobre 2022 n'étaient pas encore exhaustives pour les personnes affiliées aux régimes d'Assurance Maladie autres que le régime général. La description des caractéristiques des utilisateurs de Paxlovid® porte sur les individus pour lesquels ces informations étaient renseignées au moment de la réalisation de ce rapport.

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 définies à partir des données du SNDS de l'année 2021 à l'aide de la cartographie,⁹ 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 des membres inférieurs, 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.¹⁰

⁶ DGS-URGENT N°2022_80. Dispositif d'appui à la prescription de PAXLOVID®.

⁷ EPI-PHARE. Etude d'utilisation de l'antiviral oral Paxlovid du 4 février au 27 octobre 2022.

⁸ SNDS (système national des données de santé). <https://www.snds.gouv.fr>

⁹ 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>

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>

L'ensemble des données d'utilisation de Paxlovid® a été analysé à partir des données disponibles et extraites du SNDS le 8 novembre 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 3 novembre 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 10 novembre 2022.

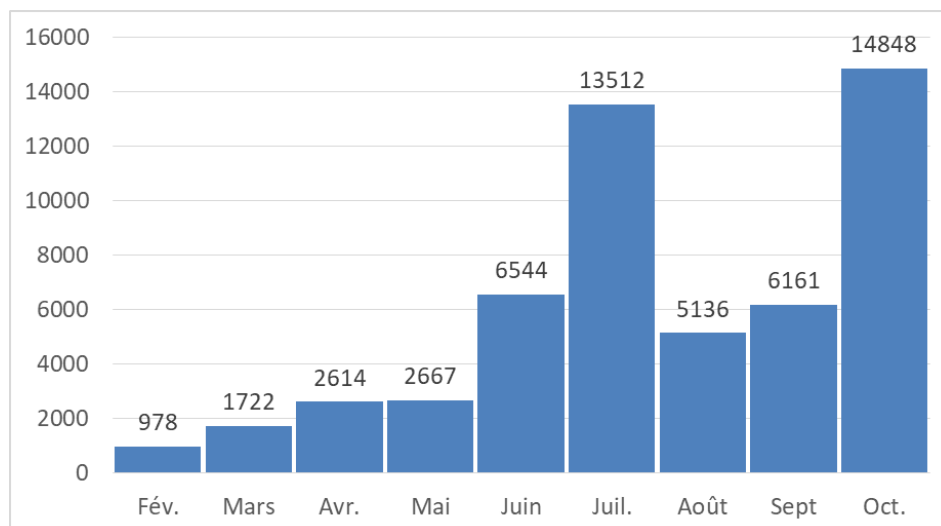
L'ensemble des caractéristiques socio-démographiques, ainsi que les comorbidités et les médicaments à risque d'interaction est présenté selon l'âge, le résultat du dépistage du SARS-CoV-2, et la période d'utilisation (février-juin vs juillet-octobre).

3. Résultats

3.1 Effectifs

Le nombre mensuel estimé d'utilisateurs incidents de Paxlovid® est décrit dans la figure ci-dessous. Au total, le nombre d'utilisateurs était estimé autour de 54200. Il est observé 2 pics d'utilisation avec plus de 13000 nouveaux utilisateurs en juillet puis en octobre 2022 (Figure 1).

Figure 1. Nombre mensuel total d'utilisateurs de Paxlovid® par mois de délivrance



Les analyses descriptives suivantes ont porté sur 50818 utilisateurs de Paxlovid®, délivré par les pharmacies de ville entre le 4 février et le 27 octobre 2022, pour lesquels l'ensemble des caractéristiques était disponible au moment de la réalisation de ce rapport.

3.2 Taux d'utilisation de Paxlovid®

Le taux d'utilisation de Paxlovid® rapporté à la population générale française a été estimé pour 100 000 personnes. Au niveau national, il était de 75/100 000. Les départements où le taux était situé dans le quartile supérieur ($\geq 88/100\,000$) sont représentés en rouge dans la Figure 2. Les 5 départements où le taux d'utilisation était le plus élevé étaient : la Martinique (333/100 000), la Guadeloupe (205/100 000), la Savoie (168/100 000), la Côte-d'Or (145/100 000), et le Vaucluse (140/100 000) (Figure 2 et Tableau 1).

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 2. Taux d'utilisation de Paxlovid® pour 100 000 personnes par département durant la période du 4 février au 27 octobre 2022

