



HAL
open science

Étude pharmaco-épidémiologique de l'impact de l'épidémie de COVID-19 sur les traitements cardiovasculaires

Clément Mathieu

► **To cite this version:**

Clément Mathieu. Étude pharmaco-épidémiologique de l'impact de l'épidémie de COVID-19 sur les traitements cardiovasculaires. Médecine humaine et pathologie. Université de Bordeaux, 2023. Français. NNT : 2023BORD0042 . tel-04175263

HAL Id: tel-04175263

<https://theses.hal.science/tel-04175263v1>

Submitted on 2 Aug 2023

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

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

THÈSE PRÉSENTÉE POUR OBTENIR LE GRADE DE

DOCTEUR DE

L'UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

ÉCOLE DOCTORALE SOCIÉTÉ, POLITIQUE, SANTÉ PUBLIQUE

Spécialité Pharmacologie, option Pharmaco-épidémiologie, Pharmacovigilance

**Étude pharmaco-épidémiologique
de l'impact de l'épidémie de COVID-19
sur les traitements cardiovasculaires**

Par Clément MATHIEU

Sous la direction du Professeur Antoine Pariente

Soutenue publiquement le 9 Mars 2023

Membres du jury

QUANTIN, Catherine	PU-PH, Université de Dijon Bourgogne	Présidente
SOMMET, Agnès	PU-PH, Université de Toulouse	Rapporteure
TUBERT-BITTER, Pascale	Directrice de recherche, Inserm U1018	Rapporteure
JOUHET, Vianney	Praticien hospitalier, CHU de Bordeaux	Examineur
LEFFONDRE, Karen	Professeure des universités, Université de Bordeaux	Examinatrice
PARIENTE, Antoine	PU-PH, Université de Bordeaux	Directeur de thèse

Unité de recherche

Université de Bordeaux

Inserm U1219 *Bordeaux Population Health Research Center*

Équipe AHead “*Assessing Health in a Digitalizing real-world setting: pharmacoepi and beyond*”

Université de Bordeaux

Site Carreire, Service de Pharmacologie Médicale, Bâtiment 1A, RDC, Case 36

146 rue Léo Saignat

33000 Bordeaux, France

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury,

Monsieur le Docteur Vianney Jouhet

Madame la Professeure Karen Leffondre

Madame la Professeure Catherine Quantin

Madame la Professeure Agnès Sommet

Madame la Directrice de recherche Pascale Tubert-Bitter

Je vous remercie sincèrement de me faire l'honneur d'avoir accepté de juger ce travail de thèse. Veuillez trouver ici l'expression de ma gratitude et de mon profond respect.

À mon directeur de thèse,

Monsieur le Professeur Antoine Pariente

Antoine, je tenais à te remercier pour ces années durant lesquelles tu m'as accordé ta confiance, prouvé ta bienveillance à maintes reprises et apporté des encouragements répétés. Tes connaissances et tes conseils avisés ont été une nouvelle fois de la plus grande aide. Tu m'as permis d'approfondir au maximum mes travaux afin de pouvoir être fier aujourd'hui du travail réalisé, tout cela dans une ambiance bien évidemment studieuse...

À tout le service de pharmacologie,

Je vous suis infiniment reconnaissant pour votre soutien et votre bienveillance durant ces années passées à travailler ensemble. Je tiens à remercier tout particulièrement ceux qui ont contribué, de près ou de loin, à la réalisation de ma thèse. Votre gentillesse et vos attentions, au travail comme hors des murs, m'ont très été précieux.

À Emelyne, à ma famille et amis,

Je ne pourrais finir ces remerciements sans penser à Emelyne, à ma famille et amis dont l'affection, l'amour, le soutien et l'encouragement constants m'ont été d'un grand réconfort et ont contribué à l'aboutissement de ce travail.

RÉSUMÉ

Depuis janvier 2020, la pandémie de COVID-19 a entraîné dans le monde entier la mise en place de mesures de contrôle épidémiques inédites et d'importantes modifications du mode de vie dictées par la nécessité de faire face aux vagues successives de la pandémie.

Le suivi quotidien de l'expansion de la pandémie et de l'efficacité de son contrôle a permis d'évaluer ses conséquences directes sur la santé en termes d'infections, d'hospitalisations, de décès, et à plus long terme d'impact sur l'espérance de vie. Des interrogations ont émergé concernant d'autres impacts de l'épidémie. Ainsi rapidement, une baisse importante du nombre d'hospitalisations pour accidents cardiovasculaires a été constatée pendant les périodes les plus strictes de restriction de la mobilité. Elle a fait craindre une diminution de l'accès aux soins liée à ces restrictions ou à l'embolisation du système de santé par l'épidémie elle-même. Des études publiées ont ensuite démontré que les conséquences sanitaires de la pandémie dépassaient largement les cas décomptés quotidiennement.

S'agissant des maladies cardiovasculaires, une des principales craintes concernant l'impact de la pandémie porte sur un retard de prise en charge ou sur une perte de la continuité des soins pour les patients déjà traités. Dans ces maladies pour lesquelles les traitements jouent un rôle préventif essentiel, l'optimisation et la permanence du traitement sont déterminantes en termes de risque de survenue d'événements.

Dans ce contexte, nous avons souhaité évaluer l'impact de la pandémie sur les traitements médicamenteux de prévention cardiovasculaire en France et avons cherché à en estimer les conséquences sanitaires. Nous avons ainsi utilisé les données issues du Système National des Données de Santé (SNDS).

Dans une première étude, nous avons étudié à l'aide d'analyses de séries chronologiques interrompues l'impact quantitatif potentiel de l'épidémie et des mesures associés sur les traitements cardiovasculaires. Nous avons ainsi mis en évidence un phénomène initial massif de stockage pour ces traitements précédant immédiatement le premier confinement. Par la suite, nous avons observé une diminution de l'utilisation de ces médicaments comparativement à l'attendu durant le premier confinement, avant un retour à un niveau habituel au cours des mois qui ont suivi. Par ailleurs, une augmentation des interruptions de traitement a été observée dès les premières semaines de l'épidémie, parallèlement à une baisse très importante des initiations de traitements, et ce quelle que soit la classe pharmacologique.

Dans une seconde étude, nous avons étudié, toujours à l'aide de séries chronologiques interrompues, l'impact qualitatif potentiel de l'épidémie et des mesures associés sur les traitements cardiovasculaires. Nous nous sommes pour cela intéressés aux interruptions de traitement concernant les médicaments antihypertenseurs et avons retrouvé des résultats rassurants. Malgré un excès du nombre d'interruptions d'antihypertenseurs, l'épidémie de COVID-19 semble n'avoir eu aucun impact significatif ni sur la fréquence de reprise ou de changement de traitement après une interruption, ni sur le délai entre l'interruption et la reprise du traitement après celle-ci. Les caractéristiques de la population ayant présenté des interruptions pendant l'épidémie ne semblaient en outre pas différentes de celles de la population ayant présenté des interruptions avant celle-ci, dans un contexte normal de prise en charge et d'accès aux soins.

Ces résultats étaient rassurants concernant l'impact potentiel que l'épidémie de COVID-19 et des mesures associées auraient pu avoir, via leurs conséquences sur les traitements médicamenteux, sur la santé cardiovasculaire, impact qui a été étudié dans la troisième étude menée dans cette thèse et dans lequel nous avons recherché, dans une étude de cohorte, une modification de l'effet des interruptions des antihypertenseurs liée à l'épidémie de COVID-19 et aux mesures associées.

Mots clés : pharmaco-épidémiologie, traitements cardiovasculaires, COVID-19, SNDS

Titre : Étude pharmaco-épidémiologique l'impact de l'épidémie de COVID-19 sur les traitements cardiovasculaires

Inserm U1219 Bordeaux Population Health Research Center

Équipe AHead "Assessing Health in a Digitalizing real-world setting: pharmacoepi and beyond"

Université de Bordeaux, service de Pharmacologie Médicale – 146 rue Léo Saignat – 33000 Bordeaux, France

ABSTRACT

Since January 2020, the COVID-19 pandemic has led to unprecedented epidemic control measures and major lifestyle changes worldwide to cope with successive waves of the pandemic.

Daily monitoring of the pandemic's spread and the effectiveness of its control has made it possible to assess its direct consequences on health in terms of infections, hospitalisations, deaths and, in the longer term, its impact on life expectancy. Questions have emerged concerning other impacts of the epidemic. For example, a significant drop in the number of hospitalizations for cardiovascular accidents was quickly observed during the most stringent periods of mobility restrictions. This led to fears of reduced access to care due to these restrictions or the embolisation of the health system by the epidemic itself. Subsequently, published studies have shown that the health consequences of the pandemic far exceeded the daily case counts.

In the case of cardiovascular diseases, one of the main fears about the impact of the pandemic is a delay in treatment or a loss of continuity of care for patients already being treated. In these diseases, for which treatment plays an essential preventive role, the optimisation and continuity of treatment are decisive in terms of the risk of events occurring.

In this context, we wanted to assess the impact of the pandemic on cardiovascular preventive drug treatments in France and to estimate the health consequences. We used data from the French National Health Data System (SNDS).

In a first study, we investigated the potential quantitative impact of the epidemic and associated measures on cardiovascular treatments by means of interrupted time series analyses. We found an initial massive stockpiling of these treatments immediately preceding the first lockdown. Subsequently, we observed a decrease in the use of these drugs compared to what was expected during the first lockdown, before a return to a usual level in the months that followed. Furthermore, an increase in treatment interruptions was observed from the first weeks of the epidemic, in parallel with a very significant decrease in treatment initiations, regardless of the pharmacological class.

In a second study, we investigated the potential qualitative impact of the epidemic and associated measures on cardiovascular treatments, again using interrupted time series. For this purpose, we looked at treatment interruptions for antihypertensive drugs and found reassuring results. Despite an excess in the number of interruptions of antihypertensive drugs, the COVID-19 epidemic seems to have had no significant impact on the frequency of resumption or change of treatment after an interruption, nor on the time between the interruption and the resumption of treatment after it. Furthermore, the characteristics of the population that interrupted during the epidemic did not appear to differ from those of the population that interrupted before the epidemic, in a normal context of management and access to care.

These results were reassuring regarding the potential impact that the COVID-19 epidemic and associated measures might have had on cardiovascular health via their consequences on drug therapy, which was investigated in the third study conducted in this thesis, in which we looked for a modification of the effect of antihypertensive drug interruptions related to the COVID-19 epidemic and associated measures in a cohort study

Keywords: pharmacoepidemiology, cardiovascular drugs, COVID-19, SNDS

Title: Pharmacoepidemiological study of the COVID-19 epidemic's impact on cardiovascular treatments

Inserm U1219 Bordeaux Population Health Research Center

AHeaD team "Assessing Health in a Digitalizing real-world setting: pharmacoepi and beyond"

Bordeaux university, Department of medical pharmacology – 146 rue Léo Saignat – 33000 Bordeaux, France

LISTE DES PRINCIPALES ABRÉVIATIONS

ALD : Affection de Longue Durée

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament, et des produits de santé

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ARAII : Antagoniste des Récepteurs de l'Angiotensine II

ATC : *Anatomical Therapeutic Chemical classification system*

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

CCAM : Classification Commune des Actes Médicaux

CIM-10 : Classification Internationale des Maladies, 10^{ème} révision

COVID-19 : *Coronavirus disease 2019*

CNAM-TS : Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés

DCIR : Datamart de Consommation Inter-Régime

HAS : Haute Autorité de Santé

IDM : Infarctus Du Myocarde

IEC : Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion

ITS : *Interrupted Time Series*

MACE : *Major Adverse Cardiovascular Events*

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PMSI : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information

SARS-CoV-2 : *Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*

SCA : Syndrome Coronaire Aigu

SNDS : Système National des Données de Santé

SNIIRAM : Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie

UCM : *Unobserved Components time series Model*

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	4
RÉSUMÉ	5
ABSTRACT	6
LISTE DES PRINCIPALES ABRÉVIATIONS	7
INDEX DES FIGURES	10
INDEX DES TABLEAUX.....	11
1. INTRODUCTION	12
1.1. La pandémie de COVID-19.....	13
1.1.1. <i>Chronologie de l'épidémie et des mesures de contrôles mises en place en France et dans le monde</i> 13	
1.1.2. <i>Conséquences sanitaires directes et indirectes</i>	19
1.2. Les traitements médicamenteux des maladies cardiovasculaires.....	26
1.2.1. <i>Les antihypertenseurs</i>	26
1.2.2. <i>Les hypolipémiantes</i>	30
1.2.3. <i>Les antiagrégants plaquettaires</i>	32
1.2.4. <i>Les antithrombotiques</i>	33
1.3. Les estimations d'impact en santé	36
1.3.1. <i>Séries chronologiques</i>	36
1.3.2. <i>Séries chronologiques interrompues</i>	39
1.3.3. <i>Unobserved Components time series Model</i>	41
1.4. Le Système National des Données de Santé (SNDS).....	42
1.4.1. <i>Structure du SNDS</i>	43
1.4.2. <i>Contenu du SNDS</i>	43
1.4.3. <i>Intérêts et limites du SNDS pour la recherche en pharmaco-épidémiologie</i>	44
1.5. Problématique et objectifs.....	47
1.5.1. <i>Problématique</i>	47
1.5.2. <i>Objectifs de la thèse</i>	47
2. UTILISATION DES TRAITEMENTS CARDIOVASCULAIRES ET ANTIDIABÉTIQUES DURANT L'ÉPIDÉMIE DE COVID-19	49
2.1. Contexte	50
2.2. Préambule méthodologique.....	51
2.3. Utilisation des traitements cardiovasculaires et antidiabétiques durant l'épidémie de COVID-19	52

2.3.1.	<i>Résumé de l'article</i>	52
2.3.2.	<i>Article publié: Impact of the COVID-19 pandemic and its control measures on cardiovascular and antidiabetic drugs use in France in 2020: a nationwide repeated cohort study</i>	54
2.4.	Discussion des principaux résultats et conclusion	78
3.	IMPACT DE L'ÉPIDÉMIE DE COVID-19 SUR LES INTERRUPTIONS DE TRAITEMENTS ANTIHYPERTENSEURS	81
3.1.	Contexte	82
3.2.	Impact de l'épidémie de COVID-19 sur les interruptions de traitements antihypertenseurs	83
3.2.1.	<i>Résumé de l'article</i>	83
3.2.2.	<i>Article soumis (en révision) : Impact of COVID-19 epidemic on antihypertensive drug treatment disruptions: results from a nationwide interrupted time-series analysis</i>	85
3.3.	Discussion des principaux résultats et conclusion	112
4.	INTERRUPTIONS DE TRAITEMENTS ANTIHYPERTENSEURS, RISQUE CARDIOVASCULAIRE, ET EFFET DE L'ÉPIDÉMIE DE COVID-19	115
4.1.	Contexte	116
4.2.1.	<i>Résumé de l'article</i>	117
4.2.2.	<i>Article soumis: Effect of the COVID-19 epidemic on the association between antihypertensive treatment interruption and the risk of major cardiovascular event in France: a nationwide cohort study</i>	119
4.2.3.	<i>Discussion des principaux résultats et conclusion</i>	137
5.	CONCLUSION GÉNÉRALE ET PERSPECTIVES	140
	RÉFÉRENCES	144
	ANNEXES	157

Index des figures

<i>Figure 1. Taux de cas cumulés confirmés de COVID-19 au 1^{er} septembre 2022, pour un million d'habitants</i>	14
<i>Figure 2. Nombre quotidien de nouveaux cas confirmés de COVID-19 jusqu'au 1^{er} septembre 2022, en France.</i>	15
<i>Figure 3. Chronologie des évènements qui ont eu lieu durant la période de l'épidémie de COVID-19 en France</i>	18
<i>Figure 4. Nombre hebdomadaire de décès confirmés du COVID-19 jusqu'au 1^{er} septembre 2022, en France.</i>	19
<i>Figure 5. Taux de sujets hospitalisés pour COVID-19, et décédés, pour 100 000 habitants au 1^{er} septembre 2022, selon chaque région française (Données issues des hôpitaux des établissements médico-sociaux)</i>	20
<i>Figure 6. Nombre quotidien de nouveaux cas confirmés de COVID-19 jusqu'au 1^{er} septembre 2022, en France et ses pays limitrophes.</i>	21
<i>Figure 7. Taux quotidien d'hospitalisation et d'hospitalisation en unité de soins intensifs, avec infection SARS-CoV-2, pour 100 000 habitants, en France</i>	22
<i>Figure 8. Nombre hebdomadaire de passages aux urgences pour suspicion de COVID-19, et taux d'hospitalisation après passage aux urgences, jusqu'au 1^{er} septembre 2022, en France.</i>	23
<i>Figure 9. Illustration des mécanismes d'action des IEC et ARAII</i>	28
<i>Figure 10. Illustration des mécanismes d'action des hypolipémiant</i> s	30
<i>Figure 11. Illustration des mécanismes d'action des antiagrégants plaquettaires</i>	32
<i>Figure 12. Illustration de la cascade de la coagulation</i>	34
<i>Figure 13. Illustration du principe des séries chronologiques interrompues</i>	40

Index des tableaux

<i>Tableau 1. Indications cardiovasculaires des antihypertenseurs</i>	29
<i>Tableau 2. Indications cardiovasculaires des hypolipémiants</i>	32
<i>Tableau 3. Indications cardiovasculaires des anti-agrégants plaquettaires</i>	33
<i>Tableau 4. Indications cardiovasculaires des antithrombotiques</i>	35

1. INTRODUCTION

1.1. La pandémie de COVID-19

1.1.1. Chronologie de l'épidémie et des mesures de contrôles mises en place en France et dans le monde

1.1.1.1. Émergence du virus : Chine, Asie, Europe

Le 31 décembre 2019, les autorités chinoises informent l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) de cas groupés de pneumonies d'étiologie inconnue ; la grande majorité des patients ayant été exposée à des animaux vivants d'un marché de la ville de Wuhan, septième ville la plus importante de la Chine avec 11 millions d'habitants (1). Très rapidement, l'OMS signale 44 patients chinois atteints de cette infection respiratoire, dont 11 dans un état grave.

La responsabilité d'un nouveau coronavirus, le virus 2019-nCoV, dans l'émergence de cette nouvelle maladie respiratoire fut communiquée le 7 janvier 2020 (2). Le 12 février 2020, compte tenu du lien du nouveau virus avec le coronavirus responsable du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS) ayant causé une épidémie en 2002-2003 et d'autres coronavirus apparentés, la dénomination SARS-CoV-2 est attribuée pour qualifier le virus (3). La maladie associée est quant à elle nommée COVID-19 pour Coronavirus Infectious Disease 2019. Le séquençage du génome de SARS-CoV-2 montre une grande similarité avec un virus endémique retrouvé dans des populations de chauves-souris en Chine et également avec certains virus isolés chez le pangolin en Malaisie. Les autorités chinoises annoncent à cet instant qu'il n'y a, alors, aucune preuve que le virus puisse se propager facilement d'une personne à une autre. Appartenant à la famille des coronavirus, le SARS-CoV-2 est cependant considéré susceptible de se propager par inhalation de gouttelettes excrétées lorsque des personnes infectées présentent des symptômes tels que toux ou éternuements (4). Il ne peut également être exclu qu'une personne se contamine en portant ses mains au visage après avoir touché une surface infectée. Afin de juguler l'épidémie, le gouvernement chinois mettra alors en quarantaine plus de 50 millions de personnes au cours du mois de janvier 2020 dans la province de Hubei, épice de l'épidémie (5).

Dans un premier temps, même si un premier cas est très précocement détecté hors de Chine (en Thaïlande le 13 janvier 2020), l'épidémie semble localisée. Rapidement cependant et en dépit des mesures mises en place, l'épidémie évolue et se propage au reste de la Chine puis de l'Asie. À ce stade, elle n'en est toutefois encore qu'à ses débuts.

Le 11 mars 2020, deux mois après la découverte des premiers cas, l'OMS déclare officiellement que l'épidémie de COVID-19 est devenue une pandémie, avec plus de 121 000 cas rapportés

dans le monde (6). Après l'Asie initialement, l'Europe devient courant mars le nouveau foyer central de l'épidémie. En Europe, l'Italie est le premier pays à être touché par l'épidémie au point de voir ses capacités d'accueil hospitalières dépassées. La France, ainsi que tous les pays limitrophes ont été très rapidement atteints. L'épidémie continue ensuite à se déplacer. L'Amérique en deviendra, selon les chiffres fournis par l'OMS, le principal foyer à partir de mai 2020 ; elle est considérée aujourd'hui comme le continent le plus meurtri avec près d'un million de morts. La fréquence de la maladie a cependant été très sous-estimée dans de nombreux pays du fait d'un faible nombre, voire d'une absence, de dépistages. A ce jour en particulier, deux tiers des Africains pourraient avoir été exposés au virus (7,8).

En seulement deux mois, le virus a entraîné une pandémie qui s'est développée sur plus de 190 pays. L'intensité de l'épidémie en termes de nombre de cas par million d'habitants au 1^{er} septembre 2022 est illustrée en *Figure 1*. L'exactitude de la représentation est limitée par les écarts en termes de moyens de diagnostic et de détection existant entre pays, et donc dans la proportion de cas identifiés parmi l'ensemble des cas existants.

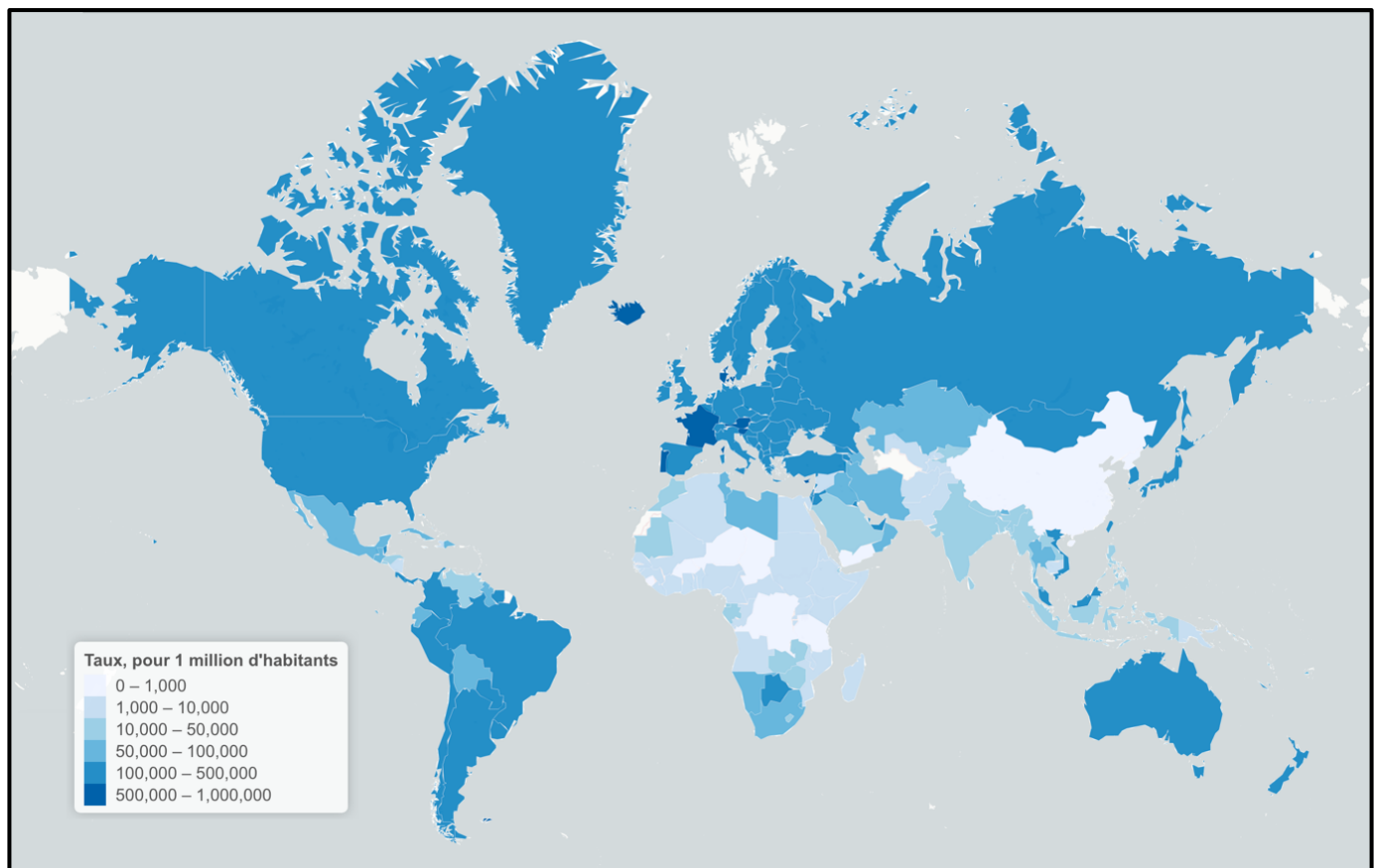


Figure 1. Taux de cas cumulés confirmés de COVID-19 au 1^{er} septembre 2022, pour un million d'habitants

1.1.1.2. Propagation du virus en France

Le 24 janvier 2020, deux premiers cas l'un à Paris et l'autre à Bordeaux, tous deux en provenance de Chine, sont déclarés au Ministère de la santé (9). Il s'agit des premières contaminations recensées en Europe. Un troisième cas est identifié le lendemain, puis un quatrième le 28 janvier qui sera le premier cas nécessitant d'être admis en réanimation.

Après l'apparition de ces cas isolés, la France fait face à la survenue de « clusters », terme adopté de l'anglais et désignant une « grappe » ou un « groupe » de cas. Dans le cadre de la COVID-19, un cluster est défini par l'apparition de trois cas confirmés ou très probables et très proches les uns des autres, que ce soit temporellement, géographiquement ou familialement. Le premier cluster français est identifié à Contamines-Montjoie ; il regroupe cinq malades, tous britanniques et habitants de cette petite commune (10). Ce dernier a été un des seuls foyers à ne pas s'être étendu sur le territoire. D'autres clusters sont rapidement apparus dans toute la France, notamment dans l'est du pays. Le cluster lié au rassemblement évangélique de Mulhouse qui s'est déroulé fin février 2020 est, à ce titre, considéré comme le foyer épidémique majeur de propagation du virus en France. Plusieurs centaines de sujets y auraient contracté le virus avant de le propager ensuite sur le territoire.

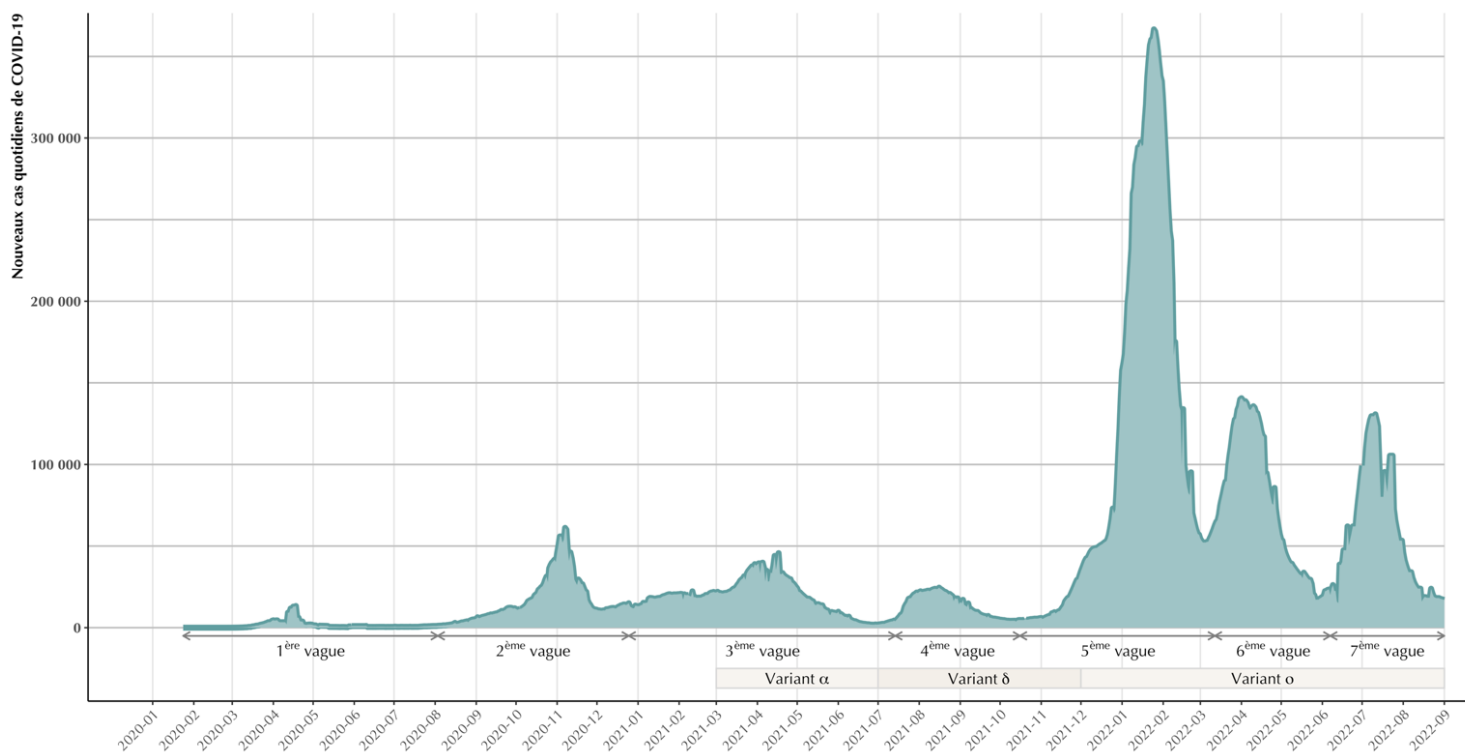


Figure 2. Nombre quotidien de nouveaux cas confirmés de COVID-19 jusqu'au 1^{er} septembre 2022, en France.

L'expansion de l'épidémie à l'ensemble du territoire ne pourra plus alors être empêchée. Initialement majoritairement cantonné au nord et à l'est du pays, elle va progressivement toucher toutes les régions françaises, et officiellement l'ensemble du territoire national le 5 mars 2020 (*Figure 2*). Les contaminations en France ont ensuite progressé au rythme des vagues successives et des variants, atteignant le 1^{er} septembre 2022, plus de 34 millions de déclarations de cas positifs à la COVID-19.

En France comme dans le reste du monde, l'épidémie de COVID-19 n'a pas eu une évolution linéaire ou constante au cours du temps. Illustrée par la Figure 2, le nombre quotidien de nouveaux cas confirmés de COVID-19 a fluctué au rythme de sept vagues entre février 2020 et septembre 2022. L'extension massive de la vaccination à la population française à partir du début de l'année 2021 explique la baisse du nombre de cas confirmés de COVID-19 ainsi que la baisse du nombre de formes graves et de décès comparativement aux premières vagues. L'ampleur des dernières vagues s'explique quant à elle par la décision des autorités françaises de privilégier la liberté de circulation des Français, et donc celle du virus, mais aussi et surtout à un dépistage massif de la population.

L'apparition de ses vagues successives peut être expliquée par la découverte, la survenue et la propagation des variants de COVID-19. Tous les virus, y compris le Sars-CoV-2, évoluent au fil du temps. Ces modifications surviennent suite à des changements (mutations) ou des suppressions (délétions) introduites dans le code génétique du virus. En France, plusieurs variants préoccupants se sont succédés et ont rythmé les différentes vagues : le variant alpha, majoritaire en mars 2021, le variant delta, majoritaire en juillet 2021 et, dernièrement le variant omicron dont la diffusion est aujourd'hui encore croissante (11). Augmentant avec la fréquence des infections, ces modifications du génome confèrent au virus une transmissibilité et une capacité à échapper à la réponse immunitaire de l'hôte plus élevées pouvant expliquer les difficultés à contrôler l'épidémie en France.

Par ailleurs, les mesures de contention mises en place par le gouvernement pour restreindre et limiter l'épidémie ont également joué un rôle sur l'ampleur des différentes vagues.

1.1.1.3. Mesures sanitaires et restrictions pour lutter contre l'épidémie

Face à la propagation du virus, la stratégie initiale eu pour objectif d'étaler la période de progression de l'épidémie et ainsi de préserver les systèmes de santé. Elle fut basée sur la distanciation sociale caractérisée par la mise en place des gestes barrières (suppression des

contacts physiques) et sur la promotion d'une hygiène stricte : lavage des mains fréquent et port du masque obligatoire dans les lieux publics. Ces mesures s'étant avérées insuffisantes, de nouvelles mesures ont été mises en place dès mars 2020 (*Figure 3*).

Celles-ci ont inclus l'interdiction progressive des rassemblements, la fermeture de tous les lieux recevant du public non indispensables (cafés, restaurants, bars, cinémas) puis la fermeture des crèches, écoles, collèges, lycées et universités. Afin de limiter la circulation, le télétravail est ensuite entré en vigueur et pour les professions inéligibles au télétravail, un plan massif de chômage partiel a été mis en place.

Face à l'incessante propagation du virus, le président de la République pris la décision, le 16 mars 2020, d'instaurer un premier confinement au niveau national (12). Du 17 mars au 11 mai 2020, ce confinement a impliqué une restriction des déplacements au strict nécessaire : courses alimentaires, soins et travail lorsque le télétravail n'est pas possible. Deux autres confinements seront mis en place à la fin de l'année 2020 (du 30 octobre au 15 décembre 2020) et au printemps 2021 (du 3 avril au 3 mai 2021) (13,14).

En parallèle, une vaste campagne de vaccination débuta le 27 décembre 2020 auprès de la population, conformément aux recommandations de la Haute autorité de santé (15). La stratégie nationale de vaccination a reposé sur un principe de priorisation des populations-cibles dès le premier trimestre 2021 en fonction de différents critères (âge, présence de facteurs de risque de formes graves, vie en collectivité, professions à risque d'exposition ou de transmission). La stratégie vaccinale mise en place contre la COVID-19 a eu pour objectifs principaux de protéger les populations les plus vulnérables, de faire baisser la mortalité et les formes graves, et de protéger les soignants et le système de soins. Cette stratégie a débouché sur la mise en place d'un passe sanitaire imposé à l'été 2021 pour entrer dans de nombreux lieux publics (16). La France apparaît aujourd'hui comme l'un des pays européens les plus vaccinés. Pour contrer la progression du variant Omicron, le passe sanitaire a été transformé le 24 janvier 2022 en passe vaccinal : pour en bénéficier, les personnes âgées de plus de 16 ans devaient pouvoir présenter un schéma vaccinal complet dont la définition a évolué au cours du temps (17).

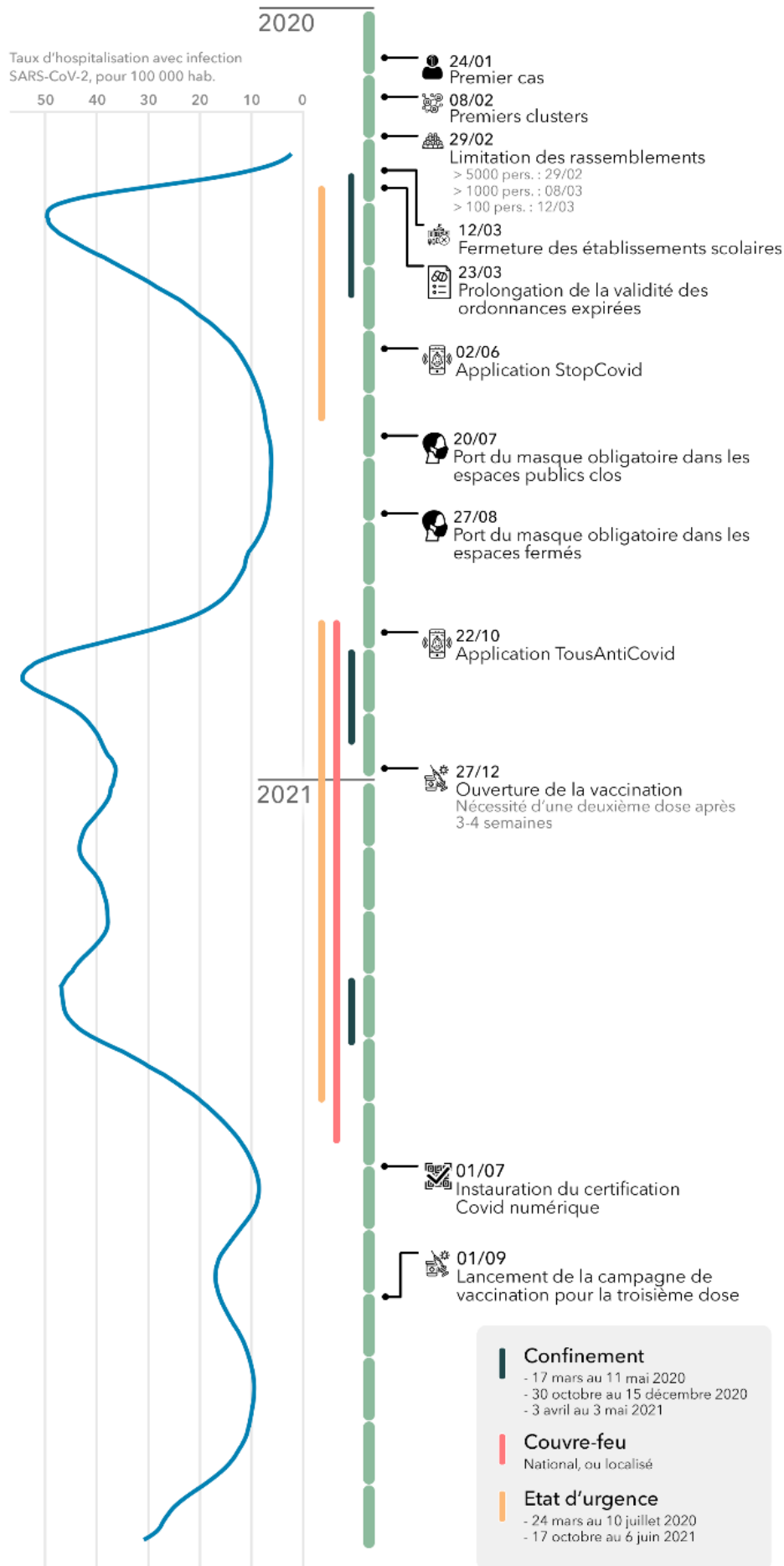


Figure 3. Chronologie des évènements qui ont eu lieu durant la période de l'épidémie de COVID-19 en France

1.1.2. Conséquences sanitaires directes et indirectes

L'émergence de la COVID-19 a entraîné de multiples conséquences, sanitaires bien sûr mais également économiques, environnementales, ou sociales. L'épidémie a désorganisé nos sociétés de manière générale, entraînant de nouvelles stratégies de gestion de la crise sanitaire avec la mise en place de mesures sans précédent ayant pour but d'en contrer les conséquences désastreuses en termes de morbidité et de mortalité.

1.1.2.1. Mortalité

En 2020, le nombre de décès en France a augmenté de 9 % par rapport à 2019 ; cette augmentation correspondait à 55 000 décès supplémentaires et était concentrée sur les périodes des deux premières vagues épidémiques de la COVID-19 en France, au printemps et à l'automne 2020 (18). L'impact de l'épidémie, toujours selon l'Insee, aurait même été plus important sur les deux premières années, de l'ordre de 95 000 décès supplémentaires (19).

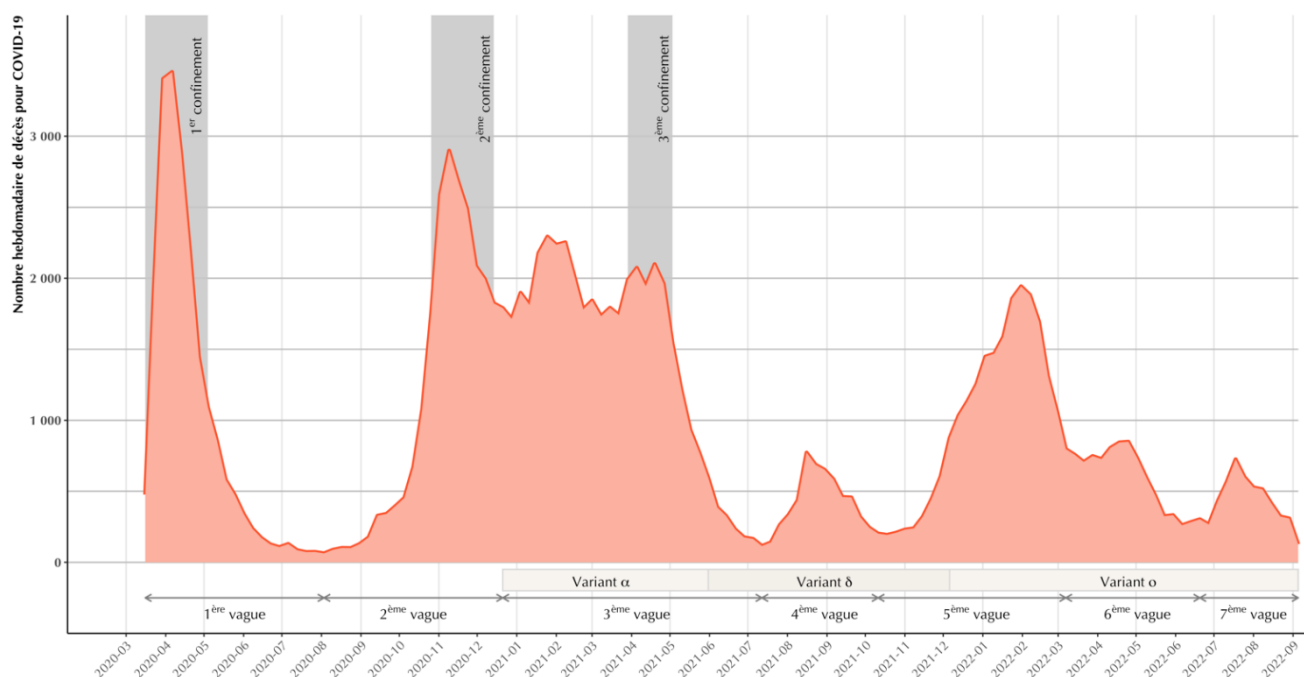


Figure 4. Nombre hebdomadaire de décès confirmés du COVID-19 jusqu'au 1^{er} septembre 2022, en France.

Les données de mortalité issues des certificats de décès Insee, de l'hôpital ainsi que du réseau d'établissements sociaux et médico-sociaux permettent de suivre l'évolution du nombre de décès en France associé à l'épidémie de COVID-19 (*Figure 4*).

Comme indiqué précédemment, l'épidémie de COVID-19 a inégalement touché les régions françaises (*Figure 5*). Parmi les zones les plus touchées en France, en plus de l'Île-de-France très durement impactée, on retrouvait les départements du Nord, des régions Grand-Est et Provence-Alpes-Côte-d'Azur. L'épidémie était particulièrement active dans les régions à forte densité populationnelle, et notamment dans les grandes villes.

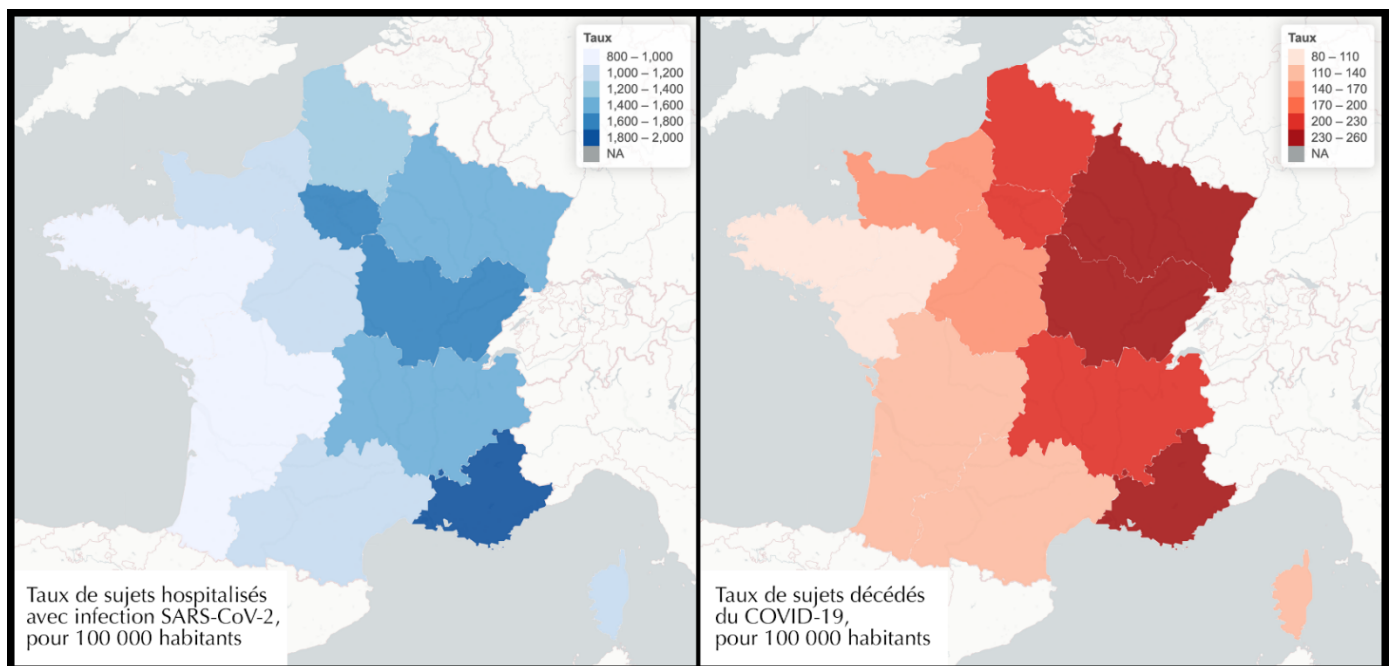


Figure 5. Taux de sujets hospitalisés pour COVID-19, et décédés, pour 100 000 habitants au 1^{er} septembre 2022, selon chaque région française (Données issues des hôpitaux des établissements médico-sociaux).

L'épidémie a également affecté différemment les pays d'Europe (8,20). Le nombre de nouveaux cas quotidiens variait ainsi grandement entre des pays limitrophes de taille de population pourtant comparable et dotés de système de santé jugés également performants (Royaume-Uni, Italie, Allemagne et Espagne ; *Figure 6*). Les vagues épidémiques n'ont pas impacté les pays au même moment, et l'ont fait avec une intensité différente, comme la seconde

vague qui a été très virulente au Royaume-Uni entraînant une surmortalité très importante. A noter qu'une nouvelle fois, les États n'ont pas toujours dépistés l'infection avec des politiques et des moyens comparables, ce qui peut être responsable d'une partie des différences constatées.

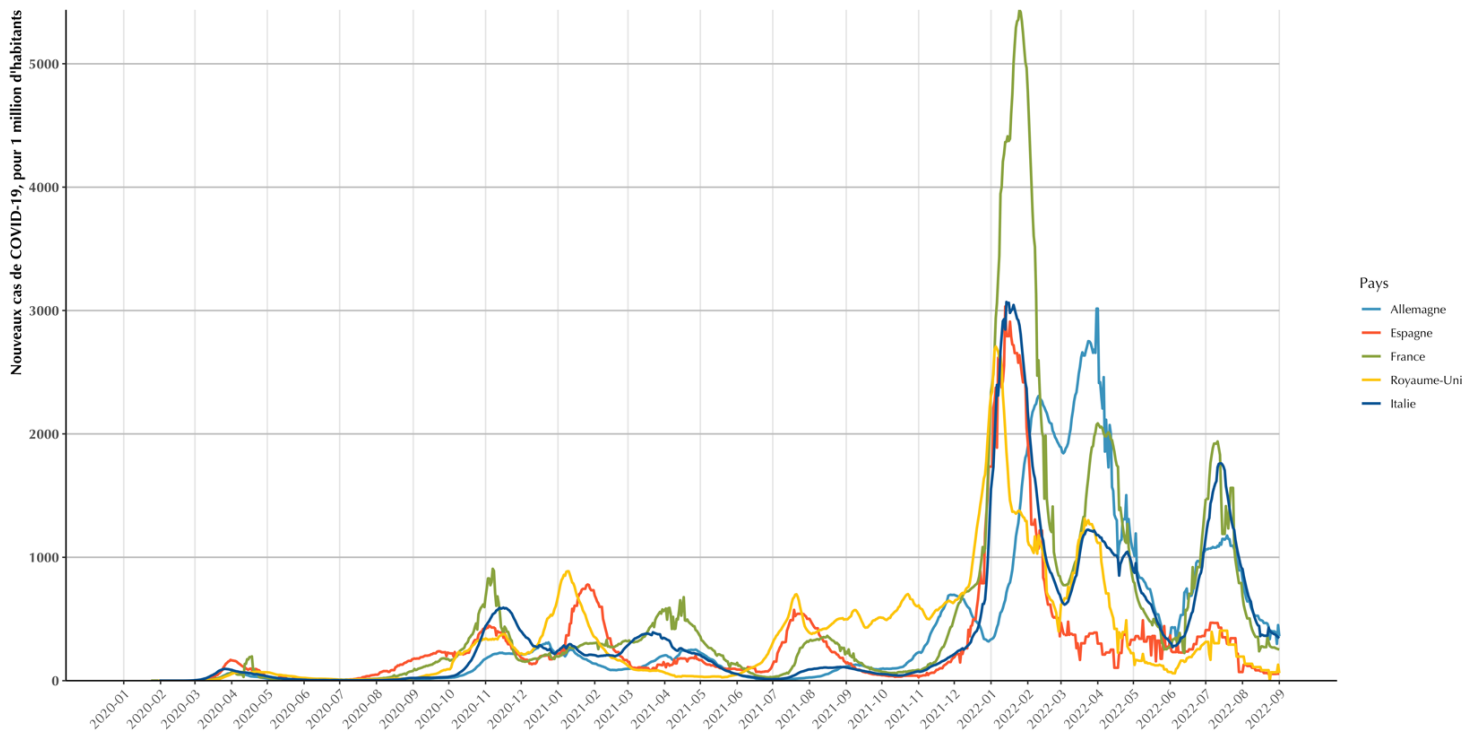


Figure 6. Nombre quotidien de nouveaux cas confirmés de COVID-19 jusqu'au 1^{er} septembre 2022, en France et ses pays limitrophes.

1.1.2.2. Morbidité

Le rapport de l'Agence technique d'information sur l'hospitalisation (ATIH) a fait le point et l'analyse de toute l'activité hospitalière en France durant l'année 2020 (21). Ce rapport a démontré que la COVID-19 ne représentait que 2 % de la totalité des hospitalisations en France pendant l'année 2020. Le rapport détaille également comment la COVID-19 et les mesures prises pour contenir l'épidémie ont pu affecter, parfois très différemment, les différents secteurs hospitaliers en fonction des motifs d'admission. La COVID-19 a principalement affecté les services de pneumologie, de soins intensifs et de réanimation. En 2020, les patients atteints du coronavirus ont ainsi représenté 70 % des hospitalisations pour infections et inflammations respiratoires chez l'adulte. En parallèle cependant, le nombre d'hospitalisations en France a baissé de 11,7 % en 2020 par rapport à 2019. Si les services affectés par le coronavirus ont vu leur activité augmenter (+10 % pour les réanimations, +7 % pour la pneumologie en lien avec

une augmentation de 412 % des hospitalisations pour infections et inflammations respiratoires chez l'adulte), l'annulation de la majorité des interventions a à l'inverse entraîné des baisses d'activité importantes dans la quasi-totalité des services de médecine, chirurgie et obstétrique (21). Ce report des soins a permis au personnel soignant de se concentrer sur l'afflux de patients atteints par le coronavirus, avec pour conséquence des décalages et des retards potentiels de prise en charge pour les autres motifs de soins. Dans un contexte où l'ensemble des conditions de vie a été modifié, au-delà des conditions de recours aux soins, les conséquences de ces décalages et potentiels retards sont difficiles à estimer.

Le système hospitalier français s'est vu affecté par des vagues successives d'infection au SARS-CoV-2, représentées dans les *Figures 7 et 8* illustrant les taux fréquences quotidiennes d'admission en hospitalisation, soins intensifs ou aux urgences. Cette crise sanitaire sans précédent en termes de décès et d'hospitalisations a de ce fait entraîné un engorgement du système qui a profondément et durablement désorganisé les soins, en France comme dans de nombreux autres pays.

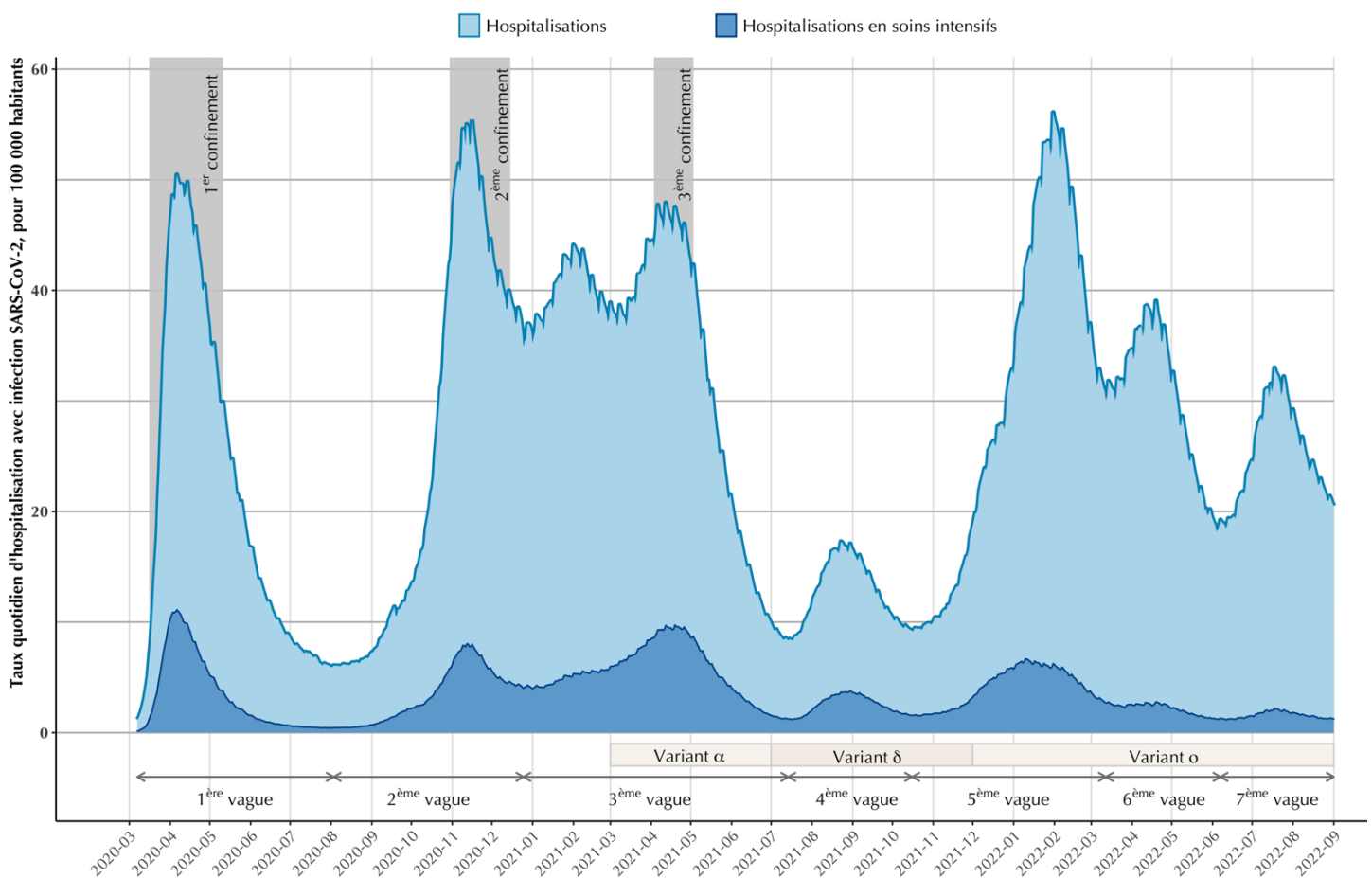


Figure 7. Taux quotidien d'hospitalisation et d'hospitalisation en unité de soins intensifs, avec infection SARS-CoV-2, pour 100 000 habitants, en France

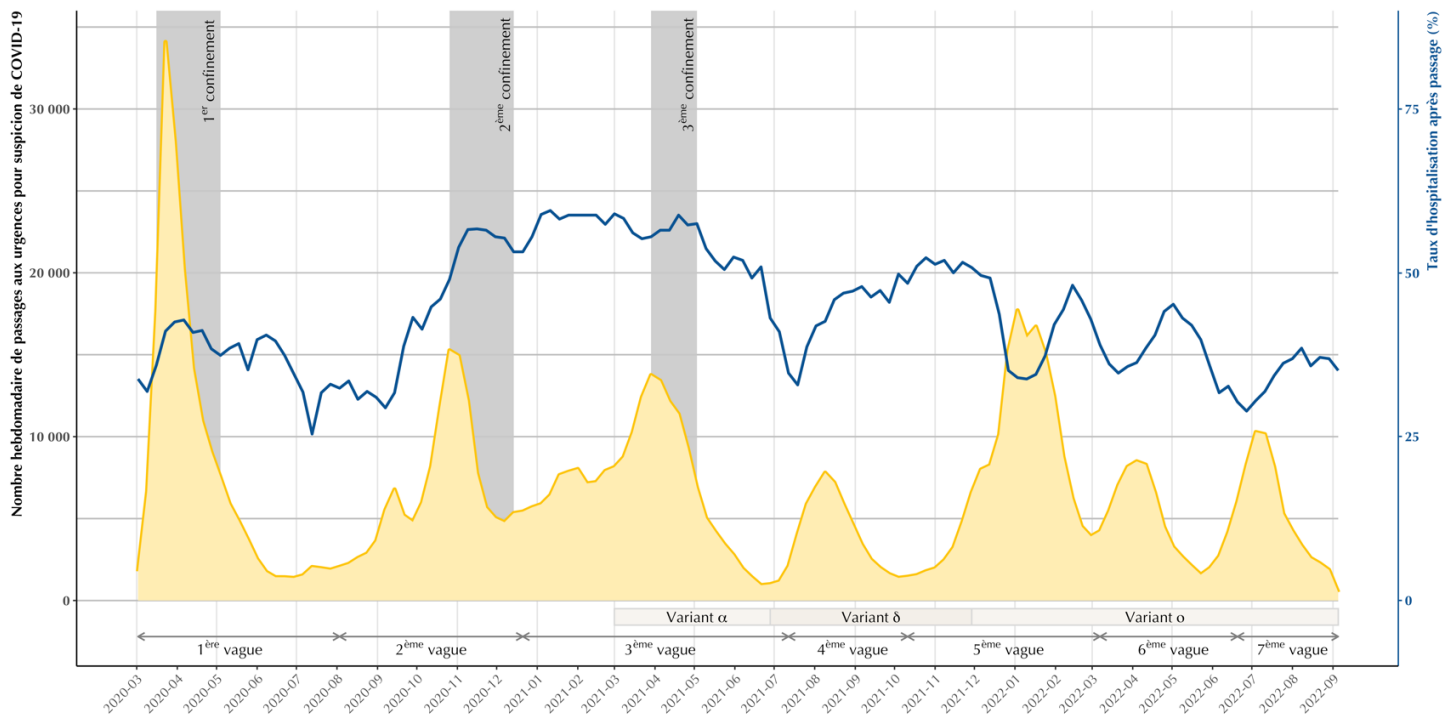


Figure 8. Nombre hebdomadaire de passages aux urgences pour suspicion de COVID-19, et taux d'hospitalisation après passage aux urgences, jusqu'au 1^{er} septembre 2022, en France.

Durant la première vague de COVID-19 par exemple, une diminution importante des hospitalisations pour infarctus a été rapportée, notamment aux États-Unis et en France, avec une chute du nombre des admissions pour infarctus du myocarde, quand d'autres études ont montré une augmentation du nombre d'arrêts cardiaques hors de l'hôpital (22,23). Dans une étude publiée en septembre 2020 (24), Mesnier *et al.* avaient estimé qu'en France, pendant le premier confinement, les admissions hospitalières pour infarctus du myocarde avaient chuté de 30 %. Toutefois, peu d'informations sont disponibles sur la prise en charge et la mortalité extrahospitalière des patients atteints d'infarctus lors de l'épidémie et l'association entre la réduction du nombre d'admissions quotidiennes et l'augmentation d'un nombre de décès d'origine cardiaque hors hôpital n'est pas clairement établie.

L'impact sur la santé mentale et le recours aux soins en psychiatrie a été très différent (25,26). Les multiples confinements mais aussi les difficultés économiques et sociales ont entraîné une augmentation des symptômes dépressifs, anxieux et des addictions, induisant de nouveaux besoins en santé mentale. La plupart des structures extrahospitalières, notamment les hôpitaux de jour, ont fermé. Les services d'hospitalisation ont adapté leur fonctionnement et la prise en charge des patients : placement ou maintien à l'hôpital réservé aux patients qui en avaient impérativement besoin, permissions de sortie limitées ou annulées, unités pour malades

COVID, etc. (27). Ainsi, si les hospitalisations pour motif psychiatrique ont baissé en fréquence durant le premier confinement, elles ont augmenté par la suite dès la fin du mois de juin 2020. Les services de santé mentale ont alors vu affluer, après le premier confinement, des patients qui avaient renoncé à leurs soins pendant cette période (28). Leur pathologie s'était parfois aggravée.

1.1.2.3. Désorganisation du système de soins

Le système de soins en France, comme dans tout autre pays, a été mis en difficulté et a dû faire face à des arrivées massives de patients, surchargeant ainsi le système de santé. En temps normal, les services de réanimation comptent environ 5 000 places sur l'ensemble de la France. Ces services, qui prennent en charge les patients dans un état critique, ont été surchargés durant les différentes vagues de l'épidémie. Malgré la volonté d'adaptation du système de soins en augmentant le nombre de places disponibles pour les patients, plus de 100 000 patients ont été hospitalisés en unité de soins critiques pour une infection par le coronavirus SARS-CoV-2 au cours des trois premières vagues. Il s'agit d'un chiffre très élevé en comparaison des 20 000 patients pris en charge en soins critiques pour une infection par la grippe entre 2014 et 2019 (29).

Afin de réduire l'embolisation des hôpitaux, les autorités françaises ont mis en place plusieurs circulaires au cours de l'épidémie. Les capacités en soins critiques ont nettement augmenté en 2020, portées par la hausse des lits en réanimation (30). En revanche, le nombre de lits de surveillance continue a diminué, cela notamment du fait de la reconversion de certains de ces lits au profit de la capacité d'accueil en réanimation ou en soins intensifs dans le contexte de la crise sanitaire. Le coronavirus ne se diffusant pas de manière homogène sur les territoires, certains hôpitaux ont été débordés, notamment durant la première vague, appelant parfois des renforts d'hôpitaux moins impactés. Des transferts de patients pour alléger les services en réanimation ont aussi été réalisés, depuis notamment l'Île-de-France ou le Grand-Est.

Du fait de l'épidémie de COVID-19 et des différents confinements, le nombre de séjours hospitaliers hors COVID-19 a diminué de 13% par rapport à 2019 (21,31). En 2020, 10,4 millions de personnes ont été hospitalisées en court séjour, dont environ 2 % pour une infection à SARS-CoV-2 pour un total de 15,9 millions de séjours. Cette baisse inédite du nombre de séjours est davantage concentrée sur la première vague de l'épidémie (-52,9 %). Elle n'est pas uniforme géographiquement, puisque les régions de l'est et du nord de la France, plus touchées lors de la première vague, ont connu une diminution plus importante que les autres (31).

Ce recul est davantage marqué en 2020, chez les enfants de 2 à 14 ans (-22,6 %) et pour les séjours liés à des motifs ORL (-31,6 %), maladies infectieuses (-28,1 %) et maladies de l'appareil respiratoire (hors COVID-19) avec une baisse de 26,9 %, ce qui est probablement dû à l'application des mesures sanitaires et des gestes barrières. Troisième plus forte contribution à la baisse globale du nombre de séjours (derrière les maladies de l'appareil digestif et de l'appareil respiratoire), les hospitalisations pour prise en charge de maladies cardiovasculaires ont, elles aussi, connu une nette baisse (-10,8 %). C'est le cas notamment des séjours pour accidents vasculaires cérébraux et infarctus du myocarde.

Les séjours de chirurgie (-15,5 %) et les séjours pour actes et procédures peu invasifs (-14,8 %) ont diminué plus fortement que les séjours médicaux (-9,2 %) en 2020, notamment en raison de la déprogrammation des soins considérés comme non urgents. L'ATIH indiquait dans un rapport ayant pour objectif d'évaluer ces déprogrammations que près de deux millions d'hospitalisations ont été annulées dans les établissements publics et privés, entre les mois de mars et juin 2020 (32). Par ailleurs, un demi-million de consultations médicales importantes ont été décommandées, dont certaines concernaient le suivi de patients victimes d'un infarctus ou d'un accident vasculaire cérébral.

En plus de la déprogrammation forcée des interventions, les patients ont également renoncé à la prise de soins, en ville comme à l'hôpital selon la Fédération hospitalière de France (FHF) (33). Dans les 39 établissements de l'Assistance Publique – Hôpitaux de Paris (AP-HP), les admissions aux urgences ont ainsi chuté de 45 % pour les adultes durant le premier confinement et de 70 % pour les enfants par rapport à la même période en 2019 (34). Cette baisse a été observée sur les différentes vagues épidémiques. Elle peut en partie s'expliquer par les changements de mode de vie (baisse de la traumatologie, limitation de nos déplacements), de la fermeture des écoles, ou par les déplacements des habitants hors des villes durant les confinements. Elle est cependant aussi vraisemblablement due au comportement des patients eux-mêmes, soit désireux d'éviter de surcharger les services d'urgence, soit craignant de contracter une infection à SARS-CoV-2 à l'hôpital. La fréquentation des cabinets de médecins généralistes a aussi diminué de 40 % durant le premier confinement selon l'Assurance Maladie, même en comptabilisant les téléconsultations (35,36).

Afin de limiter les ruptures de soins, même temporaires, les autorités ont déposé un arrêté permettant aux assurés disposant d'une ordonnance périmée de continuer à se voir délivrer leurs médicaments à titre exceptionnel par le pharmacien dans le cadre de l'état d'urgence sanitaire (37). Cette mesure dérogatoire visait à prolonger les délivrances concernant les traitements

délivrés en cas de maladie chronique, les contraceptifs oraux, certains traitements de substitution aux opiacés et les soins infirmiers.

1.2. Les traitements médicamenteux des maladies cardiovasculaires

1.2.1. Les antihypertenseurs

Les bêtabloquants

Les bêtabloquants constituent une famille hétérogène d'antagonistes compétitifs spécifiques des récepteurs β -adrénergiques d'utilité majeure dans le traitement des maladies cardiovasculaires. En inhibant les récepteurs β_1 -adrénergiques cardiaques, les bêtabloquants vont provoquer diminution de la contractibilité cardiaque (effet inotrope négatif), et une diminution de la fréquence cardiaque au repos et surtout à l'effort (effet chronotrope négatif). Il résulte de ces deux actions une diminution du débit cardiaque et du travail du myocarde, entraînant une diminution de la tension artérielle et des besoins myocardiques en oxygène.

Les bêtabloquants ont de nombreuses indications et sont principalement utilisés en cardiologie (*Tableau 1*). Ils sont généralement équivalents aux autres antihypertenseurs dans la prévention des événements cardiovasculaires majeurs, mais ont une moindre efficacité dans la prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC). Bien qu'utilisés dans certains cas en première intention chez les patients hypertendus, les bêtabloquants ne représentent plus une thérapeutique de première ligne dans ce traitement. Il a été montré que les bêtabloquants peuvent aider à améliorer les situations d'angor, d'arythmies cardiaques, ou d'insuffisance cardiaque. Ils sont aussi notamment indiqués dans la prévention secondaire d'infarctus du myocarde.

Les effets indésirables graves des bêtabloquants, majoritairement explicables par leurs propriétés pharmacodynamiques, sont relativement peu fréquents si les contre-indications sont respectées. Ils peuvent par exemple décompenser une insuffisance cardiaque chez les patients dont l'activité cardiaque est fortement dépendante de la stimulation sympathique par diminution de la contractibilité cardiaque, ou aggraver un asthme. Ils peuvent également provoquer plus fréquemment une bradycardie, des troubles nerveux centraux tels que des insomnies, ou encore masquer la perception des symptômes d'hypoglycémie. Enfin, un traitement par bêtabloquant ne doit jamais être arrêté brutalement en raison d'un risque d'effet rebond, les doses sont donc diminuées progressivement avant l'arrêt.

Les inhibiteurs calciques

Les inhibiteurs calciques agissent au niveau des canaux calciques voltage-dépendants en freinant l'entrée de calcium dans les cellules musculaires lisses et les cardiomyocytes et en diminuant ainsi la capacité de contraction des tissus correspondants.

Les inhibiteurs calciques sont répartis en deux grands groupes selon leurs sites d'actions, les médicaments à effets vasculaires prédominants, et les médicaments ayant des effets myocardiques prédominants.

Tous se fixent sur les canaux calciques voltage-dépendants lents, dits de type L, lesquels sont ainsi inactivés. Les premiers ont ainsi un effet vasodilatateur artériel entraînant une baisse de la pression artérielle sans modification du rythme cardiaque. Les seconds ont de plus un effet inotrope négatif et ralentissent ainsi la fréquence cardiaque.

Ils sont indiqués dans le traitement de troubles cardiaques tels que l'angor, l'hypertension artérielle et certains troubles du rythme cardiaque (*Tableau 1*). Ils sont souvent utilisés en association avec d'autres médicaments comme les bêtabloquants ou les diurétiques.

Les effets indésirables des inhibiteurs calciques dépendent de leur tropisme. On retrouve parmi eux des céphalées, des œdèmes des membres inférieurs et des troubles du rythme à type de bloc auriculo-ventriculaire.

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) sont des médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine-aldostérone, système régulant la pression artérielle (*Figure 9*). Plus précisément, les IEC bloquent la conversion de l'angiotensine I en angiotensine II par l'enzyme de conversion, inhibant ainsi les effets liés à la synthèse de l'angiotensine II et en particulier ses effets vasoconstricteurs et de rétention hydrosodée. De plus, ils augmentent les concentrations de bradykinine, molécule aux propriétés vasodilatatrices. Ils induisent ainsi une réduction de la tension générée par la paroi du ventricule gauche lors de l'éjection du sang, ou encore du débit cardiaque.

Ils sont notamment utilisés dans le traitement de l'hypertension artérielle, de la maladie coronaire et de l'insuffisance cardiaque chronique. Les effets indésirables fréquemment observés sont l'hypotension orthostatique, ou une toux liée à l'accumulation de bradykinine (Tableau 1).

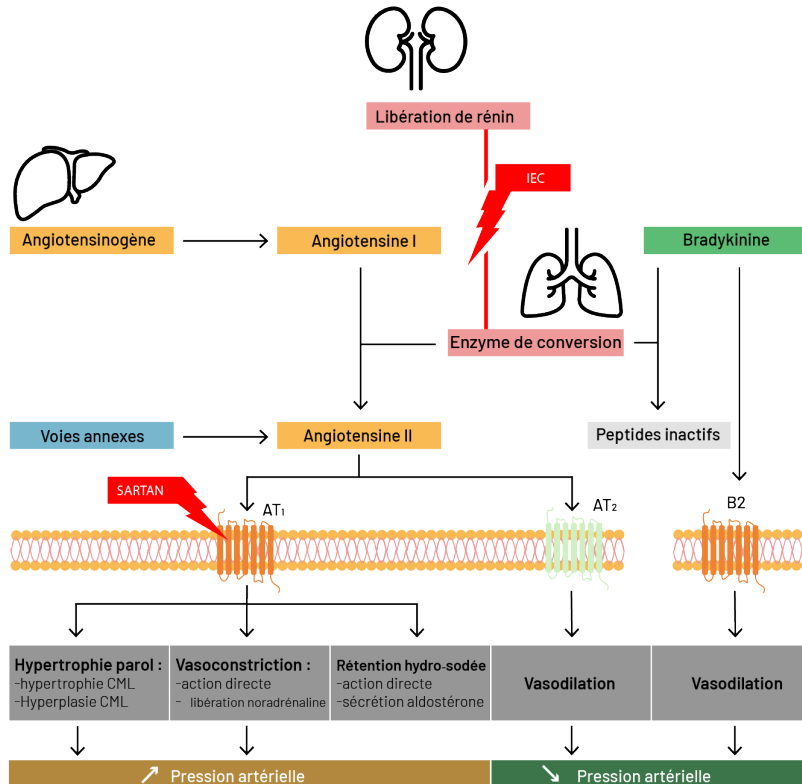


Figure 9. Illustration des mécanismes d'action des IEC et ARAII

Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II

Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAII) ou sartans bloquent l'effet de l'angiotensine II au niveau des récepteurs AT1 de l'angiotensine (Figure 9). Leurs effets sont comparables à ceux des inhibiteurs de l'enzyme de conversion mais ils n'en présentent pas les effets liés à l'accumulation de bradykinines. En bloquant les effets de l'angiotensine II sur les récepteurs AT1, les ARAII entraînent un relâchement des vaisseaux sanguins, ce qui diminue la pression artérielle.

Ils sont principalement utilisés pour traiter l'hypertension artérielle et l'insuffisance cardiaque (Tableau 1). Ils agissent aussi bien que les IEC contre l'hypertension artérielle, mais sont utilisés davantage pour les personnes ayant présenté un effet indésirable avec les IEC.

Dans les premiers temps de la pandémie à COVID-19, ces médicaments, comme les IEC, ont fait l'objet d'une attention particulière. Rapidement en effet, des études ont montré que le SARS-CoV-2 pénètre dans les cellules humaines par la liaison de sa protéine spike à la forme

membranaire de l'enzyme de conversion de l'angiotensine II (38). Or des études menées chez l'animal ont suggéré que les IEC et les ARAII pourraient augmenter l'expression de l'enzyme de conversion de l'angiotensine II, ce qui aurait augmenté la disponibilité des molécules cibles pour le SARS-CoV-2. Des hypothèses ont alors été émises selon lesquelles les IEC et les ARAII auraient pu aggraver la maladie chez les patients atteints de COVID-19 (39–43). Elles ont pu être écartées dès le début de l'été 2020 (44–47). Les autres classes de médicaments à indication cardiovasculaire ou métabolique n'ont jamais été l'objet d'hypothèses similaires ; la seule autre classe médicamenteuse ayant été mise à l'index ayant été celle des anti-inflammatoires non stéroïdiens (48).

Les diurétiques thiazidiques et dérivés

Les diurétiques ont pour objectif d'augmenter l'élimination urinaire d'eau et d'ions, principalement le sodium et le potassium. On les utilise pour lutter contre la rétention hydrosodée dans l'insuffisance cardiaque ou comme antihypertenseurs (*Tableau 1*). Les diurétiques thiazidiques inhibent la réabsorption de chlorure de sodium, augmentent l'excrétion urinaire de potassium, de magnésium, et réduisent la calciurie en augmentant la réabsorption de calcium.

Tableau 1. Indications cardiovasculaires des antihypertenseurs

Classe pharmacologique	Indications
Bétabloquants	<i>Hypertension artérielle Ischémique myocardique (Angor, Infarctus du myocarde (IDM) en phase aiguë, Post-IDM) Troubles du rythme (tachycardie, fibrillation auriculaire, extrasystole) Insuffisance cardiaque chronique Cardiomyopathies obstructives</i>
Inhibiteurs calciques	<i>Angor Hypertension Troubles du rythme (tachycardie) Post-IDM (si contre-indications aux bêta-bloquants et en l'absence d'insuffisance cardiaque)</i>
IEC	<i>Hypertension artérielle Insuffisance cardiaque (réduction des œdèmes) Infarctus du myocarde (IDM) en phase aiguë, Post-IDM</i>
ARAII	<i>Hypertension artérielle Insuffisance cardiaque (si contre-indications aux IEC, ou en association aux IEC)</i>
Diurétiques thiazidiques et dérivés	<i>Hypertension artérielle Insuffisance cardiaque chronique</i>

1.2.2. Les hypolipémiants

Les médicaments hypolipémiants agissent à plusieurs niveaux du transport et du métabolisme des lipides. Les molécules les plus utilisées sont les statines qui ont une action hypocholestérolémiante en inhibant la synthèse hépatique du cholestérol, et les fibrates qui ont une double action, hypotriglycéridémiante et hypocholestérolémiante.

Les lipides jouant un rôle important dans l'organisme sont les acides gras, les triglycérides et les stérols. Parmi ces derniers, le cholestérol est le précurseur des hormones stéroïdiennes et des acides biliaires. C'est aussi un constituant essentiel des membranes cellulaires. Comme les principaux lipides de l'organisme, le cholestérol ne circule pas sous forme libre mais sous forme de complexes avec les lipoprotéines, transportés par voie exogène (cholestérol d'origine alimentaire) ou par voie endogène (cholestérol synthétisé dans le foie).

Ces médicaments sont donc destinés à normaliser les taux de lipides sanguins. Les lipides concernés sont donc ici le cholestérol et les triglycérides.

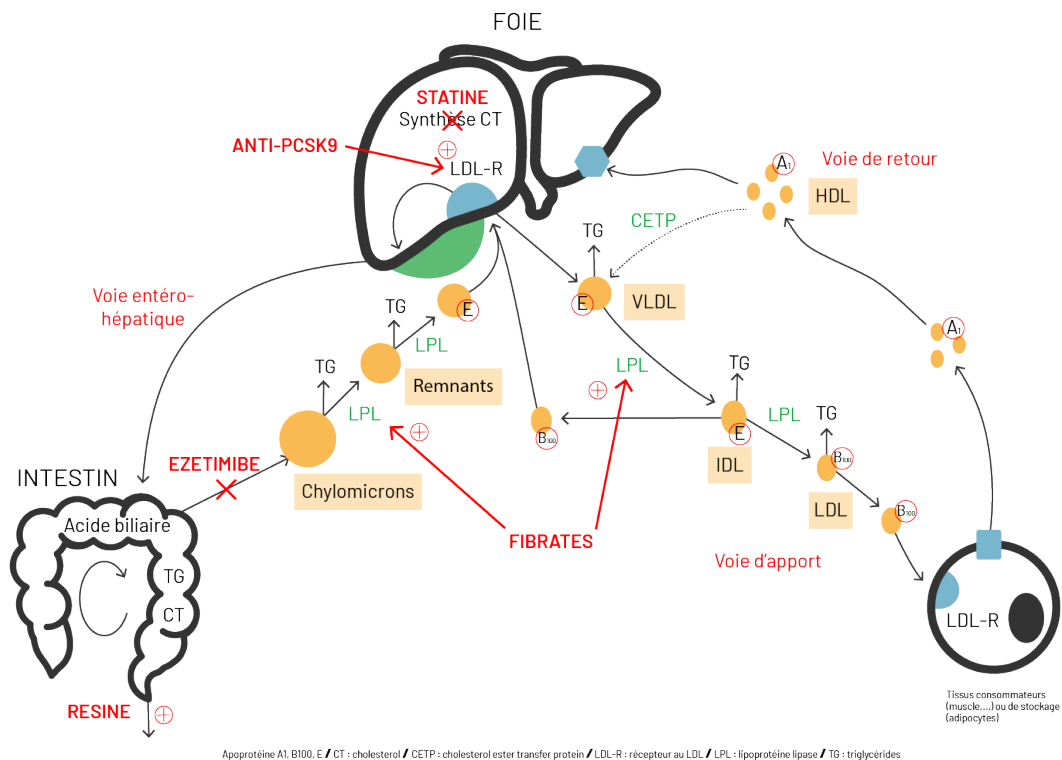


Figure 10. Illustration des mécanismes d'action des hypolipémiants

Les statines

Les statines sont efficaces dans la diminution du taux de cholestérol dans le sang, en particulier le taux de LDL-cholestérol. Elles diminuent le risque de survenue (prévention primaire) ou de récurrence (prévention secondaire) de maladies résultant du rétrécissement ou de l'occlusion d'artères (infarctus du myocarde, angine de poitrine, artériopathie oblitérante des membres inférieurs, accident vasculaire cérébral).

Les statines diminuent la synthèse de cholestérol en inhibant de l'HMG CoA réductase, qui est une enzyme clé de la synthèse du cholestérol au niveau du foie, en convertissant l'HMG en acide mévalonique.

Les principaux effets indésirables sont hépatiques à type de cytolysse, musculaires à type de douleurs musculaires ou de lyse musculaire, ou rénaux, les atteintes musculaires importantes pouvant se compliquer d'insuffisance rénale aiguë.

Les autres hypolipémiants

Les fibrates sont des agonistes des récepteurs PPAR α , exprimés principalement dans les tissus qui présentent un catabolisme important des acides gras, comme le foie ou les muscles. Ils activent la dégradation hépatique des acides gras. Par ailleurs, ils entraînent également l'activation de la lipoprotéine lipase (LPL) qui a pour conséquence une action hypotriglycéridémisante, et par augmentation de la synthèse de l'apoprotéine A1, une élévation du HDL-cholestérol. Ainsi les fibrates ont pour indications, une hypertriglycéridémie sévère ainsi que l'hypercholestérolémie mixte, en association avec une statine ou seuls si contre-indications aux statines.

L'ézétimibe réduit l'absorption du cholestérol alimentaire par l'inhibition du transporteur spécifique *NPC1L1* situé à la surface des entérocytes (cellules absorbant les lipides). Cette propriété n'affecte donc pas la résorption des triglycérides ou des acides biliaires, entraînant donc une diminution des apports de cholestérol au niveau du foie. Cela se traduit par une augmentation de l'expression des récepteurs LDL. L'ézétimibe est souvent associé aux statines ; en effet, la réduction de la synthèse hépatique par les statines et l'inhibition de l'absorption du cholestérol par l'ézétimibe ont un effet synergique sur la diminution du cholestérol. Ils sont donc indiqués dans l'hypercholestérolémie.

Les indications des hypolipémiants sont multiples, et dépendent de leurs effets différents sur le profil lipidique et du niveau de risque cardiovasculaire du patient (*Tableau 2*).

Tableau 2. Indications cardiovasculaires des hypolipémiants

Classe pharmacologique	Indications
Statines	<i>Hypercholestérolémie isolée, ou associée à une hypertriglycéridémie</i> <i>Prévention primaire des accidents vasculaires et IDM</i>
Fibrates	<i>Hypertriglycéridémie sévère</i>
Ézétimibe	<i>Hypercholestérolémie</i>

1.2.3. Les antiagrégants plaquettaires

Les thrombus artériels ou veineux sont responsables dans l'athérosclérose d'évènements cliniques tels que syndrome coronaire aigu ou accident vasculaire cérébral. Ils sont composés d'agrégats plaquettaires, et d'un réseau de fibrine dans lequel sont emprisonnés des érythrocytes. Pour former ce thrombus, plusieurs mécanismes rentrent en jeu : une augmentation de la synthèse de thromboxane A₂ à partir de l'acide arachidonique ; une activation des récepteurs plaquettaires P2Y₁₂ par fixation de l'adénosine diphosphate (ADP) ; la synthèse de fibrinogène responsable des ponts inter-plaquettaires qui se fixent sur le récepteur GPIIb/IIIa présents à la surface des plaquettes.

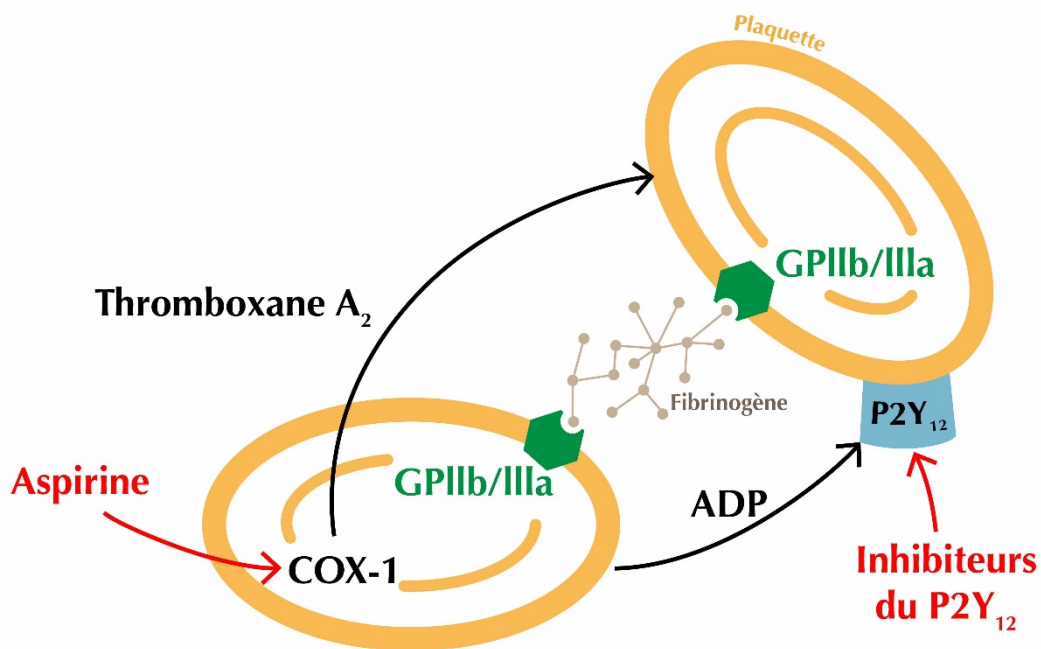


Figure 11. Illustration des mécanismes d'action des antiagrégants plaquettaires

Les principaux antiagrégants plaquettaires agissent sur ces différents mécanismes (

Figure 11) :

- Les inhibiteurs des cyclo-oxygénases 1 (COX-1), représentée par l'aspirine (acide acétylsalicylique), agissent en inhibant de manière irréversible les COX-1. Cela a pour conséquence d'inhiber la synthèse plaquettaire de thromboxane A2 pro-agrégante.
- Les inhibiteurs des récepteurs à l'ADP sont des pro-drogues, ils nécessitent une biotransformation hépatique pour fonctionner. Ils agissent en se fixant de manière irréversible aux récepteurs plaquettaires P2Y₁₂. Cela entraîne une diminution de la fixation de l'ADP sur ce récepteur, et diminue ainsi l'expression du récepteur GPIIb/IIIa à la surface de la plaquette, limitant l'adhésion de plaquettes entre elles. Ils ont un effet dose-dépendant et irréversible.

Les agents antiplaquettaires sont utilisés essentiellement en prévention primaire ou secondaire des complications thromboemboliques artérielles, comme les accidents vasculaires cérébraux ischémiques, les coronaropathies pendant et après la phase aiguë, et les artériopathies des membres inférieurs (Tableau 3).

Tableau 3. Indications cardiovasculaires des anti-agrégants plaquettaires

Classe pharmacologique	Indications
Inhibiteurs des COX-1	<i>Prévention secondaire après un premier accident ischémique myocardique, ou cérébral lié à l'athérosclérose</i> <i>Traitement d'urgence des accidents ischémiques myocardiques ou cérébraux</i>
Inhibiteurs des récepteurs à l'ADP	<i>Prévention secondaire des thromboses artérielles (AVC ; IDM ; SCA ; AOMI) après un premier accident cérébral lié à l'athérosclérose</i> <i>Prévention des accidents ischémiques coronariens chez les patients souffrants d'artériopathies oblitérantes des membres inférieurs (AOMI)</i> <i>Prévention des thromboses de stents</i>

Les principales contre-indications et les principaux effets indésirables de ces médicaments concernent le risque d'accidents hémorragiques associé à leur utilisation.

1.2.4. Les antithrombotiques

Les médicaments antithrombotiques, incluent les antiagrégants plaquettaires vu ci-dessus, mais aussi les anticoagulants comprenant les héparines et les anticoagulants oraux directs (AOD),

les antivitamines K. Ces derniers agissent au niveau de la cascade de coagulation (*Figure 12*). Les héparines étant délivrées uniquement à l'hôpital ne feront pas l'objet d'une description dans ce manuscrit.

La coagulation est un des mécanismes aboutissant à la formation d'un thrombus ou caillot de fibrine, afin de limiter une hémorragie. Elle aboutit de la transformation du fibrinogène en fibrine, molécule permettant de créer le maillage des plaquettes et globules rouges lors de la cicatrisation. Cette transformation est assurée par 13 facteurs de la coagulation, protéines sanguines inactives qui sont activées par des réactions enzymatiques en cascade. On peut identifier trois grandes étapes dans cette cascade : (i) L'activation du facteur *X* en *Xa* ; (ii) La formation de thrombine *IIa* à partir de pro-thrombines *II* par un complexe enzymatique incluant le facteur *Xa* ; (iii) La fibrinoformation qui consiste en la transformation du fibrinogène soluble *I* en fibrine insoluble *Ia* par la thrombine *IIa*.

Cette cascade entraîne donc la formation de fibrine, permettant à l'origine de renforcer l'agrégat plaquettaire et ainsi former un caillot insoluble.

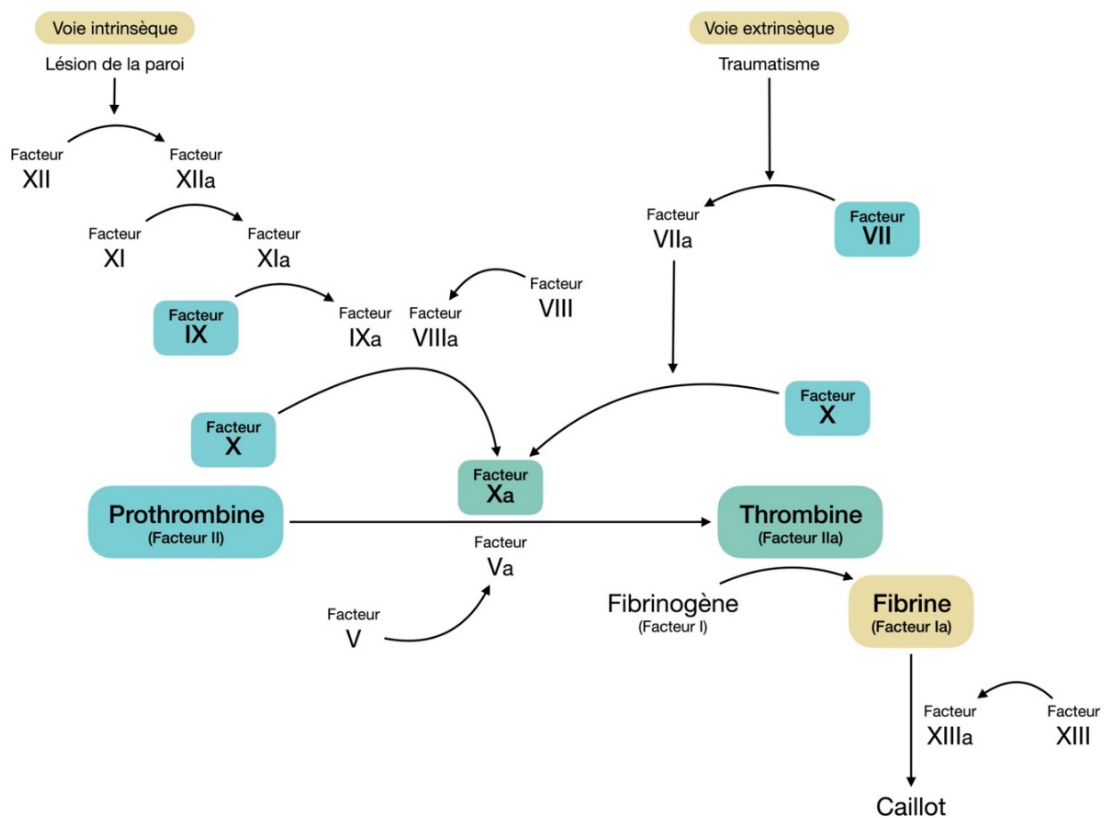


Figure 12. Illustration de la cascade de la coagulation

Plusieurs médicaments sont disponibles pour limiter la formation de fibrine.

Les anticoagulants oraux directs

Les AOD permettent de traiter les thrombus qu'ils soient d'origine artério-embolique ou veineux. Les AOD ont deux cibles : (i) il existe des inhibiteurs directs sélectifs du facteur *Xa* qui ne font pas intervenir le facteur anti-thrombine (*IIa*) ; (ii) et des inhibiteurs directs de la thrombine (*IIa*).

Ces traitements sont prescrits dans la prévention des accidents vasculaires cérébraux et des embolies, mais aussi dans le traitement des thromboses veineuses profondes et des embolies pulmonaires (*Tableau 4*).

Les antivitamines K

La vitamine K est un cofacteur nécessaire à la synthèse de plusieurs facteurs de la coagulation par le foie (facteurs *II, VII, IX, X*) et de deux inhibiteurs (protéines C et S). Cette vitamine agit sur la cascade de la coagulation afin d'aboutir à la transformation du fibrinogène en fibrine. Si cette cascade se veut trop active, il peut y avoir formation de caillots sanguins pouvant obstruer les vaisseaux. Les antivitamines K (AVK) sont des inhibiteurs de la vitamine K, réduisant la création de fibrine. L'efficacité sur la coagulation dépend donc des apports en vitamine K.

Les antivitamines K sont indiquées dans le traitement et la prévention des récurrences des thromboses veineuses profondes et embolie pulmonaire en relais de l'héparinothérapie, pour les patients porteurs de valves mécaniques et dans les cardiopathies emboligènes (valvulopathies, fibrillation auriculaire (FA) et IDM compliqué) (*Tableau 4*).

Le principal facteur limitant l'utilisation des AVK, et des anticoagulants en général, concerne le risque hémorragique inhérent à sa prescription. Il survient avec ou sans surdosage, ce qui change peu la conduite pratique, et survient aussi avec ou sans lésion sous-jacente.

Tableau 4. Indications cardiovasculaires des antithrombotiques

Classe pharmacologique	Indications
Anticoagulants oraux directs	<i>Accidents vasculaires cérébraux Embolies pulmonaires Thromboses veineuses profondes.</i>
Antivitamines K	<i>Thromboses veineuses profondes Embolie pulmonaire Cardiopathies emboligènes (valvulopathies, FA et IDM compliqué)</i>

1.3. Les estimations d'impact en santé

Selon qu'elle a déjà été réalisée ou que l'on étudie son intérêt potentiel, les estimations d'impact en santé consistent soit à quantifier a posteriori soit à évaluer a priori les conséquences d'une intervention sur la santé d'une population. Plusieurs outils sont disponibles pour cela. S'agissant d'évaluation a posteriori, quand une intervention a été déployée à l'échelon populationnel, une possibilité est de recourir aux analyses dites de séries chronologiques. Ce sont ces séries chronologiques, et leurs dérivées les séries chronologiques interrompues et les *unobserved component time series models*, que nous avons utilisés dans cette thèse et qui sont présentés dans la section suivante.

1.3.1. Séries chronologiques

1.3.1.1. Définition

On appelle série chronologique ou série temporelle une suite de mesures quantitatives ou d'observations chiffrées d'un même phénomène, mesures ou observations répétées et ordonnées dans le temps (49,50).

Une série chronologique X_t est la résultante de trois composantes fondamentales :

- La tendance T_t , qui représente l'évolution à long terme de la série étudiée. Elle traduit le comportement « moyen » de la série. Elle est le plus souvent modélisée par une fonction polynomiale du temps.
- La composante saisonnière S_t , ou saisonnalité, correspond à un phénomène qui se répète à intervalles de temps réguliers (périodiques). En effet, de nombreux phénomènes sont périodiques dans le temps (cycles circadiens, annuels, etc.) et ils influent sur les biologie et l'écologie des êtres vivants. Il n'est donc pas étonnant de retrouver des cycles similaires dans les séries temporelles en pharmaco-épidémiologie. Plusieurs méthodes existent également pour étudier et/ou extraire ces cycles ou ces tendances à plus long terme du bruit de fond contenu dans les séries temporelles.
- La composante résiduelle ε_t , ou bruit ou résidu, correspond à des fluctuations irrégulières, en général de faible intensité mais de nature aléatoire.

Les modèles principalement utilisés tiennent compte de ces trois composantes (49,51). Il se peut parfois que d'autres composantes soient étudiées, telles que l'intervention de phénomènes

accidentels, ou encore la présence de phénomènes cycliques se répétant sur des durées qui ne sont pas fixes et généralement plus longues contrairement à la saisonnalité.

1.3.1.2. Objectifs

L'étude d'une série chronologique permet d'analyser, de décrire et d'expliquer un phénomène au cours du temps, afin de tirer des conclusions permettant éventuellement de guider des prises de décision. Les objectifs de l'étude d'une série chronologique sont ainsi multiples.

Les deux objectifs que sont l'explication des variations et la prédiction des valeurs futures sont souvent liées. La prédiction est sans doute l'objectif le plus fréquemment poursuivi. Il s'agit de prévoir les valeurs futures d'une variable grâce aux valeurs observées dans le présent et le passé de cette même variable ; la problématique n'est pas la même qu'en régression où l'on cherche à prédire le niveau d'une variable en fonction du niveau d'autres variables. L'explication des variations peut se matérialiser par la détection de points de rupture ou l'estimation de changements résultant, par exemple, d'un événement ou d'une intervention de santé publique. Ces changements peuvent être de deux ordres : changement de niveau, et/ou changement de pente. Identifier précisément les dates est bien évidemment primordiale pour correctement quantifier les changements associés aux événements étudiés. Dans le cadre de cette thèse, nous avons ainsi souhaité quantifier l'impact qu'a pu avoir l'épidémie de COVID-19 sur le nombre de délivrances de médicaments cardiovasculaires en France.