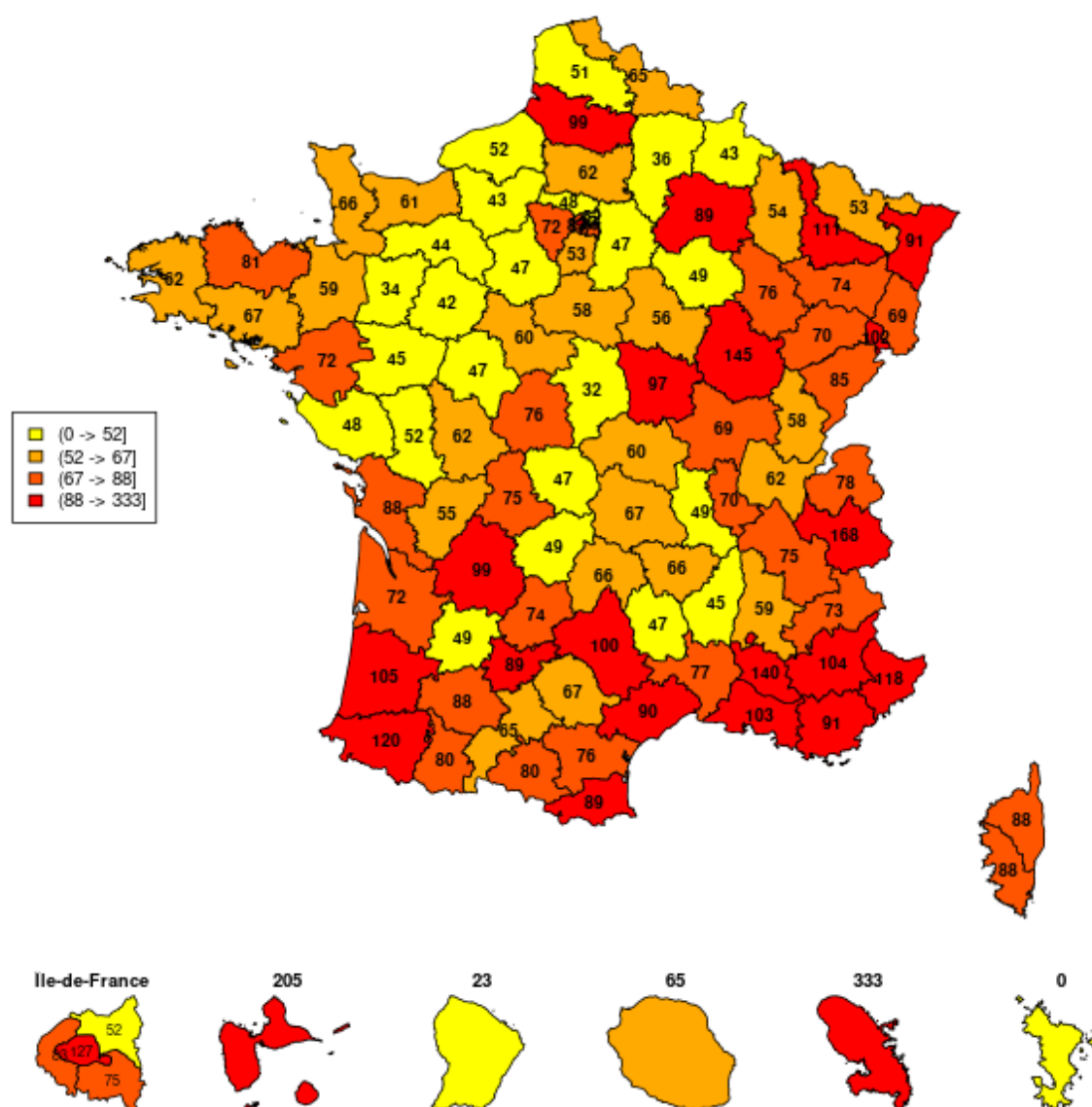


Tableau 1. Taux d'utilisation de Paxlovid® pour 100 000 personnes par département durant la période du 4 février au 27 octobre 2022

Département	Libellé	N individus	Population totale	Taux pour 100 000 personnes
972	Martinique	1165	350 373	333
971	Guadeloupe	763	372 939	205
73	Savoie	744	442 054	168
21	Côte-d'Or	773	534 424	145
84	Vaucluse	788	562 928	140
75	Paris	2721	2 139 907	127
64	Pyrénées-Atlantiques	830	691 770	120
6	Alpes-Maritimes	1297	1 103 555	118
54	Meurthe-et-Moselle	808	731 006	111
40	Landes	444	422 332	105
4	Alpes-de-Haute-Provence	173	165 582	104
13	Bouches-du-Rhône	2118	2 062 499	103
90	Territoire de Belfort	140	137 714	102
12	Aveyron	280	280 254	100
80	Somme	560	566 328	99
24	Dordogne	405	411 087	99
58	Nièvre	194	199 373	97
67	Bas-Rhin	1049	1 156 546	91
83	Var	997	1 095 564	91
34	Hérault	1096	1 217 787	90
51	Marne	501	562 545	89
66	Pyrénées-Orientales	432	485 396	89
82	Tarn-et-Garonne	236	264 216	89
20	Corse	309	349 465	88
20	Corse	309	349 465	88
17	Charente-Maritime	581	659 482	88
32	Gers	170	192 279	88
25	Doubs	465	547 572	85
92	Hauts-de-Seine	1357	1 643 080	83
22	Côtes-d'Armor	487	601 354	81
9	Ariège	122	153 126	80
65	Hautes-Pyrénées	184	231 014	80
74	Haute-Savoie	667	850 125	78
30	Gard	580	753 436	77
36	Indre	164	215 031	76
52	Haute-Marne	127	166 343	76
11	Aude	290	379 844	76
38	Isère	965	1 285 915	75
94	Val-de-Marne	1077	1 434 351	75
87	Haute-Vienne	279	369 805	75
88	Vosges	265	358 175	74
46	Lot	130	174 522	74
5	Hautes-Alpes	103	141 059	73
78	Yvelines	1061	1 463 709	72
33	Gironde	1217	1 681 330	72
44	Loire-Atlantique	1071	1 478 101	72
69	Rhône	1341	1 912 073	70
70	Haute-Saône	163	232 531	70
71	Saône-et-Loire	376	546 577	69
68	Haut-Rhin	532	768 557	69
63	Puy-de-Dôme	453	672 494	67
56	Morbihan	517	770 921	67
81	Tarn	262	393 046	67

Département	Libellé	N individus	Population totale	Taux pour 100 000 personnes
15	Cantal	95	143 280	66
43	Haute-Loire	151	227 224	66
50	Manche	323	491 281	66
59	Nord	1704	2 606 873	65
31	Haute-Garonne	943	1 452 055	65
974	La Réunion	564	868 846	65
1	Ain	410	665 391	62
29	Finistère	571	922 797	62
60	Oise	517	833 013	62
86	Vienne	275	440 164	62
14	Calvados	426	695 310	61
3	Allier	198	331 757	60
41	Loir-et-Cher	196	325 598	60
26	Drôme	312	524 506	59
35	Ille-et-Vilaine	649	1 107 860	59
39	Jura	148	257 128	58
45	Loiret	401	686 200	58
89	Yonne	185	330 074	56
16	Charente	191	350 298	55
55	Meuse	97	178 156	54
57	Moselle	558	1 044 398	53
91	Essonne	697	1 315 404	53
93	Seine-Saint-Denis	865	1 678 367	52
76	Seine-Maritime	651	1 253 596	52
79	Deux-Sèvres	195	374 426	52
62	Pas-de-Calais	743	1 456 555	51
42	Loire	377	767 549	49
10	Aube	151	311 083	49
19	Corrèze	116	238 445	49
47	Lot-et-Garonne	161	329 135	49
95	Val-d'Oise	619	1 276 534	48
85	Vendée	336	699 296	48
28	Eure-et-Loir	202	427 776	47
37	Indre-et-Loire	287	613 406	47
77	Seine-et-Marne	675	1 443 796	47
23	Creuse	53	113 711	47
48	Lozère	36	76 573	47
7	Ardèche	149	330 865	45
49	Maine-et-Loire	375	825 241	45
61	Orne	121	273 214	44
8	Ardennes	115	265 285	43
27	Eure	253	593 885	43
72	Sarthe	238	564 588	42
2	Aisne	187	524 403	36
53	Mayenne	104	305 870	34
18	Cher	96	296 904	32
973	Guyane	68	294 436	23
976	Mayotte	1	299 348	0

Commentaire : les départements sont manquants pour 204 personnes.

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

3.3 Caractéristiques socio-démographiques et comorbidités

Parmi les 50818 utilisateurs de Paxlovid® entre le 4 février et le 27 octobre 2022, l'âge moyen était de 67,0 ans (écart-type=16,4 ; âge médian=69,0 ans (écart interquartile=57,0-79,0)) et 55% étaient des femmes. Les caractéristiques socio-démographiques et comorbidités des utilisateurs selon la période d'utilisation (février-juin vs juillet-octobre) sont reportées dans le Tableau 2.

Par rapport aux utilisateurs de la 1^{ère} période (février-juin), ceux de la 2^{nde} période (juillet-octobre) étaient un peu plus âgés (67 ans vs 66 ans) avec un pourcentage plus élevé de femmes (56% vs 54%), étaient moins défavorisé sur le plan socio-économique (indice de défavorisation 1er quintile (moins défavorisé) : 23% vs 24%), et avaient moins de certaines comorbidités (cancers (12.6% vs 18.4%), sclérose en plaque (1.9% vs 3.1%), autres maladies auto-immunes (8.5% vs 10.5%)) (Tableau2).

Tableau 2. Caractéristiques des utilisateurs de Paxlovid® selon la période (février-juin vs juillet-octobre 2022)

	Total N (%) ou moyen. (SD)	Février-juin n (%) ou moyen. (SD)	Juillet-octobre n (%) ou moyen. (SD)
N participants	50818 (100)	14525 (28.6)	36293 (71.4)
Age à l'inclusion	67 (16.4)	66.3 (16.5)	67.3 (16.3)
Sexe (femmes)	28115 (55.3)	7882 (54.3)	20233 (55.7)
Vivant en EHPAD	1007 (2)	236 (1.6)	771 (2.1)
Indice de défavorisation (quintiles)			
1 (Moins défavorisé)	11875 (23.4)	3493 (24)	8382 (23.1)
2	10165 (20)	2950 (20.3)	7215 (19.9)
3	9581 (18.9)	2648 (18.2)	6933 (19.1)
4	8283 (16.3)	2191 (15.1)	6092 (16.8)
5 (Plus défavorisé)	7366 (14.5)	1796 (12.4)	5570 (15.3)
Inconnu	3548 (7)	1447 (10)	2101 (5.8)
Hypertension	26506 (52.5)	7523 (52.1)	18983 (52.6)
Diabète	9806 (19.4)	2842 (19.7)	6964 (19.3)
Dyslipidémie et hypolipémiants	15059 (29.8)	4117 (28.5)	10942 (30.3)
Maladies coronaires	5501 (10.8)	1569 (10.8)	3932 (10.8)
Insuffisance cardiaque	1711 (3.4)	501 (3.5)	1210 (3.4)
Troubles du rythme ou de la conduction cardiaque	5343 (10.6)	1480 (10.2)	3863 (10.7)
Maladies valvulaires	1746 (3.5)	475 (3.3)	1271 (3.5)
Artériopathie oblitérante des membres inférieurs	1535 (3)	413 (2.9)	1122 (3.1)
Accidents vasculaires cérébraux	2090 (4.1)	545 (3.8)	1545 (4.3)
Embolie pulmonaire	457 (0.9)	117 (0.8)	340 (0.9)
Maladies respiratoires chroniques (hors mucoviscidose)	8605 (17)	2540 (17.6)	6065 (16.8)
Dialyse chronique	49 (0.1)	10 (0.1)	39 (0.1)
Transplantation rénale	556 (1.1)	212 (1.5)	344 (1)
Maladies du foie	1227 (2.4)	401 (2.8)	826 (2.3)
Cancers actifs	7223 (14.2)	2666 (18.4)	4557 (12.6)
Troubles névrotiques et de l'humeur	8212 (16.3)	2238 (15.5)	5974 (16.6)
Troubles psychotiques	1147 (2.3)	255 (1.8)	892 (2.5)
Démence	1346 (2.7)	352 (2.4)	994 (2.8)
Epilepsie	396 (0.8)	99 (0.7)	297 (0.8)

	Total	Février-juin	Juillet-octobre
	N (%) ou moyen. (SD)	n (%) ou moyen. (SD)	n (%) ou moyen. (SD)
Maladie de Parkinson	661 (1.3)	158 (1.1)	503 (1.4)
Sclérose en plaque	1145 (2.3)	449 (3.1)	696 (1.9)
Maladies auto-immunes (MICI, PR, SPA, autres)	4603 (9.1)	1526 (10.5)	3077 (8.5)
VIH/SIDA	337 (0.7)	96 (0.7)	241 (0.7)

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

Les caractéristiques socio-démographiques et comorbidités des utilisateurs de Paxlovid® selon l'âge sont reportées dans le Tableau 3. Parmi les utilisateurs de Paxlovid®, 36% étaient âgés de 75 ans et plus et 15% avaient moins de 50 ans. La différence de comorbidités entre les utilisateurs âgés de 75 ans et plus et les moins de 50 ans était la suivante : hypertension (72% vs 16%), diabète (22% vs 8%), dyslipidémie (39% vs 5%), maladies cardiovasculaires (maladies coronaires : 16% vs 1%, insuffisance cardiaque : 6% vs 1%, troubles du rythme ou de la conduction cardiaque : 19% vs 3%, maladies valvulaires : 6% vs 1%, artériopathie oblitérante des membres inférieurs : 5% vs 0%, accidents vasculaires cérébraux : 7% vs 1%), maladies respiratoires chroniques (17% vs 14%), cancers actifs (14% vs 9%), troubles névrotiques et de l'humeur (18% vs 13%), troubles psychotiques (3% vs 2%), démence (7% vs 0%), et maladie de Parkinson (3% vs 0%) (Tableau 3).

Afin de mieux appréhender leurs caractéristiques, nous les avons mis en parallèle avec celles des 53 millions de français âgés de 18 ans et plus de la population générale décrits dans une précédente étude conduite par EPI-PHARE¹¹. Par comparaison avec les 53 millions de français âgés de 18 ans et plus, les utilisateurs de Paxlovid® étaient plus âgés (67 ans vs 51 ans) et avaient plus de comorbidités en particulier de cancers actifs (14.2% vs 2.4%), d'hypertension (52.5% vs 22.6%), de diabète (19.4% vs 7.2%), de dyslipidémie (29.8% vs 12.7%), de pathologies cardiovasculaires (maladies coronaires (10.8% vs 3.7%), de troubles du rythme ou de la conduction cardiaque (10.6% vs 3.0%), d'accidents vasculaires cérébraux (4.1% vs 1.6%)), de maladies respiratoires chroniques (17.0% vs 5.5%), de maladies du foie (2.4% vs 1.0%), de troubles névrotiques et de l'humeur (16.3% vs 8.0%), de sclérose en plaques (2.3% vs 0.2%), et d'autres maladies auto-immunes (9.1% vs 1.7%). (Tableau 3 et Annexe 4).