Parmi les autres objectifs reconnus de l'étude de séries chronologiques figure celui de la description de l'évolution d'un phénomène, par l'évaluation des différentes composantes de la série. On peut par exemple se demander si une variation observée du nombre de délivrances d'un médicament est le fait d'une fluctuation saisonnière, ou si elle est le reflet d'une véritable tendance. Pour répondre à cette question, il est nécessaire d'effectuer une décomposition des composantes de la série chronologique.

1.3.1.3. Modélisation

Un modèle est une image simplifiée de la réalité qui vise à traduire les mécanismes de fonctionnement du phénomène étudié et permet de mieux les comprendre. Nous distinguons principalement deux types de modèles qui traduisent ce processus aléatoire indicé par le temps :

- Les modèles *déterministes* : ces modèles consistent à supposer que l'observation de la série à la date t est fonction du temps t et d'une variable ε_t centrée faisant office d'erreur

au modèle, représentant la différence entre la réalité et le modèle proposé. On suppose de plus que les erreurs ε_t sont décorréliées. Ce processus se modélise par la somme d'une partie déterministe et d'une partie aléatoire, i.e. modèle additif, ou par le produit d'une partie déterministe et d'une partie aléatoire, aussi appelé modèle multiplicatif.

$$\text{Modèle additif : } X_t = T_t + S_t + \varepsilon_t ; t = 1, \dots, n$$

$$\text{Modèle multiplicatif : } X_t = T_t(1 + S_t)(1 + \varepsilon_t) ; t = 1, \dots, n$$

La modélisation à partir de modèles mixtes peut aussi être réalisée, il s'agit de modèles où addition et multiplication sont utilisées.

- Les modèles *stochastiques* : ces modèles sont du même type que les modèles déterministes en dehors du fait que les variables de bruit ε_t ne sont pas indépendantes et identiquement distribuées mais possèdent une structure de corrélation non nulle : ε_t est une fonction des valeurs passées, plus ou moins lointaines suivant le modèle, et d'un terme d'erreur η_t .

$$\varepsilon_t = f(\varepsilon_{t-1}, \varepsilon_{t-2}, \dots, \eta_t) ; f \text{ étant une relation fonctionnelle}$$

Les deux types de modèles induisent des techniques de prévision bien spécifiques. Afin de modéliser le plus correctement possible une série chronologique, il est nécessaire de s'intéresser en premier lieu à la tendance et à la saisonnalité, qu'il faut isoler en réalisant une décomposition de la série. Il faut ensuite les modéliser et les estimer, avant de les éliminer de la série : ces deux opérations s'appellent la *détendancialisation* et la *désaisonnalisation* de la série. Une fois ces composantes éliminées, on obtient une série aléatoire ε_t qu'il faut modéliser dans le cas des modèles stochastiques. La série est ainsi dite *stationnaire* ; les observations successives de la série sont identiquement distribuées mais pas nécessairement indépendantes.

Dans le cadre de la modélisation d'une série chronologique, il faut aussi prendre en compte le principe de l'autocorrélation d'une série. Le fait de répéter la mesure du même objet mène à une interdépendance des observations. Cette propriété de corrélation entre les observations au sein de la série est définie par l'autocorrélation. C'est la caractéristique principale d'une série chronologique que de contenir une autocorrélation non nulle. Cette autocorrélation empêche d'utiliser, pour l'analyse des séries chronologiques, des modèles statistiques imposant le respect d'une hypothèse d'indépendance des données. Cette autocorrélation, quand elle est forte, peut s'avérer intéressante. Dans l'objectif de prédiction des valeurs futures d'un phénomène,

identifier l'autocorrélation peut aider à prédire la valeur que prendra la variable mesurée dans la série au temps $t + \Delta t$, connaissant uniquement la valeur qu'elle prend au temps t , où Δt est l'intervalle temporel entre deux mesures successives, autrement dit le pas de temps de la série temporelle.

1.3.2. *Séries chronologiques interrompues*

Les ITS sont un outil simple, facilement compréhensible, et puissant pour évaluer l'impact d'un changement de politique ou d'un programme sur la santé d'une population telle que mesurée, de manière répétée, à l'aide d'un indicateur quantitatif.

L'analyse par séries chronologiques interrompues (ITS, pour *Interrupted Time Series* en anglais) implique le suivi régulier d'un indicateur au cours d'une période marquée par le déploiement / la survenue d'une intervention/événement (52–56). Dayer *et al.* ont pu utiliser de tels modèles pour identifier que l'incidence de l'endocardite infectieuse avait augmenté de manière significative en Angleterre après l'introduction de directive du *National Institute for Health and Clinical Excellence* de 2008 réduisant l'utilisation des antibiotiques (57). Juurlink *et al.* ont fait de même pour montrer que la publication d'une étude d'évaluation randomisée de spironolactone (RALES) était associée à des augmentations brutales du taux de prescriptions de spironolactone et de la morbidité et de la mortalité par hyperkaliémie (58). Les ITS permettent en effet de modéliser l'impact d'une intervention sur les valeurs d'un indicateur. Les effets de l'intervention sont évalués par des changements dans le niveau et la pente des séries chronologiques constituées des mesures répétées des valeurs de l'indicateur. Dans le cas le plus simple, la série chronologique est divisée (ou interrompue) en deux segments autour de la date d'événement ou d'intervention. Le premier segment comprend les mesures de l'indicateur avant cette date, et le deuxième les mesures lui succédant. L'ITS permet ainsi d'estimer statistiquement les changements de niveau et de pente dans la période post-intervention par rapport à la période pré-intervention. En d'autres termes, l'ITS est utilisée pour évaluer, dans les mesures de l'indicateur, les changements immédiats (niveau) ainsi que les changements de tendance (pente).

Le modèle statistique s'écrit succinctement de la manière suivante :

$$X_t = \beta_0 + \beta_1 t + \beta_2 \cdot Intervention + \beta_3 \cdot (t - T_{intervention}) + \varepsilon_t$$

où X_t représente la valeur du phénomène au temps t ;

t représente la variable continue indiquant le temps ;

$Intervention$ représente une variable dichotomique indiquant la présence ou non de l'intervention ;

$T_{intervention}$ représente le moment où l'intervention a eu lieu

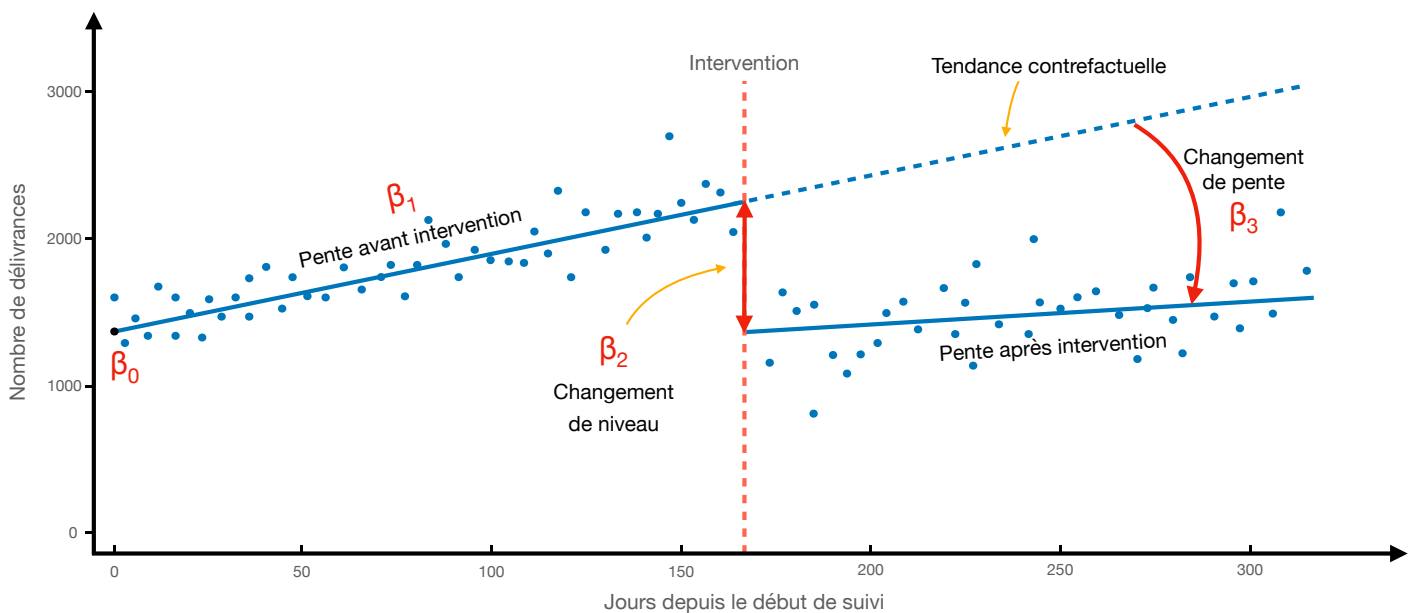


Figure 13. Illustration du principe des séries chronologiques interrompues

Une force notable de l'ITS en ce qui concerne l'évaluation de l'impact d'une intervention à l'aide de données d'observation est que l'approche contrôle l'effet des tendances à long terme dans une série chronologique (53,59,60).

De plus, la conception des ITS permet de tester le changement de niveau (c'est-à-dire un changement de l'ordonnée à l'origine) et le changement de pente associés à une intervention tout en contrôlant la tendance globale (59–61).

Pour finir, il est facilement possible d'effectuer des analyses stratifiées afin d'évaluer l'impact différentiel d'une intervention sur des sous-populations d'individus (54,55,62).

1.3.3. *Unobserved Components time series Model*

Nous allons présenter ici le modèle de séries chronologiques à composantes non observées, pour *Unobserved Components time series Model* (UCM) en anglais, également appelés modèles structurels de séries chronologiques. Ce modèle a été introduit pour la première fois dans les domaines de l'économétrie et des statistiques par A.C. Harvey (51,63,64), et est fréquemment utilisé (65,66), avec les modèles dits SARIMA, pour *Seasonal AutoRegressive Integrated Moving Average* (49,67–71). Le modèle de séries chronologiques à composantes non observées est donné par :

$$X_t = T_t + S_t + C_t + \varepsilon_t ; \quad \varepsilon_t \sim iidN(0, \sigma_\varepsilon^2) ; t = 1, \dots, n$$

où T_t , S_t , C_t , ε_t représentent respectivement les composantes tendancielle, saisonnière, cyclique et irrégulière.

Dans les séries chronologiques en pharmaco-épidémiologie, la composante cyclique peut par exemple représenter les caractéristiques dynamiques associées aux cycles propres d'une classe médicamenteuse comme la disponibilité qui peut ne pas être linéaire dans le temps. Ce modèle permet aussi d'inclure des termes de régression autorégressifs et des termes de régression explicatifs, le premier représentant le lien de la série temporelle par rapport à ses observations passées et le second représentant les facteurs causaux que l'on est prêt à affecter la série temporelle en question.

La prévision des séries chronologiques est un problème difficile. La principale caractéristique de cette classe de modèles est la décomposition d'une série chronologique en composantes tendancielle, saisonnière, cyclique et irrégulière. Chaque composante est formulée comme un processus à évolution stochastique dans le temps. En effet, les composantes sont formulées de manière flexible et elles sont autorisées à changer dans le temps plutôt que d'être déterministes. La décomposition d'une série chronologique observée en processus stochastiques non observés peut permettre de mieux comprendre les caractéristiques dynamiques de la série et la façon dont ces caractéristiques évoluent dans le temps. Dans le cadre d'analyses d'impact, l'accent est souvent mis sur la prévision de la variable d'intérêt, et non sur ses composantes distinctes. Cependant, il peut être intéressant d'avoir une bonne compréhension de la décomposition de la série chronologique et des propriétés dynamiques des composantes sous-jacentes pour pouvoir correctement prédire la variable d'intérêt.

L'efficacité des modèles de séries chronologiques à composantes non observées par rapport aux modèles de type SARIMA est soulignée lorsque des caractéristiques désordonnées sont

présentes dans les données telles que des valeurs manquantes, des fréquences mixtes (fréquences mensuelles et trimestrielles des séries chronologiques), des valeurs aberrantes, des ruptures structurelles ou encore des aspects non linéaires non gaussiens (51).

1.4. Le Système National des Données de Santé (SNDS)

En France comme à l'étranger, une grande variété de bases de données peut faire l'objet d'une utilisation secondaire pour la recherche en santé. Les plus anciennes historiquement sont les bases de données reliées aux cohortes, enquêtes ou registres. Au cours des dernières décennies, l'utilisation des bases de données électroniques de santé (*Electronic Health records*, EHR) comme la base de données britannique « *Clinical Practice Research Datalink* » (CPRD) et des bases de données médico-administratives comme la base française du Système National des Données de santé (SNDS) s'est largement développée (72–74). De manière générale, ces dernières peuvent regrouper des données de prescription et des données médicales renseignées par des prescripteurs et en particulier des médecins généralistes, et des données de remboursement d'assurance santé. Ces bases de données de santé comportent des données sociodémographiques de base telles que l'âge et le sexe, des données sur les délivrances de médicaments, ou encore des informations sur les séjours hospitaliers (dates et codes diagnostics associés). Les bases de données médicales ont l'avantage de contenir des données non disponibles dans les bases de données médico-administratives telles que les informations sur le mode de vie des patients (*e.g.* statut tabagique, consommation d'alcool), leurs antécédents médicaux ou encore les posologies des médicaments prescrits (75,76).

En France, la Haute Autorité de Santé (HAS) recommande de capitaliser sur les données préexistantes, et notamment sur les données du SNDS, pour la réalisation d'études post-AMM (77). Cette base de données médico-administrative est l'une des plus grandes au monde et offre des avantages non négligeables tels que l'accès à des données populationnelles avec un recul de données suffisant, directement accessibles, et à moindre coût.

Le SNDS a été créé par la loi de modernisation du système de santé du 26 janvier 2016, et est une évolution du Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM) qui avait été conçu dans le but de mieux connaître et maîtriser les dépenses de santé des assurés en France. Les objectifs du SNDS ont été élargis à sa création, pour inclure l'évaluation des politiques de santé, des pratiques et des parcours de soins.

1.4.1. Structure du SNDS

Le SNDS est une base de données de remboursement de soins, gérée par la Caisse Nationale d'Assurance Maladie (Cnam), et regroupant plusieurs sources d'informations : les données de consommations de soins en ville (DCIR : Données de Consommations Inter-Régimes), les données hospitalières (PMSI : Programme de médicalisation du système d'information) et les données des causes médicales de décès (CépiDC).

Les données sont pseudonymisées. Un identifiant permet de relier ces sources d'informations à chaque individu présent dans ces bases. Ce chainage peut entraîner la création de plusieurs identifiants dits pseudo-NIR, correspondant au même patient du fait de l'évolution de ses droits à la sécurité sociale (les enfants peuvent changer d'identifiant en devenant leur propre assuré lorsqu'ils deviennent étudiants ou entrent dans le monde du travail ; changement de régime de rattachement à l'occasion d'un changement de profession). Par conséquent, un identifiant individuel unique a été créé dans le but de reconstruire le parcours de soins d'un individu. Disposant notamment des données d'affiliation aux différents régimes, des données socio-démographiques et des données de soins, il nous est possible de retrouver les différents identifiants qu'un même individu peut avoir au cours de son affiliation à la Sécurité Sociale, afin de les rassembler sous forme d'un identifiant unique.

1.4.2. Contenu du SNDS

Le SNDS recueille prospectivement et de manière systématique l'ensemble des données individuelles de remboursement de soins des principaux régimes de sécurité sociale en France. Ces données sont d'ordre médical, mais aussi et principalement d'ordre économique, d'où l'emploi du terme de base médico-administrative.

Premièrement, le SNDS contient des données démographiques concernant les affiliés et correspondant à la date de naissance (mois, année), au sexe, à la commune de résidence principale, et à la date de décès (jour, mois, année). Des informations relatives au niveau social peuvent être déduites du régime d'affiliation à l'assurance maladie, en particulier au moyen de l'information d'attribution de la protection universelle maladie (PUMa), réservée aux personnes à faibles revenus ou sans emploi, et au moyen de l'information d'indice de défavorisation géographique (FDep) calculé à partir de la commune de résidence.

Les consommations de soins concernent quant à elles les prestations remboursées par l'Assurance Maladie et précisent les dates, le détail de la prestation, les montants associés, les

informations relatives au prescripteur (*i.e.* catégorie professionnelle, nature d'activité, lieu d'exercice, mode de conventionnement), et celles relatives à l'exécutant. Les données concernent principalement les remboursements des médicaments et dispositifs médicaux délivrés en officine, des actes médicaux ou encore des consultations avec un professionnel de santé. En dehors des procédures médicales ou des actes chirurgicaux et des remboursements pour certains médicaments spécifiques dits « en sus », les soins reçus durant les périodes d'hospitalisations ne sont pas renseignés dans ces bases de données.

A l'inverse, les données médicales de diagnostics associés aux hospitalisations sont disponibles. Ces derniers sont hiérarchisés (diagnostic principal, relié, ou associé) ce qui permet le plus souvent de différencier la maladie ou le soin ayant motivé l'hospitalisation des comorbidités du patient. Ils sont codés à l'aide de la classification internationale des maladies, 10^{ème} édition (CIM-10). Les autres données médicales disponibles dans ces bases, elles-aussi codées à l'aide de la CIM-10, concernent les informations correspondant aux maladies permettant de bénéficier d'une prise en charge à 100% des frais liés aux soins (Affections de Longue Durée, ALD) et les informations concernant les causes médicales de décès.

1.4.3. Intérêts et limites du SNDS pour la recherche en pharmaco-épidémiologie

Le SNDS regroupe les données médico-administratives individualisées et anonymes de plus de 99 % des résidents du territoire français, près de 70 millions d'individus. Le SNDS est géré par la Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAM-TS) et a pour finalités de contribuer à :

- i)* L'information sur la santé, l'offre de soins, la prise en charge médico-sociale et leur qualité ;
- ii)* La définition, la mise en œuvre et l'évaluation des politiques de santé et de protection sociale ;
- iii)* La connaissance des dépenses de santé, d'assurance maladie et médico-sociales ;
- iv)* L'information des professionnels, des structures et des établissements de santé ou médico-sociaux sur leur activité ;
- v)* La surveillance, la veille et la sécurité sanitaires ;
- vi)* La recherche, les études, l'évaluation et l'innovation dans les domaines de la santé et de la prise en charge médico-sociale.

L'accès aux données non agrégées du SNDS pour les organismes de recherche est réglementé et doit être approuvé par le *Health Data Hub* (HDH), le Comité Éthique et Scientifique pour les Recherches, les Études et les Évaluations dans le domaine de la Santé (CESREES), et la Commission Nationale Informatique et Libertés (CNIL).

Le SNDS contient actuellement les données de remboursement de médicaments contenues dans le Système National d'Information Inter Régimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM), les données hospitalières du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI), et les causes médicales de décès du CépiDC. À terme, le SNDS inclura également les données relatives au handicap de la Caisse Nationale de Solidarité pour l'Autonomie (CNSA) et un échantillon de données de remboursement des organismes d'assurance maladie complémentaire.

En France, les données médico-administratives disponibles à des fins de recherche dans le champ de la pharmaco-épidémiologie sont toutes dérivées de cet entrepôt SNDS. Ces bases présentent des forces importantes pour l'étude de l'utilisation des médicaments en population. Au total, tous régimes d'affiliations à la sécurité sociale confondus, 99 % de la population française y est représentée. Pour ces personnes, l'exhaustivité de l'information concernant les remboursements de soins de ville est disponible, tout comme l'exhaustivité des données de remboursement pour des séjours hospitaliers. Le recul d'enregistrement est en outre considéré continu depuis 2010 pour les affiliés au principal régime d'assurance maladie, le Régime Général, qui représente aujourd'hui plus de 80 % de la population totale. Ces deux caractéristiques, permettant une large couverture de la population avec un suivi continu dans le temps et ce, pour une population de grande taille, constituent les atouts particuliers du SNDS comparativement à d'autres bases médico-administratives (73).

L'information concernant les remboursements de médicaments en ville utilise, pour l'identification des médicaments, une classification propre à la France (reposant sur un Code Identifiant de Présentation ou code CIP à 13 chiffres) et une classification internationale, la classification anatomique, thérapeutique et chimique (ATC) pour les médicaments. Comme détaillé précédemment, le codage de l'information de diagnostics médicaux utilise lui sur la 10^{ème} révision de la classification internationale des maladies (CIM-10). L'emploi de ces deux classifications permet l'établissement de comparaisons internationales et facilite la communication et la valorisation des travaux réalisés à partir du SNDS. Sur la dernière décennie, l'importance croissante accordée aux études de données en vie réelle a stimulé l'intérêt des chercheurs et des institutions pour ces bases de données médico-administratives,

dont le contenu important permet d'accélérer considérablement la conduite de certaines évaluations, en termes de pratiques de soins ou d'accès aux soins par exemple (78,79).

Ces bases qui constituent des outils puissants pour l'évaluation pharmaco-épidémiologique présentent deux limites importantes, une limite structurelle et une limite d'informativité.

La limite structurelle tient à la complexité architecturale de ces bases, conçues initialement dans un objectif de remboursement de soins et non de recherche. Leur utilisation demande à l'heure actuelle une formation spécifique mais, plus encore, d'avoir développé une expérience importante de leur environnement.

La limite d'informativité est double. D'une part les bases du SNDS n'informent que sur les personnes dites « consommatrices de soins ». Un affilié qui ne fait l'objet d'aucun remboursement de soins entre sa date d'affiliation et une date d'interrogation des bases du SNDS n'apparaîtra pas dans celles-ci. D'autre part l'information médicale, clinique, biologique, ou radiologique par exemple, est très limitée dans le SNDS. Seuls y figurent les diagnostics associés aux hospitalisations, et, pour l'essentiel, la connaissance des types d'examens biologiques ou radiologiques réalisés en ville sans pour autant que l'on dispose des résultats de ceux-ci. Enfin, les informations relatives au mode de vie et aux caractéristiques individuelles des sujets constituant des déterminants importants en santé (tels que la taille, le poids, le tabagisme, la consommation d'alcool, etc.) ne sont pas non plus disponibles dans le SNDS.

1.5. Problématique et objectifs

1.5.1. Problématique

L'épidémie de COVID-19, débutée en 2020, a conduit à un contexte sanitaire exceptionnel (80,81). Celui-ci est la conséquence d'une épidémie virulente mondiale ayant entraîné un impact majeur sur la vie quotidienne de la population et notamment en France. En effet, les mesures sanitaires inhabituelles mises en place en France, comme le confinement, ont entraîné une désorganisation des systèmes de santé, tant en termes de soin hospitalier que de soin de ville. Or le soin de ville est le secteur de prise en charge principal pour la gestion au quotidien des maladies chroniques et de leur traitement. Au premier rang de celles-ci figurent en France les maladies cardiovasculaires et leurs traitements médicamenteux. L'épidémie de COVID-19 pourrait donc, par ses conséquences sur le système de santé, avoir impacté négativement la prise en charge médicamenteuse des maladies cardiovasculaires en France.

1.5.2. Objectifs de la thèse

L'objectif général de ce travail de thèse consistait à évaluer, en France, l'effet de l'épidémie de COVID-19 sur les traitements médicamenteux indiqués dans la prévention cardiovasculaire et d'en estimer les conséquences sur la santé.

La première étape pour atteindre cet objectif a consisté à étudier l'effet de l'épidémie de COVID-19 sur l'utilisation des médicaments indiqués dans la prévention cardiovasculaire et le diabète sucré (quel que soit le type) en France. Pour cela, nous avons évalué l'impact de l'épidémie de COVID-19 sur les délivrances des médicaments d'intérêt en ville à partir des données du SNDS.

La deuxième étape portait sur l'évaluation spécifique des interruptions de traitement antihypertenseurs afin de déterminer si l'épidémie de COVID-19 avait modifié leurs caractéristiques. Pour cela une étude a été conduite afin de comparer, avant et après la survenue de l'épidémie de COVID-19 en France, les caractéristiques de ces interruptions d'une part, et les caractéristiques des patients les ayant présentées d'autre part.

La troisième et dernière étape portait sur la quantification des conséquences de santé à la suite d'une interruption de traitements antihypertenseur, à partir une nouvelle fois des données du SNDS. Cette étude avait pour objectif d'étudier, si en période de pandémie telle

que la COVID-19, l'apparition d'évènements cardiovasculaires indésirables majeurs à la suite d'une interruption médicamenteuse avait pu être différente.

L'ensemble de ces travaux de thèse a fait l'objet (*cf. Annexes*) :

- D'un article publié dans une revue internationale à comité de relecture :

Mathieu C, Pambrun E, Bénard-Larivière A et al. Impact of the COVID-19 pandemic and its control measures on cardiovascular and antidiabetic drugs use in France in 2020: a nationwide repeated cohort study. Eur J Epidemiol. 2022 Sep 21;1-11. doi: 10.1007/s10654-022-00912-2

- D'un article en cours de révision dans la revue *Front Pharmacol* :

Mathieu C, Bezin J, Pariente A. Impact of COVID-19 epidemic on antihypertensive drug treatment disruptions: results from a nationwide interrupted time-series analysis.

- D'un article soumis à la revue *Pharmacoepidemiol Drug Saf* :

Mathieu C, Bezin J, Pariente A. Effect of the COVID-19 epidemic on the association between antihypertensive treatment interruption and the risk of major cardiovascular event in France: a nationwide cohort study

Il a également fait l'objet de :

- Une communication orale en congrès

Bezin J, Mathieu C, Pambrun E, Benard-Larivière A, Noize P, Tournier M, Faillie JL, Pariente A. Use of cardiovascular and antidiabetic drugs during COVID19 epidemic in France. *Congrès de l'International Society for PharmacoEpidemiology (ISPE) (23-25 août 2021, Virtual)*

- Une communication affichée en congrès

Mathieu C, Pambrun E, Benard-Larivière A, Noize P, Faillie JL, Bezin J, Pariente A. Impact of the COVID-19 pandemic on cardiovascular and antidiabetic drug prevention in France in 2020: a nationwide repeated cohort study. *25^{ème} congrès de la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique (SFPT) (14-16 juin 2022, Lille)*

**2. UTILISATION DES TRAITEMENTS
CARDIOVASCULAIRES ET
ANTIDIABÉTIQUES DURANT L'ÉPIDÉMIE
DE COVID-19**

2.1. Contexte

En novembre 2019 a priori, une maladie infectieuse émergente, la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) provoquée par le coronavirus SARS-CoV-2, est apparue a priori dans la ville de Wuhan en Chine centrale. En quelques mois, elle s'est propagée en à travers le monde pour devenir une pandémie. En France l'épidémie de COVID-19 a émergé en janvier 2020 où les premiers cas sont apparus à Paris et Bordeaux. Devant l'embolisation progressive des services de soins dans les régions les plus touchées, afin de limiter la propagation de l'épidémie, un confinement national de la population a été mis en place à partir du 17 mars 2020 et jusqu'au 11 mai 2020. Il restreignait les déplacements et les contacts humains au strict nécessaire. Initialement particulièrement active dans les régions Grand-Est puis Île-de-France en France, l'épidémie a ensuite frappé les régions Hauts-de-France, Bourgogne-Franche-Comté et Auvergne Rhône-Alpes. Le 14 mai 2020, début du déconfinement, il y avait selon Santé publique France, environ 141 000 cas de COVID-19 confirmés sur le territoire national, métropolitain et d'Outre-Mer, avec plus de 27 000 décès. A cette date, près de 60 000 personnes avaient dues être hospitalisées avant de pouvoir regagner leur domicile, et 20 500 malades étaient toujours hospitalisés dont 2 300 en service de réanimation.

Durant cette période de bouleversement de l'accès au soin, les patients traités habituellement pour une ou plusieurs maladies chroniques ont pu être confrontés à des difficultés d'accès au traitement. Malgré la mise en place de téléconsultations, une diminution de l'ordre de 40 % des actes en médecine générale et de 70 % en médecine de spécialité a été observée. Des dispositions dérogatoires ont été prises autorisant les pharmaciens d'officine, à partir de 20 mars, d'accepter les ordonnances périmées pour délivrer les médicaments et ce jusqu'au 31 mai. Une étude préliminaire de l'évolution des volumes de remboursements menée par l'Assurance Maladie a montré, pour les deux premières semaines de confinement, une augmentation marquée concernant les remboursements de médicaments indiqués pour le traitement de maladies chroniques, mais une diminution des remboursements de médicaments faisant suite à une prescription médicale. Dans notre domaine d'intérêt portant sur les traitements médicamenteux indiqués en prévention cardiovasculaire, il était intéressant de compléter ces constats par une étude prenant également en compte les données individuelles de traitement, et permettant ainsi d'évaluer en particulier d'éventuels impacts dans les fréquences d'initiation ou d'interruption de traitement.

2.2. Préambule méthodologique

Les séries chronologiques interrompues sont de plus en plus utilisées pour évaluer les effets d'interventions en santé ou d'un évènement de santé tel que l'épidémie de COVID-19 (82,83). Les modèles de séries chronologiques interrompues sont en effet des modèles d'observation robustes pour évaluer les changements dus aux interventions, par leur prise en compte des niveau et tendance préalables pour les valeurs de l'indicateur observé, comme par la possibilité qu'ils offrent de réaliser des prédictions pour l'évolution de ces valeurs à partir d'un point dans le temps (52,84).

Lorsque la modélisation d'une série chronologique est terminée, les résultats du modèle peuvent être présentés sous la forme d'estimations de paramètres (et de leurs intervalles de confiance) qui expriment les changements absolus et relatifs de niveau et de tendance après l'intervention par rapport à avant, ou sous la forme de combinaisons linéaires des estimations de paramètres qui expriment les changements absolus et relatifs de niveau et de tendance à un moment donné après l'intervention.

Les paramètres du modèle peuvent être utilisés pour dériver des estimations pour le niveau de base, la tendance de base avant intervention, le niveau post-intervention, et la tendance post-intervention. Cependant, ces estimations ne se focalisent que sur les changements estimés à un pas de temps donné sans permettre d'interpréter l'effet global d'une intervention, qui combinerait les changements de niveau et de tendance en une seule estimation. On appelle respectivement EST_{avec} et EST_{sans} , les estimations de la variable étudiée avec et sans l'intervention. Le changement absolu est la différence entre EST_{avec} et EST_{sans} , tandis que le changement relatif est estimé par $\frac{(EST_{avec}-EST_{sans})}{EST_{sans}}$.

Les résultats EST_{avec} et EST_{sans} peuvent être calculés comme des combinaisons linéaires des estimations des paramètres du modèle de la série chronologique, où il est possible de considérer l'effet de l'intervention x mois après l'évènement étudié. Le changement est représenté par $EST_{Niveau_Intervention} + x * EST_{Tendance_Intervention}$, représentant respectivement les changements absolus de niveau et de tendance après l'intervention.

Nous sommes ici dans le cas où il est suggéré qu'il y ait une relation linéaire entre le temps et la variable d'intérêt étudiée. Certains auteurs ont fait part qu'il était possible d'utiliser d'autres fonctions plus complexes à mettre en place (e.g. exponentielle), lorsque les variables ont été transformées dans l'analyse (85,86).

La méthode de calcul des intervalles de confiance à 95 % autour d'un effet absolu de l'impact de l'épidémie de COVID-19 est alors être défini comme suit :

$$(EST_{avec} - EST_{sans}) \pm 1,96 * \varepsilon(EST_{avec} - EST_{sans})$$

La construction d'intervalles de confiance pour le changement relatif dans ce contexte nécessite une approximation statistique, pour laquelle Casella *et al.* ont proposé la méthode *delta* (87) basée sur une approximation de la variance de l'effet relatif en utilisant les estimations existantes des paramètres et la matrice de variance/covariance, et reprise notamment par Zhang *et al.* (85,88).

Les modèles de séries chronologiques interrompues à partir d'UCM permettent de surcroît d'estimer des intervalles de confiance autour des changements absolus et relatifs des résultats calculés à partir des estimations des paramètres de la série, au même titre que les ARIMA ou modèles de régression segmentée (85,86). Les UCM, ainsi que SARIMA, peuvent permettre aussi d'ajuster à la fois les estimations des paramètres et la variance pour l'autocorrélation des termes d'erreur (52,63,68). De plus tous les modèles d'analyse des séries temporelles peuvent produire des estimateurs du maximum de vraisemblance des paramètres s'ils existent.

2.3. Utilisation des traitements cardiovasculaires et antidiabétiques durant l'épidémie de COVID-19

2.3.1. Résumé de l'article

Objectif

Cette étude avait pour but d'évaluer l'impact de la pandémie de COVID-19 sur l'utilisation de médicaments ayant des indications cardiovasculaires ou de diabète sucré, à travers différents indicateurs.

Méthodes

Nous avons réalisé une analyse de cohorte répétée à partir des bases de données nationales de l'assurance maladie française sur une période allant du 17/09/2018 au 20/09/2020. L'impact de la pandémie a été évalué à l'aide d'analyses de séries temporelles et d'un modèle à composantes non observées pour le nombre hebdomadaire de patients i) ayant eu une délivrance de médicaments, ou soit avec ii) un traitement en cours, iii) une initiation de traitement, ou iv) une interruption de traitement.

Résultats

Au total, 14 822 132 patients ayant reçu des médicaments cardiovasculaires et 3 231 618 des médicaments antidiabétiques ont été identifiés. Après une forte augmentation du nombre de délivrances au cours de la semaine où le premier confinement national a été annoncé, la période a été marquée par des niveaux et des tendances à la baisse. Dans l'ensemble, l'impact estimé de la pandémie sur les délivrances a semblé limité au cours de la période de confinement (baisse de 1 à 3 % des dispensations). Pendant la période d'interdiction, le nombre hebdomadaire d'interruptions de traitement est resté stable, tandis qu'une diminution significative des initiations de traitement a été observée pour presque toutes les classes de médicaments (par exemple, initiations de β -bloquants : -8,9 %). À l'inverse, la période suivant le confinement a montré une augmentation des interruptions de traitement, en particulier pour les antihypertenseurs et les hypolipémiants (par exemple, les interruptions liées aux statines : +4,9 %).

Conclusion

La pandémie et les mesures associées ont eu un impact significatif sur l'utilisation des médicaments cardiovasculaires et antidiabétiques en France, consistant principalement en une diminution des initiations de traitement pendant la période de confinement et une augmentation des interruptions de traitement par la suite. Ces deux phénomènes pourraient avoir entraîné une augmentation de la morbi-mortalité, qui reste à évaluer.

2.3.2. Article publié: *Impact of the COVID-19 pandemic and its control measures on cardiovascular and antidiabetic drugs use in France in 2020: a nationwide repeated cohort study*

Mathieu C, Pambrun E, Bénard-Larivière A et al. Impact of the COVID-19 pandemic and its control measures on cardiovascular and antidiabetic drugs use in France in 2020: a nationwide repeated cohort study. Eur J Epidemiol. 2022 Sep 21;1-11. doi: 10.1007/s10654-022-00912-2



Impact of the COVID-19 pandemic and its control measures on cardiovascular and antidiabetic drugs use in France in 2020: a nationwide repeated cohort study

Clément Mathieu¹ · Elodie Pambrun¹ · Anne Bénard-Larivière¹ · Pernelle Noize^{1,2} · Jean-Luc Faillie^{3,4} · Julien Bezin^{1,2} · Antoine Pariente^{1,2}

Received: 9 March 2022 / Accepted: 2 September 2022
© Springer Nature B.V. 2022

Abstract

Since pandemic start, patients may have faced difficulties in accessing to care and treatment. This study aimed at assessing the impact of COVID-19 pandemic and its control measures on the use of drugs indicated in cardiovascular prevention and diabetes mellitus in France. From 09/17/2018 to 09/20/2020, a repeated cohort analysis was performed using the French nationwide health insurance databases. The pandemic impact was assessed using time-series analyses and unobserved components model for the weekly number of patients with (i) drug dispensing, (ii) ongoing treatment, (iii) treatment initiation, (iv) treatment disruption. Overall, 14,822,132 patients with cardiovascular drug dispensings and 3,231,618 with antidiabetic ones were identified. After a sharp spike in the amount of dispensings in the week the first national lockdown was announced, the period was marked by decreased levels and trends. Altogether, the estimated impact of the pandemic on dispensings appeared limited over the lockdown period (1–3% lack in dispensings). During lockdown, the weekly numbers of treatment disruptions remained stable whereas a significant decrease in treatment initiations was observed for almost all drug classes (e.g. β -blockers initiations: – 8.9%). Conversely, the post-lockdown period showed increases in treatment disruptions especially for antihypertensive and lipid lowering drugs (e.g. statins disruptions: + 4.9%). The pandemic and associated measures had a significant impact on cardiovascular and antidiabetic drugs use in France, mostly consisting in decreases of treatment initiations over lockdown and increases in treatment disruptions afterwards. Both could result in increased morbimortality that remains to be assessed.

Keywords Pharmacoepidemiology · Cohort study · Lockdown · Coronavirus · COVID-19

Introduction

Since January 2020, the COVID-19 pandemic has resulted worldwide in unprecedented actions, regulatory measures and lifestyle changes. All were dictated by the need to face the successive pandemic waves as they hit populations, countries, and health systems and to limit as much as possible the impact of these on public health and societies [1–5]. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection first appeared in China at the end of 2019. Its expansion resulted in a pandemic that led to more than six million deaths worldwide and in the infection of 29 million people in France, of whom 149,000 had died from the infection as of June 1, 2022 [6].

The daily monitoring of the pandemic expansion and control's efficacy allowed a time-real assessment of its direct consequences on health [3–5, 7–9]. Studies were

Julien Bezin and Antoine Pariente authors have contributed equally.

✉ Clément Mathieu
clement.mathieu@u-bordeaux.fr

¹ Inserm, Bordeaux Population Health Research Center, Team Pharmacoepidemiology, UMR 1219, University Bordeaux, Case 36, Bâtiment 1A Rez-de-chaussée, 146 Rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux Cedex, France

² Service de Pharmacologie Médicale, CHU de Bordeaux, Bordeaux, France

³ Department of Medical Pharmacology and Toxicology, CHU Montpellier University Hospital, Montpellier, France

⁴ Desbrest Institute of Epidemiology and Public Health, INSERM, University Montpellier, Montpellier, France

INTRODUCTION

Since January 2020, the COVID-19 pandemic has resulted worldwide in unprecedented actions, regulatory measures and lifestyle changes. All were dictated by the need to face the successive pandemic waves as they hit populations, countries, and health systems and to limit as much as possible the impact of these on public health and societies [1-5]. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection first appeared in China at the end of 2019. Its expansion resulted in a pandemic that led to more than six million deaths worldwide and in the infection of 29 million people in France, of whom 149,000 had died from the infection as of June 1, 2022 [6].

The daily monitoring of the pandemic expansion and control's efficacy allowed a time-real assessment of its direct consequences on health [3-5,7-9]. Studies were also conducted to evaluate its indirect consequences on healthcare resources use, as the pandemic was mobilizing an important amount of those and distracting it from other disease management from one side, and as the pandemic control measures were also potentially distancing patients from care [8,10-13]. This has been monitored for all major motives for care [10,11,14]. Some positive findings were made that mostly related to massive decrease in viral seasonal epidemics and were consecutive to the considerable cut in social interactions that accompanied population protection measures such as countries or cities lockdown, but also to the 3-W (Wear-Wait-Wash) more individual protection measures [15-17]. Some interrogations emerged with the observation of a drop in the number of hospital admissions for heart attacks or strokes [7,18-20]. And finally, some negative findings came out, ultimately showing that the excess deaths estimated over the pandemic period was substantially higher than the reported deaths from COVID-19 confirming that, even in a rather short-term perspective, the health consequences of the COVID pandemic could far outdo the counts now daily reported on national broadcast news [21].

The major fear concerning non-COVID diseases related to interruptions or delay in care and the consequences of such on patients' health. To ensure their health system would be capable of admitting and treating patients with severe COVID, many countries, regions, or hospital, decided to temporarily hold on pause all planned surgery activities except in case of immediate life-threatening condition, and took similar decisions for all medical non-surgical hospital activities. Access to specialist or advanced care thus turned extremely difficult or delayed in health systems in which it is already not unusual to need months for the planning of an appointment. Organizations reacted to limit the consequences of these necessary measures, by

accelerating and facilitating the development of telemedicine and by facilitating the extension of drug dispensings. Even these exceptional procedures might have favored treatment continuity, it is possible that they could not fully compensate for the drastic modifications in access to care the management of the pandemic has generated.

Treatment optimization and continuity is of utmost importance in non-communicable diseases. Lack of adherence to treatment as short as few days can result in acute and potentially fatal complications for some cardiovascular or antidiabetic drugs, whereas delay in treatment initiation, optimization or intensification exposes to acceleration in disease worsening [22-24]. Consequently, and before to estimate the potentially associated health consequences of such, we aimed to assess the effect of the COVID-19 pandemic on the use of drugs indicated in cardiovascular prevention and diabetes mellitus in France.

METHODS

Data source and study population

We conducted a nationwide weekly repeated cohort study using data from the French reimbursement healthcare system (SNDS, formerly SNIIRAM). SNDS, linked with the national hospital discharge database (PMSI), contains information on at least 99% of the French population. The database consists of the anonymous and exhaustive recording of all reimbursements of outpatients-dispensed healthcare expenditure, including drugs, physician visits, lab tests or imaging investigations. Indications for prescribing and the results of medical procedures or lab tests are not available in the database. However, it includes medical diagnosis information relating to costly and severe long-term diseases (LTD) eligible for full reimbursement of health care and discharge diagnosis from hospitalization. Details on the French medico-administrative databases have been described in greater details elsewhere [25]. The present study focused on the beneficiaries of the general health insurance scheme, that covers 88% of the French population. This scheme, which official denomination can be confusing, is actually the scheme of affiliations of all students, employed, unemployed, or retired persons not affiliated to the other specific schemes (mainly farmers, dockers, clergymen).

The study considered the September 2018 to November 2020 time period (Figure 1). For each of the studied week, patients were eligible if they had been affiliated to the general French health insurance system and present in the database at least 365 days before the week start (presence attested by the identification of at least one reimbursement for any care 365 days or

more before week start), were alive on the first day of the week. This led to define as many subcohorts/cohorts of interest as studied weeks (week subcohorts).

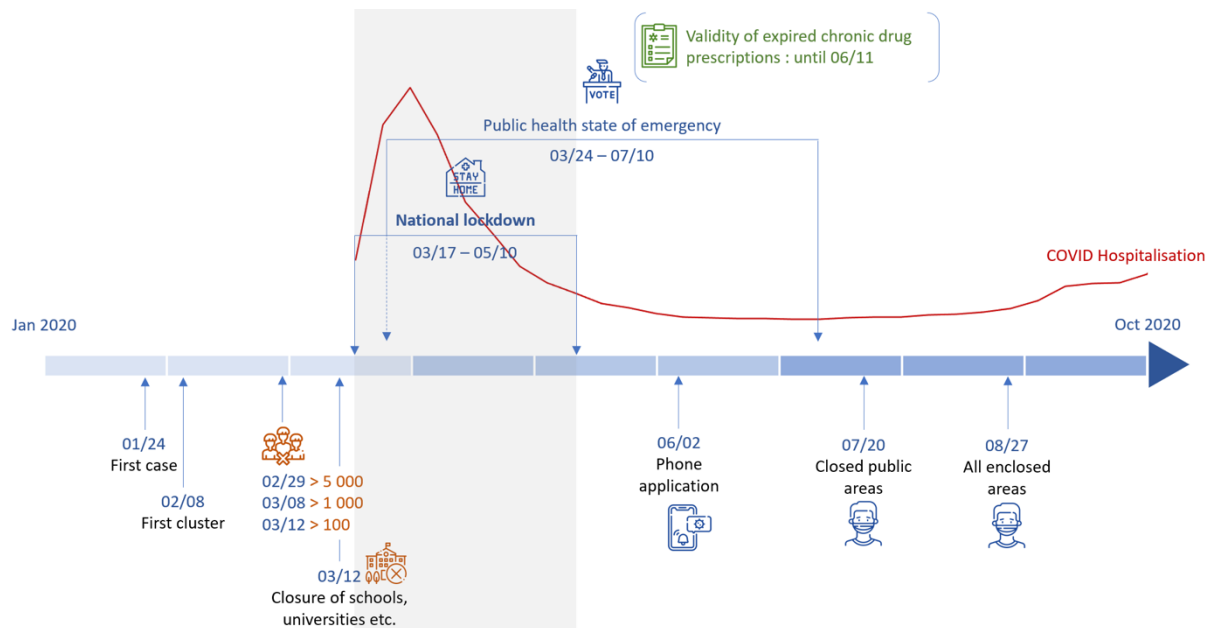


Figure 1. Chronology of events that took place during the COVID period in France. This figure describes the various important events that occurred during the outbreak of the COVID-19 pandemic in France, illustrating the highlights (first cases, first clusters), governmental measures (lockdown, closed areas) and public health decisions taken

Drugs of interest and exposure assessment

We considered all drugs used in cardiovascular prevention, whether used for cardiovascular ischaemic diseases prevention or for the prevention of thromboembolic accidents. The drug classes of interest thus to the pharmacological classes corresponding to lipid-lowering agents, antihypertensives, antiplatelets, oral antithrombotics, anticoagulants, antiarrhythmics (not having an antihypertensive indication), and antidiabetic agents.

Exposure to each individual drug of these classes was estimated using dispensing data. For each dispensing, the period of treatment covered from dispensing date was set at 30 days or 91 days for quarterly packages, to which a grace period of 5% was added. If the period covered by two or more dispensings overlapped, the number of overlapping days was added to the length of the period covered by the last dispensing. For each patient of a given week subcohort, treatment episodes were calculated using data from the week of interest and the 26 preceding weeks. For the assessment of drug use for a given week, this allowed considering the ongoing episodes relating directly to the dispensings received during the months and the potential stockpiling

constituted over the six preceding months. Based on the assessment performed for individual drugs, this allowed determining, for each week of interest and each drug class, the prevalence of use, the incidence of initiations, and the incidence of disruptions of treatments by drug of the class (Figure 2).

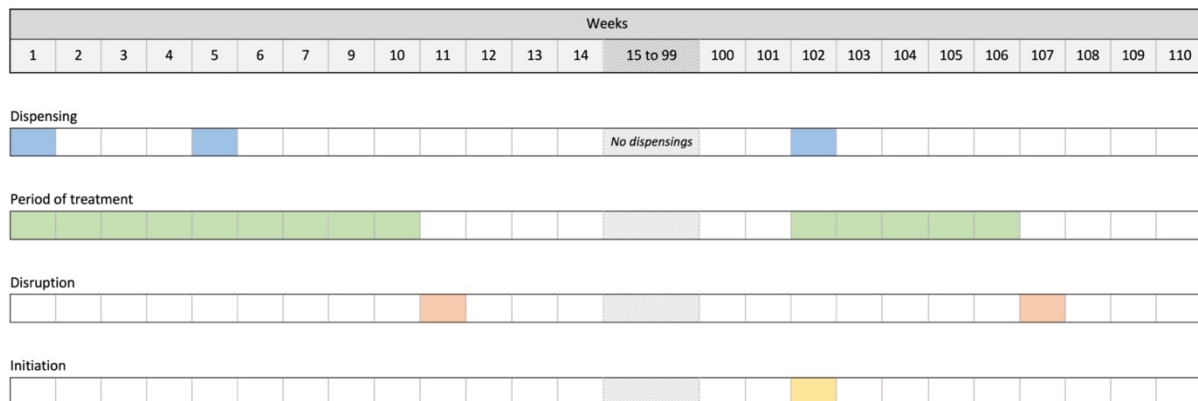


Figure 2. Weekly assessment of treatment indicators for each subject, for each class of drug to identified drug dispensings in the French SNDS. This figure represents the definition of drug exposures that we have described in this article

Weekly prevalence of use corresponded to the number of patients with ongoing treatment episode for one drug of the class during the week of interest (even if only for one day). Weekly incidence of treatment initiations corresponded to the number of patients for whom a reimbursement of a drug of the class was identified during the week and no prior dispensing had been over the 365 days prior to the week of interest first day. Weekly incidence of treatment disruptions corresponded to the number of patients for whom the last identified treatment episode terminated during the preceding week and no new dispensing was identified over the week of interest.

Statistical analysis

As a patient could contribute to several week subcohorts, eligible patient characteristics were described as assessed on January 01, 2020 in terms of age, sex, and severe long-term diseases, and multimorbidity according to the Charlson score [26].