¹¹ 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. (SD)	n (%) ou moyen. (SD)	n (%) ou moyen. (SD)	n (%) ou moyen. (SD)	n (%) ou moyen. (SD)
N participants	50818 (100)	7740 (15.2)	11856 (23.3)	13044 (25.7)	18178 (35.8)
Age à l'inclusion	67 (16.4)	38.6 (8.1)	57.7 (4.2)	69.8 (2.9)	83.1 (6.1)
Sexe (femmes)	28115 (55)	4806 (62)	6633 (56)	6620 (51)	10056 (55)
Vivant en EHPAD	1007 (2)		16 (0)	81 (1)	910 (5)
Indice de défavorisation (quintiles)					
1 (Moins défavorisé)	11875 (23)	1770 (23)	2662 (22)	2983 (23)	4460 (25)
2	10165 (20)	1599 (21)	2352 (20)	2694 (21)	3520 (19)
3	9581 (19)	1507 (19)	2222 (19)	2411 (18)	3441 (19)
4	8283 (16)	1221 (16)	1866 (16)	2228 (17)	2968 (16)
5 (Plus défavorisé)	7366 (14)	1164 (15)	1897 (16)	1850 (14)	2455 (14)
Inconnu	3548 (7)	479 (6)	857 (7)	878 (7)	1334 (7)
Hypertension	26506 (52)	1214 (16)	4679 (40)	7573 (58)	13040 (72)
Diabète	9806 (19)	601 (8)	2111 (18)	3173 (24)	3921 (22)
Dyslipidémie et hypolipémiants	15059 (30)	373 (5)	2543 (22)	5015 (39)	7128 (39)
Maladies coronaires	5501 (11)	116 (1)	823 (7)	1677 (13)	2885 (16)
Insuffisance cardiaque	1711 (3)	54 (1)	185 (2)	368 (3)	1104 (6)
Troubles du rythme ou de la conduction cardiaque	5343 (11)	194 (3)	538 (5)	1230 (9)	3381 (19)
Maladies valvulaires	1746 (3)	66 (1)	181 (2)	416 (3)	1083 (6)
Artériopathie oblitérante des membres inférieurs	1535 (3)	22 (0)	171 (1)	450 (3)	892 (5)
Accidents vasculaires cérébraux	2090 (4)	86 (1)	265 (2)	469 (4)	1270 (7)
Embolie pulmonaire	457 (1)	41 (1)	68 (1)	124 (1)	224 (1)
Maladies respiratoires chroniques (hors mucoviscidose)	8605 (17)	1048 (14)	2060 (17)	2440 (19)	3057 (17)
Dialyse chronique	49 (0)	14 (0)	12 (0)	9 (0)	14 (0)
Transplantation rénale	556 (1)	167 (2)	215 (2)	134 (1)	40 (0)
Maladies du foie	1227 (2)	195 (3)	405 (3)	356 (3)	271 (1)
Cancers actifs	7223 (14)	662 (9)	1651 (14)	2407 (18)	2503 (14)
Troubles névrotiques et de l'humeur	8212 (16)	1021 (13)	1995 (17)	1931 (15)	3265 (18)
Troubles psychotiques	1147 (2)	147 (2)	266 (2)	265 (2)	469 (3)
Démence	1346 (3)	6 (0)	15 (0)	99 (1)	1226 (7)
Epilepsie	396 (1)	74 (1)	89 (1)	90 (1)	143 (1)
Maladie de Parkinson	661 (1)	15 (0)	46 (0)	146 (1)	454 (3)
Sclérose en plaque	1145 (2)	594 (8)	407 (3)	110 (1)	34 (0)
Maladies auto-immunes (MICI, PR, SPA, autres)	4603 (9)	1282 (17)	1417 (12)	974 (7)	930 (5)
VIH/SIDA	337 (1)	58 (1)	165 (1)	81 (1)	33 (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.

3.4 Statut de dépistage du SARS-CoV-2

Afin de disposer d'une information complète sur les tests réalisés dans un délai allant jusqu'à 10 jours avant la délivrance de Paxlovid®, cette section sur le dépistage est restreinte aux 45086 utilisateurs dont la délivrance de Paxlovid® est survenue au plus tard le 13 octobre 2022.

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 délivrance 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 13 octobre 2022, 52,6% (23708/45086) ont eu un test positif réalisé dans un laboratoire dans les 5 jours qui précèdent. Cette proportion atteint 53,1% si on considère les tests réalisés jusqu'à 10 jours avant la date de délivrance du Paxlovid®, 57,1% si on considère ceux réalisés 5 jours avant et 5 jours après, 58,2% si on considère ceux réalisés 5 jours avant et 10 jours après (Tableau 4).

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 délivrance de Paxlovid® (période du 4 février au 13 octobre 2022)

	Délai entre la date de délivrance 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
N	23945	23708	25720	26242	26464
% (/45086)	53.1	52.6	57.1	58.2	58.7

Parmi les utilisateurs avec un délai entre la date de dépistage du SARS-CoV-2 et la date de délivrance de Paxlovid® compris entre -10 à +10 jours, 59% avaient eu un test positif au SARS-CoV-2, 5% n'avaient eu que des tests négatifs et 36% n'avaient eu aucun test enregistré dans la base de données SI-DEP (Tableau 5). A noter, les auto-tests ne sont pas comptabilisés dans la base SI-DEP.

Les individus qui n'avaient pas eu de test enregistré étaient plus âgés, vivaient plus souvent en EHPAD, et étaient plus souvent atteints de démence (Tableau 5 et Annexe 5).

Tableau 5. Statut de dépistage du SARS-CoV-2 selon la période

	Total	Février-juin	Juillet-octobre
	N (%) ou moyen. (SD)	n (%) ou moyen. (SD)	n (%) ou moyen. (SD)
N participants	45086 (100)	14525 (32.2)	30561 (67.8)
Statut de dépistage			
Positif	26464 (58.7)	9325 (64.2)	17139 (56.1)
Négatif	2125 (4.7)	656 (4.5)	1469 (4.8)
Pas de test	16497 (36.6)	4544 (31.3)	11953 (39.1)

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 complète au 6 novembre 2022.

Au total, 89% d'utilisateurs de Paxlovid® avaient reçu préalablement au moins une dose de vaccin, 87% deux doses, 80% trois doses, 30% quatre doses, et 2% cinq doses (Tableau 6).

Le statut vaccinal a également été examiné selon le statut de dépistage du SARS-CoV-2 (Annexe 6). Les individus qui n'avaient pas eu de test enregistré 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 27 octobre 2022

	Total	Février-juin	Juillet-octobre
	N (%) ou moyen. (SD)	n (%) ou moyen. (SD)	n (%) ou moyen. (SD)
N participants	50818 (100)	14525 (28.6)	36293 (71.4)
Dose 1	45192 (88.9)	12708 (87.5)	32484 (89.5)
Délai en mois ¹	-15.5 (3.1)	-13.1 (2.6)	-16.4 (2.7)
Dose 2	44447 (87.5)	12510 (86.1)	31937 (88)
Délai en mois ¹	-14 (3.3)	-11.7 (2.8)	-15 (3.1)
Dose 3	40411 (79.5)	11505 (79.2)	28906 (79.6)
Délai en mois ¹	-8.4 (2.8)	-6.2 (2.5)	-9.3 (2.4)
Dose 4	15142 (29.8)	4101 (28.2)	11041 (30.4)
Délai en mois ¹	-2.5 (3.8)	0.7 (4.2)	-3.8 (2.7)
Dose 5	978 (1.9)	382 (2.6)	596 (1.6)
Délai en mois ¹	1.5 (3.7)	4.3 (2.5)	-0.3 (3.2)

¹Délai moyen par rapport à la date de délivrance 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®.¹² La délivrance de médicaments contre-indiqués ou non-recommandés avec Paxlovid® a été recherchée dans les 30 jours (ou 90 jours pour les grands conditionnements) avant la date de délivrance de Paxlovid®. Les résultats sont reportés dans le Tableau 7 et l'Annexe 7. Ils permettent d'avoir une estimation sur le niveau de co-médication possible avec Paxlovid®. Au moment de la délivrance de Paxlovid®, 7.7% des utilisateurs recevaient d'autres médicaments pour lesquels l'association avec le Paxlovid® est contre-indiquée (traitement hypolipémiant (simvastatine) ou antiarythmique), et 17.2% des médicaments pour lesquels l'association avec le Paxlovid® est non recommandée : il s'agissait principalement d'un traitement antihypertenseur (bisoprolol (7.8%)), anticoagulant (7.1%) ou anxiolytique (3.3%).