The impact of the COVID-19 pandemic and associated measures on the utilization of studied pharmacological drugs classes was assessed using interrupted time series (ITS). From time series data, i.e. repeated measurements of a given outcome at regular intervals (e.g. monthly or quarterly), ITS allow exploring the impact of a policy change or an intervention, an intervention being defined as an event affecting a whole population of interest. Basically and considering

these repeated measurements, ITS models assess the level of values and trend for a given indicator before an intervention, predict how these should have evolved, and compare these predictions to the observed level and trend after the intervention to assess its effect or impact [27]. Two levels of intervention were considered for the analysis: i) the intervention consisting in the pandemic and its management in France with after the first national lockdown started, and ii) the intervention consisting in the pandemic and its management after the first lockdown ended. ITS analyses were performed using Unobserved Component Models (UCMs) [28,29].

SAS 9.4 PROC UCM was used to estimate UCM parameters. Models were fitted using data from 01 September 2018 to 16 March 2020; forecasting performances of the models were evaluated considering data from 17 March 2020 to 27 September 2020. UCM models' ability to forecast future observations was assessed by censoring the last 12 months of reimbursement data during estimation process. The predicted values for the utilization of the studied pharmacological drugs classes were graphically compared to that observed for 17 March 2020–27 September 2020. The values were predicted over two periods: i) the French first lockdown period that ranged from March 16 to May 10, 2020, and ii) the following post-lockdown period of the same duration that ranged from May 11 to July 05, 2020. To perform the prediction of the expected values for the post-lockdown period in the absence of intervention, data from the lockdown period were censored. Estimates of COVID-19 pandemic and management impact on cardiovascular drugs and antidiabetic drugs were provided together with their 95% confidence interval (95% CI). Estimates have been detailed both in terms of absolute and relative difference between the values predicted by UCMs and those observed in the population for each of the studied period.

RESULTS

On January 2020 the 1st, 25,086,452 patients recorded in the French SNDS nationwide databases met the study inclusion criteria. Over the study period, population size remained stable across the studied weeks. Women accounted for 57.5% of the study population (Table 1); mean age was 61.6 years (InterQuartileRange: 46.5 - 73.5). The most frequent comorbidities recorded as severe Long-Term Diseases amongst the considered affiliates were type 1 or type 2 diabetes mellitus (12.9%), malignant neoplasm and diseases of the lymphatic or hematopoietic systems (8.7%), non-ischemic cardiac diseases such as severe heart failure, rhythm disorders, severe valvular heart disease and severe congenital heart disease (5.9% in total), and coronary heart disease (5.8%).

Table 1. Patient characteristics at January 01, 2020

	Cohort <i>n</i> = 25 086 452
Age – year, median [IQR]	61.6 [46.5 – 73.5]
Sex – female, No. (%)	14 420 034 (57.5)
Long-term disease , No. (%)	
Disabling stroke	566 126 (2.3)
Bone marrow failure and other chronic cytopenias	30 336 (0.1)
Chronic arterial diseases with ischemic events	644 851 (2.6)
Complicated schistosomiasis	140 (0.0)
Severe heart failure, severe rhythm disorders, severe valvular heart disease, severe congenital heart disease	1 472 208 (5.9)
Chronic active liver diseases and cirrhosis	156 527 (0.6)
Severe primary immune deficiency requiring prolonged treatment, HIV infection	77 846 (0.3)
Types 1 and 2 diabetes	3 227 699 (12.9)
Severe forms of neurological and muscular diseases (including myopathy), severe epilepsy	309 343 (1.2)
Hemoglobinopathy, severe constitutional and acquired chronic hemolysis	10 261 (0.0)
Hemophilias and constitutional disorders of severe hemostasis	38 817 (0.2)
Severe arterial hypertension	457 910 (1.8)
Coronary disease	1 449 406 (5.8)
Severe chronic respiratory failure	327 947 (1.3)
Alzheimer’s disease and other dementias	435 655 (1.7)
Parkinson’s disease	147 879 (0.6)
Inherited metabolic diseases requiring prolonged specialized treatment	61 427 (0.2)
Cystic fibrosis	3 045 (0.0)
Severe chronic kidney disease and primary nephrotic syndrome	232 395 (0.9)
Paraplegia	29 124 (0.1)
Vasculitis, systemic lupus erythematosus, systemic scleroderma	128 032 (0.5)
Progressive rheumatoid arthritis	203 134 (0.8)
Long-term psychiatric disorders	1 376 822 (5.5)
Ulcerative colitis and Crohn’s disease	112 017 (0.4)
Multiple sclerosis	71 590 (0.3)
Structural idiopathic scoliosis evolving to spinal maturation	22 723 (0.1)
Serious spondylitis	125 637 (0.5)
Following transplants	17 033 (0.1)
Active tuberculosis, leprosy	8 357 (0.0)
Malignant neoplasm, malignant disease of the lymphatic or hematopoietic tissue	2 176 737 (8.7)
Charlson comorbidity index , No (%)	
0	17 917 532 (71.4)
1-2	5 980 251 (23.8)
3-4	1 008 738 (4.0)
5 or more	179 931 (0.8)

Generally, the use of cardiovascular drugs and antidiabetic drugs appeared stable over the studied pre-COVID period (September 01, 2018 to March 16, 2020). A notable and recurrent pattern of variation in dispensings was observed in late Decembers where a strong decrease in dispensings occurs. This phenomenon corresponding to end-of-year leaves is long-known in France, as is the smaller one that can be observed for the mid-July to mid-August period which concentrates the majority of the summer leaves (Figure 3). More specifically, dispensings of direct factor Xa inhibitors and GLP-1 receptors agonists appeared to increase over the study period, whereas those of vitamin K antagonists were decreasing.

The one-week period preceding the first national lockdown was marked by a sharp spike in the amount of dispensings for all drug class of interest (the lockdown was announced one day before it came into effect; the herein week included this day). After this, over the lockdown period, levels and trends in dispensings decreased until the very end of lockdown (Figure 3).

Considering altogether the stock effect resulting from the initial marked spike and the following decrease in dispensings, and comparing it with predictions in level and trends performed from the two-year preceding period allowed estimating the overall impact of the lockdown on dispensings. This appeared limited over the lockdown period, with a lack of dispensings ranging from around 1% to 3% according to the drug classes of interest (Table 2).

This limited impact on dispensings did not appear to be accompanied by an increase in the weekly numbers of treatment disruptions for the drug classes of interest during the lockdown period, except for antiplatelet agents for which treatment disruptions raised by 5.5% [3.2; 7.8] (Table 2). Conversely, significant decrease in treatment initiations were observed for almost all drug classes, from around 5% (Angiotensin II receptor blockers) to 11% (statins) for cardiovascular drugs, and from around 2% (Insulins) to 9% (GLP-1 receptors agonists) for antidiabetic drugs.

The increases in treatment disruptions appeared more pronounced over the post-lockdown period where they turned significant (4 to 5% increases) for statins and for all antihypertensive drugs but Angiotensin II receptor blockers (Table 2). For all antidiabetic drugs, even of less intensity, decrease in treatment initiations remained significant over this period (around -2% for insulins to -6% GLP-1 receptors agonists). For cardiovascular drugs, such persistent decrease in treatment initiation only concerned Direct factor Xa inhibitors (around -9%) for which it remained comparable to the decrease observed during the lockdown period (around -8%). For other cardiovascular drugs, the amounts of drug initiations appeared mostly consistent with the expected as predicted from the two-year period preceding lockdown, appearing increased only for statins (around +1% treatment initiations), antiplatelet agents (around +2%).

All estimates of absolute and relative differences between the observed and the expected values regarding the number of dispensings, disruptions or initiations of treatment are detailed in the Supplementary Table.



Figure 3. Time series of the number of patients who had at least one of reimbursement of drugs of interest between September 2018 and September 2020, in France

DISCUSSION

Altogether, the estimated impact of the pandemic and its management on dispensings appeared limited over the lockdown period with lacks in dispensings estimated between 1% to 3%. If the weekly number of treatment disruptions remained stable during the lockdown period, a significant decrease in treatment initiations was however observed for almost all studied drug classes. Over the post-lockdown period conversely, the pandemic and its management resulted in an increase in treatment disruptions, particularly for antihypertensives and lipid-lowering drugs. It should be noted that, if hospitals can have encountered difficulties in the supply of certain drugs used for patients with severe forms of COVID-19, there has been no shortage of drugs prescribed for chronic cardiovascular disease or diabetes mellitus in France over the period that could have been responsible for part of the results observed.

Table 2. Cardiovascular drug prevention and diabetes mellitus treatment dispensings, disruptions, and initiations in France.

	Dispensings		Disruptions		Initiations	
	Lockdown	Post-lockdown	Lockdown	Post-lockdown	Lockdown	Post-lockdown
Antihypertensives						
ACE Inhibitors	-1.2 [-2.5; 0.2]	-0.5 [-0.9; -0.2]	4.8 [-18.4; 28.0]	4.4 [3.1; 5.7]	-9.4 [-13.6; -5.2]	-1.2 [-2.2; -0.2]
Angiotensin II receptor blockers	-1.4 [-2.6; -0.2]	-0.2 [-1.7; 1.3]	4.1 [-7.6; 15.8]	5.6 [-4.2; 15.4]	-5.2 [-9.5; -0.9]	-6.2 [-12.8; 0.4]
Beta blockers	-1.3 [-2.6; 0.0]	-0.8 [-1.8; 0.1]	4.9 [-9.2; 19.0]	4.7 [3.1; 6.3]	-8.9 [-14.5; -3.3]	1.6 [-0.1; 3.3]
Calcium channel blockers	-1.3 [-2.6; -0.0]	-0.4 [-0.9; 0.2]	4.8 [-4.3; 13.9]	4.7 [0.3; 9.1]	-6.2 [-11.4; -1.0]	-0.6 [-1.1; -0.1]
Thiazide diuretic and derivates	-1.3 [-2.7; 0.0]	-0.2 [-0.4; 0.0]	4.3 [-17.9; 26.5]	4.5 [2.4; 6.6]	-7.1 [-11.7; -2.5]	-2.3 [-8.2; 3.6]
Lipid-lowering agents						
Statins	-1.3 [-2.8; 0.2]	-0.3 [-1.2; 0.6]	4.8 [-19.2; 28.8]	4.9 [1.3; 8.5]	-10.6 [-15.7; -5.5]	1.1 [0.5; 1.7]
Other lipid-lowering agents	-1.3 [-5.5; 3.0]	-0.4 [-0.8; 0.1]	3.9 [-11.2; 19.0]	4.0 [-3.4; 11.4]	-8.4 [-18.8; 2.0]	1.2 [-0.2; 2.6]
Antiplatelet and antithrombotic agents						
Antiplatelet agents	-2.9 [-7.0; 1.1]	-1.8 [-8.9; 5.4]	5.5 [3.2; 7.8]	3.2 [-5.8; 12.2]	-9.4 [-15.6; -3.2]	2.3 [1.6; 3.0]
Antivitamin K antagonist	-1.7 [-3.3; -0.0]	-1.5 [-4.1; 1.1]	4.0 [-1.9; 9.9]	-2.9 [-15.9; 10.1]	-3.1 [-9.0; 2.8]	-3.3 [-9.9; 3.3]
Direct factor Xa inhibitors	-1.3 [-4.8; 2.2]	-1.4 [-7.9; 5.1]	7.5 [-9.5; 24.5]	6.0 [-4.6; 16.6]	-7.0 [-10.7; -3.3]	-8.9 [-14.1; -3.7]
Antiarrhythmics						
Antiarrhythmic agents	-2.1 [-4.9; 0.8]	-1.7 [-4.4; 0.9]	6.8 [-28.9; 42.5]	6.1 [-9.2; 21.4]	-10.2 [-27.7; 7.3]	-4.7 [-12.2; 2.8]
Antidiabetics						
Repaglinide	-1.6 [-7.6; 4.4]	0.8 [-4.5; 6.2]	4.1 [-3.5; 11.7]	4.4 [-2.1; 10.9]	-4.4 [-5.6; -3.1]	-1.7 [-2.9; -0.5]
GLP-1 receptors agonists	-2.5 [-9.0; 4.1]	1.3 [-8.7; 11.3]	7.6 [-1.2; 16.4]	7.9 [-2.8; 18.5]	-9.0 [-11.5; -6.5]	-6.1 [-8.5; -3.7]
Alpha-glucosidase inhibitors	-1.3 [-6.2; 3.6]	0.4 [-6.4; 7.2]	3.9 [-8.0; 15.8]	3.7 [-2.1; 9.4]	-4.8 [-6.4; -3.1]	-2.0 [-3.7; -0.2]
DPP-4 inhibitors	-1.2 [-7.6; 5.1]	0.5 [-1.8; 2.9]	5.6 [-7.5; 18.7]	4.1 [-9.8; 18.1]	-4.9 [-6.3; -3.5]	-2.7 [-4.1; -1.3]
Insulins	-2.7 [-10.6; 5.2]	0.7 [-3.3; 4.6]	5.1 [-2.3; 12.4]	2.1 [-2.6; 6.8]	-2.3 [-3.6; -0.9]	-1.6 [-3.0; -0.1]
Metformin	-1.5 [-4.5; 1.5]	0.3 [-1.3; 1.9]	5.0 [-7.5; 17.4]	0.6 [-8.0; 9.2]	-4.8 [-6.3; -3.2]	-2.3 [-3.7; -0.8]
Sulphonylureas	-1.5 [-7.0; 4.1]	0.1 [-0.7; 0.9]	4.3 [-14.2; 22.8]	3.1 [-9.0; 15.3]	-4.1 [-5.6; -2.6]	-1.7 [-2.9; -0.5]

Legend: [0; 3] Not significant [-3; 0] [-6; -3] [-9; -6] [-12; -6]

Caption: This table shows the estimated differences between the observed and predicted values during the 8 weeks French first national lockdown (16/03/2020 to 10/05/2020; 56 days) and following 8 weeks post-lockdown period (05/11/2020 to 07/05/2020, 56 days). These estimates are presented according to the three indicators assessed (dispensing, disruptions, initiations) for the different drugs of interest observed.

We studied three types of indicators relating to drug use over the COVID pandemic initial period in France. The first, the weekly amount of dispensings in France, constitutes a populational-level indicator thought to reflect, in part, the global intensity or activity of care. The second and third, the weekly amount of treatment disruptions and weekly amount of treatment initiations, constitutes individual-level indicators thought to reflect, in part, patients' quality of health management. The consequences of both treatment disruptions or lack of initiations can indeed be deleterious for patients, treatment disruption reflecting potential individual drug shortage and treatment gaps, while lack of initiation reflect potential delay in care or lack of treatment optimization. The expected trends after lockdown however differ for these two indicators: if amounts of treatment disruptions were expected to go back to forecasted levels after lockdown, an increase compensating the potential lack of initiation observed during lockdown would have appeared logical and would have demonstrated the delay in care accumulated during lockdown had been caught up.

Over the national lockdown period, the global number of drugs dispensings appeared moderately decrease compared to the expected. The main reason for this limited impact in volumes of dispensings for drugs used in cardiovascular or diabetes mellitus treatment was an important stockpiling constituted during the days following lockdown announcement and first days of lockdown. This phenomenon concerned similarly treatments for which daily adherence is crucial (e.g. insulin and antithrombotics) and treatments for which such systematic daily intake is of less absolutely necessity. This initial stockpiling indeed almost compensated in volume the following decline in the number of dispensings observed throughout the lockdown period.

The evolution of dispensings through the period appeared thus reinsuring at the population level. At the individual level conversely, our results were more alarming.

First, if dispensings appeared not or very mildly modified during lockdown and post-lockdown period, an increase in treatment disruptions for statins and most antihypertensive drugs was observed over the post-lockdown period. This apparent contradiction between populational and individual-level results suggests that, among patients treated with these drugs, some were able to build up stocks, potentially in excess of their needs, while others were exposed to treatment shortage.

Second, treatment initiations appeared importantly lowered over the lockdown period for both cardiovascular and antidiabetic drugs (e.g. minus more than 9% i.e. 24,000 initiations antiplatelet treatment initiation over the lockdown period), this decreased level of treatment initiations persisting over the post lockdown period for antidiabetic drugs, even to a lower extend.

This lack is estimated regarding the predictions made from the 2 years preceding the lockdown, and correlates with the prevalence and incidence of cardiovascular morbidities in the population over that period [7,15,19,23,30-34]. As cardiovascular events occurrence appeared lowered during the first lockdowns in most countries, this lack of treatment initiation could be considered as overestimated and at least partly explained by a lower need of initiating such treatments over the period. This would be consistent with the observation of levels of treatment initiations raising back to the expected in the post-lockdown period, where such decrease in cardiovascular event was no longer observed. However, a similar hypothesis would appear unlikely regarding antidiabetic drugs, for which initiations were found both importantly decreased during lockdown and persistently decreased afterwards despite numerous publications documented that lockdown had been associated with increase in sedentariness and weight gains [35-37]. Regarding diabetes mellitus management, it also suggests that the lockdown might have resulted in altering the overall health prognosis of some patients over the period because of these lacks of treatment continuity of optimization and that an excess amount of outcome relating to these phenomenons might have already occurred or will be observed in the coming months. This discordance also suggests that lockdown did not have only a short-term impact on dispensings. There was no compensatory phenomenon when the lockdown was lifted, the indicators continued to worsen, particularly concerning initiations.

In order to limit shortages of chronic treatments, several measures have been put in place, particularly in pharmacies [38]. Prescriptions length, for instance, could be extended beyond the initially prescribed treatment duration. Despite these changes in cardiovascular prevention and antidiabetic drug use were observed with increases in treatment disruptions and decreases in treatment initiations. This could question the effective universality of the health system access to care during COVID-19 pandemic. If the problem were only patient-related, one would expect to observe the usual lack of adherence and the usual treatment disruptions. As this increased during the period of lockdown, one can conclude that the procedures deployed were not sufficiently effective. Given these results, it is necessary to understand whether this

disruption of care affected patients randomly or whether it was due to differential pandemic pressure, health status, or socio-demographic characteristics such as location, lack of resources or others. A better characterization of these treatment disruptions, both quantitative and qualitative, would allow targeting of at-risk patients thus limiting the incidence of unwanted health events. Even needed to be more thoroughly investigated, the results we obtained regarding treatment disruptions also point-out the potential efficacy of large conditionings to prevent individual drug shortages in times of restricted access to care. If such were again faced in the future, an already simple recommendation would be to privilege such large dispensings during and in the times preceding these periods.

The study we herein report present with several important strengths mostly relating to the database we used. The French SNDS is representative of the French population; the main scheme of affiliation we used gathers almost 90% of the overall French population with complete longitudinal follow-up for more than 13 years and prospective exhaustive recording of data for all drugs reimbursed in the outpatient setting, as is the case for all cardiovascular and antidiabetic drugs of interest in this work. All these drugs evaluated here are also subject to medical prescription. The results herein presented are however not generalisable to persons affiliated to the other schemes such as farmers, dockers or clergymen. As is inherent to any medico-administrative claim database, the data used can ensure that drugs were dispensed but cannot allow ensuring patients used them which constitute a limitation of the study. Also, in-hospital use of drugs is not available from the French Health Insurance databases which results in a censoring of information on drug use [39]. This result in censoring that can essentially lead to mistakenly consider some treatment as disrupted for patients in long-stay. As long as hospitalisation rates are stable, this censoring can be considered constant over time and it should affect equally the measures performed for all time-periods but not the estimated differences between them. If there were an increase in the rate of long-term hospitalisations between two time periods, it could however result in inflating the differences observed for treatment disruptions. Given there was not an increase but an observed decrease in the number of hospitalisations between 2019 and 2020 [40], this censoring cannot be considered responsible for the differences highlighted in the use of cardiovascular prevention or antidiabetic drugs, even it might have led to potentially underestimate these for treatment disruptions. Death related to COVID were responsible for an increase in mortality during the lockdown period in France (around 25,000 death) that specifically affected older persons with cardiovascular comorbidities or diabetes mellitus [41]; no such increase affected the post-lockdown period. Overall at

populational level, if this increase in mortality was important enough relatively to the number of drug users, one would expect to observe decreased number of dispensings both during lockdown and post-lockdown period, which to few exceptions was not the case. At the individual level, this mortality concerning preferentially persons with cardiovascular or diabetes mellitus history, if not considered, could have resulted during the lockdown period in an artificial increase in treatment disruptions due to patients who died after a long hospital stay, that was not observed. If not by combining directly death information to treatment episode one due to computation effort limitation, the potential impact of death was limited by design in our study. A person who had died during week n was no longer considered in the studied populations for weeks $n+i$. The absence of renewing of treatments for this person (and for all those who died) could thus not result in artificially inflating the subsequent number of treatment disruptions in the following weeks in our study as persons who died were no longer considered in the study population after they died. Even it cannot be fully ruled-out, the impact of death on treatment disruptions should thus have been marginal, and at maximum with a magnitude that did not result in an absolute or relative increase in the number of treatment disruptions. Altogether, it is thus unlikely that this limitation regarding the considering of excess mortality over lockdown could explain the observed results for the period, the main hypothesis for this lack of impact being the protection provided by the weekly-repeated design and identification of study population that systematically ending considering patients that would have died in the preceding weeks.

Conclusion

Through this study, we were able to observe the great disparity in the care provided during the beginning of the COVID-19 epidemic in France. Despite a very small decrease in the number of subjects having been under treatment for cardiovascular or metabolic diseases, a very large number had their treatment interrupted or not initiated because of an increased difficulty in accessing care during the lockdown or a delay in care during the weeks that followed.

What we observed here is probably not a phenomenon related to chronic cardiovascular and metabolic diseases. The COVID-19-related treatment disruptions, for example for people on cancer treatment, undoubtedly resulted in increased health risk due to poor or even absent management. It is now a question of characterizing these treatment disruptions during the COVID-19 epidemic, making it possible to limit the incidence of adverse health events by targeting these patients at risk.

STATEMENTS & DECLARATIONS

Funding Info

This work was supported by the French Medicines Agency (*Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé*, ANSM) (grant number 2019S015), in the context of a partnership with the EPI-PHARE Scientific Interest Group. The funder of the study had no role in study design, data collection, data analysis, data interpretation, or writing of the report.

Conflicts of interest

No relationships/conditions/circumstances that present a potential conflict of interest, for all authors.

Consent to participate and for publication

In accordance with regulations, the study was authorized by the French commission for data privacy and by the French Institute on health data.

No patients were involved in setting the research question or the outcome measures, nor were they involved in developing plans for design or implementation of the study. No patients were asked to advise on interpretation or writing up of results. There are no plans to disseminate the results of the research to study participants or the relevant patient community.

Author contributors

CM and EP had full access to all the data in the study and takes responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis. All authors contributed to the interpretation of the data and the revision of the work. All authors meet the criteria for authorship stated in the International Committee of Medical Journal Editors, and have agreed to the submission of the final manuscript.

Availability of data and material

Data from the French administrative healthcare databases (SNDS) were on the SNDS portal.

REFERENCES

1. Al-Shamsi HO, Alhazzani W, Alhurairi A, Coomes EA, Chemaly RF, Almuhanna M, et al. A Practical Approach to the Management of Cancer Patients During the Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic: An International Collaborative Group. *The Oncologist*. 2020;25:e936–45.
2. Armitage R, Nellums LB. COVID-19 and the consequences of isolating the elderly. *Lancet Public Health*. 2020;5:e256.
3. Been JV, Burgos Ochoa L, Bertens LCM, Schoenmakers S, Steegers EAP, Reiss IKM. Impact of COVID-19 mitigation measures on the incidence of preterm birth: a national quasi-experimental study. *Lancet Public Health*. 2020;5:e604–11.
4. Kansagra AP, Goyal MS, Hamilton S, Albers GW. Collateral Effect of Covid-19 on Stroke Evaluation in the United States. *N Engl J Med*. 2020;383:400–1.
5. Rheumatology TL. Too long to wait: the impact of COVID-19 on elective surgery. *Lancet Rheumatol*. 2021;3:e83.
6. Dong E, Du H, Gardner L. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. *Lancet Infect Dis*. Elsevier; 2020;20:533–4.
7. Mafham MM, Spata E, Goldacre R, Gair D, Curnow P, Bray M, et al. COVID-19 pandemic and admission rates for and management of acute coronary syndromes in England. *Lancet Lond Engl*. 2020;396:381–9.
8. Moreno C, Wykes T, Galderisi S, Nordentoft M, Crossley N, Jones N, et al. How mental health care should change as a consequence of the COVID-19 pandemic. *Lancet Psychiatry*. 2020;7:813–24.
9. Clarke JM, Majeed A, Beaney T. Measuring the impact of covid-19. *BMJ*. England; 2021;373:n1239.
10. Maringe C, Spicer J, Morris M, Purushotham A, Nolte E, Sullivan R, et al. The impact of the COVID-19 pandemic on cancer deaths due to delays in diagnosis in England, UK: a national, population-based, modelling study. *Lancet Oncol*. 2020;21:1023–34.
11. Sud A, Torr B, Jones ME, Broggio J, Scott S, Loveday C, et al. Effect of delays in the 2-week-wait cancer referral pathway during the COVID-19 pandemic on cancer survival in the UK: a modelling study. *Lancet Oncol*. 2020;21:1035–44.

12. Mansfield KE, Mathur R, Tazare J, Henderson AD, Mulick AR, Carreira H, et al. Indirect acute effects of the COVID-19 pandemic on physical and mental health in the UK: a population-based study. *Lancet Digit Health*. 2021;3:e217–30.
13. Del Rio C, Collins LF, Malani P. Long-term Health Consequences of COVID-19. *JAMA*. 2020;324:1723–4.
14. Kuderer NM, Choueiri TK, Shah DP, Shyr Y, Rubinstein SM, Rivera DR, et al. Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer (CCC19): a cohort study. *Lancet Lond Engl*. 2020;395:1907–18.
15. Piroth L, Cottenet J, Mariet A-S, Bonniaud P, Blot M, Tubert-Bitter P, et al. Comparison of the characteristics, morbidity, and mortality of COVID-19 and seasonal influenza: a nationwide, population-based retrospective cohort study. *Lancet Respir Med*. 2021;9:251–9.
16. Marijon E, Karam N, Jost D, Perrot D, Frattini B, Derkenne C, et al. Out-of-hospital cardiac arrest during the COVID-19 pandemic in Paris, France: a population-based, observational study. *Lancet Public Health*. 2020;5:e437–43.
17. Faust JS, Chen AJ, Nguemeni Tiako MJ, Du C, Li S-X, Krumholz HM, et al. Leading Causes of Death Among Adults Aged 25 to 44 Years by Race and Ethnicity in Texas During the COVID-19 Pandemic, March to December 2020. *JAMA Intern Med*. 2021;
18. Solomon MD, McNulty EJ, Rana JS, Leong TK, Lee C, Sung S-H, et al. The Covid-19 Pandemic and the Incidence of Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. United States; 2020;383:691–3.
19. Mesnier J, Cottin Y, Coste P, Ferrari E, Schiele F, Lemesle G, et al. Hospital admissions for acute myocardial infarction before and after lockdown according to regional prevalence of COVID-19 and patient profile in France: a registry study. *Lancet Public Health*. 2020;5:e536–42.
20. Bodilsen J, Nielsen PB, Søgaard M, Dalager-Pedersen M, Speiser LOZ, Yndigeegn T, et al. Hospital admission and mortality rates for non-covid diseases in Denmark during covid-19 pandemic: nationwide population based cohort study. *BMJ*. 2021;373:n1135.
21. Islam N, Shkolnikov VM, Acosta RJ, Klimkin I, Kawachi I, Irizarry RA, et al. Excess deaths associated with covid-19 pandemic in 2020: age and sex disaggregated time series analysis in 29 high income countries. *BMJ*. 2021;373:n1137.

22. Cohen JB, Hanff TC, William P, Sweitzer N, Rosado-Santander NR, Medina C, et al. Continuation versus discontinuation of renin-angiotensin system inhibitors in patients admitted to hospital with COVID-19: a prospective, randomised, open-label trial. *Lancet Respir Med.* 2021;9:275–84.
23. Katz JN, Sinha SS, Alviar CL, Dudzinski DM, Gage A, Brusca SB, et al. COVID-19 and Disruptive Modifications to Cardiac Critical Care Delivery: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76:72–84.
24. Cransac-Miet A, Zeller M, Chagué F, Faure AS, Bichat F, Danchin N, et al. Impact of COVID-19 lockdown on lifestyle adherence in stay-at-home patients with chronic coronary syndromes: Towards a time bomb. *Int J Cardiol.* 2021;323:285–7.
25. Tuppin P, de Roquefeuil L, Weill A, Ricordeau P, Merlière Y. French national health insurance information system and the permanent beneficiaries sample. *Rev Epidemiol Sante Publique.* 2010;58:286–90.
26. Bannay A, Chaignot C, Blotière P-O, Basson M, Weill A, Ricordeau P, et al. The Best Use of the Charlson Comorbidity Index With Electronic Health Care Database to Predict Mortality. *Med Care.* 2016;54:188–94.
27. Jandoc R, Burden AM, Mamdani M, Lévesque LE, Cadarette SM. Interrupted time series analysis in drug utilization research is increasing: systematic review and recommendations. *J Clin Epidemiol.* 2015;68:950–6.
28. Diebold FX. *Forecasting, Structural Time Series Models and the Kalman Filter*, Andrew C. Harvey Cambridge University Press, 1939 - *Fore Casting, Structural Time Series Models and The Kalman Filter* Andrew C. Harvey Cambridge University Press, 1989. *Econom Theory.* Cambridge University Press; 1992;8:293–9.
29. Selukar R. *State Space Modeling Using SAS.* *J Stat Softw.* 2011;41:1–13.
30. Pasarikovski CR, da Costa L. The Impact of the Covid-19 Pandemic on Stroke Volume. *Can J Neurol Sci J Can Sci Neurol.* 2020;47:847–8.
31. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* 2020;5:802–10.
32. Nef HM, Elsässer A, Möllmann H, Abdel-Hadi M, Bauer T, Brück M, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on cardiovascular mortality and catheterization activity during the

- lockdown in central Germany: an observational study. *Clin Res Cardiol Off J Ger Card Soc.* 2021;110:292–301.
33. Garcia S, Albaghdadi MS, Meraj PM, Schmidt C, Garberich R, Jaffer FA, et al. Reduction in ST-Segment Elevation Cardiac Catheterization Laboratory Activations in the United States During COVID-19 Pandemic. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75:2871–2.
 34. De Filippo O, D’Ascenzo F, Angelini F, Bocchino PP, Conrotto F, Saglietto A, et al. Reduced Rate of Hospital Admissions for ACS during Covid-19 Outbreak in Northern Italy. *N Engl J Med.* 2020;383:88–9.
 35. Dunton GF, Do B, Wang SD. Early effects of the COVID-19 pandemic on physical activity and sedentary behavior in children living in the U.S. *BMC Public Health.* 2020;20:1351.
 36. Moore SA, Faulkner G, Rhodes RE, Brussoni M, Chulak-Bozzer T, Ferguson LJ, et al. Impact of the COVID-19 virus outbreak on movement and play behaviours of Canadian children and youth: a national survey. *Int J Behav Nutr Phys Act.* 2020;17:85.
 37. Mohr AK, Laemmer C, Schulte S, Gohlke B. Effects of COVID-19 Lockdown on Weight, Body Composition, and Behavior of Children, Adolescents, and Young Adults with Prader-Willi Syndrome. *J Clin Med.* 2021;10:4746.
 38. Ministère des solidarités et de la santé. JORF n° 0072 du 24/03/2020 - Arrêté du 23 mars 2020 prescrivant les mesures d’organisation et de fonctionnement du système de santé nécessaires pour faire face à l’épidémie de covid-19 dans le cadre de l’état d’urgence sanitaire [Internet]. 0072 Mar 24, 2020. Available from: https://www.legifrance.gouv.fr/download/pdf?id=KY9SZZfQdcIRn_N8Kc1gxgh6-gaiNOdIwFbuECNirwQ=
 39. Bezin J, Duong M, Lassalle R, Droz C, Pariente A, Blin P, et al. The national healthcare system claims databases in France, SNIIRAM and EGB: Powerful tools for pharmacoepidemiology. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2017;26:954–62.
 40. Direction de la recherche, des études, de l’valuation et des statistiques. En 2020, le nombre de séjours hospitaliers hors Covid-19 a diminué de 13 % par rapport à 2019 [Internet]. 2021 Sep p. 8. Report No.: 104. Available from: <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/sites/default/files/2021-09/ER1204.pdf>

41. INSEE. 2020 : une hausse des décès inédite depuis 70 ans [Internet]. 2021 Mar p. 4. Report No.: 1847. Available from: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/fichier/version-html/5347349/ip1847.pdf>

APPENDICES

Supplemental material - Table 1. Cardiovascular drug prevention and diabetes mellitus treatment dispensings in France during the 8 weeks French first national lockdown (03/16/2020 to 05/10/2020; 56 days) and following 8 weeks post-lockdown period (05/11/2020 to 07/05/2020, 56 days): Estimated differences between predicted and observed amounts.

	<i>Lockdown</i>		<i>Post-lockdown</i>	
	Absolute change [CI95%]	Relative change [CI95%]	Absolute change [CI95%]	Relative change [CI95%]
<i>Antihypertensives</i>				
ACE Inhibitors	-43,238 [-92,644; 6,169]	-1.2 [-2.5; 0.2]	-19,824 [-33,943; -5,705]	-0.5 [-0.9; -0.2]
Angiotensin II receptor blockers	-59,618 [-108,709; -10,526]	-1.4 [-2.6; -0.2]	-3,012 [-22,342; 16,318]	-0.2 [-1.7; 1.3]
Beta blockers	-70,292 [-141,401; 817]	-1.3 [-2.6; 0.0]	-56,039 [-120,005; 7,927]	-0.8 [-1.8; 0.1]
Calcium channel blockers	-54176 [-107,597; -756]	-1.3 [-2.6; -0.0]	-11,354 [-29,289; 6,582]	-0.4 [-0.9; 0.2]
Thiazide diuretic and derivates	-47,847 [-96,134; 439]	-1.3 [-2.7; 0.0]	-7,679 [-16,073; 714]	-0.2 [-0.4; 0.0]
<i>Lipid-lowering agents</i>				
Statins	-71,870 [-153,728; 9,988]	-1.3 [-2.8; 0.2]	-15,240 [-66,567; 36,086]	-0.3 [-1.2; 0.6]
Other lipid-lowering agents	-11,022 [-47,810; 25,766]	-1.3 [-5.5; 3.0]	-17,567 [-41,647; 6,513]	-0.4 [-0.8; 0.1]
<i>Antiplatelet and antithrombotic agents</i>				
Antiplatelet agents	-36,548 [-87,340; 14,244]	-2.9 [-7.0; 1.1]	-14,799 [-74,265; 44,668]	-1.8 [-8.9; 5.4]
Antivitamin K antagonist	-21,021 [-41,507; -535]	-1.7 [-3.3; -0.0]	-31,016 [-85,242; 23,209]	-1.5 [-4.1; 1.1]
Direct factor Xa inhibitors	-17,512 [-65,784; 30,761]	-1.3 [-4.8; 2.2]	-14,665 [-83,749; 54,418]	-1.4 [-7.9; 5.1]
<i>Antiarrhythmics</i>				
Antiarrhythmic agents	-14,822 [-35,278; 5,634]	-2.1 [-4.9; 0.8]	-18,742 [-47,648; 10,164]	-1.7 [-4.4; 0.9]
<i>Antidiabetics</i>				
Repaglinide	-5,989 [-28,787; 16,809]	-1.6 [-7.6; 4.4]	2,511 [-14,167; 19,190]	0.8 [-4.5; 6.2]
GLP-1 receptors agonists	-4,662 [-16,954; 7,629]	-2.5 [-9.0; 4.1]	1,023 [-6,825; 8,872]	1.3 [-8.7; 11.3]
Alpha-glucosidase inhibitors	-1714 [-8198; 4,771]	-1.3 [-6.2; 3.6]	569 [-8,677; 9,815]	0.4 [-6.4; 7.2]
DPP-4 inhibitors	-15,590 [-95,042; 63,862]	-1.2 [-7.6; 5.1]	7,936 [-25,973; 41,846]	0.5 [-1.8; 2.9]
Insulins	-16,541 [-65,484; 32,401]	-2.7 [-10.6; 5.2]	6,448 [-32,008; 44,903]	0.7 [-3.3; 4.6]
Metformin	-34,312 [-102,482; 33,857]	-1.5 [-4.5; 1.5]	24,204 [-109,750; 158,159]	0.3 [-1.3; 1.9]
Sulphonylureas	-16,047 [-76,977; 44,883]	-1.5 [-7.0; 4.1]	1,410 [-9,602; 12,422]	0.1 [-0.7; 0.9]

Supplemental material - Table 2. Cardiovascular drug prevention and diabetes mellitus treatment disruptions in France during the 8 weeks French first national lockdown (03/16/2020 to 05/10/2020; 56 days) and following 8 weeks post-lockdown period (05/11/2020 to 07/05/2020, 56 days): Estimated differences between predicted and observed amounts.

	<i>Lockdown</i>		<i>Post-lockdown</i>	
	Absolute change [CI95%]	Relative change [CI95%]	Absolute change [CI95%]	Relative change [CI95%]
<i>Antihypertensives</i>				
ACE Inhibitors	15,124 [-57,843; 88,091]	4·8 [-18·4; 28·0]	42,702 [30,055; 55,349]	4·4 [3·1; 5·7]
Angiotensin II receptor blockers	38,089 [-71,008; 147,186]	4·1 [-7·6; 15·8]	80,535 [-59,728; 220,798]	5·6 [-4·2; 15·4]
Beta blockers	11,923 [-22,388; 46,234]	4·9 [-9·2; 19·0]	108,761 [71,342; 146,180]	4·7 [3·1; 6·3]
Calcium channel blockers	7,189 [-6,469; 20,847]	4·8 [-4·3; 13·9]	86,449 [5,867; 167,031]	4·7 [0·3; 9·1]
Thiazide diuretic and derivates	14,507 [-60,342; 89,356]	4·3 [-17·9; 26·5]	29,219 [15,434; 43,004]	4·5 [2·4; 6·6]
<i>Lipid-lowering agents</i>				
Statins	2,331 [-9,337; 13,999]	4·8 [-19·2; 28·8]	101,885 [26,218; 177,552]	4·9 [1·3; 8·5]
Other lipid-lowering agents	5,181 [-14,858; 25,220]	3·9 [-11·2; 19·0]	15,137 [-12,895; 43,169]	4·0 [-3·4; 11·4]
<i>Antiplatelet and antithrombotic agents</i>				
Antiplatelet agents	26,040 [15,115; 36,965]	5·5 [3·2; 7·8]	53,598 [-96,669; 203,865]	3·2 [-5·8; 12·2]
Antivitamin K antagonist	4,450 [-2,107; 11,007]	4·0 [-1·9; 9·9]	-3,152 [-17,232; 10,928]	-2·9 [-15·9; 10·1]
Direct factor Xa inhibitors	14,940 [-18,906; 48,786]	7·5 [-9·5; 24·5]	33,174 [-25,440; 91,788]	6·0 [-4·6; 16·6]
<i>Antiarrhythmics</i>				
Antiarrhythmic agents	2,344 [-9,945; 14,633]	6·8 [-28·9; 42·5]	7,583 [-11,480; 26,646]	6·1 [-9·2; 21·4]
<i>Antidiabetics</i>				
Repaglinide	1,889 [-1,621; 5,400]	4·1 [-3·5; 11·7]	3,360 [-1,622; 8,341]	4·4 [-2·1; 10·9]
GLP-1 receptors agonists	4,961 [-789; 10,711]	7·6 [-1·2; 16·4]	5,092 [-1,789; 11,973]	7·9 [-2·8; 18·5]
Alpha-glucosidase inhibitors	339 [-686; 1,365]	3·9 [-8·0; 15·8]	335 [-186; 855]	3·7 [-2·1; 9·4]
DPP-4 inhibitors	5,677 [-7,654; 19,008]	5·6 [-7·5; 18·7]	3,219 [-7,654; 14,091]	4·1 [-9·8; 18·1]
Insulins	25,919 [-11,801; 63,638]	5·1 [-2·3; 12·4]	9,392 [-11,801; 30,584]	2·1 [-2·6; 6·8]
Metformin	14,055 [-21,158; 49,269]	5·0 [-7·5; 17·4]	612 [-8,158; 9,382]	0·6 [-8·0; 9·2]
Sulphonylureas	1,497 [-4,921; 7,914]	4·3 [-14·2; 22·8]	1,054 [-3,021; 5,128]	3·1 [-9·0; 15·3]

Supplemental material - Table 3. Cardiovascular drug prevention and diabetes mellitus treatment initiations in France during the 8 weeks French first national lockdown (03/16/2020 to 05/10/2020; 56 days) and following 8 weeks post-lockdown period (05/11/2020 to 07/05/2020, 56 days): Estimated differences between predicted and observed amounts.

	<i>Lockdown</i>		<i>Post-lockdown</i>	
	Absolute change [CI95%]	Relative change [CI95%]	Absolute change [CI95%]	Relative change [CI95%]
<i>Antihypertensives</i>				
ACE Inhibitors	-24,167 [-34,870; -13,464]	-9.4 [-13.6; -5.2]	-2,626 [-4,738; -514]	-1.2 [-2.2; -0.2]
Angiotensin II receptor blockers	-14,726 [-27,016; -2,436]	-5.2 [-9.5; -0.9]	-1,253 [-2,579; 73]	-6.2 [-12.8; 0.4]
Beta blockers	-21,313 [-34,646; -7,980]	-8.9 [-14.5; -3.3]	1,749 [-108; 3,606]	1.6 [-0.1; 3.3]
Calcium channel blockers	-12,750 [-23,462; -2,038]	-6.2 [-11.4; -1.0]	-6,551 [-12,512; -590]	-0.6 [-1.1; -0.1]
Thiazide diuretic and derivates	-12,122 [-19,964; -4,280]	-7.1 [-11.7; -2.5]	-502 [-1,789; 785]	-2.3 [-8.2; 3.6]
<i>Lipid-lowering agents</i>				
Statins	-28,428 [-42,066; -14,790]	-10.6 [-15.7; -5.5]	10,996 [5,134; 16,858]	1.1 [0.5; 1.7]
Other lipid-lowering agents	-7,454 [-16,725; 1,817]	-8.4 [-18.8; 2.0]	1,621 [-332; 3574]	1.2 [-0.2; 2.6]
<i>Antiplatelet and antithrombotic agents</i>				
Antiplatelet agents	-23,566 [-39,217; -7,915]	-9.4 [-15.6; -3.2]	5,023 [3,487; 6,559]	2.3 [1.6; 3.0]
Antivitamin K antagonist	-2,402 [-6,990; 2,186]	-3.1 [-9.0; 2.8]	-219 [-657; 219]	-3.3 [-9.9; 3.3]
Direct factor Xa inhibitors	-23,686 [-36,212; -11,160]	-7.0 [-10.7; -3.3]	-4,884 [-7,734; -2,034]	-8.9 [-14.1; -3.7]
<i>Antiarrhythmics</i>				
Antiarrhythmic agents	-3,452 [-9,391; 2,487]	-10.2 [-27.7; 7.3]	-896 [-2,321; 529]	-4.7 [-12.2; 2.8]
<i>Antidiabetics</i>				
Repaglinide	-4,852 [-6,229; -3,448]	-4.4 [-5.6; -3.1]	-1,935 [-3,302; -569]	-1.7 [-2.9; -0.5]
GLP-1 receptors agonists	-11,771 [-15,038; -8,500]	-9.0 [-11.5; -6.5]	-8,137 [-11,338; -4,936]	-6.1 [-8.5; -3.7]
Alpha-glucosidase inhibitors	-972 [-1,305; -632]	-4.8 [-6.4; -3.1]	-412 [-762; -41]	-2.0 [-3.7; -0.2]
DPP-4 inhibitors	-14,744 [-18,982; -10,546]	-4.9 [-6.3; -3.5]	-5,429 [-8,244; -2,614]	-2.7 [-4.1; -1.3]
Insulins	-5,475 [-8,675; -2,169]	-2.3 [-3.6; -0.9]	-3,849 [-7,217; -241]	-1.6 [-3.0; -0.1]
Metformin	-18,357 [-24,281; -12,333]	-4.8 [-6.3; -3.2]	-8,403 [-13,518; -2,923]	-2.3 [-3.7; -0.8]
Sulphonylureas	-6,264 [-8,563; -3,976]	-4.1 [-5.6; -2.6]	-3,925 [-6,696; -1,155]	-1.7 [-2.9; -0.5]

2.4. Discussion des principaux résultats et conclusion

L'épidémie de COVID-19, débutée en 2020, a eu un impact majeur sur la vie quotidienne de la population, et notamment française. En effet, les mesures sanitaires inhabituelles mises en place en France, comme le confinement ont entraîné une désorganisation intense des systèmes de santé.

Dans ce contexte sanitaire exceptionnel, nous nous sommes attachés à quantifier l'évolution des délivrances des médicaments utilisés dans la prévention cardiovasculaire en France depuis le début de l'épidémie de COVID-19. Les résultats démontrent que l'épidémie de COVID-19 et les mesures prises pour la contenir ont précocement et durablement déstabilisé la consommation de médicaments des maladies chroniques en France. A partir des données de remboursement du système national des données de santé (SNDS), nous avons tout d'abord mis en évidence un phénomène de stockage pour les traitements de maladies chroniques cardiovasculaires et métabolique. Ce phénomène a immédiatement précédé le premier confinement, comme les phénomènes de stockage observés pour les denrées alimentaires (89). Par la suite, nous avons observé une diminution de l'utilisation de ces médicaments comparativement à l'attendu durant le premier confinement, avant un retour à un niveau habituel au cours des mois qui ont suivi. Par ailleurs, nos travaux ont mis en évidence deux conséquences préoccupantes sur ces traitements de l'épidémie de COVID-19 et des mesures prises pour la contenir. En effet, une augmentation des interruptions de traitement a été observée dès les premières semaines de l'épidémie, parallèlement à une baisse très importante des initiations de traitements, et ce quelle que soit la classe pharmacologique. Ces deux phénomènes ont persisté plusieurs semaines après la fin du premier confinement, et pourraient avoir eu des répercussions graves sur l'état de santé des patients. D'autres travaux dans la littérature ont rapporté depuis des résultats similaires dans le domaine des médicaments cardiovasculaires (90–92), mais aussi d'autres telles que les psychotropes (93,94).

Malgré la mise en place de mesure d'exception comme celle permettant le renouvellement des traitements chroniques au-delà de l'expiration de l'ordonnance (37), la délivrance des traitements a diminué dans sa globalité après le début de l'épidémie de COVID-19 en France. Ce phénomène constaté ici pour les traitements des maladies cardiovasculaires et métaboliques a concerné de nombreuses autres classes. Le groupement d'intérêt scientifique EPI-PHARE a ainsi constaté une très forte diminution des traitements portant sur pratiquement tous les

secteurs du soins médicamenteux. Elle a concerné par exemple les anti-infectieux, traitements d'infections aiguës mais dans un contexte de moindre fréquence de ces maladies. Elle a également concerné d'autres traitements de prévention que ceux que nous avons étudiés, en particulier ceux nécessitant une administration par un professionnel de santé (95) et en premier lieu les vaccins, avec une baisse de la délivrance de l'ordre de 43% pour les vaccins contre les infections à papillomavirus, ou encore 16 % pour le vaccin ROR (rougeole, oreillons, rubéole). Enfin, cette diminution a également concerné les médicaments utilisés à des fins diagnostiques dans le cadre des actes de coloscopies, scanners et IRM, témoignant de la moindre réalisation de ces actes sur la période durant laquelle les hôpitaux ont été contraints de suspendre certaines activités de soins pour pouvoir assurer la prise en charge des patients atteints de COVID.

L'ensemble de ces diminutions d'utilisation de médicaments apparaît comme un reflet de l'impact de l'épidémie de COVID-19 sur le système de soins, son utilisation, et son accessibilité. Si certaines, comme celle de la diminution de l'utilisation d'antibiotiques, peuvent trouver des explications rassurantes, ce n'est pas le cas pour la diminution de l'utilisation tels les médicaments à indications cardiovasculaires ou métaboliques que nous avons étudiés. Le déficit mis en évidence dans le nombre d'initiations de traitements pourrait avoir des explications diverses, et être lié premièrement à une accessibilité insuffisante de la prescription initiale spécialisée sur la période, mais également à la baisse observée du nombre d'événements inauguraux (24,96). Les raisons de l'excès constaté des arrêts de traitement peuvent difficilement répondre aux mêmes mécanismes. En particulier, si l'accès difficile au spécialiste a entravé les initiations de traitements, il est peu probable qu'il ait pu faciliter les arrêts dans une période où la validité des ordonnances n'était pas limitée. Ce constat est préoccupant étant donné le risque d'événements médicaux pouvant survenir suite à une interruption de traitement ou à une non prise en charge des maladies cardiovasculaires. Dans le cadre des maladies chroniques, toute interruption de traitement, si elle n'est pas réalisée dans un objectif thérapeutique précis, doit être la plus courte possible afin de ne pas risquer de déséquilibrer l'expression de la maladie et de contribuer à la survenue de complications aiguës. C'est notamment le cas dans le cadre des maladies cardiovasculaires chroniques, pour lesquelles le défaut d'adhérence et les interruptions de traitement ont été associés à des incidences augmentées de complications (97–99). Une des craintes redoutées a été la hausse extrahospitalière des événements cardio-neurovasculaires (i.e. AVC ou IDM), ou même de mort subite. Ces phénomènes ont malheureusement été observés (22,100).