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>

Tableau 7. Description de médicaments à risque d'interaction selon la période

Groupe ¹	Médicaments	<u>Total</u> <u>N (%)</u>	<u>Février-juin</u> <u>N (%)</u>	<u>Juillet-octobre</u> <u>N (%)</u>
N (%)		50818 (100)	14525 (28.6)	36293 (71.4)
	Paxlovid contre-indiqué	3927 (7.7)	1062 (7.3)	2865 (7.9)
	Hypolipémiant: simvastatine	1280 (2.5)	352 (2.4)	928 (2.6)
	Antiarythmiques: amiodarone, flécaïne, dronédarone, propafénone, quinidine	909 (1.8)	224 (1.5)	685 (1.9)
	Antalgiques opiacés: oxycodone	364 (0.7)	112 (0.8)	252 (0.7)
	Anti-inflammatoires non opiacés: colchicine	319 (0.6)	80 (0.6)	239 (0.7)
	Traitements angor/IC: ivabradine, éplérenone	295 (0.6)	75 (0.5)	220 (0.6)
	Anxiolytiques: midazolam, diazépam, clorazépate, estazolam	287 (0.6)	77 (0.5)	210 (0.6)
	Autres: dompéridone	216 (0.4)	53 (0.4)	163 (0.4)
	Antiagrégants: ticagrélor	118 (0.2)	32 (0.2)	86 (0.2)
	Anticonvulsivants: carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne	103 (0.2)	31 (0.2)	72 (0.2)
	Anticancéreux: vénétoclax	102 (0.2)	49 (0.3)	53 (0.1)
	Antipsychotique: quétiapine	68 (0.1)	14 (0.1)	54 (0.1)
	Autres: naloxegol	47 (0.1)	16 (0.1)	31 (0.1)
	Antipsychotique: clozapine	26 (0.1)	2 (0)	24 (0.1)
	Antituberculeux: rifampicine	10 (0)	3 (0)	7 (0)
	Autres: dérivés de l'ergot de seigle	4 (0)	0 (0)	4 (0)
	Paxlovid non-recommandé	8734 (17.2)	2360 (16.3)	6374 (17.6)
	Antihypertenseurs: bisoprolol	3944 (7.8)	1065 (7.3)	2879 (7.9)
	Anticoagulants: apixaban, rivaroxaban	3615 (7.1)	919 (6.3)	2696 (7.4)
	Anxiolytiques: alprazolam	1687 (3.3)	478 (3.3)	1209 (3.3)
	Antidépresseurs: tricycliques	589 (1.2)	172 (1.2)	417 (1.1)
	Antalgiques opiacés: fentanyl	261 (0.5)	73 (0.5)	188 (0.5)
	Anticancéreux: apalutamide ou enzalutamide	37 (0.1)	11 (0.1)	26 (0.1)
	Médicaments de pneumologie: bosentan	22 (0)	7 (0)	15 (0)
	Antirétroviraux: névirapine, efavirenz, étravirine	17 (0)	9 (0.1)	8 (0)
	Antifongiques: voriconazole	12 (0)	5 (0)	7 (0)
	Antirétroviraux: maraviroc	4 (0)	2 (0)	2 (0)
	Anti-VHC: glécaprévir/pibrentasvir, voxaliprevir	3 (0)	2 (0)	1 (0)

Groupe¹	Médicaments	<u>Total</u> <u>N (%)</u>	<u>Février-juin</u> <u>N (%)</u>	<u>Juillet-octobre</u> <u>N (%)</u>
	Paxlovid autorisé si arrêt du médicament	2851 (5.6)	845 (5.8)	2006 (5.5)
	Antihypertenseurs: lercanidipine, vérapamil, diltiazem	2343 (4.6)	673 (4.6)	1670 (4.6)
	Anticancéreux: abémaciclib, axitinib, bosutinib, cobimétinib, crizotinib, encorafénib, erlotinib, géfitinib, ibrutinib, nilotinib, olaparib, palbociclib, pazopanib, sunitinib	399 (0.8)	148 (1)	251 (0.7)
	Antiarythmiques: digoxine	141 (0.3)	35 (0.2)	106 (0.3)
	Paxlovid possible mais uniquement avec avis du spécialiste	1078 (2.1)	416 (2.9)	662 (1.8)
	Immunosuppresseurs: tacrolimus, ciclosporine, everolimus, sirolimus	797 (1.6)	306 (2.1)	491 (1.4)
	Immunosuppresseurs: mycophénolique acide	716 (1.4)	277 (1.9)	439 (1.2)

IC : insuffisance cardiaque.

¹Selon la définition de la Société Française de Pharmacologie et Thérapeutique. <https://sfpt-fr.org/recospaxlovid>

4. Discussion / Conclusion

En France, on a estimé à 54200 le nombre total d'utilisateurs de Paxlovid® entre février et octobre 2022. Les analyses descriptives ont porté sur 50818 utilisateurs de Paxlovid®, délivré par les pharmacies de ville entre le 4 février et le 27 octobre 2022, pour lesquels l'ensemble des caractéristiques était disponible au moment de la réalisation de ce rapport.

Le taux brut d'utilisation rapporté à la population générale française était de 75 pour 100 000 personnes. Le Paxlovid® est, à la période de l'étude, la principale possibilité de médicament actif par voie orale 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. Comme attendu, les utilisateurs de Paxlovid® avaient plus de comorbidités que la population générale.

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 six avait un cancer actif, une sur cinq un diabète, une sur dix une maladie coronaire et plus de la moitié une hypertension artérielle traitée.

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 les informations telles que les symptômes liés à l'infection au SARS-CoV-2 ne sont pas disponibles dans le SNDS.

Cette seconde étude d'utilisation a montré que l'utilisation de Paxlovid® avait quasiment quadruplé entre juillet et octobre 2022 par rapport à celle d'entre février et juin 2022. Le profil d'utilisateurs a également changé avec des utilisateurs un peu plus âgés ou ayant moins de certaines comorbidités lourdes (cancers et maladies auto-immunes).

L'observation de son utilisation sur un plus long suivi permettra de mesurer notamment l'impact de la mise en place de l'ordonnance dite « de dispensation conditionnelle » de Paxlovid® par les prescripteurs, permettant de se le faire délivrer jusqu'à 5 jours après la prescription, depuis le 12 octobre 2022.

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 HAS¹³ :

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 hémiplégie, 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

¹³ 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®.¹⁴

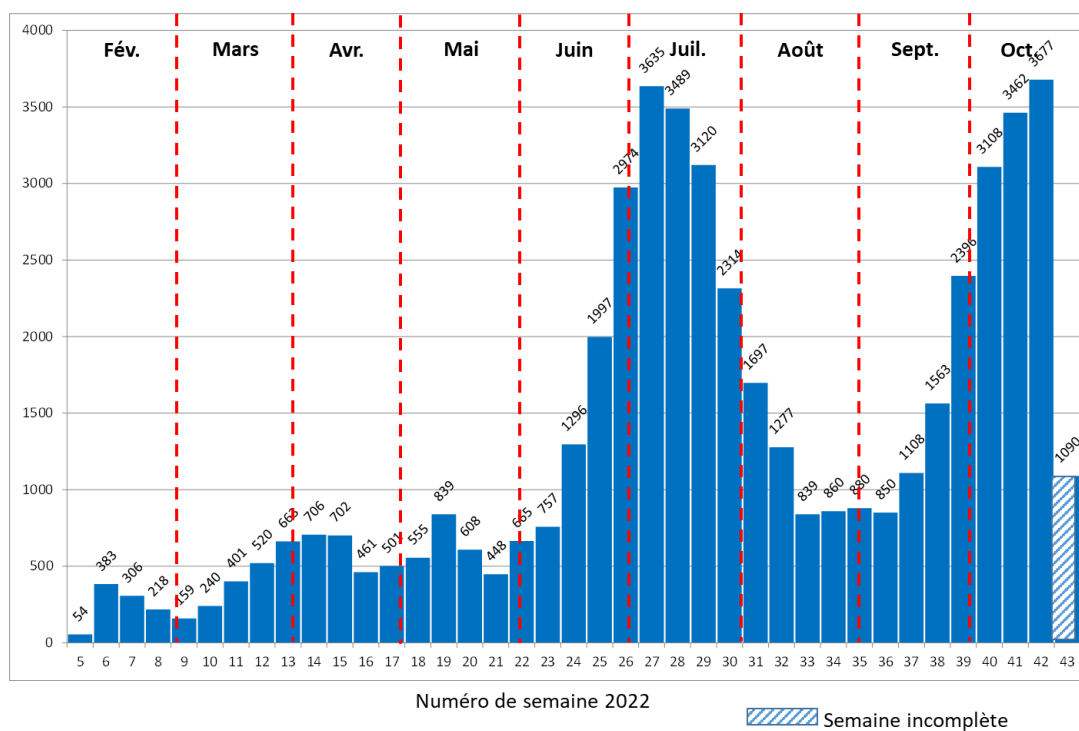
¹⁴ Société Française de Pharmacologie et Thérapeutique. Recommandations thérapeutiques dans le cadre d'associations de médicaments avec le nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid®). <https://sfpt-fr.org/recospaxlovid>