Dans ce contexte, étudier les ruptures de traitement survenues lors de l'épidémie de COVID-19 apparaissait important. Au-delà d'un excès quantitatif de ces interruptions, il semblait en effet nécessaire de pouvoir caractériser les interruptions de traitement survenues pendant cette période de tension du système de soin afin de voir si leurs caractéristiques différaient de celles habituellement observées ou si elles étaient survenues chez des patients différents de ceux présentant habituellement des interruptions de traitement pour des médicaments de prévention cardiovasculaires. En cas de survenue de nouveaux épisodes de mise en tension du système de santé et de difficulté d'accès aux soins, de telles informations pourraient en effet permettre d'identifier les populations à risque augmenté de ces interruptions, et potentiellement d'interruptions les plus susceptibles d'entraîner des complications.

3. IMPACT DE L'ÉPIDÉMIE DE COVID-19 SUR LES INTERRUPTIONS DE TRAITEMENTS ANTIHYPERTENSEURS

3.1. Contexte

Depuis le début de l'épidémie de COVID-19 et au gré des vagues successives, l'afflux massif à l'hôpital de patients nécessitant des soins d'urgence a directement concurrencé la prise en charge des patients atteints de maladies autres que la COVID-19. Dans ce contexte, afin d'optimiser l'utilisation des ressources du système de santé et de préserver autant que faire l'accès aux soins pour les patients non-COVID, de nombreux outils ont été mis en place pendant l'épidémie, incluant par exemple la déprogrammation des admissions hospitalières non urgentes, une augmentation de l'accès à la télémedecine, ou l'allongement de la durée maximale des prescriptions. Si elles ont certainement été efficaces, elles n'ont pu empêcher toutes les conséquences sur l'accès au soin d'une part d'un phénomène aussi massif que l'épidémie, et d'autre part des mesures exceptionnelles qui ont été prises pour la contrôler. Outre son impact direct sur la santé, la pandémie de COVID-19 s'est avérée être une menace critique pour les systèmes de santé, en particulier par la saturation des soins d'urgence qu'elle a induit dans de nombreux pays (101,102). Au-delà de cette conséquence sur la prise en charge des problèmes de santé aigus, la pandémie a également pu avoir des conséquences sur la prise en charge des maladies chroniques.

Dans la première étude menée dans le cadre de cette thèse, nous avons constaté que l'épidémie de COVID-19 et les mesures qui l'ont accompagnée avait été suivie d'une modification de l'utilisation des médicaments indiqués en prévention cardiovasculaire ou dans le diabète. Une diminution de l'utilisation de ces médicaments durant le premier confinement a été constatée, avec un des volumes de dispensations inférieurs de 1 % et 3 % à l'attendu selon la classe pharmacologique. Plus précisément, cette étude avait permis de démontrer que la période s'était accompagnée d'un excès d'interruptions de traitement et d'une diminution importante des initiations de traitement, affectant surtout pendant le premier confinement et les semaines qui l'ont suivi. Cette augmentation des interruptions de traitement dès les premières semaines du confinement était par exemple estimée à 4 à 5 % pour l'ensemble des médicaments antihypertenseurs à l'exception des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II. Parallèlement à cela, une baisse très importante des initiations de traitements avait pu être mise en évidence pour presque toutes les classes de médicaments, de l'ordre de 5 % pour les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II et s'élevant de 10 % pour les statines.

Le nombre de décès rapportés à la COVID-19 n'explique pas la totalité de la surmortalité estimée sur la période épidémique, suggérant que l'impact de l'épidémie s'est également traduit

par une hausse de mortalité pour d'autres maladies, aiguës ou chroniques. Il est possible qu'une partie de cette mortalité soit consécutive à une augmentation des ruptures de soins pour les maladies chroniques telle que l'excès d'interruptions de traitement observé pour certains médicaments cardiovasculaires. Cet impact sur les interruptions de traitement et leurs conséquences potentielles pourrait s'avérer encore augmenté si, en plus de cet excès dans la fréquence des interruptions, l'épidémie de COVID-19 avait abouti à modifier les caractéristiques de ces dernières ou entraîné leur survenue dans des populations différentes de celles les présentant habituellement.

Pour évaluer plus avant l'impact potentiel de l'épidémie de COVID-19 sur les interruptions de traitement concernant les médicaments indiqués dans la prévention cardiovasculaire, nous avons souhaité, dans le second travail de cette thèse, comparer pour les médicaments antihypertenseurs les caractéristiques des interruptions de traitement observées en France pendant l'épidémie avec celles habituellement observées.

3.2. Impact de l'épidémie de COVID-19 sur les interruptions de traitements antihypertenseurs

3.2.1. Résumé de l'article

Contexte : L'épidémie de COVID-19 a perturbé les soins et l'accès aux soins de nombreuses manières. Elle s'est accompagnée d'un excès du nombre d'interruptions de traitement pour des médicaments de prévention cardiovasculaire. Nous avons cherché à étudier un impact potentiel plus important de l'épidémie de COVID-19 sur les interruptions de traitement antihypertenseur en évaluant si l'épidémie a induit certains changements dans les caractéristiques des interruptions en termes de durée, des reprises du traitement et de celles des patients.

Méthodes : De mars 2018 à février 2021, une analyse de cohorte répétée a été réalisée à partir des bases de données de l'assurance maladie nationale française. L'impact de l'épidémie sur les interruptions de traitement et la reprise des médicaments antihypertenseurs a été évalué à l'aide d'analyses de séries chronologiques interrompues établies selon sur une base trimestrielle.

Résultats : Parmi tous les patients majeurs sous antihypertenseurs, nous avons identifié 2 318 844 (18,7%) qui ont interrompu leur traitement antihypertenseur pendant la première période du confinement en France. Aucune différence n'a été observée entre les périodes, ni dans les caractéristiques des patients ayant interrompu leur traitement, ni dans la durée des interruptions de traitement. L'épidémie de COVID-19 ne s'est pas accompagnée d'une

modification de la proportion de patients ayant repris complètement leur traitement après une interruption, ni en niveau, ni en tendance/pente (changement de niveau : 2,66 [-0,11 ; 5,42] ; changement de pente : -0,67 [-1,54 ; 0,20]). Les résultats sont similaires en ce qui concerne la proportion de patients qui ont arrêté définitivement leur traitement au cours de l'année suivant l'interruption (changement de niveau : -0,21 [-2,08 ; 1,65] ; changement de pente : 0,24 [-0,40 ; 0,87]).

Conclusions : Cette étude a montré que, si elle a entraîné une augmentation des interruptions des médicaments cardiovasculaires, l'épidémie de COVID-19 n'a pas, à l'inverse, modifié les caractéristiques de celles-ci. Premièrement, les interruptions n'ont pas été prolongées et les reprises des traitements après les interruptions sont restées inchangées. Deuxièmement, les patients qui ont présenté des interruptions de médicaments antihypertenseurs pendant l'épidémie de COVID-19 étaient essentiellement similaires à ceux qui ont présenté des interruptions avant celle-ci.

3.2.2. Article soumis (en révision) : Impact of COVID-19 epidemic on antihypertensive drug treatment disruptions: results from a nationwide interrupted time-series analysis.

Mathieu C, Bezin J, Pariente A. Impact of COVID-19 epidemic on antihypertensive drug treatment disruptions: results from a nationwide interrupted time-series analysis.

Impact of COVID-19 epidemic on antihypertensive drug treatment disruptions: results from a nationwide interrupted time-series analysis.

Clément Mathieu^a, MSc; Julien Bezin^{a,b}, PharmD-PhD; Antoine Pariente^{a,b}, MD-PhD.

a. Univ. Bordeaux, Inserm, Bordeaux Population Health Research Center, team AHead, UMR 1219

b. CHU de Bordeaux, Service de Pharmacologie Médicale

INTRODUCTION

Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection first appeared in China at the end of 2019 and rapidly developed into a global pandemic, as the virus rapidly spread throughout in France, infecting 34 million people and killing more than 160,000 people as of September 1, 2022. In addition to its direct impact on health, the COVID-19 pandemic proved to be a critical threat for health systems where the saturation of emergency care led to an unprecedented health crisis, whether in terms of deaths [1,2], hospitalizations [3–5], or health care disorganisation [6,7]. The impact of the pandemic was obviously not limited to hospitals [8,9]; the disorganization of the access to care related to the pandemic whether directly or through the mitigation measures adopted also concerned the out-hospital setting, especially movement restrictions or lockdowns [10,11]. The massive flow of patients infected with Sars-CoV-2 requiring emergency and even intensive care has directly competed with the care of other patients [12,13], such as those with chronic cardiovascular diseases [3,4,14,15]. To optimize health system use, try to best spare some health resources for non-COVID patients, and preserve access to care, many tools have been put in place during the epidemic, including periods of deprogramming of non-emergency hospital admissions [16], increased access to telemedicine [17,18], or extending the maximal duration of prescriptions for instance [19]. If certainly efficient, these could not prevent every of the consequences of a phenomenon such massive as the epidemic and its mitigation measures on the maintaining of the usual level of access to care for patients with chronic conditions during the COVID period. In a previous study, we investigated the impact on COVID-19 epidemic and epidemic containment measures on the use of cardiovascular drugs, and could demonstrate that the period had been accompanied by both an excess of treatment disruptions and an important decrease in treatment initiations, especially during the first lockdown, especially regarding antihypertensives drugs [20]. To further explore this impact, we subsequently aimed to study whether the treatment disruptions observed during the COVID-19 epidemic in France differed from those usually observed and associated to a compromised efficacy. If evidenced, this could indicate that treatment disruptions observed during the epidemic might have resulted in a different risk of cardiovascular complications independently of their increased frequency.

METHODS

Data source

The individualized medico-administrative data were extracted from the National Health Data System (SNDS, formerly SNIIRAM) [21,22], linked with the national hospital discharge database (PMSI), that covers the entire French population, i.e., 67 million inhabitants, and which has been extensively used in France to conduct pharmaco-epidemiology studies including studies on the COVID-19 epidemic [23–25]. The database consists of the anonymous and exhaustive recording of all reimbursements of outpatients-dispensed healthcare expenditure, laboratory tests and prescribed drugs. Health expenditure for people with long-term diseases (LTDs), such as cancer or diabetes, is fully covered financially and their diagnoses are registered according to the *International Classification of Diseases*, 10th Revision (ICD-10). Medical diagnoses are coded according to the ICD-10 classification and the main medical or surgical procedures are coded according to the *Classification Commune des Actes Médicaux* (CCAM) [26,27].

Study design and population

We conducted a nationwide weekly repeated cohort study using data from the SNDS. The present study focused on the beneficiaries of the general health insurance scheme, that covers 88% of the French population. This scheme, which official denomination can be confusing, is the scheme of affiliations of all employed, unemployed, students, or retired persons not affiliated to any of the existing specific schemes (mainly dedicated to farmers, dockers, clergymen).

The study period of interest included all weeks from the January 2018 to December 2020 time period. For each of the studied weeks, patients who received at least one of antihypertensive drug dispensing during the study period were eligible if they had been affiliated to the general French health insurance system and present in the database at least 365 days before the week start (presence attested by the identification of at least one reimbursement for any care 365 days or more before week start) and were alive and aged 18 or over at the first day of the week. This led to define as many subcohorts/cohorts of interest as studied weeks (week subcohorts; total: n=156), as previously described [20].

Drugs of interest and exposure assessment

The five drug-classes of interest were beta-blockers, angiotensin-converting-enzyme inhibitors (ACE inhibitors), angiotensin II receptor blockers (ARBs), calcium channel blockers (CCBs), and thiazide diuretics. Information regarding out-hospital dispensings for all the drugs of these classes was identified within the SNDS database using the corresponding Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification codes over all the period ranging from week 26 of 2017 to week 8 of 2022 (Supplementary material 1).

For each patient of a given week subcohort, exposure to each individual drug of these classes was estimated using dispensing information from the week of interest and the 26 preceding weeks (i.e. six preceding months to allow estimating potential stockpiling). For each dispensing, the period of treatment covered was considered to start on the dispensing date and to last 30 days (or 91 days for quarterly packages), plus a grace period of 5% as usually done [28]. When the periods covered by two or more dispensings overlapped, the number of overlapping days was added to the length of the period covered by the last dispensing to account for potential stockpiling. The occurrence of an uncovered period of time for treatment, following the end of that covered by the last dispensing (plus grace period and potential stockpiling), constituted a treatment disruption.

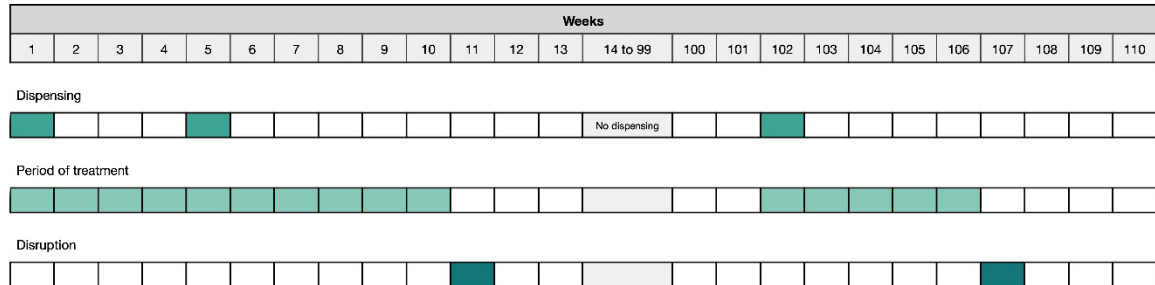
Outcome measures

The incidence of disruptions having been investigated in a previous wide analysis of COVID-19 epidemic impact on cardiovascular drug uses [20], we herein studied the characteristics of weekly treatment disruptions in terms of duration (in days) and outcome. According to treatment assessment of use over the calendar year following an antihypertensive drug treatment disruption, this outcome could be categorized as follows (*Figure 1*):

- Restart, complete: all disrupted drug-classes were resumed;
- Restart, intensified: all disrupted drug-classes were resumed and one or additional drug class were initiated;
- Restart, partial: only part of the interrupted drug-classes were resumed and no new drug class was initiated;
- Switch, partial: part of the interrupted drug-classes were resumed and one or additional drug class were initiated;

- Switch, complete: no disrupted drug-class was resumed and one or additional drug class were initiated;
- Stop: no disrupted drug-class was resumed and no new drug class was initiated.

A. Definition of an disruption



B. Different types of resumption, after disruption

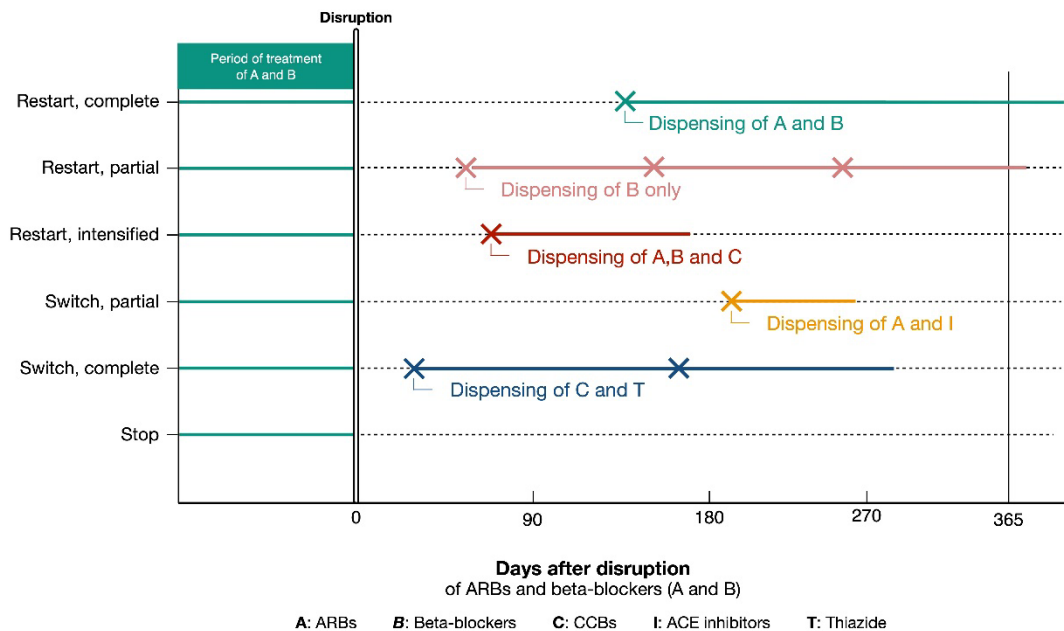


Figure 1. Definitions of an antihypertensive drugs disruption (A), and definition of the different outcomes for treatment after disruption (B).

Statistical analysis

The study of COVID-19 epidemic impact on the characteristics of antihypertensive drug treatment disruptions examined both the characteristics of the identified disruptions and those of the patients experiencing disruptions. As a patient could contribute to several quarter subcohorts, eligible patient characteristics were described on a yearly basis as on the quarter of March-May, 2018, 2019 and 2020. The description considered age, sex, the existence of severe long-term diseases, socioeconomic vulnerability as assessed using the French Deprivation

Index (FDep), a composite indicator that characterizes the socio-economic situation of families to account for territorial disparities [29,30]. Drug use being immeasurable during in-hospital stays and the rate of such having potentially varied across the period [22,31], the occurrence of hospitalisations was assessed over the 1 month and 3 months period preceding antihypertensive drug disruptions.

Finally, mortality rates in the month or year following treatment disruptions were estimated. To study the impact of the COVID-19 epidemic on treatment outcome after disruption, we performed interrupted time series (ITS) regressions [32–34]. ITS allows research to explore the impact of an event (e.g. in our case, COVID-19 epidemic) on time series data, i.e. repeated measurements of a given outcome at regular intervals (e.g. monthly or quarterly) [35]. The impact is estimated in terms of potential change in level and trend. The level change represents the immediate and permanent change caused by the epidemic; the slope change represents the time-dependent effect due to the epidemic. In the analysis we performed, the pre-epidemic period considered data from March 5, 2018 to March 1, 2020 and the epidemic period data from to March 2, 2020 (fixed breakpoint for the analysis) to December 6, 2020. The estimates for the epidemic effect were expressed in terms of rate ratios for the different treatment outcome studied and provided together with their 95% confidence interval (95% CI).

Complementary analyses were performed to take into account sex, assess COVID-19 epidemic impact on treatment outcome after disruption as assessed at 6-month instead of one year, assess COVID-19 epidemic impact on treatment outcome according to each pharmacological drug class of interest, and assess COVID-19 epidemic impact on a quarterly basis instead of a weekly basis. Data management and analyses were performed using SAS version 9.4 software (SAS Institute, USA).

RESULTS

More than 12 million patients recorded in the French SNDS nationwide databases met the study inclusion criteria on the first quarter of 2020. Over the study period, population size remained stable across the studied quarters. Among them, 2,318,844 patients under antihypertensive drugs have interrupted their treatment (18.7%), of whom 55.5% were women (Table 1); median age was 71.3 years (Inter-Quartile Range, IQR: 61.5-80.8). Of all patients who interrupted their treatment during the March-May 2020 period, 60.9% restarted the exact same treatment (restart, complete) after an average treatment gap of 67.6 days.

Table 1. Characteristics of patients who presented an antihypertensive drug a disruption during the 2018, 2019 and 2020 March to May quarters.

	March-May period		
	2018 N = 2 110 354	2019 N = 2 187 878	2020 N = 2 318 844
Age – year, median [IQR]	70.2 [60.7 - 80.0]	71.1 [61.3 - 80.9]	71.3 [61.5 - 80.8]
Sex – female, No. (%)	1 169 001 (55.4)	1 212 365 (55.4)	1 285 865 (55.5)
Hospitalisation before interruption, No. (%)			
Within 1 month	98 926 (4.7)	114 265 (5.2)	87 237 (3.8)
Within 3 months	206 334 (9.8)	230 195 (10.5)	195 029 (8.4)
Deaths, per 10,000 persons, No. (‰)			
In the month	10316 (49)	10215 (47)	12365 (53)
In the year	114618 (543)	113497 (519)	131080 (565)
French Deprivation Index, No. (%)			
1 st quintile	356 872 (16.9)	368 520 (16.8)	390 369 (16.8)
2 nd quintile	370 489 (17.6)	381 784 (17.4)	411 212 (17.7)
3 rd quintile	408 127 (19.3)	419 738 (19.2)	450 608 (19.4)
4 th quintile	433 199 (20.5)	446 567 (20.4)	476 913 (20.6)
5 th quintile	460 332 (21.8)	474 034 (21.7)	500 525 (21.6)
Long-term disease, No. (%)	1 249 032 (59.2)	1 317 531 (60.2)	1 386 436 (59.8)
Disabling stroke	72 027 (3.4)	79 809 (3.6)	84 145 (3.6)
Bone marrow failure and other chronic cytopenias	2 997 (0.1)	3 515 (0.2)	3 568 (0.2)
Chronic arterial diseases with ischemic events	89 070 (4.2)	95 796 (4.4)	98 522 (4.2)
Complicated schistosomiasis	19 (0.0)	18 (0.0)	22 (0.0)
Severe heart failure, severe rhythm disorders, severe valvular heart disease, severe congenital heart disease	220 366 (10.4)	244 274 (11.2)	253 308 (10.9)
Chronic active liver diseases and cirrhosis	16 682 (0.8)	18 203 (0.8)	18 429 (0.8)
Severe primary immune deficiency requiring prolonged treatment, HIV infection	5 359 (0.3)	5 996 (0.3)	6 638 (0.3)
Types 1 and 2 diabetes	410 082 (19.4)	444 986 (20.3)	472 157 (20.4)
Severe forms of neurological and muscular diseases (including myopathy), severe epilepsy	19 550 (0.9)	21 937 (1.0)	23 215 (1.0)
Hemoglobinopathy, severe constitutional and acquired chronic hemolysis	715 (0.0)	786 (0.0)	820 (0.0)
Hemophilias and constitutional disorders of severe hemostasis	3 130 (0.1)	3 404 (0.2)	3 720 (0.2)
Severe arterial hypertension	105 549 (5.0)	103 674 (4.7)	96 269 (4.2)
Coronary disease	241 337 (11.4)	256 429 (11.7)	264 446 (11.4)
Severe chronic respiratory failure	40 289 (1.9)	42 591 (1.9)	40 747 (1.8)
Alzheimer's disease and other dementias	42 210 (2.0)	49 512 (2.3)	48 909 (2.1)
Parkinson's disease	14 691 (0.7)	16 600 (0.8)	17 061 (0.7)
Inherited metabolic diseases requiring prolonged specialized treatment	6 265 (0.3)	6 455 (0.3)	6 755 (0.3)
Cystic fibrosis	165 (0.0)	184 (0.0)	188 (0.0)
Severe chronic kidney disease and primary nephrotic syndrome	37 436 (1.8)	41 339 (1.9)	43 562 (1.9)
Paraplegia	1 839 (0.1)	1 960 (0.1)	2 110 (0.1)
Vasculitis, systemic lupus erythematosus, systemic scleroderma	13 783 (0.7)	14 606 (0.7)	15 763 (0.7)
Progressive rheumatoid arthritis	22 345 (1.1)	24 085 (1.1)	25 204 (1.1)
Long-term psychiatric disorders	81 722 (3.9)	88 279 (4.0)	88 643 (3.8)
Ulcerative colitis and Crohn's disease	7 441 (0.4)	8 003 (0.4)	8 833 (0.4)
Multiple sclerosis	3 689 (0.2)	4 098 (0.2)	4 450 (0.2)
Structural idiopathic scoliosis evolving to spinal maturation	1 449 (0.1)	1 606 (0.1)	1 776 (0.1)
Serious spondylitis	10 177 (0.5)	11 242 (0.5)	11 967 (0.5)
Following transplants	2 445 (0.1)	2 669 (0.1)	2 868 (0.1)
Active tuberculosis, leprosy	719 (0.0)	762 (0.0)	802 (0.0)
Malignant neoplasm, malignant disease of the lymphatic or hematopoietic tissue	220 865 (10.5)	247 741 (11.3)	256 319 (11.1)

The results we previously published were replicated [20]. Before the COVID-19 era, the time-series showed a limited and constant increase in treatment disruptions over time regardless of the pharmacological class whether the analysis considered quarterly or weekly assessments (Figures 2.A and 2.B). Beta-blockers were the most frequently disrupted antihypertensives with around 75,000 weekly disruptions until February 2020, ACE inhibitors constituted the second most interrupted class (around while there were approximately 50,000 weekly disruptions until February 2020; Figure 2.C). The COVID-19 epidemic onset, notably the first lockdown period, was accompanied by changes in the weekly incidence of antihypertensive treatment disruptions, with an increased frequency of such over the last weeks of the lockdown period and those that followed (Figure 2.B) that affected all the pharmacological classes (Figure 2.C). This increase markedly affected the first two quarters of the epidemic in France (Figure 2.A).

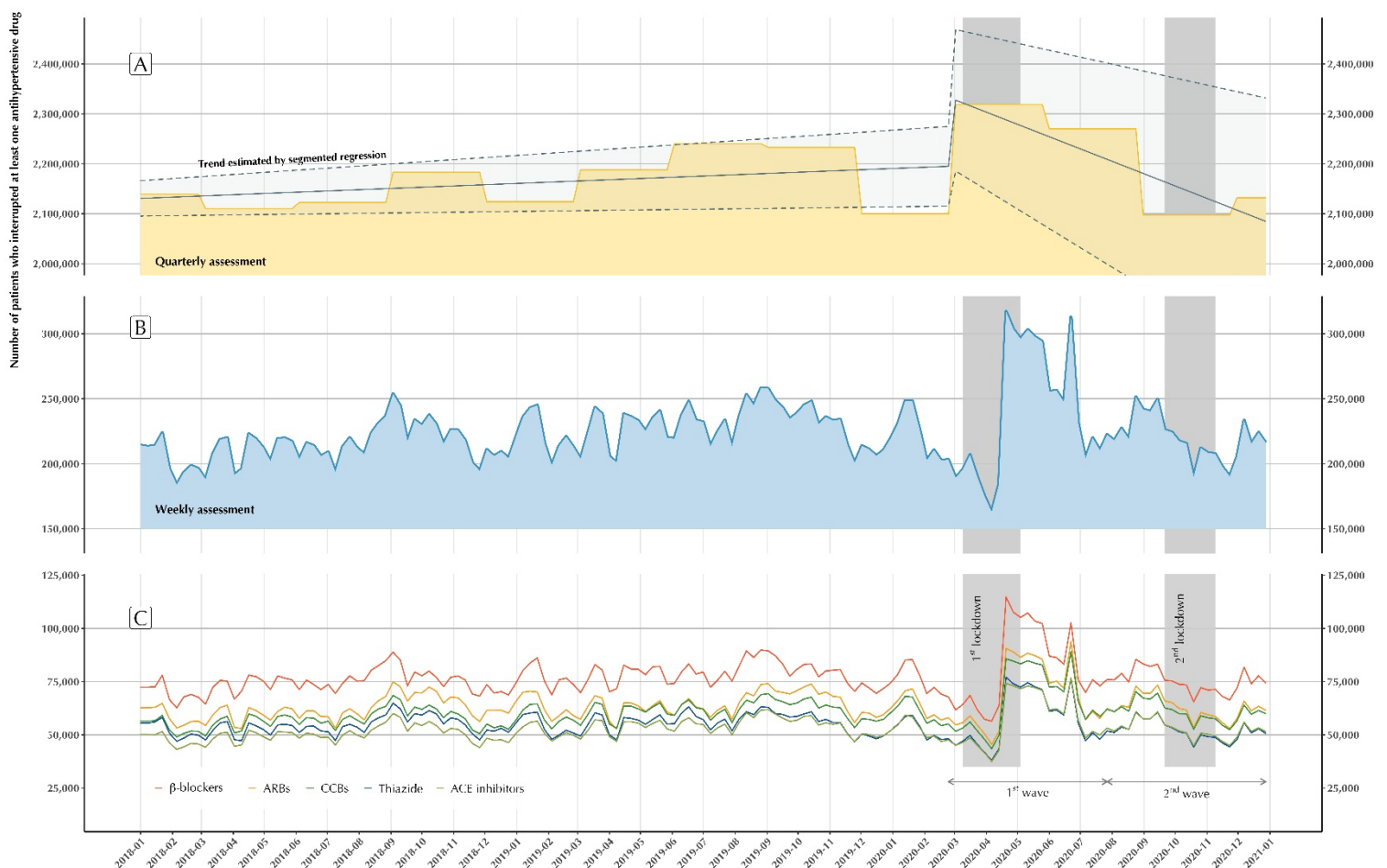


Figure 2. Time series of the number of patients who had at least one disruption of antihypertensive drugs, per quarter (A), per week (B), and per according to antihypertensive drug categories (C), between March 2018 and December 2021, in France.

No difference in characteristics was evidenced between subjects who interrupted their antihypertensive treatment in the trimester following COVID-19 epidemic onset in 2020 in France and in the corresponding trimesters of 2018 and 2019 (proportion of women: 55.4% in both 2018 and 2019; median age: 70.2 years (IQR: 60.7-80.0) in 2018 and 71.1 years (IQR: 61.3-80.9) in 2019) (Table 1). The most frequent comorbidities recorded as severe Long-Term Diseases amongst the considered affiliates were also similarly distributed across subjects interrupting their treatment over the same 2020, 2019 and 2018 periods (e.g. type 1 or type 2 diabetes mellitus: 20.4%, 20.3%, 19.4%; malignant neoplasm and diseases of the lymphatic or hematopoietic systems: 11.1%, 11.3%, 10.5%; coronary heart disease: 11.4%, 11.7%, 11.4%). The distribution of the FDep index appeared also comparable between all years (Table 1). Among the subjects who interrupted their treatment over the trimester following COVID-19 epidemic onset in France in 2020, 3.8% had been hospitalized in the preceding month and 8.4% in the three preceding ones; these rates were lower than in previous years. The incidence of deaths in the month or year following an antihypertensive drug treatment disruption were of 53 and 565 per 10,000 individuals, potentially higher than those observed after the disruptions that occurred in the 2018 and 2019 corresponding quarters (49 and 543 per 10,000; 47 and 519 per 10,000).

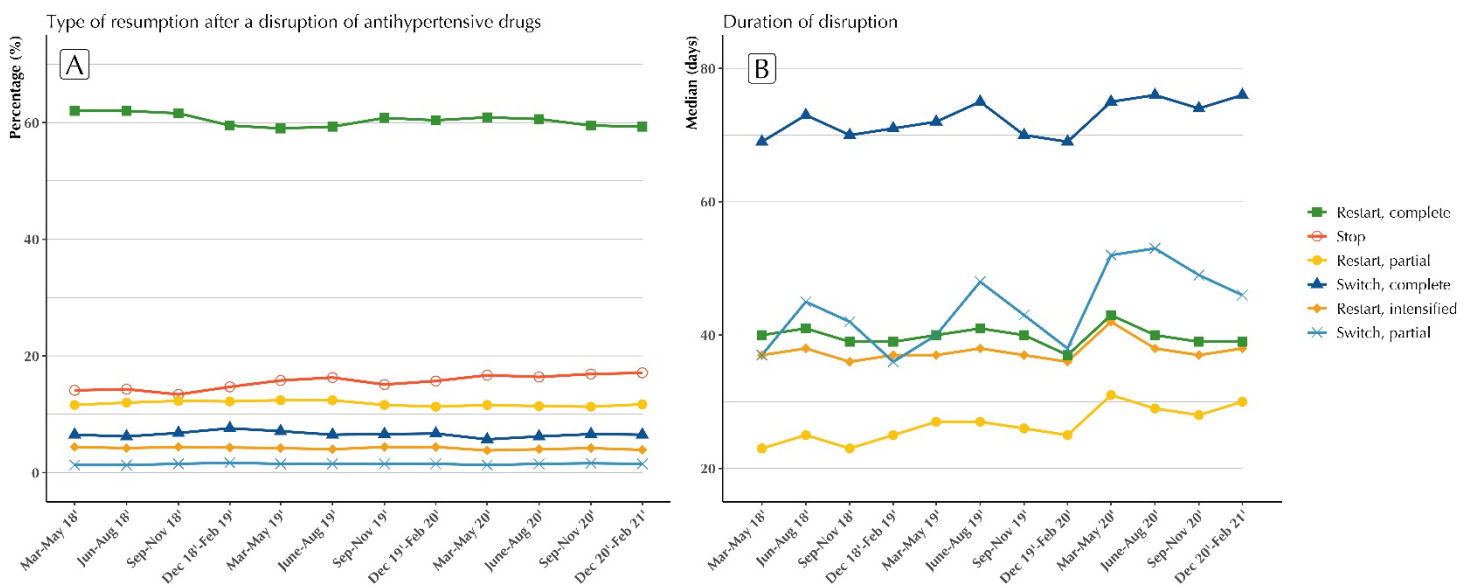


Figure 3. Evolution of the distribution of antihypertensive drug treatment outcomes for the disruptions observed between March 2018 and February 2021 in France (A), and evolution of the median duration before treatment resumption (B).

No impact of the COVID-19 epidemic was highlighted on one-year treatment outcome after a disruption (*Figure 3 - Table 2*). The proportion of patients who restarted completely their treatment after disruption presented with a steady relative decrease of 6.7% throughout the period ranging from Mar-May 2018 to Dec 2020-Feb 2021 (62.0% to 58.1%; Main trend: -0.30 [-0.58; -0.01]) whereas the one-year discontinuation rate increased relatively by 29.8% over the period (14.1% to 18.3%), also at a steady rate (Main trend: 0.30 [0.09; 0.50]). This was independent from any effect of the COVID-19 epidemic, no significant change in level or trend following the COVID-19 epidemic being evidenced either for the proportion of treatment complete restart (Level change of COVID-19 epidemic: 2.66 [-0.11; 5.42]; Slope change: -0,67 [-1.54; 0.20]) or for that of discontinuation (Level change of COVID-19 epidemic: -0.21 [-2.08; 1.65]; Slope change: 0.24 [-0.40; 0.87]). Similarly, no significant impact was observed on switches (*Table 2*).

Regardless of the pattern of treatment restart, the epidemic did not appear to modify the time to treatment resumption after a disruption (*Figure 3*). Although a slight peak was observed during the March-May 2020 period, the median duration until restart was constant over the entire period and approximately of 35 to 40 days for Restart complete or intensified), constant. For the other modalities (Restart partial, Switches complete or partial), if an increasing trend was observed over the all period, no observed impact of the pandemic was found for the delay between treatment disruption and treatment re-institution. Consistently, complementary analyses assessing the impact of COVID-19 epidemic on treatment outcome after disruption, especially according to antihypertensive individual pharmacological class, showed no variation during the epidemic in either the resumption rate after disruption or the duration of disruption. All estimates of the number of disruptions of antihypertensive drugs, as well as estimates of the rates of resumption after a disruption, and the duration of the disruption, are detailed in the *supplementary materials*.

Table 2. Results of the interrupted time-series quarterly analysis for the effect of COVID epidemic on the rates of disruption of antihypertensive drugs between March 2018, and February 2021, expressed in Rate ratios considering the March to May quarter as the epidemic breakpoint date.

	Restart, complete	Restart, intensified	Restart, partial	Switch, partial	Switch, complete	Stop
Slope	-0,30 [-0,58; -0,01]*	0,00 [-0,05; 0,05]	-0,04 [-0,16; 0,08]	0,02 [-0,01; 0,05]	0,02 [-0,11; 0,14]	0,30 [0,09; 0,50]*
Level change of COVID epidemic	2,66 [-0,11; 5,42]	-0,44 [-0,88; 0,00]	-0,45 [-1,52; 0,62]	-0,26 [-0,54; 0,02]	-1,29 [-2,69; 0,11]	-0,21 [-2,08; 1,65]
Slope change of COVID epidemic	-0,67 [-1,54; 0,20]	0,05 [-0,10; 0,20]	0,06 [-0,31; 0,42]	0,05 [-0,04; 0,15]	0,27 [-0,11; 0,66]	0,24 [-0,40; 0,87]

*** p < 0.001 ; ** p < 0.01 ; * p < 0.05

DISCUSSION

The COVID-19 epidemic has disrupted the way care is provided, including overcrowding of emergency departments, long and repeated lockdowns [6,10,11], and stress induced by the spread of the virus [8,9]. As others, we previously evidenced that, in France, the first lockdown has led to discontinuations in prescribing [20,36,37] and had been accompanied by an excess in the number of disruptions for cardiovascular drug treatment [20]. Further to this, we were concerned that the COVID-19 epidemic might have more deeply impacted cardiovascular treatment disruptions by either worsening their characteristics or provoking some in patients who would have been usually less at risk of such. In the study we herein report, we were able to complement these findings exploring specifically the disruptions that concerned antihypertensive drug treatment. For these treatments, the disruptions occurring after the pandemic onset, even in excess, revealed no specificity in terms of patients' characteristics or treatment outcome after disruption when compared to treatment disruptions studied over the two-year pre-pandemic period. Results were consistent for each antihypertensive drug class considered individually and taking into account patients age and sex. Indeed, we did not find any significant impact of the COVID-19 epidemic neither on restart or switch rate after treatment disruption, nor on the delay between disruption and treatment resumption after disruption, whatever the modality.

This study thus provided reinsuring results, showing, for antihypertensive drugs, no other impact on treatment disruptions than the quantitative excess already discussed. The median duration of disruption remained unchanged over the entire period and found similar between the pre-COVID and COVID eras. It was however far from nil, with for instance a mean delay of 40 days between treatment disruption and complete restart. As treatment-outcome after disruption was similarly not modified by the epidemic, the individual consequences of the epidemic-induced interruptions should therefore be similar to that normally observed.

Despite this, the incidence of death in the month or year following treatment disruption appeared potentially increased for disruptions that occurred in the quarter following COVID-19 epidemic onset than for those that occurred in the corresponding quarters of 2018 and 2019. As the characteristics of the disruptions did not differ between the periods, the most plausible explanation for this potential difference could reside in the overall excess mortality associated to the pandemic [38]. This would however need to be further explored as this study does not allow ruling-out a difference in the effect on health outcomes of the COVID-induced

disruptions compared to pre-COVID ones. The latter could relate not in the disruptions per se but in the potential changes the epidemic have induced in the management of major adverse cardiovascular events during the period due to the disorganization of care.

Second, although there was no effect of the COVID-19 epidemic on treatment outcome after discontinuation, its investigation evidenced, all over the study period, the existence of a steady decrease in restarting treatment and a parallel steady increase in discontinuation. This appears of important concern, potentially more than if it were related to the COVID-19 epidemic as the results herein underline a deeper trend in evolution. These results are compatible with the favorable hypothesis of a populational deprescription trend; they would then reflect prescribers therapeutic decision and related adapted treatment changes. They are however also compatible with the alternative hypothesis of a progressive worsening in antihypertensive drug treatment observance. The potential consequences of such also appeal for these findings to be further explored. This would require more clinical information than is available from the database we used, and ideally the information of the reason for which a treatment was discontinued.

This study presents with important strengths. First the use of the SNDS main affiliation scheme database allows us to provide with a nationwide assessment obtained from data concerning almost 90% of the total French population. This database additionally allows analysing the exhaustive information on outpatient drugs dispensings to the exception of those obtained over the counter; the information of dispensings we used for antihypertensives which all need medical prescription and are reimbursed for all affiliates is thus likely to be complete. Similarly, age and sex do not present with missing data in the database. In-hospital diagnosis information is also exhaustive for all hospital-stays but was not used for the assessment of comorbidities for this study. Conversely to what we usually do when performing studies from the SNDS, we herein preferred to consider the information of Affections de Longue Durée as the stability of the hospital coding information could not be guaranteed over the study period. This potential variability of coding completeness resulted from a coding strike amongst practitioners from the Paris hospital that lasted from mid-October 2019 to mid-February 2020 [39]. A limitation of the study we report, as all studies performed from claims databases, is that it cannot inform on patient real compliance to their treatment. The information available is indeed only a dispensing information, allowing to consider that the patient prescribed a drug was actually in possession of it; the hypothesis is made from this that she/he used it but this cannot be fully confirmed. Second, the use of drugs in hospitals is not available in the French health insurance databases which leads to a censoring of information on drug use [22]. The resulting immeasurable time bias consists in a measurement error where treatments pursued during hospital stays are

erroneously considered as interrupted when treatment continuity is assessed from out-patient dispensing information, as was the case in the study we report [31]. However, for such a bias to occur, the censoring needs to be differential across the compared groups or period, in a way that contribute to the conclusion. This was not the case here, with a hospitalization rate preceding treatment disruption that remained stable or at worse mildly decreasing over this period [40]. If existing, the potential resulting bias should thus have been limited and lead to decrease the erroneous overestimation of the disruption rate during the COVID era as compared to the pre-COVID one. The results for the excess of treatment disruption herein presented might thus be considered as conservative if affected by this potential censoring, as previously discussed [20].

Conclusion

This study showed that, if it resulted in an increase in cardiovascular drug disruption, the COVID-19 epidemic conversely did not modify the characteristics of these. First, disruptions were not prolonged and treatment-outcome after disruptions remained unchanged. Second, the patients who presented antihypertensive drug disruption during the COVID-19 epidemic were essentially similar to those who presented disruptions before this. This study however provided secondary findings that needs to be further investigated. First that of a potentially increased mortality rate after the COVID-19 epidemic disruptions, but then relating also to events of deaths occurring during the COVID-19 epidemic. Second that of a constant decrease in the rate of treatment restart after disruption over the period independent of the COVID-19 epidemic, and that could reflect a progressive deterioration of antihypertensive drug treatment observance.

STATEMENTS & DECLARATIONS

Funding Info

This work was supported by the French Medicines Agency (*Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé*, ANSM) (grant number 2019S015), in the context of a partnership with the EPI-PHARE Scientific Interest Group. The funder of the study had no role in study design, data collection, data analysis, data interpretation, or writing of the report.

Conflicts of interest

No relationships/conditions/circumstances that present a potential conflict of interest, for all authors.

Consent to participate and for publication

In accordance with regulations, the study was authorized by the French commission for data privacy and by the French Institute on health data.

No patients were involved in setting the research question or the outcome measures, nor were they involved in developing plans for design or implementation of the study. No patients were asked to advise on interpretation or writing up of results. There are no plans to disseminate the results of the research to study participants or the relevant patient community.

Author contributors

CM had full access to all the data in the study and takes responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis. All authors contributed to the interpretation of the data and the revision of the work. All authors meet the criteria for authorship stated in the International Committee of Medical Journal Editors, and have agreed to the submission of the final manuscript.

Availability of data and material

Data from the French administrative healthcare databases (SNDS) were on the SNDS portal.

REFERENCES

1. Salinas P, Travieso A, Vergara-Uzcategui C, Tirado-Conte G, Macaya F, Mejía-Rentería H, et al. Clinical Profile and 30-Day Mortality of Invasively Managed Patients with Suspected Acute Coronary Syndrome During the COVID-19 Outbreak. *Int Heart J*. 2021;62:274–81.
2. Islam N, Shkolnikov VM, Acosta RJ, Klimkin I, Kawachi I, Irizarry RA, et al. Excess deaths associated with covid-19 pandemic in 2020: age and sex disaggregated time series analysis in 29 high income countries. *BMJ*. 2021;373:n1137.
3. Mesnier J, Cottin Y, Coste P, Ferrari E, Schiele F, Lemesle G, et al. Hospital admissions for acute myocardial infarction before and after lockdown according to regional prevalence of COVID-19 and patient profile in France: a registry study. *Lancet Public Health*. 2020;5:e536–42.
4. De Filippo O, D'Ascenzo F, Angelini F, Bocchino PP, Conrotto F, Saglietto A, et al. Reduced Rate of Hospital Admissions for ACS during Covid-19 Outbreak in Northern Italy. *N Engl J Med*. 2020;383:88–9.
5. Bogh SB, Fløjstrup M, Nissen SK, Hanson S, Bech M, Johnsen SP, et al. Nationwide study on trends in unplanned hospital attendance and deaths during the 7 weeks after the onset of the COVID-19 pandemic in Denmark. *BMJ Qual Saf. England*; 2021;
6. Cransac-Miet A, Zeller M, Chagué F, Faure AS, Bichat F, Danchin N, et al. Impact of COVID-19 lockdown on lifestyle adherence in stay-at-home patients with chronic coronary syndromes: Towards a time bomb. *Int J Cardiol*. 2021;323:285–7.
7. Mejía G, Saiz-Rodríguez M, Gómez de Olea B, Ochoa D, Abad-Santos F. Urgent Hospital Admissions Caused by Adverse Drug Reactions and Medication Errors—A Population-Based Study in Spain. *Front Pharmacol [Internet]*. 2020 [cited 2020 May 25];11. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2020.00734/full>
8. Salari N, Hosseini-Far A, Jalali R, Vaisi-Raygani A, Rasoulpoor S, Mohammadi M, et al. Prevalence of stress, anxiety, depression among the general population during the COVID-19 pandemic: a systematic review and meta-analysis. *Glob Health*. 2020;16:57.

9. Moreno C, Wykes T, Galderisi S, Nordentoft M, Crossley N, Jones N, et al. How mental health care should change as a consequence of the COVID-19 pandemic. *Lancet Psychiatry*. 2020;7:813–24.
10. Spaccaferri G, Larrieu S, Pouey J, Calba C, Benet T, Sommen C, et al. Early assessment of the impact of mitigation measures to control COVID-19 in 22 French metropolitan areas, October to November 2020. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull*. 2020;25:2001974.
11. Cauchemez S, Kiem CT, Paireau J, Rolland P, Fontanet A. Lockdown impact on COVID-19 epidemics in regions across metropolitan France. *Lancet Lond Engl*. 2020;396:1068–9.
12. Dichter JR, Devereaux AV, Sprung CL, Mukherjee V, Persoff J, Baum KD, et al. Mass Critical Care Surge Response During COVID-19. *Chest*. 2022;161:429–47.
13. Kadri SS, Sun J, Lawandi A, Strich JR, Busch LM, Keller M, et al. Association Between Caseload Surge and COVID-19 Survival in 558 U.S. Hospitals, March to August 2020. *Ann Intern Med*. 2021;174:1240–51.
14. De Rosa S, Spaccarotella C, Basso C, Calabrò MP, Curcio A, Filardi PP, et al. Reduction of hospitalizations for myocardial infarction in Italy in the COVID-19 era. *Eur Heart J*. 2020;41:2083–8.
15. Marijon E, Karam N, Jost D, Perrot D, Frattini B, Derkenne C, et al. Out-of-hospital cardiac arrest during the COVID-19 pandemic in Paris, France: a population-based, observational study. *Lancet Public Health*. 2020;5:e437–43.
16. Baudry A, Mariet A-S, Benzenine E, Crespy V, Bernard C, Morgant M-C, et al. Cardiovascular Surgical Emergencies in France, before, during and after the First Lockdown for COVID-19 in 2020: A Comparative Nationwide Retrospective Cohort Study. *Life Basel Switz*. 2021;11:1245.
17. Kamel H, Hafez MS, Bastawy I. Telemedicine Improves the Short-Term Medical Care of Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction After Primary Percutaneous Coronary Intervention. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:693731.

18. Nan J, Jia R, Meng S, Jin Y, Chen W, Hu H. The Impact of the COVID-19 Pandemic and the Importance of Telemedicine in Managing Acute ST Segment Elevation Myocardial Infarction Patients: Preliminary Experience and Literature Review. *J Med Syst.* 2021;45:9.
19. Ministère des solidarités et de la santé. JORF n° 0072 du 24/03/2020 - Arrêté du 23 mars 2020 prescrivant les mesures d'organisation et de fonctionnement du système de santé nécessaires pour faire face à l'épidémie de covid-19 dans le cadre de l'état d'urgence sanitaire [Internet]. 0072 Mar 24, 2020. Available from: https://www.legifrance.gouv.fr/download/pdf?id=KY9SZZfQdcIRn_N8Kc1gxgh6-gaiNOdIwFbuECNirwQ=
20. Mathieu C, Pambrun E, Bénard-Larivière A, Noize P, Faillie J-L, Bezin J, et al. Impact of the COVID-19 pandemic and its control measures on cardiovascular and antidiabetic drugs use in France in 2020: a nationwide repeated cohort study. *Eur J Epidemiol.* 2022;37:1049–59.
21. Tuppin P, de Roquefeuil L, Weill A, Ricordeau P, Merlière Y. French national health insurance information system and the permanent beneficiaries sample. *Rev Epidemiol Sante Publique.* 2010;58:286–90.
22. Bezin J, Duong M, Lassalle R, Droz C, Pariente A, Blin P, et al. The national healthcare system claims databases in France, SNIIRAM and EGB: Powerful tools for pharmacoepidemiology. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2017;26:954–62.
23. Semenzato L, Botton J, Drouin J, Baricault B, Vabre C, Cuenot F, et al. Antihypertensive Drugs and COVID-19 Risk: A Cohort Study of 2 Million Hypertensive Patients. *Hypertension.* 2021;77:833–42.
24. Semenzato L, Botton J, Drouin J, Baricault B, Bertrand M, Jabagi M-J, et al. Characteristics associated with the residual risk of severe COVID-19 after a complete vaccination schedule: A cohort study of 28 million people in France. *Lancet Reg Health Eur.* 2022;19:100441.
25. Le Bihan Benjamin C, Simonnet J-A, Rocchi M, Khati I, Ménard E, Houas-Bernat E, et al. Monitoring the impact of COVID-19 in France on cancer care: a differentiated impact. *Sci Rep.* 2022;12:4207.

26. CCAM en ligne - CCAM [Internet]. [cited 2022 Dec 13]. Available from: <https://www.ameli.fr/accueil-de-la-ccam/index.php>
27. ICD-10 Version:2010 [Internet]. [cited 2022 Dec 13]. Available from: <https://icd.who.int/browse10/2010/en>
28. Pazzagli L, Andersen M, Sessa M. Pharmacological and epidemiological considerations while constructing treatment episodes using observational data: A simulation study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2022;31:55–60.
29. Barry Y, Le Strat Y, Azria E, Gorza M, Pilkington H, Vandentorren S, et al. Ability of municipality-level deprivation indices to capture social inequalities in perinatal health in France: A nationwide study using preterm birth and small for gestational age to illustrate their relevance. *BMC Public Health.* 2022;22:919.
30. Rey G, Jouglu E, Fouillet A, Hémon D. Ecological association between a deprivation index and mortality in France over the period 1997 - 2001: variations with spatial scale, degree of urbanicity, age, gender and cause of death. *BMC Public Health.* 2009;9:33.
31. Suissa S. Immortal time bias in pharmaco-epidemiology. *Am J Epidemiol.* 2008;167:492–9.
32. Zhang P, Zhu L, Cai J, Lei F, Qin J-J, Xie J, et al. Association of Inpatient Use of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers With Mortality Among Patients With Hypertension Hospitalized With COVID-19. *Circ Res.* 2020;126:1671–81.
33. Jiang H, Feng X, Lange S, Tran A, Manthey J, Rehm J. Estimating effects of health policy interventions using interrupted time-series analyses: a simulation study. *BMC Med Res Methodol.* 2022;22:235.
34. Penfold RB, Zhang F. Use of interrupted time series analysis in evaluating health care quality improvements. *Acad Pediatr.* 2013;13:S38-44.
35. Pariente A, Mansiaux Y, Jarné A, Salvo F, Pageot C, Bezin J, et al. Impact of pioglitazone regulatory withdrawal on antidiabetic drug use and health in diabetic patients. *Eur J Clin Pharmacol.* 2017;73:1655–63.

36. Sanchez M-A, Fuchs B, Tubert-Bitter P, Mariet A-S, Jollant F, Mayet A, et al. Trends in psychotropic drug consumption among French military personnel during the COVID-19 epidemic. *BMC Med* [Internet]. BioMed Central; 2022 [cited 2022 Nov 22];20. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9470234/>
37. Levaillant M, Wathelet M, Lamer A, Riquin E, Gohier B, Hamel-Broza J-F. Impact of COVID-19 pandemic and lockdowns on the consumption of anxiolytics, hypnotics and antidepressants according to age groups: a French nationwide study. *Psychol Med*. 2021;1–7.
38. Insee. Impact de l'épidémie de Covid-19 : 95 000 décès de plus qu'attendus de mars 2020 à décembre 2021 [Internet]. 2022 May. Available from: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/6445335>
39. Agence technique de l'information sur l'hospitalisation. Analyse de l'activité hospitalière 2019 [Internet]. Available from: <https://www.atih.sante.fr/analyse-de-l-activite-hospitaliere-2019>
40. Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques. En 2020, le nombre de séjours hospitaliers hors Covid-19 a diminué de 13 % par rapport à 2019 [Internet]. 2021 Sep p. 8. Report No.: 104. Available from: <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/sites/default/files/2021-09/ER1204.pdf>

APPENDICES

Supplementary material 1. ATC codes used to identify antihypertensive drug categories

Drug categories	ATC Codes
Angiotensin-converting-enzyme inhibitors (ACE inhibitors)	C09A: ACE inhibitors, plain C09B: ACE inhibitors, combinations
Beta-blockers	C07: Beta blocking agents
Angiotensin II receptor blockers (ARBs)	C09C: ARBs, plain C09D: ARBs, combinations
Calcium channel blockers (CCBs)	C08: Calcium channel blockers C09BB: ACE inhibitors and calcium channel blockers C09DB: ARBs and calcium channel blockers C10BX03: Atorvastatin and amlodipine
Thiazide	C03A: low-ceiling diuretics, thiazides C03B: Low-ceiling diuretics, excluding thiazides C02LA01: Reserpine and diuretics C03EA: Low-ceiling diuretics and potassium-sparing agents C07B: Beta blocking agents and thiazides C07C: Beta blocking agents and other diuretics C07D: Beta blocking agents, thiazides and other diuretics C08G: Calcium channel blockers and diuretics C09BA: ACE inhibitors and diuretics C09DA: ARBs and diuretics C09DX01: valsartan, amlodipine and hydrochlorothiazide C09XA52: aliskiren and hydrochlorothiazide
Other antihypertensive drugs	C03D: Aldosterone antagonists and other potassium-sparing agents C03E: Diuretics and potassium-sparing agents in combination C03C: High-ceiling diuretics C03EB: High-ceiling diuretics and potassium-sparing agents C02A: Antiadrenergic agents, centrally acting C02CA: Alpha-adrenoreceptor antagonists C02DC01: minoxidil

Supplementary material 2 - Table 1. Distribution of treatment disruptions in patients using only one antihypertensive drug class.

		Mar 18'	Jun 18'	Sep 18'	Dec 18'	Mar 19'	Jun 19'	Sep 19'	Dec 19'	Mar 20'	Jun 20'	Sep 20'	Dec 20'
		- May 18'	- Aug 18'	- Nov 18'	- Feb 19'	- May 19'	- Aug 19'	- Nov 19'	- Feb 20'	- May 20'	- Aug 20'	- Nov 20'	- Feb 21'
Beta-blockers	Restart, complete	185595 (75.1)	197559 (75.5)	191494 (74.9)	185356 (73.4)	187651 (72.7)	189998 (72.4)	185750 (72.1)	173757 (71.2)	191229 (70.7)	182438 (70.2)	165492 (68.6)	173846 (69.8)
	Restart, intensified	15533 (6.3)	15975 (6.1)	16495 (6.4)	15796 (6.3)	15035 (5.8)	14875 (5.7)	15476 (6.0)	14600 (6.0)	13949 (5.2)	14058 (5.4)	13398 (5.6)	12673 (5.1)
	Switch, complete	12484 (5.1)	12899 (4.9)	13532 (5.3)	13423 (5.3)	13092 (5.1)	12743 (4.9)	13120 (5.1)	12161 (5.0)	12141 (4.5)	12554 (4.8)	12559 (5.2)	12598 (5.1)
	Stop	33530 (13.6)	35095 (13.4)	34260 (13.4)	37862 (15)	42506 (16.5)	44847 (17.1)	43205 (16.8)	43544 (17.8)	53151 (19.7)	50859 (19.6)	49769 (20.6)	49932 (20.0)
ACE inhibitors	Restart, complete	111977 (76.0)	116340 (76.7)	118353 (76.3)	110248 (75.3)	113497 (74)	119355 (74.3)	117355 (74.2)	107997 (73.7)	121877 (74.6)	120411 (74.2)	106830 (72.7)	110100 (73.8)
	Restart, intensified	10408 (7.1)	10130 (6.7)	10736 (6.9)	10007 (6.8)	10011 (6.5)	9828 (6.1)	10370 (6.6)	9668 (6.6)	9294 (5.7)	9712 (6.0)	8989 (6.1)	8872 (6.0)
	Switch, complete	10423 (7.1)	10252 (6.8)	11252 (7.3)	10673 (7.3)	11127 (7.3)	11152 (6.9)	11197 (7.1)	10339 (7.1)	10213 (6.3)	10149 (6.3)	10037 (6.8)	9787 (6.6)
	Stop	14607 (9.9)	15055 (9.9)	14812 (9.5)	15447 (10.6)	18682 (12.2)	20311 (12.6)	19268 (12.2)	18534 (12.6)	21895 (13.4)	22025 (13.6)	20993 (14.3)	20341 (13.6)
ARBs	Restart, complete	154382 (81.4)	156357 (80.9)	168868 (80.1)	152134 (78.1)	152706 (78.2)	157359 (78.9)	165837 (79.6)	147525 (78.6)	162946 (78.9)	160209 (78.2)	142207 (76.9)	142094 (76.8)
	Restart, intensified	10788 (5.7)	10376 (5.4)	11240 (5.3)	10975 (5.6)	11287 (5.8)	10812 (5.4)	11417 (5.5)	10808 (5.8)	10666 (5.2)	10727 (5.2)	10353 (5.6)	9978 (5.4)
	Switch, complete	8853 (4.7)	9991 (5.2)	13524 (6.4)	13901 (7.1)	10723 (5.5)	9341 (4.7)	9553 (4.6)	8654 (4.6)	8462 (4.1)	8896 (4.3)	8880 (4.8)	8626 (4.7)
	Stop	15633 (8.2)	16502 (8.5)	17265 (8.2)	17709 (9.1)	20541 (10.5)	21977 (11)	21492 (10.3)	20725 (11)	24558 (11.9)	25123 (12.3)	23471 (12.7)	24379 (13.2)
CCBs	Restart, complete	94441 (71.8)	96690 (72.7)	97890 (72.8)	91999 (70.9)	95270 (68.7)	95986 (69.1)	96838 (69.6)	90362 (68.3)	101451 (68.9)	98691 (68.4)	87876 (67.7)	92461 (69.8)
	Restart, intensified	10757 (8.2)	10525 (7.9)	11267 (8.4)	10900 (8.4)	11220 (8.1)	10897 (7.8)	11517 (8.3)	10921 (8.3)	10770 (7.3)	10978 (7.6)	10114 (7.8)	9761 (7.4)
	Switch, complete	11485 (8.7)	11027 (8.3)	11184 (8.3)	11244 (8.7)	12145 (8.8)	11502 (8.3)	11552 (8.3)	10828 (8.2)	11206 (7.6)	12114 (8.4)	10837 (8.4)	10567 (8.0)
	Stop	14823 (11.3)	14787 (11.1)	14044 (10.5)	15546 (12.0)	19962 (14.4)	20524 (14.8)	19302 (13.9)	20241 (15.3)	23769 (16.1)	22531 (15.6)	20921 (16.1)	19620 (14.8)
Thiazide	Restart, complete	13404 (64.6)	13765 (64.4)	13809 (63.3)	13131 (62.7)	13223 (59.7)	13150 (59.5)	13606 (58.6)	12672 (59.6)	14169 (61.5)	13479 (60.4)	11993 (58.6)	12666 (61.2)
	Restart, intensified	2289 (11.0)	2303 (10.8)	2466 (11.3)	2404 (11.5)	2755 (12.3)	2605 (11.8)	3029 (12.9)	2645 (12.5)	2412 (10.7)	2443 (10.9)	2296 (11.1)	2172 (10.5)
	Switch, complete	2435 (11.7)	2603 (12.2)	2902 (13.2)	2735 (13.1)	2932 (13.2)	2914 (13.2)	3045 (13.1)	2675 (12.7)	2592 (11.4)	2786 (12.3)	2716 (13.1)	2559 (12.4)
	Stop	2624 (12.6)	2719 (12.7)	2647 (12.2)	2685 (12.8)	3319 (14.8)	3425 (15.5)	3555 (15.3)	3237 (15.3)	3803 (16.4)	3677 (16.4)	3557 (17.2)	3296 (15.9)

Supplementary material 2 - Table 2. Distribution of treatment disruptions in patients using several antihypertensive drug classes

		Mar 18'	Jun 18'	Sep 18'	Dec 18'	Mar 19'	Jun 19'	Sep 19'	Dec 19'	Mar 20'	Jun 20'	Sep 20'	Dec 20'
		May 18'	Aug 18'	Nov 18'	Feb 19'	May 19'	Aug 19'	Nov 19'	Feb 20'	May 20'	Aug 20'	Nov 20'	Feb 21'
Treatment incl. Beta-blockers	Restart, complete	433326 (61.3)	458475 (61.3)	447527 (60.7)	426673 (59.8)	430386 (59.3)	437714 (59.3)	434413 (59.7)	405290 (59.5)	449567 (59.0)	432703 (59.0)	391267 (58.2)	389629 (58.5)
	Restart, intensified	26422 (3.7)	27453 (3.7)	28729 (3.9)	27384 (3.8)	26285 (3.6)	25942 (3.5)	27476 (3.8)	26014 (3.8)	25212 (3.3)	25107 (3.4)	23837 (3.5)	22979 (3.4)
	Restart, partial	121584 (17.2)	129669 (17.3)	132151 (17.9)	125383 (17.6)	127074 (17.5)	128119 (17.3)	125007 (17.2)	113003 (16.6)	128070 (16.8)	122370 (16.7)	110526 (16.4)	112778 (16.9)
	Switch, complete	15222 (2.2)	15777 (2.1)	16618 (2.3)	16473 (2.3)	16173 (2.2)	15709 (2.1)	16058 (2.2)	14833 (2.2)	14933 (2.0)	15436 (2.1)	15441 (2.3)	15492 (2.3)
	Switch, partial	8861 (1.3)	8932 (1.2)	10209 (1.4)	10499 (1.5)	10048 (1.4)	9584 (1.3)	9791 (1.3)	9203 (1.4)	9072 (1.2)	9234 (1.3)	9387 (1.4)	9494 (1.4)
	Stop	101990 (14.4)	107918 (14.4)	101614 (13.8)	106546 (14.9)	116157 (16)	121408 (16.4)	115183 (15.8)	112287 (16.5)	134558 (17.7)	127939 (17.5)	121505 (18.1)	115964 (17.4)
Treatment incl. ACE inhibitors	Restart, complete	318099 (66.2)	333727 (66.5)	339917 (66.6)	318420 (65.4)	330270 (64.5)	339647 (64.6)	340321 (65.0)	316945 (64.9)	356744 (65.3)	353372 (65.5)	318968 (64.6)	314357 (63.2)
	Restart, intensified	20353 (4.2)	20355 (4.1)	21714 (4.3)	20287 (4.2)	20359 (4.0)	20295 (3.9)	21567 (4.1)	20358 (4.2)	19665 (3.6)	20205 (3.7)	19117 (3.9)	18531 (3.7)
	Restart, partial	70091 (14.6)	72680 (14.5)	73748 (14.5)	71590 (14.7)	74696 (14.6)	74922 (14.2)	72818 (13.9)	66673 (13.7)	74746 (13.7)	72551 (13.4)	65643 (13.3)	73016 (14.7)
	Switch, complete	13484 (2.8)	13575 (2.7)	14841 (2.9)	14538 (3.0)	15070 (2.9)	15137 (2.9)	15043 (2.9)	13982 (2.9)	14093 (2.6)	14176 (2.6)	13912 (2.8)	13646 (2.7)
	Switch, partial	6557 (1.4)	6641 (1.3)	7170 (1.4)	7264 (1.5)	7789 (1.5)	7796 (1.5)	8238 (1.6)	7507 (1.5)	7237 (1.3)	7397 (1.4)	7331 (1.5)	7347 (1.5)
	Stop	52027 (10.8)	54545 (10.9)	52866 (10.4)	54713 (11.2)	63833 (12.5)	68148 (13)	65363 (12.5)	62677 (12.8)	73578 (13.5)	72158 (13.4)	68696 (13.9)	70493 (14.2)
Treatment incl. ARBs	Restart, complete	419336 (69.8)	426009 (68.8)	451465 (67.7)	407644 (66.2)	407983 (66.8)	418864 (67.2)	445635 (68.0)	407957 (67.5)	452799 (67.3)	438864 (67.5)	396666 (66.8)	388893 (65.3)
	Restart, intensified	24549 (4.1)	23938 (3.9)	26174 (3.9)	24774 (4.0)	25204 (4.1)	24789 (4.0)	26636 (4.1)	25385 (4.2)	25064 (3.7)	24787 (3.8)	24257 (4.1)	23657 (4.0)
	Restart, partial	81416 (13.6)	88783 (14.3)	99493 (14.9)	89076 (14.5)	85138 (13.9)	86661 (13.9)	88909 (13.6)	80199 (13.3)	91321 (13.6)	86201 (13.3)	77909 (13.1)	85554 (14.4)
	Switch, complete	12778 (2.1)	14395 (2.3)	18636 (2.8)	19086 (3.1)	15414 (2.5)	13707 (2.2)	14045 (2.1)	12708 (2.1)	12710 (1.9)	13207 (2.0)	13130 (2.2)	12915 (2.2)
	Switch, partial	6993 (1.2)	7461 (1.2)	9742 (1.5)	11033 (1.8)	8528 (1.4)	7404 (1.2)	7679 (1.2)	7298 (1.2)	7180 (1.1)	7238 (1.1)	7126 (1.2)	7190 (1.2)
	Stop	55727 (9.3)	58192 (9.4)	61089 (9.2)	64410 (10.5)	68264 (11.2)	71845 (11.5)	72058 (11)	70491 (11.7)	83527 (12.4)	79897 (12.3)	74993 (12.6)	77384 (13.0)
Treatment incl. CCBs	Restart, complete	337462 (61.6)	347932 (61.4)	353403 (61.2)	326932 (60.1)	336049 (59.2)	341189 (59.4)	349618 (60.5)	327466 (60.2)	369767 (60.3)	364191 (60.2)	327665 (59.8)	325176 (58.6)
	Restart, intensified	22605 (4.1)	22609 (4.0)	24329 (4.2)	23249 (4.3)	23564 (4.2)	23336 (4.1)	25061 (4.3)	23726 (4.4)	23161 (3.8)	23626 (3.9)	22240 (4.1)	21597 (3.9)
	Restart, partial	96774 (17.7)	102216 (18.0)	106950 (18.5)	98548 (18.1)	101202 (17.8)	101600 (17.7)	99350 (17.2)	90473 (16.6)	103559 (16.9)	100382 (16.6)	89886 (16.4)	93815 (16.9)
	Switch, complete	15055 (2.7)	14924 (2.6)	15401 (2.7)	15310 (2.8)	16439 (2.9)	15728 (2.7)	15721 (2.7)	14773 (2.7)	15302 (2.5)	16585 (2.7)	15136 (2.8)	14831 (2.7)
	Switch, partial	9383 (1.7)	9347 (1.6)	10402 (1.8)	11290 (2.1)	10747 (1.9)	10022 (1.7)	10123 (1.8)	9511 (1.7)	9772 (1.6)	10398 (1.7)	9820 (1.8)	10014 (1.8)
	Stop	66337 (12.1)	69887 (12.3)	67003 (11.6)	69047 (12.7)	79559 (14)	82946 (14.4)	78366 (13.6)	77764 (14.3)	92096 (15)	89504 (14.8)	83014 (15.2)	89437 (16.1)
Treatment incl. Thiazide	Restart, complete	340753 (64.4)	338750 (63.3)	349567 (62.7)	317940 (60.9)	318632 (59.3)	320896 (58.4)	332020 (61.4)	307717 (62.0)	346769 (61.9)	331595 (61.7)	299645 (61)	295916 (59.9)
	Restart, intensified	17798 (3.4)	17323 (3.2)	18695 (3.4)	17210 (3.3)	17520 (3.3)	17266 (3.1)	18995 (3.5)	17836 (3.6)	17351 (3.1)	17165 (3.2)	16610 (3.4)	16040 (3.2)
	Restart, partial	88181 (16.7)	92875 (17.3)	101669 (18.2)	95795 (18.3)	102857 (19.1)	105630 (19.2)	93762 (17.3)	81703 (16.5)	93730 (16.7)	89079 (16.6)	79923 (16.3)	85568 (17.3)
	Switch, complete	7552 (1.4)	8135 (1.5)	9093 (1.6)	8971 (1.7)	8911 (1.7)	8735 (1.6)	8332 (1.5)	7403 (1.5)	7757 (1.4)	7977 (1.5)	7837 (1.6)	7442 (1.5)
	Switch, partial	9008 (1.7)	9462 (1.8)	11426 (2.0)	12336 (2.4)	11805 (2.2)	11514 (2.1)	11216 (2.1)	9872 (2.0)	9926 (1.8)	10579 (2.0)	10594 (2.2)	10313 (2.1)
	Stop	65842 (12.4)	68816 (12.9)	67297 (12.1)	70110 (13.4)	77976 (14.5)	85196 (15.5)	76395 (14.1)	71918 (14.5)	84802 (15.1)	80625 (15)	76442 (15.6)	78648 (15.9)

Supplementary material 2 – Table 3. Distribution of treatment disruptions in patients using at least one antihypertensive drug, by sex or age

		Mar 18'	Jun 18'	Sep 18'	Dec 18'	Mar 19'	Jun 19'	Sep 19'	Dec 19'	Mar 20'	Jun 20'	Sep 20'	Dec 20'
		May 18'	Aug 18'	Nov 18'	Feb 19'	May 19'	Aug 19'	Nov 19'	Feb 20'	May 20'	Aug 20'	Nov 20'	Feb 21'
Men	Restart, complete	578486 (61.5)	586812 (61.4)	601397 (61.2)	563585 (59)	575273 (59)	599621 (59.5)	609347 (60.6)	564792 (59.8)	622398 (60.3)	615383 (60.2)	558532 (59.2)	551193 (57.5)
	Restart, intensified	42443 (4.5)	42174 (4.4)	44666 (4.5)	42680 (4.5)	43287 (4.4)	42622 (4.2)	45288 (4.5)	43187 (4.6)	40417 (3.9)	42759 (4.2)	40807 (4.3)	38291 (4.0)
	Restart, partial	112823 (12.0)	117589 (12.3)	123112 (12.5)	119823 (12.5)	121638 (12.5)	126351 (12.5)	120297 (12.0)	111126 (11.8)	123289 (11.9)	119765 (11.7)	109600 (11.6)	119375 (12.4)
	Switch, complete	61515 (6.5)	58873 (6.2)	66967 (6.8)	73228 (7.7)	68280 (7.0)	64208 (6.4)	65341 (6.5)	63254 (6.7)	58431 (5.7)	62040 (6.1)	61579 (6.5)	62663 (6.5)
	Switch, partial	12400 (1.3)	12659 (1.3)	15012 (1.5)	16159 (1.7)	15071 (1.5)	14896 (1.5)	15077 (1.5)	14190 (1.5)	13887 (1.3)	15293 (1.5)	15287 (1.6)	15259 (1.6)
	Stop	133685 (14.2)	137075 (14.4)	131226 (13.4)	140363 (14.7)	151963 (15.6)	160469 (15.9)	149421 (14.9)	148214 (15.7)	174556 (16.9)	166326 (16.3)	157936 (16.7)	172554 (18.0)
Women	Restart, complete	730903 (62.5)	728127 (62.4)	743086 (61.9)	700852 (60.0)	715666 (59.0)	728523 (59.1)	748570 (61.0)	702335 (60.8)	790450 (61.5)	759904 (60.9)	689089 (59.7)	686499 (58.5)
	Restart, intensified	50071 (4.3)	47017 (4.0)	51119 (4.3)	48568 (4.2)	47949 (4.0)	47757 (3.9)	52866 (4.3)	49396 (4.3)	46832 (3.6)	48759 (3.9)	46295 (4.0)	44417 (3.8)
	Restart, partial	132752 (11.4)	137299 (11.8)	144891 (12.1)	139588 (11.9)	150464 (12.4)	152585 (12.4)	139784 (11.4)	127073 (11.0)	144855 (11.3)	138312 (11.1)	126860 (11.0)	141632 (12.1)
	Switch, complete	76449 (6.5)	72721 (6.2)	82397 (6.9)	88575 (7.6)	86652 (7.1)	80977 (6.6)	81838 (6.7)	77243 (6.7)	73482 (5.7)	78610 (6.3)	76806 (6.7)	76435 (6.5)
	Switch, partial	14678 (1.3)	14892 (1.3)	17160 (1.4)	18987 (1.6)	18257 (1.5)	17771 (1.4)	17930 (1.5)	16497 (1.4)	16527 (1.3)	17909 (1.4)	17687 (1.5)	17458 (1.5)
	Stop	164149 (14.0)	167388 (14.3)	162035 (13.5)	171675 (14.7)	193377 (16.0)	204591 (16.6)	187065 (15.2)	182165 (15.8)	213719 (16.6)	205085 (16.4)	196723 (17.1)	206080 (17.6)
Under 65 years old	Restart, complete	407469 (66.8)	410067 (66.6)	420294 (66.4)	392813 (64)	402076 (63.4)	413555 (63.6)	419847 (65.1)	391107 (64.2)	431417 (64.1)	423155 (64.5)	382070 (62.8)	384575 (62.2)
	Restart, intensified	23543 (3.9)	22723 (3.7)	24076 (3.8)	23462 (3.8)	24278 (3.8)	23717 (3.6)	25285 (3.9)	24522 (4.0)	23248 (3.5)	24218 (3.7)	23267 (3.8)	22338 (3.6)
	Restart, partial	46035 (7.5)	48268 (7.8)	51608 (8.1)	49335 (8.0)	50896 (8.0)	52064 (8.0)	49170 (7.6)	44792 (7.4)	50683 (7.5)	47718 (7.3)	44736 (7.4)	47058 (7.6)
	Switch, complete	33354 (5.5)	32098 (5.2)	36641 (5.8)	39537 (6.4)	38044 (6.0)	35329 (5.4)	35565 (5.5)	34577 (5.7)	33066 (4.9)	33971 (5.2)	33993 (5.6)	33999 (5.5)
	Switch, partial	4962 (0.8)	5247 (0.9)	6232 (1.0)	6965 (1.1)	6400 (1.0)	6174 (0.9)	6242 (1.0)	5726 (0.9)	5720 (0.9)	6234 (1.0)	6275 (1.0)	6155 (1.0)
	Stop	94529 (15.5)	97158 (15.8)	94458 (14.9)	101749 (16.6)	112790 (17.8)	119093 (18.3)	109178 (16.9)	108123 (17.8)	128562 (19.1)	120777 (18.4)	117847 (19.4)	124327 (20.1)
At least 65 years old	Restart, complete	899557 (60.0)	903248 (59.9)	921537 (59.5)	868557 (57.5)	884372 (56.9)	909820 (57.2)	932111 (58.7)	870566 (58.4)	975104 (59.2)	942434 (58.4)	858754 (57.7)	867004 (57.3)
	Restart, intensified	69238 (4.6)	66635 (4.4)	72035 (4.6)	68077 (4.5)	67285 (4.3)	67039 (4.2)	73493 (4.6)	68533 (4.6)	64628 (3.9)	68134 (4.2)	64458 (4.3)	61025 (4.0)
	Restart, partial	201560 (13.4)	208158 (13.8)	218690 (14.1)	212977 (14.1)	225625 (14.5)	231538 (14.6)	216441 (13.6)	198867 (13.3)	225373 (13.7)	220454 (13.7)	199731 (13.4)	216429 (14.3)
	Switch, complete	105138 (7.0)	99879 (6.6)	113331 (7.3)	123075 (8.1)	118008 (7.6)	110969 (7.0)	113115 (7.1)	107355 (7.2)	100341 (6.1)	109175 (6.8)	106472 (7.2)	107668 (7.1)
	Switch, partial	22343 (1.5)	22459 (1.5)	26218 (1.7)	28543 (1.9)	27450 (1.8)	27027 (1.7)	27458 (1.7)	25680 (1.7)	25605 (1.6)	28235 (1.7)	27790 (1.9)	27900 (1.8)
	Stop	202625 (13.5)	206686 (13.7)	197947 (12.8)	208995 (13.8)	230653 (14.8)	244047 (15.3)	224919 (14.2)	219624 (14.7)	255096 (15.5)	245642 (15.2)	231808 (15.6)	233379 (15.4)

Supplementary material 3 – Table 1. Rate ratios for the different types of resumption for patients interrupting antihypertensive drugs categories of interest between March, 2018, and February, 2021, among French National Health Data System, considering that the epidemic breakpoint date was March, 2020.

		Restart, complete	Restart, intensified	Restart, partial	Switch, partial	Switch, complete	Stop
Antihypertensive drugs	Time	-0.30 [-0.58; -0.01]	0.00 [-0.05; 0.05]	-0.04 [-0.16; 0.08]	0.02 [-0.01; 0.05]	0.02 [-0.11; 0.14]	0.30 [0.09; 0.50]
	COVID	2.66 [-0.11; 5.42]	-0.44 [-0.88; 0.00]	-0.45 [-1.52; 0.62]	-0.26 [-0.54; 0.02]	-1.29 [-2.69; 0.11]	-0.21 [-2.08; 1.65]
	Time_after	-0.67 [-1.54; 0.20]	0.05 [-0.10; 0.20]	0.06 [-0.31; 0.42]	0.05 [-0.04; 0.15]	0.27 [-0.11; 0.66]	0.24 [-0.40; 0.87]
Treatment incl. Beta-blockers	Time	-0.30 [-0.43; -0.17]	0.00 [-0.04; 0.04]	-0.08 [-0.18; 0.02]	0.01 [-0.02; 0.04]	0.00 [-0.03; 0.02]	0.36 [0.21; 0.52]
	COVID	0.19 [-0.99; 1.38]	-0.42 [-0.87; 0.04]	-0.35 [-1.25; 0.55]	-0.23 [-0.47; 0.00]	-0.29 [-0.52; 0.03]	1.2 [-0.20; 2.60]
	Time_after	0.07 [-0.33; 0.48]	0.04 [-0.07; 0.16]	0.08 [-0.23; 0.39]	0.06 [-0.02; 0.14]	0.11 [0.04; 0.18]	-0.39 [-0.87; 0.08]
Treatment incl. ACE inhibitors	Time	-0.28 [-0.45; -0.11]	-0.02 [-0.06; 0.02]	-0.12 [-0.24; -0.01]	0.03 [0.01; 0.05]	0.02 [-0.01; 0.04]	0.37 [0.22; 0.52]
	COVID	1.97 [-0.01; 3.95]	-0.47 [-0.99; 0.05]	-0.86 [-1.87; 0.15]	-0.32 [-0.70; 0.06]	-0.39 [-0.81; 0.03]	0.04 [-1.26; 1.35]
	Time_after	-0.44 [-0.96; 0.08]	0.07 [-0.06; 0.19]	0.41 [0.07; 0.76]	0.04 [-0.01; 0.09]	0.03 [-0.05; 0.11]	-0.11 [-0.56; 0.34]
Treatment incl. ARBs	Time	-0.25 [-0.54; 0.04]	0.03 [-0.01; 0.06]	-0.11 [-0.27; 0.05]	-0.02 [-0.08; 0.05]	-0.04 [-0.14; 0.06]	0.39 [0.26; 0.51]
	COVID	1.53 [-1.04; 4.09]	-0.53 [-1.06; 0.01]	-0.57 [-1.99; 0.86]	-0.23 [-0.79; 0.32]	-0.46 [-1.38; 0.46]	0.23 [-0.88; 1.33]
	Time_after	-0.42 [-1.30; 0.46]	0.10 [0.00; 0.19]	0.33 [-0.16; 0.82]	0.06 [-0.13; 0.24]	0.15 [-0.16; 0.46]	-0.18 [-0.55; 0.20]
Treatment incl. CCBs	Time	-0.25 [-0.44; -0.05]	0.04 [0.01; 0.07]	-0.17 [-0.29; -0.05]	0.01 [-0.04; 0.05]	0.01 [-0.02; 0.04]	0.38 [0.20; 0.55]
	COVID	1.51 [-0.27; 3.28]	-0.53 [-1.08; 0.02]	-0.35 [-1.45; 0.75]	-0.26 [-0.65; 0.14]	-0.25 [-0.51; 0.01]	-0.09 [-1.64; 1.45]
	Time_after	-0.3 [-0.91; 0.30]	0.01 [-0.09; 0.11]	0.15 [-0.22; 0.53]	0.06 [-0.07; 0.20]	0.06 [-0.03; 0.15]	-0.01 [-0.53; 0.52]
Treatment incl. Thiazide	Time	-0.49 [-0.94; -0.03]	0.02 [-0.02; 0.07]	0.03 [-0.27; 0.33]	0.04 [-0.01; 0.10]	0.01 [-0.02; 0.04]	0.38 [0.18; 0.59]
	COVID	2.95 [-1.17; 7.07]	-0.33 [-0.75; 0.09]	-1.58 [-4.26; 1.11]	-0.44 [-0.95; 0.07]	-0.19 [-0.48; 0.09]	-0.36 [-2.19; 1.47]
	Time_after	-0.18 [-1.59; 1.22]	0.03 [-0.12; 0.17]	0.12 [-0.80; 1.04]	0.07 [-0.11; 0.24]	0.03 [-0.07; 0.13]	-0.08 [-0.71; 0.55]

Supplementary material 3 – Table 2. Rate ratios for the different types of resumption for patients interrupting only one of antihypertensive drugs categories of interest between March 2018 and February 2021 among French National Health Data System considering that the epidemic breakpoint date was March, 2020.

		Restart, complete	Restart, intensified	Switch, complete	Stop
Beta-blockers	Time	-0.63 [-0.80; -0.45]	-0.06 [-0.13; 0.01]	-0.01 [-0.06; 0.04]	0.70 [0.52; 0.88]
	COVID	-0.33 [-1.89; 1.24]	-0.51 [-1.13; 0.11]	-0.69 [-1.40; 0.01]	1.59 [-0.04; 3.23]
	Time_after	0.20 [-0.34; 0.73]	0.05 [-0.16; 0.26]	0.23 [0.08; 0.39]	-0.51 [-1.07; 0.05]
ACE inhibitors	Time	-0.43 [-0.61; -0.24]	-0.08 [-0.15; -0.01]	0.00 [-0.06; 0.06]	0.46 [0.27; 0.64]
	COVID	1.23 [-0.44; 2.90]	-0.68 [-1.38; 0.02]	-0.98 [-1.96; 0.01]	0.25 [-1.05; 1.55]
	Time_after	0.04 [-0.53; 0.61]	0.18 [-0.03; 0.39]	0.14 [-0.05; 0.32]	-0.03 [-0.47; 0.42]
ARBs	Time	-0.35 [-0.61; -0.10]	0.02 [-0.04; 0.08]	-0.12 [-0.38; 0.13]	0.52 [0.31; 0.73]
	COVID	1.36 [-0.95; 3.67]	-0.53 [-1.08; 0.01]	-1.02 [-3.29; 1.25]	0.93 [-0.98; 2.83]
	Time_after	-0.41 [-1.20; 0.38]	0.08 [-0.10; 0.26]	0.35 [-0.42; 1.13]	-0.59 [-1.24; 0.06]
CCBs	Time	-0.63 [-0.94; -0.33]	0.01 [-0.07; 0.08]	-0.04 [-0.13; 0.05]	0.49 [0.31; 0.67]
	COVID	-0.07 [-2.79; 2.66]	-0.80 [-1.61; 0.01]	-0.51 [-1.31; 0.29]	0.49 [-1.11; 2.09]
	Time_after	0.83 [-0.10; 1.77]	0.04 [-0.19; 0.27]	0.16 [-0.11; 0.43]	-0.36 [-0.91; 0.18]
Thiazide	Time	-0.93 [-1.27; -0.59]	0.28 [0.18; 0.38]	0.14 [-0.02; 0.30]	0.68 [0.42; 0.94]
	COVID	2.82 [-0.23; 5.86]	-1.83 [-3.70; 0.03]	-1.93 [-3.88; 0.01]	1.20 [-1.15; 3.55]
	Time_after	0.66 [-0.38; 1.70]	-0.32 [-0.64; 0.01]	0.24 [-0.24; 0.73]	-1.02 [-1.82; -0.22]

Supplementary material 3 – Table 3. Rate ratios for the different types of resumption for patients interrupting antihypertensive drugs, by sex or age, between March, 2018, and February, 2021, among French National Health Data System, considering that the epidemic breakpoint date was March, 2020.

		Restart, complete	Restart, intensified	Restart, partial	Switch, partial	Switch, complete	Stop
Men	Time	-0,34 [-0,65; -0,02]	0,00 [-0,05; 0,06]	-0,04 [-0,20; 0,12]	0,02 [-0,01; 0,05]	0,03 [-0,10; 0,16]	0,33 [0,12; 0,54]
	COVID	3,04 [0,20; 5,89]	-0,52 [-1,01; -0,03]	-0,86 [-2,28; 0,56]	-0,24 [-0,48; 0,00]	-1,29 [-2,42; -0,16]	-0,17 [-2,01; 1,67]
	Time_after	-0,68 [-1,66; 0,29]	0,07 [-0,10; 0,24]	0,27 [-0,22; 0,76]	0,05 [-0,03; 0,13]	0,25 [-0,13; 0,64]	0,04 [-0,59; 0,67]
Women	Time	-0,25 [-0,51; 0,01]	0,00 [-0,04; 0,05]	-0,03 [-0,13; 0,06]	0,03 [-0,01; 0,06]	0,01 [-0,12; 0,15]	0,25 [0,06; 0,45]
	COVID	2,28 [-0,04; 4,59]	-0,46 [-0,88; -0,04]	-0,59 [-1,46; 0,27]	-0,32 [-0,61; -0,02]	-1,27 [-2,46; -0,07]	0,31 [-1,44; 2,06]
	Time_after	-0,69 [-1,48; 0,10]	0,04 [-0,11; 0,18]	0,17 [-0,12; 0,47]	0,07 [-0,03; 0,18]	0,27 [-0,14; 0,68]	0,12 [-0,48; 0,71]
Age Under 65 years	Time	-0,41 [-0,71; -0,12]	0,01 [-0,03; 0,05]	-0,02 [-0,10; 0,05]	0,01 [-0,02; 0,04]	0,02 [-0,09; 0,13]	0,39 [0,16; 0,63]
	COVID	1,68 [-0,95; 4,31]	-0,31 [-0,67; 0,06]	-0,37 [-1,06; 0,32]	-0,08 [-0,32; 0,15]	-0,99 [-1,98; -0,01]	0,18 [-1,91; 2,26]
	Time_after	-0,33 [-1,23; 0,57]	0,03 [-0,10; 0,15]	0,06 [-0,17; 0,30]	0,02 [-0,06; 0,10]	0,2 [-0,13; 0,54]	0,01 [-0,71; 0,72]
Age 65 and older	Time	-0,29 [-0,58; -0,01]	0,00 [-0,06; 0,05]	0,00 [-0,15; 0,15]	0,03 [-0,01; 0,06]	0,03 [-0,1; 0,16]	0,23 [0,06; 0,40]
	COVID	2,27 [-0,26; 4,79]	-0,46 [-0,95; 0,04]	-0,53 [-1,87; 0,81]	-0,23 [-0,56; 0,09]	-1,39 [-2,58; -0,20]	0,49 [-1,01; 1,99]
	Time_after	-0,35 [-1,21; 0,52]	0,04 [-0,12; 0,21]	0,15 [-0,31; 0,61]	0,05 [-0,06; 0,16]	0,31 [-0,10; 0,72]	-0,22 [-0,73; 0,29]

3.3. Discussion des principaux résultats et conclusion

L'épidémie de COVID-19 a considérablement impacté le système de santé, désorganisant le fonctionnement habituel des hôpitaux et du soin de ville, et modifiant l'accès et le recours aux soins. Combiné à celui des mesures de contrôle de l'épidémie qui ont pu rendre difficile certains déplacements, elle a induit des changements importants dans l'activité de soins et le recours aux soins, en particulier pour les patients chroniques.

En France, l'analyse des dispensations de médicaments en officine a mis en évidence une diminution des délivrances des médicaments à indication cardiovasculaires, une baisse des initiations de ces mêmes traitements, et des hausses des fréquences d'interruptions des traitements par statines et antihypertenseurs (103). Or la non-observance et les interruptions du traitement de prévention cardiovasculaire secondaire sont associées à des incidences accrues de complications cardiovasculaires (104–107). Notre attention s'est donc focalisée sur ces interruptions et plus particulièrement sur celles des antihypertenseurs, afin de vérifier que l'augmentation de fréquence mise en évidence ne s'était pas accompagnée d'une modification des caractéristiques des interruptions.

Notre étude a apporté des résultats rassurants sur ce plan. Malgré un excès du nombre d'interruptions d'antihypertenseurs, l'épidémie de COVID-19 semble n'avoir eu aucun impact significatif ni sur la fréquence de reprise ou de changement de traitement après une interruption, ni sur le délai entre l'interruption et la reprise du traitement après celle-ci. Les caractéristiques de la population ayant présenté des interruptions pendant l'épidémie ne semblent en outre pas différentes de celles de la population ayant présenté des interruptions avant celle-ci, dans un contexte normal de prise en charge et d'accès aux soins. Ces résultats, bien que rassurants montrent cependant en parallèle, une augmentation potentielle de la mortalité après interruption durant la période épidémique comparativement à la période pré-épidémique. L'explication la plus plausible pour ce phénomène réside dans la surmortalité générale associée à la période COVID comparativement à la période précédente. Un effet propre des interruptions de traitement survenues pendant la COVID paraît improbable puisque, comme nous l'avons dit, leurs caractéristiques et les populations qu'elles affectent ne sont pas différentes de celles des interruptions survenues antérieurement. Cependant, dans un contexte où la prise en charge des patients a été modifiée, ces résultats ne nous permettent pas d'écarter la possibilité que des interruptions identiques aient eu des conséquences plus graves, du fait peut être d'une moins bonne prise en charge des complications cardiovasculaires pendant la période COVID, en raison d'un recours aux soins rendu plus complexe, plus tardif, ou plus compétitif de la prise

en charge d'autres patients. Une des questions qui subsiste à l'issue de ce travail est donc d'évaluer le risque cardiovasculaire associé aux interruptions de la période COVID et de voir s'il diffère de celui associé aux interruptions de la période pré-COVID. Présenté autrement, cela revient à rechercher un effet de la période COVID sur le risque associé aux interruptions de traitements à visée cardiovasculaire.

L'épidémie de COVID n'a donc modifié significativement ni les niveaux et ni les tendances pour les fréquences et les modalités de reprises de traitements antihypertenseurs après interruption. Un constat paraît cependant inquiétant. Si la tendance concernant la fréquence des reprises des médicaments antihypertenseurs après une interruption de traitement n'a pas été modifiée par l'épidémie de COVID-19, elle est décroissante, significative, et associée à une tendance opposée d'augmentation continue de la fréquence des arrêts définitifs de traitement sur la totalité de la période d'étude. Deux hypothèses concurrentes, et opposées totalement dans leur signification, pourraient expliquer cette observation. La première, optimiste, serait celle d'une déprescription progressive de médicaments dont le rapport bénéfice-risque n'apparaîtrait plus favorable chez les individus. Cette déprescription, médicalement justifiée, rentrerait dans le cadre de la prévention des effets indésirables chez la personne âgée, la chute figurant au premier rang de ceux auxquels contribuent les antihypertenseurs. En termes de bénéfice, quelques essais montrent que la déprescription des antihypertenseurs pourrait ne pas être inférieure à la poursuite d'un traitement inchangé, au moins sur l'évolution du risque cardiovasculaire et les valeurs de la pression artérielle (108). La littérature existante est cependant insuffisante pour que des recommandations formelles soient établies sur ce sujet (109). Il n'en existe pas qui expliquerait la tendance observée d'augmentation de la fréquence des arrêts d'antihypertenseurs. De même, les dernières recommandations publiées sur la prise en charge médicamenteuse de l'hypertension artérielle ne recommandent pas l'utilisation de moins de médicaments que les précédentes (110). Enfin, il n'existe pas non plus d'indicateur de Rémunération sur Objectif de Santé Publique, soit concernant la prise en charge de l'hypertension, soit concernant la réduction de la polymédication, soit concernant la réduction du risque de chute chez la personne âgée, qui pourrait expliquer cette tendance (111). Si une augmentation des déprescriptions médicalement justifiées peut donc constituer une explication à l'observation de cette tendance, nous ne retrouvons pas de mesures fortes ou d'évolution des recommandations pour soutenir cette hypothèse. La seconde hypothèse pour expliquer cette tendance, nettement plus pessimiste, serait celle d'une dégradation progressive de l'observance du traitement antihypertenseur, faisant craindre une augmentation du risque d'accidents

cardiovasculaires dans la population. La connaissance des raisons d'arrêt (médicalement justifiée ou mesures cliniques permettant de le supposer vs. leur absence ou connaissance d'une décision propre du patient ou de son entourage) serait nécessaire pour pouvoir explorer la vraisemblance de ces deux hypothèses. Celle-ci ne pouvant être déduite des données présentes dans le SNDS, des études de terrains devraient être conduites pour répondre à ces questions.

En conclusion, cette étude a montré que l'épidémie COVID-19, si elle a conduit à une augmentation de leur fréquence. Ce constat ne permet cependant pas d'exclure que l'effet de ces interruptions sur la santé cardiovasculaire ait été modifié, la prise en charge des complications habituellement liées aux interruptions ayant pu être rendu plus difficile et moins efficace au cours de l'épidémie. La possibilité de cette modification sera étudiée dans le troisième travail inclut dans cette thèse.

Cette seconde étude a par ailleurs conduit à faire deux constats qui nécessiteraient également des explorations ultérieures. Tout d'abord, et rejoignant pour partie la question précédente, le taux de mortalité après interruption est apparu potentiellement plus élevé lors de l'épidémie de COVID-19. L'explication la plus probable est celle d'une surmortalité relevant de la surmortalité globale directement liée à la COVID au cours de la période. Ensuite une tendance de fond à l'augmentation des arrêts de traitements antihypertenseurs est apparue sur toute la période étudiée, non modifiée par l'épidémie de COVID-19. Il est nécessaire de disposer de données cliniques pour pouvoir déterminer si ces arrêts sont liés à des décisions médicales ou relèvent d'une détérioration de l'observance aux antihypertenseurs en population.

**4. Interruptions de traitements antihypertenseurs,
risque cardiovasculaire, et effet de l'épidémie de
COVID-19**

4.1. Contexte

Les premiers travaux de cette thèse nous ont permis de mettre en évidence une dégradation, après le début de l'épidémie de COVID-19, de l'utilisation des traitements médicamenteux indiqués dans la prévention cardiovasculaire ou le diabète sucré en France. Nous avons ainsi pu estimer que les premiers mois de l'épidémie avaient été marqués par un excès d'interruptions de traitement chez les patients traités par antihypertenseurs de l'ordre de 5 %, et ce pour toutes les classes pharmacologiques hormis les ARAII (103). Si ces interruptions semblaient avoir vu leur fréquence augmenter, nous n'avons en revanche pas identifié de changement dans leurs caractéristiques ou dans celles des patients les présentant.

L'interruption des traitements antihypertenseurs est néanmoins associée à des incidences accrues de complications cardiovasculaires en prévention secondaire cardiovasculaire (104–106), ce qui souligne l'importance de la continuité de ces traitements dans cette indication (112). Leur place est moins évidente en prévention primaire. A ce jour, les sociétés savantes considèrent qu'il n'existe pas de données probantes indiquant un effet de l'arrêt du traitement antihypertenseur sur la mortalité et l'infarctus du myocarde (109). La seule fréquence accrue de ces interruptions pendant la période de l'épidémie COVID-19 est donc susceptible d'avoir eu un impact non nul en termes d'événements cardiovasculaires.

En outre, par son impact sur le système de santé, l'épidémie pourrait avoir accru l'effet accru des interruptions de traitement sur le risque d'événements cardiovasculaires. La prise en charge de ceux-ci a en effet été perturbée pendant l'épidémie de COVID (113–115), avec en particulier l'observation d'une surmortalité par arrêt cardiaque survenant depuis le début de l'épidémie en France. Plusieurs hypothèses pourraient expliquer cette constatation. D'une part, depuis le début de l'épidémie, davantage d'arrêts cardiaques sont survenus au domicile, une situation associée à un moins bon pronostic comparé à la survenue en lieu public (116,117). D'autre part, les équipes soignantes de tous les pays touchés ont dû adapter leurs procédures, en prenant en compte le risque de contagion durant les pratiques de réanimation, et de nouvelles recommandations ont été issues pour optimiser la prise en charge des arrêts cardiaques en période de COVID-19 (118,119). Celles-ci, si elles constituaient peut-être les meilleures stratégies de prise en charge au cours de la période, pourraient avoir été moins performantes que celles suivies dans un contexte normal de disponibilité des ressources de soin. A interruption de traitement de caractéristiques identiques, il est donc possible qu'un événement

de pronostic habituellement favorable ait donné lieu à des complications plus graves au cours de la période.