Annexe 3. Méthode de redressement du nombre d'utilisateurs incidents de Paxlovid®

Justifications :

- Le nombre d'utilisateurs au mois d'octobre n'était pas complet (données SNDS disponibles jusqu'au 27 octobre).

Figure S1. Nombre hebdomadaire brut d'utilisateurs incidents de Paxlovid® (n=50808)



- Les données mensuelles remontées n'étaient pas exhaustives en particulier pour les derniers mois et pour les individus affiliés aux régimes autres qu'au régime général.

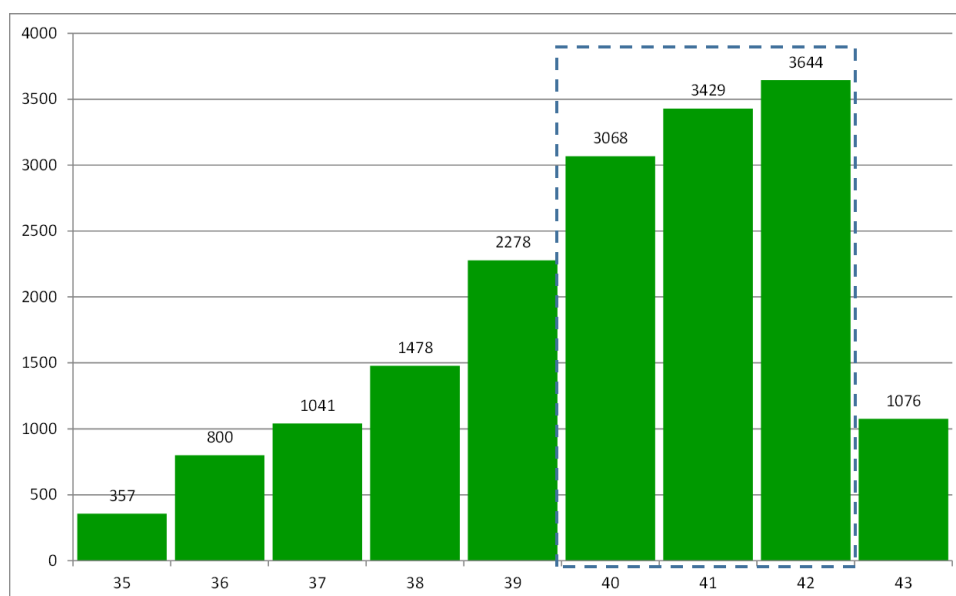
Tableau S1. Répartition mensuelle observée d'utilisateurs de Paxlovid selon le régime de l'Assurance Maladie

	Fév.	Mars	Avr.	Mai	Juin	Juil.	Août	Sept	Oct.	Total
Régime général-SLM-SSI	912	1599	2387	2465	6125	12551	4758	5711	11460	47968
	93.3	92.9	91.3	92.4	93.6	92.9	92.6	94.2	99.0	
Régime agricole	41	92	154	124	272	624	246	217	2	1772
	4.2	5.3	5.9	4.7	4.2	4.6	4.8	3.6	0.0	
Régimes spéciaux	25	31	73	78	147	337	132	133	112	1068
	2.6	1.8	2.8	2.9	2.3	2.5	2.6	2.2	1.0	
Total	978	1722	2614	2667	6544	13512	5136	6061	11574	50808

3 étapes de redressement :

Etape 1 : Estimation du nombre d'utilisateurs affiliés au régime général d'Assurance Maladie

Figure S2. Nombre hebdomadaire brut d'utilisateurs incidents de Paxlovid® affiliés au régime général d'Assurance Maladie (septembre et octobre 2022).



Nous avons estimé le nombre d'utilisateurs affiliés au régime général pour la semaine 43 (S_{43}) par la moyenne du nombre d'utilisateurs au cours des 3 semaines précédentes : $[n(S_{40})+n(S_{41})+n(S_{42})]/3=3380$. Par conséquent, le nombre supplémentaire attendu pour S_{43} est 2304 ($3380-1076$).

Avant le redressement

	Fév.	Mars	Avr.	Mai	Juin	Juil.	Août	Sept	Oct.	Total
Régime général-SLM-SSI	912	1599	2387	2465	6125	12551	4758	5711	11460	47968
	93.25	92.86	91.32	92.43	93.60	92.89	92.64	94.23	99.02	
Régime agricole	41	92	154	124	272	624	246	217	2	1772
	4.19	5.34	5.89	4.65	4.16	4.62	4.79	3.58	0.02	
Régimes spéciaux	25	31	73	78	147	337	132	133	112	1068
	2.56	1.80	2.79	2.92	2.25	2.49	2.57	2.19	0.97	
Total	978	1722	2614	2667	6544	13512	5136	6061	11574	50808

Après le redressement

	Fév.	Mars	Avr.	Mai	Juin	Juil.	Août	Sept	Oct.	Total
Régime général-SLM-SSI	912	1599	2387	2465	6125	12551	4758	5711	13764	50272
	93.3	92.9	91.3	92.4	93.6	92.9	92.6	94.2	99.0	
Régime agricole	41	92	154	124	272	624	246	217	2	1772
	4.2	5.3	5.9	4.7	4.2	4.6	4.8	3.6	0.0	
Régimes spéciaux	25	31	73	78	147	337	132	133	112	1068
	2.6	1.8	2.8	2.9	2.3	2.5	2.6	2.2	1.0	
Total	978	1722	2614	2667	6544	13512	5136	6061	13878	53112

+ 2304

Etape 2 : Estimation de la répartition mensuelle (%) d'utilisateurs de Paxlovid® selon le régime d'Assurance Maladie entre les mois de février au mois d'août 2022