Nous nous sommes donc intéressés à étudier l'impact de l'épidémie de COVID-19 sur le risque d'événements cardiovasculaires majeurs (*Major Adverse Cardiovascular Events*, MACE) associé aux interruptions de traitements antihypertenseurs en France.

4.2. Interruptions de traitements antihypertenseurs, risque cardiovasculaire, et effet de l'épidémie de COVID-19

4.2.1. Résumé de l'article

Contexte : L'épidémie de COVID-19 a provoqué une perturbation prolongée du fonctionnement du système de santé en France. Cette perturbation a conduit entre autres , à un excès d'interruptions de traitements antihypertenseurs dans les premiers mois de l'épidémie. Par son impact sur le système de santé et la prise en charge des accidents cardiovasculaires, l'épidémie pourrait en outre avoir modifié le risque d'événements cardiovasculaires majeurs (MACE) liés aux interruptions de traitements. Cette étude avait pour objectif d'évaluer si l'épidémie de COVID-19 avait modifié l'effet des interruptions de traitement antihypertenseur sur le risque d'événements cardiovasculaires majeurs (MACE) en France.

Méthodes : A partir d'une cohorte de patients ayant au moins un an de traitement continu par antihypertenseur identifiés dans les bases de données du SNDS entre le 01/01/2019 et le 31/12/2020, nous avons constitués deux groupes de patients. Le premier groupe était constitué de patients ayant interrompu leur traitement antihypertenseur à un moment dans le temps, le second de patients appariés individuellement aux premiers et n'ayant pas interrompu leur traitement à la date correspondante. Les associations entre le risque de MACE, l'exposition à une interruption d'antihypertenseurs, la période de l'épidémie de COVID (débutant au 12/03/2021) et l'interaction entre ces deux variables à l'exposition ont été évaluées à l'aide de modèles d'équations d'estimation généralisées (GEE).

Résultats : Un total de 4 145 344 patients soit 2 072 672 paires interrupteur/non-interrupteur a été inclus dans l'étude, comprenant 904 448 paires identifiées durant la période COVID. Le risque de survenue de MACE associé aux interruptions apparaissait légèrement augmenté pour les interruptions supérieures à deux semaines (OR = 1.03 [1.01 ; 1.06]) ; l'association n'était pas modifiée par la période épidémique.

Conclusion : La prise en charge des patients sous traitement cardiovasculaire et la gestion des complications cardiovasculaires a été impactée par l'épidémie avec en une augmentation du nombre d'interruptions de traitement antihypertenseur. Les résultats de cette étude permettent néanmoins de montrer que l'épidémie n'a pas aggravé le risque de MACE associé aux interruptions de traitement antihypertenseurs.

4.2.2. Article soumis: Effect of the COVID-19 epidemic on the association between antihypertensive treatment interruption and the risk of major cardiovascular event in France: a nationwide cohort study

Mathieu C, Bezin J, Pariente A. Effect of the COVID-19 epidemic on the association between antihypertensive treatment interruption and the risk of major cardiovascular event in France: a nationwide cohort study

Effect of the COVID-19 epidemic on the association between antihypertensive treatment interruption and the risk of major cardiovascular event in France: a nationwide cohort study

Clément Mathieu^a, MSc; Julien Bezin^{a,b}, PharmD-PhD; Antoine Pariente^{a,b}, MD-PhD.

a. Univ. Bordeaux, Inserm, Bordeaux Population Health Research Center, team AHead, UMR 1219

b. CHU de Bordeaux, Service de Pharmacologie Médicale

INTRODUCTION

The COVID-19 pandemic has led to a massive congestion and prolonged disorganization of health care systems. The exceptional measures put in place to limit its extension and preserve access to care, even if they were effective, could not prevent all the indirect adverse consequences of such a massive phenomenon. The induced diversion of the care resources resulted in a reduced capacity to initiate treatments for cardiovascular prevention, as well as in a reduced capacity to ensure the continuity of such treatment. Noticeably, the first lockdown and the following months were marked by a close to 5% excess in antihypertensive treatment interruptions, that equally concerned all antihypertensive pharmacological classes (1). Although the frequency of these interruptions appeared increased, their characteristics and those of the patients experiencing these disruptions were found unchanged (2). Even these in the context of these reinsuring results, antihypertensive interruptions remain a concern they have been associated to an increased incidence of cardiovascular complications in patients treated for cardiovascular secondary prevention (3–6). The sole increased frequency of these interruptions during the COVID-19 epidemic period would therefore be likely to have had a non-null impact in terms of cardiovascular events. Furthermore, even if the characteristics of the interruptions remained unchanged, the epidemic may have contributed to increase their effect on the risk of cardiovascular complications through its impact on the health system. The management of cardiovascular events and complications was indeed potentially altered during the epidemic. In several countries indeed, a substantial decrease in the number of patients presenting to emergency departments with acute coronary syndromes and a reduction in the number of cardiac procedures have been described, accompanied by an increase in out-of-hospital deaths and long-term complications of heart diseases (7–13). Even it might relate to direct consequence of SARS-Cov-2 infections (14–16), this observation could also indicate that some cardiovascular events which treatment would have led to limited consequences in normal times had much more serious outcomes during these periods where the health system was overwhelmed.

In this context, we wished to evaluate whether the COVID-19 epidemic had modified the effect on antihypertensive drug interruptions on the risk of major adverse cardiovascular events (MACE) in France.

METHODS

Data source

This cohort study used data from the SNDS (*Système National des Données de Santé*), formerly known as SNIIRAM, established in 2006. SNDS covers the entire population of France (over 66 million persons). Each person is identified by a unique and anonymous number. Since 2006, SNDS has recorded all reimbursement data on: (1) outpatient care including drugs coded according to the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification, imaging, and laboratory tests; (2) inpatient care (including diagnoses and procedures performed, according to the International Classification of Diseases, 10th revision [ICD-10]) from the national hospital discharge database (PMSI, *Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information*); and (3) health expenditure for patients with long-term diseases, such as cancer and diabetes, which is fully reimbursed. SNDS has been extensively used in France to conduct real-life pharmacoepidemiological studies including those on the COVID-19 pandemic. SNDS also contains sociodemographic data and, when applicable, the date of death.

Study design

We identified a source population of patients who, at one point in time between January 1, 2018 and December 31, 2021: i) presented with at-least a one-year history of continuous antihypertensive treatment, ii) were aged 18 years and over, and iii) were present in the SNDS database for at least two years. We constituted a cohort from this source population. For this, we first identified all patients who presented with a first incident antihypertensive drug interruption; these constituted the group of *antihypertensive interrupters*. The first day without treatment constituted the date of cohort entry for these interrupters. Second, we constituted a comparison group for these subjects by individually matching them to subjects who had not interrupted their antihypertensive treatment (*antihypertensive persisters*) between its initiation and the date of cohort entry of a corresponding antihypertensive interrupter. For this, we matched interrupters 1:1 to persisters randomly selected from all eligible ones considering (17), at interrupter cohort entry date: age (in years), sex, history of antihypertensive treatment, history of major adverse cardiovascular events in the year prior to the date of entry, and the number of different drugs used in the 6-month preceding time period (18). Entry date of interrupters constituted the entry date of the matched persisters. The study considered two different periods: the pre-COVID period and the COVID period with March 16, 2020 as the key date. To avoid any contaminations between this period for the effect of COVID, the time-period ranging from

Dec 2019 the 15th and March 2020 the 15th was censored for the identification of interruptions. This allowed not to take into account interruptions that would have preceded the COVID period but which potential complications could have occurred during it (*Figure 1*).

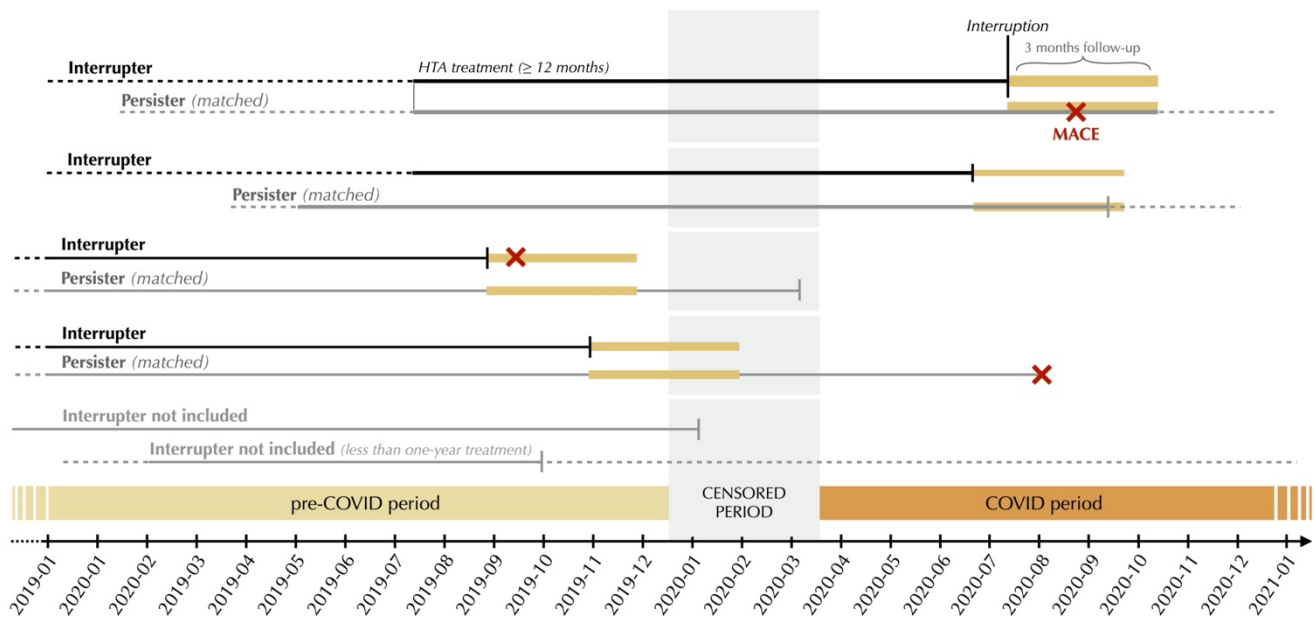


Figure 1. Study design: representation of the procedure of identification, selection and follow-up of antihypertensive drug interrupters and matched persisters in the *Système National des Données de Santé* database.

Follow-up and outcome

The observed increased frequency of antihypertensive drug interruptions mostly concerned the first lockdown and the following months. As the observed interruptions within this period appeared additionally of limited length (median duration of around 40 days), we considered a potential modification by the epidemic of the effect on antihypertensive treatment interruptions on the risk of MACE would be mostly short-term. We thus decided to consider a 3-month follow-up for our main analysis. All patients included in the cohort were followed from cohort entry until the incidence of a major adverse cardiovascular event (MACE), death, date removed from the database, or day 90 after entry date whichever came first, which corresponded to a maximum three months follow-up.

MACE was defined as hospitalization for ACS (main diagnosis: I200, I21, or I24 ICD-10 codes), transient ischemic attack (main diagnosis: G45 code, G454 excluded) or ischemic stroke

(main diagnosis: I63 or I64 code, or main diagnosis: G46 with I63 or I64 in associated diagnosis). The outcome was incidence of MACE or all-cause-death, whichever came first.

Exposure of interest

Exposure of interest is interruption of at least one antihypertensive drug treatments. The five drug-classes of interest were beta-blockers, angiotensin-converting-enzyme inhibitors (ACE inhibitors), angiotensin II receptor blockers (ARBs), calcium channel blockers (CCBs), and thiazide diuretics. Information regarding out-hospital dispensings for all the drugs of these classes was identified within the SNDS database over all the period ranging from 2018 to 2021. For each patient, exposure to each individual drug of these classes was estimated using dispensing information from the week of interest and the six preceding months to allow estimating potential stockpiling. For each dispensing, the period of treatment covered was considered to start on the dispensing date and to last 30 days (or 91 days for quarterly packages), plus a grace period of 5% as usually done (19). When the periods covered by two or more dispensings overlapped, the number of overlapping days was added to the length of the period covered by the last dispensing to account for potential stockpiling. All periods of hospital stay were considered as exposed if the patient was in possession of drugs at the date of hospital admission (20). The occurrence of an uncovered period of time for treatment for one antihypertensive drug class, following the end of that covered by the last dispensing (plus grace period and potential stockpiling), constituted a treatment interruption. The first day without treatment constituted the first day of exposure to treatment interruption.

Statistical Analysis

Descriptive analyses were performed to compare characteristics of interrupters and matched persisters. Qualitative variables were presented using figures and proportions, and continuous variables using medians and interquartile range (IQR).

The risk of the outcome according to exposure to antihypertensive interruption in the matched pairs was assessed using GEE (generalized estimating equation) models with an unstructured covariance matrix. Binomial distribution was used for binary variables. GEE handle problems associated with matching cohort design and produce consistent parameter estimates, robust standard errors and were used in this study, to compute the odds ratio (OR) and their 95% confidence interval (95% CI). A binary variable describing the period during which the treatment interruption occurred (pre-COVID vs. COVID with March 16, 2020 as the key date)

constituted the second main explanatory variable; its interaction with exposure was assessed in the models. All models were adjusted on the propensity score treated as a continuous variable. The models were adjusted on the previously cited matching variables and on a propensity score for the risk of interruption. The propensity score comprised all baseline characteristics not used for matching but considered of specific clinical importance. These included socioeconomic vulnerability as assessed using the French Deprivation Index categorized into quintiles, smoking-, alcohol-, and obesity-related conditions; diabetes; dementia; depression; chronic kidney disease; previous cardiovascular disease (e.g., heart failure, rhythm disorders, peripheral arterial disease); coprescribed medications (e.g., antiplatelet agent, anticoagulant, lipid-lowering agents). All were assessed over the year preceding the index date.

In the literature, the risk of MACE associated to antihypertensive interruptions appear mostly increased for interruptions exceeding 90 days (21). Taking into account the information we had regarding the median length of these interruptions over the period, we thus performed complementary analyses that explored the effect of treatment interruptions according to interruptions length, (at least 15 days; at least 30 days). Sensitivity analyses were conducted that: i) considered a six-month follow-up, and ii) censored events of death. As we did not have the information on the cause of death, this allowed estimating the effect of treatment interruptions and COVID on the risk of MACE independently of the effect on all-cause death (potentially including death from COVID).

All analyses were performed using SAS® statistical software (SAS Institute, version 9.4, Cary, NC). A 2-sided p-value <0.05 indicated significance.

RESULTS

A total of 4,145,344 patients, i.e. 2,072,672 interrupters/persisters pairs were included in the study, of which 904,448 pairs were analysed for the COVID-period (Table 1). More than half of the subjects were women (53.5% during the pre-COVID period and 52.9% during the COVID one).

Less than 5% of the antihypertensive interrupters had a history of MACE in the year before the interruption (4.6% of those identified over the COVID period vs. 4.8% of those identified over the pre-COVID one). Individuals who interrupted their antihypertensive before the epidemic appeared older and to present with a longer history of antihypertensive drug use (median age: 68 years [IQR: 58-76]; >5 years of antihypertensive use: 69.5%) than those who interrupted it during the COVID period (median age: 65 years [IQR: 54-74]; >5 years of antihypertensive

The COVID-period was found associated to a higher risk of MACE (including all-cause death) compared to the pre-COVID period (main analysis: OR=1.44; 95%CI [1.39; 1.50]). Conversely, antihypertensive interruption was not associated to an increased risk of MACE within 3 months (OR=0.99 [0.97; 1.02]), except when it lasted at least 15 days (OR=1.03 [1.01; 1.06] for interruption of 15 days or more; 1.03 [1.01; 1.05] for interruptions of 30 days or more); this was not modified by the COVID period (p for interaction: 0.69). Age, history of MACE over the previous year and length of antihypertensive treatment history were associated with an increased risk of MACE. This was also the case for hyperpolypharmacy except when considered in models assessing the effect of longer interruptions (15 days and over; 30 days and over). Conversely, the number of medical visits over the preceding year was associated to a lower risk of MACE (Table 2).

The sensitivity analyses censoring death events found similar results (Supplementary materials).

DISCUSSION

The COVID-19 epidemic resulted in multiple and prolonged disorganizations of health care systems. In terms of chronic diseases treatment, it led to an increase in interruptions of drugs indicated in cardiovascular prevention, as well as in a decrease in the frequency of their initiations. The interruptions observed for antihypertensive drugs, even in excess, appeared to present with similar characteristics than those usually occurring. As the disorganization of care resulting from the epidemic could have however altered the performances of cardiovascular complication management, it could also have modified the effect of antihypertensive treatment interruptions on the risk of MACE. The assessment of this potential effect-modification was the objective of our study.

The results we herein report are reassuring. First the risk of MACE associated to interruptions was only found increased for interruptions exceeding two weeks, and to be extremely mild, some results that can be considered consistent with the literature that only reports an association of antihypertensive interruptions to an increased risk of MACE when concerning patients treated for cardiovascular secondary prevention, and mostly for interruptions exceeding 90 days (21,22). Second it was not modified by the COVID.

Table 2. Estimation of the associations between the risk of MACE, the exposure to antihypertensive interruption, the COVID epidemic period (starting 12/03/2021), and the interaction of these two exposure variables: results from the multivariate generalized estimating equation (GEE) models considering a 3-month follow-up.

Variable	All interruptions		Interruptions of at least 15 days		Interruptions of at least 30 days			
	Crude OR	<i>p</i> -value	Adjusted OR	<i>p</i> -value	Adjusted OR	<i>p</i> -value	Adjusted OR	<i>p</i> -value
Interruption	0.92 [0.88 ; 0.96]	0.019	0.99 [0.97 ; 1.02]	0.461	1.03 [1.01 ; 1.06]	0.005	1.03 [1.01 ; 1.05]	0.005
COVID-Period	0.99 [0.95 ; 1.03]	0.675	1.44 [1.39 ; 1.50]	< 0.001	1.26 [1.22 ; 1.31]	< 0.001	1.30 [1.26 ; 1.34]	< 0.001
Interaction (COVID-Period - Interruption)	-		1.01 [0.97 ; 1.05]	0.688	0.99 [0.96 ; 1.03]	0.647	0.99 [0.96 ; 1.03]	0.647
Sex, <i>Woman</i>	0.79 [0.64 ; 0.83]	< 0.001	0.80 [0.79 ; 0.82]	< 0.001	0.69 [0.68 ; 0.71]	< 0.001	0.69 [0.68 ; 0.71]	< 0.001
History of MACE in the previous year	8.82 [8.67 ; 8.97]	< 0.001	4.43 [4.08 ; 4.79]	< 0.001	4.43 [4.08 ; 4.79]	< 0.001	4.43 [4.08 ; 4.79]	< 0.001
Age, <i>years</i>								
[18; 55[1		1		1		1	
[55; 65[1.89 [1.87 ; 1.91]	< 0.001	1.48 [1.42 ; 1.55]	< 0.001	1.55 [1.49 ; 1.62]	< 0.001	1.59 [1.53 ; 1.65]	< 0.001
[65; 75[2.90 [2.84 ; 2.96]	< 0.001	2.13 [2.04 ; 2.22]	< 0.001	2.48 [2.38 ; 2.58]	< 0.001	2.48 [2.39 ; 2.57]	< 0.001
75 or over	7.48 [7.42 ; 7.54]	< 0.001	4.60 [4.42 ; 4.78]	< 0.001	6.08 [5.86 ; 6.31]	< 0.001	6.01 [5.80 ; 6.22]	< 0.001
History of antihypertensive treatment, <i>years</i>								
[1; 3[1		1		1		1	
[3; 5[1.40 [1.34 ; 1.46]	< 0.001	1.77 [1.70 ; 1.85]	< 0.001	1.59 [1.53 ; 1.66]	< 0.001	1.60 [1.54 ; 1.66]	< 0.001
5 or over	2.40 [2.35 ; 2.45]	< 0.001	2.36 [2.29 ; 2.42]	< 0.001	1.94 [1.90 ; 1.99]	< 0.001	1.94 [1.90 ; 1.99]	< 0.001
Number of visits in the previous year								
[0; 1]	1		1		1		1	
[2; 3]	0.96 [0.92 ; 1.00]	0.053	0.81 [0.78 ; 0.84]	< 0.001	0.80 [0.77 ; 0.83]	< 0.001	0.78 [0.76 ; 0.81]	< 0.001
[4; 7]	1.08 [1.04 ; 1.12]	0.012	0.77 [0.74 ; 0.80]	< 0.001	0.82 [0.79 ; 0.85]	< 0.001	0.81 [0.78 ; 0.84]	< 0.001
8 or over	1.24 [1.19 ; 1.29]	< 0.001	0.94 [0.90 ; 0.99]	0.012	1.00 [0.96 ; 1.04]	0.195	0.97 [0.93 ; 1.01]	0.195
Number of different drugs in the last 6 months, other than antihypertensive drugs								
None	1		1		1		1	
[1; 4]	0.98 [0.95 ; 1.01]	0.064	0.79 [0.75 ; 0.83]	< 0.001	0.56 [0.53 ; 0.58]	< 0.001	0.56 [0.54 ; 0.59]	< 0.001
[5; 9] - Polypharmacy	1.51 [1.49 ; 1.54]	< 0.001	0.91 [0.87 ; 0.96]	< 0.001	0.63 [0.60 ; 0.66]	< 0.001	0.64 [0.61 ; 0.67]	< 0.001
10 or over - Hyperpolypharmacy	2.05 [2.02 ; 2.08]	< 0.001	1.14 [1.09 ; 1.20]	< 0.001	0.80 [0.76 ; 0.83]	< 0.001	0.81 [0.78 ; 0.85]	< 0.001

This suggest that, even the management of patients with cardiovascular treatment and that of cardiovascular complications were impacted by the epidemic, this was not important enough to result in a modification in the risk of MACE associated with antihypertensive treatment interruptions.

The analyses we performed according to discontinuation length were though to allow distinguishing between very short ones (<15 days) that could potentially related to treatment adaptations erroneously considered as interruptions, and longer ones for which such misclassification was less likely. It also allowed us to investigate a potential time-dependent relationship for which we found little evidence in the short 3-month follow-up of the main analysis. The sensitivity analysis considering a 6-month follow-up provided consistent results, as did that not considering all-cause death in the definition of the outcome of interest.

The confidence in our results is enforced by the associations found between the other studied variables and the risk of MACE (risk increased for recent history of MACE, increasing age, increasing history of antihypertensive use, etc.), that are in line with what is reported in the literature (23–26). Some additional hypotheses can be formulated for the associations found according to the number of different drugs received aside of antihypertensive. Intermediate number of drugs (two to five) was associated to a decreased risk of MACE, which does not seem illogical in patients who could adequately receive multiple drugs for cardiovascular prevention. This association to a lower risk was however much less observed for patients with 10 drugs or more received aside of antihypertensive, which is consistent with a potential frailer state of these patients.

Some additional comments can be made. In a previous study, we indicated that the characteristics of the populations having interrupted antihypertensive treatment were similar whatever the study period, i.e. before or during the epidemic. Here we find different results, with interrupters from the first period showing with different characteristics (older, with longer history of antihypertensive use and fewer medical visits in the past year) as compared to interrupters from the second one. This relate to the incident-interrupter design performed from a cohort of prevalent antihypertensive users. The risk of interruption increasing with time under treatment, interruptions occurring during the first (pre-COVID) period could concern patients with longer history of use, who could not be considered again for a second or third interruptions afterwards, and the study thus lead to consider by design more recent users among interrupters identified for the second (COVID) period. It can be considered the matching and adjustment have proven their efficacy as this might otherwise have led to erroneously attribute to the

COVID-period part of the role of this characteristic and most certainly to have highlighted an interaction between the period and the interruptions effect.

This study presents with several notable strengths. Firstly, by utilizing the main affiliation scheme database of the SNDS, we are able to provide a national evaluation based on data representing nearly 90% of the entire French population. This database also allows us to analyse exhaustive information on outpatient drug dispensing except for those obtained over the counter; the dispensing information we used for antihypertensives which all require a medical prescription and are reimbursed for all affiliates is therefore likely to be complete. Additionally, the database includes complete information on patients' age and sex. Information on inpatient diagnoses is also complete for all hospital stays and was used to assess comorbidities in this study. However, a limitation of this study, as with all studies utilizing reimbursement databases, is that it cannot provide information on patients' actual compliance with their treatment. The information available consist in dispensing information, which allows to assume that the patient who was prescribed the drug was in possession of it, but cannot ensure she/he used it at the time she/he was supposed or considered to. Additionally, drug consumption in hospitals is not available in French health insurance databases, resulting in a censoring of drug consumption information.

Conclusions

This study showed that, while the COVID-19 epidemic led to an increase in antihypertensive treatment disruptions, it did not modify the risk of MACE occurrence associated with antihypertensive treatment interruptions. Given these were very mildly associated with the risk of MACE, it is most likely that the epidemic had ultimately, through the excess of antihypertensive interruptions it occasioned, a very limited populational impact, if existing, on the risk of MACE.

STATEMENTS & DECLARATIONS

Acknowledgments

We are grateful to Julia Perrier who provided the cookies and the codes to identify the comorbidities of the individuals included in the study. She received no compensation for her role in the study.

Funding Info

This work was supported by the French Medicines Agency (*Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé*, ANSM) (grant number 2019S015), in the context of a partnership with the EPI-PHARE Scientific Interest Group. The funder of the study had no role in study design, data collection, data analysis, data interpretation, or writing of the report.

Conflicts of interest

No relationships/conditions/circumstances that present a potential conflict of interest, for all authors.

Consent to participate and for publication

In accordance with regulations, the study was authorized by the French commission for data privacy and by the French Institute on health data.

No patients were involved in setting the research question or the outcome measures, nor were they involved in developing plans for design or implementation of the study. No patients were asked to advise on interpretation or writing up of results. There are no plans to disseminate the results of the research to study participants or the relevant patient community.

Author contributors

CM had full access to all the data in the study and takes responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis. All authors contributed to the interpretation of the data and the revision of the work. All authors meet the criteria for authorship stated in the International Committee of Medical Journal Editors, and have agreed to the submission of the final manuscript.

Availability of data and material

Data from the French administrative healthcare databases (SNDS) were on the SNDS portal.

REFERENCES

1. Mathieu C, Pambrun E, Bénard-Larivière A, Noize P, Faillie JL, Bezin J, et al. Impact of the COVID-19 pandemic and its control measures on cardiovascular and antidiabetic drugs use in France in 2020: a nationwide repeated cohort study. *Eur J Epidemiol.* 2022 Oct;37(10):1049–59.
2. Mathieu C, Bezin J, Pariente A. Effect of the COVID-19 epidemic on the association between antihypertensive treatment interruption and the risk of major cardiovascular event in France: a nationwide cohort study. *Frontiers Pharmacol.* *Under Review*
3. Breckveldt-Postma NS, Penning-van Beest FJA, Siiskonen SJ, Falvey H, Vincze G, Klungel OH, et al. The effect of discontinuation of antihypertensives on the risk of acute myocardial infarction and stroke. *Curr Med Res Opin.* 2008 Jan;24(1):121–7.
4. Alharbi FF, Souverein PC, de Groot MC, Maitland-van der Zee AH, de Boer A, Klungel OH. Risk of acute myocardial infarction after discontinuation of antihypertensive agents: a case-control study. *J Hum Hypertens.* 2017 Aug;31(8):537–44.
5. van der Wardt V, Harrison JK, Welsh T, Conroy S, Gladman J. Withdrawal of antihypertensive medication: a systematic review. *J Hypertens.* 2017 Sep;35(9):1742–9.
6. Jongstra S, Harrison JK, Quinn TJ, Richard E. Antihypertensive withdrawal for the prevention of cognitive decline. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Nov 1;2016(11):CD011971.
7. De Rosa S, Spaccarotella C, Basso C, Calabrò MP, Curcio A, Filardi PP, et al. Reduction of hospitalizations for myocardial infarction in Italy in the COVID-19 era. *Eur Heart J.* 2020 Jun 7;41(22):2083–8.
8. Metzler B, Siostrzonek P, Binder RK, Bauer A, Reinstadler SJ. Decline of acute coronary syndrome admissions in Austria since the outbreak of COVID-19: the pandemic response causes cardiac collateral damage. *Eur Heart J.* 2020 May 14;41(19):1852–3.
9. Mafham MM, Spata E, Goldacre R, Gair D, Curnow P, Bray M, et al. COVID-19 pandemic and admission rates for and management of acute coronary syndromes in England. *Lancet Lond Engl.* 2020 Aug 8;396(10248):381–9.
10. Bollmann A, Hohenstein S, Meier-Hellmann A, Kuhlen R, Hindricks G, on behalf of Helios hospitals G. Emergency hospital admissions and interventional treatments for heart failure and cardiac arrhythmias in Germany during the Covid-19 outbreak: insights from the

- German-wide Helios hospital network. *Eur Heart J - Qual Care Clin Outcomes*. 2020 Jul 1;6(3):221–2.
11. Solomon MD, McNulty EJ, Rana JS, Leong TK, Lee C, Sung SH, et al. The Covid-19 Pandemic and the Incidence of Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2020 Aug 13;383(7):691–3.
 12. Marijon E, Karam N, Jost D, Perrot D, Frattini B, Derkenne C, et al. Out-of-hospital cardiac arrest during the COVID-19 pandemic in Paris, France: a population-based, observational study. *Lancet Public Health*. 2020 Aug;5(8):e437–43.
 13. Baldi E, Sechi GM, Mare C, Canevari F, Brancaglione A, Primi R, et al. Out-of-Hospital Cardiac Arrest during the Covid-19 Outbreak in Italy. *N Engl J Med*. 2020 Jul 30;383(5):496–8.
 14. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet Lond Engl*. 2020;395(10223):497–506.
 15. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Lond Engl*. 2020 Feb 15;395(10223):507–13.
 16. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1054–62.
 17. Dabis F, Desenclos JC. *Epidémiologie de terrain (2e édition): Méthodes et applications*. Montrouge: John Libbey Eurotext; 2017.
 18. Guillot J, Maumus-Robert S, Bezin J. Polypharmacy: A general review of definitions, descriptions and determinants. *Thérapie*. 2020;75(5):407–16.
 19. Pazzagli L, Andersen M, Sessa M. Pharmacological and epidemiological considerations while constructing treatment episodes using observational data: A simulation study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2022;31(1):55–60.
 20. Suissa S. Immortal time bias in pharmaco-epidemiology. *Am J Epidemiol*. 2008 Feb 15;167(4):492–9.

21. Alharbi FF, Souverein PC, de Groot MC, Maitland-van der Zee AH, de Boer A, Klungel OH. Risk of acute myocardial infarction after discontinuation of antihypertensive agents: a case-control study. *J Hum Hypertens*. août 2017;31(8):537-44.
22. Reeve E, Jordan V, Thompson W, Sawan M, Todd A, Gammie TM, et al. Withdrawal of antihypertensive drugs in older people. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2020 [cited 2023 Jan 5];(6). Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD012572.pub2/full>
23. Marshall IJ, Wang Y, Crichton S, McKeivitt C, Rudd AG, Wolfe CDA. The effects of socioeconomic status on stroke risk and outcomes. *Lancet Neurol*. 2015 Dec 1;14(12):1206–18.
24. Redon J, Olsen MH, Cooper RS, Zurriaga O, Martinez-Beneito MA, Laurent S, et al. Stroke mortality and trends from 1990 to 2006 in 39 countries from Europe and Central Asia: implications for control of high blood pressure. *Eur Heart J*. 2011 Jun 1;32(11):1424–31.
25. D’Agostino RB, Wolf PA, Belanger AJ, Kannel WB. Stroke risk profile: adjustment for antihypertensive medication. The Framingham Study. *Stroke*. 1994 Jan;25(1):40–3.
26. Committee G. 2003 European Society of Hypertension–European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension*. *J Hypertens*. 2003 Jun;21(6):1011.

Supplementary materials – Table 1. Estimation of the associations between the risk of MACE, without considering all-cause death, the exposure to antihypertensive interruption, the COVID epidemic period (starting 12/03/2021), and the interaction of these two exposure variables: results from the multivariate generalized estimating equation (GEE) models considering a 3-month follow-up.

Variable	All interruptions		Interruptions of at least 15 days		Interruptions of at least 30 days			
	Crude OR	<i>p</i> -value	Adjusted OR	<i>p</i> -value	Adjusted OR	<i>p</i> -value		
Interruption	1.00 [0.98; 1.02]	0.986	0.99 [0.95; 1.04]	0.764	1.01 [0.98; 1.04]	0.629	1.00 [0.97; 1.03]	0.937
COVID-Period	0.97 [0.87; 1.07]	0.738	1.35 [1.26; 1.45]	< 0.001	1.31 [1.25; 1.37]	< 0.001	1.35 [1.28; 1.41]	< 0.001
Interaction (COVID-Period - Interruption)	-		1.02 [0.95; 1.09]	0.596	1.00 [0.95; 1.04]	0.934	1.01 [0.96; 1.06]	0.745
Sex, <i>Woman</i>	0.93 [0.92; 0.95]	< 0.001	1.04 [1.01; 1.08]	0.025	0.82 [0.80; 0.84]	< 0.001	0.91 [0.89; 0.93]	< 0.001
History of MACE in the previous year	7.24 [6.97; 7.51]	< 0.001	6.52 [6.24; 6.80]	< 0.001	6.64 [5.85; 7.45]	< 0.001	6.24 [5.16; 7.33]	< 0.001
Age, <i>years</i>								
[18; 55[1		1		1		1	
[55; 65[1.51 [1.44; 1.58]	< 0.001	1.07 [1.00; 1.14]	0.042	1.31 [1.24; 1.37]	< 0.001	1.21 [1.15; 1.27]	< 0.001
[65; 75[2.19 [2.10; 2.29]	< 0.001	1.33 [1.25; 1.41]	< 0.001	1.68 [1.52; 1.84]	< 0.001	1.70 [1.62; 1.78]	< 0.001
75 or over	4.05 [3.89; 4.21]	< 0.001	1.46 [1.38; 1.55]	< 0.001	1.92 [1.83; 2.01]	< 0.001	2.64 [2.53; 2.76]	< 0.001
History of antihypertensive treatment, <i>years</i>								
[1; 3[1		1		1		1	
[3; 5[1.35 [1.28; 1.41]	< 0.001	2.28 [2.13; 2.44]	< 0.001	1.83 [1.74; 1.92]	< 0.001	2.04 [1.94; 2.14]	< 0.001
5 or over	1.85 [1.80; 1.91]	< 0.001	2.57 [2.46; 2.68]	< 0.001	2.33 [2.26; 2.40]	< 0.001	2.45 [2.37; 2.53]	< 0.001
Number of visits in the previous year								
[0; 1]	1		1		1		1	
[2; 3]	0.84 [0.81; 0.87]	< 0.001	0.94 [0.87; 1.01]	0.087	0.91 [0.87; 0.95]	< 0.001	0.88 [0.84; 0.93]	< 0.001
[4; 7]	0.97 [0.94; 1.01]	0.144	0.77 [0.72; 0.83]	< 0.001	0.89 [0.85; 0.93]	< 0.001	0.81 [0.77; 0.86]	< 0.001
8 or over	1.28 [1.23; 1.34]	< 0.001	0.82 [0.76; 0.90]	< 0.001	1.03 [0.98; 1.09]	0.238	0.91 [0.85; 0.96]	0.001
Number of different drugs in the last 6 months, other than antihypertensive drugs								
None	1		1		1		1	
[1; 4]	0.97 [0.92; 1.04]	0.426	1.46 [1.32; 1.61]	< 0.001	0.85 [0.80; 0.91]	< 0.001	1.02 [0.95; 1.09]	0.607
[5; 9] - Polypharmacy	1.46 [1.38; 1.55]	< 0.001	1.16 [1.06; 1.28]	0.002	0.85 [0.80; 0.90]	< 0.001	0.94 [0.88; 1.00]	0.065
10 or over - Hyperpolypharmacy	2.28 [2.15; 2.42]	< 0.001	1.10 [1.00; 1.21]	0.054	0.91 [0.85; 0.96]	0.001	0.95 [0.89; 1.01]	0.092

Supplementary materials – Table 2. Estimation of the associations between the risk of MACE, the exposure to antihypertensive interruption, the COVID epidemic period (starting 12/03/2021), and the interaction of these two exposure variables: results from the multivariate generalized estimating equation (GEE) models considering a 6-month follow-up.

Variable	All interruptions		Interruptions of at least 15 days		Interruptions of at least 30 days			
	Crude OR	<i>p</i> -value	Adjusted OR	<i>p</i> -value	Adjusted OR	<i>p</i> -value	Adjusted OR	<i>p</i> -value
Interruption	1.00 [0.98; 1.01]	0.932	1.02 [1.00; 1.04]	0.070	1.00 [0.97; 1.03]	0.937	1.00 [0.98; 1.02]	0.812
COVID-Period	1.08 [1.07; 1.09]	< 0.001	1.60 [1.55; 1.64]	< 0.001	1.45 [1.38; 1.51]	< 0.001	1.52 [1.48; 1.56]	< 0.001
Interaction (COVID-Period - Interruption)	-		0.99 [0.97; 1.02]	0.660	1.01 [0.96; 1.06]	0.745	1.00 [0.97; 1.02]	0.826
Sex, <i>Woman</i>	0.83 [0.79; 0.87]	< 0.001	0.78 [0.77; 0.79]	< 0.001	0.91 [0.89; 0.93]	< 0.001	0.72 [0.71; 0.73]	< 0.001
History of MACE in the previous year	6.21 [6.01; 6.42]	< 0.001	5.12 [4.93; 5.30]	< 0.001	5.24 [5.16; 5.39]	< 0.001	5.10 [4.89; 5.31]	< 0.001
Age, <i>years</i>								
[18; 55[1		1		1		1	
[55; 65[1.91 [1.85; 1.97]	< 0.001	1.56 [1.51; 1.62]	< 0.001	1.21 [1.15; 1.27]	< 0.001	1.59 [1.54; 1.64]	< 0.001
[65; 75[3.18 [3.09; 3.28]	< 0.001	2.40 [2.33; 2.47]	< 0.001	1.70 [1.62; 1.78]	< 0.001	2.44 [2.37; 2.51]	< 0.001
75 or over	9.34 [9.08; 9.61]	< 0.001	4.06 [3.89; 4.24]	< 0.001	2.64 [2.53; 2.76]	< 0.001	4.71 [4.53; 4.89]	< 0.001
History of antihypertensive treatment, <i>years</i>								
[1; 3[1		1		1		1	
[3; 5[1.34 [1.31; 1.38]	< 0.001	1.75 [1.70; 1.80]	< 0.001	2.04 [1.94; 2.14]	< 0.001	1.72 [1.67; 1.77]	< 0.001
5 or over	2.50 [2.46; 2.54]	< 0.001	2.32 [2.28; 2.37]	< 0.001	2.45 [2.37; 2.53]	< 0.001	2.37 [2.33; 2.42]	< 0.001
Number of visits in the previous year								
[0; 1]	1		1		1		1	
[2; 3]	0.96 [0.94; 0.97]	< 0.001	0.85 [0.82; 0.87]	< 0.001	0.88 [0.84; 0.93]	< 0.001	0.89 [0.86; 0.91]	< 0.001
[4; 7]	1.19 [1.17; 1.22]	< 0.001	0.85 [0.83; 0.88]	< 0.001	0.81 [0.77; 0.86]	< 0.001	0.93 [0.91; 0.96]	< 0.001
8 or over	1.75 [1.71; 1.79]	< 0.001	1.06 [1.03; 1.10]	< 0.001	0.91 [0.85; 0.96]	0.001	1.20 [1.16; 1.24]	< 0.001
Number of different drugs in the last 6 months, other than antihypertensive drugs								
None	1		1		1		1	
[1; 4]	0.75 [0.73; 0.78]	< 0.001	0.69 [0.66; 0.71]	< 0.001	1.02 [0.95; 1.09]	0.607	0.77 [0.74; 0.79]	< 0.001
[5; 9] - Polypharmacy	1.31 [1.27; 1.35]	< 0.001	0.76 [0.74; 0.79]	< 0.001	0.94 [0.88; 1.00]	0.065	0.92 [0.89; 0.95]	< 0.001
10 or over - Hyperpolypharmacy	2.26 [2.19; 2.33]	< 0.001	0.93 [0.90; 0.96]	< 0.001	0.95 [0.89; 1.01]	0.092	1.18 [1.14; 1.22]	< 0.001

4.2.3. Discussion des principaux résultats et conclusion

Comme nous avons pu le documenter dans les précédents travaux de cette thèse, l'épidémie de COVID-19 a eu, en France, un impact sur le système de santé qui a retenti sur la conduite des traitements des maladies cardiovasculaires. Deux observations concernant ce retentissement étaient particulièrement porteuses de craintes en termes d'impact de santé publique. La première était celle d'une augmentation de la fréquence des interruptions de traitement et la seconde celle d'un défaut d'initiation de ces mêmes traitements, toutes deux concernant la période du premier confinement et des mois suivants (103). Le détournement des ressources de soins induit par la COVID et la modification générale du recours au soin observée en particulier pendant le début de la période épidémique ont par ailleurs fait redouter une dégradation de qualité de la prise en charge des accidents cardiovasculaires. Cette inquiétude est née entre autres du constat précoce au cours de l'épidémie d'une diminution des fréquences d'hospitalisation pour syndrome coronaire aigu ou AVC et d'une augmentation concomitante de la mortalité extrahospitalière de cause cardiovasculaire (23,24,120). Il apparaissait dès lors possible que l'épidémie, en plus d'avoir augmenté le risque des interruptions de traitements à indication cardiovasculaire, ait modifié le risque d'accident cardiovasculaire associé à ces interruptions.

L'objectif de ce troisième travail de thèse était d'évaluer, pour le risque d'événements cardiovasculaires majeurs, cette possible interaction entre l'effet des interruptions de traitement antihypertenseur et l'effet de la période COVID. Compte-tenu de la durée de la période sur laquelle l'excès d'interruption avait été observé (quelques mois) et de la durée médiane relativement courte de ces interruptions (environ 40 jours), cette modification d'effet, si elle existait, était attendue à court-terme.

Les résultats que nous avons obtenus dans ce travail sont rassurants. Tout d'abord les interruptions de traitement antihypertenseur n'ont été retrouvées associées à un risque accru de MACE que lorsque leur durée était supérieure ou égale à 15 jours, et uniquement pour une augmentation très faible du risque. Ces résultats sont cohérents avec ceux de la littérature qui soulignaient essentiellement l'existence d'une augmentation de risque pour des interruptions prolongées et chez des sujets en situation de prévention cardiovasculaire secondaire (105,109). La période COVID était elle-même associée à un risque augmenté de MACE, que la mortalité toute cause soit considérée ou non dans la définition de l'événement d'intérêt. Ici encore, les résultats apparaissent concordants avec la littérature la plus récente qui associe l'infection à

COVID à un risque augmenté d'accident cardiovasculaire (113,121). En revanche, l'interaction pour le risque de MACE entre l'interruption de traitement antihypertenseur d'une part et la période épidémique d'autre part n'apparaissait pas significative. Parmi les autres variables étudiées, le risque de MACE apparaissait accru en fonction de l'âge, du sexe, ou de la durée d'utilisation des antihypertenseurs. La cohérence avec les données de la littérature pour ces variables comme la cohérence des résultats de l'analyse principale avec ceux des analyses complémentaires et de sensibilité permettent de considérer avec confiance les résultats que nous avons rapportés.

Si elle en a augmenté la fréquence, l'épidémie de COVID semble donc ne pas avoir augmenté les conséquences individuelles des ruptures de traitements antihypertenseurs en termes de risque cardiovasculaire. Étant donné que celles-ci étaient associées à une très faible augmentation du risque de MACE, il est donc probable que l'épidémie ait eu tout au plus, par l'excès d'interruptions de traitement antihypertenseur qu'elle a entraîné, un impact populationnel très limité sur le risque de MACE. Compléter l'évaluation de cet impact nécessiterait la conduite de deux types d'études. Une première catégorie devrait rechercher le même type de modification d'effet pour le risque de MACE associé à l'interruption d'autres traitements de prévention cardiovasculaire. Une seconde devrait étudier l'impact potentiel du retard d'initiation de ces traitements au cours de la période, l'épidémie ayant été marquée par une fréquence diminuée de ces initiations de traitement comparativement à l'attendu.

Les données du SNDS pour les médicaments sont des données de dispensation. La seule date connue avec certitude est la date à laquelle le médicament est délivré en pharmacie de ville. A partir de celle-ci, des hypothèses sont faites concernant les dates de prise du traitement par les patients, avec une inévitable possibilité d'erreur de classement pour l'exposition un jour donné. Pour pallier à cette limite, en plus d'avoir introduit des périodes de grâce dans la mesure de l'exposition, nous avons effectué des analyses distinguant, parmi les interruptions de traitement identifiées, celles dont la durée était estimée inférieure à 15 jours et celles dont la durée était de 15 jours ou plus. Nous avons en effet considéré que le risque d'erreur de classement pour l'exposition aux interruptions était maximal pour les interruptions les plus courtes, et moins vraisemblable à mesure que la durée identifiée d'interruption augmentait. Cette distinction des interruptions selon leur durée, outre qu'elle permettait de diminuer le risque d'un potentiel biais de classement, a également permis d'étudier une potentielle relation durée-dépendante entre risque de MACE et interruptions d'antihypertenseurs. Nous n'avons cependant pas trouvé d'élément en faveur d'une telle relation, ni dans les analyses réalisées avec trois mois de suivi,

ni dans les analyses de sensibilité considérant une période de suivi de six mois. La cohérence de ces résultats avec ceux de la littérature présente ici quelques limites, celle-ci rapportant un risque de MACE augmenté avec la durée de l'interruption, marqué en particulier quand celle-ci dépasse 90 jours (105). Ces résultats étaient cependant observés soit dans des populations traitées en prévention cardiovasculaire secondaire, soit dans des populations incluant une plus grande proportion de personnes traitées dans ce cadre (105). Elle a en outre souvent été mise en évidence sur une période de suivi plus longue que celle que nous avons considérée, mais qui aurait été moins adaptée à la recherche de la modification de l'effet qui constituait l'objectif principal de notre étude.

En conclusion, ce troisième travail de thèse a permis de montrer que, si l'épidémie de COVID-19 a entraîné une augmentation des interruptions de traitement antihypertenseur, elle n'a pas modifié le risque de survenue de MACE associé à ces interruptions. Celles-ci apparaissant associées à une très faible augmentation du risque de MACE, l'épidémie devrait n'avoir eu au pire, par l'excès des interruptions de traitement antihypertenseur qu'elle a entraîné, qu'un impact populationnel très limité en termes de MACE.

5. CONCLUSION GÉNÉRALE ET PERSPECTIVES

Malgré la mise en place de mesures exceptionnelles, l'épidémie de COVID-19 a fortement désorganisé notre système de santé. A l'initiation de ce travail, peu de publications existaient concernant l'impact de l'épidémie sur l'utilisation des médicaments dans les maladies chroniques ou sur les risques associés à une dégradation de cette utilisation.

Dans le contexte de cette thèse, nous avons conduit trois études destinées à fournir des informations pour mieux appréhender cet impact. La crise de la COVID telles que nous l'avons vécu initialement est maintenant passée. Les informations retirées de ces travaux pourraient cependant être utiles pour anticiper les conséquences sur le traitement des maladies chroniques de futures vagues épidémiques ou d'autres événements de nature à désorganiser l'accès aux soins en France.

Dans un premier travail, nous avons pu étudier les changements survenus, depuis le début de l'épidémie de COVID-19, dans les délivrances des médicaments utilisés dans la prévention cardiovasculaire et le diabète en France, ainsi que dans les traitements des patients utilisant ces médicaments. Les analyses des données du SNDS que nous avons réalisées dans cet objectif ont mis en évidence, suite à la survenue de l'épidémie et à la mise en place des mesures destinées à la contrôler, des perturbations précoces et durables de l'utilisation de ces médicaments. Nous avons ainsi observé, pour les médicaments indiqués en prévention cardiovasculaires et dans le traitement du diabète sucré, d'une part un phénomène de stockage précédant le premier confinement, et d'autre part une diminution des dispensations durant le premier confinement comparativement à l'attendu, avant un retour à un niveau habituel au cours des mois suivants. Cette diminution temporaire des volumes de dispensations était accompagnée d'une augmentation des interruptions de traitement dès les premières semaines de l'épidémie, parallèlement à une baisse très importante des initiations. Ces deux phénomènes suggèrent une dégradation potentielle de la prise en charge médicamenteuse des maladies cardiovasculaires persistant plusieurs semaines après la fin du premier confinement, avec un risque potentiel accru de complications cardiovasculaires pour les patients.