	Fév.	Mars	Avr.	Mai	Juin	Juil.	Août	% moyen
Régime général-SLM-SSI	912	1599	2387	2465	6125	12551	4758	
	93.3	92.9	91.3	92.4	93.6	92.9	92.6	92.7
Régime agricole	41	92	154	124	272	624	246	
	4.3	5.3	5.9	4.7	4.2	4.6	4.8	4.8
Régimes spéciaux	25	31	73	78	147	337	132	
	2.6	1.8	2.8	2.9	2.3	2.5	2.6	2.5
Total	978	1722	2614	2667	6544	13512	5136	

Etape 3 : Application du pourcentage estimé d'utilisateurs de Paxlovid® selon le régime d'Assurance Maladie aux mois de septembre et d'octobre

Répartition observée

	Fév.	Mars	Avr.	Mai	Juin	Juil.	Août	Sept	Oct.	Total
Régime général-SLM-SSI	912	1599	2387	2465	6125	12551	4758	5711	13764	50272
	93.3	92.9	91.3	92.4	93.6	92.9	92.6	94.2	99.0	
Régime agricole	41	92	154	124	272	624	246	217	2	1772
	4.2	5.3	5.9	4.7	4.2	4.6	4.8	3.6	0.0	
Régimes spéciaux	25	31	73	78	147	337	132	133	112	1068
	2.6	1.8	2.8	2.9	2.3	2.5	2.6	2.2	1.0	
Total	978	1722	2614	2667	6544	13512	5136	6061	13878	53112

Répartition estimée

	Fév.	Mars	Avr.	Mai	Juin	Juil.	Août	Sept	Oct.	Total
Régime général-SLM-SSI	912	1599	2387	2465	6125	12551	4758	5711	13764	50272
	93.3	92.9	91.3	92.4	93.6	92.9	92.6	92.7	92.7	
Régime agricole	41	92	154	124	272	624	246	296	713	2562
	4.2	5.3	5.9	4.7	4.2	4.6	4.8	4.8	4.8	
Régimes spéciaux	25	31	73	78	147	337	132	154	371	1348
	2.6	1.8	2.8	2.9	2.3	2.5	2.6	2.5	2.5	
Total	978	1722	2614	2667	6544	13512	5136	6161	14848	54182

Annexe 4. Caractéristiques des utilisateurs de Paxlovid® par rapport à celles des 53 millions de français âgés de 18 ans et plus de la population générale décrits dans une précédente étude conduite par EPI-PHARE

	Utilisateurs de Paxlovid®	Population générale ^{1,2}
	N (%) ou moyen. (ET)	N (%) ou moyen. (ET)
N (%)	50818 (100)	52877621 (100)
Age à l'inclusion	67 (16.4)	50.9 (19.5)
Sexe (femmes)	28115 (55.3)	27895686 (52.8)
Vivant en EHPAD	1007 (2)	622817 (1.2)
Indice de défavorisation (quintiles)		
1 (Moins défavorisé)	11875 (23.4)	10218311 (19.3)
2	10165 (20)	10174604 (19.2)
3	9581 (18.9)	10217003 (19.3)
4	8283 (16.3)	9997466 (18.9)
5 (Plus défavorisé)	7366 (14.5)	9654304 (18.3)
Inconnu	3548 (7)	2615933 (4.9)
Hypertension	26506 (52.5)	11934273 (22.6)
Diabète	9806 (19.4)	3785091 (7.2)
Dyslipidémie et hypolipémiant	15059 (29.8)	6704753 (12.7)
Maladies coronaires	5501 (10.8)	1953908 (3.7)
Insuffisance cardiaque	1711 (3.4)	692026 (1.3)
Troubles du rythme ou de la conduction cardiaque	5343 (10.6)	1579533 (3)
Maladies valvulaires	1746 (3.5)	407686 (0.8)
Artériopathie oblitérante des membres inférieurs	1535 (3)	643437 (1.2)
Accidents vasculaires cérébraux	2090 (4.1)	847715 (1.6)
Embolie pulmonaire	457 (0.9)	37778 (0.1)
Maladies respiratoires chroniques (hors mucoviscidose)	8605 (17)	2913282 (5.5)
Dialyse chronique	49 (0.1)	45764 (0.1)
Transplantation rénale	556 (1.1)	42001 (0.1)
Maladies du foie	1227 (2.4)	541533 (1)
Cancers actifs	7223 (14.2)	1262154 (2.4)
Troubles névrotiques et de l'humeur	8212 (16.3)	4231537 (8)
Troubles psychotiques	1147 (2.3)	747047 (1.4)
Démence	1346 (2.7)	610198 (1.2)
Epilepsie	396 (0.8)	276541 (0.5)
Maladie de Parkinson	661 (1.3)	244568 (0.5)
Sclérose en plaques	1145 (2.3)	112864 (0.2)
Maladies auto-immunes (MICI, PR, SPA, autres)	4603 (9.1)	916145 (1.7)
VIH/SIDA	337 (0.7)	144907 (0.3)

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. Caractéristiques des individus utilisateurs de Paxlovid® selon la présence ou non d'un test SARS-CoV-2 concomitant et son résultat

	<u>Total</u>	<u>Pas de test</u>	<u>Positif</u>	<u>Négatif</u>
Caractéristiques	N (%) ou moyen. (SD)	n (%) ou moyen. (SD)	n (%) ou moyen. (SD)	n (%) ou moyen. (SD)
N participants	45086 (100)	16497 (36.6)	26464 (58.7)	2125 (4.7)
Age à l'inclusion	66.7 (16.4)	67.9 (16.4)	66.2 (16.3)	64.2 (17)
Sexe (femmes)	24931 (55)	9108 (55)	14606 (55)	1217 (57)
Vivant en EHPAD	856 (2)	417 (3)	402 (2)	37 (2)
Indice de défavorisation (quintiles)				
1	10545 (23)	4174 (25)	5828 (22)	543 (26)
2	8997 (20)	3192 (19)	5384 (20)	421 (20)
3	8472 (19)	2999 (18)	5127 (19)	346 (16)
4	7271 (16)	2463 (15)	4498 (17)	310 (15)
5	6403 (14)	2195 (13)	3898 (15)	310 (15)
6	3398 (8)	1474 (9)	1729 (7)	195 (9)
Hypertension	23399 (52)	8543 (52)	13844 (53)	1012 (48)
Diabète	8744 (20)	3229 (20)	5107 (19)	408 (19)
Dyslipidémie et hypolipémiants	13218 (30)	4867 (30)	7800 (30)	551 (26)
Maladies coronaires	4813 (11)	1744 (11)	2881 (11)	188 (9)
Insuffisance cardiaque	1507 (3)	570 (3)	861 (3)	76 (4)
Troubles du rythme ou de la conduction cardiaque	4681 (10)	1722 (11)	2752 (10)	207 (10)
Maladies valvulaires	1539 (3)	554 (3)	915 (3)	70 (3)
Artériopathie oblitérante des membres inférieurs	1352 (3)	491 (3)	803 (3)	58 (3)
Accidents vasculaires cérébraux	1855 (4)	765 (5)	1014 (4)	76 (4)
Embolie pulmonaire	394 (1)	147 (1)	232 (1)	15 (1)
Maladies respiratoires chroniques (hors mucoviscidose)	7624 (17)	2581 (16)	4666 (18)	377 (18)
Dialyse chronique	40 (0)	14 (0)	26 (0)	0 (0)
Transplantation rénale	515 (1)	136 (1)	348 (1)	31 (1)
Maladies du foie	1115 (2)	391 (2)	665 (3)	59 (3)
Cancers actifs	6542 (15)	2031 (12)	4204 (16)	307 (14)
Troubles névrotiques et de l'humeur	7221 (16)	2620 (16)	4269 (16)	332 (16)
Troubles psychotiques	986 (2)	381 (2)	539 (2)	66 (3)
Démence	1180 (3)	544 (3)	591 (2)	45 (2)
Epilepsie	352 (1)	134 (1)	202 (1)	16 (1)
Maladie de Parkinson	577 (1)	213 (1)	338 (1)	26 (1)
Sclérose en plaque	1056 (2)	305 (2)	695 (3)	56 (3)
Maladies auto-immunes (MICI, PR, SPA, autres)	4116 (9)	1327 (8)	2607 (10)	182 (9)
VIH/SIDA	291 (1)	106 (1)	169 (1)	16 (1)