Dans un second travail, nous nous sommes attachés à étudier les interruptions de traitement survenues lors de l'épidémie de COVID-19 pour les médicaments antihypertenseurs. L'objectif était d'évaluer si, en plus d'en avoir modifié la fréquence, l'épidémie de COVID-19 et les mesures de contrôles qui lui ont été associées avaient pu entraîner des modifications dans les caractéristiques de ces interruptions ou dans celles des patients qui les avaient présentées. Les résultats retrouvés étaient sur ce plan rassurants. Malgré un excès dans la fréquence des

interruptions d'antihypertenseurs, nous n'avons pas retrouvé d'impact de l'épidémie de COVID-19 ni sur la fréquence de reprise ou de changement de traitement après une interruption, ni sur le délai entre l'interruption et la reprise du traitement après celle-ci. Les modalités de prise en charge des patients atteints de maladies cardiovasculaires et de prise en charge des événements cardiovasculaires aigus ayant été modifiées au cours de la période, ce constat ne permettait cependant pas d'exclure que l'épidémie ait modifié l'effet des interruptions d'antihypertenseurs sur le risque de survenue d'accidents cardiovasculaires.

Nous avons donc testé cette hypothèse dans notre troisième et dernier travail de thèse. Bien que la prise en charge des maladies cardiovasculaires ait été impactée durant les premiers mois de l'épidémie de COVID-19, et malgré une augmentation des interruptions de traitements cardiovasculaires, nous n'avons observé aucun effet de l'épidémie sur le risque de MACE après interruption d'antihypertenseurs. Compte tenu de la très faible augmentation du risque de ces événements associé à ces interruptions, et ce uniquement pour les plus longues d'entre elles, l'impact de l'épidémie sur le risque populationnel de MACE via l'excès engendré d'interruptions d'antihypertenseurs paraît donc extrêmement limité.

Au total, cette thèse a permis de quantifier l'impact de l'épidémie de COVID-19 sur l'utilisation des médicaments indiqués en prévention cardiovasculaire et dans le diabète sucré en France, mais également d'évaluer si l'épidémie avait pu modifier le risque lié aux interruptions de traitement pour les médicaments antihypertenseurs. Ce dernier travail semblait particulièrement important après avoir démontré la survenue d'un excès d'interruptions de traitement après le début de l'épidémie en France, la déprescription de traitements chroniques devant normalement faire l'objet d'une démarche médicale bien encadrée.

Les résultats apportés offrent encore de nombreuses perspectives de recherche. Tout d'abord, il serait intéressant de poursuivre les travaux menés à partir du SNDS afin d'estimer les conséquences que les défauts d'initiations de traitement ont pu avoir sur le risque d'accidents cardiovasculaires. Les maladies cardiovasculaires sont une cause importante de mortalité, la première dans le monde et la deuxième en France après les cancers. Les leviers sont multiples pour la prévention de ces maladies multifactorielles qui reconnaissent des inégalités sociales et territoriales fortes. Dans le cadre de nos travaux, nous n'avons pas pu nous intéresser aux déterminants sociaux du risque de rupture de soins, pour la prévention des maladies cardiovasculaires, en période de tension du système de santé. Cette tension perdurant à l'heure actuelle et son rôle d'aggravation des inégalités d'accès aux soins ayant pu être démontré, par exemple dans le cadre de la vaccination (122), cette étude serait pourtant particulièrement

importante. Elle permettrait d'identifier d'éventuelles populations à risque particulier d'interruption de traitement pour les maladies cardiovasculaires en situation de tension, population qu'il conviendrait de cibler prioritairement pour prévenir la survenue de ces arrêts en période de crise sanitaire.

Les données contenues dans le seul SNDS sont cependant limitées pour la conduite de ce type d'études. Le couplage récent de l'Échantillon Démographique Permanent (EDP) avec le SNDS, qui a permis la constitution de l'EDP-Santé, offre cependant des perspectives intéressantes pour cela (123). L'EDP inclue en effet, pour un échantillon de 4 % de la population française, des informations sur l'état civil (dates et lieux de naissance et de décès, mariages, descendance), la vie personnelle (situation familiale), la vie professionnelle (diplôme, situation professionnelle, données sur l'emploi) et des informations économiques (revenus, situation fiscale).

En conclusion, les travaux conduits au cours de cette thèse ont permis d'apporter des informations sur les conséquences de l'épidémie sur la conduite des traitements médicamenteux de prévention cardiovasculaire et du diabète sucré en France. Ils ont permis de démontrer que, si l'épidémie s'était accompagnée de modification de volumes de dispensation et de fréquences d'interruptions ou d'initiations pour ces traitements, elle n'était en revanche pas associée à une modification des caractéristiques des interruptions de traitement (au moins pour les médicaments antihypertenseurs) ni à leur effet. L'étude de l'impact potentiel du défaut d'initiations de traitement sur la période reste à effectuer, comme l'identification de populations à risques particulier d'interruptions de traitements cardiovasculaire en situation de tension sanitaire, qui nécessitera d'utiliser d'autres sources de données.

RÉFÉRENCES

1. World Health Organization. Bulletins d'information sur les flambées épidémiques - Pneumonie de cause inconnue, en Chine - 2020-DON297 [Internet]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/emergencies/disease-outbreak-news/2020-DON229>
2. World Health Organization. Bulletins d'information sur les flambées épidémiques - Nouveau coronavirus, en Chine - 2020-DON297 [Internet]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/emergencies/disease-outbreak-news/2020-DON233>
3. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med*. 26 mars 2020;382(13):1199-207.
4. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet Lond Engl*. 2020;395(10223):497-506.
5. Lancet T. COVID-19 and China: lessons and the way forward. *The Lancet*. 25 juill 2020;396(10246):213.
6. Cucinotta D, Vanelli M. WHO Declares COVID-19 a Pandemic. *Acta Bio-Medica Atenei Parm*. 19 mars 2020;91(1):157-60.
7. Plus des deux tiers des Africains ont été exposés au virus responsable de la COVID-19, selon une étude de l'OMS [Internet]. OMS | Bureau régional pour l'Afrique. Disponible sur: <https://www.afro.who.int/fr/news/plus-des-deux-tiers-des-africains-ont-ete-exposes-au-virus-responsable-de-la-covid-19-selon>
8. Bradshaw D, Dorrington R, Moultrie T, Groenewald P, Moultrie H. Underestimated COVID-19 mortality in WHO African region. *Lancet Glob Health*. nov 2022;10(11):e1559.
9. Ministère de la Santé et de la Prévention. Trois cas d'infection par le coronavirus (2019-nCoV) en France [Internet]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/archives/archives-presse/archives-communiques-de-presse/article/trois-cas-d-infection-par-le-coronavirus-2019-ncov-en-france-429100>
10. Ministère de la Santé et de la Prévention. Cinq nouveaux cas groupés de coronavirus confirmés en France [Internet]. Ministère de la Santé et de la Prévention. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/archives/archives-presse/archives-communiques-de->

presse/article/cinq-nouveaux-cas-groupes-de-coronavirus-confirmes-en-france

11. Santé Publique France. Coronavirus : circulation des variants du SARS-CoV-2 [Internet]. 2023. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/dossiers/coronavirus-covid-19/coronavirus-circulation-des-variants-du-sars-cov-2>
12. Ministère des solidarités et de la santé. Arrêté du 14 mars 2020 portant diverses mesures relatives à la lutte contre la propagation du virus covid-19.
13. Ministère des solidarités et de la santé. Arrêté du 15 avril 2022 modifiant l'arrêté du 24 avril 2020 portant dispositions particulières en matière de santé et de sécurité au travail au ministère de la défense en situation d'urgence sanitaire covid-19 - Légifrance [Internet]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000045631893>
14. Ministère des solidarités et de la santé. Décret n° 2020-1310 du 29 octobre 2020 prescrivant les mesures générales nécessaires pour faire face à l'épidémie de covid-19 dans le cadre de l'état d'urgence sanitaire. 2020-1310 oct 29, 2020.
15. Haute Autorité de Santé. Décision n° 2020.0308/AC/SEESP du 17 décembre 2020 du collège de la Haute Autorité de santé portant adoption de recommandations complétant la recommandation vaccinale « Stratégie de vaccination contre le SARS-Cov-2 - Recommandations préliminaires sur la stratégie de priorisation des populations à vacciner » [Internet]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-12/decision_n_2020.0308_ac_seesp_du_17_decembre_2020_du_college_de_la_has_portant_adoption_de_reco_completant_la_reco_vaccinale.pdf
16. Ministère des solidarités et de la santé. LOI n° 2021-1040 du 5 août 2021 relative à la gestion de la crise sanitaire. 2021-1040 août 5, 2021.
17. Ministère des solidarités et de la santé. Loi du 22 janvier 2022 renforçant les outils de gestion de la crise sanitaire et modifiant le code de la santé publique [Internet]. vie-publique.fr. Disponible sur: <https://www.vie-publique.fr/loi/283068-loi-22-janvier-2022-pass-vaccinal-gestion-de-la-crise-sanitaire>
18. Insee. 2020 : une hausse des décès inédite depuis 70 ans [Internet]. 2021 mars. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/5347349>
19. Insee. Impact de l'épidémie de Covid-19 : 95 000 décès de plus qu'attendus de mars 2020 à décembre 2021 [Internet]. 2022 mai. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/6445335>

20. COVID-19 Excess Mortality Collaborators. Estimating excess mortality due to the COVID-19 pandemic: a systematic analysis of COVID-19-related mortality, 2020-21. *Lancet Lond Engl.* 16 avr 2022;399(10334):1513-36.
21. Agence technique de l'information sur l'hospitalisation. Analyse de l'activité hospitalière 2020 - COVID-19 [Internet]. 2021 oct. Disponible sur: https://www.atih.sante.fr/sites/default/files/public/content/4144/aah_2020_analyse_covid.pdf
22. Marijon E, Karam N, Jost D, Perrot D, Frattini B, Derkenne C, et al. Out-of-hospital cardiac arrest during the COVID-19 pandemic in Paris, France: a population-based, observational study. *Lancet Public Health.* août 2020;5(8):e437-43.
23. Campo G, Fortuna D, Berti E, De Palma R, Pasquale GD, Galvani M, et al. In- and out-of-hospital mortality for myocardial infarction during the first wave of the COVID-19 pandemic in Emilia-Romagna, Italy: A population-based observational study. *Lancet Reg Health Eur.* avr 2021;3:100055.
24. Mesnier J, Cottin Y, Coste P, Ferrari E, Schiele F, Lemesle G, et al. Hospital admissions for acute myocardial infarction before and after lockdown according to regional prevalence of COVID-19 and patient profile in France: a registry study. *Lancet Public Health.* oct 2020;5(10):e536-42.
25. Brooks SK, Webster RK, Smith LE, Woodland L, Wessely S, Greenberg N, et al. The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence. *Lancet Lond Engl.* 14 mars 2020;395(10227):912-20.
26. Flevaud L, Pham A, Gourevitch R. [A sharp drop in psychiatric emergency admissions during lockdown]. *Ann Med Psychol (Paris).* févr 2021;179(2):123-7.
27. Ministère des solidarités et de la santé. Dans les établissements de santé : recommandations Covid-19 et prise en charge [Internet]. Ministère de la Santé et de la Prévention. 2020. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-infectieuses/coronavirus/professionnels-de-sante/article/dans-les-etablissements-de-sante-recommandations-covid-19-et-prise-en-charge>
28. Douillet D, Dupont C, Leloup N, Ménager G, Delori M, Soulie C, et al. Prevalence and characterization of forgoing care: comparison of two prospective multicentre cohorts between pre-COVID-19 era and a lockdown period. *Arch Public Health Arch Belg Sante*

- Publique. 19 janv 2022;80(1):32.
29. Haute Autorité de Santé. Révision de la stratégie de vaccination contre la grippe saisonnière [Internet]. 2022 nov p. 191. (Recommander les bonnes pratiques). Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-11/reco_vaccin_grippe_enfant_consultpublique_112022_.pdf
 30. Drees. En 2019, le nombre de places en hospitalisation partielle poursuit sa progression [Internet]. 2020 sept p. 4. Report No.: 1164. Disponible sur: <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/sites/default/files/2020-10/er1164.pdf>
 31. Drees. En 2020, le nombre de séjours hospitaliers hors Covid-19 a diminué de 13 % par rapport à 2019 [Internet]. 2021 sept p. 8. Report No.: 1204. Disponible sur: <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/sites/default/files/2021-09/ER1204.pdf>
 32. Agence technique de l'information sur l'hospitalisation. Analyse de l'activité hospitalière régionale 2020 [Internet]. 2021 p. 330. Disponible sur: https://www.atih.sante.fr/sites/default/files/public/content/4361/rapport_analyse_activite_hospitaliere_2020_vf.pdf
 33. Fédération Hospitalière de France. Alerte sur le renoncement aux soins [Internet]. 2020. Disponible sur: <https://www.fhf.fr/actualites/communiqués-de-presse/alerte-sur-le-renoncement-aux-soins>
 34. Assistance Publique des Hôpitaux de Paris. Tous les hôpitaux de l'AP-HP sont organisés pour vous accueillir : Ne renoncez donc pas aux urgences médicales ni aux soins courants [Internet]. 2020. Disponible sur: <https://www.aphp.fr/contenu/tous-les-hopitaux-de-lap-hp-sont-organises-pour-vous-accueillir-ne-renoncez-donc-pas-aux>
 35. Davin-Casalena B, Jardin M, Guerrera H, J. Mabile, Tréhard H, Lapalus D, et al. L'impact de l'épidémie de COVID-19 sur les soins de premier recours en région Provence-Alpes-Côte d'Azur : retour d'expérience sur la mise en place d'un dispositif de surveillance en temps réel à partir des données régionales de l'Assurance maladie. Rev Epidemiol Sante Publique. juin 2021;69(3):105-15.
 36. Assurance Maladie Française. Remboursements de soins du régime général en 2020 [Internet]. 2020 janv. Disponible sur: https://www.ameli.fr/sites/default/files/2020-12_communique-mensuel-depenses-remboursees-regime-general_assurance-maladie.pdf
 37. Ministère des solidarités et de la santé. JORF n° 0072 du 24/03/2020 - Arrêté du 23 mars

2020 prescrivant les mesures d'organisation et de fonctionnement du système de santé nécessaires pour faire face à l'épidémie de covid-19 dans le cadre de l'état d'urgence sanitaire [Internet]. 0072 mars 24, 2020. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/download/pdf?id=KY9SZZfQdcIRn_N8Kc1gxgh6-gaiNOdIwFbuECNirwQ=

38. Chilamakuri R, Agarwal S. COVID-19: Characteristics and Therapeutics. *Cells*. 21 janv 2021;10(2):206.
39. Bunyavanich S, Do A, Vicencio A. Nasal Gene Expression of Angiotensin-Converting Enzyme 2 in Children and Adults. *JAMA*. 16 juin 2020;323(23):2427-9.
40. Zhang X, Yu J, Pan LY, Jiang HY. ACEI/ARB use and risk of infection or severity or mortality of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Pharmacol Res*. août 2020;158:104927.
41. Guo X, Zhu Y, Hong Y. Decreased Mortality of COVID-19 With Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors Therapy in Patients With Hypertension: A Meta-Analysis. *Hypertens Dallas Tex 1979*. août 2020;76(2):e13-4.
42. Mackey K, King VJ, Gurley S, Kiefer M, Liederbauer E, Vela K, et al. Risks and Impact of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors or Angiotensin-Receptor Blockers on SARS-CoV-2 Infection in Adults: A Living Systematic Review. *Ann Intern Med*. 4 août 2020;173(3):195-203.
43. de Fréminville JB, Azizi M. Inhibiteurs du système rénine-angiotensine au cours de la COVID-19 : protecteurs ou dangereux ? *Arch Mal Coeur Vaiss Prat*. oct 2020;2020(291):20-4.
44. British and Irish Hypertension Society. BIHS Statement on ACEi/ARB and COVID-19 [Internet]. 2020. Disponible sur: <https://bihsoc.org/wp-content/uploads/2020/03/BIHS-Statement-on-ACEARB-and-Covid19-16-March-2020.pdf>
45. European Society of Cardiology. Position Statement of the ESC Council on Hypertension on ACE-Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers [Internet]. Disponible sur: [https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-\(CHT\)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang](https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang)
46. Reynolds HR, Adhikari S, Pulgarin C, Troxel AB, Iturrate E, Johnson SB, et al. Renin–Angiotensin–Aldosterone System Inhibitors and Risk of Covid-19. *N Engl J Med*. 18 juin

- 2020;382(25):2441-8.
47. Mancia G, Rea F, Ludergnani M, Apolone G, Corrao G. Renin–Angiotensin–Aldosterone System Blockers and the Risk of Covid-19. *N Engl J Med*. 18 juin 2020;382(25):2431-40.
 48. Chandan JS, Zemedikun DT, Thayakaran R, Byne N, Dhalla S, Acosta-Mena D, et al. Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs and Susceptibility to COVID-19. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ*. mai 2021;73(5):731-9.
 49. Bartholomew DJ. Time Series Analysis Forecasting and Control. *J Oper Res Soc*. 1 juin 1971;22(2):199-201.
 50. Zeger SL, Irizarry R, Peng RD. On time series analysis of public health and biomedical data. *Annu Rev Public Health*. 2006;27:57-79.
 51. Harvey A, Snyder RD. Structural time series models in inventory control. *Int J Forecast*. 1 juill 1990;6(2):187-98.
 52. Gillings D, Makuc D, Siegel E. Analysis of interrupted time series mortality trends: an example to evaluate regionalized perinatal care. *Am J Public Health*. janv 1981;71(1):38-46.
 53. Ferron J, Rendina-Gobioff G. Interrupted Time Series Design. In: *Encyclopedia of Statistics in Behavioral Science* [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2005. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/0470013192.bsa312>
 54. Penfold RB, Zhang F. Use of Interrupted Time Series Analysis in Evaluating Health Care Quality Improvements. *Acad Pediatr*. 1 nov 2013;13(6, Supplement):S38-44.
 55. McDowall D, McCleary R, Bartos BJ. *Interrupted Time Series Analysis*. Oxford University Press; 2019. 201 p.
 56. Turner SL, Forbes AB, Karahalios A, Taljaard M, McKenzie JE. Evaluation of statistical methods used in the analysis of interrupted time series studies: a simulation study. *BMC Med Res Methodol*. 28 août 2021;21(1):181.
 57. Dayer MJ, Jones S, Prendergast B, Baddour LM, Lockhart PB, Thornhill MH. Incidence of infective endocarditis in England, 2000-13: a secular trend, interrupted time-series analysis. *Lancet Lond Engl*. 28 mars 2015;385(9974):1219-28.
 58. Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS, Kopp A, Austin PC, Laupacis A, et al. Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *N Engl J*

- Med. 5 août 2004;351(6):543-51.
59. Polus S, Pieper D, Burns J, Fretheim A, Ramsay C, Higgins JPT, et al. Heterogeneity in application, design, and analysis characteristics was found for controlled before-after and interrupted time series studies included in Cochrane reviews. *J Clin Epidemiol.* 1 nov 2017;91:56-69.
 60. Jandoc R, Burden AM, Mamdani M, Lévesque LE, Cadarette SM. Interrupted time series analysis in drug utilization research is increasing: systematic review and recommendations. *J Clin Epidemiol.* 1 août 2015;68(8):950-6.
 61. Ramsay CR, Matowe L, Grilli R, Grimshaw JM, Thomas RE. Interrupted time series designs in health technology assessment: lessons from two systematic reviews of behavior change strategies. *Int J Technol Assess Health Care.* déc 2003;19(4):613-23.
 62. Hudson J, Fielding S, Ramsay CR. Methodology and reporting characteristics of studies using interrupted time series design in healthcare. *BMC Med Res Methodol.* 4 juill 2019;19(1):137.
 63. Harvey A. Chapter 7 Forecasting with Unobserved Components Time Series Models. In: Elliott G, Granger CWJ, Timmermann A, éditeurs. *Handbook of Economic Forecasting* [Internet]. Elsevier; 2006. p. 327-412. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1574070605010074>
 64. Fomby T. The Unobservable Components Model. mai 2008;42.
 65. Kim S, Choi S, Yoon JH, Kim Y, Lee S, Park T. Drug response prediction model using a hierarchical structural component modeling method. *BMC Bioinformatics.* 13 août 2018;19(Suppl 9):288.
 66. Guo W, Brown MB. Structural time series models with feedback mechanisms. *Biometrics.* sept 2000;56(3):686-91.
 67. Wang Y, Yan Z, Wang D, Yang M, Li Z, Gong X, et al. Prediction and analysis of COVID-19 daily new cases and cumulative cases: times series forecasting and machine learning models. *BMC Infect Dis.* 25 mai 2022;22(1):495.
 68. Schaffer AL, Dobbins TA, Pearson SA. Interrupted time series analysis using autoregressive integrated moving average (ARIMA) models: a guide for evaluating large-scale health interventions. *BMC Med Res Methodol.* 22 mars 2021;21(1):58.

69. Demongeot J, Oshinubi K, Rachdi M, Hobbad L, Alahiane M, Iggui S, et al. The application of ARIMA model to analyze COVID-19 incidence pattern in several countries. *J Math Comput Sci.* 22 nov 2021;12(0):Article ID 10.
70. Anastassopoulou C, Russo L, Tsakris A, Siettos C. Data-based analysis, modelling and forecasting of the COVID-19 outbreak. *PloS One.* 2020;15(3):e0230405.
71. Zhang X, Liu Y, Yang M, Zhang T, Young AA, Li X. Comparative study of four time series methods in forecasting typhoid fever incidence in China. *PloS One.* 2013;8(5):e63116.
72. Tuppin P, de Roquefeuil L, Weill A, Ricordeau P, Merlière Y. French national health insurance information system and the permanent beneficiaries sample. *Rev Epidemiol Sante Publique.* août 2010;58(4):286-90.
73. Bezin J, Duong M, Lassalle R, Droz C, Pariente A, Blin P, et al. The national healthcare system claims databases in France, SNIIRAM and EGB: Powerful tools for pharmacoepidemiology. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* août 2017;26(8):954-62.
74. Scailteux LM, Droitcourt C, Balusson F, Nowak E, Kerbrat S, Dupuy A, et al. French administrative health care database (SNDS): The value of its enrichment. *Therapies.* 1 avr 2019;74(2):215-23.
75. Pigeot I, Tahden M, Zampatis D, Watson D, Forssen U, Kollhorst B. Worldwide Availability of Pharmacoepidemiological Databases. In 2021. p. 15-53.
76. Bégau B, Costagliola D. Rapport sur la surveillance et la promotion du bon usage du médicament en France [Internet]. 2013 p. 57. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_Begaud_Costagliola.pdf
77. Haute Autorité de Santé. Études en vie réelle pour l'évaluation des médicaments et dispositifs médicaux [Internet]. 2021. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-06/guide_etude_en_vie_reelle_medicaments__dm.pdf
78. Moulis G, Lapeyre-Mestre M, Palmaro A, Pugnet G, Montastruc JL, Sailler L. French health insurance databases: What interest for medical research? *Rev Med Interne.* juin 2015;36(6):411-7.
79. Tuppin P, Rudant J, Constantinou P, Gastaldi-Ménager C, Rachas A, de Roquefeuil L, et al. Value of a national administrative database to guide public decisions: From the système

- national d'information interrégimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM) to the système national des données de santé (SNDS) in France. *Rev Epidemiol Sante Publique*. oct 2017;65 Suppl 4:S149-67.
80. Clarke JM, Majeed A, Beaney T. Measuring the impact of covid-19. *BMJ*. 19 mai 2021;373:n1239.
 81. Del Rio C, Collins LF, Malani P. Long-term Health Consequences of COVID-19. *JAMA*. 3 nov 2020;324(17):1723-4.
 82. Goedecke T, Morales DR, Pacurariu A, Kurz X. Measuring the impact of medicines regulatory interventions - Systematic review and methodological considerations. *Br J Clin Pharmacol*. mars 2018;84(3):419-33.
 83. Hedenmalm K, Blake K, Donegan K, Macia MA, Gil M, Williams J, et al. A European multicentre drug utilisation study of the impact of regulatory measures on prescribing of codeine for pain in children. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. août 2019;28(8):1086-96.
 84. Cook T, Campbell DT. *Quasi-experimentation: design and analysis issues for field settings*. Houghton Mifflin Company. Boston, MA; 1979.
 85. Zhang F, Wagner AK, Soumerai SB, Ross-Degnan D. Methods for estimating confidence intervals in interrupted time series analyses of health interventions. *J Clin Epidemiol*. févr 2009;62(2):143-8.
 86. Wagner AK, Soumerai SB, Zhang F, Ross-Degnan D. Segmented regression analysis of interrupted time series studies in medication use research. *J Clin Pharm Ther*. août 2002;27(4):299-309.
 87. Casella G, Berger RL. *Statistical Inference - Chapter 12 : Regression models*. Cengage Learning; 2021. 690 p.
 88. Fretheim A, Soumerai SB, Zhang F, Oxman AD, Ross-Degnan D. Interrupted time-series analysis yielded an effect estimate concordant with the cluster-randomized controlled trial result. *J Clin Epidemiol*. août 2013;66(8):883-7.
 89. FranceAgriMer. L'impact de la crise de la COVID-19 sur la consommation alimentaire en France : parenthèse, accélérateur ou élément de rupture de tendances ? [Internet]. 2020 sept [cité 3 janv 2022]. Disponible sur: https://www.franceagrimer.fr/fam/content/download/65172/document/15_CONSO%20COVID%20Impact%20tendances_vf.pdf?version=4

90. Aboulatta L, Peymani P, Vaccaro C, Leong C, Kowalec K, Delaney J, et al. Drug utilization patterns before and during COVID-19 pandemic in Manitoba, Canada: A population-based study. *PloS One*. 2022;17(11):e0278072.
91. Livori AC, Lukose D, Bell JS, Webb GI, Ilomäki J. Did Australia's COVID-19 restrictions impact statin incidence, prevalence or adherence? *Curr Probl Cardiol*. 28 déc 2022;101576.
92. Enners S, Gradl G, Kieble M, Böhm M, Laufs U, Schulz M. Utilization of drugs with reports on potential efficacy or harm on COVID-19 before, during, and after the first pandemic wave. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. nov 2021;30(11):1493-503.
93. Benistand P, Vorilhon P, Laporte C, Bouillon-Minois JB, Brousse G, Bagheri R, et al. Effect of the COVID-19 pandemic on the psychotropic drug consumption. *Front Psychiatry*. 2022;13:1020023.
94. Hirschtritt ME, Slama N, Sterling SA, Olfson M, Iturralde E. Psychotropic medication prescribing during the COVID-19 pandemic. *Medicine (Baltimore)*. 29 oct 2021;100(43):e27664.
95. Weill A, Drouin J, Cuenot F, Dray-Spira R, Zureik M. Usage des médicaments de ville en France durant l'épidémie de la Covid-19 – point de situation après les 8 semaines de confinement et une semaine de post-confinement (jusqu'au 17 mai 2020). Etude pharmaco-épidémiologique à partir des données de remboursement du SNDS. Saint-Denis: Groupement d'intérêt scientifique (GIS) EPIPHARE - ANSM-CNAM; 2020 juin p. 324. Report No.: Rapport 3.
96. Baudry A, Mariet AS, Benzenine E, Crespy V, Bernard C, Morgant MC, et al. Cardiovascular Surgical Emergencies in France, before, during and after the First Lockdown for COVID-19 in 2020: A Comparative Nationwide Retrospective Cohort Study. *Life Basel Switz*. 16 nov 2021;11(11):1245.
97. Halliday BP, Wassall R, Lota AS, Khalique Z, Gregson J, Newsome S, et al. Withdrawal of pharmacological treatment for heart failure in patients with recovered dilated cardiomyopathy (TRED-HF): an open-label, pilot, randomised trial. *Lancet Lond Engl*. 5 janv 2019;393(10166):61-73.
98. Ho PM, Peterson ED, Wang L, Magid DJ, Fihn SD, Larsen GC, et al. Incidence of death and acute myocardial infarction associated with stopping clopidogrel after acute coronary syndrome. *JAMA*. 6 févr 2008;299(5):532-9.

99. Carlberg B. What do we know about the risks of stopping antihypertensive treatment? *J Hypertens.* juill 2014;32(7):1400-1.
100. Pechmajou L, Marijon E, Perrot D, Jouven X, Karam N. Arrêt cardiaque extrahospitalier et pandémie de la COVID-19. *Ann Cardiol Angeiol (Paris).* déc 2020;69(6):365-9.
101. Savioli G, Ceresa IF, Novelli V, Ricevuti G, Bressan MA, Oddone E. How the coronavirus disease 2019 pandemic changed the patterns of healthcare utilization by geriatric patients and the crowding: a call to action for effective solutions to the access block. *Intern Emerg Med.* mars 2022;17(2):503-14.
102. Sandhu P, Shah AB, Ahmad FB, Kerr J, Demeke HB, Graeden E, et al. Emergency Department and Intensive Care Unit Overcrowding and Ventilator Shortages in US Hospitals During the COVID-19 Pandemic, 2020-2021. *Public Health Rep Wash DC* 1974. 2022;137(4):796-802.
103. Mathieu C, Pambrun E, Bénard-Larivière A, Noize P, Faillie JL, Bezin J, et al. Impact of the COVID-19 pandemic and its control measures on cardiovascular and antidiabetic drugs use in France in 2020: a nationwide repeated cohort study. *Eur J Epidemiol.* oct 2022;37(10):1049-59.
104. Breekveldt-Postma NS, Penning-van Beest FJA, Siiskonen SJ, Falvey H, Vincze G, Klungel OH, et al. The effect of discontinuation of antihypertensives on the risk of acute myocardial infarction and stroke. *Curr Med Res Opin.* janv 2008;24(1):121-7.
105. Alharbi FF, Souverein PC, de Groot MC, Maitland-van der Zee AH, de Boer A, Klungel OH. Risk of acute myocardial infarction after discontinuation of antihypertensive agents: a case-control study. *J Hum Hypertens.* août 2017;31(8):537-44.
106. van der Wardt V, Harrison JK, Welsh T, Conroy S, Gladman J. Withdrawal of antihypertensive medication: a systematic review. *J Hypertens.* sept 2017;35(9):1742-9.
107. Jongstra S, Harrison JK, Quinn TJ, Richard E. Antihypertensive withdrawal for the prevention of cognitive decline. *Cochrane Database Syst Rev.* 1 nov 2016;2016(11):CD011971.
108. Crisafulli S, Luxi N, Coppini R, Capuano A, Scavone C, Zinzi A, et al. Anti-hypertensive drugs deprescribing: an updated systematic review of clinical trials. *BMC Fam Pract.* 20 oct 2021;22(1):208.
109. Reeve E, Jordan V, Thompson W, Sawan M, Todd A, Gammie TM, et al. Withdrawal of

- antihypertensive drugs in older people. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2020 [cité 5 janv 2023];(6). Disponible sur: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD012572.pub2/full>
110. Haute Autorité de Santé. Prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte [Internet]. Haute Autorité de Santé. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2059286/fr/prise-en-charge-de-l-hypertension-arterielle-de-l-adulte
111. Assurance Maladie Française. La rémunération sur objectifs de santé publique (Rosp) [Internet]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/medecin/exercice-liberal/remuneration/remuneration-objectifs>
112. Burnier M, Egan BM. Adherence in Hypertension. *Circ Res*. 29 mars 2019;124(7):1124-40.
113. Mafham MM, Spata E, Goldacre R, Gair D, Curnow P, Bray M, et al. COVID-19 pandemic and admission rates for and management of acute coronary syndromes in England. *Lancet Lond Engl*. 8 août 2020;396(10248):381-9.
114. Metzler B, Siostrzonek P, Binder RK, Bauer A, Reinstadler SJ. Decline of acute coronary syndrome admissions in Austria since the outbreak of COVID-19: the pandemic response causes cardiac collateral damage. *Eur Heart J*. 14 mai 2020;41(19):1852-3.
115. Solomon MD, McNulty EJ, Rana JS, Leong TK, Lee C, Sung SH, et al. The Covid-19 Pandemic and the Incidence of Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 13 août 2020;383(7):691-3.
116. Weisfeldt ML, Everson-Stewart S, Sitlani C, Rea T, Aufderheide TP, Atkins DL, et al. Ventricular tachyarrhythmias after cardiac arrest in public versus at home. *N Engl J Med*. 27 janv 2011;364(4):313-21.
117. Karam N, Marijon E, Dumas F, Offredo L, Beganton F, Bougouin W, et al. Characteristics and outcomes of out-of-hospital sudden cardiac arrest according to the time of occurrence. *Resuscitation*. juill 2017;116:16-21.
118. DeFilippis EM, Ranard LS, Berg DD. Cardiopulmonary Resuscitation During the COVID-19 Pandemic: A View From Trainees on the Front Line. *Circulation*. 9 juin 2020;141(23):1833-5.
119. Perkins GD, Morley PT, Nolan JP, Soar J, Berg K, Olasveengen T, et al. International Liaison Committee on Resuscitation: COVID-19 consensus on science, treatment

- recommendations and task force insights. *Resuscitation*. juin 2020;151:145-7.
120. Marijon E, Karam N, Jost D, Perrot D, Frattini B, Derkenne C, et al. Out-of-hospital cardiac arrest during the COVID-19 pandemic in Paris, France: a population-based, observational study. *Lancet Public Health*. août 2020;5(8):e437-43.
121. Bollmann A, Hohenstein S, Meier-Hellmann A, Kuhlen R, Hindricks G, on behalf of Helios hospitals G. Emergency hospital admissions and interventional treatments for heart failure and cardiac arrhythmias in Germany during the Covid-19 outbreak: insights from the German-wide Helios hospital network. *Eur Heart J - Qual Care Clin Outcomes*. 1 juill 2020;6(3):221-2.
122. Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques. Études et Résultats : Recours à la vaccination contre le Covid-19 : de fortes disparités sociales [Internet]. 2022 févr. Report No.: 1222. Disponible sur: <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/sites/default/files/2022-02/er1222.pdf>
123. Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques. L'EDP-Santé : enrichissement de l'échantillon démographique permanent par les données du système national des données de santé (SNDS) [Internet]. 2023. Disponible sur: <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/sources-outils-et-enquetes/ledp-sante-enrichissement-de-lechantillon-demographique-permanent-par>

ANNEXES

Publications, rapports pour les organismes publics, autres travaux, et formations enseignées

Publications et communications issues du travail de thèse

Publications

Mathieu C, Pambrun E, Bénard-Larivière A, Noize P, Faillie J-L, Bezin J, Pariente A. Impact of the COVID-19 pandemic and its control measures on cardiovascular and antidiabetic drugs use in France in 2020: a nationwide repeated cohort study. *Eur J Epidemiol.* 2022 Sep 21;1-11. doi: 10.1007/s10654-022-00912-2.

Mathieu C, Bezin J, Pariente A. Impact of COVID-19 epidemic on antihypertensive drug treatment disruptions: results from a nationwide interrupted time-series analysis. (*Article soumis, en révision*)

Mathieu C, Bezin J, Pariente A. Effect of the COVID-19 epidemic on the association between antihypertensive treatment interruption and the risk of major cardiovascular event in France: a nationwide cohort study (*Article soumis*)

Communications orales

Bezin J, Mathieu C, Pambrun E, Benard-Larivière A, Noize P, Tournier M, Faillie JL, Pariente A. Use of cardiovascular and antidiabetic drugs during COVID19 epidemic in France. *Congrès de l'International Society for PharmacoEpidemiology (ISPE) (23-25 août 2021, Virtual)*

Communications affichées

Mathieu C, Pambrun E, Benard-Larivière A, Noize P, Faillie JL, Bezin J, Pariente A. Impact of the COVID-19 pandemic on cardiovascular and antidiabetic drug prevention in France in 2020: a nationwide repeated cohort study. *25^{ème} congrès de la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique (SFPT) (14-16 juin 2022, Lille)*

Autres publications

Mathieu C, Joly P, Jacqmin-Gadda H, Wanneveich M, Bégau B, Pariente A. Patterns of Benzodiazepine Use and Excess Risk of All-Cause Mortality in the Elderly: A Nationwide Cohort Study. *Drug Saf.* 2021 Jan;44(1):53-62. doi: 10.1007/s40264-020-00992-7.

Bezin J, Gouverneur A, Pénichon M, **Mathieu C**, Garrel, Hillaire-Buys D, Pariente A, Faillie J-L. GLP-1 Receptor Agonists and the Risk of Thyroid Cancer. *Diabetes Care*. 2022 Nov 10; dc221148. doi: 10.2337/dc22-1148.

Perino J, Tournier M, **Mathieu C**, Letinier L, Peyré A, Perret G, Pereira E, Fourier-Réglat A, Pollet C, Fatseas M, Tzourio C, Daveluy A. Psychoactive substance use among students: A cross-sectional analysis. *Fundam Clin Pharmacol*. 2022 Oct;36(5):908-914. doi: 10.1111/fcp.12771.

Spini A, Gini R, Rosellini P, Singier A, Bellan C, Pascucci A, Leoncini L, **Mathieu C**, Martellucci I, Furiesi F, Giorgi S, Donnini S, Roberto G, Ziche M, Salvo F. First-Line Pharmacotherapies and Survival among Patients Diagnosed with Non-Resectable NSCLC: A Real-Life Setting Study with Gender Prospective. *Cancers*. 2021; 13(23):6129. doi: 10.3390/cancers13236129

Jacqmin-Gadda H, Guillet F, **Mathieu C**, Helmer C, Pariente A, Joly P. Impact of benzodiazepine consumption reduction on future burden of dementia. *Sci Rep*. 2020 Sep 4;10(1):14666. doi: 10.1038/s41598-020-71482-0.

Pujade I, Perino J, **Mathieu C**, Arnaud M, Raschi E, Gatti M, Bezin J, Salvo F. Risk of bradyarrhythmia related to ticagrelor: A systematic review and meta-analysis. *Pharmacol Res*. 2020 Oct;160:105089. doi: 10.1016/j.phrs.2020.105089.

Rapports pour les organismes publics

CRPV de Bordeaux, CRPV de Marseille, CRPV de Toulouse, CRPV de Strasbourg. Étude et description des cas notifiés d'effets indésirables liés au vaccin Comirnaty (Pfizer/BioNtech) sur la période du 26/03/2021 au 01/04/2021. *Rapport d'analyse statistique remis à l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé dans le cadre du Rapport n°12. Avril 2021.*

CRPV de Bordeaux, CRPV de Marseille, CRPV de Toulouse, CRPV de Strasbourg. Étude et description des cas notifiés d'effets indésirables liés au vaccin Comirnaty (Pfizer/BioNtech) sur la période du 15/04/2021 au 29/04/2021. *Rapport d'analyse statistique remis à l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé dans le cadre du Rapport n°14. Mai 2021.*

CRPV de Bordeaux, CRPV de Marseille, CRPV de Toulouse, CRPV de Strasbourg. Étude et description des cas notifiés d'effets indésirables liés au vaccin Comirnaty (Pfizer/BioNtech) sur la période du 27/08/2021 au 11/11/2021. *Rapport d'analyse statistique remis à l'Agence*

Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé dans le cadre du Rapport n°19. Novembre 2021.

CRPV de Bordeaux, CRPV de Marseille, CRPV de Toulouse, CRPV de Strasbourg. Étude et description des cas notifiés d'effets indésirables liés au vaccin Comirnaty (Pfizer/BioNtech) sur la période du 12/11/2021 au 11/02/2022. *Rapport d'analyse statistique remis à l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé dans le cadre du Rapport n°20. Février 2022.*

Centre Académique de pharmaco-épidémiologie Drugs-Safe^R. Rapport sur l'utilisation des médicaments pour le traitement de maladies cardiovasculaires chroniques, du diabète et de maladies psychiatriques pendant l'épidémie COVID-19 : Axes cardiovasculaire et diabète. *Avril 2022.*

Autres travaux de pharmaco-épidémiologie

Tchassim B, **Mathieu C**, Pariente A, Rousselot N. Réalisation d'analyses statistiques sur l'impact de l'épidémie de COVID-19 sur l'utilisation des antibiotiques – Travaux dans le cadre d'une thèse d'exercice en médecine. *Septembre 2022.*

Formations enseignées

Enseignements dirigés sur les analyses statistiques de différents designs utilisés en pharmaco-épidémiologie. Master 2 de pharmaco-épidémiologie, Université de Bordeaux. *2019-2020, 2020-2021, 2021-2022 et 2022-2023 ; 57 heures d'enseignement.*

Enseignements dirigés d'épidémiologie. Licence Mathématiques et Informatique Appliquées aux Sciences Humaines et Sociales (MIASHS), Université de Bordeaux. *2019-2020 et 2020-2021 ; 30 heures d'enseignement.*

Enseignements dirigés d'analyses de données multidimensionnelles. Master 1 Santé Publique ; Master 2 Biostatistiques, ISPED, Université de Bordeaux. *2019-2020, 2020-2021 et 2021-2022 ; 30 heures d'enseignement.*

Enseignements dirigés d'informatique sur des logiciels de traitement de texte, de présentation, et tableur. DFGSM2, Université de Bordeaux. *2019-2020, 2020-2021 et 2021-2022 ; 40 heures d'enseignement.*

Introduction au logiciel SAS. Master 1 Santé Publique, ISPED, Université de Bordeaux. *2019-2020, 2020-2021 et 2021-2022 ; 27 heures d'enseignement.*

Introduction au logiciel R. UER Modélisation, UFR des sciences médicales, Université de Bordeaux. 2021-2022 ; 9 heures d'enseignement.

Introduction au logiciel R. INIT R, École d'été, ISPED, Université de Bordeaux. 2020-2021 ; 12 heures d'enseignement.

Encadrement de projet tutoré. Master 1 Santé Publique, ISPED, Université de Bordeaux. 2019-2020 ; 3 heures d'enseignement

Serment doctoral de l'intégrité scientifique

En présence de mes pairs,

Parvenu à l'issue de mon doctorat en Santé Publique, et ayant ainsi pratiqué, dans ma quête du savoir, l'exercice d'une recherche scientifique exigeante, en cultivant la rigueur intellectuelle, la réflexivité éthique et dans le respect des principes de l'intégrité scientifique, je m'engage, pour ce qui dépendra de moi, dans la suite de ma carrière professionnelle quel qu'en soit le secteur ou le domaine d'activité, à maintenir une conduite intègre dans mon rapport au savoir, mes méthodes et mes résultats.

Étude pharmaco-épidémiologique l'impact de l'épidémie de COVID-19 sur les traitements cardiovasculaires

Résumé : Depuis janvier 2020, la pandémie de COVID-19 a entraîné dans le monde entier la mise en place de mesures de contrôle épidémiques inédites et d'importantes modifications du mode de vie dictées par la nécessité de faire face aux vagues successives de la pandémie.

Le suivi quotidien de l'expansion de la pandémie et de l'efficacité de son contrôle a permis d'évaluer ses conséquences directes sur la santé en termes d'infections, d'hospitalisations, de décès, et à plus long terme d'impact sur l'espérance de vie. Des interrogations ont émergé concernant d'autres impacts de l'épidémie. Ainsi rapidement, une baisse importante du nombre d'hospitalisations pour accidents cardiovasculaires a été constatée pendant les périodes les plus strictes de restriction de la mobilité. Elle a fait craindre une diminution de l'accès aux soins liée à ces restrictions ou à l'embolisation du système de santé par l'épidémie elle-même. Des études publiées ont ensuite démontré que les conséquences sanitaires de la pandémie dépassaient largement les cas décomptés quotidiennement.

S'agissant des maladies cardiovasculaires, une des principales craintes concernant l'impact de la pandémie porte sur un retard de prise en charge ou sur une perte de la continuité des soins pour les patients déjà traités. Dans ces maladies pour lesquelles les traitements jouent un rôle préventif essentiel, l'optimisation et la permanence du traitement sont déterminantes en termes de risque de survenue d'événements.

Dans ce contexte, nous avons souhaité évaluer l'impact de la pandémie sur les traitements médicamenteux de prévention cardiovasculaire en France et avons cherché à en estimer les conséquences sanitaires. Nous avons ainsi utilisé les données issues du Système National des Données de Santé (SNDS).

Dans une première étude, nous avons étudié à l'aide d'analyses de séries chronologiques interrompues l'impact quantitatif potentiel de l'épidémie et des mesures associées sur les traitements cardiovasculaires. Nous avons ainsi mis en évidence un phénomène initial massif de stockage pour ces traitements précédant immédiatement le premier confinement. Par la suite, nous avons observé une diminution de l'utilisation de ces médicaments comparativement à l'attendu durant le premier confinement, avant un retour à un niveau habituel au cours des mois qui ont suivi. Par ailleurs, une augmentation des interruptions de traitement a été observée dès les premières semaines de l'épidémie, parallèlement à une baisse très importante des initiations de traitements, et ce quelle que soit la classe pharmacologique.

Dans une seconde étude, nous avons étudié, toujours à l'aide de séries chronologiques interrompues, l'impact qualitatif potentiel de l'épidémie et des mesures associées sur les traitements cardiovasculaires. Nous nous sommes pour cela intéressés aux interruptions de traitement concernant les médicaments antihypertenseurs et avons retrouvé des résultats rassurants. Malgré un excès du nombre d'interruptions d'antihypertenseurs, l'épidémie de COVID-19 semble n'avoir eu aucun impact significatif ni sur la fréquence de reprise ou de changement de traitement après une interruption, ni sur le délai entre l'interruption et la reprise du traitement après celle-ci. Les caractéristiques de la population ayant présenté des interruptions pendant l'épidémie ne semblaient en outre pas différentes de celles de la population ayant présenté des interruptions avant celle-ci, dans un contexte normal de prise en charge et d'accès aux soins.

Ces résultats étaient rassurants concernant l'impact potentiel que l'épidémie de COVID-19 et des mesures associées auraient pu avoir, via leurs conséquences sur les traitements médicamenteux, sur la santé cardiovasculaire, impact qui a été étudié dans la troisième étude menée dans cette thèse et dans lequel nous avons recherché, dans une étude de cohorte, une modification de l'effet des interruptions des antihypertenseurs liée à l'épidémie de COVID-19 et aux mesures associées.

Mots clés : pharmaco-épidémiologie, traitements cardiovasculaires, COVID-19, SNDS

Pharmacoepidemiological study of the COVID-19 epidemic's impact on cardiovascular treatments

Abstract: Since January 2020, the COVID-19 pandemic has led to unprecedented epidemic control measures and major lifestyle changes worldwide to cope with successive waves of the pandemic.

Daily monitoring of the pandemic's spread and the effectiveness of its control has made it possible to assess its direct consequences on health in terms of infections, hospitalisations, deaths and, in the longer term, its impact on life expectancy. Questions have emerged concerning other impacts of the epidemic. For example, a significant drop in the number of hospitalizations for cardiovascular accidents was quickly observed during the most stringent periods of mobility restrictions. This led to fears of reduced access to care due to these restrictions or the embolisation of the health system by the epidemic itself. Subsequently, published studies have shown that the health consequences of the pandemic far exceeded the daily case counts.

In the case of cardiovascular diseases, one of the main fears about the impact of the pandemic is a delay in treatment or a loss of continuity of care for patients already being treated. In these diseases, for which treatment plays an essential preventive role, the optimisation and continuity of treatment are decisive in terms of the risk of events occurring.

In this context, we wanted to assess the impact of the pandemic on cardiovascular preventive drug treatments in France and to estimate the health consequences. We used data from the French National Health Data System (SNDS).

In a first study, we investigated the potential quantitative impact of the epidemic and associated measures on cardiovascular treatments by means of interrupted time series analyses. We found an initial massive stockpiling of these treatments immediately preceding the first lockdown. Subsequently, we observed a decrease in the use of these drugs compared to what was expected during the first lockdown, before a return to a usual level in the months that followed. Furthermore, an increase in treatment interruptions was observed from the first weeks of the epidemic, in parallel with a very significant decrease in treatment initiations, regardless of the pharmacological class.

In a second study, we investigated the potential qualitative impact of the epidemic and associated measures on cardiovascular treatments, again using interrupted time series. For this purpose, we looked at treatment interruptions for antihypertensive drugs and found reassuring results. Despite an excess in the number of interruptions of antihypertensive drugs, the COVID-19 epidemic seems to have had no significant impact on the frequency of resumption or change of treatment after an interruption, nor on the time between the interruption and the resumption of treatment after it. Furthermore, the characteristics of the population that interrupted during the epidemic did not appear to differ from those of the population that interrupted before the epidemic, in a normal context of management and access to care.

These results were reassuring regarding the potential impact that the COVID-19 epidemic and associated measures might have had on cardiovascular health via their consequences on drug therapy, which was investigated in the third study conducted in this thesis, in which we looked for a modification of the effect of antihypertensive drug interruptions related to the COVID-19 epidemic and associated measures in a cohort study.

Keywords: pharmacoepidemiology, cardiovascular drugs, COVID-19, SNDS

Inserm U1219 Bordeaux Population Health Research Center

Équipe AHead "Assessing Health in a Digitalizing real-world setting: pharmacoepi and beyond"
Université de Bordeaux, service de Pharmacologie Médicale – 146 rue Léo Saignat – 33000 Bordeaux, France