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

Annexe 6. Statut vaccinal anti-COVID-19 selon la présence ou non d'un test SARS-CoV-2 concomitant et son résultat

	<u>Total</u>	<u>Pas de test</u>	<u>Positif</u>	<u>Négatif</u>
	N (%) ou moyen. (SD)	n (%) ou moyen. (SD)	n (%) ou moyen. (SD)	n (%) ou moyen. (SD)
N participants	45086 (100)	16497 (36.6)	26464 (58.7)	2125 (4.7)
Dose 1	39947 (89)	14298 (87)	23794 (90)	1855 (87)
Délai moyen en mois	-15.1 (3)	-15.3 (3)	-15 (3)	-14.9 (3.1)
Dose 2	39289 (87)	14043 (85)	23431 (89)	1815 (85)
Délai moyen en mois	-13.7 (3.2)	-14 (3.2)	-13.6 (3.2)	-13.4 (3.5)
Dose 3	35719 (79)	12685 (77)	21438 (81)	1596 (75)
Délai moyen en mois	-8.1 (2.7)	-8.3 (2.6)	-8 (2.8)	-8 (2.8)
Dose 4	13032 (29)	4735 (29)	7701 (29)	596 (28)
Délai moyen en mois	-2.1 (3.8)	-2.2 (3.5)	-2.1 (4)	-2.3 (3.6)
Dose 5	879 (2)	319 (2)	509 (2)	51 (2)
Délai moyen en mois	1.9 (3.6)	2.2 (3.1)	1.7 (3.9)	1.9 (3.3)

Annexe 7. Description de médicaments à risque d'interaction selon la présence ou non d'un test SARS-CoV-2 concomitant et son résultat

Groupe¹	Médicaments	Total N (%) ou moyen. (SD)	Pas de test n (%) ou moyen. (SD)	Positif n (%) ou moyen. (SD)	Négatif n (%) ou moyen. (SD)
N (%)		45086 (100)	16497 (36.6)	26464 (58.7)	2125 (4.7)
Paxlovid contre-indiqué					
	Hypolipémiant: simvastatine	1100 (2)	422 (3)	634 (2)	44 (2)
	Antiarythmiques: amiodarone, flécaïne, dronédarone, propafénone, quinidine	783 (2)	309 (2)	437 (2)	37 (2)
	Antalgiques opiacés: oxycodone	332 (1)	105 (1)	219 (1)	8 (0)
	Anti-inflammatoires non opiacés: colchicine	281 (1)	109 (1)	159 (1)	13 (1)
	Traitements angor/IC: ivabradine, éplérénone	260 (1)	93 (1)	150 (1)	17 (1)
	Anxiolytiques: midazolam, diazépam, clorazépate, estazolam	253 (1)	92 (1)	144 (1)	17 (1)
	Autres: dompéridone	183 (0)	68 (0)	106 (0)	9 (0)
	Antiagrégants: ticagrélor	99 (0)	44 (0)	54 (0)	1 (0)
	Anticancéreux: vénétoclax	95 (0)	28 (0)	56 (0)	11 (1)
	Anticonvulsivants: carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne	92 (0)	35 (0)	54 (0)	3 (0)
	Antipsychotique: quétiapine	63 (0)	23 (0)	35 (0)	5 (0)
	Autres: naloxegol	46 (0)	13 (0)	29 (0)	4 (0)
	Antipsychotique: clozapine	21 (0)	10 (0)	10 (0)	1 (0)
	Antituberculeux: rifampicine	8 (0)	2 (0)	6 (0)	0 (0)
	Autres: dérivés de l'ergot de seigle	4 (0)	1 (0)	3 (0)	0 (0)
Paxlovid non-recommandé					
	Antirétroviraux: maraviroc	4 (0)	1 (0)	3 (0)	0 (0)
	Antihypertenseurs: bisoprolol	3476 (8)	1327 (8)	1980 (7)	169 (8)
	Anticoagulants: apixaban, rivaroxaban	3148 (7)	1193 (7)	1813 (7)	142 (7)
	Anxiolytiques: alprazolam	1472 (3)	520 (3)	882 (3)	70 (3)
	Antidépresseurs: tricycliques	517 (1)	188 (1)	305 (1)	24 (1)
	Antalgiques opiacés: fentanyl	236 (1)	82 (0)	144 (1)	10 (0)
	Anticancéreux: apalutamide ou enzalutamide	33 (0)	21 (0)	12 (0)	0 (0)
	Médicaments de pneumologie: bosentan	22 (0)	7 (0)	14 (0)	1 (0)
	Antirétroviraux: névirapine, efavirenz, étravirine	16 (0)	3 (0)	10 (0)	3 (0)
	Antifongiques: voriconazole	11 (0)	2 (0)	9 (0)	0 (0)

Groupe ¹	Médicaments	<u>Total</u> <u>N (%) ou</u> <u>moyen. (SD)</u>	<u>Pas de test</u> <u>n (%) ou</u> <u>moyen. (SD)</u>	<u>Positif</u> <u>n (%) ou</u> <u>moyen. (SD)</u>	<u>Négatif</u> <u>n (%) ou</u> <u>moyen. (SD)</u>
	Anti-VHC: glécaprévir/pibrentasvir, voxaliprevir	3 (0)	1 (0)	2 (0)	0 (0)
	Paxlovid autorisé si arrêt du médicament				
	Antihypertenseurs: lercanidipine, vérapamil, diltiazem	2068 (5)	741 (4)	1240 (5)	87 (4)
	Anticancéreux: abémaciclib, axitinib, bosutinib, cobimétinib, crizotinib, encorafénib, erlotinib, géfitinib, ibrutinib, nilotinib, olaparib, palbociclib, pazopanib, sunitinib	370 (1)	112 (1)	240 (1)	18 (1)
	Antiarythmiques: digoxine	124 (0)	46 (0)	72 (0)	6 (0)
	Paxlovid possible mais uniquement avec avis du spécialiste				
	Immunosuppresseurs: tacrolimus, ciclosporine, everolimus, sirolimus	737 (2)	207 (1)	489 (2)	41 (2)
	Immunosuppresseurs: mycophénolique acide	671 (1)	189 (1)	448 (2)	34 (2)

IC : insuffisance cardiaque.

¹Selon la définition de la Société Française de Pharmacologie et Thérapeutique. <https://sfpt-fr.org/recospaxlovid>